

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE  
SERVIÇO DE OFTALMOLOGIA

THAÍS SAORIN CONTE

**DA PÁLPEBRA À RETINA:**  
RELATO DE CASO DE PACIENTE COM “DOENÇA DE VOGT-KOYANAGI-  
HARADA-LIKE” SECUNDÁRIA À TERAPIA ADJUVANTE PARA MELANOMA  
PALPEBRAL COM DABRAFENIBE + TRAMETINIBE

Trabalho de conclusão do Programa  
de Residência Médica em  
Oftalmologia sob supervisão do Dr.  
Tiago Lansini

PORTO ALEGRE  
2022

THAÍS SAORIN CONTE

**DA PÁLPEBRA À RETINA:**

RELATO DE CASO DE PACIENTE COM “DOENÇA DE VOGT-KOYANAGI-HARADA-LIKE” SECUNDÁRIA À TERAPIA ADJUVANTE PARA MELANOMA PALPEBRAL COM DABRAFENIBE + TRAMETINIBE

Trabalho de conclusão do Programa  
de Residência Médica em  
Oftalmologia sob supervisão do Dr.  
Tiago Lansini

PORTO ALEGRE  
2022

## FICHA CATALOGRÁFICA

### CIP - Catalogação na Publicação

SAORIN CONTE, THAIS  
DA PÁLPEBRA À RETINA: RELATO DE CASO DE PACIENTE  
COM "DOENÇA DE VOGT-KOYANAGI-HARADA-LIKE" SECUNDÁRIA À  
TERAPIA ADJUVANTE PARA MELANOMA PALPEBRAL COM  
DABRAFENIBE + TRAMETINIBE / THAIS SAORIN CONTE. --  
2022.  
14 f.  
Orientador: TIAGO LANSINI.

Trabalho de conclusão de curso (Especialização) --  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade  
de Medicina, OFTALMOLOGIA, Porto Alegre, BR-RS, 2022.

1. DOENÇA DE VOGT-KOYANAGI-HARADA-LIKE. I. LANSINI,  
TIAGO, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os  
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

## RESUMO

Relatamos o caso de paciente com melanoma palpebral submetida à ressecção cirúrgica e terapia adjuvante sistêmica com associação de Trametinibe (inibidor de MEK) + Dabrafenibe (inibidor de BRAF) que apresentou grave efeito adverso ocular. O desenvolvimento de terapias alvo tem modificado significativamente o prognóstico de pacientes portadores de melanomas, incluindo palpebrais. Entretanto, tais medicações podem acarretar efeitos adversos significativos com eventuais repercussões oculares irreversíveis.

**Palavras-chave:** Melanoma; Dabrafenibe; Trametinibe; Uveíte; Retinopatia;

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	5
2 CASO CLÍNICO.....	6
3 DISCUSSÃO.....	12
4 REFERÊNCIAS.....	13

## 1 INTRODUÇÃO

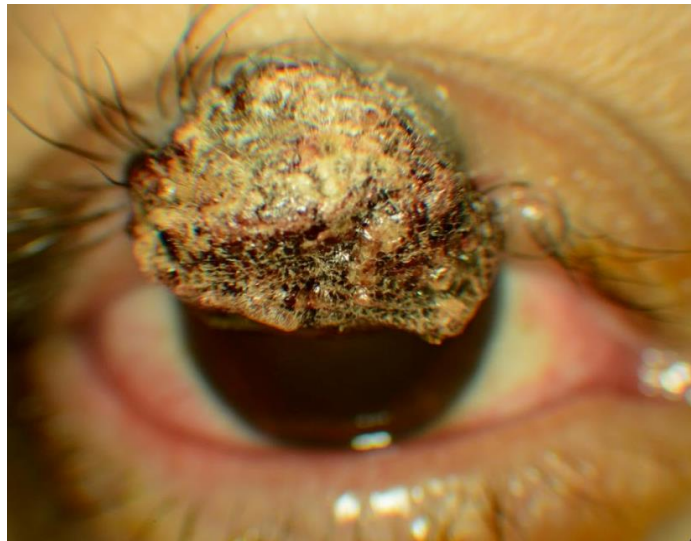
O melanoma palpebral corresponde à aproximadamente 1% de todos os tumores malignos palpebrais. Apesar da baixa prevalência, esta patologia é responsável por cerca de dois terços das mortes relacionadas a neoplasias malignas da pálpebra (1). A principal forma de tratamento destas lesões é a exérese cirúrgica associada à reconstrução palpebral. Esta modalidade de tratamento costuma ser curativa, mas em alguns casos tratamento adicional pode ser indicado.

Neste contexto, a terapia-alvo com a associação de Dabrafenibe (inibidor de BRAF) e Trametinibe (inibidor de MEK) tem se mostrado como uma opção terapêutica com bons desfechos para pacientes com melanoma e mutação BRAF V600E ou V600K, modificando o prognóstico destes pacientes e aumentando substancialmente sua sobrevida (2, 3, 4, 5, 6, 7, 8). A terapia geralmente é bem tolerada, eventos adversos oculares são considerados raros e quando presentes tendem a ser leves (8, 9).

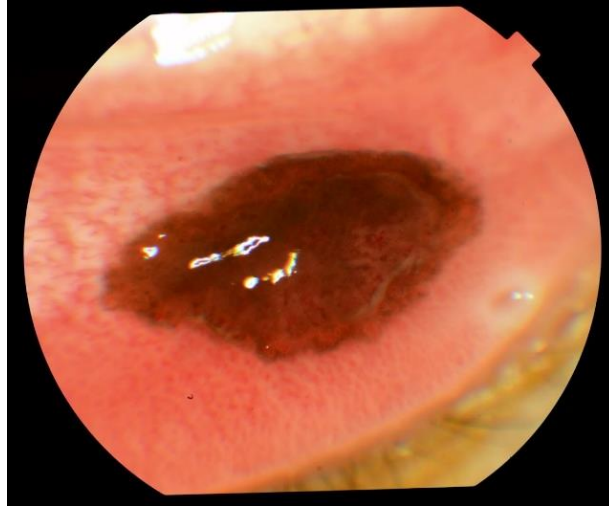
Neste trabalho, apresentamos o caso de uma paciente com melanoma palpebral submetida à terapia adjuvante sistêmica com associação de inibidor da MEK + inibidor da BRAF que apresentou grave efeito adverso ocular.

## 2 CASO CLÍNICO

Paciente do feminina, 35 anos de idade, leucodérmica, previamente hígida, encaminhada ao Setor de Tumores Oculares do Serviço de Oftalmologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre - hospital terciário no sul do Brasil - para avaliação de lesão em pálpebra superior direita com crescimento progressivo nos 6 meses antecedentes à consulta inicial. Ao exame, a paciente apresentava volumosa lesão melanótica na pálpebra superior direita, medindo cerca de 10 mm x 10 mm, crostosa e sangrante, associada à desorganização da margem palpebral (Figura 1). A paciente concomitantemente apresentava outra lesão hiperpigmentada na conjuntiva tarsal inferior deste mesmo olho (Figura 2), medindo cerca de 5 mm x 3 mm, discretamente elevada, sem contiguidade com a lesão principal. Demais achados do exame oftalmológico sem particularidades, incluindo acuidade visual normal.



**Figura 1** - Lesão pigmentada volumosa na margem palpebral superior do olho direito.



**Figura 2** - Lesão hiperpigmentada na conjuntiva tarsal inferior do olho direito.

Sob hipótese clínica de melanoma palpebral e conjuntival, paciente foi submetida a exérese cirúrgica. No transoperatório, observou-se terceira lesão conjuntival pigmentada no fórnice superior, sendo realizada a exérese no mesmo tempo cirúrgico. Análise histopatológica confirmou a principal hipótese diagnóstica da lesão palpebral como melanoma cutâneo tipo espalhamento superficial, ulcerado, estendendo-se ao hipoderma, CLARK 4 (fase vertical), apresentando espessura tumoral máxima de 5.00mm (índice de BRESLOW) e limites cirúrgicos livres. As lesões conjuntivais também foram compatíveis com melanoma sólido conjuntival, apresentando limites livres.

Paciente submetida a estadiamento sistêmico, não sendo evidenciados demais sítios sugestivos de lesões neoplásicas. Solicitada análise do gene BRAF, que confirmou presença da variante V600E. Realizada avaliação multidisciplinar incluindo equipes de oftalmologia, oncologia e cirurgia oncológica e - considerando a ausência de contiguidade entre as lesões e a possibilidade das lesões conjuntivais terem ocorrido secundariamente à disseminação da doença -, foi indicada terapia adjuvante com Dabrafenibe (inibidor de BRAF) e Trametinibe (inibidor de MEK)

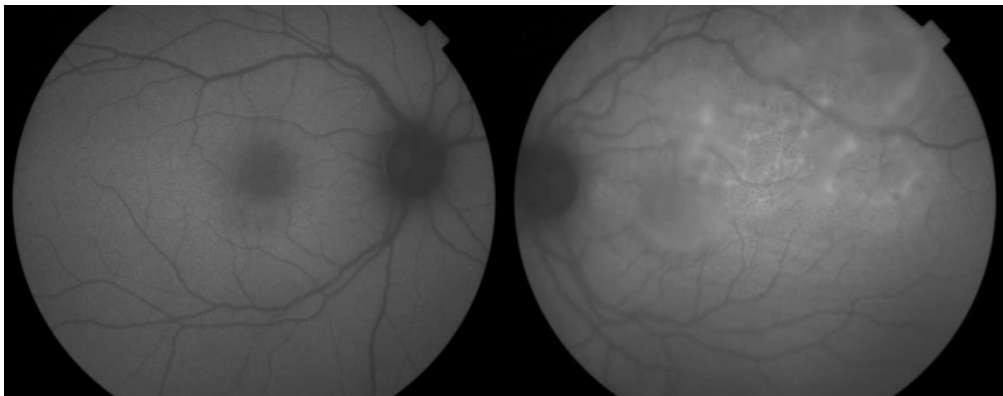
No mês seguinte ao início do tratamento adjuvante, paciente apresentou piora súbita e indolor da acuidade visual no olho esquerdo, acompanhada de inapetência, náusea, fraqueza e cefaleia holocraniana. Ao exame oftalmológico, acuidade visual unilateral de 0,1 em olho esquerdo. A fundoscopia revelou descolamento de retina



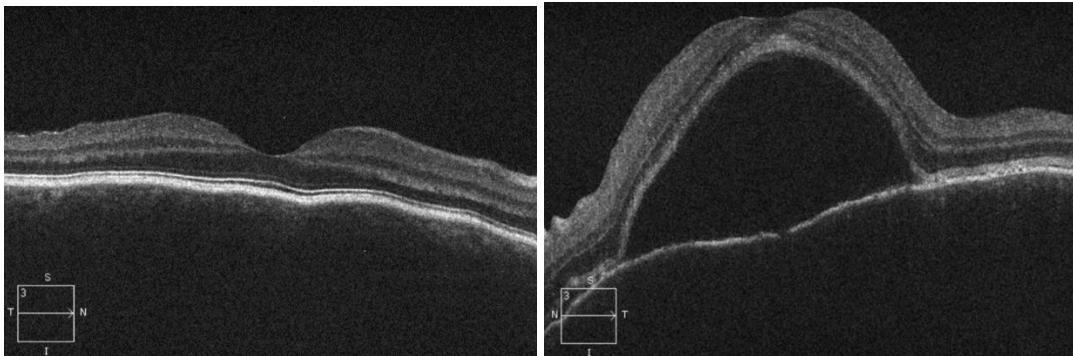
exsudativo multifocal ipsilateral. Avaliação do olho direito sem particularidades neste momento. Exames complementares de retinografia, autofluorescência e tomografia de coerência óptica (OCT) corroboravam achados do exame clínico (figuras 3, 4 e 5).



**Figura 3** - Retinografia colorida de ambos os olhos: olho direito sem alterações e olho esquerdo apresentando focos de descolamento de retina exsudativo.

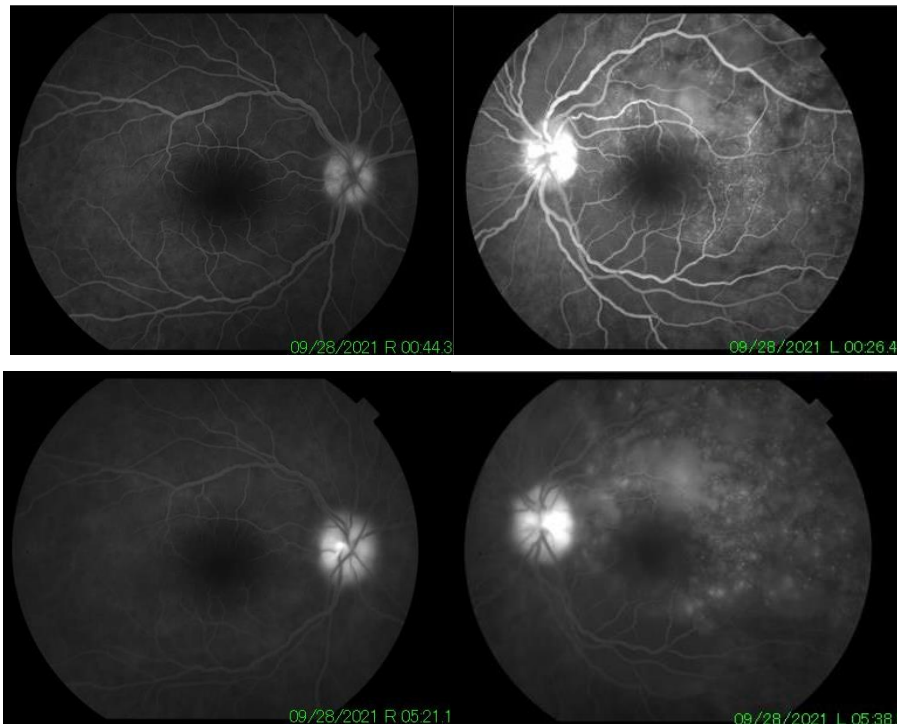


**Figura 4** - Autofluorescência de fundo de ambos os olhos: olho direito sem alterações e olho esquerdo apresentando focos de hiperautofluorescência entremeados por focos de hipoautofluorescência.



**Figura 5** - OCT de ambos os olhos: olho direito apresentando retina aplicada e olho esquerdo apresentando descolamento de retina exsudativo.

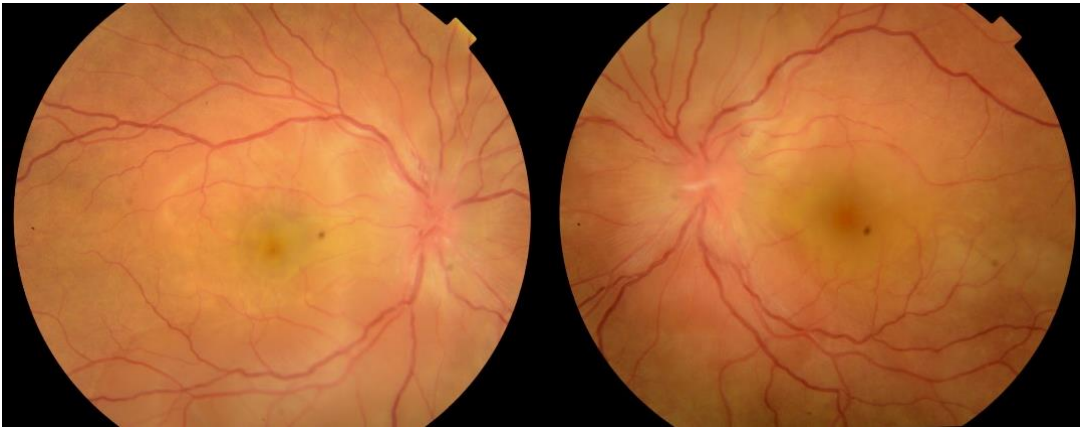
Cinco dias após, apresentava piora da acuidade visual também em olho direito (AV = 0,3). Realizado exame de angiografia fluoresceínica que evidenciou hiperfluorescência de disco óptico bilateral e múltiplos pontos hiperfluorescentes no polo posterior ("pin points") associados a focos hiperfluorescentes com aumento progressivo da intensidade ("pooling") ao longo do exame no olho esquerdo (Figura 6).



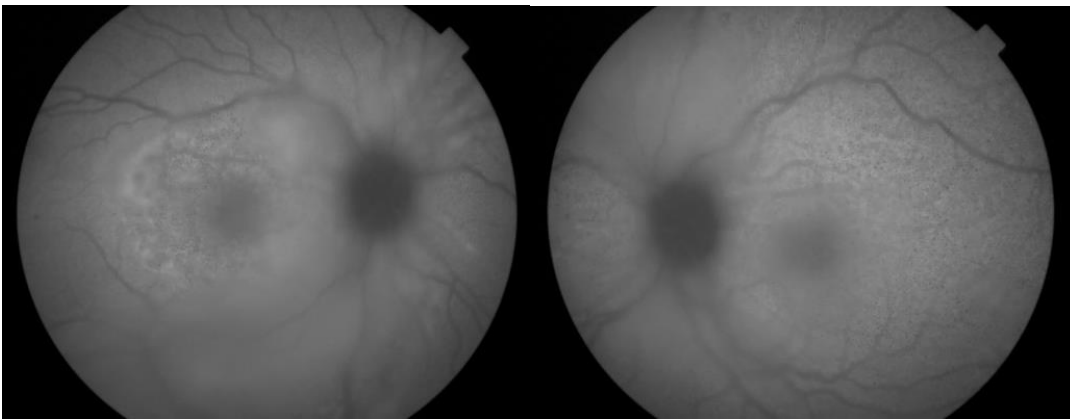
**Figura 6** - Angiografia fluoresceínica evidenciando hiperfluorescência de disco óptico bilateral e focos de hiperfluorescência ("pin points" e "pooling") em olho esquerdo.

Quadro clínico oftalmológico apontou como principal hipótese a doença de Vogt-Koyanagi-Harada secundária ao uso de Dabrafenibe e Trametinibe. Sendo assim, foi indicada a suspensão do tratamento adjuvante.

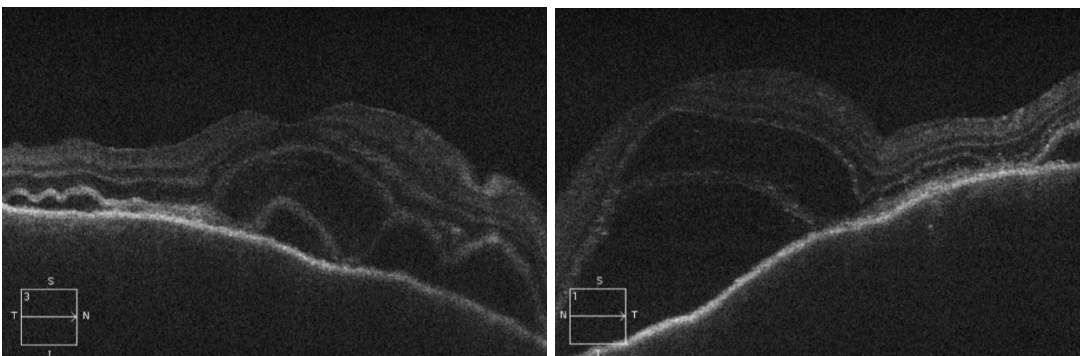
Após uma semana de observação, apesar da suspensão do tratamento, a paciente evoluiu com piora significativa da acuidade visual em ambos os olhos para conta dedos. Ao exame, apresentava em ambos os olhos nervo óptico hiperemiado com limites imprecisos e extensas áreas de descolamento de retina exsudativo envolvendo o polo posterior, incluindo região foveal (Figura 7, 8, 9). A biomicroscopia de segmento anterior evidenciava precipitados ceráticos e reação de câmara anterior leve (1+), sendo iniciado tratamento tópico para uveíte anterior com colírios de Dexametasona 0,1% e Tropicamida 10mg/ml



**Figura 7** - Retinografia colorida de olho direito e olho esquerdo, respectivamente, evidenciando focos de descolamento de retina exsudativo em ambos os olhos.

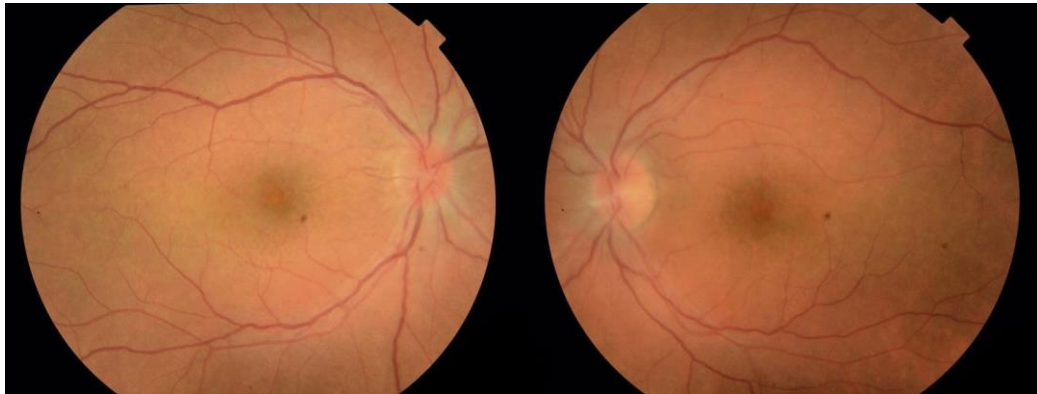


**Figura 8** - Autofluorescência de olho direito e olho esquerdo, respectivamente, evidenciando focos de hiperautofluorescência entremeados por focos de hipofluorescência em ambos nos olhos

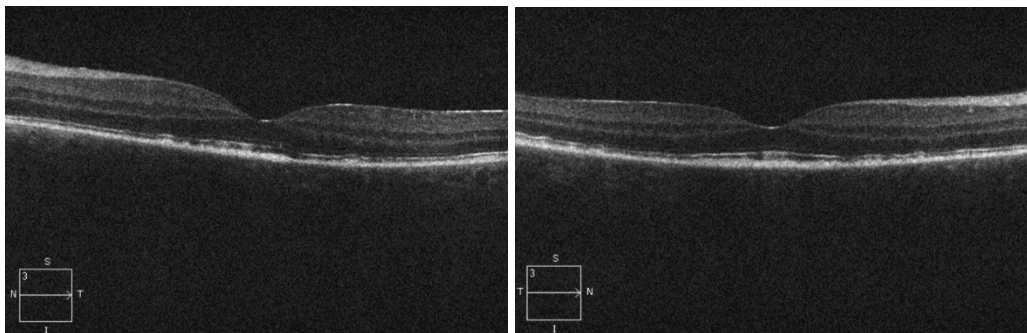


**Figura 9** - OCT de olho direito e olho esquerdo, respectivamente, evidenciando descolamento de retina exsudativo em ambos os olhos.

Desta forma, após descartadas patologias infecciosas, realizada pulsoterapia com metilprednisolona 1mg/kg/dia (120 mg/dia) por 5 dias e, após, corticoterapia via oral em redução gradual. Paciente apresentou excelente resposta a terapia estabelecida, evoluindo com resolução do descolamento de retina exsudativo e melhora significativa da acuidade visual (figuras 10, 11). Acuidade visual de 0,8 em ambos os olhos 10 dias após pulsoterapia, com melhora progressiva, atingindo acuidade visual de 1,0 nas semanas subsequentes. Paciente segue em acompanhamento oftalmológico - apresentando boa acuidade visual persistente - e oncológico, sem terapia adjuvante por 5 meses após início de quadro, clinicamente estável, sem sinais sugestivos de implantes neoplásicos secundários.



**Figura 10** – Retinografia colorida de olho direito e esquerdo, respectivamente: não se observam focos de descolamento de retina, embora persista com discreto borramento de disco óptico em ambos os olhos.



**Figura 11** – OCT do olho direito e esquerdo, respectivamente, com resolução do descolamento de retina exsudativo.

### 3 DISCUSSÃO

Neste caso, descrevemos um efeito adverso ocular grave, compatível com doença de Vogt-Koyanagi-Harada-like, decorrente do tratamento adjuvante do melanoma palpebral com Dabrafenibe e Trametinibe. Diagnóstico e tratamento precoces permitiram um desfecho favorável para a paciente.

O avanço tecnológico aliado à ciência tem permitido nos últimos anos uma melhor compreensão fisiopatológica e genética de inúmeras, acarretando no desenvolvimento de drogas direcionadas que, por sua vez, culminam em tratamentos mais efetivos e menos danosos às demais células do organismo. Neste contexto, sabendo que aproximadamente 50% de todos os melanomas cutâneos possuem mutações BRAF (2), este se tornou um alvo importante dos estudos. A terapia adjuvante do melanoma com Dabrafenibe e Trametinibe tem sido descrita na literatura, apresentando resultados satisfatórios quanto à eficácia (a curto e longo prazo) e à segurança (8). A terapia costuma ser bem tolerada e seus efeitos adversos são menos frequentes do que os apresentados por outras drogas utilizadas neste cenário (10). Efeitos adversos oculares são considerados raros e tendem a ser resolvidos com a suspensão da medicação (9). Entretanto, como relatado neste caso, as alterações induzidas pela medicação podem ser graves e, se não tratadas brevemente, podem se tornar irreversíveis.

Casos semelhantes de descolamento seroso associado a terapia com inibidores de BRAF e inibidores de MEK já foram descritos na literatura (11, 12), corroborando a relevância desta associação. Enfatizamos assim a necessidade de realizar uma abordagem multidisciplinar, atentando para os efeitos adversos já descritos na literatura e buscando a resolução precoce em caso de toxicidade medicamentosa. Salientamos também a importância do oftalmologista estar ciente destes possíveis achados do exame, visto que, apesar de raros, com a crescente indicação do uso de inibidores de BRAF e MEK, estes efeitos adversos oculares tenderão a ser encontrados com maior frequência na prática clínica

## Referências:

1. Shan Y, Xu Y, Lu Y, Chen M, Cao J, Wang Y, Lin X, Ye J. **Epidemiology and Survival Outcomes for Eyelid Primary Malignant Melanoma: An Analysis of 1397 Cases** in the SEER Database. *J Ophthalmol.* 2020 Dec 8;2020:4858636. doi: 10.1155/2020/4858636. PMID: 33520295; PMCID: PMC7803156.
  
2. Mancera N, Smalley KSM, Margo CE. **Melanoma of the eyelid and periorcular skin: Histopathologic classification and molecular pathology.** *Surv Ophthalmol.* 2019 May-Jun;64(3):272-288. doi: 10.1016/j.survophthal.2018.12.002. Epub 2018 Dec 20. PMID: 30578807.
  
3. Salama AKS, Li S, Macrae ER, Park JI, Mitchell EP, Zwiebel JA, Chen HX, Gray RJ, McShane LM, Rubinstein LV, Patton D, Williams PM, Hamilton SR, Armstrong DK, Conley BA, Arteaga CL, Harris LN, O'Dwyer PJ, Chen AP, Flaherty KT. **Dabrafenib and Trametinib in Patients With Tumors With BRAFV600E Mutations: Results of the NCI-MATCH Trial Subprotocol H.** *J Clin Oncol.* 2020 Nov 20;38(33):3895-3904. doi: 10.1200/JCO.20.00762. Epub 2020 Aug 6. PMID: 32758030; PMCID: PMC7676884.
  
4. Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D, Karaszewska B, Hauschild A, Levchenko E, Chiarion Sileni V, Schachter J, Garbe C, Bondarenko I, Gogas H, Mandalá M, Haanen JBAG, Lebbé C, Mackiewicz A, Rutkowski P, Nathan PD, Ribas A, Davies MA, Flaherty KT, Burgess P, Tan M, Gasal E, Voi M, Schadendorf D, Long GV. **Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma.** *N Engl J Med.* 2019 Aug 15;381(7):626-636. doi: 10.1056/NEJMoa1904059. Epub 2019 Jun 4. PMID: 31166680.
  
5. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiakovski D, Lichinitser M, Dummer R, Grange F, Mortier L, Chiarion-Sileni V, Drucis K, Krajsova I, Hauschild A, Lorigan P, Wolter P, Long GV, Flaherty K, Nathan P, Ribas A, Martin AM, Sun P, Crist W, Legos J, Rubin SD, Little SM, Schadendorf D. **Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib.** *N Engl J Med.* 2015 Jan 1;372(1):30-9. doi: 10.1056/NEJMoa1412690. Epub 2014 Nov 16. PMID: 25399551.
  
6. Long GV, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandalà M, Chiarion-Sileni V, Larkin J, Nyakas M, Dutriaux C, Haydon A, Robert C, Mortier L, Schachter J,

Schadendorf D, Lesimple T, Plummer R, Ji R, Zhang P, Mookerjee B, Legos J, Kefford R, Dummer R, Kirkwood JM. **Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma.** N Engl J Med. 2017 Nov 9;377(19):1813-1823. doi: 10.1056/NEJMoa1708539. Epub 2017 Sep 10. PMID: 28891408

7. Coit DG, Thompson JA, Albertini MR, Barker C, Carson WE, Contreras C, Daniels GA, DiMaio D, Fields RC, Fleming MD, Freeman M, Galan A, Gastman B, Guild V, Johnson D, Joseph RW, Lange JR, Nath S, Olszanski AJ, Ott P, Gupta AP, Ross MI, Salama AK, Skitzki J, Sosman J, Swetter SM, Tanabe KK, Wuthrick E, McMillian NR, Engh AM. Cutaneous Melanoma, Version 2.2019, NCCN **Clinical Practice Guidelines in Oncology.** J Natl Compr Canc Netw. 2019 Apr 1;17(4):367-402. doi: 10.6004/jnccn.2019.0018. PMID: 30959471.

8. Dummer R, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandalà M, Kirkwood JM, Chiarion Sileni V, Larkin J, Nyakas M, Dutriaux C, Haydon A, Robert C, Mortier L, Schachter J, Lesimple T, Plummer R, Dasgupta K, Gasal E, Tan M, Long GV, Schadendorf D. **Five-Year Analysis of Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III Melanoma.** N Engl J Med. 2020 Sep 17;383(12):1139-1148. doi: 10.1056/NEJMoa2005493. Epub 2020 Sep 2. PMID: 32877599.

9. Heinzerling L, Eigentler TK, Fluck M, Hassel JC, Heller-Schenck D, Leipe J, Pauschinger M, Vogel A, Zimmer L, Gutzmer R. **Tolerability of BRAF/MEK inhibitor combinations: adverse event evaluation and management.** ESMO Open. 2019 May 23;4(3):e000491. doi: 10.1136/esmoopen-2019-000491. PMID: 31231568; PMCID: PMC6555610.

10. Rodrigues, A. S., & Brinca, A. (2021). **Treatment of BRAF-Mutated Metastatic Melanoma: Immunotherapy or Target Therapy?** Journal of the Portuguese Society of Dermatology and Venereology, 79(2), 103-111. <https://doi.org/10.29021/spdv.79.2.1342>

11. Brambati M, Giuffrè C, Marchese A, Bandello F, Modorati GM, Miserocchi E. **A case of Vogt-Koyanagi-Harada-like uveitis secondary to dabrafenib/trametinib**

**therapy for advanced melanoma.** Eur J Ophthalmol. 2022 Jan;32(1):NP109-NP113. doi: 10.1177/1120672120962044. Epub 2020 Oct 1. PMID: 32998540.

12. Rueda-Rueda T, Sánchez-Vicente JL, Moruno-Rodríguez A, Molina-Socola FE, Martínez-Borrego AC, López-Herrero F. **Uveitis and serous retinal detachment secondary to systemic dabrafenib and trametinib.** Arch Soc Esp Oftalmol (Engl Ed). 2018 Sep;93(9):458-462. English, Spanish. doi: 10.1016/j.oftal.2018.01.008. Epub 2018 Mar 23. PMID: 29580759.