

# Psoriasis pustulosa asociada a inhibidores BRAF para el tratamiento del melanoma metastásico

CANTUDO-CUENCA MR<sup>1</sup>, SÁNCHEZ-ARGAIZ MC<sup>1</sup>, CANTUDO-CUENCA MD<sup>2</sup>, MORA-MORA MA<sup>1</sup>

1 Servicio de Farmacia. Hospital San Agustín. Linares. Área de Gestión Sanitaria Norte de Jaén (España)

2 Servicio de Farmacia. Hospital San Juan de Dios. Sevilla (España)

Fecha de recepción: 13/12/2018 - Fecha de aceptación: 13/01/2019

## RESUMEN

La inhibición dirigida de BRAF con vemurafenib y dabrafenib ha demostrado ser una opción de tratamiento del melanoma metastásico con mutación BRAF-V600E. Sin embargo, los eventos adversos cutáneos son frecuentes con los inhibidores de BRAF, siendo la psoriasis una complicación rara. Presentamos un caso de psoriasis pustulosa palmoplantar en un hombre adulto con melanoma metastásico tratado con ambos inhibidores de BRAF, de forma secuencial. Fue incluso nece-

sario el tratamiento con corticoides sistémicos y apremilast para controlar la sintomatología. Hasta la fecha, sólo se ha descrito en la literatura un caso de psoriasis asociada a dabrafenib. Postulamos que la elevación del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y la activación paradójica de la vía de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK) debido a la inhibición de BRAF pueden ser responsables de este caso. Se necesitan más estudios para dilucidar más a fondo los mecanismos inmunopatógenos detrás de este evento adverso.

Palabras clave: **BRAF kinasas, melanoma, psoriasis, reacciones adversas.**

## *Pustular psoriasis with BRAF inhibitors to treat metastatic melanoma*

### SUMMARY

Targeted BRAF inhibition with vemurafenib and dabrafenib has proven to be a useful tool in the treatment of metastatic melanoma with BRAF-V600E mutation. While cutaneous adverse events are prevalent with BRAF inhibition, psoriasis is a

rare complication. We report a case of palmoplantar pustular psoriasis in an adult man with metastatic melanoma treated with both BRAF inhibitors, sequentially. Systemic corticosteroids and apremilast were required to control symptomatology. To date, a case has been

described in the literature of psoriasis associated with dabrafenib. We postulate that the elevation of tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) and the paradoxical activation of the mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway due to BRAF inhibition may be responsible for this case. More studies are needed to further elucidate the immunopathogenic mechanisms behind this adverse event.

Key Words: **BRAF kinases, melanoma, psoriasis, drug related side effects and adverse reactions.**

## INTRODUCCIÓN

La serina-treonina proteína quinasa BRAF es una enzima que se encuentra mutada en el 40%-60% de los melanomas<sup>1</sup>. La mutación más predominante implica la sustitución de una valina por ácido glutámico en la posición 600<sup>2</sup>. En los últimos años, la proteína BRAF mutada en V600E se ha convertido en un blanco para el desarrollo de terapias moleculares dirigidas, desarrollándose inhibidores específicos, como el vemurafenib y el dabrafenib, indicados para el tratamiento del melanoma no resecable o metastásico con dicha mutación. La combinación de los inhibidores BRAF con inhibidores MEK (cobimetinib y trametinib, respectivamente) ha demostrado superioridad frente a la monoterapia de los primeros<sup>3,4</sup>.

Se han descrito frecuentes efectos adversos cutáneos con estos fármacos tales como prurito, fotosensibilidad, trastornos de la queratinización, alopecia, síndrome mano-pie, queratoacantoma, carcinoma cutáneo de células esca-

mosas, entre otros<sup>5,6</sup>. A propósito de una reacción adversa dermatológica rara presentamos el siguiente caso.

## DESCRIPCIÓN DEL CASO

Varón de 61 años de edad con melanoma metastásico estadio IV con mutación BRAF V600 positiva y afectación intraabdominal, ganglionar y hepática; origen primario desconocido. Inicia terapia dirigida combinada de vemurafenib 960 mg (4 comprimidos de 240 mg) dos veces al día y cobimetinib 60 mg (3 comprimidos de 20 mg) una vez al día en un ciclo de 28 días (21 días de tratamiento, seguidos de un descanso de 7 días). Tras un mes de tratamiento el paciente presentó cansancio, artralgia, erupción cutánea generalizada y escozor de varios días de evolución, síntomas que se resolvieron a la semana de tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINES), antihistamínicos y corticoides orales. Tres meses después aparecieron lesiones dérmicas puntiformes rojizas en miembros inferiores, con buena evolución tras tratamiento.

Al mes de iniciar la terapia dirigida acude a Urgencias por aparición 10 días antes de lesiones pustulosas palmo-plantares hemorrágicas y no pruriginosas. En ambos oídos presenta lesiones costrosas, así como descamación y eritemas en glúteos. Al ingreso hospitalario, se toma cultivo de una lesión pustulosa y se efectúa biopsia punch de 4 mm de una pústula. Ante los hallazgos clínicos e histopatológicos, se diagnostica de psoriasis pustulosa asociada a fármacos. Tras decisión conjunta con Oncología y Dermatología se suspende la terapia dirigida para el melanoma y se inicia corticoide oral y tópico, y acitretina, con buena respuesta cutánea tras cinco días procediendo al alta hospitalaria. A las dos semanas inicia dabrafenib 150 mg (2 cápsulas de 75 mg) dos veces al día y trametinib 2 mg una vez al día, manteniendo el mismo tratamiento farmacológico para la psoriasis.

Al inicio se mantiene asintomático, reapareciendo a los dos meses las lesiones pustulosas en manos y pies, por lo que se decide un descanso terapéutico de dos semanas. Ante la escasa mejoría, Dermatología inicia tratamiento específico para la psoriasis pustulosa con apremilast, con adecuada evolución clínica. Tres meses después, tras confirmar progresión de la enfermedad con múltiples metástasis, se indica nivolumab y se suspende apremilast.

Este caso se ha notificado al Centro de Farmacovigilancia correspondiente.

## DISCUSIÓN

Las toxicidades cutáneas son los efectos adversos más frecuentes de vemurafenib y dabrafenib, que ocurren en una proporción significativa de pacientes con melanoma metastásico que reciben estos inhibidores BRAF<sup>3-6</sup>. Desde su comercialización se han documentado numerosas reacciones dermatológicas graves como papilomas verrugosos, eritrodisestesia palmoplantar, queratoacantomas, carcinomas de células escamosas, alteraciones foliculares, etc.<sup>5,6</sup>

En la mayoría de los casos, las lesiones cutáneas mejoran de forma espontánea o tras el tratamiento con AINES o corticoides orales y/o tópicos; generalmente no siendo necesaria la modificación o discontinuación de la terapia dirigida contra el melanoma. Sin embargo, en ocasiones la intensidad y/o gravedad de la clínica obliga a reducir la dosis del inhibidor BRAF o incluso a suspenderlo<sup>6</sup>, como es nuestro caso.

Hasta la fecha sólo se ha reportado un caso de psoriasis pustulosa asociada a inhibidores BRAF, en concreto, en un paciente con adenocarcinoma de pulmón con mutación BRAF V600E tratado con dabrafenib<sup>7</sup>.

Se desconoce con exactitud el mecanismo por el cual los inhibidores BRAF producen psoriasis. Estudios recientes han demostrado que estos fármacos aumentan los niveles de TNF- $\alpha$ , IFN-c y CCL4, debido a la inducción de la respuesta inmune contra las células tumorales<sup>8</sup>. La elevación de TNF- $\alpha$ , podría ser responsable del desarrollo y/o exacer-

bación de la psoriasis. Otra explicación plausible estaría relacionada con la activación paradójica por los inhibidores BRAF de la ruta MAPK a través de CRAF y la formación de dímeros RAF en neoplasias y células con BRAF tipo salvaje<sup>9</sup>. Esta activación ha sido propuesta como el mecanismo responsable del desarrollo de carcinomas de células escamosas y queratoacantomas observados con inhibidores BRAF<sup>5,9</sup>. Curiosamente, la hiperactividad de MAPK, específicamente de p38 MAPK, también se ha relacionado con la patogénesis de la psoriasis<sup>10</sup>. En base a esto, es razonable postular que la activación de MAPK también puede haber jugado un papel en el desarrollo de psoriasis en nuestro paciente. Ambos mecanismos no son mutuamente excluyentes, y el inicio de la psoriasis pustulosa en este caso puede deberse a una combinación del efecto de los niveles elevados de TNF- $\alpha$  y al aumento de la activación de la vía MAPK.

Concluimos que, aunque hay numerosos casos publicados de reacciones adversas cutáneas por inhibidores BRAF, este es el primer caso de psoriasis pustulosa asociada a estos fármacos en paciente con melanoma metastásico. Son necesarios más estudios que aporten datos consistentes sobre la seguridad de los inhibidores BRAF y el mecanismo de desarrollo de las distintas reacciones adversas cutáneas.

*Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.*

## BIBLIOGRAFÍA

1. Platz A, Egyhazi S, Ringborg U, Hansson J. Human cutaneous melanoma; a review of NRAS and BRAF mutation frequencies in relation to histogenetic subclass and body site. *Mol Oncol*. 2008;1(4):395-405.
2. Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature*. 2002;417(6892):949-54.
3. Long GV, Flaherty KT, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, et al. Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E/K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study. *Ann Oncol*. 2017;28(7):1631-39.
4. Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, Atkinson V, Liskay G, Maio M, et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med*. 2014;371(20):1867-76.
5. Carlos G, Anforth R, Clements A, Menzies AM, Carlino MS, Chou S, et al. Cutaneous toxic effects of BRAF inhibitors alone and in combination with MEK inhibitors for metastatic melanoma. *JAMA Dermatol*. 2015;151(10):1103-9.
6. Welsh SJ, Corrie PG. Management of BRAF and MEK inhibitor toxicities in patients with metastatic melanoma. *Ther Adv Med Oncol*. 2015;7(2):122-136.
7. Fawaz B, Dickson L, Menter A. Pustular psoriasis eruption with dabrafenib, a BRAF inhibitor. *J Dermatolog Treat*. 2016;27(5):418-21.
8. Wilmott JS, Haydu LE, Menzies AM, Lum T, Hyman J, Thompson JF, et al. Dynamics of chemokine, cytokine, and growth factor serum levels in BRAF-mutant melanoma patients during BRAF inhibitor treatment. *J Immunol*. 2014;192(5):2505-13.
9. Poulidakos PI, Zhang C, Bollag G, Shokat KM, Rosen N. RAF inhibitors transactivate RAF dimers and ERK signalling in cells with wild-type BRAF. *Nature*. 2010;464(7287):427-30.
10. Mavropoulos A, Rigopoulou EI, Liaskos C, Bogdanos DP, Sakkas LI. The role of p38 MAPK in the aetiopathogenesis of psoriasis and psoriatic arthritis. *Clin Dev Immunol*. 2013;2013:569751.