

Melanoma metastásico a la mama con BRAF positivo en una paciente albina

Yanelis Longina Mir-Espinosa¹; Juan Edmundo Rodríguez-Reigosa²;
Mariana Nazario-Dolz³

RESUMEN

El melanoma es el tumor de piel de mayor mortalidad. Las personas de piel clara con fototipo de piel I son más propensas a desarrollar un melanoma. Sin embargo, en pacientes albinos, es un hallazgo infrecuente. Posee facilidad para metastatizar, aunque la mama es un sitio raro de aparición de las metástasis. El objetivo es reportar un caso con diagnóstico de melanoma metastásico en la mama, con mutación del gen BRAF, en una paciente con albinismo oculocutáneo, por tratarse de condiciones infrecuentes (albinismo y metástasis de un melanoma en la mama). Presentamos un caso de una paciente femenina de 52 años con las características anteriormente descritas y mutación del gen BRAF. Describimos su forma de presentación, diagnóstico y tratamiento.

PALABRAS CLAVE: Albinos; Melanoma; Metástasis a la mama.

METASTATIC MELANOMA IN THE BREAST BRAF POSITIVE IN ALBINO PATIENT

SUMMARY

Melanoma is the skin tumor with the highest mortality. Light-skinned people with a skin phototype are more likely to develop melanoma. However, in albino patients, it is an infrequent finding. It is easy to metastasize, but the breast is a rare site of metastasis.

The objective is to report a case diagnosed with metastatic melanoma in the breast associated with the BRAF mutation gene in a patient with oculocutaneous albinism for treatment of two infrequent conditions (albinism and metastasis in the breast of a melanoma). We present a case of a 52-year-old female patient with the characteristics described above and a BRAF gene mutation, describing her presentation, diagnosis, and treatment.

KEY WORDS: Albinism; Melanoma; Metastasis to the breast.

1. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología - INOR, La Habana, Cuba. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3894-9978>
2. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología - INOR, La Habana, Cuba. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9022-2691>
3. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología - INOR, La Habana, Cuba. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7535-2519>

Correspondencia: Yanelis Longina Mir-Espinosa; **email:** yanelismirespinosa@gmail.com

Recibido: 06/01/22; **aceptado:** 12/06/22

Cómo citar: Mir, YL; Rodríguez, JE; Nazario, M. Melanoma metastásico a la mama con BRAF positivo en una paciente albina. Rev Asoc Colomb Dermatol. Vol 30(2): abril - junio, 2022, 125-130. DOI: <https://doi.org/10.29176/2590843X.1673>

Financiación: ninguna, **conflictos de interés:** ninguno

INTRODUCCIÓN

El melanoma es un tumor que surge del melanocito, célula dendrítica originada de la cresta neural, que se encuentra en la capa basal de la epidermis, encargada de sintetizar la melanina a partir de la tirosina. Las personas de piel clara con fototipo de piel I tienen mayor riesgo de desarrollar un melanoma; sin embargo, en las personas con albinismo, es raro. Los melanocitos están presentes en albinos, pero ellos no contienen melanina⁽¹⁾. El albinismo es infrecuente: aproximadamente 1 de cada 17.000 personas presenta algún tipo de albinismo. Forma parte de un grupo de trastornos genéticamente heterogéneos, de carácter autosómico recesivo, y se caracteriza por la incapacidad total o parcial de los melanocitos para producir melanina⁽¹⁾. Se han identificado varias formas de esta condición, cada una con mecanismos bioquímicos diferentes, que posibilitan el bloqueo de la síntesis de melanina; uno de ellos es la deficiencia de tirosinasa⁽²⁾. El melanoma es una enfermedad con alto potencial para metastatizar, aunque la mama es un sitio infrecuente de metástasis de los tumores.

El tratamiento del melanoma consiste en la exéresis de la lesión inicial mediante cirugía⁽³⁾; sin embargo, muchas veces el diagnóstico se hace en etapas avanzadas, donde solo se utiliza la cirugía para obtener biopsia o con fines paliativos. La quimioterapia se ha empleado desde la década de los 70, pero la respuesta es pobre y breve. Las terapias dirigidas a dianas moleculares y la inmunoterapia han logrado mejores tasas de respuesta y más duraderas.

Por la baja incidencia mundial de melanoma en pacientes albinos con BRAF mutado y lo raro que resulta el asiento de las metástasis en la mama, presentamos este caso, que reúne estas características y que obtuvo, además, de forma transitoria, mejoría clínica tras la administración de la quimioterapia.

INTRODUCCIÓN

El melanoma es un tumor que surge del melanocito, célula dendrítica originada de la cresta neural, que se encuentra en la capa basal de la epidermis, encargada de sintetizar la melanina a partir de la tirosina. Las personas de piel clara con fototipo de piel I tienen mayor riesgo de desarrollar un melanoma; sin embargo, en las personas con albinismo, es raro. Los melanocitos están presentes en albinos, pero ellos no contienen

melanina⁽¹⁾. El albinismo es infrecuente: aproximadamente 1 de cada 17.000 personas presenta algún tipo de albinismo. Forma parte de un grupo de trastornos genéticamente heterogéneos, de carácter autosómico recesivo, y se caracteriza por la incapacidad total o parcial de los melanocitos para producir melanina⁽¹⁾. Se han identificado varias formas de esta condición, cada una con mecanismos bioquímicos diferentes, que posibilitan el bloqueo de la síntesis de melanina; uno de ellos es la deficiencia de tirosinasa⁽²⁾. El melanoma es una enfermedad con alto potencial para metastatizar, aunque la mama es un sitio infrecuente de metástasis de los tumores.

El tratamiento del melanoma consiste en la exéresis de la lesión inicial mediante cirugía⁽³⁾; sin embargo, muchas veces el diagnóstico se hace en etapas avanzadas, donde solo se utiliza la cirugía para obtener biopsia o con fines paliativos. La quimioterapia se ha empleado desde la década de los 70, pero la respuesta es pobre y breve. Las terapias dirigidas a dianas moleculares y la inmunoterapia han logrado mejores tasas de respuesta y más duraderas.

Por la baja incidencia mundial de melanoma en pacientes albinos con BRAF mutado y lo raro que resulta el asiento de las metástasis en la mama, presentamos este caso, que reúne estas características y que obtuvo, además, de forma transitoria, mejoría clínica tras la administración de la quimioterapia.

REPORTE DE CASO

Paciente femenina, de 52 años, con antecedentes de albinismo oculocutáneo y de haber sido intervenida en múltiples ocasiones (aproximadamente, 20) a partir de los 30 años, por carcinomas epidermoide de piel multicéntricos. En mayo de 2018, nota un nódulo en la mama derecha, por lo que acude al facultativo, quien constata una gran masa tumoral que abarcaba toda la mama derecha, dura, fija, adherida a los planos profundos, no dolorosa a la palpación (**Figura 1**). El resto de la exploración física, salvo las cicatrices por la exéresis de las lesiones en piel ya descritas, fue negativa. Se indica ultrasonido de la mama, que muestra una imagen sólida, heterogénea, vascularizada, de aproximadamente 100 × 80 mm, a la cual se le realiza biopsia con aguja gruesa, que informa carcinoma lobulillar. Con este resultado, se lleva a cabo inmunohistoquímica RE, RP, CKAE, LC20 y gammaglobulina, que resultó negativa, por lo que se amplía el panel

de inmunohistoquímica con Melan-A, triple coctel y vimentina positiva, Ki 67 mayor de un 20%. La tomografía axial computarizada (TAC) mostró una imagen tumoral de aproximadamente 116 × 86 mm, hiperdensa con zonas de necrosis en su interior, en íntimo contacto con el músculo pectoral mayor derecho, a nivel de la mama derecha. También se evidenciaron varios micro-nódulos dispersos en ambos campos pulmonares, de aspecto secundario, el mayor de 6 mm. Se envía para determinar el estado del gen BRAF (gen humano que codifica una proteína llamada *B-Raf*), el cual resultó positivo, por lo que se beneficiaría del tratamiento con inhibidores del BRAF; sin embargo, en ese momento esta terapéutica no estaba disponible, por lo que el 30 de enero de 2019 se inicia la quimioterapia: se emplea dacarbazina, a razón de 1000 mg/m², para un total de seis ciclos, con lo que se evidencia respuesta clínica (**Figura 2**) e imagenológica. Dos meses después se constata progresión tumoral a expensas de las lesiones en el tejido celular subcutáneo, y se decide segunda

línea con esquema de carboplatino/paclitaxel, cada 21 días, del cual recibe tres ciclos, que se suspende por no obtenerse respuesta. La paciente fallece dos meses después, por progresión de la enfermedad.

DISCUSIÓN

El melanoma es una enfermedad infrecuente en albinos; se han reportado pocos pacientes en la literatura con esta condición. Los pacientes con albinismo presentan una mayor posibilidad de desarrollar otros tumores de piel, como carcinomas basocelulares y espinocelulares. Este evento fue encontrado en la paciente mediante la realización de múltiples exéresis de lesiones de piel, cuyas biopsias informaron carcinomas basocelulares y carcinomas epidermoides. No se descarta la posibilidad de que en alguna de estas lesiones estuviera presente el melanoma primario y no se sospechara clínicamente por no presentar las carac-



Figura 1. Mama derecha con metástasis de melanoma previo a tratamiento con quimioterapia.



Figura 2. Respuesta clínica postratamiento.

terísticas que sugirieran un melanoma. El diagnóstico de melanoma en estos pacientes pudiera complejizarse por la posibilidad de tratarse de un melanoma amelanico ⁽⁴⁾.

En ocasiones, la tinción de hematoxilina/eosina no es suficiente para el diagnóstico y es necesario recurrir a los marcadores de inmunohistoquímica; estos desempeñaron un papel decisivo para esclarecer el diagnóstico de la paciente.

Se utilizaron Melan-A, también conocido como *MART 1*; este es un antígeno reconocido por los linfocitos T citotóxicos y se expresa en más del 90% de los melanomas. Triple coctel es un marcador que contiene Melan-A y HMB45 (*human melanoma black 45*, por sus siglas en inglés), también conocido como *gp 100*. La vimentina es otro marcador que se presenta en más del 90% de los melanomas, y Ki 67 es un medidor del índice de proliferación celular (**Figura 3**). Otros marcadores de utilidad en el melanoma son el Sox-10 y S 100, entre otros ⁽⁴⁾.

Las metástasis en la mama son raras y no tienen un sitio de predilección para su asiento. En el melanoma, los órganos de predilección de estas metástasis son el pulmón, el hígado, el cerebro, el hueso, los ganglios regionales y, a distancia, la piel y el tejido celular subcutáneo. Se diagnostican siempre pensando en un tumor primario de la mama, como fue el caso de esta paciente.

Ante un paciente con melanoma metastásico, es recomendable realizar una TAC de todo el cuerpo, como se procedió con esta paciente, ya que, a pesar de ser inusual, podría pasarse por alto la detección. Se ha reportado detección de metástasis en la mama de melanoma en un 5% de las pacientes *postmortem*, según informa un estudio de autopsias donde fueron estudiadas 1000 pacientes ⁽⁵⁾.

Otro aspecto que debe tenerse en cuenta en el melanoma metastásico es la existencia o no de la mutación del gen BRAF, que se encuentra en el 50% de los pacientes con melanoma ⁽⁶⁾. El mayor porcentaje se encuentra en pacientes jóvenes menores de 30 años

Puntos clave

- El melanoma es un tumor que surge del melanocito. Los melanocitos están presentes en albinos, pero ellos no contienen melanina.
- La incidencia a nivel mundial de melanoma en pacientes albinos con BRAF mutado es muy baja.
- El melanoma es una enfermedad con alto potencial para metastatizar, pero la mama es un sitio infrecuente y casi siempre se diagnostica pensando en un tumor primario.
- El tratamiento fundamental del melanoma consiste en la cirugía. La quimioterapia en casos metastásicos sin posibilidades de cirugía ofrece pocas expectativas de supervivencia.
- Las terapias dirigidas a dianas moleculares y la inmunoterapia han logrado mejores tasas de respuesta y más duraderas. El costo de este tratamiento es elevado, lo que dificulta su uso en países del tercer mundo, a pesar de sus beneficios.

y solo un 25%, en pacientes mayores de 70 años. Se detecta mediante la prueba de Cobas por técnicas de biología molecular. Encontrar esta mutación significa que el paciente tendrá un peor pronóstico que aquellos que no la tienen y que podrá presentar resistencia a la quimioterapia, aunque podrán administrarse medicamentos inhibidores del BRAF, como el dabrafenib⁽⁷⁾ y el vemurafenib, que alcanzan tasas de respuestas rápidas y duraderas⁽⁸⁾, aunque con un costo muy elevado.

Es poco probable encontrar la mutación del gen BRAF en un paciente con albinismo⁽⁹⁾. El gen BRAF codifica una cinasa citoplasmática, serina/treonina, y es esencial en la mutación de las proteínas MAPK. La mayoría de las mutaciones se producen en el exón 15. La mutación más frecuente es la V600E (75%) y se relaciona con la exposición solar intermitente; le siguen en orden de frecuencia la V600 K (20%)⁽¹⁰⁾.

La paciente no pudo recibir terapia con inhibidores

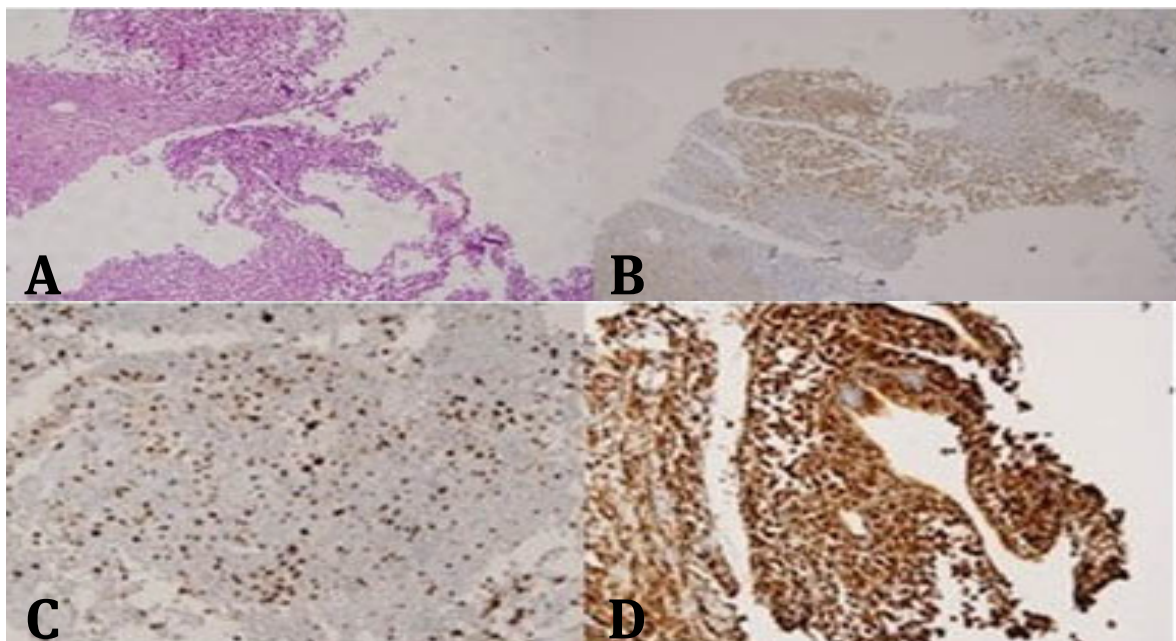


Figura 3. Biopsia. **A)** e inmunohistoquímica de la metástasis en mama. **(B, C y D).** Imagen propiedad de los autores.

del BRAF y en su lugar se administró quimioterapia, a pesar de que conocíamos que la respuesta no sería alentadora por los motivos anteriormente expuestos. Esta paciente obtuvo un beneficio clínico con la disminución del volumen de la mama y posteriormente falleció por progresión de la enfermedad en el pulmón.

CONCLUSIONES

Las metástasis en la mama de un melanoma son infrecuentes; también lo es la presencia de melanoma en un paciente portador de albinismo oculocutáneo.

Poco refleja la literatura acerca de la asociación entre el albinismo y la mutación del gen BRAF.

El uso de quimioterapia aporta poca respuesta, pero en ocasiones constituye una opción con fines paliativos.

REFERENCIAS

1. Reato C, Maia M. Albinism: epidemiology, genetics, cutaneous characterization, psychosocial factors. *An Bras Dermatol.* 2019;94(5):503-20. <https://doi.org/10.1016/j.abd.2019.09.023>
2. Emadi SE, Juma Suleh A, Babamahmoodi F, Ahan-garkani F, Betty Chelimo V, Mutai B, et al. Common malignant cutaneous conditions among albinos in Kenya. *Med J Islam Repub Iran.* 2017;31:3 <http://doi.org/10.18869/mjiri.31.3>
3. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Melanoma; version 2.2020. Disponible en: www.nccn.org
4. Ribas A, Read P, Craig L. Cutaneous melanoma. En: De Vita Jr. VT, Hellman S, Rosenberg SA (editores). *Principles practices of oncology.* 11.a edición. Filadelfia: Wolters Kluwer; 2019. pp. 2674-744.
5. Abrams HL, Spiro R, Goldstein N. Metastases in carcinoma; analysis of 1000 autopsied cases. *Cancer.* 1950;3(1):74-85. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(1950\)3:1<74::aid-cnrcr2820030111>3.0.co;2-7](https://doi.org/10.1002/1097-0142(1950)3:1<74::aid-cnrcr2820030111>3.0.co;2-7)
6. Long GV, Eroglu Z, Infante J, Patel S, Daud A, Johnson D, et al. Long-term outcomes in patient with BRAF V600-mutant metastatic melanoma who received dabrafenib combined with trametinib. *J Clin Oncol.* 2018;36(7):667-3. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.74.1025>
7. Chapman PB, Robert C, Larkin J, Haanen J, Ribas A, Hogg D, et al. Vemurafenib in patients with BRAFV600 mutation-positive metastatic melano-

ma: final overall survival results of the randomized BRIM-3 study. *Ann Oncol.* 2017;28(10):2581-7. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx339>

8. Ascierto PA, McArthur GA, Dreno B, Atkinson V, Liskay G, Di Giacomo A, et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF(V600)-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(9):1248-60. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30122-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30122-X)
9. De Suma S, Guida M, Toammasi S, Strippoli S, Pellegrini C, Fagnoli MC, et al. Genetic profiling of a rare condition: co-occurrence of albinism and multiple primary melanoma in a Caucasian family. *Oncotarget.* 2017;8(18):29751-9. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.12777>
10. Camacho Limas CP, Gerson Cwilich R, Góngora Jurado MA, Villalobos Prieto A, Blanco Vázquez YC, López Riverol O. Actualidades para el tratamiento del melanoma metastásico, estado del arte. *An Med (Mex).* 2017;62(3):196-207.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

Yanelis Longina Mir-Espinosa: idea original, revisión bibliográfica, redacción del artículo y aprobación del informe final.

Juan Edmundo Rodríguez-Reigosa: idea original, revisión bibliográfica, redacción del artículo y aprobación del informe final.

Mariana Nazario-Dolz: revisión bibliográfica, revisión patológica y redacción del artículo.