



Micosi fungoide eritrodermica in paziente con infezione da virus dell'Epatite B (HBV): difficoltà terapeutiche

Iacomucci M.¹, Manna G.¹, Moggio E.¹, Grasso V.¹, Fornara L.¹, Legoratto S.¹, Ronzi G.¹, Sangiovanni L.², Barbarini G.², Arcaini L.³, Lucioni M.⁴, Brazzelli V.¹

¹*Clinica Dermatologica*, ²*Clinica di Malattie Infettive e Tropicali*, ³*Clinica Ematologica*, e ⁴*SC di Anatomia Patologica, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia*

INTRODUZIONE

La Micosi Fungoide (MF) è la forma più comune (72%) e meno aggressiva di Linfoma Cutaneo Primitivo a Cellule T (CTCL). Rappresenta il 50% di tutti i Linfomi Non-Hodgkin cutanei primari e si caratterizza per un infiltrato di linfociti T periferici CD4+. Clinicamente si osservano chiazze/placche eritemato-desquamanti o noduli a seconda dello stadio di malattia. L'eritrodermia diffusa può accompagnare ogni fase della malattia, ma rappresenta anche una forma rara di malattia che insorge *de novo* come Micosi Fungoide eritrodermica [1]. La terapia della MF comprende terapie topiche quali corticosteroidi, fototerapia con UVB a banda stretta, *electron beam irradiation* ed applicazione topica di chemioterapici e terapie sistemiche quali PUVA, retinoidi, interferone o chemioterapici in relazione

allo stadio della malattia, all'età del paziente ed alle comorbidità [2]. Riportiamo il caso clinico di un paziente di 54 anni affetto da MF eritrodermica ed Epatite B attiva (HBV) in cui si è reso necessario un approccio multispecialistico per individuare un adeguato piano terapeutico.

CASO CLINICO

Nell'Ottobre 2008 M.G., uomo di 54 anni, giunse all'Ambulatorio di Fotochemioterapia con un'obiettività cutanea caratterizzata da chiazze finemente desquamanti diffuse a tutto l'ambito cutaneo con eritema diffuso, ipercheratosi palmo-plantare e onicodistrofia con onicogrifosi (figure 1-3). Il paziente presentò inoltre sintomi d'accompagnamento sistemici quali febbre, brividi ed astenia. Il paziente era in terapia con Prednisone 50 mg/die. L'esame istologico evidenziò discreti infiltrati linfocitari nel derma superficiale con distribuzione prevalentemente perivascolare tipo *patchy*, la cui popolazione prevalente era costituita da linfociti di piccole e medie dimensioni a fenotipo T cellulare CD2+, CD3+, CD5+ con focali fenomeni di epidermotropismo. Erano presenti quadri di neogenesi vascolare ed una ricca quota di cellule tipo Langherans CD1a+, sia in sede dermica che intraepidermica. L'epidermide aveva mostrato quadri di acantosi con focale spongiosi. Non era presente riarrangiamento monoclonale della subunità gamma del TCR. Venne posta diagnosi di MF eritrodermica. Gli esami ematochimici e strumentali (mieloaspirato, biopsia osteo-midollare, analisi cromosomica, indagini di biologia molecolare e TC *total body*) risultarono negativi, per cui venne escluso l'interessamento sistemico da parte della malattia. Venne iniziata terapia con UVB a banda stretta

Gli esami ematochimici inoltre misero in luce positività ai *markers* d'infezione da Virus dell'Epatite B (HBV) con livelli elevatissimi di HBV-DNA (90067500 UI/ml), oltre che alterazione degli indici di funzionalità epatica (SGOT 200 mU/ml; SGPT 400 mU/ml; gamma-GT 221 mU/ml), tipici dell'Epatite B attiva [3]. La terapia con Prednisone 50 mg/*die* venne ridotta gradualmente fino alla sospensione. La consulenza infettivologica suggerì di intraprendere terapia con Entecavir 0.5 mg due volte/*die* ed Interferone alfa naturale (6000000 ui sottocute 3 volte/settimana).

In 7 mesi dopo 81 sedute di fototerapia con UVB a banda stretta (con dosaggio cumulativo pari a 137.6 J) il paziente raggiunse la remissione cutanea completa (figure 4-7), la normalizzazione degli enzimi epatici e la negativizzazione della ricerca del DNA virale.

Attualmente il paziente è in terapia con Entecavir 0.5 mg/*die* ed Interferone alfa naturale 6000000 ui sottocute 3 volte/settimana ed in remissione clinica.

DISCUSSIONE

La Micosi Fungoide (MF) è la forma più comune (72%) e meno aggressiva di Linfoma Cutaneo Primitivo a Cellule T (CTCL) e rappresenta il 50% di tutti i Linfomi Non-Hodgkin cutanei primitivi. Clinicamente si osservano chiazze e placche eritemato-desquamanti o noduli a seconda dello stadio di malattia. Le lesioni iniziali sono localizzate nelle aree non fotoesposte e la progressione è caratterizzata dalla comparsa di chiazze infiltrate diffuse che poi evolvono in placche e/o noduli esofitici e ulcerati [1]. L'eritrodermia diffusa può accompagnare ogni fase della malattia ma rappresenta anche una forma rara di malattia che insorge *de novo* come Micosi Fungoide eritrodermica [4]. La scelta della terapia dipende dallo stadio clinico e

dall'analisi di molteplici altri fattori come aspetto istologico, fase della malattia, estensione, interessamento linfonodale o sistemico, età e presenza di comorbidità. Di conseguenza le opzioni di trattamento sono numerose (dalle terapie topiche e alle sistemiche e/o radioterapiche) [2, 5]. La combinazione di terapie diverse è un approccio terapeutico molto utilizzato in medicina e soprattutto in dermatologia: presidi terapeutici con meccanismi d'azione differenti possono agire sinergicamente ed è possibile conseguire effetti maggiori utilizzando dosi inferiori rispetto a quelle necessarie in monoterapia. Esistono forti evidenze in letteratura del successo della terapia combinata nella cura della Micosi Fungoide: le combinazioni maggiormente sperimentate per la MF senza interessamento sistemico sono l'associazione di fototerapia e/o PUVA terapia con retinoidi e/o INF- α e l'associazione di radioterapia con retinoidi [6].

Nel caso esposto la presenza di Epatite B attiva ha fortemente condizionato le scelte terapeutiche: prima di tutto è stata scelta la fototerapia con UVB a banda stretta, che non richiede l'assunzione di un farmaco sistemico [7], ed inoltre è stato iniziato il trattamento specifico con antivirale Entecavir [8]. L'introduzione di Interferone alfa, presente nelle linee guida terapeutiche sia di HBV [9] sia di MF [10], ha permesso di ottenere benefici nel trattamento di entrambe le patologie, esplicando complesse attività antivirali, immunomodulatorie ed antiproliferative attraverso processi metabolici cellulari che implicano la sintesi sia di RNA sia di proteine [9, 11]. Esso, come terapia per i linfomi T cutanei, ha particolare efficacia in associazione con altre terapie (radioterapia, PUVA, retinoidi, chemioterapia) [6]: nel caso esposto, con fototerapia con UVB a banda stretta [12].

Va sottolineato infine come la cooperazione tra dermatologo, infettivologo ed ematologo sia risultata indispensabile per il trattamento di questo paziente e sia sempre più necessaria e imprescindibile per il trattamento di pazienti così complessi.



Figura 1. Paziente prima della terapia: eritrodermia.



Figura 2. Paziente prima della terapia: chiazze eritemato-desquamanti ed eritrodermia (arto superiore).



Figura 3. Paziente prima della terapia: ipercheratosi plantare ed onicodistrofia con onicogrifosi.



Figura 4. Paziente dopo la terapia: remissione cutanea completa (regione dorsale; si segnala la presenza di abbronzatura).



Figura 5. Paziente dopo la terapia: remissione cutanea completa (tronco; si segnala la presenza di abbronzatura).



Figura 6. Paziente dopo la terapia: remissione pressoché completa del quadro clinico cutaneo a livello dell'arto superiore.



Figura 7. Paziente dopo la terapia: remissione cutanea completa (regione plantare).

RIASSUNTO

Riportiamo un caso clinico di un paziente affetto da Micosi Fungoide (MF) eritrodermica e infezione da Virus dell'Epatite B (HBV), per il quale dermatologo, infettivologo ed ematologo in collegialità scelsero un protocollo di terapia con Fototerapia UVB a banda stretta, utile come terapia della MF, Entecavir 0.5 mg/die, per la profilassi dell'infezione attiva da HBV, ed Interferone alfa, utile per entrambe le problematiche. Con questa terapia il paziente raggiunse la remissione clinica completa a livello cutaneo e la normalizzazione del profilo epatico.

SUMMARY

We report the case of a 54 year-old man affected by erythrodermic Mycosis Fungoides (MF) and Hepatitis B Virus Infection (HBV) in which the multidisciplinary approach was decisive for diagnosis and therapy. Phototherapy with UVB narrow band combined with Entecavir and Alpha-interferon led the patient to the complete clinical remission of MF and to the normalization of hepatic enzymes.

BIBLIOGRAFIA

1. Weinstock MA, Horm JW. Mycosis Fungoides in the United States. Increasing incidence and descriptive epidemiology. *JAMA* 1988;260:42
2. Heald P, Glusac. Unilesional cutaneous T-cell lymphoma: clinical features, therapy and follow-up of ten patients with a treatment responsive mf variant. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:283-285
3. Pungpapong S, Kim WR, Poterucha JJ. Natural history of hepatitis B virus infection: an update for clinicians. *Mayo Clinic Proc* 2007;82(8):967-975

4. Vonderheid EC, Bernengo MG, Burg G et al. Update on erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: report of the International Society for Cutaneous Lymphomas. *J Am Acad Dermatol* 2002;46(1):95-106
5. Dummer R, Foss F, Dreno B et al. Clinical experience: practical management of five patients with cutaneous T-cell lymphoma (CTCL)-related symptoms. *Semin Oncol* 2006;33(Suppl. 3):S26-32
6. Guitart J. Combination treatment modalities in cutaneous T-cell lymphoma (CTCL). *Semin Oncol* 2006;33(Suppl. 3):S17-20
7. Baron ED, Stevens SR. Phototherapy for cutaneous T-cell lymphoma. *Dermatol Ther* 2003;16:303-310
8. Lai CL et al. Entecavir versus Lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic Hepatitis B. *N Engl J Med* 2006;354:1011-1020
9. EASL. Management of chronic hepatitis B. *J of Hepatol* 2009;50:227-242
10. Trautinger F, Knobler R, Willemze R et al. EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome. *Eur J Cancer* 2006;42(8):1014-1030
11. Olsen EA, Bunn PA. Interferon in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 1995;9(5):1089-1107
12. Kuzel TM, Roenigk HH Jr, Samuelson E et al. Effectiveness of interferon alfa-2a combined with phototherapy for mycosis fungoides and the Sézary syndrome. *J Clin Oncol* 1995;13(1):257-263