

# Reacción acneiforme noduloquistica secundaria a vemurafenib con buena respuesta a isotretinoína oral

## Severe acneiform eruption associated with vemurafenib with response to isotretinoin

Marta Elosua-González, Jose Luis López-Estebarez, Elena García-Zamora, Miguel Vela-Ganuza, Ximena Rodríguez-Vásquez

Affiliations: Department of Dermatology, Hospital Universitario Fundacion Alcorcon, Madrid, Spain

Corresponding Author: Marta Elosua-González, Hospital Universitario Fundacion Alcorcon, Calle Budapest, 1. 28922, Alcorcon, Madrid, Spain, Email: [martagelosua@gmail.com](mailto:martagelosua@gmail.com)

### Abstract

Vemurafenib, un inhibidor de la BRAF kinasa, está recientemente aprobado para el tratamiento del melanoma en estadio IV o III resecado. Diversos efectos adversos cutáneos han sido descritos como alopecia, fotosensibilidad, carcinoma escamoso, queratoacantomas, erupciones tipo queratosis pilaris e hiperqueratosis palmoplantar. Las reacciones acneiformes se presentan entre un 3%-6% de los pacientes tratados con inhibidores BRAF y se han descrito 5 casos en la literatura secundarios a vemurafenib. Mientras que algunos respondían bien a tratamiento tópico, minociclina oral u observación, uno de ellos requirió etretinato oral y la suspensión del vemurafenib. Describimos un caso de una reacción acneiforme severa secundaria a vemurafenib, con buena respuesta a isotretinoína oral y sin la necesidad de suspender el tratamiento antitumoral.

Vemurafenib, a kinase inhibitor that targets tumors with the BRAF V600E mutation, is a promising option for unresectable or metastatic melanoma. Cutaneous side-effects have been reported including alopecia, photosensitivity, squamous cell carcinoma, keratoacanthomas, keratosis pilaris-like eruption, and palmoplantar hyperkeratosis. Acneiform eruptions have been

reported in 3%-6% of the patients treated with BRAF inhibitors, and 5 cases are described in the literature. Although they responded well to topical therapies, oral antibiotics, or observation, one case required oral etretinate and the withdrawal of vemurafenib because the adverse event reached grade 3. We report one case of a severe acneiform eruption associated with vemurafenib with a good response to isotretinoin allowing continuation of the BRAF inhibitor.

*Keywords: vemurafenib, isotretinoin, acne, acneiform eruption, adverse event*

### Introduction

Recientemente han sido aprobados diversos fármacos para el tratamiento de melanoma en estadio IV o III resecado. El vemurafenib es un inhibidor de la BRAF kinasa aprobado en aquellos pacientes que presentan mutación BRAF V600 positiva. Actualmente se puede utilizar en monoterapia o en combinación con un inhibidor de la vía MEK, cobimetinib, lo que aumenta su eficacia [1]. Aunque son fármacos generalmente bien tolerados, presentan frecuentemente efectos adversos cutáneos. Presentamos un caso de lesiones de acné noduloquístico en paciente en tratamiento con vemurafenib.

## Case Synopsis

Mujer de 44 años, con antecedente de melanoma (Breslow 1,2 mm, estadio IB con mutación BRAF positiva) en el brazo izquierdo diagnosticado en el año 2000. En 2012 se detecta metástasis ganglionar única escapular izquierda, realizándose linfadenectomía axilar izquierda y tratamiento adyuvante con interferón alfa 2b a altas dosis durante 1 año (pauta de Kirkwood). En 2014, debido a la aparición de cuatro nódulos subcentimétricos en el pulmón izquierdo, se inicia tratamiento con vemurafenib (960mg cada 12 horas) con respuesta parcial a los 5 meses, por lo que se añade cobimetinib obteniendo una respuesta completa al mes de tratamiento. A las 3 semanas de inicio del vemurafenib acude a nuestras consultas por picor, escozor y ardor en la cara. A la EF se objetivan lesiones, papulosas, microquísticas y noduloquísticas en frente, ambas mejillas y mentón de hasta 1 cm (Figure 1). También presentaba queratosis pilar en muslos, glúteos y miembros superiores, queratodermia palmoplantar y verrugas vulgares. Además refería la aparición reciente de fotosensibilidad. Se inició tratamiento con isotretinoína oral a dosis de 20mg al día con mejoría de las lesiones acneiformes a los 6 meses, a los 18 meses se disminuye a 10mg al día sin aparición de nuevas lesiones hasta la actualidad (Figure 2). Además tanto la queratosis pilar como la hiperqueratosis palmoplantar mejoraron significativamente.

## Case Discussion

El vemurafenib fue el primer inhibidor de la serina-treonina quinasa BRAF y está aprobado para el tratamiento en monoterapia o en combinación con cobimetinib para el tratamiento del melanoma no resecable o metastásico con mutación BRAF positiva, ya que ha demostrado una mejoría estadísticamente significativa en la supervivencia global y periodo libre de enfermedad [1]. Al inhibir la proteína BRAF mutada, inhibe a su vez la vía MAP-Kinasa, cuya activación está implicada en la patogénesis del melanoma. Los efectos secundarios cutáneos se presentan en un 92-95% de los pacientes, siendo los



Figure 1. *Inflammatory papules and nodulocystic lesions of up to 1cm located on both cheeks and chin.*

más frecuentes la hiperqueratosis palmoplantar, queratosis pilar, alopecia, fotosensibilidad, verrugas vulgares, queratoacantomas y carcinomas espinocelulares e incluso la aparición de nuevos nevus melanocíticos y melanoma [2]. Esto es debido a que cuando las células sin la mutación BRAF (como los queratinocitos) son sometidos al efecto del inhibidor BRAF, una activación paradójica de la vía MAP-kinasa puede ocurrir, produciendo un aumento de la proliferación de estas células. En cambio, los inhibidores de MEK, no producen esta activación paradójica de la vía, por lo que los efectos adversos cutáneos serían distintos. La combinación de ambos tipos de inhibidores, produce un efecto sinérgico sobre las células del melanoma con mutación BRAF positiva, pero un antagonismo en las células que no



Figure 2. *Absence of active lesions after 12 months of treatment with oral isotretinoin.*

presentan la mutación por lo que, a pesar de que el porcentaje de efectos secundarios globales es similar, los efectos secundarios a nivel cutáneo disminuyen [3].

Las reacciones acneiformes se han descrito entre un 3%-6% de los pacientes tratados con inhibidores BRAF [2], presentando la misma frecuencia en monoterapia que combinados con un inhibidor MEK [4]. En cambio, se han descrito hasta en un 77% de los pacientes tratados en monoterapia con el inhibidor MEK trametinib [5]. En la literatura hay descritos 5 casos de reacciones acneiformes tras tratamiento con vemurafenib [6,7,8]. Todas ellas se iniciaron en menos de 5 semanas de inicio del tratamiento y la mayoría de ellas respondió a tratamiento tópico u observación [6]. Sólo dos fueron tratadas con minociclina oral, y una de ellas provocó la suspensión del tratamiento con vemurafenib por reacción adversa grado 3 y se trató con etretinato oral (20mg al día) [7]. En nuestro caso,

dada la severidad de la reacción acneiforme, decidimos iniciar tratamiento con isotretinoína oral con buena respuesta y sin necesidad de suspender la combinación vemurafenib-cobimetinib, permitiendo así un mantenimiento de la respuesta completa a nivel tumoral.

## Conclusion

En conclusión, presentamos el primer caso de reacción acneiforme nóduloquística secundaria a vemurafenib con buena respuesta a isotretinoína oral, cuyo conocimiento puede ser de utilidad para estas formas severas de acné en pacientes con tratamientos dirigidos anti BRAF y anti MEK. Es importante el conocimiento no sólo de los efectos adversos de estas nuevas terapias, sino de sus posibles tratamientos para evitar la interrupción del fármaco y mejorar la supervivencia y calidad de vida de los pacientes.

## References

1. Luke JJ, Flaherty KT, Ribas A, Long GV. Targeted agents and immunotherapies: optimizing outcomes in melanoma. *Nat Rev Clin Oncol*. 2017;14(8):463-482. [PMID: 28374786].
2. Anforth R, Carlos G, Clements A, Kefford R, Fernandez-Peñas P. Cutaneous adverse events in patients treated with BRAF inhibitor-based therapies for metastatic melanoma for longer than 52 weeks. *Br J Dermatol*. 2015;172(1):239-43. [PMID: 25040674].
3. Robert C, Thomas M, Mateus C. MAP-kinase pathway up or down? Just look at the skin of your patients! *Melanoma Res*. 2014;24(5):421-3. [PMID: 25185691].
4. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiakovski D, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med*. 2015;372(1):30-9. [PMID: 25399551].
5. Anforth R, Liu M, Nguyen B, Uribe P, Kefford R, Clements A, et al. Acneiform eruptions: a common cutaneous toxicity of the MEK inhibitor trametinib. *Australas J Dermatol*. 2014;55(4):250-4. [PMID: 24313958].
6. Petukhova TA, Novoa RA, Honda K, Koon HB, Gerstenblith MR. Acneiform eruptions associated with vemurafenib. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68(3):e97-9. [PMID: 23394928].
7. Ansai O, Fujikawa H, Shimomura Y, Abe R. Case of severe acneiform eruptions associated with the BRAF inhibitor vemurafenib. *J Dermatol*. 2017;44(3):e15-e16. [PMID: 27511106].
8. Noell C, Chen C, Sells R, Mikailov A, Kroshinsky D. An acneiform eruption exhibiting locus minoris resistentiae after whole-brain radiation and vemurafenib therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(4):e209-e210. [PMID: 27717016].