

REPORTE DE CASOS

Clormetina en micosis fungoide foliculotropa refractaria

Chlormethine in refractory folliculotropic mycosis fungoides

Rafael Montealegre¹, Xavier Rueda¹, Juan Ospina², John Nova¹

¹Unidad Funcional Dermatología, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.

²Unidad de Hemato Oncología, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.

Fecha de sometimiento: 12/07/2022

Fecha de aceptación: 17/08/2022

Disponible en internet: 29/06/2023

Resumen

La micosis fungoide es el linfoma cutáneo más frecuente. A diferencia de la micosis fungoide clásica, la micosis fungoide foliculotropa se asocia a refractariedad en el tratamiento y a un mal pronóstico. En Colombia, desde hace solo dos años se cuenta con el medicamento clormetina tópica. Se presentan tres casos de micosis fungoide foliculotropa resistente a tratamientos tópicos y sistémicos que tuvieron una excelente respuesta a la clormetina.

Palabras clave: micosis fungoide, linfoma cutáneo de células T, mecloretamina, compuestos de mostaza nitrogenada

Abstract

Mycosis fungoides is the most frequent cutaneous lymphoma. Unlike classic mycosis fungoides, folliculotropic mycosis fungoides is associated with refractory treatment and poor prognosis. In Colombia, topical chlormethine has been available for only two years. We present three cases of folliculotropic mycosis fungoides resistant to topical and systemic treatments, which had an excellent response to chlormethine.

Keywords: Mycosis fungoides; lymphoma, T-cell, cutaneous; mechlorethamine, nitrogen mustard compounds

Citación:

Montealegre R, Rueda X, Ospina J, Nova J. Clormetina en micosis fungoide foliculotropa refractaria. Rev Col Cancerol. 2023;27(2):271-4. <https://doi.org/10.35509/01239015.896>

Conflictos de interés:

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Correspondencia:

John Nova

Unidad Funcional Dermatología, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.

Correo electrónico: jnovav1@gmail.com

Introducción

La micosis fungoide es el linfoma cutáneo más frecuente (1). La micosis fungoide foliculotropa (MFF) es una variedad de micosis fungoide que en algunas ocasiones se asocia a un peor pronóstico y a resistencia a las terapias convencionales (2).

Se presentan tres casos de MFF tratadas con terapias tópicas y sistémicas, con progresión de la enfermedad, las cuales tuvieron excelente respuesta al manejo con clormetina gel.

Caso 1. Paciente masculino de 72 años de edad, sin antecedentes de importancia, con lesiones pruriginosas en piel que empezaron en 2012. Cuando ingresó al hospital, en 2015, tenía placas eritematosas, anulares, con descamación fina, localizadas en cara, tronco y extremidades. Se le tomaron biopsias seriadas de la piel que permitieron diagnosticar MFF. Con los estudios de extensión se clasificó como un estadio IB (T2N0M0B0). Se trató con corticoides tópicos, imiquimod, fototerapia UVB, PUVAterapia, interferón y acitretín. En marzo de 2021, con un mSWAT (del inglés *modified Severity Weighted Assessment Tool*) del 38, se decidió iniciar tratamiento con clormetina gel al 0,02% una vez al día. Al mes presentó leve empeoramiento de las lesiones, pero a los tres meses el compromiso era del 13% y a los cinco, solo del 5%, por lo que se disminuyó la frecuencia de aplicación a tres veces por semana y un mes después a dos veces por semana ([figura 1](#)).



Figura 1. Clínica caso 1. A, B, E, F. Se observan extensas máculas y placas antes de iniciar manejo con clormetina. C, D, G, H. Se observa una importante mejoría luego de solo 5 meses de tratamiento.

Caso 2. Paciente femenina de 65 años de edad, con lesiones que iniciaron en 2003. En 2007 ingresó a la unidad de tratamiento donde se evidenciaron placas eritematosas, descamativas, localizadas en el tronco y en las extremidades. Mediante biopsias seriadas de piel se diagnosticó MFF; posteriormente se realizaron exámenes de extensión y se estadificó como enfermedad IB (T2N0M0B0). En los primeros años fue tratada con PUVAterapia y betametasona, con buena respuesta; luego, la enfermedad se tornó refractaria y progresó, por lo que recibió acitretina, metrotexato, doxorubicina (6 ciclos), fototerapia UVB, interferón, pralatrexate (10) ciclos y clorambucilo. Posteriormente apareció un único tumor que fue manejado con radioterapia. Las biopsias recientes no evidenciaron componente de célula grande, ni positividad para CD30. En agosto de 2021 la paciente presentó un mSWAT de 18, se decidió iniciar tratamiento con clormetina gel al 0,02% una vez al día, asociado a gemcitabina. Al mes de seguimiento, el mSWAT disminuyó a 12 y a los tres meses a 4. Durante los primeros dos meses de tratamiento la paciente reportó eritema, prurito e irritación que mejoraron con el uso de betametasona tópica ([figura 2](#)).



Figura 2. Clínica caso 2. A y B. Se observan placas pardas y eritematosas infiltradas antes de la terapia. C y D. Máculas pardas residuales después de 3 meses de manejo con clormetina.

Caso 3. Paciente femenina de 48 años de edad, con lesiones tipo parche que iniciaron en el 2000, con diagnóstico confirmado de MFF estadio IB, manejada con fototerapia con episodios prolongados de remisión; en 2017 presentó una lesión tumoral en la axila que se trató con radioterapia. En los dos últimos años se exacerbaron los parches, por lo cual en enero de 2021, con un mSWAT de 22, se inició tratamiento con clormetina gel al 0,02% de aplicación en las noches; las lesiones disminuyeron gradualmente hasta alcanzar, en diciembre de 2021, un mSWAT de 4 (figura 3).

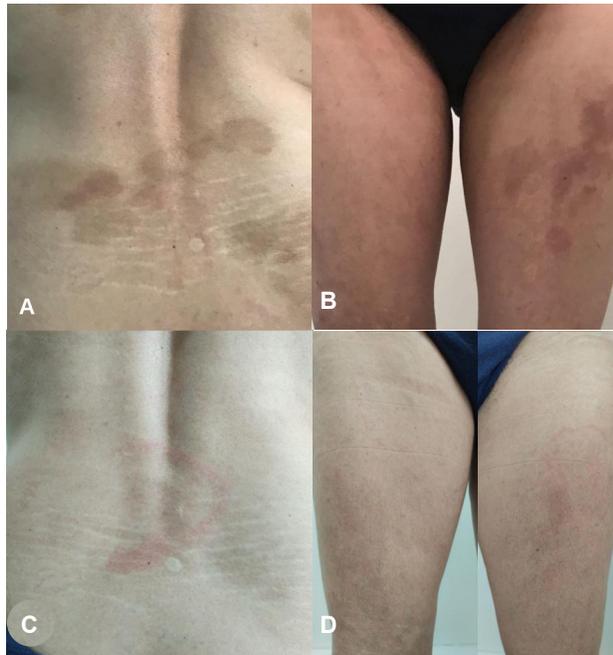


Figura 3. Clínica caso 3. A y B. Se observan lesiones tipo parche. C y D. Desaparición de los parches posterior a la terapia con clormetina.

Discusión

Como está documentado en la literatura para MFF, los tres casos descritos tuvieron numerosas recaídas y con el tiempo se tornaron refractarios a las diferentes terapias (1). La clormetina tópica, también conocida como mecloretamina o cloretamina, se ha usado para el tratamiento de la micosis fungoide desde 1959 (3). Inicialmente se usó como solución acuosa y en los años ochenta en ungüento (4). La efectividad de estas presentaciones varía del 37% al 60% (4-7). En 2013 se publicó un estudio de 260 pacientes comparando la efectividad entre clormetina ungüento y clormetina gel al 0,02%. La efectividad fue similar para ambas presentaciones,

logrando un mSWAT de 47% y 46% para clormetina ungüento y gel, respectivamente. Adicionalmente, los pacientes tratados con clormetina gel tuvieron una respuesta más rápida que el grupo que usó el ungüento ($p < 0,012$) (8).

En Colombia, la clormetina en gel se empezó a comercializar en 2020. Aunque este medicamento se indica para estadios de IA - IIA (9), se tuvo excelente respuesta en pacientes que ya estaban avanzando hacia el estadio tumoral.

El tratamiento con clormetina gel al 0,02% se realiza una vez al día hasta tener una respuesta completa o efectos adversos no tolerables (8). Los efectos adversos más comunes han sido las reacciones de hipersensibilidad; el 62% de los pacientes han presentado irritación, prurito, eritema e hiperpigmentación (8). Las modificaciones no aprobadas (*off label*) de la posología (aplicación 3 veces por semana), así como la coadministración de esteroides tópicos, pueden mejorar la tolerancia (10). En uno de los casos aquí descritos se logró una disminución de la frecuencia de aplicación sin reactivación de la enfermedad en un periodo de seguimiento de 6 meses.

Referencias

1. Willemze R, Cerroni L, Kempf W, Berti E, Facchetti F, Swerdlow SH, *et al.* The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood*. 2019;133(16):1703-14. <https://doi.org/10.1182/blood.2019002852>
2. Mitteldorf C, Stadler R, Sander CA, Kempf W. Folliculotropic mycosis fungoides. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2018;16(5):543-57. <https://doi.org/10.1111/ddg.13514>
3. Ramsay DL, Meller JA, Zackheim HS. Topical treatment of early cutaneous T-cell lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1995;9(5):1031-56. PMID: 8522483
4. Price NM, Hoppe RT, Deneau DG. Ointment-based mechlorethamine treatment for mycosis fungoides. *Cancer*. 1983;52(12):2214-9. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19831215\)52:12%3C2214::aid-cncr2820521207%3E3.0.co;2-h](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19831215)52:12%3C2214::aid-cncr2820521207%3E3.0.co;2-h)
5. Hoppe RT, Abel EA, Deneau DG, Price NM. Mycosis fungoides: management with topical nitrogen mustard. *J Clin Oncol*. 1987;5(11):1796-803. <https://doi.org/10.1200/JCO.1987.5.11.1796>
6. Ramsay DL, Parnes RE, Dubin N. Response of mycosis fungoides to topical chemotherapy with mechlorethamine. *Arch Dermatol*. 1984;120(12):1585-90. PMID: 6508330
7. de Quatrebarbes J, Esteve E, Bagot M, Bernard P, Beylot-Barry M, Delaunay M, *et al.* Treatment of early-stage mycosis fungoides with twice-weekly applications of mechlorethamine and topical corticosteroids: a prospective study. *Arch Dermatol*. 2005;141(9):1117-20. <https://doi.org/10.1001/archderm.141.9.1117>

8. Lessin SR, Duvic M, Guitart J, Pandya AG, Strober BE, Olsen EA, *et al.* Topical chemotherapy in cutaneous T-cell lymphoma: positive results of a randomized, controlled, multicenter trial testing the efficacy and safety of a novel mechlorethamine, 0.02%, gel in mycosis fungoides. *JAMA Dermatol.* 2013;149(1):25-32. <https://doi.org/10.1001/2013.jamadermatol.541>
9. Trautinger F, Eder J, Assaf C, Bagot M, Cozzio A, Dummer R, *et al.* European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sezary syndrome - Update 2017. *Eur J Cancer.* 2017;77:57-74. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.02.027>
10. Olsen EA, Whittaker S, Kim YH, Duvic M, Prince HM, Lessin SR, *et al.* Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and Sezary syndrome: a consensus statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29(18):2598-607. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.32.0630>