

Efectos secundarios del tratamiento de melanoma metastásico con dabrafenib y trametinib: uveítis anterior aguda

Irene Temblador-Barba^a, Manuel Toribio-García^a, Víctor Amezcua-Hernández^b, Antonio Espejo-González^a

^a Servicio de Oftalmología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Complejo Hospitalario Granada, España.

^b Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Complejo Hospitalario Granada, España.

Recibido: 24 de abril de 2018.

Aceptado: 10 de mayo de 2018.

Correspondencia

Dra. Irene Temblador Barba
Hospital Universitario Virgen de las Nieves
Complejo Hospitalario Granada
Avenida de las Fuerzas Armadas, 2.
18014 Granada, España
Tel. 95-802-0142
irenetemblador@gmail.com

Oftalmol Clin Exp (ISSN 1851-2658)
2018; 11(3): 90-94.

Resumen

Objetivo: Describir un caso de uveítis anterior aguda secundaria al tratamiento del melanoma metastásico con dabrafenib y trametinib.

Caso clínico: Se presenta el caso de un paciente varón de 49 años con melanoma cutáneo metastásico en tratamiento durante aproximadamente un año con dabrafenib (inhibidor B-RAF) y trametinib (inhibidor MEK), que actúan ambos en la vía MAPK y que sufre como efecto secundario a la medicación una uveítis anterior aguda bilateral. Con tratamiento midriático y corticoideo tópico se controla la patología ocular. Se obtuvo una buena respuesta con una recuperación de la agudeza visual casi completa en ambos ojos, quedaron como secuela sinequias posteriores y se pautaron revisiones oculares periódicas.

Conclusión: Este tipo de tratamiento puede tener como efecto secundario uveítis anterior aguda no granulomatosa, vitritis, panuveítis, desprendimientos serosos de retina y alteraciones coriorretinales. Aunque no siempre la interrupción del tratamiento conlleva mejoría clínica, no se ha descrito la aparición de uveítis solamente con dabrafenib. Aún así, hay que valorar beneficio/riesgo en cada caso en forma individual.

Palabras clave: melanoma metastásico, dabrafenib, trametinib, uveítis.

Secondary effects of treatment for metastatic melanoma with dabrafenib and trametinib: acute anterior uveitis

Abstract

Objective: To describe a case of acute anterior uveitis secondary to treatment for metastatic melanoma with dabrafenib and trametinib.

Case report: Report of a 49-year-old male patient with metastatic skin melanoma under therapy for approximately one year with dabrafenib (a B-RAF inhibitor) and trametinib (a MEK inhibitor). Since both agents exerted their action on the MAPK pathway, bilateral acute anterior uveitis developed as a side effect of medication. The ocular disorder was controlled by treatment with topical mydriatics and corticosteroids, which had good response, with an almost complete recovery of visual acuity in both eyes, though posterior synechiae remained as the sequelae, and regular ocular examinations were indicated.

Conclusions: This type of therapy may induce non-granulomatous acute anterior uveitis as a side effect, as well as vitritis, panuveitis, serous retinal detachments and chorioretinal disorders. Though treatment discontinuation fails to always lead to clinical improvement, no occurrence of uveitis with only dabrafenib therapy has been reported. However, the risk/benefit ratio should be considered in each case individually.

Keywords: metastatic melanoma, dabrafenib, trametinib, uveitis.

Efeitos secundários do tratamento de melanoma metastásico com dabrafenib e trametinib: uveíte anterior aguda

Resumo

Objetivo: Descrever um caso de uveíte anterior aguda secundária ao tratamento do melanoma metastásico com dabrafenib e trametinib.

Caso clínico: Apresenta-se o caso de um paciente homem de 49 anos com melanoma cutâneo metas-

tásico em tratamento durante aproximadamente um ano com dabrafenib (inibidor B-RAF) e trametinib (inibidor MEK). Ambos atuaram na via MAPK que, como efeito secundário à medicação, sofre uma uveíte anterior aguda bilateral. Com tratamento mi-driático e corticoide tópico se controlou a patologia ocular. Obteve-se uma boa resposta com uma recuperação quase completa da acuidade visual em ambos olhos que ficaram como sequela sinéquias posteriores e se pautaram revisões oculares periódicas.

Conclusões: Esse tipo de tratamento pode ter como efeito secundário uveíte anterior aguda não granulomatosa, vitrite, panuveíte, desprendimentos serosos de retina e alterações coriorretinianas. Embora não sempre a interrupção do tratamento implica melhora clínica, não tem se descrito a aparição de uveíte apenas com dabrafenib. Mesmo assim, é preciso valorar benefício/risco em cada caso individualmente.

Palavras chave: melanoma metastásico, dabrafenib, trametinib, uveíte.

Introducción

La vía MAPK (*mitogen-activated protein kinasa*) ejerce un papel importante en el desarrollo del melanoma. Actualmente, un tratamiento muy efectivo para actuar sobre el melanoma metastásico es la combinación de dabrafenib, inhibidor BRAF (B-raf), y trametinib, inhibidor MEK (*mitogen/extracellular signal-regulated kinase*)¹. Ambos medicamentos actúan sobre la vía MAPK, lo que permite aumentar la supervivencia de estos pacientes². Aún así, estos fármacos tienen efectos secundarios, por ejemplo, el desarrollo de uveítis con amplio espectro clínico³.

Caso clínico

Se presenta el caso de un paciente varón de 49 años con melanoma metastásico en tratamiento con una combinación de dabrafenib y trametinib durante 11 meses, que acudió a consulta por pérdida de visión y fotofobia bilateral. En la exploración, la agudeza visual (AV) fue 0,1 en ambos ojos (AO). En la lámpara de hendidura se observó tyndall 3+ y sinequias posteriores 360°

en AO. El fondo de ojo fue difícil de valorar por la reacción en cámara anterior e inflamación y, a pesar de no poder evaluarse con detalle, la retina se encontraba aplicada, sin ningún foco infeccioso ni se apreciaron otros signos patológicos. Se inició tratamiento con corticoides tópicos y ciclopléjico como midriático.

A los dos días de la primera visita se apreció que no había vitritis y se realizó una tomografía de coherencia óptica (OCT) de mácula y nervio

óptico (fig. 1), radiografía de tórax, Mantoux y serología; todos los resultados fueron normales.

A la semana se volvió a revisar al paciente y se apreció gran mejoría. Se siguió el tratamiento con pauta descendente y al mes, la AV fue 0,7 en ambos ojos. El resto de pruebas fueron normales, aunque quedaron sinequias posteriores como secuela (fig. 2). Dado que el paciente desarrolló cardiotoxicidad a la vez que apareció la uveítis, ambos efectos secundarios derivados del tra-

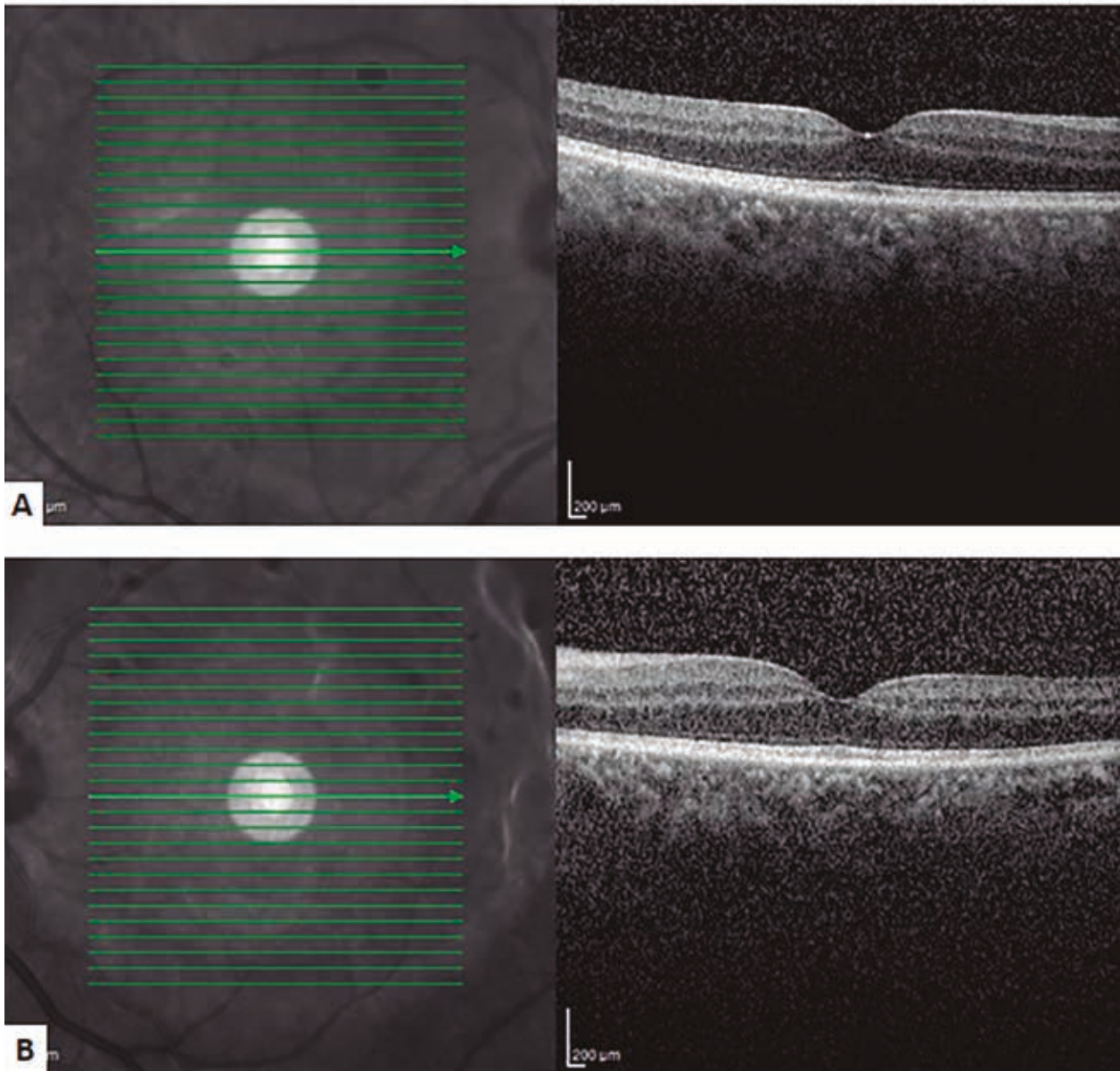


Figura 1. OCT de mácula de ojo derecho e izquierdo donde no se aprecian alteraciones.

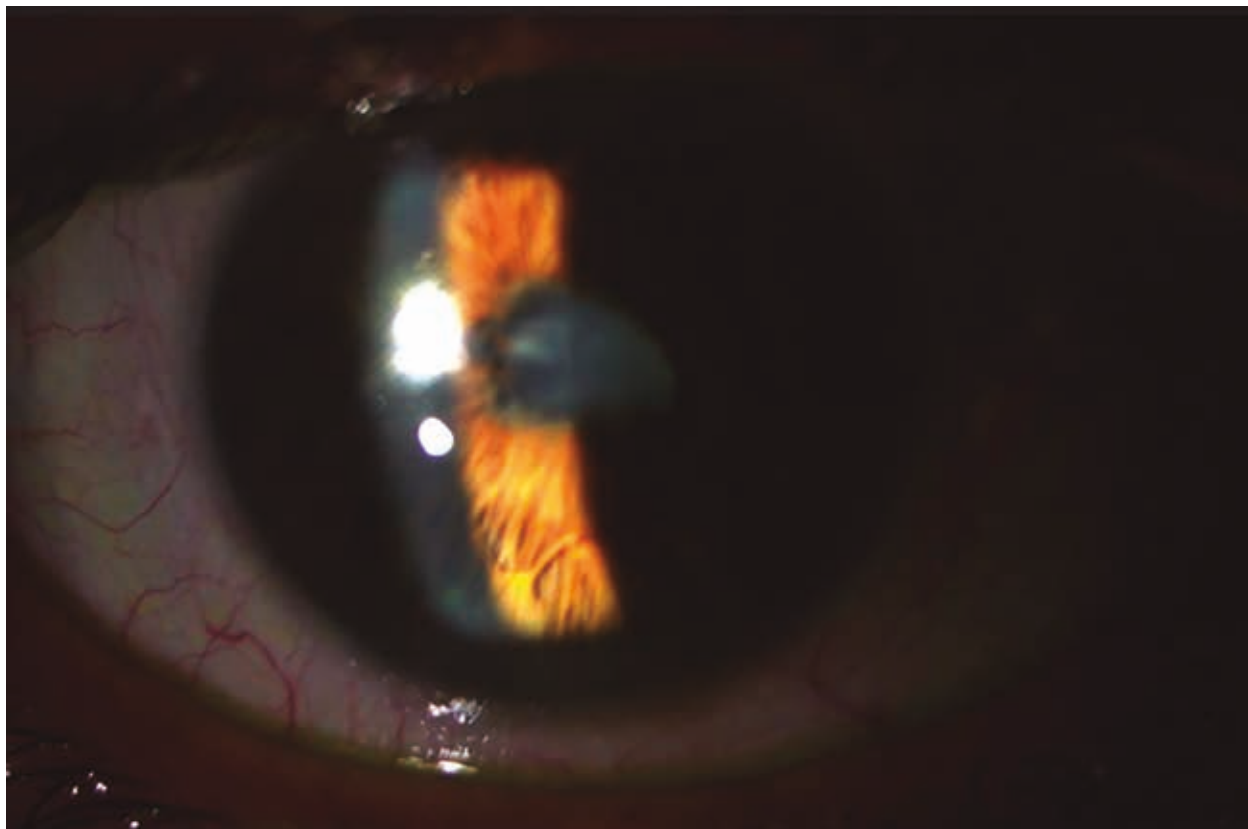


Figura 2. Se aprecian las sinequias posteriores pupilares en 360°.

metinib, el comité oncológico decidió bajar las dosis de ambos fármacos, ya que suelen administrarse juntos. Al no desaparecer la toxicidad, se decidió suspenderlos y se acordó sustituirlos por pembrolizumab. La tolerancia posterior fue buena, no se dieron más episodios de uveítis y la cardiotoxicidad desapareció. Aún así, 6 meses más tarde, por el avance de su enfermedad sistémica y empeoramiento de su estado general, el paciente falleció.

Discusión

Las uveítis son procesos inflamatorios generalmente infecciosos o autoinmunes cuya etiología

a veces puede ser tóxico-medicamentosa. Se ha descrito en varios estudios que los inhibidores de la vía MAPK son inductores de la aparición de uveítis por su mecanismo de acción³. La causa por la que producen estos efectos secundarios no está clara todavía, pero parece que la inhibición de la vía MAPK permite que haya una respuesta inflamatoria con la consiguiente rotura de la barrera hematorretinal⁴.

Dabrafenib y trametinib son inhibidores de la vía MAPK, la cual conduce finalmente a la proliferación de las células metastásicas y las mutaciones en los efectores de esa vía, como BRAF y MEK, conducen a una mayor supervivencia de estas células³. Los inhibidores de esta vía han sido investigados en numerosos

tipos de tumores, entre ellos, el melanoma⁵. El hecho de poder combinarlos es beneficioso para poder aumentar las tasas de respuesta, retrasar resistencias y reducir la posible toxicidad de los fármacos⁵.

Este tipo de tratamiento puede tener como efecto secundario uveítis anterior aguda no granulomatosa, vitritis, panuveítis, desprendimientos serosos de retina y alteraciones coriorretinales. En el caso de estas dos últimas manifestaciones, se han descrito sólo asociadas al uso de trametinib⁶⁻⁷. Se ha descrito también que las uveítis secundarias a estos fármacos en muchos casos evolucionan favorablemente con corticoides³. Aunque no siempre la interrupción del tratamiento conlleva mejoría clínica³, no se ha informado la aparición de uveítis anterior aguda con sólo trametinib y sí con el uso solamente de dabrafenib⁸⁻⁹. Aún así, hay que valorar beneficio/riesgo en cada caso individualmente. Además, se necesitan más estudios para identificar los pacientes de riesgo para desarrollar estos efectos secundarios y para poder estudiar con más profundidad la influencia de la vía MAPK en el desarrollo de uveítis.

Referencias

1. Menzies AM, Long GV, Murali R. Dabrafenib and its potential for the treatment of metastatic melanoma. *Drug Des Devel Ther* 2012; 6: 391-405.
2. Spain L, Julve M, Larkin J. Combination dabrafenib and trametinib in the management of advanced melanoma with BRAFV600 mutations. *Expert Opin Pharmacother* 2016; 17: 1031-8.
3. Draganova D, Kerger J, Caspers L, Willermain F. Severe bilateral panuveitis during melanoma treatment by dabrafenib and trametinib. *J Ophthalmic Inflamm Infect* 2015; 5: 17.
4. Huang W, Yang AH, Matsumoto D *et al*. PD0325901, a mitogen-activated protein kinase kinase inhibitor, produces ocular toxicity in a rabbit animal model of retinal vein occlusion. *J Ocul Pharmacol Ther* 2009; 25: 519-30.
5. Joshi L, Karydis A, Gemenetzi M, Shao EH, Taylor SR. Uveitis as a result of MAP Kinase pathway inhibition. *Case Rep Ophthalmol* 2013; 4: 279-82.
6. Schoenberger S., Kim SJ. Bilateral multifocal central serous-like chorioretinopathy due to MEK inhibition for metastatic cutaneous melanoma. *Case Rep Ophthalmol Med* 2013; 2013: 673796.
7. McCannel TA, Chmielowski B, Finn RS *et al*. Bilateral subfoveal neurosensory retinal detachment associated with MEK inhibitor use for metastatic cancer. *JAMA Ophthalmol* 2014; 132: 1005-9.
8. Taylor SC, Hrisomalos F, Linette GP, Rao PK. A case of recurrent bilateral uveitis independently associated with dabrafenib and pembrolizumab therapy. *Am J Ophthalmol Case Rep* 2016; 2: 23-5.
9. Fonollosa A, Vargas-Kelsh JG, Garay-Aramburu G, Saiz A, Zabalza-Estevéz I, Fernández R. Dabrafenib for cutaneous melanoma infiltrating the vitreous: regression of metastasis and occurrence of uveitis as a secondary effect. *J Ophthalmic Inflamm Infect* 2017; 7: 17.