

## Dermatitis alérgica de contacto a metil aminolevulinato

### Allergic Contact Dermatitis Caused by Methyl Aminolevulinate

Sr. Director:

La crema Metvix® (Galderma®) contiene metil aminolevulinato (MAL; metil 5-amino-4-oxo-pentanoato, CAS 33320-16-0), un derivado metil-éster del ácido aminolevulinico (ALA) y 14 excipientes (tabla 1).

Se usa por vía tópica en terapia fotodinámica (TFD) para el tratamiento de varios tipos de cáncer cutáneo no melanoma. El procedimiento implica la aplicación de la crema bajo oclusión durante 3 horas seguido de la exposición a luz roja.

Se presenta un nuevo caso de dermatitis alérgica de contacto a MAL en una paciente con enfermedad de Darier segmentaria tratada con TFD y se revisa la literatura.

Presentamos el caso de una mujer de 43 años, con enfermedad de Darier segmentaria en la cara lateral del tronco, en tratamiento con TFD desde hacía 2 años. Tras recibir la decimoquinta sesión presentó placas eritematosas circunscritas al área de aplicación de Metvix® (fig. 1).

Se efectuaron pruebas epicutáneas con las baterías estándar del Grupo Español de Investigación en Dermatitis de Contacto y Alergia Cutánea (GEIDAC), cosméticos, Metvix® (MAL160 mg/g, 16%, crema, tópico) tal cual y vehículo e ingredientes desglosados facilitados por el fabricante. Los parches se retiraron tras 48 horas y se evaluaron las reacciones en D2, D4 y D7. Se obtuvieron resultados positivos (+++) solo con Metvix® tal cual y con el compuesto activo suministrado por el fabricante (hidrocloruro de MAL). El test realizado con ambas sustancias en 10 controles resultó negativo.

La paciente fue diagnosticada de dermatitis alérgica de contacto al ingrediente activo. Se continuó el tratamiento con MAL-TFD debido a su eficacia, con una relativa buena tolerancia de las reacciones que presentaba y una adecuada respuesta al tratamiento con corticoides tópicos.

**Tabla 1** Excipientes de la crema Metvix®

Monoestearato de glicerina autoemulsionable
Cetoestearil alcohol
Estearato PEG 40
Metil parahidroxibenzoato
Propil parahidroxibenzoato
Edetato disódico
Glicerina base
Parafina blanca blanda
Colesterol
Miristato de isopropilo
Aceite de almendra
Alcohol oleico
Aceite de cacahuete refinado
Agua purificada



**Figura 1** Erupción eritematoedematosa de distribución lineal en cara lateral del tronco localizada en la zona tratada mediante crema de metil aminolevulinato (MAL). Lesiones maculosas de hipopigmentación residual postinflamatoria de distribución blaschoide secundarias a enfermedad de Darier segmentaria.

### Discusión

Se han publicado 20 casos de dermatitis alérgica de contacto a MAL, incluido el presente caso<sup>1-6</sup> (tabla 2). De estos 11 correspondían a mujeres (55%) y 9 a hombres (45%). La media de edad fue de 59,25 años (rango: 30-80). Los diagnósticos que justificaron el tratamiento fueron: queratosis actínica (7; 35%), carcinoma basocelular (6; 30%), queratosis actínica y carcinoma basocelular (3; 15%); necrobiosis lipóidica (1; 5%), poroqueratosis (1; 5%) y enfermedad de Darier segmentaria (1; 5%).

El número medio de sesiones de TFD que los pacientes habían recibido antes de presentar la dermatitis fue de 7,55 (rango: 2-21). Solo una fue considerada ocupacional al afectar a una auxiliar de clínica que colaboraba en una unidad de TFD<sup>6</sup>.

Algunos autores refieren reacciones intensas con diseminación, precisando, ocasionalmente, ingreso hospitalario y tratamiento con corticoides sistémicos<sup>1-3</sup>. Otros describen reacciones localizadas menos intensas<sup>4,6</sup>.

Las pruebas epicutáneas con Metvix® tal cual fueron positivas en todos los pacientes, y en los 19 en los que se realizó la prueba de parche con el vehículo resultó negativa. En ninguno de los casos publicados hasta la actualidad se habían podido efectuar pruebas epicutáneas con MAL puro, por lo que la posibilidad de una sensibilización combinada no se había podido descartar completamente. En el presente caso la prueba positiva con MAL, facilitada por el fabricante, permite atribuir al ingrediente activo la sensibilización.

Las pruebas epicutáneas fueron negativas en 80 controles, lo que confirmó la naturaleza alérgica de las reacciones.

En solo 3 de los 10 casos en los que se efectuaron, las pruebas epicutáneas con ALA resultaron positivas. Por tanto, no hay indicios de reactividad cruzada entre ambas moléculas pese a su similitud estructural.

Korshøj et al. determinaron que la frecuencia de sensibilización al MAL en un grupo de 20 pacientes tratados al

**Tabla 2** Casos de dermatitis alérgica de contacto a MAL descritos en la literatura

N.º de caso	Autor	Edad	Sexo	Diagnóstico	Nº de sesiones	PC con Metvix®	PC con vehículo	PC con 5-ALA	Pruebas adicionales
1	Wulf <sup>1</sup>	30	M	NL	4	+	-	- (1%, 5%, 10%)	PC (PPIX): negativo
2	Harries <sup>2</sup>	79	M	CBC	4	+	NR	NR	PC (cetoestearil alcohol, propil hidroxibenzoato, metil hidroxibenzoato, miristato de isopropilo, EDTA y aceite de cacahuete): todos negativos 30 controles negativos
3	Hohwy <sup>3</sup>	31	M	PK	4	++	-	- (5 casos)	25 controles negativos
4		59	H	CBC	21	+++	-		
5		63	M	QA	9	++	-		
6		57	M	CBC	4	+	-		
7		62	M	CBC	5	++	-		
8		70	H	CBC	6	++	-		
9		65	H	QA	2	++	-		
10		50	M	CBC	4	++	-		
11		58	M	QA	4	++	-		
12		Jungersted <sup>4</sup>	64	H	QA	4	+++	-	++ (20%)
13	64		H	QA, CBC	9	++	-	- (1%, 5%, 10%)	
14	62		M	QA	6	+++	-	+++ (20%)	
15	Korshøj <sup>5</sup>	70	H	QA	11	++ (tal cual, 50 y 20%)	-	Solo 1 caso positivo en la serie	Prick test (Metvix®): dermatografismo
16		80	H	QA	5	+ (tal cual); - (50 y 20%)	-		Prick test (Metvix®): negativo
17		68	H	QA, CBC	21	++ (tal cual, 50 y 20%)	-		
18		61	H	QA, CBC	13	++ (tal cual, 50 y 20%)	-		
19	Pastor-Nieto <sup>6</sup>	49	M	-	0	+++	-	NR	PC (batería estándar [GEIDAC], batería de cosméticos, cetoestearil alcohol, propil parahidroxibenzoato, metil parahidroxibenzoato, miristato de isopropilo y EDTA): todos negativos 15 controles negativos
20	Presente caso	43	M	Darier segmentario	15	+++	-	NR	PC (hidrocloruro de metil 5-aminolevulinato): +++ PC (monoestearato de glicerina, cetoestearil alcohol, PEG 40 estearato, metil parahidroxibenzoato, propil parahidroxibenzoato, EDTA, glicerina, colesterol, miristato de isopropilo, aceite de almendra, alcohol oleico y aceite de cacahuete refinado): negativos PC (batería de cosméticos): negativa; 10 controles negativos

ALA: ácido amino-levulínico; CBC: carcinoma basocelular; EDTA: edetato disódico; GEIDAC: Grupo Español de Investigación en Dermatitis de Contacto y Alergia Cutánea; H: hombre; M: mujer; NL: necrobiosis lipóidica; NR: no realizado; PC: pruebas de contacto; PK: poroqueratosis; PPIX: protoporfirina IX; QA: queratosis actínica.

menos con 5 sesiones de TFD fue de un 35% frente a un 1,7% en el grupo control ( $p < 0,0001$ )<sup>5</sup>.

Un test de seguridad cutánea efectuado en EE. UU. mostró que el 52% de un grupo de 58 voluntarios sanos se había sensibilizado tras exponerse a crema de MAL aplicada en la espalda bajo oclusión<sup>7</sup>.

Existen 3 publicaciones sobre el uso de TFD en pacientes con Darier no segmentario<sup>8-10</sup>. Exadaktylou et al. publicaron 5 casos tratados con TFD-ALA. Todos desarrollaron eritema y exudación que se interpretaron como respuesta inflamatoria al tratamiento<sup>8</sup>. Van't Westeinde et al. presentaron un caso tratado con TFD-ALA, con aparición de eritema, edema y pápulas en áreas previamente no afectadas por enfermedad de Darier<sup>9</sup>. Avery et al. describieron una paciente tratada con TFD-MAL que experimentó una respuesta inflamatoria leve y autolimitada<sup>10</sup>. En ningún caso se realizaron pruebas epicutáneas.

Posiblemente el riesgo de sensibilización a MAL se ha subestimado. La mayoría de las reacciones inflamatorias intensas tras TFD, vistas frecuentemente en la práctica clínica, se atribuyen al mecanismo de acción del medicamento, y no suelen realizarse pruebas de parche. Es probable que muchas de estas reacciones reflejen una auténtica dermatitis de contacto, por lo que es recomendable realizar pruebas epicutáneas en estos casos.

En conclusión, se describe el primer caso de dermatitis de contacto a Metvix<sup>®</sup> en el que se han efectuado pruebas de contacto con MAL puro. Por primera vez es posible atribuir la sensibilización al ingrediente activo de forma inequívoca.

## Agradecimientos

A Laboratorios Galderma<sup>®</sup> por facilitarnos las muestras del vehículo y de los diferentes componentes que integran la crema de MAL para la realización de las pruebas epicutáneas.

## Bibliografía

1. Wulf HC, Philipsen P. Allergic contact dermatitis to 5-aminolaevulinic acid methylester but not to 5-aminolaevulinic

- acid after photodynamic therapy. *Br J Dermatol.* 2004;150:143-5.
2. Harries MJ, Street G, Gilmour E, Rhodes LE, Beck MH. Allergic contact dermatitis to methyl aminolevulinate (Metvix) cream used in photodynamic therapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2007;23:35-6.
3. Hohwy T, Andersen KE, Sølvsten H, Sommerlund M. Allergic contact dermatitis to methyl aminolevulinate after photodynamic therapy in 9 patients. *Contact Dermatitis.* 2007;57:321-3.
4. Jungersted JM, Dam TN, Bryld LE, Agner T. Allergic reactions to Metvix (ALA-ME). *Contact Dermatitis.* 2008;58:184-6.
5. Korshøj S, Sølvsten H, Erlandsen M, Sommerlund M. Frequency of sensitization to methyl aminolaevulinate after photodynamic therapy. *Contact Dermatitis.* 2009;60:320-4.
6. Pastor-Nieto MA, Olivares M, Sánchez-Herreros C, Belmar P, de Eusebio E. Occupational allergic contact dermatitis from methyl aminolevulinate. *Dermatitis.* 2011;22:216-9.
7. Prescribing information for Metvixia, adverse reactions, dermal safety studies. 2008 [consultado 16 Sep 2011]. Disponible en: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2008/021415s003lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/021415s003lbl.pdf).
8. Exadaktylou D, Kurwa HA, Calonje E, Barlow RJ. Treatment of Darier's disease with photodynamic therapy. *Br J Dermatol.* 2003;149:606-10.
9. Van't Westeinde SC, Sanders CJ, van Weelden H. Photodynamic therapy in a patient with Darier's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006;20:870-2.
10. Avery HL, Hughes BR, Coley C, Cooper HL. Clinical improvement in Darier's disease with photodynamic therapy. *Australas J Dermatol.* 2010;51:32-5.

M.A. Pastor-Nieto\*, E. Jiménez-Blázquez,  
C. Sánchez-Herreros  
y P. Belmar-Flores

*Servicio de Dermatología, Hospital Universitario de Guadalajara, Guadalajara, España*

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [mapastornieto@gmail.com](mailto:mapastornieto@gmail.com)  
(M.A. Pastor-Nieto).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2012.02.016>

## Dermatosis acantolítica papular del área genitocrural: ¿forma localizada de Darier o Hailey-Hailey?

### Papular Acantholytic Dermatitis in the Genito-Crural Region: A Localized Form of Darier Disease or Hailey-Hailey Disease?

Sr. Director:

La disqueratosis acantolítica papular (DAP) de la vulva, descrita por primera vez en 1984 por Chorzelski et al.<sup>1</sup>, afecta con mayor frecuencia a mujeres de edad media sin antecedentes familiares de la misma, localizándose preferentemente en los labios mayores, aunque también

se ha descrito en el pene, el canal anal y los pliegues inguinales<sup>2-4</sup>. Suele manifestarse como lesiones papulosas múltiples, blanquecinas, de pequeño tamaño que pueden confluir formando placas o rara vez como pápulas solitarias. En general es asintomática, aunque puede asociarse a prurito intenso. Histopatológicamente presenta acantólisis con grados variables de disqueratosis y la inmunofluorescencia directa e indirecta es negativa en casi todos los casos estudiados<sup>5</sup>.

Presentamos el caso de una paciente de 58 años, sin antecedentes personales ni familiares de interés, que consultó por lesiones pruriginosas de 2 meses de evolución en la región genital, por lo que fue remitida al Servicio de Dermatología. Negaba alergias de contacto o relaciones sexuales de riesgo. En la exploración física se apreciaban múltiples pápulas blanquecinas, brillantes, de 2-3 mm de diámetro