

UC Davis

Dermatology Online Journal

Title

Terapêutica Fotodinâmica com metil-aminolevulinato no tratamento de lesões refractárias de Micoses Fungóides: resposta clínica e histológica mantida em dois doentes

Permalink

<https://escholarship.org/uc/item/7m2982t8>

Journal

Dermatology Online Journal, 22(9)

Authors

Teixeira, Ana Isabel
Maia e Silva, João

Publication Date

2016

DOI

10.5070/D3229032503

Copyright Information

Copyright 2016 by the author(s). This work is made available under the terms of a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives License, available at <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

Peer reviewed

Case presentation

Terapêutica Fotodinâmica com metil-aminolevulinato no tratamento de lesões refractárias de Mucose Fungóide: resposta clínica e histológica mantida em dois doentes

Photodynamic Therapy with methyl-aminolevulinate in refractory lesions of mycosis fungoides: sustained clinical and histological response in two patients

Ana Isabel Teixeira, João Maia e Silva

Dermatology Online Journal 22 (9): 8

Department of Dermatovenereology of Centro Hospitalar de Lisboa Norte, Lisboa, Portugal

Correspondence:

Dra. Ana Isabel Teixeira
Serviço de Dermatovenereologia,
Hospital de Santa Maria
Avenida Professor Egas Moniz, 1649-035 Lisboa, Portugal
Email: anaisa_tx@hotmail.com

ABSTRACT

According to the guidelines proposed by the National Comprehensive Cancer Network, early-stage Mycosis Fungoides (MF) should be treated with skin-directed therapies such as topical steroids or retinoids, topical chemotherapy (carmustin and nitrogen mustard), photochemotherapy, and superficial radiotherapy. Patients with refractory lesions to these therapeutic options are particularly challenging.

Photodynamic Therapy (PDT) has been approved to treat cutaneous neoplastic and pre-neoplastic lesions such as superficial basal cell carcinoma, Bowen disease and actinic keratosis. Recently, several small studies have demonstrated the efficacy of PDT with methyl-aminolaevulinate (MAL) in the treatment of early-stage MF.

We report two patients diagnosed with IA and IB MF, previously treated with conventional treatments (topical steroids and photochemotherapy) with short-term recurrence that were treated with PDT with MAL with complete and maintained response for one year.

Our findings confirm that PDT with MAL can be one more palliative option in the treatment of early-stage MF, especially in pauci-lesional disease or in lesions resistant or inaccessible to conventional therapies.

RESUMO

De acordo com a National Comprehensive Cancer Network, as modalidades terapêuticas propostas para os estádios iniciais de micose fungóide (MF) incluem os corticosteróides e retinóides tópicos, quimioterapia tópica (mustarda nitrogenada e carmustina), foto(quimio)terapia e radioterapia superficial. Os doentes com lesões isoladas ou resistentes às terapêuticas referidas assumem particular desafio.

A terapêutica fotodinâmica (TFD) está aprovada no tratamento de lesões neoplásicas e pré-neoplásicas cutâneas, nomeadamente, no basalioma superficial, na doença de Bowen e na queratose actínica. Recentemente, alguns estudos demonstraram a eficácia da TFD com metil-aminolevulinato (MAL) no tratamento de lesões de MF em estadios iniciais. Apresentamos dois casos de MF, nos estadios IA e IB, tratados previamente com terapêuticas convencionais (corticosteróides tópicos e fotoquimioterapia) com recidiva precoce que foram submetidos a TFD com MAL com desaparecimento mantido das lesões durante um ano.

Estes resultados confirmam que a TFD com MAL é mais uma modalidade terapêutica paliativa na MF, com potencial utilidade no tratamento de lesões isoladas, de difícil abordagem ou, resistentes aos tratamentos convencionais.

Key Words: Mycosis Fungoides, Photodynamic Therapy, Methyl-aminolevulinate

INTRODUÇÃO

A micose fungóide (MF) é um linfoma cutâneo de células T e constitui o linfoma cutâneo primário mais frequente [1]. Tem geralmente um curso crónico e indolente, encontrando-se disponíveis várias terapêuticas paliativas (em virtude da inexistência de cura), com diferentes taxas de eficácia clínica. Segundo as guidelines elaboradas pela European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC), nos estadios iniciais (IA e IB), são recomendações de primeira linha as terapêuticas dirigidas á pele que incluem os corticosteróides e retinóides tópicos, a quimioterapia tópica (mostarda nitrogenada e carmustina), a foto(quimio)terapia e, a radioterapia superficial [2].

A terapêutica fotodinâmica (TFD) é uma técnica de execução simples, em que se promove a destruição celular através da aplicação tópica de um fotossensibilizador seguida de irradiação com luz de comprimento de onda apropriado [3]. A sua principal aplicação é no tratamento não cirúrgico de lesões neoplásicas e pré-neoplásicas cutâneas como o basalioma superficial, a doença de Bowen e, a queratose actínica [4]. Por se tratar de uma terapêutica localizada, sem efeitos sistémicos, poderá ser considerada como mais uma opção nos estadios iniciais de MF.

Encontram-se publicados na literatura alguns estudos sobre o tratamento de lesões de MF com TFD, relatando taxas de eficácia variáveis. Contudo, a maioria utiliza como fotossensibilizador o ácido aminolevulínico (AAL), recentemente substituído pelo seu derivado metil aminolevulinato (MAL) que, por ser mais lipofílico, permite uma eficácia superior [5].

Apresentamos os resultados obtidos com TFD com MAL no tratamento de cinco lesões de MF resistentes a outros tratamentos convencionais, em dois doentes.

Caso 1

Doente do sexo masculino de 72 anos observado por manchas eritematosas no dorso e axila direita (Figura 1A e 2A) com 3 anos de evolução. Após biópsia cutânea de uma das lesões foi efetuado o diagnóstico de MF, sendo a doença estadiada como IA (T1 N0 M0 B0) de acordo com o sistema de classificação da EORTC. O doente foi medicado com aplicação tópica de creme de propionato de clobetasol (id) durante 8 semanas sem melhoria clínica. As lesões foram então submetidas a TFD com o consentimento informado do doente. Em sumário, foi aplicado MAL 160 mg/g creme (Metvix[®], Galderma, França) sobre as lesões e num raio de 1 cm em redor destas, sob oclusão e protegido da luz. Após incubação de 3 horas, procedeu-se à avaliação da captação e metabolização do MAL nas lesões por irradiação com luz de Wood, observando-se emissão de fluorescência vermelha unicamente nas áreas correspondentes às lesões de MF. As lesões foram expostas a luz vermelha não coerente com excitação máxima a 630 nm (Aktilite[®], Galderma, França), na dose de 37 J/cm². O tratamento foi repetido após 1 e 2 semanas, de acordo com o mesmo protocolo. As irradiações foram bem toleradas não tendo sido necessária anestesia local. Durante os 3 dias que seguiram cada irradiação, observou-se eritema e edema transitórios nas áreas tratadas.

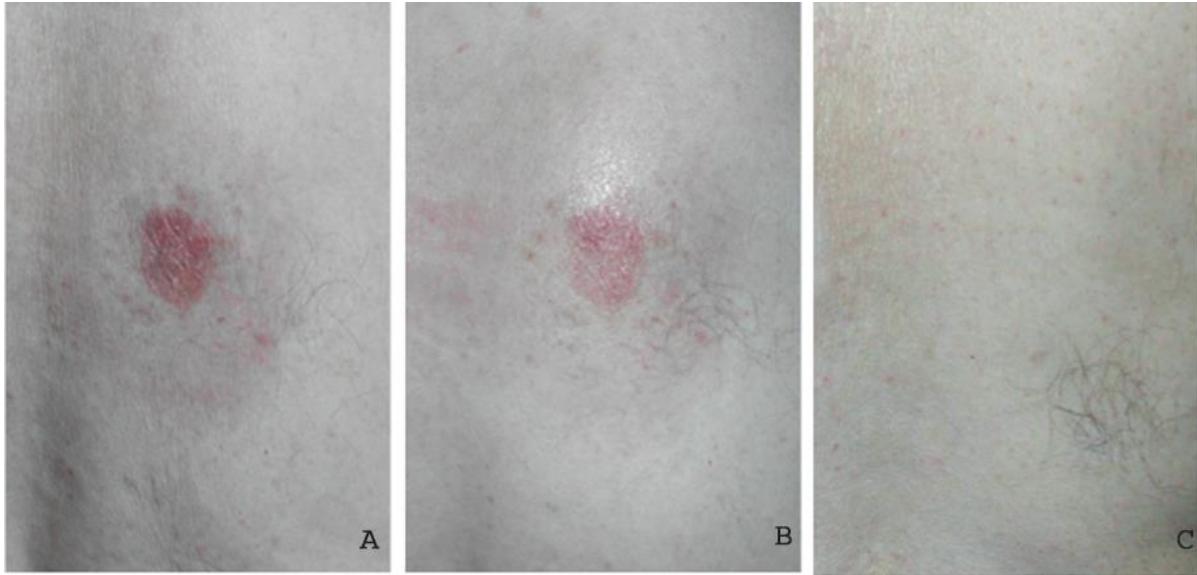


Figura 1. Imagens clínicas de doente com lesão de micose fungóide do tipo mancha no dorso, antes do tratamento (A), quatro semanas após (B) e, treze meses após o último tratamento (C).

Figure 1. Clinical pictures of a patient with a dorsal mycosis fungoides patch: before the treatment (A), four weeks after (B) and thirteen months after the last treatment (C).

Verificou-se remissão completa da mancha dorsal e manchas subaxilares (Figura 1C e 2C), com reflexo histológico paralelo (Figura.3), que se mantém aos 13 meses de seguimento, sem terapêutica adicional.



Figura 2. Imagens clínicas de doente com lesões de micose fungóide do tipo mancha na axila direita, antes do tratamento (A), quatro semanas após (B) e, treze meses após o último tratamento (C).

Figure 2. Clinical pictures of a patient with axillary lesions of mycosis fungoides (patch): before the treatment (A), four weeks after (B) and thirteen months after the last treatment (C).

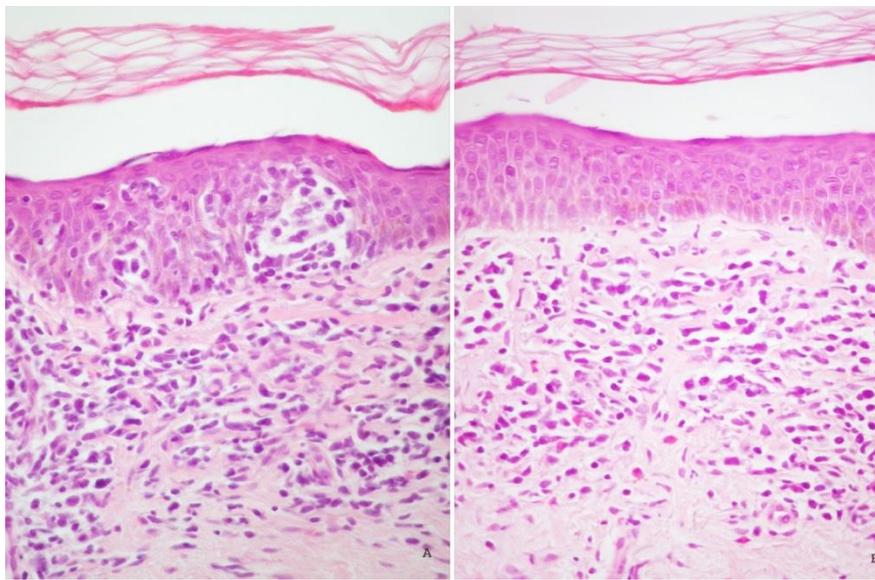


Figura 3. Exame histopatológico da lesão dorsal evidenciada na Figura 1, antes do tratamento (A) e, doze semanas após o último tratamento (B) mostrando diminuição do infiltrado linfocitário neoplásico dérmico e, desaparecimento das imagens de epidermotropismo. Coloração hematoxilina e eosina; 100X.

Figure 3. Histopathological examination of the dorsal lesion shown in Figure 1: before the treatment (A) and twelve weeks after the last treatment (B). Note the significant reduction of the dermal lymphocytic infiltrate and disappearance of epidermotropism. Hematoxylin and eosin staining, 100X

Caso 2

Doente do sexo masculino de 74 anos com múltiplas manchas eritematosas no tronco, região inguinal, membros superiores e inferiores com 4 anos de evolução. A biópsia cutânea de uma das lesões foi compatível com MF (Figura 4). Foi incluído no estadio IB (T2 N0 M0 B0) de acordo com o sistema de classificação da EORTC e, iniciou esquema trissemanal de fotoquimioterapia (UVA e psoraleno) com boa resposta clínica à exceção de duas manchas na região inguinal (Figura 5A). Foi instituída terapêutica tópica com propionato de clobetasol (id) com regressão parcial das lesões após cada período terapêutico mas, sempre com recidivas completas ao fim de 4 semanas. As lesões refratárias foram então submetidas a TFD com o consentimento informado do doente. O protocolo da TFD foi idêntico ao descrito no caso 1 e, o tratamento foi repetido após 1, 2 e 4 semanas. Durante as irradiações o doente referiu dor, que descreveu como 4/10, sem que tenha sido necessária anestesia local.

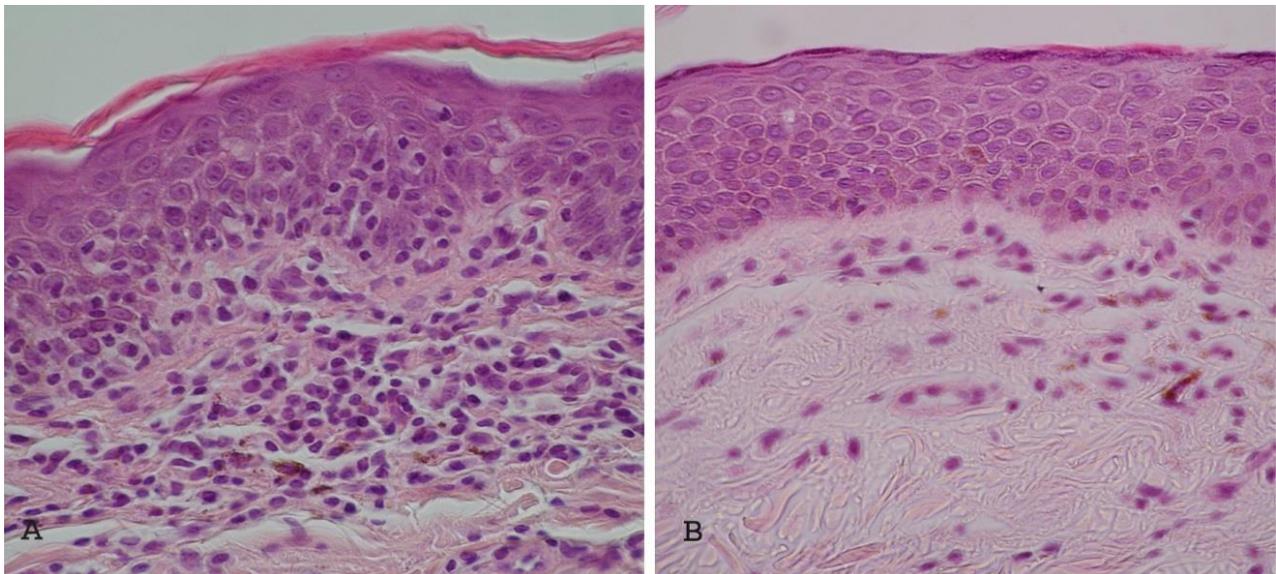


Figura 4. Exame histopatológico da lesão inguinal evidenciada na Figura 4, antes do tratamento (A) e, doze semanas após o último tratamento (B), mostrando diminuição significativa do infiltrado linfocitário neoplásico dérmico e, desaparecimento das imagens de epidermotropismo. Coloração hematoxilina e eosina; 100X.

Figure 4. Histopathological examination of one of the inguinal lesions shown in Figure 4: before the treatment (A) and twelve weeks after the last treatment (B). Note the significant reduction of the dermal lymphocytic infiltrate and disappearance of epidermotropism. Hematoxylin and eosin staining, 100X



Figura 5. Imagens clínicas de doente com lesões de micose fungóide do tipo mancha na região inguinal direita, antes do tratamento (A) e, 10 meses após o último tratamento (B).

Figure 5. Clinical pictures of a patient with inguinal lesions of mycosis fungoides (patch): before the treatment (A) and ten months after the last treatment (B).

Houve remissão completa das duas manchas tratadas (Figura 5B), que se mantem aos 10 meses de seguimento, sem terapêutica adicional. Histologicamente, observou-se redução significativa do infiltrado linfocitário dérmico e, desaparecimento das imagens de epidermotropismo (Figura 4B).

DISCUSSÃO

TABELA 1. Sumário dos estudos publicados em que foi avaliado o efeito da TFD com MAL no tratamento de MF. RC (Resposta Completa); RP (Resposta Parcial).

Estudo	Número de Doentes	Número de Lesões	Tipo de Irradiação	Tipo De Lesões	Eficácia %RC or %RP	Tempo De Seguimento (meses)
<i>Zane et al. 2006</i> [7]	5	5	Luz vermelha 635nm	Manchas	80%CR 20%PR	12-34
<i>Hey et al. 2008</i> [8]	1	1	Luz vermelha 635nm	Mancha	100%CR	16
<i>Fernandez-Guarino et al. 2010</i> [9]	12	24	Luz vermelha 630nm	Placas	50%CR	6-36
<i>Kim et al. 2012</i> [10]	10	16	Luz vermelha 630nm	10 Placas	30%CR 10%PR	8-31
				6 Manchas	30%CR 16%PR	
<i>Debu et al. 2012</i> [11]	3	8	Luz vermelha 630nm	FOLICULOTRÓPICA:		12-28
				3 Manchas	33%CR 66%PR	
				5 Placas	20%CR 80%PR	
<i>Hasson et al. 2013</i> [12]	1	3	Luz vermelha 630nm	3 Nódulos	100%CR	60
<i>Quereux et al. 2013</i> [13]	12	21	Luz vermelha 630nm	7 Placas	50%CR 28%PR	6-35
				14 Manchas	50%CR 28%PR	

Existem vários estudos laboratoriais e casos clínicos que apoiam o uso da TFD na MF. A maioria destes estudos utilizam como molécula fotossensibilizante o AAL. Mais recentemente, foram sintetizados alguns derivados do AAL como o seu éster: MAL. Este é mais lipofílico e mais seletivo que o seu precursor, do que resulta maior capacidade de penetração através da epiderme e, maiores concentrações nas células neoplásicas [5]. Verificou-se que o MAL está associado a um aumento da eficácia da TFD no tratamento de basaliomas e queratoses actínicas quando comparado com AAL [6], estando também publicados alguns trabalhos que documentam a sua utilização na MF (Tabela 1), com taxas de eficácia equivalentes aos tratamentos habituais preconizados nas guidelines.

O mecanismo através do qual a TFD atua seletivamente nas lesões de MF não foi ainda completamente desvendado. Em 1995, *Rittenhouse-Diakun et al.*, postularam que os linfócitos malignos provenientes de lesões de MF, por expressarem maiores quantidades de CD71 (receptor da transferrina) em comparação com linfócitos normais, teriam maior capacidade de absorver ferro e conseqüentemente acumulariam maiores quantidades de protoporfirina IX, tornando-se mais sensíveis a TFD[14]. Consistentemente com estes achados, *Edstrom et al.* demonstraram uma redução de linfócitos CD71+ em lesões de MF após TFD[15].

Nos casos apresentados foi obtida resposta clínica e histológica com TFD após falência terapêutica de outros tratamentos e, os doentes mantiveram-se livres de doença pelo menos durante 10 e 13 meses de seguimento. Histologicamente, não se observou desaparecimento completo das células neoplásicas, apesar da redução significativa do infiltrado linfocitário e, desaparecimento das imagens de epidermotropismo. Esta dissociação clínico-histológica foi observada também por *Quereux et al.* numa série de 12 doentes, em que mesmo em respostas clínicas completas foi possível detetar histologicamente a presença de linfócitos atípicos [13]. Tal pode dever-se à diminuição da penetração do MAL e da luz de forma a atingir os linfócitos mais profundos e, apenas realça o facto de que a TFD não é um tratamento curativo da MF, devendo ser mantida a vigilância periódica dos doentes.

Em estadios precoces de MF, a utilização de TFD apresenta taxas de eficácia iguais ou superiores às terapêuticas habituais com as vantagens de: (a) não apresentar toxicidade sistémica, (b) não ser carcinogénica, ao contrário da foto(químio)terapia, (c) permitir resultados estéticos superiores e, (d) ser mais conveniente para o doente quando comparada com esquemas trissemanais de foto(químio)terapia ou aplicação diária de coricosteróides tópicos [16].

Uma das principais desvantagens da TFD são as queixas alérgicas durante a irradiação, contudo, nos casos apresentados os tratamentos foram bem tolerados sem que tenha sido necessária terapêutica analgésica.

A TFD com MAL poderá, pelo exposto, ser útil no tratamento de lesões localizadas resistentes às terapêuticas convencionais ou de difícil abordagem por outros tratamentos [por exemplo, lesões de MF em áreas sombra da foto(químio)terapia], em monoterapia ou em associação com outras modalidades terapêuticas convencionais.

Atualmente, a utilização de TFD na MF não tem um protocolo determinado, sendo variável, nos trabalhos analisados, o tempo de incubação e irradiação e, o número ou tempo de intervalo entre sessões. Assim, são necessários estudos com amostragens superiores para validar o melhor procedimento a utilizar.

BIBLIOGRAFIA

1. Diamandidou E, Cohen PR, Kurzrock R. Mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Blood*. 1996 Oct 1;88(7):2385-409. [PMID: 8839829]
2. Trautinger F et al. EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome. *Eur J Cancer*. 2006 May;42(8):1014-30. [PMID: 16574401]
3. Henderson BW, Dougherty TJ. How does photodynamic therapy work? *Photochem Photobiol*. 1992 Jan;55(1):145-57. [PMID: 1603846]
4. Morton CA, McKenna KE, Rhodes LE. Guidelines for topical photodynamic therapy: update. *Br J Dermatol*. 2008 Dec;159(6):1245-66. [PMID: 18945319]
5. Fernández-Guarino M, Jaén-Olasolo P. Photodynamic therapy in mycosis fungoides. *Actas Dermosifiliogr*. 2013 Jun;104(5):393-9. [PMID: 23664412]
6. Foley PA. Recent advances: Dermatology. *BMJ*. 2000 Mar 25;320(7238):850-3. [PMID: 10731184]
7. Zane C, Venturini M, Sala R, Calzavara-Pinton P. Photodynamic therapy with methylaminolevulinic acid as a valuable treatment option for unilesional cutaneous T-cell lymphoma. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2006 Oct;22(5):254-8. [PMID: 16948827]
8. Heygy J, Frey, T., Arenberger, P. Unilesional mycosis fungoides treated with photodynamic therapy: a case report. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat*. 2008;17:75-78. [PMID: 18709294]
9. Fernández-Guarino M, et al. Plaque-phase mycosis fungoides treated with photodynamic therapy: results from 12 patients. *Actas Dermosifiliogr*. 2010 Nov;101(9):785-91. [PMID: 21034709]
10. Kim ST1, Kang DY, Kang JS, Baek JW, Jeon YS, Suh KS. Photodynamic therapy with methyl-aminolaevulinic acid for mycosis fungoides. *Acta Derm Venereol*. 2012 May;92(3):264-8. [PMID: 22170261]
11. Debu A, et al. Photodynamic therapy with methyl aminolaevulinic acid for cervical and/or facial lesions of folliculotropic mycosis fungoides: interest and limits. *Br J Dermatol*. 2013 Apr;168(4):896-8. [PMID: 23013351]
12. Hasson A, Navarrete-Dechent C, Nicklas C, Sazunic I. Topical photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid for the treatment of tumor-stage mycosis fungoides: a case report. *Int J Dermatol*. 2013 Dec;52(12):1535-7. [PMID:24134456]

13. Rittenhouse-Diakun K. The role of transferrin receptor (CD71) in photodynamic therapy of activated and malignant lymphocytes using the heme precursor delta-aminolevulinic acid (ALA). *Photochem Photobiol.* 1995 May;61(5):523-8. [PMID: 7770514]
14. Edström DW, Porwit A, Ros AM. Photodynamic therapy with topical 5-aminolevulinic acid for mycosis fungoides: clinical and histological response. *Acta Derm Venereol.* 2001 Jun-Jul;81(3):184-8. [PMID: 11558874]
15. Fernandez-Guarino M. Emerging treatment options for early mycosis fungoides. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2013; 6: 61–69. [PMID 4054991]