

# Lesiones subcutáneas dolorosas en paciente con melanoma metastásico: un caso de paniculitis linfocítica asociado a vemurafenib

Felipe Benavente-Villegas<sup>1</sup> MD, Francisco Ferrando-Roca<sup>1</sup> MD, Raquel Dolz-Gaitón<sup>2</sup> MD, María Royo-Peiró<sup>3</sup> MD

Affiliations: <sup>1</sup>Department of Dermatology, Dermatologist, Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia, Spain, <sup>2</sup>Department of Pathology, Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia, Spain, <sup>3</sup>Department of Oncology, Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia, Spain

Corresponding Author: Benavente-Villegas Felipe, Dermatology Department, Hospital Universitario Doctor Peset, Avenida Gaspar Aguilar N° 90, 46017, Valencia, Spain, Email: felipecbv@gmail.com

## Abstract

Vemurafenib ha probado ser una herramienta útil en el tratamiento de melanoma metastásico con mutación BRAF-V600E. Los efectos adversos incluyen artralgias, fatiga y toxicidad cutánea, siendo infrecuente la paniculitis. Presentamos el caso de una paciente de 43 años con melanoma metastásico que desarrolla lesiones subcutáneas dolorosas en miembros inferiores y superiores, asociadas a clínica sistémica después de 2 semanas de inicio de tratamiento con Vemurafenib + Cobimetinib. La histología demostró paniculitis linfocitaria septal y lobulillar. La paciente tuvo mala tolerancia al tratamiento anti diana a dosis plenas, requiriendo su ajuste, generando una corticodependencia para controlar sintomatología, y que finalmente obligó a la discontinuación de la terapia dirigida contra melanoma.

A la fecha, se han descrito 29 casos en la literatura de paniculitis asociada a vemurafenib, siendo la mayoría paniculitis neutrofilicas con adecuado control de sintomatología asociando antiinflamatorios no esteroideos y/o corticoides orales sin requerir en su mayoría modificación de la terapia contra melanoma; sin embargo hay que tener presente que pueden haber casos con mala evolución que obligan a la reducción de dosis de vemurafenib y discontinuar el tratamiento, como ha ocurrido en nuestro reporte.

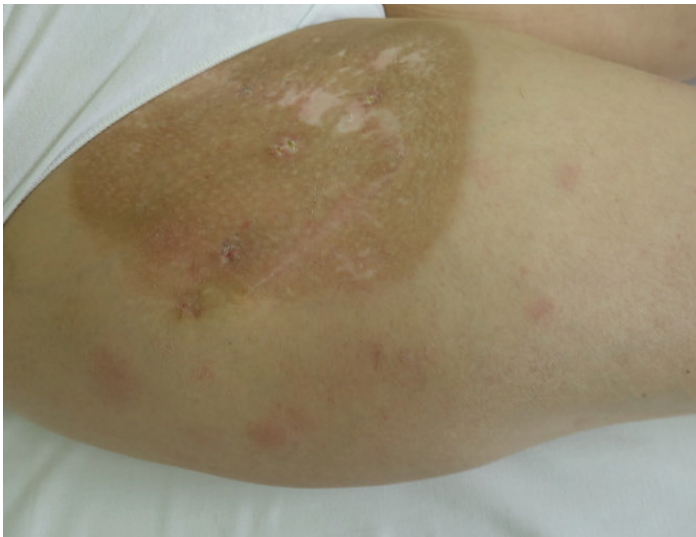
Vemurafenib has proven to be a useful tool in the treatment of metastatic melanoma with BRAF-V600E mutation. Adverse effects include arthralgia, fatigue,

and skin toxicity; panniculitis is a rare complication. We present the case of a 43-year-old patient with metastatic melanoma who developed painful subcutaneous nodules of the lower and upper limbs and associated systemic clinical symptoms after 2 weeks of treatment with vemurafenib plus cobimetinib. Histology showed a septal and lobular lymphocytic panniculitis.

The patient had poor tolerance of the full-dose treatment, requiring its adjustment. Systemic corticosteroids were required to control symptomatology, which finally forced the discontinuation of the medication.

To date, 29 cases have been described in the literature of panniculitis associated with vemurafenib. Most of these have been neutrophilic panniculitis, but adequate control of symptoms is usually achieved with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and/or oral corticosteroids without requiring modification of melanoma therapy. However, it must be borne in mind that there may be cases that force the reduction and discontinuation of vemurafenib treatment. We believe that this histological variant of lymphocytic panniculitis and its poor response to decrease in vemurafenib makes this case unusual and instructive.

*Keywords: panniculitis, melanoma, vemurafenib, BRAF-V600E inhibitors, cobimetinib, MEK inhibitors*



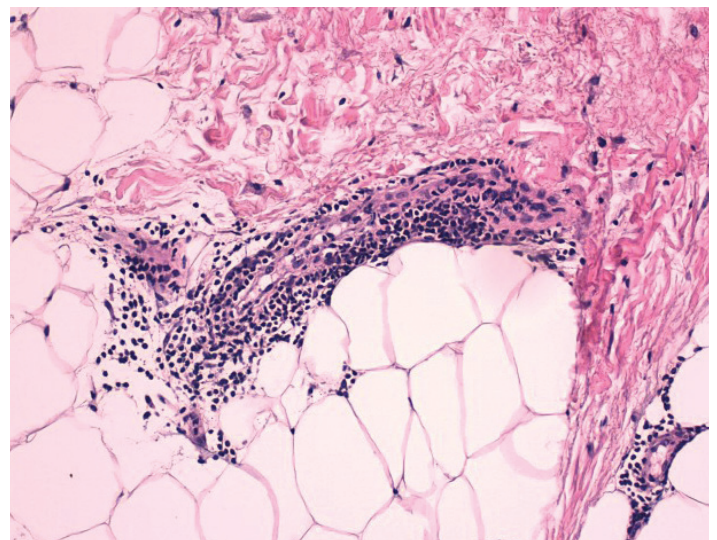
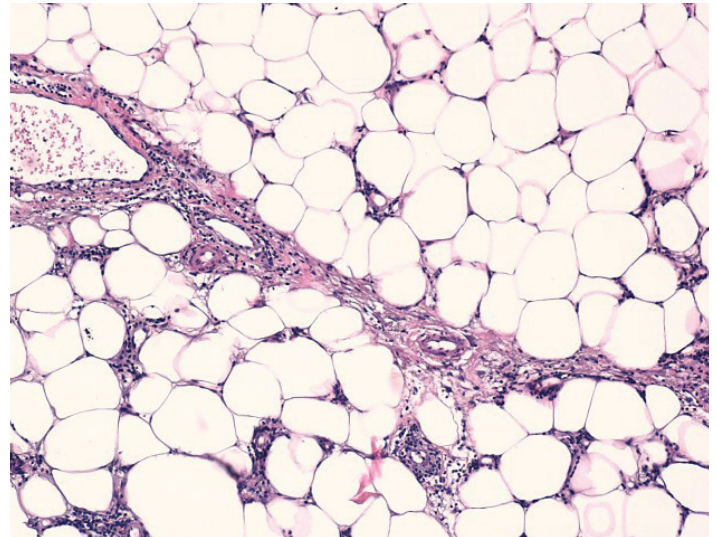
**Figure 1.** A) Lesiones subcutáneas dolorosas en miembros inferiores. B) Lesiones subcutáneas dolorosas en miembros superiores.

A) Painful subcutaneous lesions on lower limbs. B) Painful subcutaneous lesions on upper limbs.

## Introduction

El vemurafenib es una pequeña molécula inhibidora de la proteína serina/treonina quinasa BRAF con afinidad por la mutación V600E BRAF, que va a estar presente entre el 40 % a 60 % de los melanomas. Este fármaco está aprobado en el tratamiento de melanoma metastásico [1].

Se han descrito frecuentes efectos adversos tales como artralgias, fatiga, prurito, alopecia, trastornos de la queratinización, fotosensibilidad, entre otros; siendo una complicación rara la paniculitis [2]. Este cuadro se presenta a modo de nódulos eritematosos dolorosos de predominio en miembros inferiores, pudiendo asociar artralgias, fiebre y escalofríos [2]. La mayoría de los reportes indican un control adecuado



**Figure 2.** A) Exámen histológico (H&E, 10%): Paniculitis linfocitaria septal y lobulillar. B) Exámen histológico (H&E, 20%): Paniculitis linfocitaria septal y lobulillar.

A) Histology (H&E, 10%): Septal and lobular lymphocytic panniculitis. B) Histology (H&E 20%): Septal and lobular lymphocytic panniculitis.

de la sintomatología asociando antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y/o corticoides orales, sin requerir modificación de la terapia contra melanoma [3]. Presentamos un caso que pese a la reducción de dosis de vemurafenib, persistió la mala tolerancia que obligó a la suspensión del tratamiento.

## Case Synopsis

Paciente femenino de 43 años, que consulta por lesión pigmentada en muslo derecho, compatible con melanoma de estadio T3 N1 M0. Posteriormente desarrolla metástasis cutáneas, pasando a estadio IV, por lo que inicia terapia dirigida combinada de Vemurafenib + Cobimetinib. Tras 2 semanas presenta

lesiones subcutáneas dolorosas en miembros inferiores y miembros superiores, asociadas a fiebre, artralgias y elevación de la proteína C-Reactiva. (**Figure 1**).

Se efectuó una biopsia punch de 6 mm de una lesión de muslo derecho, la cual mostró una paniculitis linfocitaria septal y lobulillar (**Figure 2A** y **Figure 2B**). Inmunohistoquímica de Melan-A y S-100 fueron negativas.

Ante los hallazgos clínicos e histopatológicos, se hace el diagnóstico de paniculitis asociada a Vemurafenib. Tras decisión conjunta con oncología su suspende Vemurafenib+Cobimetinib y se inicia prednisona oral, con buen control clínico a las 2 semanas (**Figure 3A** y **Figure 3B**), reiniciándose vemurafenib con menor dosis, sin modificación de Cobimetinib.

Durante su evolución presentó múltiples recidivas de paniculitis que obligaron al uso repetido de corticoides para control de la sintomatología, decidiéndose finalmente un descanso terapéutico de vemurafenib + cobimetinib, tras lo cual se mantuvo asintomática por 2 meses. Tras traumatismo craneano accidental, se efectuó un TAC de cerebro que evidenció múltiples lesiones cerebrales sugestivas de metástasis, confirmadas con Resonancia Nuclear Magnética, indicándose Radioterapia holocraneal y Nivolumab.

## Case Discussion

El vemurafenib es la primera terapia dirigida o anti diana autorizada en EEUU y Europa para el tratamiento de melanoma metastásico o irreseccable con mutación BRAFV600E positiva [3].

La mutación de la proteína quinasa BRAF se encuentra presente en cerca del 7%-8% de los cánceres, incluyendo el 50% de todos los melanomas [4]. En alrededor del 90% de los casos la mutación implica la sustitución de ácido glutámico por valina en el codón 600 (BRAFV600E), siendo más frecuente en melanomas de extensión superficial que en los lentigos malignos o melanomas acrales [5].

Hoy en día el tratamiento de melanoma metastásicos con mutación BRAF con los inhibidores selectivos vemurafenib o dabrafenib (inhibidores RAF clase I)



**Figure 3.** A) Mejoría de lesiones de miembros inferiores tras suspensión de Vemurafenib + Cobimetinib y tratamiento con corticoides orales. B) Mejoría de lesiones de miembros superiores tras suspensión de vemurafenib + cobimetinib y tratamiento con corticoides orales.

A) Improvement of lesions of lower limbs after suspension of vemurafenib plus cobimetinib and treatment with oral corticosteroids. B) Improvement of lesions of upper limbs after suspension of vemurafenib plus cobimetinib and treatment with oral corticosteroids.

se ha traducido en mejoría de las tasas de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad, comparado con las terapias previas como la dacarbazina [6].

A medida que aumenta su utilización, también lo hacen los potenciales efectos secundarios cutáneos, tales como el desarrollo de papilomas verrucosos, eritrodisestesia palmoplantar, queratoacantomas, carcinomas epidermoides, alteraciones foliculares; y más raramente, paniculitis [7].

La paniculitis es un efecto de inhibidores BRAF poco frecuente, estando bien documentados a la

fecha 29 casos con corroboración histológica [8]. En los distintos casos reportados en la literatura se aprecia una clara mayor incidencia de este cuadro en pacientes que reciben vemurafenib comparado con dabrafenib [2]. Clínicamente se presentan como nódulos eritematosos dolorosos de predominio en miembros inferiores de pacientes femeninos con edad media de 43,7 años, y usualmente asocian sintomatología sistémica como fiebre, artralgias y alteraciones de laboratorio inespecíficas [3,8]. El tiempo medio de presentación es de unos 21 días (con rangos entre 3-195 días) desde inicio de vemurafenib [8].

El patrón histológico más frecuente es el de paniculitis lobulillar neutrofílica, aunque no es raro la presencia de infiltrado inflamatorio mixto, linfocitario y el compromiso septal; habiéndose reportado incluso hallazgos de vasculitis y granulomas necrotizantes [8,9]. Durante el estudio histológico es fundamental descartar que no sean metástasis subcutáneas de melanoma [3].

El predominio de un infiltrado linfocítico se ha asociado con un mayor intervalo de tiempo entre el inicio del inhibidor BRAF y la aparición de los síntomas [2].

Una posible explicación sobre el tipo de infiltrado inflamatorio observado en diferentes biopsias sea el momento en que se efectuaron (por ejemplo, más linfocitos en lesiones más antiguas). Este fenómeno está bien descrito en el eritema nodoso [2]. Sin embargo, debido a que la duración exacta entre el inicio de la paniculitis y el momento de la biopsia no ha sido documentada en todos los pacientes en los informes de la literatura, no es posible comentar más sobre esto [2].

Otra variable sería el método con que se efectuó la biopsia porque el tejido obtenido mediante punch puede incluir sólo una porción limitada del proceso inflamatorio. La naturaleza variable del infiltrado se ejemplifica en informes de la literatura en los que la inflamación en el centro de la lesión era predominantemente neutrofílica, mientras que la periferia era más linfocítica [2,8].

El mecanismo por el cual los inhibidores BRAF

producen la paniculitis se desconoce. Se han postulado teorías que van desde una transactivación paradójica de BRAF no mutados, que aumentaría la expresión de moléculas de señalización extracelular y con ello provocaría una reacción inflamatoria sistémica; hasta a una desregulación de la migración de neutrófilos [10].

Este cuadro se ha reportado tanto durante la terapia combinada de inhibidores BRAF con inhibidores MEK como en monoterapia con inhibidores BRAF, pero no en monoterapia con terapia dirigida contra MEK; por lo que aparentemente sería un efecto adverso limitado a la terapia anti BRAF [7]. De acuerdo a lo previamente dicho, la paniculitis pareciera no pertenecer al grupo de efectos cutáneos adversos que se reducen al asociar inhibidores BRAF + MEK [1,7].

Al no ser considerada una enfermedad específica, sino más bien un patrón de reacción clínico-patológico, el diagnóstico diferencial es amplio con distintas entidades, tales como eritema nodoso, Síndrome de Sweet subcutáneo, eritema indurado de Bazin, paniculitis pancreática, déficit de alfa-1 antitripsina, entre otros [3].

Un punto interesante que queda aún por dilucidar es sí el desarrollo de la paniculitis durante la terapia con inhibidor BRAF se correlaciona con buena respuesta tumoral, como en los terapias dirigidas anti-EGFR [11].

En la mayoría de los casos, las lesiones regresan espontáneamente o luego de asociar tratamiento con los AINES o corticoesteroides tópicos y/o orales; siendo generalmente no necesaria la modificación o discontinuación de la terapia dirigida contra melanoma [8,12]. A pesar de esto, en ocasiones la clínica puede ser de tal intensidad que obliga a una reducción de dosis del inhibidor BRAF o incluso su suspensión [8].

## Conclusion

Presentamos un nuevo caso de paniculitis asociada a vemurafenib. Coincidiendo con los reportes, se presenta en una mujer de mediana edad a las pocas semanas de inicio del tratamiento. A diferencia de la mayoría de los casos de la literatura, queremos

destacar en este reporte que existen casos con mala respuesta al tratamiento convencional que obligan a una discontinuación del Vemurafenib, con el riesgo de progresión secundaria de la enfermedad, por lo que es fundamental realizar un seguimiento estrecho y tomar las decisiones con un equipo multidisciplinar.

We report a new case of panniculitis associated with vemurafenib. Similarly to prior reports, it occurred in our patient, a middle-aged woman, within a few weeks of starting treatment. Unlike most cases in the literature, her panniculitis was lymphocytic in nature and she had a poor response to dose adjustment; the melanoma therapy had to be discontinued.

## References

1. Zimmer L, Livingstone E, Hillen U, et al. Panniculitis with arthralgia in patients with melanoma treated with selective BRAF inhibitors and its management. *Arch Dermatol*. 2012;148:357–361. [PMID: 22250191].
2. Choy B, Chou S, Anforth R, Fernández-Peñas P. Panniculitis in patients treated with BRAF inhibitors: a case series. *Am J Dermatopathol* 2014; 36: 493. [PMID: 24879511].
3. Vázquez-Osorio I, Sánchez-Aguilar MD, García-Rodiño S, Suárez-Peñaranda JM, Aliste C, Vázquez-Veiga H. Vemurafenib induced neutrophilic panniculitis: a new case and review of the literature. *Am J Dermatopathol* 2016; 38: e93. [PMID: 26959695].
4. Davies H, Bignell GR, Cox C, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature*. 2002;417:949–954. [PMID: 12068308].
5. Lee JH, Choi JW, Kim YS. Frequencies of BRAF and NRAS mutations are different in histological types and sites of origin of cutaneous melanoma: a meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2011;164:776–784. [PMID: 21166657].
6. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med*. 2011;364:2507–2516. [PMID: 21639808].
7. Carlos G, Anforth R, Clements A, 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. [PMID: 26200476].
8. Ferreira, Joana MD; Toda Brito, Helena MD; Moura, Maria C. MD; Sachse, Maria Fernanda MD; Costa Rosa, Joaquina MD. BRAFi-associated panniculitis - an emerging side effect with a variable histological picture: report of two cases and review of the literature. *J Cutan Pathol* 2017; 44: 307–314. [PMID:27976808].
9. Leal L, Agut-Busquet E, Romani J, et al. Cutaneous granulomatous panniculitis and sarcoidal granulomatous papular eruption in a patient with metastatic melanoma treated with a BRAF inhibitor. *J Dermatol* 2016; 43: 715. [PMID:26777901].
10. Novoa RA, Honda K, Koon HB, Gerstenblith MR. Vasculitis and panniculitis associated with vemurafenib. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67(6):e271–2. [PMID: 23158633].
11. Agero AL, Dusza SW, Benvenuto-Andrade C, Busam KJ, Myskowski P, Halpern AC. Dermatologic side effects associated with the epidermal growth factor receptor inhibitors. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55(4):657-670. [PMID: 17010747].
12. Monfort J-B, Pagès C, Schneider P, et al. Vemurafenib-induced neutrophilic panniculitis. *Melanoma Res* 2012; 22: 399. [PMID: 22828248].