



La mastocitosi sistemica indolente e il trattamento con la fototerapia con UVB a banda stretta: studio di 4 casi

Vincenzo Grasso¹, Vincenzo Barbaccia¹, Marco Iacomucci¹, Giambattista Manna¹,
Maddalena Cespa¹, Serena Merante², Valeria Brazzelli¹

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

Abstract

La mastocitosi sistemica indolente e il trattamento con la fototerapia con UVB a banda stretta: studio di 4 casi

Le mastocitosi rappresentano un gruppo eterogeneo di disordini della cellula staminale ematopoietica caratterizzati da una patologica iperplasia ed accumulo di mastociti in uno o più tessuti, tra cui midollo osseo, tratto gastroenterico, fegato, milza, linfonodi e cute.

La mastocitosi sistemica indolente (*indolent systemic mastocytosis* o ISM) è caratterizzata sul piano sistemico dalla presenza di un infiltrato mastocitario denso e multifocale a livello midollare, ma presenta nel complesso un'ottima prognosi, non essendovi compromissione della funzionalità midollare.

Sul piano cutaneo, le lesioni riscontrate sono di tipo maculo-papulare, simili alle maculo-papule eritemato-brunastre pruriginose dell'orticaria pigmentosa, e la sintomatologia cutanea e sistemica è correlata al rilascio di grandi quantità di granuli secretori da parte dei mastociti attivi e iperproliferanti. Nel caso della ISM, non essendo necessaria una terapia di tipo citoreducente volta ad ostacolare la proliferazione mastocitaria, la terapia di prima linea è rappresentata, oltre l'evitare i fattori scatenanti la degranolazione mastocitaria, dall'impiego di antistaminici anti-H₁, che riducono le manifestazioni congestizie cutanee e la sintomatologia pruriginosa, e anti-H₂, particolarmente indicati nel trattamento delle ipersecrezioni gastriche.

Presentiamo 4 casi di ISM con prevalente sintomatologia cutanea pruriginosa non responsiva ad antistaminici anti-H₁ e anti-H₂ e intolleranti o con controindicazioni all'impiego della PUVA-terapia, trattati con fototerapia con UVB a banda stretta (UVB-NB, *narrow-band*).

Il nostro lavoro suggerisce per la prima volta che la fototerapia con UVB-NB rappresenta un valido strumento terapeutico di seconda linea per il trattamento della sintomatologia cutanea in corso di mastocitosi sistemica in pazienti che non possono eseguire la PUVA-terapia o che non beneficiano di un buon controllo della sintomatologia con la sola terapia farmacologica.

Indolent systemic mastocytosis and narrow-band UVB phototherapy: analysis of four cases

Mastocytoses represent a heterogeneous group of stem cell disorders marked by an abnormal hyperplasia and accumulation of mast cells (MC) in one or more tissues, including bone marrow, gastrointestinal tract, liver, spleen, lymph nodes and skin. Indolent systemic mastocytosis (ISM) is the most frequently diagnosed variant of

systemic mastocytosis and is characterized by red-brownish and pruriginous maculopapular lesions, a bone marrow infiltration (multifocal dense infiltrates of mast cells) without functional impairment and an indolent clinical course with a good prognosis. The main symptoms are related to the tissue response to the release of mediators from mast cells and to the local mast cell burden, with mild-high pruritus being by far the most common cutaneous symptom. Patients with ISM are treated with mediator-targeting drugs including anti-histamine, but not with cytoreductive agents.

We present four cases of ISM with prevalent pruriginous cutaneous symptomatology, with a deficient response to anti-histamines and intolerable or with contraindications to the employ of PUVA-therapy, and therefore treated with narrowband UVB phototherapy (NB-UVB).

Our work suggests for the first time that NB-UVB phototherapy is useful as a second-line therapeutic modality for the treatment of cutaneous mastocytosis in patients in whom PUVA-therapy has failed or cannot be administered and antihistamine drugs provide an inadequate control of symptomatology.

Introduzione

Le mastocitosi rappresentano un gruppo eterogeneo di disordini della cellula staminale ematopoietica caratterizzati da una patologica iperplasia ed accumulo di mastociti in uno o più tessuti, tra cui midollo osseo, tratto gastroenterico, fegato, milza, linfonodi e cute [1].

In base agli aspetti clinici e all'estensione del coinvolgimento sistemico, le mastocitosi sono classificate in sette varianti, spaziando da forme puramente cutanee a sindromi sistemiche più aggressive [2].

La mastocitosi sistemica indolente (*indolent systemic mastocytosis*, ISM) è caratterizzata sul piano sistemico dalla presenza di un infiltrato mastocitario denso e multifocale a livello midollare, con un tasso di cellularità <30% e con un peculiare fenotipo cellulare c-Kit+, triptasi+, CD2+, CD25+; i livelli di triptasi totale sono generalmente >20 ng/ml nella maggior parte dei casi. Sul piano cutaneo, le lesioni riscontrate sono di tipo maculo-papulare, simili alle maculo-papule eritemato-brunastre pruriginose dell'orticaria pigmentosa, la più comune forma di mastocitosi cutanea [3].

La prognosi della ISM è generalmente buona, con un'aspettativa di vita normale e un decorso clinico indolente. La sintomatologia cutanea e sistemica è correlata al rilascio di grandi quantità di granuli secretori da parte dei mastociti attivi e iperproliferanti, e il trattamento d'elezione è dunque di tipo anti-mediatore, volto cioè a limitare il massivo rilascio di istamina e altri prodotti secretori mastocitari e quindi, a livello cutaneo, il prurito [2]. Nel caso della ISM, trattandosi di una forma clinica indolente e non essendoci quindi le indicazioni per l'utilizzo di farmaci citoreducenti, la terapia di prima linea è caratterizzata dall'impiego di antistaminici anti-H₁ e anti-H₂ [3]. Tra le terapie di seconda linea, la PUVA-terapia (fotochemioterapia con 8-metossipsoralene per via orale e UVA) o gli UVA1 sono stati impiegati con successo per il trattamento delle lesioni e della sintomatologia cutanea [4-5].

Presentiamo 4 casi di ISM con prevalente sintomatologia cutanea non responsiva ad antistaminici anti-H₁ e anti-H₂ e intolleranti o con controindicazioni all'impiego della PUVA-terapia, trattati con fototerapia con UVB a banda stretta (UVB-NB, *narrow-band*).

Pazienti e Metodi

Sono stati studiati 4 pazienti affetti da ISM, due di sesso maschile e due di sesso femminile (età mediana: 54.5 anni). Per ogni paziente, la diagnosi di ISM è stata effettuata in accordo con i colleghi Ematologi, dopo un'attenta valutazione clinica dermatologica ed ematologica ed un accurato *screening* biomorale.

La biopsia ossea e l'agoaspirato midollare hanno evidenziato la presenza di un infiltrato mastocitario multifocale (<30% in tutti i casi) con fenotipo CD2+, CD25+. I livelli di triptasi erano >20 ng/ml in tutti i pazienti. In accordo con le attuali linee guida, data l'assenza di patologie ematologiche clonali associate, linfadenopatia significativa o interessamento epatosplenico, è stata posta diagnosi di ISM. In tutti i casi è stato eseguito un prelievo biotico da una lesione cutanea, il cui esito istologico ha posto diagnosi di mastocitosi.

Tutti i pazienti sono stati inizialmente trattati con antistaminici anti-H₁ (ketotifene e oxatomide) per ridurre la sintomatologia pruriginosa e anti-H₂ (ranitidina) e inibitori della pompa protonica per controllare i sintomi gastrointestinali. Ciononostante, tutti presentavano una scarsa risposta al trattamento e un controllo inadeguato del prurito, per cui si è deciso trattare tre di questi pazienti con PUVA-terapia; nel quarto paziente la terapia non era attuabile per la presenza di epatite C attiva ed enzimi epatici alterati.

La PUVA-terapia si caratterizza per l'impiego di raggi UVA (320-400 nm) associati all'assunzione di un agente fotosensibilizzante, l'8-metossipsoralene (8-MOP), il quale va assunto circa due ore prima dell'irradiazione. L'attività terapeutica, nel caso delle mastocitosi cutanee, è probabilmente dovuta alle alterazioni delle funzioni di membrana e del contenuto intracellulare di calcio, con conseguente compromissione dei processi di trasduzione del segnale alla base del processo di degranulazione mastocitaria [6].

La presenza di una componente gastrointestinale della malattia, caratterizzata da dispepsia e nausea, rendeva però intollerabile l'assunzione dello psoralene, motivo per cui si è deciso sospendere la terapia e trattare i pazienti con UVB-NB.

Il trattamento con raggi UVB-NB è stato effettuato utilizzando una cabina UVB 100 Waldmann-Lichttechnik (Villingen-Schwenningen, Germany), fornita di 8 lampade fluorescenti Philips TL-01[®] (Eindhoven, The Netherlands), con spettro di emissione compreso tra 310-315 nm e lunghezza d'onda massima di 311 nm.

La dose iniziale utilizzata è stata di 180 mJ/cm² (26 secondi), con incrementi di circa 50 mJ/cm² nelle sedute successive. I pazienti si sono sottoposti a cicli di 3 sedute settimanali di irradiazione con UVB-NB in giorni non consecutivi, e durante la terapia ogni paziente ha protetto gli occhi con occhiali scuri. Prima di intraprendere il trattamento fototerapico, dopo aver accuratamente spiegato la natura del trattamento e i dettagli sui possibili benefici ed effetti collaterali, ciascun paziente ha fornito il proprio consenso informato.

Al fine di monitorare la progressione clinica della malattia, sono state eseguite fotografie di ogni paziente prima, durante e alla sospensione del trattamento. La sintomatologia pruriginosa è stata valutata mediante la Visual Analog Scale (VAS), chiedendo ai pazienti di attribuire un punteggio soggettivo compreso tra 0 e 100 per quantificare l'intensità e la diffusione del prurito prima di iniziare il trattamento e ad ogni controllo clinico eseguito ogni 2 settimane.

Un *follow-up* di 6 mesi è stato eseguito per valutare la risposta clinica e ogni eventuale recidiva di malattia o riaccensione della sintomatologia cutanea.

Risultati

La risposta al trattamento è stata valutata mediante il punteggio riguardante il prurito e una valutazione clinica del coinvolgimento cutaneo, con l'aiuto del supporto fotografico.

Una remissione pressoché completa del prurito è stata raggiunta in tutti i pazienti dopo una mediana di 42.5 sedute di trattamento (*range* 33-89), corrispondenti ad una mediana di 3.5 settimane di trattamento (*range* 2.9-7.4). L'esposizione totale media ai raggi è risultata pari a 70.62 J/cm² (*range* 24.8-132 J/cm²).

La fototerapia è stata proseguita fino alla scomparsa o drastica diminuzione della sintomatologia pruriginosa valutata mediante VAS, con riduzioni graduali dell'esposizione settimanale fino alla sospensione della terapia. I punteggi della VAS hanno evidenziato un andamento direttamente proporzionale tra riduzione dell'intensità del prurito e aumento dell'esposizione agli UVB-NB. Nessun paziente ha riscontrato effetti collaterali in corso di fototerapia tali da richiedere una sospensione del trattamento.

Nel periodo di *follow-up* non è stata documentata nessuna recidiva e tutti i pazienti hanno mostrato una remissione duratura del prurito e un netto miglioramento clinico delle lesioni cutanee.

Discussione

La mastocitosi è una patologia caratterizzata da un anomalo incremento di mastociti nei tessuti e una chiara distinzione sul tipo di mastocitosi in ogni paziente ha importanti implicazioni riguardo la gestione del paziente stesso e la prognosi in generale.

La mastocitosi cutanea, la più frequente forma di mastocitosi indolente, è molto spesso associata ad un interessamento sistemico; in particolare, un aumentato numero di mastociti nel midollo osseo è stato dimostrato nel 45-92% dei pazienti con una malattia insorta in età adulta, come nei nostri casi [7].

Il decorso clinico della mastocitosi sistemica è variabile, ma la maggior parte dei pazienti, e in particolare quelli affetti da una forma cutanea e da un interessamento d'organo asintomatico, tendono a presentare uno stadio indolente di malattia per anni o decenni, un'ottima prognosi e una normale aspettativa di vita.

La ISM rientra tra le forme di mastocitosi indolenti, in quanto l'infiltrato midollare peculiare di tale variante clinica non compromette le normali funzionalità midollari e clinicamente essa non presenta sintomatologia di rilievo se non quella legata al sovraccarico locale di mastociti, e più frequentemente a livello cutaneo e gastrointestinale [2-3].

Nonostante le nuove scoperte circa la fisiopatologia e la diagnosi delle mastocitosi, non esiste ancora un trattamento curativo 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 [8].

Esiste una grande eterogeneità riguardante 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.

Nel caso della ISM, non essendo necessaria una terapia di tipo citoriduttivo volta ad ostacolare la proliferazione mastocitaria, la terapia di prima linea è rappresentata, oltre l'evitare i fattori scatenanti la degranolazione mastocitaria, dall'impiego di antistaminici anti-H₁, che riducono la manifestazioni congestizie cutanee, e anti-H₂, particolarmente indicati nel trattamento delle ipersecrezioni gastriche e delle ulcere peptiche [1-3]. L'associazione con un inibitore di pompa è a volte richiesta in caso di manifestazioni digestive marcate [5].

Ciononostante, in alcuni pazienti l'impiego di tali farmaci non è sufficiente e il prurito intenso è generalmente il sintomo più recalcitrante, rendendosi quindi necessario l'utilizzo di terapie di seconda linea quali cromoglicato di sodio, antagonisti dei leucotrieni, steroidi topici e PUVA-terapia [9].

Studi precedenti hanno riportato ottimi risultati con l'impiego della PUVA-terapia o dei raggi UVA1, documentando un graduale impallidimento delle lesioni cutanee e un miglioramento del prurito, con tendenza però a recidivare nell'arco di 3 mesi dopo la sospensione della terapia [10-14].

Nella nostra casistica, la PUVA-terapia è stata introdotta, quando possibile, con lo scopo di controllare l'intensa sintomatologia soggettiva dei pazienti, i quali mostravano una scarsa risposta agli antistaminici di comune impiego, ma la forte sintomatologia dispeptica associata all'assunzione del farmaco fotosensibilizzante ha reso impossibile la prosecuzione della terapia.

Sebbene il prurito rappresenti uno dei sintomi soggettivi maggiormente responsivi alla fototerapia con UVB-NB, come documentato in numerose condizioni cliniche tra cui l'orticaria cronica [15-16], l'insufficienza renale cronica [17], la policitemia vera [18], il prurito AIDS-correlato [19] e il dermografismo sintomatico [20], c'è una mancanza di studi su pazienti affetti da ISM e prurito.

Diversi studi *in vitro* e *in vivo* hanno dimostrato come i raggi UVA1 e la PUVA-terapia siano in grado di sopprimere la degranolazione mastocitaria e il rilascio di istamina [6, 21], ma fino ad oggi, pochi lavori hanno esaminato gli effetti stimolanti e inibenti degli UVB sui mastociti, e nessuno studio clinico ha indagato i possibili effetti benefici degli UVB-NB in pazienti affetti da mastocitosi sistemica.

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 [22].

L'istamina è il principale mediatore rilasciato a seguito dell'attivazione mastocitaria, e il trattamento con UV determina una forte inibizione della liberazione di istamina secondo un meccanismo dose-dipendente; in particolare, l'inibizione esercitata sui mastociti silenti aumenterebbe fino al 90% in caso di appropriata stimolazione cellulare. Anche i livelli di triptasi risultano essere marcatamente ridotti dopo irradiazione con UV, 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.

I mastociti sono inoltre fonte di numerose citochine e chemochine proinfiammatorie, la cui produzione risulta profondamente depressa a seguito dell'irradiazione con UVB, e indipendentemente dallo stato di attivazione cellulare [22].

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 sia gli UVA1 che gli UVB possono determinare un'apoptosi a carico dei mastociti cutanei, e che tali effetti sono ancor più pronunciati per gli UVB, secondo un meccanismo dose-dipendente [23].

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. 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 [23].

In conclusione, il nostro lavoro suggerisce per la prima volta che la fototerapia con UVB-NB rappresenta un valido strumento terapeutico di seconda linea per il trattamento della sintomatologia cutanea in corso di mastocitosi sistemica in pazienti che non possono eseguire la PUVA-terapia o che non beneficiano di un buon controllo della sintomatologia con la sola terapia farmacologica.

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.

Bibliografia

1. Hartmann K, Bruns S, Henz BM. Mastocytosis: review of clinical and experimental aspects. *JID Symposium Proceedings* 2001; 6: 143-147.
2. Valent P, Horny HP, Escribano L et al. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensus proposal. *Leuk Res* 2001; 25: 603-625.
3. Valent P, Akin C, Sperr WR et al. Mastocytosis: pathology, genetics, and current options for therapy. *Leuk Lymphoma* 2005; 46(1): 35-48.
4. Marone G, Spadaro G, Granata F et al. Treatment of mastocytosis: pharmacologic basis and current concepts. *Leuk Res* 2001; 25(7): 583-594.

5. Escribano L, Akin C, Castells M et al. Current options in the treatment of mast cell mediator-related symptoms in mastocytosis. *Inflammatory & Allergy – Drug Targets* 2006; 5: 61-77.
6. Krönauer C, Eberlein-König 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. *Photochem Photobiol* 2003; 77(5): 531-534.
7. Hartmann K, Henz BM. Cutaneous mastocytosis – clinical heterogeneity. *Int Arch Allergy Immunol* 2002; 127: 143-146.
8. Hartmann K, Henz BM. Mastocytosis: recent advances in defining the disease. *Br J Dermatol* 2001; 144(4): 682-695.
9. Castells M, Austen KF. Mastocytosis: mediator-related signs and symptoms. *Int Arch Allergy Immunol* 2002; 127(2): 147-152.
10. Godt O, Proksch E, Streit V et al. Short- and long-term effectiveness of oral and bath PUVA therapy in urticaria pigmentosa and systemic mastocytosis. *Dermatology* 1997; 195(1): 35-39.
11. Stege H, Schöpf E, Ruzicka T et al. High-dose UVA1 for urticaria pigmentosa. *Lancet* 1996; 347(8993): 64.
12. Mackey S, Pride HB, Tyler WB. Diffuse cutaneous mastocytosis. Treatment with oral psoralen plus UV-A. *Arch Dermatol* 1996; 132(12): 1429-1430.
13. Vella Briffa D, Eady RA, James MP et al. Photochemotherapy (PUVA) in the treatment of urticaria pigmentosa. *Br J Dermatol* 1983; 109(1): 67-75.
14. Kinsler VA, Hawk JLM, Atherton DJ. Diffuse cutaneous mastocytosis treated with psoralen photochemotherapy: case report and review of the literature. *Br J Dermatol* 2005; 152: 179-180.
15. Engin B, Özdeimer M, Balevi A et al. Treatment of chronic urticaria with narrowband ultraviolet B phototherapy: a randomized controlled trial. *Acta Derm Venereol* 2008; 88: 247-251.
16. Berroeta L, Clark C. Narrow-band (TL-01) ultraviolet B phototherapy for chronic urticaria. *Clin Exp Dermatol* 2004; 29: 97-98.
17. Imazu LE, Tachibana T, Danno K et al. Histamine-releasing factor(s) in sera of uraemic pruritus patients in a possible mechanism of UVB therapy. *Arch Dermatol Res* 1993; 285(7): 423-427.
18. Baldo A, Sammarco E, Plaitano R et al. Narrowband (TL-01) ultraviolet B phototherapy for pruritus in polycythaemia vera. *Br J Dermatol* 2002; 147: 979-981.
19. Lim HW, Vallurupalli S, Meola T et al. UVB phototherapy is an effective treatment for pruritus in patients infected with HIV. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37(3): 414-417.
20. Borzova E, Rutherford A, Konstantinou GN et al. Narrowband ultraviolet B phototherapy is beneficial in antihistamine-resistant symptomatic dermatographism: a pilot study. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59(5): 752-757.
21. Krönauer C, Eberlein-König B, Ring J et al. Inhibition of histamine release of human basophils and mast cells in vitro by ultraviolet A (UVA) irradiation. *Inflamm Res* 2001; 50(suppl. 2): S44-46.
22. 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. *J Invest Dermatol* 2005; 124(2): 453-456.
23. Guhl S, Hartmann K, Tapkenhinrichs S et al. Ultraviolet irradiation induces apoptosis in human immature, but not in skin mast cells. *J Invest Dermatol* 2003; 121(4): 837-844.