



Approccio foto-fotochemioterapico alla mastocitosi: studio di un caso

Beatrice Valvo¹, Vincenzo Grasso¹, Claudia Pezzini¹,
Serena Merante², Valeria Brazzelli¹

¹*Clinica Dermatologica, e* ²*Clinica Ematologica, Università degli Studi di Pavia,
Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia*

Approccio foto-fotochemioterapico alla Mastocitosi: studio di un caso

Il termine mastocitosi indica un eterogeneo gruppo di condizioni morbose rare caratterizzate da un patologico aumento ed accumulo di mastociti nella cute (mastocitosi cutanea) e/o in alcuni organi interni, quali midollo osseo, linfonodi, fegato, milza e tratto gastrointestinale (mastocitosi sistemica). La cute è l'organo più frequentemente coinvolto in tutte le forme di mastocitosi, comprese quelle con interessamento sistemico. Le lesioni cutanee più comuni sono costituite da maculo-papule, eritemato-brunastre, spesso pruriginose. Le manifestazioni cliniche ed i sintomi sono in gran parte correlati alla liberazione di mediatori chimici dai mastociti (soprattutto istamina). La presentazione clinica è eterogenea, ma il prurito di media-grave intensità risulta essere il sintomo di più frequente riscontro. Il trattamento delle forme indolenti, compresa la mastocitosi cutanea è puramente sintomatico. Le terapie di prima linea comprendono farmaci antistaminici anti-H₁ ed anti-H₂; tra le terapie di seconda linea sono stati impiegati con successo i trattamenti foto/fotochemioterapici (PUVA-terapia e fototerapia UVB-nb) per il controllo della sintomatologia cutanea. Presentiamo il caso di un paziente affetto da mastocitosi con prevalente sintomatologia cutanea non responsiva ad antistaminici che ha beneficiato di entrambi i trattamenti foto/fotochemioterapici.

Photo(chemo)therapy of mastocytosis; a case report

Mastocytosis is defined as a heterogeneous group of rare disorders characterized by abnormal expansion and accumulation of mast cells in the skin (cutaneous mastocytosis) and/or in visceral organs, such as bone marrow, lymphnodes, liver, spleen and gastrointestinal tract (systemic mastocytosis). The skin is the organ most often involved in all forms of mastocytosis and lesions most commonly present as red-brownish and pruriginous macules or papules. Clinical manifestations vary widely and the main symptoms are related to the local burden and release of secretory mediators from mast cells, with mild-high pruritus being by far the most common cutaneous symptom. The mainstay of treatment in indolent forms, such as the cutaneous mastocytosis, are anti-mediator drugs, with the aim to minimize the massive release of histamine and other major secretory products and provide relief of pruritus. For this reason the basis of therapy is a combination of H₁- and H₂-antihistamines, while second-line treatments comprise PUVA-therapy (long-wave ultraviolet radiation plus psoralen) and narrowband UVB phototherapy (NB-UVB). We present the case of a patient with mastocytosis that benefit from both PUVA and NB-UVB.

Introduzione

Con il termine mastocitosi viene indicato un eterogeneo gruppo di condizioni morbose rare caratterizzate da un'abnorme proliferazione ed accumulo di mastociti in specifiche sedi anatomiche, tra cui la cute (mastocitosi cutanea, MC) ed alcuni organi interni, quali il midollo osseo, i linfonodi, il fegato, la milza ed il tratto gastrointestinale (mastocitosi sistemica, MS) [1].

In base agli aspetti clinici ed all'estensione del coinvolgimento sistemico, le mastocitosi vengono distinte dall'Organizzazione Mondiale della Sanità in sette varianti, le più frequenti delle quali sono la mastocitosi cutanea tipo urticaria pigmentosa (UP) e la mastocitosi sistemica indolente (MSI) [2].

La cute è l'organo più frequentemente coinvolto in tutte le forme di mastocitosi, comprese quelle con interessamento sistemico. Le lesioni cutanee di più frequente riscontro, caratteristiche della UP, variante più comune di MC, sono costituite da macule o papule iperpigmentate, spesso pruriginose, di colore rosso-brunastro, prevalentemente localizzate a livello del tronco e degli arti. La frizione delle lesioni cutanee induce caratteristicamente la comparsa di un pomfo, circondato da un'area di eritema rossastro, che costituisce il cosiddetto segno di Darier. Il substrato istopatologico della MC è costituito da un infiltrato di mastociti di forma fusata o sferica, identificati nei tessuti mediante coloranti basici come Giemsa, blu di toluidina, Astra blu o tecniche immunoistochimiche che utilizzano anticorpi diretti contro triptasi e chimasasi. In alcuni casi, i mastociti possono esprimere il CD2 ed il CD25, antigeni di superficie che non si trovano nelle cellule normali [3].

La MSI, variante più comune di MS, è caratterizzata dalla presenza di un coinvolgimento cutaneo del tutto sovrapponibile a quello descritto in corso di UP, in presenza di infiltrazione mastocitaria midollare. Essa è associata ad un decorso clinico indolente con una aspettativa di vita sovrapponibile a quella della popolazione generale. L'analisi del midollo osseo, che risulta invariabilmente interessato, rileva la presenza di un infiltrato mastocitario denso e multifocale, con un tasso di cellularità <20% e con un peculiare fenotipo cellulare c-Kit+, triptasi+, CD2+, CD25+. Il valore della triptasi sierica, indice indiretto del carico di mastociti nell'organismo, risulta aumentato in questi pazienti (>20 ng/ml) [4].

La presentazione clinica della malattia è eterogenea. I sintomi, soprattutto di tipo cutaneo (prurito, flushing, orticaria) e gastrointestinale (nausea, vomito, diarrea, dolori addominali), sono correlati alla liberazione di grandi quantità di granuli secretori, contenenti soprattutto istamina, da parte dei mastociti attivi e iperproliferanti e/o dall'infiltrazione tissutale da parte di tali cellule [5]. Nelle forme indolenti (MC e MSI) il controllo della sintomatologia correlata al rilascio dei mediatori mastocitari appare fondamentale per garantire una buona qualità di vita soprattutto nei pazienti con forme croniche e di lunga durata.

La terapia di prima linea è rappresentata, oltre che dall'evitare i fattori scatenanti la degranolazione mastocitaria (agenti fisici, farmaci, alimenti), dall'impiego di farmaci antistaminici anti-H1 per il controllo della sintomatologia cutanea, e anti-H2 per il trattamento dei disturbi gastro-intestinali. Tra le terapie di seconda linea sono stati impiegati con successo i trattamenti foto/fotochemioterapici per il trattamento della sintomatologia cutanea [6]. La PUVA-terapia (fotochemioterapia con 8-metossipsoralene per via orale e UVA), efficace trattamento nelle mastocitosi con esteso interessamento cutaneo associata ad importante sintomatologia pruriginosa, presenta talvolta effetti collaterali di tipo gastrointestinale che hanno reso questo trattamento non sempre ben tollerato. L'introduzione della fototerapia con UVB a banda stretta (narrow-band, UVB-nb) negli anni seguenti ha permesso di trattare anche i pazienti intolleranti o con controindicazioni alla fotochemioterapia.

Presentiamo il caso di un paziente affetto da mastocitosi con prevalente sintomatologia cutanea non responsiva ad antistaminici associata a disturbi gastrointestinali che ha beneficiato di entrambe i trattamenti foto/fotochemioterapici in diversi momenti della malattia.

Caso clinico

Paziente di sesso maschile di 45 anni giunge alla nostra attenzione per comparsa di lesioni maculopapulari pruriginose localizzate al tronco, positive al segno di Darier. Nel sospetto clinico di mastocitosi cutanea tipo UP sono stati dosati IL-2, IL-5 e triptasi sierica ed è stata eseguita biopsia cutanea. L'aspetto istologico caratterizzato da presenza nel derma superficiale e profondo di numerosi mastociti con pattern perivascolare ed interstiziale, sia fusati che rotondo-cellulari, triptasi+, CD117+, CD25+/- ha confermato la diagnosi clinica di UP. In relazione all'elevazione dei livelli di triptasi (60.1 ng/ml) ed all'età del soggetto, il paziente è stato sottoposto a biopsia osteo-midollare con analisi cromosomica ed immunofenotipo, che ha documentato la presenza di infiltrato mastocitario pari al 20%, con cariotipo normale ed espressione del CD117. In assenza di segni di insufficienza d'organo ed organomegalie o linfadenomegalie all'esame obiettivo, è stata pertanto posta diagnosi di MSI. In relazione alla presenza di importante sintomatologia cutanea (prurito) e gastrointestinale (vomito, nausea e diarrea), il paziente ha iniziato trattamento con antistaminici anti-H₁ (ketotifene e oxatomide) per il controllo della sintomatologia pruriginosa e anti-H₂ (ranitidina) per il controllo dei disturbi gastrointestinali, senza beneficio. Il rilevamento di alterati indici di funzionalità epatica e la presenza di importante sintomatologia gastrointestinale controindicavano l'esecuzione di PUVA-terapia, pertanto è stata iniziata fototerapia con UVB-nb. Il paziente ha eseguito nell'arco di 5 mesi un ciclo di fototerapia, per un totale di 48 sedute di UVB-nb (pari a 71.7 J), ottenendo un miglioramento delle lesioni cutanee ed un soddisfacente controllo del prurito. Dopo 3 mesi dalla sospensione della fototerapia, ha però presentato recidiva di malattia, riprendendo così il trattamento con UVB-nb. Nell'arco dei successivi 6 mesi il paziente ha eseguito 42 sedute di UVB-nb (pari a 57.3 J), senza raggiungere un ottimale controllo clinico cutaneo. In relazione al miglioramento della sintomatologia gastrointestinale ed all'assenza di alterazioni della funzionalità epatica allo screening biumorale si è quindi reso possibile iniziare fototerapia PUVA. Il paziente ha eseguito nell'arco dei seguenti 3 mesi un ciclo di fototerapia PUVA, per un totale di 20 sedute di PUVA-terapia (pari a 142.5 J), ottenendo un ottimo controllo del prurito ed una remissione cutanea delle lesioni pressoché completa, che è stata mantenuta ai successivi controlli (follow-up superiore ad un anno).

Discussione

Le mastocitosi sono un gruppo di patologie rare, caratterizzate da un aumentato numero di mastociti in uno o più tessuti, tra cui midollo osseo, tratto gastroenterico, fegato, milza, linfonodi e cute [1]. Le manifestazioni cliniche ed i sintomi della mastocitosi dipendono in gran parte dalla liberazione dei mediatori chimici prodotti dai mastociti (istamina, triptasi, chimasasi, prostaglandina D₂, cisteinil leucotriene C₄, e altri) e/o dall'infiltrazione di organi e tessuti da parte dei mastociti, con conseguente compromissione della funzionalità d'organo. Esiste una grande eterogeneità riguardo la sintomatologia cutanea correlata alla degranolazione mastocitaria, anche se il prurito di media-grave intensità rimane la più frequente manifestazione clinica, e soprattutto quella implicante maggior disagio per il paziente [7]. Nonostante le nuove scoperte circa la fisiopatologia e la diagnosi delle mastocitosi, non esiste ancora un trattamento curativo specifico e, nel caso delle forme indolenti, l'obiettivo terapeutico si limita ad un trattamento puramente sintomatico, il cui target è limitare la risposta tissutale al rilascio massivo di mediatori da parte dei mastociti. Nelle forme più aggressive si rende invece necessario un trattamento citoreducente volto ad ostacolare la proliferazione mastocitaria [6].

La terapia di prima linea delle forme indolenti è rappresentata da antistaminici anti-H₁, che riducono le manifestazioni congestizie cutanee e la sintomatologia pruriginosa, e anti-H₂, particolarmente indicati nel trattamento della sintomatologia gastrointestinale. L'associazione con un inibitore di pompa è a volte richiesta in caso di manifestazioni digestive marcate. Ciononostante, in alcuni pazienti l'impiego di tali farmaci non è sufficiente e il prurito intenso è generalmente il sintomo più fastidioso e di difficile trattamento, rendendosi quindi necessario l'utilizzo di terapie di seconda linea quali steroidi topici, PUVA-terapia o fototerapia con UVB-nb [6].

Negli anni l'approccio foto/fotochemioterapico alla mastocitosi ha subito importanti mutamenti. Dagli anni '80 la PUVA-terapia è stata introdotta con successo come trattamento delle mastocitosi con esteso interessamento cutaneo e dei sintomi cutanei legati alla liberazione di mediatori mastocitari non controllati dalle terapie con farmaci antistaminici e steroidi. Nel 1978, infatti, Christophers e colleghi hanno dimostrato per la prima volta l'efficacia di questo trattamento in 10 pazienti adulti con UP, documentando un graduale impallidimento delle lesioni cutanee ed un miglioramento del prurito, con tendenza però a recidivare nell'arco di 3-6 mesi dopo la sospensione della terapia [8]. Kolde e colleghi hanno dimostrato che la PUVA-terapia, pur mantenendo invariato il numero totale dei mastociti dermici, ne determina una variazione nella distribuzione tissutale, che si configura come una migrazione dal derma papillare al derma medio. Kolde e colleghi hanno altresì dimostrato la presenza di variazioni ultrastrutturali a carico dei mastociti, che vedrebbero aumentare il numero di granuli citoplasmatici immaturi, contenenti una minor quota di istamina, a causa di una diminuita sintesi di tale mediatore [9]. La diminuzione del contenuto di istamina e la variazione della distribuzione dermica spiegherebbero la scomparsa del prurito e delle reazioni urticarioidi proprio perché, nel derma più profondo, i mastociti sarebbero meno vulnerabili agli stimoli meccanici in grado di scatenare la degranulazione cellulare. Czarnetzki e colleghi hanno dimostrato inoltre che la PUVA-terapia è in grado di ridurre la sintesi di mediatori infiammatori ed i livelli di istamina, agendo sulla maturazione dei mastociti, in quanto l'istamina viene sintetizzata dai mastociti maturi [10]. Dal momento che il numero totale di mastociti non varia a seguito del trattamento, sembra che la PUVA-terapia sia in grado di ridurre la sintesi e l'immagazzinamento dell'istamina all'interno dei mastociti. Recenti studi in vitro hanno ulteriormente dimostrato come l'irradiazione UVA sia in grado di inibire il rilascio di istamina dai mastociti e di indurre apoptosi nei mastociti umani HMC-1 [11,12]. La PUVA-terapia può purtroppo presentare effetti collaterali a breve termine di tipo fototossico (eritema, edema e vescicolazione nelle forme più severe) e disturbi dispeptici (nausea e vomito) che il paziente lamenta anche in assenza di irradiazione. Proprio quest'ultimo tipo di effetti collaterali rende spesso problematico il ricorso al trattamento fotochemioterapico nei pazienti affetti da mastocitosi che presentano forte sintomatologia gastrointestinale. L'introduzione nella pratica clinica alla fine degli anni '90 della fototerapia con UVB-nb, trattamento associato ad un minor numero di complicanze, ha permesso di trattare anche i pazienti affetti da mastocitosi con importante sintomatologia gastrointestinale. Fino ad oggi, pochi lavori hanno esaminato gli effetti stimolanti e inibenti degli UVB sui mastociti, e solo due studi clinici hanno indagato i possibili effetti benefici degli UVB-nb in pazienti affetti da mastocitosi [13-14]. Recentemente, alcuni studi in vitro hanno analizzato l'influenza degli UVB sulla sopravvivenza mastocitaria e sul rilascio di istamina, confermando che queste cellule devono essere viste come un target aggiuntivo cutaneo coinvolto nell'immunomodulazione indotta dai raggi UV. In particolare, l'alta suscettibilità di questa linea cellulare verso i raggi UV sembrerebbe dipendere in parte dallo stato di attivazione cellulare. Guhl e collaboratori hanno studiato gli effetti dell'irradiazione UV a dosaggi terapeutici su mastociti purificati da cute umana, esaminando il rilascio basale e sotto stimolazione di istamina, triptasi, IL-6, IL-8 e TNF- α [12]. Il trattamento con UV determina una forte inibizione della liberazione di istamina secondo un meccanismo dose-dipendente; in particolare, l'inibizione esercitata sui mastociti silenziosi aumenterebbe fino al 90% in caso di appropriata stimolazione cellulare [12]. Anche i livelli di triptasi risultano

essere marcatamente ridotti dopo irradiazione con UV nei test in vitro, suggerendo che gli UV possiedono un impatto negativo sul rilascio dei granuli mastocitari nell'ambiente extracellulare, soprattutto in caso di eccessiva stimolazione cellulare, come avviene nella mastocitosi. Il trattamento con UVB determina una netta riduzione della produzione delle numerose citochine e chemochine pro-infiammatorie prodotte dai mastociti in maniera indipendentemente dallo stato di attivazione cellulare. Un altro aspetto importante dell'immunomodulazione indotta dagli UV riguarda l'induzione di meccanismi apoptotici nelle cellule infiltranti la cute. Guhl e colleghi hanno dimostrato per la prima volta che gli UVB possono determinare un'apoptosi a carico dei mastociti cutanei, secondo un meccanismo dose-dipendente. L'incapacità da parte dei raggi UV di indurre l'apoptosi dei mastociti nella cute sana, sia con una singola dose massiva di UVB che con un'esposizione prolungata a bassi dosaggi, dimostra come la reattività apoptotica sia strettamente correlata all'alta attività proliferante e all'imaturità di queste cellule [15]. Si potrebbe ipotizzare che il meccanismo d'azione degli UVB-nb nelle mastocitosi sia dunque correlabile ad un'aumentata suscettibilità ai segnali apoptotici da parte dei mastociti immaturi e altamente proliferanti. Tuttavia, ulteriori studi si rendono necessari per definire gli effetti a lungo termine di questa terapia e valutare come gli UVB possano modulare le proprietà funzionali e la sopravvivenza dei mastociti immaturi e proliferanti a livello cutaneo.

Dall'analisi del caso presentato si evince come nell'evoluzione della malattia si possano alternare fasi diverse, che possono essere variamente caratterizzate dalla presenza di sintomatologia gastrointestinale, la quale rende difficile l'adesione del paziente al trattamento fotochemioterapico. Il compito del medico in questi casi è quello di adattare con attenzione la terapia al paziente, scegliendo il trattamento più utile e meglio tollerato. La PUVA-terapia risulta efficace nel trattamento delle mastocitosi che non presentano sintomatologia gastrointestinale, mentre il trattamento fototerapico con UVB-nb risulta particolarmente utile nei pazienti affetti da mastocitosi che presentano importante sintomatologia gastrointestinale o che non tollerano l'assunzione dello psoralene. La scelta dell'una o dell'altra terapia nel management della sintomatologia cutanea del paziente affetto da mastocitosi deve essere dunque dettata da parametri clinici quali il tipo di mastocitosi, la sua localizzazione ed estensione, la presenza di sintomatologia dispeptica oltre che dalla presenza di eventuali controindicazioni.

Bibliografia

1. Hartmann K, Bruns SB, Henz BM. Mastocytosis: review of clinical and experimental aspects. *The Journal of investigative dermatology Symposium proceedings* 2001;6:143-147.
2. Valent P, Horny HP, Escribano L et al. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensus proposal. *Leukemia research* 2001;25:603-625.
3. Wolff K, Komar M, Petzelbauer P. Clinical and histopathological aspects of cutaneous mastocytosis. *Leukemia research* 2001;25:519-528.
4. Valent P, Akin C, Sperr WR et al. Mastocytosis: pathology, genetics, and current options for therapy. *Leukemia Lymphoma* 2005;46(1):35-48.
5. Hartmann K, Henz BM. Mastocytosis: recent advances in defining the disease. *The British journal of dermatology* 2001;144:682-695.
6. Brockow K, Ring J. Update on diagnosis and treatment of mastocytosis. *Current allergy and asthma reports* 2011;11:292-299.
7. Castells M, Austen KF. Mastocytosis: mediator-related signs and symptoms. *International archives of allergy and immunology* 2002;127:147-152.
8. Christophers E, Honigsmann H, Wolff K et al. PUVA-treatment of urticaria pigmentosa. *The British journal of dermatology* 1978;98:701-702.
9. Kolde G, Frosch PJ, Czarnetzki BM. Response of cutaneous mast cells to PUVA in patients with urticaria pigmentosa: histomorphometric, ultrastructural, and biochemical investigations. *The Journal of investigative dermatology* 1984;83:175-178.
10. Czarnetzki BM, Rosenbach T, Kolde G et al. Phototherapy of urticaria pigmentosa: clinical response and changes of cutaneous reactivity, histamine and chemotactic leukotrienes. *Archives of dermatological research* 1985;277:105-113.

11. Kronauer C, Eberlein-Konig B, Ring J et al. Influence of UVB, UVA and UVA1 irradiation on histamine release from human basophils and mast cells in vitro in the presence and absence of antioxidants. *Photochemistry and photobiology* 2003;77:531-534.
12. Guhl S, Hartmann K, Tapkenhinrichs S et al. Ultraviolet irradiation induces apoptosis in human immature, but not in skin mast cells. *The Journal of investigative dermatology* 2003;121:837-844.
13. Prignano F, Troiano M, Lotti T. Cutaneous mastocytosis: successful treatment with narrowband ultraviolet B phototherapy. *Clinical and experimental dermatology* 2010;35:914-915.
14. Brazzelli V, Grasso V, Manna G et al. Indolent systemic mastocytosis treated with narrow-band UVB phototherapy: study of five cases. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2012;26:465-469.
15. Guhl S, Stefaniak R, Strathmann M et al. Bivalent effect of UV light on human skin mast cells-low-level mediator release at baseline but potent suppression upon mast cell triggering. *The Journal of investigative dermatology* 2005;124:453-456.