

Nevus azul agminado, mutaciones en *GNAQ* y más allá



Agminated Blue Nevus: *GNAQ* Mutations and Beyond

Sr. Director:

Hemos leído con mucho interés la carta científico-clínica de Sardoy et al.¹ y creemos que puede complementarse con algunos aspectos interesantes de las alteraciones genéticas de este tipo de lesiones. Existen múltiples variedades clínicas e histológicas de nevus azul, siendo una variante infrecuente el nevus azul agminado, caracterizado por la agrupación de múltiples lesiones azuladas bien delimitadas².

Describimos el caso de un paciente de 52 años de edad, sin antecedentes personales ni dermatológicos relevantes, que acudió a nuestro servicio para la valoración de unas lesiones pigmentadas asintomáticas en la rama mandibular derecha de 10 años de evolución, que progresaban en número (fig. 1A y B). Se realizó una extirpación en bloque para su análisis histológico (fig. 2). Se realizaron tinciones inmunohistoquímicas adicionales con PRreferentially expressed Antigen in Melanoma (PRAME), que fue negativa,

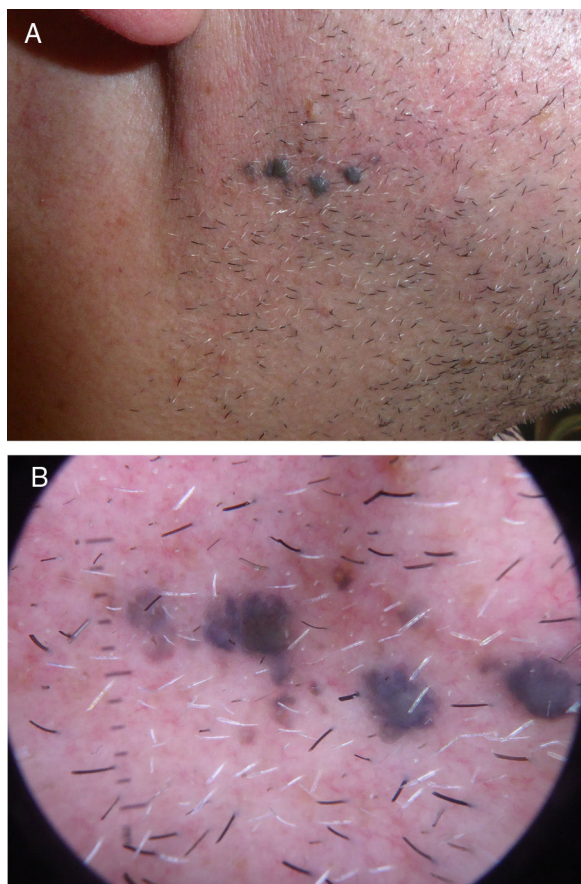


Figura 1 A) Cuatro pápulas de 3-4 mm de diámetro, de coloración azulada, con lesiones satélites milimétricas. B) Patrón azul homogéneo en la dermatoscopia.

y con Ki-67, que mostró un índice de proliferación bajo. Se realizó estudio de secuenciación completa del exón 5 de *GNAQ* que no mostró alteraciones.

Con todos estos datos clínicos e histopatológicos se realizó el diagnóstico de nevus azul agminado.

Esta presentación infrecuente de nevus azul genera interés por las dudas diagnósticas, principalmente clínicas, que puede plantear con las metástasis de un melanoma. En su estudio, son de interés las alteraciones genéticas potencialmente compartidas con el melanoma uveal, el nevus de Ota o el nevus de Ito³⁻⁷.

La mutación genética más frecuentemente descrita en los nevus azules, que aparece hasta en el 83% de los mismos, es la mutación somática en *GNAQ* y *GNA11* (subunidades alfa que forman parte de las proteínas G heterotriméricas implicadas en señalización celular mediada por receptores acoplados a proteínas G), considerada una mutación *driver*. Esta mutación produce una actividad constitutiva de estas proteínas, que activan de forma permanente la vía de señalización de Ras, implicada en la regulación del ciclo y la proliferación celular, actuando por tanto como oncogenes³. Consecuentemente, en los nevus azules con esta mutación, aumenta la actividad de la proteína Erk-2, activada por MEK.

En la literatura solo hay un caso de nevus azul agminado publicado con una mutación demostrada, localizada en c.626A>T (p.Glu209Leu) en *GNAQ*⁸.

En algunos de los casos, como el nuestro, en los que no se detecta mutación en *GNAQ*, se han descrito mutaciones activadoras en el receptor *cysteinyl leukotriene receptor 2 (CYSLTR2)*, implicado en una vía de señalización análoga a la de *GNAQ*, con activación final de los mismos procesos intracelulares. Se trata de otra mutación *driver*, mutuamente excluyente con *GNAQ*⁶.

Sobre ambas mutaciones *driver*, *GNAQ/GNA11* o *CYSLTR2* se pueden producir otras mutaciones adicionales en diferentes vías celulares, que favorecerían la progresión y malignización de las lesiones⁴⁻⁷. La más ampliamente conocida es la mutación en la proteína ligando de BRCA1 (*BAP1*). *BAP1* actúa como un supresor tumoral y está implicada en procesos de reparación de ADN, el sistema ubiquitina-proteasoma, la regulación de la transcripción y la modulación de la cromatina⁵. La inactivación de esta proteína, bien por delección parcial del locus del *BAP1* en el cromosoma 3 o por una alteración en la fosforilación o ubiquitinización de su cadena proteica, suponen una progresión de la proliferación celular que puede producir la transformación maligna del nevus azul⁵.

Además, estas alteraciones descritas para el nevus azul y para el melanoma imitando nevus-azul guardan una estrecha relación con las encontradas en otros procesos patológicos como el melanoma uveal. Por ejemplo, la mutación en *GNAQ* se ha descrito en el 46% de los melanomas uveales, actuando también como mutación *driver* sobre la que se desarrollarán otras mutaciones en *BAP1* u otras vías implicadas en la inestabilidad cromosómica⁵.

El conocimiento de las alteraciones genéticas y en las vías de señalización intracelular en estas lesiones no es solo de interés diagnóstico, sino que puede tener implicaciones terapéuticas. Por ejemplo, el uso de inhibidores de MEK, aso-

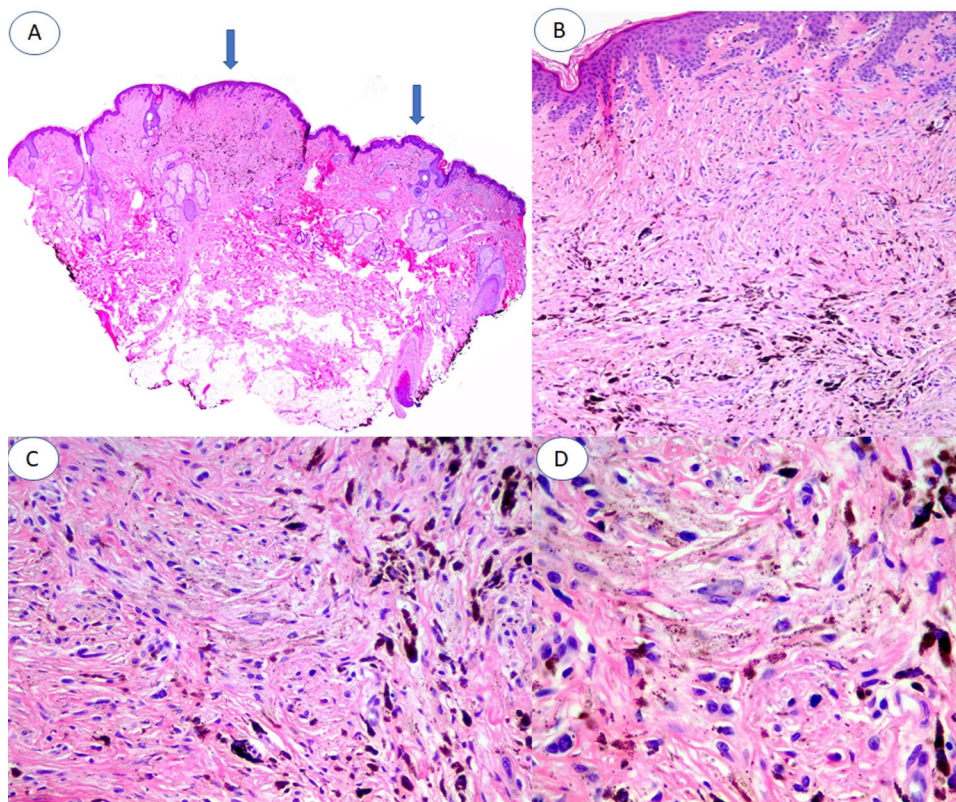


Figura 2 A) Panorámica de la lesión en la que se observan 2 áreas de nevus azul, una de unos 3 mm y otra de aproximadamente 1 mm (flechas). B) Nidos compactos de melanocitos fusiformes, localizados en dermis papilar y reticular alta sin presencia de nidos en la unión dermoepidérmica (H&E $\times 4$). C) Detalle de la distribución de melanina, con gránulos más densos en la parte más profunda de la lesión (H&E $\times 10$). D) Detalle de los melanocitos que muestra núcleos monomorfos, ausencia de mitosis o necrosis (H&E $\times 20$).

ciado o no con inhibidores de PI3K o MTOR, ha sido sugerido como una posible terapia para el tratamiento del melanoma uveal y podría serlo para nevus azul con progresión a melanoma⁴.

Finalmente, la tinción inmunohistoquímica PRAME es un marcador que ha sido recientemente propuesto como útil en el diagnóstico diferencial entre nevus y melanoma y que, además, se ha identificado como un biomarcador de riesgo metastásico en melanoma uveal^{9,10}. En nuestro caso, su negatividad, concuerda con el resto de datos histopatológicos que favorecen la consideración de nuestro caso como nevus azul y, hasta dónde hemos podido revisar, nuestro caso es el primero de nevus azul agminado teñido con PRAME.

El conocimiento de la genética de los nevus azules con una presentación clínica atípica, como nuestro caso de nevus azul agminado, es importante dadas sus potenciales implicaciones diagnósticas y terapéuticas. La inmunohistoquímica con PRAME y el estudio genético incrementan la especificada diagnóstica de las lesiones melanocíticas atípicas.

Conflictos de intereses

La Dra. Llamas ha sido ponente y consultora para Janssen-Cilag, AbbVie, Celgene, Pfizer, Novartis, Lilly, Almirall y Leo-Pharma, y ha participado en ensayos clínicos. El resto de autores no tienen conflictos de intereses.

Agradecimientos

A todo el equipo de Friedrichshafen por su apoyo incondicional, a la Dra. Gabriele Palmero, al Dr. Maximiliano Aragües y al Dr. Javier Fraga.

Bibliografía

1. Sardoy A, Bidabehere MB, Gubiani ML, Pinardi BA. Nevo azul con satelitosis que simula melanoma maligno. *Actas Dermosifilogr.* 2018;109:377–8.
2. Ruiz-Leal AB, Domínguez-Espinosa AE. Dermatoscopia del nevo azul y sus variantes. *Dermatol Rev Mex.* 2015;59:102–13.
3. Borgenvik TL, Karlsvik TM, Saikat R, Fawzy M, James N. Blue nevus-like and blue nevus-associated melanoma: A comprehensive review of the literature. *ANZ J Surg.* 2017;87:345–9.
4. Pérez-Alea M, Vivancos A, Caratú G, Matito J, Ferrer B, Hernández-Losa J, et al. Genetic profile of GNAQ-mutated blue melanocytic neoplasms reveals mutations in genes linked to genomic instability and the PI3K pathway. *Oncotarget.* 2016;7:28086–95.
5. Griewank KG, Müller H, Jackett LA, Emberger M, Möller I, van de Nes JA, et al. SF3B1 and BAP1 mutations in blue nevus-like melanoma. *Mod Pathol.* 2017;30:928–39.
6. Möller I, Murali R, Müller H, Wiesner T, Jackett LA, Scholz SL, et al. Activating cysteinyl leukotriene receptor 2 (CYSLTR2) mutations in blue nevi. *Mod Pathol.* 2017;30:350–6.
7. Cohen JN, Joseph NM, North JP, Onodera C, Zembowicz A, Le Boit PE. Genomic analysis of pigmented epithelioid

- melanocytomas reveals recurrent alterations in PRKAR1A and PRKCA genes. *Am J Surg Pathol.* 2017;41:1333–46.
8. Eichenfield DZ, Cotter D, Thorson J, Hinds B, Sun BK. Agminated blue nevus with a GNAQ mutation: A case report and review of the literature. *J Cutan Pathol.* 2019;46:130–3.
 9. Cai L, Paez-Escamilla M, Walter SD, Tarlan B, Decatur CL, Perez BM, et al. Gene expression profiling and PRAME status versus tumor-node-metastasis staging for prognostication in uveal melanoma. *Am J Ophthalmol.* 2018;195:154–60.
 10. Lezcano C, Jungbluth AA, Nehal KS, Hollmann TJ, Busam KJ. PRAME expression in melanocytic tumors. *Am J Surg Pathol.* 2018;42:1456–65.

P. Rodríguez-Jiménez^{a,b,*}, F. Mayor-Sanabria^a, A. Rütten^c, J. Fraga^d y M. Llamas-Velasco^{a,e}

^a Departamento de Dermatología, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España

^b Clínica Dermatológica Internacional, Madrid, España

^c Friedrichshafen Dermatopathologie, Friedrichshafen, Alemania

^d Departamento de Anatomía Patológica, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España

^e Centro Médico Voth, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pedro.rodriguez.jimenez90@gmail.com (P. Rodríguez-Jiménez).

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2019.05.011>

0001-7310/ © 2020 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Morbilidad relacionada con el momento de la linfadenectomía por afectación del ganglio centinela en el melanoma: Una puntualización a su evidencia



Morbidity Associated With the Timing of Lymphadenectomy for Sentinel Lymph Node Metastasis in Melanoma: A Clarification Concerning the Available Evidence

Sr. Director:

He leído con interés el artículo especial sobre la propuesta de manejo de los pacientes con melanoma y metástasis en el ganglio centinela, publicada recientemente por su Revista¹. No puedo estar más de acuerdo en la mayoría de lo expuesto en él, y no me cabe sino felicitar a los autores por el esfuerzo realizado en tratar de poner orden y sistemática en un aspecto tan cambiante y controvertido en los últimos años. Ahora bien, discrepo en al menos, uno de los puntos que los autores utilizan para basar la evidencia de su propuesta. Así, en la tabla 3 del citado artículo, arguyen que «La frecuencia de morbilidad quirúrgica es superior en los pacientes sometidos a disección ganglionar inmediata que en los sometidos a seguimiento y disección terapéutica», con nivel de evidencia 1b.

Esta afirmación resulta sorprendente por cuanto la cita bibliográfica a la que se refieren lo es del estudio MSLT-II, en el que no se hace análisis específico, ni se obtiene conclusión alguna, de la morbilidad quirúrgica asociada al momento de realizar la linfadenectomía². De hecho, en el apartado de Resultados de este trabajo, cuando se refiere a efectos adversos, solo menciona que «los efectos adversos fueron más frecuentes entre los pacientes tras realizar la linfadenectomía que en los del grupo de observación», en ningún momento menciona que se sometieran a «seguimiento y disección terapéutica», con lo que difícilmente puede respaldarse esta afirmación con este trabajo.

Es posible que los autores quisieran hacer referencia al trabajo, del mismo primer autor, basado en la comparación de la morbilidad derivada de la linfadenectomía inmediata frente a la terapéutica o diferida, y que se refiere a los casos del estudio MSLT-I³, pero si este es el caso, la conclusión es antagónica a la que se expone: en él concluyen que, en cuanto a la morbilidad asociada, no hay mayor incidencia de disestesias en el grupo de linfadenectomía inmediata y, sin embargo, el linfedema es significativamente más frecuente en el grupo de linfadenectomía diferida que en el de linfadenectomía inmediata (20,4% en la diferida vs. 12,4% en la inmediata; $p = 0,04$), justo al revés de lo que se trasmite en la citada tabla. De hecho, tras el análisis multivariante para encontrar factores de riesgo en la producción de linfedema, el índice de masa corporal y la linfadenectomía diferida fueron los únicos que mostraron tendencia a relacionarse con este riesgo, sin encontrar que el beneficio en este sentido dependa de la localización, axilar o inguinal, de la linfadenectomía.

Además de lo anterior, debe tenerse en cuenta que en el estudio MSLT-I se incluyeron casos de melanoma en los que se indicaba la biopsia del ganglio centinela, y en el MSLT-II pacientes con afectación ganglionar del mismo, lo que no debería interferir en las conclusiones sobre la comparación del momento de realizar la linfadenectomía, y sería perfectamente válido a este respecto, así como con un nivel de evidencia similar debido al diseño del estudio.

Por todo lo expuesto considero que, sin restar relevancia a las conclusiones del trabajo y al algoritmo de actuación propuesto, sería más exacto, en apoyo de la evidencia que se busca, corregir y matizar convenientemente este punto.

Bibliografía

1. Moreno-Ramírez D, Boada A, Ferrándiz L, Samaniego E, Carretero G, Nagore E, et al. Disección ganglionar en el paciente con melanoma y metástasis en el ganglio centinela: propuesta de decisión basada en la evidencia actual. *Actas Dermosifiliogr.* 2018;109:390–8.
2. Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, Andtbacka RH, Mozzillo N, Zager JS, et al. Completion dissection or observation for sentinel-node metastasis in melanoma. *N Engl J Med.* 2017;376:2211–22.