

FOTOTERAPIA DELLA DERMATITE ATOPICA

Una ricognizione sugli studi di fototerapia nel trattamento della dermatite atopica

ANTONELLO BALDO
PAOLA VITIELLO
GIUSEPPE MONFRECOLA

Dipartimento di
Patologia Sistemica-
Sezione di Dermatologia
Università degli Studi
di Napoli "Federico II"

INTRODUZIONE

L'interazione fra raggi solari e cute di individui affetti da dermatite atopica (DA) può generare effetti contrapposti: nella gran parte dei pazienti durante il periodo estivo si verifica un apprezzabile miglioramento della sintomatologia, mentre in altri casi si osserva una spiccata tendenza al peggioramento e talvolta alla fotosensibilità. La diversa risposta della cute atopica al sole può essere attribuita a *fattori intrinseci* (età, fase della malattia, sede delle lesioni, fototipo, sudorazione, trattamenti in atto, eventuale concomitante sensibilizzazione allergica da contatto o da alimenti, anamnesi familiare positiva per fotosensibilità) e *fattori estrinseci* (stagione, latitudine, altitudine, purezza dell'aria, ora del giorno, temperatura, umidità, salinità dell'acqua, vento).

L'osservazione che la DA può migliorare dopo ripetute e graduali esposizioni al sole era già nota nella prima metà del XX secolo; questo dato è stato poi confermato da indagini epidemiologiche controllate con le quali si è potuto evidenziare che il miglioramento è correlato alle vacanze estive solo se trascorse in aree soleggiate (es. Mediterraneo) viceversa, vacanze trascorse nel nord della Gran Bretagna, possono determinare un marcato peggioramento (1).

Nel 1948 Nexmond fu il primo a trattare pazienti con DA con ultravioletti (2). Negli ultimi decenni, sviluppo di nuove sorgenti irradiative di UV e migliori conoscenze sulla patogenesi della DA e sui meccanismi d'azione delle REM hanno consentito la messa a punto di protocolli fototerapici e fotochemioterapici particolarmente precisi. I regimi fototerapici attualmente impiegati sono: UVB a banda stretta, UVB-UVA, UVA1, fotobalneoterapia.

CRITERI DI SCELTA DEL TRATTAMENTO

Devono essere esclusi dai trattamenti con UV tutti quei pazienti con DA con storia di aggravamento delle manifestazioni cliniche a seguito di fotoesposizioni o con anamnesi positiva per fotosensibilità. Analogamente andrebbero esclusi coloro che assumono farmaci fotosensibilizzanti o individui di fototipo I e II o con fenotipo caratterizzato da capelli rossi ed efelidi.

La scelta del trattamento fototerapico più adatto deve tener conto di una serie di fattori fra cui i più importanti sono l'età del paziente e la fase della malattia. È noto, ad esempio, che l'assunzione di psoraleni è sconsigliabile al di sotto dei 12 anni e che

SUMMARY

Even though heat and humidity can trigger sweating and pruritus during the summertime, natural sunlight is frequently beneficial to many patients suffering from atopic dermatitis (AD). In the past, broadband UVB and PUVA have been employed with debated results for treatment of AD, more recently narrowband UVB (311 nm) and high-dose UVA1 have been developed as new phototherapeutic modalities to treat AD. The best phototherapeutic approach is based on AD stage: phototherapy of an acute severe AD stage may be carried out with high-dose UVA1, whereas narrowband UVB or UVA/UVB represent the choice for the chronic stages.

bambini troppo piccoli difficilmente possono essere sottoposti a trattamenti fototerapici per la difficoltà di tenerli in box o su lettini per il tempo necessario alla seduta irradiativa. La fase della malattia rappresenta una importante discriminante: DA in fase acuta con un quadro prevalentemente eritematoso-essudante possono subire un notevole aggravamento se sottoposti a trattamenti con UVB soprattutto a banda larga, più indicati sono gli UVA1. Viceversa, DA in fase subacuta o cronica caratterizzata prevalentemente da aree lichenificate o fasi acute in remissione possono giovare di UVB, UVB/UVA o PUVA.

PUVA

Nel 1978 Fitzpatrick segnalò la risoluzione clinica dei segni della DA in 15 pazienti trattati con UVA previa somministrazione di 8-MOP (3). Attualmente, tale metodica viene sempre meno utilizzata perché sostituita efficacemente dall'UVB a banda stretta che permette di evitare l'assunzione di psoraleni ed offre un minor rischio carcinogenico a lungo termine. Comunque, per quei presidi dermatologici attrezzati solo con apparecchiature ad emissione nell'UVA, la PUVA-terapia può essere un'opzione terapeutica da prendere in considerazione in quei casi di DA dell'adulto in fase cronica e moderata sintomatologia pruriginosa. Talvolta è necessario far precedere un ciclo di 1-2 settimane di terapia con cortisonici topici in modo da ridurre al massimo la componente infiammatoria e pruriginosa della malattia. In corso di PUVA bisogna provvedere ad un'adeguata idratazione cutanea.

Il protocollo terapeutico è analogo a quello classico della PUVA per altre patologie cutanee. Ulteriori inconvenienti di tale metodica sono rappresentati da un elevato numero di sedute necessarie per ottenere la remissione e dalla rapida insorgenza di recidive alla sospensione del trattamento (4-5).

UVB, UVB/UVA, UVB A BANDA STRETTA

Nel 1985 Falk (6) ottenne la risoluzione della malattia in gran parte di 52 pazienti trattati con UVB a banda larga (290-320 nm); tre anni dopo Jekler e Larko (7) trattarono per 8 settimane pazienti affetti da DA con UVB su una metà del corpo e con luce visibile (placebo) sull'altra metà: al termine dello studio solo le aree irradiate con UVB evidenziarono un apprezzabile miglioramento del prurito e delle altre lesioni caratteristiche della malattia (Tab. 1). Tra la fine degli anni ottanta e gli inizi degli anni novanta fu suggerita la terapia combinata UVB più UVA (UVB/UVA) che in diversi studi (8,9,10,11) si dimostrò superiore ai trattamenti con solo UVA o solo UVB non solo per l'efficacia ma anche per il grado di compliance dei pazienti. Anche uno studio comparato, in cui i pazienti venivano trattati (5 giorni a settimana per 3 settimane) con UVA o con UVB/UVA rispettivamente sulle braccia e sulle gambe, il trattamento UVB/UVA faceva registrare un marcato miglioramento delle lesioni cutanee rispetto alla monoterapia con UVA senza tuttavia evidenziare modifiche significative del prurito (12). Complessivamente l'UVB/UVA sembra essere superiore, dal punto di vista dell'efficacia terapeutica, alla sola terapia con UVB o UVA nei casi di DA lieve o moderata. Tale trattamento è più sicuro dal punto di vista della cancerogenesi necessitando di dosaggi di UV complessivamente inferiori (13).

Negli anni ottanta lo sviluppo di nuove unità di fototerapia capaci di emettere uno spettro ristretto dell'UVB (311 nm) ha aperto nuove prospettive terapeutiche per un gran numero di patologie dermatologiche quali: psoriasi, vitiligine, prurito in policitemici etc. L'efficacia terapeutica dell'UVB a banda stretta per la DA moderata in fase di cronicizzazione (Tab. 2) fu riportata per la prima

Tabella 1 e Tabella 2

UVB A BANDA LARGA (protocollo di Jekler e Larko, 1988)

Dose iniziale	0.5 - 1 MED
Frequenza	3v/sett.
Incrementi	20% a seduta
Durata	8 - 20 sett.

UVB A BANDA STRETTA

Dose iniziale	70% MED
Frequenza	3v/sett.
Incrementi	20% a seduta
Durata	12 sett.

volta da Gorge e Coll. (8) i quali monitorarono i segni clinici e l'uso di cortisonici per 12 settimane prima della fototerapia, durante 12 settimane di trattamento con UVB a banda stretta e per altre 24 settimane dalla fine della fototerapia. I loro risultati hanno dimostrato che l'UVB a banda stretta non solo è efficace nella riduzione dei segni e sintomi della DA ma riduce in maniera significativa l'impiego di cortisonici. Gli effetti benefici erano ancora presenti dopo 6 mesi dalla cessazione del trattamento. Inoltre gli stessi Autori dimostrarono un miglioramento dei risultati attuando un raffreddamento cutaneo superficiale attraverso un sistema di aria condizionata; in tal modo venivano ridotti sia la sudorazione che il prurito indotti dal calore delle lampade.

L'utilizzazione di UVB a banda stretta è in grado di generare gli stessi effetti terapeutici dell'UVB a banda larga o dell'UVB/UVA ma con minor numero di sedute e minimo effetto eritemigeno. Il rischio carcinogenico è paragonabile sia alla PUVAterapia che all'UVB a banda larga.

L'efficacia terapeutica dell'ultravioletto B nella DA è verosimilmente ascrivibile all'effetto immunomodulante legato all'azione di blocco della funzione di presentazione dell'antigene da parte delle cellule di Langerhans ed alle modifiche della produzione di citochine da parte dei cheratinociti. L'UVB, inoltre, riduce la produzione di superantigeni legati alla colonizzazione da parte dello *Stafilococco aureo* della cute dell'atopico (Tab. 3).

Attualmente sia per la terapia combinata UVA/UVB che per l'UVB a banda stretta (311 nm) si suggerisce l'associazione con steroidi topici al fine di aumentarne l'effetto terapeutico e ridurre i tempi di trattamento (14-15).

UVA1

Nell'ultimo decennio diversi studi hanno evidenziato che l'UVA1 (340 - 400 nm), risulta efficace nel trattamento della DA particolarmente severa ed in fase acuta. L'UVA1 è certamente meno eritemigeno dell'intero UVA (320 - 400 nm) e mostra un'efficacia significativamente superiore sia allo UVA/UVB che al trattamento intensivo con steroidi topici (16). Nel 1992 Krutmann ha confrontato i risultati ottenuti su 15 pazienti con DA in fase acuta trattati quotidianamente per 15 giorni consecutivi con un dosaggio elevato di UVA1 (130 J/cm²) con un gruppo di controllo costituito da 10 pazienti trattati con UVA/UVB: la valutazione mediante SCORAD, ha dimostrato un effetto non solo migliore ma anche più rapido nei pazienti trattati con UVA1 (Tab. 4). Nello stesso studio è stato dimostrato che l'UVA1 è in grado di ridurre i livelli sierici di proteina cationica eosinofila (ECP) particolarmente elevati nei pazienti con DA e che possono essere considerati come espressione dell'attività di malattia. È stato ipotizzato che i meccanismi fotoimmunologici responsabili dell'efficacia terapeutica dell'UVA1 ad alte dosi siano legati a un effetto specifico esercitato sugli eosinofili ma anche sull'espressione di ICAM-1 sui cheratinociti della cute affetta da DA (i livelli plasmatici di ICAM-1 circolante non vengono modificati). Di rilevante importanza è il meccanismo apoptotico indotto dall'UVA1 a carico dei linfociti T-helper infiltranti la cute atopica (Tab. 5). L'effetto terapeutico dell'UVA1 è dose-dipendente. Dosi relativamente basse (30 J/cm²) sono meno efficaci dell'UVA/UVB (17-18). Studi di Kowal-zick e Coll. (19-20) hanno dimostrato che, con schemi terapeutici che prevedono dosi di 50 J/cm² a seduta, si rileva comunque una marcata riduzione dei livelli sierici di ECP. Tzaneva e Seeber (20) hanno ottenuto risultati sovrapponibili su due gruppi di adulti con DA severa generalizzata trattati rispettivamente con UVA1 ad alte dosi (130J/cm²) ed a dosi medie (65 J/cm²). Recentemente Von Kobyletzki, grazie ad un'apparecchiatura irra-

Tabella 3 e Tabella 4

MECCANISMO D'AZIONE DELL'UVB

- Diminuzione delle c. di Langerhans
- Diminuzione T helper
- Diminuzione risposta mitogenica
- Aumento dei lipidi del corneo
- Inibizione *S. aureo* e *P. orbiculare*

UVA 1 (protocollo di Krutmann et al. 1991-1992)

Dose fissa per seduta	130 J/cm ²
Frequenza	giornaliera
Dose totale	1950 J/cm ²
Durata

diativa equipaggiata con speciali filtri, ha utilizzato una nuova metodica fototerapeutica, l'UVA1 "freddo" (cold-light) a dosaggio medio (50 J/cm²). Limitando l'emissione del calore, si evita lo sviluppo di sudorazione e prurito spesso causa del peggioramento delle lesioni in corso di trattamento. L'UVA1 "freddo" si è dimostrato più vantaggioso sia dell' che dell'UVA 1 tradizionale nelle forme di DA severa (22). Complessivamente, dunque, l'UVA 1 in dosi medie risulta preferibile nel trattamento dei pazienti con DA moderata o grave anche se la sua interruzione può talora determinare una recidiva dei sintomi dopo 1 - 3 mesi dalla sospensione (23). L'UVA 1 cold - light è meglio tollerato rispetto all'UVA 1 ad alte dosi e viene riservato alle forme di DA severa in fase acuta, in virtù della sua maggiore capacità immunomodulante considerata equivalente a quella dei glucocorticoidi topici.

Krutmann, in un successivo studio retrospettivo su soggetti con DA acuta, risultati non responsivi alla terapia con UVA 1 ad alte dosi, rileva elevati livelli sierici di IgE totali e IgE specifiche, con una notevole densità di colonizzazione cutanea ad opera di *stafilococco aureo* e una frequente crescita intestinale di *candida albicans*. In questi malati l'associazione di antibiotici o di antimicotici specifici associata al trattamento con UVA 1 ad alte dosi ha consentito una più efficace risposta terapeutica (24-25). Studi condotti sugli animali hanno evidenziato in seguito a trattamento a lungo termine con UVA1 un incremento considerevole del fotoinvecchiamento cutaneo (dovuto a iperplasia delle fibre elastiche e all'aumento dei glicosaminoglicani), in quanto l'azione dell'UVA superiore a 340 nm induce reazioni fotochimiche ossigeno-dipendenti piuttosto che reazioni dirette dei fotoni sui bersagli come il DNA e le proteine. Comunque, data la limitata esperienza con questa nuova modalità terapeutica, non è possibile per il momento escludere un probabile aumento del rischio di cancerogenesi cutanea.

FOTOFERESI EXTRACORPOREA

La fotoferesi extracorporea utilizza l'irradiazione con UVA di linfociti precedentemente arricchiti con 8-metossipsoralene come substrato fotoattivabile. Tale tecnica è stata utilizzata in svariate patologie dermatologiche linfomi cutanei a cellule T, graft vs host disease, sclerosi sistemica progressiva. Il meccanismo d'azione non è del tutto elucidato, sembra verosimile che possa provocare un'aumentata esposizione degli antigeni delle cellule tumorali e quindi una risposta immunitaria contro di esse. Tuttavia ciò non spiega come possa agire su patologie non neoplastiche dove altri dimostrati effetti della fotoferesi extracorporea (apoptosi, aumento di IL-12, TNF- α , IL-6 ed IFN- γ e diminuzione di IL-4) possono invece giocare un ruolo. L'efficacia terapeutica si accompagna ad una marcata riduzione dei livelli sierici di IgE mentre la concentrazione di IgG, IgM e IgA ed i linfociti restano essenzialmente immutati. Nessun segno clinico di immunosoppressione o altri severi effetti collaterali risultano evidenti (26-27).

Nel 1999 Prinz e Coll. (28), trattando 14 pazienti con DA severa a intervalli di 2 settimane, hanno evidenziato in 4 di essi una completa remissione clinica e in 5 una riduzione dell'infiammazione cutanea di almeno il 75 %. Nei restanti pazienti non si è notato una risposta si-

Tabella 5

FOTOTERAPIA E DERMATITE ATOPICA

PUVAterapia	alta frequenza di effetti collaterali Incremento rischio neoplastico
UVB	DA cronica, moderata
UVB narrowband	DA cronica, moderata Richiede dosi maggiori dell'UVB convenzionale
UVA	DA cronica, moderata
UVAB	DA acuta o cronica severa Associata agli steroidi topici
UVA I ad alto dosaggio	DA acuta, severa Alta efficacia Scarsi effetti collaterali
UVA I cold - light	Da cronica, moderata o grave
Fotobalnearterapia	DA subacuta DA cronica severa
Fotoferesi	DA severa refrattaria Necessita di ulteriori prove

gnificativa. Alla luce di questi risultati non sembra che questa modalità terapeutica, anche per i suoi alti costi, sia suggeribile come trattamento routinario della DA.

CONCLUSIONI

L'efficacia dei trattamenti con UV, utilizzati come tali (UVB a banda stretta, UVB/UVA e UVA1) o dopo molecole fotosensibilizzanti (PUVA) è dovuta all'azione su cellule immunocompetenti (cheratinociti, c. di Langerhans, mastociti e linfociti circolanti) e di conseguenza sulla liberazione di mediatori solubili, modulazione dell'espressione di molecole di superficie ed induzione di apoptosi. UVB e PUVA esplicano, inoltre, un effetto soppressivo sulla produzione di superantigeni da parte dello *Stafilococco aureo* la cui capacità di colonizzare la cute atopica e di provocarne peggioramento è ben nota. L'approccio fototerapico al paziente con DA può essere modulato in modo da impiegare alte dosi di UVA1 o PUVA terapia sistemica durante le fasi acute, mentre negli stadi cronici sembrano più indicati trattamenti UVA/UVB a banda larga o UVB a banda stretta (311 nm).

Va sottolineata, inoltre, la possibilità di integrare il trattamento fototerapico della DA con altri presidi terapeutici allo scopo di:

1. potenziare l'efficacia curativa degli UV e/o dei farmaci ad essi integrati,
2. ridurre i tempi e le dosi totali di UV,
3. ridurre i tempi e le dosi totali di farmaci utili nel trattamento della DA.

La balneofototerapia (29-30) consiste nell'esecuzione di bagni in una soluzione salina a concentrazione predeterminata e di irraggiamento con UVB/UVA e, più recentemente, con UVB a banda stretta.

Soprattutto in Germania e nella Repubblica Ceca il bagno seguito da irradiazione viene correntemente adoperato ed ha dimostrato di poter permettere, a parità di risultato terapeutico, la riduzione del dosaggio cumulativo di UV. Il meccanismo d'azione di tale approccio terapeutico, ben tollerato dai pazienti, risiede verosimilmente in una serie di fattori: maggiore penetrazione degli UV nella cute umida, maggiore idratazione cutanea, effetto sinergico antinfiammatorio cutaneo fra UV ed i sali disciolti nell'acqua, etc. L'applicazione contemporanea o, meglio, sequenziale di creme cortisoniche può risultare utile nel ridurre la componente infiammatoria/pruriginosa e permettere di raggiungere rapidamente dosaggi di UV tollerati dal paziente. Ovviamente l'impiego di emollienti durante il giorno, preferibilmente da non applicare subito prima della sessione irradiativa, costituiscono un presidio terapeutico indispensabile, non solo per la secchezza tipica della cute atopica, ma anche per controbilanciare l'ulteriore secchezza del corneo indotta dalla luce ultravioletta (6).

1. Turner M.A., Devlin J., David T.J. *Holidays and AD*. Arch. Dis. Child. 66: 212-5, 1991
2. Nexmand P-H. *Clinical studies of Besnier's prurigo* [dissertation]-Copenhagen: Rosenkilde and Bagger Publishers, 1948
3. Morison WL., Parrish J., Fitzpatrick Tb. *Oral psoralen photochemotherapy of atopic eczema*. Br J Dermatol 1978; 98 (1) : 25 - 30
4. Sheenan MP., Atherton DJ. *Oral psoralen photochemotherapy in severe childhood atopic eczema: an update*. Br J Dermatol 1993; 129 (4): 431 - 436
5. Krutmann J., Schopf E. *New aspects of UV-therapy of AD*. Hautarzt 1991 May; 42(5) : 284-8
6. Falk Es. *UV light therapies in atopic dermatitis*. Photodermatol 1985; 2 (4): 241- 246
7. Jekler J., Larko O., *UVB phototherapy of atopic dermatitis*. Br J Dermatol: 1988; 119 (8): 697 - 705
8. George S.A., Bisland Dj. *Narrowband (TL-01) UVB air -conditioned phototherapy for chronic severe adult atopic dermatitis*. Br J Dermatol 1993; 128 (1): 49 - 56
9. Jekler J. *Phototherapy of atopic dermatitis with UVR*. Acta Dermatol Venerol Suppl (Stockh) 1992: 171: 1 - 37
10. Jekler J., Larko O. *The effect of UV radiation with peaks at 300 nm and 350 nm in the treatment of atopic dermatitis*. Photodermatol photoimmunol photomed: 1990; 7 (4): 169 - 172
11. Midelfart K., Stenvold Se., Volgen G. *Combined UVB and UVA phototherapy of atopic eczema*. Dermatologica 1985; 171 (2): 169 - 172
12. Jehler J., Larko O. *Combined UVA -UVB versus UVB phototherapy of AD: A paired comparison study*- J Am Acad Dermatol 1990; 22 (1) : 49 - 53
13. Jekler J., Larko O. *Phototherapy for AD with UVA, low-dose UVB and combined UVA and UVB; two paired - comparison studies*. Photodermatol Photoimmunol Photomed 1991; 8 (4): 151 - 156
14. Larko O. *Phototherapy of eczema*. Photodermatol Photoimmunol Photomed 1996; 12 (3): 91 - 94
15. Krutmann J., Schopf E. *New aspect of UV therapy of atopic dermatitis*. Hautarzt 1991; 42 (5): 284 - 288
16. Krutmann J., Czech W. *High-dose UVA I therapy in the treatment of patients with AD*. J Acad Dermatol 1992; 26 (2 PT 1): 225 - 230
17. *Fitzpatrick's, Dermatology in General Medicine*, pag 66, McGraw-Hill, fifth edition.
18. Krutmann J., Schopf E. *High- dose UVA I phototherapy: a novel and highly effective approach for the treatment of acute exacerbation of AD*. Acta Derm Venerol Suppl (Stockh) 1992; 176: 120 -122
19. Kowalzik L., Kleinheinz A. *Low- dose versus medium-dose UVA I treatment in severe atopic eczema*. Acta Derm Venerol 1995; 175 (1):43 - 45
20. Abeck D., Schmidt A. *Long- term efficacy of medium-dose UVA I phototherapy in AD*. Am Acad Dermatol 2000; 42 (2 PT 1): 254 - 257
21. Tzaneva S., Seeber A. *High-dose versus medium- dose UVA I phototherapy for patients with severe generalized dermatitis*. J AM Dermatol 2001; 45 (4): 503 - 507
22. Von Kobyletzki G., Pieck C. *Medium-dose UVA I cold- light phototherapy in the treatment of severe AD*. J Am Dermatol 1999; 41 (6): 931 - 937
23. Kowalzik L., Kleinheinz A. *Low-dose versus medium- dose UVA I treatment in severe atopic eczema*. Acta Derm Venerol 1995; 75 (1) 43 - 45
24. Krutmann J., Schopf E. *High- dose UVA I phototherapy: a novel and highly effective approach for the treatment of acute exacerbation of AD*. Acta Derm Venerol Suppl (Stockh) 1992; 176: 120 -122
25. Shempp CM., Effinger T., Krutmann J. *Characterization of nonresponders in highdosage UVA I therapy of acute exacerbated atopic dermatitis*. Hautarzt 1997, 48 (2): 94 - 99
26. Prinz B., Nachbar F. *Treatment of severe AD with extracorporeal photopheresis*. Arc Dermatol Res 1994; 287 (1): 48 - 52
27. Richter MI, Billmann-Eberwein C. *Successful monotherapy of severe and intractable AD by photopheresis*. J Acad Dermatol 1998; 38 (94): 585 -588
28. Prinz B., Michelsen S. *Long-term application of extracorporeal photochemotherapy in severe atopic dermatitis*. J Am Acad Dermatol 1999; 40 (4): 557 - 582.
29. *Relazione finale: studio sulla efficacia e tollerabilità della fotobalneoterapia "TOMESA" nella DA*. Dermatologia vol. 1, n. 2, 61-70 (2000)
30. Dittmar HC., Pfieger D. *Comparison of balneophototherapy and UVA/B monophototherapy in patients with subacute AD*. Hautarzt 1999; 50 (9): 649-665