

Terapia fotodinamica (PDT) nelle patologie dermatologiche rare

M. Berta

Gli antichi Egizi utilizzavano già estratti di alcune piante come la psoralea coryfolia, applicati sulla cute e attivati da luce solare, per il trattamento di affezioni dermatologiche molto diffuse allora, quali vitiligine e psoriasi.

Nel 1900 la fotodinamica venne “riscoperta a livello moderno” dal lavoro di Von Tappeiner e Raab, suo specializzando, presso l’Istituto per la Farmacologia e Tossicologia di Monaco di Baviera.

Questi chiarirono il meccanismo di azione e osservarono, descrivendoli inoltre, gli effetti fotodinamici (PDT) e nel 1904 fu da loro coniato il termine “fotodinamico” che entrò così nella letteratura scientifica.

Nel 1903 venne attribuito il premio Nobel a Niels Finsen per il trattamento del Lupus Vulgaris con radiazione luminosa concentrata (già allora considerata nell’elenco delle malattie rare).

Nel 1929 il Premio Nobel andò ad Hans Fischer per la caratterizzazione delle porfirine, la più importante categoria di fotosensibilizzatori, sostanze eccitate e attivate dalla luce solare/rossa.

Oggi la PDT è efficace verso un'ampia gamma di cellule bersaglio, inclusi batteri e virus (anche miceti) ed è stata utilizzata in diversi ambiti clinici quali Dermatologia, Urologia, Vulnologia, Odontoiatria, Gastroenterologia (carcinoma di Barret).

Le applicazioni antimicrobiche basate sulla PDT, sono utili per il trattamento di

varie infezioni, per la sterilizzazione dell'acqua potabile e di emoderivati (Fig. 1).

Indipendentemente dalla finalità terapeutica la fotodinamica si articola comunque in 3 fasi:

1. viene somministrata per via topica o sistemica una sostanza (5-ALA o acido 5 aminolevulinico a livello cutaneo);
2. si attende un lasso di tempo da 40 a 60' (tempo ridotto grazie alla presenza nella preparazione dei vettori-poliossameri), perché la sostanza penetri selettivamente nei tessuti bersaglio;
3. tale sostanza, attraverso un processo metabolico (catena dell'eme), si trasforma in protoporfirina IX (fotosensibilizzante) che viene attivata da sorgente luminosa (luce rossa).



Fig. 1. Paziente in trattamento.

La luce rossa rappresenta “il sole” e la sua luce, priva di UVB degli antichi Egizi, avendo stessa lunghezza d'onda di 630 nm (nanometri).

Durante la fase di attivazione il fotosensibilizzante genera delle particolari sostanze reattive (ROS, Reactive Oxygen Species) all'interno dei tessuti bersaglio.

I ROS interagiscono con le cellule dei tessuti bersaglio provocandone la distruzione selettiva e questo è il meccanismo di azione che porta agli effetti clinici desiderati (distruzione per stress ossidativo e le cellule vanno incontro a morte per apoptosi o necrosi).

Oggi, per quanto riguarda la Dermatologia, la PDT rappresenta in ambito dermo-oncologico, un valore aggiunto quale trattamento di cheratosi attiniche e carcinomi basocellulari superficiali, utilizzata con successo in tutte le cliniche e ospedali d'Europa ove presente anche un piccolo reparto.

Una delle recenti scoperte 5-ALA + poliossameri (vettori), ha permesso di ampliare il target della PDT alle più comuni patologie dermatologiche (acne, acne rosacea, psoriasi, dermatite atopica etc), alle ulcere cutanee (venose, diabetiche e da compressione), alle patologie virali (verruche e condilomi), alle patologie con annessi cutanei (alopecia areata, lichen pilare, onicomicosi e onicopsoriasi), ma anche alle malattie rare cutanee.

Tale associazione 5-ALA + Poliossameri (vettori) è stata estremamente utile per:

1. eliminare il dolore da PDT;
2. ridurre il tempo di "incubazione" del 5-ALA (40-60' contro 2 ore);
3. eliminare la pratica occlusiva della parte da trattare (solo per ulcere e oncodermatologia);
4. ridurre il tempo di esposizione alla sorgente luminosa (10 minuti a seduta 1 volta a settimana);
5. eliminare effetti collaterali, dolore, bruciore, prurito post trattamento (solo in alcuni casi un lieve eritema).

Conosciuta quindi, come già sottolineato, in campo dermatologico in:

1. Oncologia cutanea (cheratosi attiniche e basaliomi);
2. Morbo di Bowen e linfomi cutanei a cellule T;
3. Acne papulo-pustolosa;
4. Foto e cronoaging;
5. Psoriasi;
6. DA;
7. Ulcere (venose, diabetiche e da compressione);
8. Infezioni virali e batteriche (resistenza ad antibiotici) micosi cutanee.

Negli ultimi anni è cresciuta l'attenzione nei confronti delle malattie rare (istituzioni, case farmaceutiche). Nei numerosi casi in cui non esiste una terapia farmacologica specifica, vengono utilizzate *off label* molecole sviluppate per altre malattie.

In Dermatologia sono anche disponibili terapie locali, alcune delle quali sono state sperimentate, altre, come detto, possono essere utilizzate *off label*. Soluzioni terapeutiche a basso costo che in alcuni casi si sono dimostrate efficaci anche nel lungo periodo.

Un esempio: la PDT, oterapia fotodinamica, tecnica non invasiva, non fastidiosa, sperimentata e utilizzata per il trattamento di varie problematiche cutanee.

Acanthosis Nigricans: rara iperpigmentazione ipercheratosica che si localizza prevalentemente alle pieghe cutanee, in particolare in pazienti obesi e insulino resistenti. La PDT è stata sperimentata con ottimi risultati, in particolare su ipercheratosi atte a ridurre ispessimento dello strato corneo epidermico, normalizzando la cheratina.

Efficace anche perché l'esame istologico evidenzia acantosi con papillomatosi e ipercheratosi ortocheratosica, ma senza significativo aumento del pigmento perché un incremento della melanina eventuale,

limiterebbe il passaggio di luce per raggiungere le cellule Target.

Cheratoderma palmo-plantari: geneticamente determinate, con ispessimento focale o diffuso dello strato corneo a livello delle superfici palmo plantari (Fig. 2).

La fotodinamica (PDT) con 5-ALA normalizza la formazione di cheratina e dimostra azione cheratolitica nel tempo paragonata ad acido salicilico e urea. Agisce su sovrainfezioni batteriche.

Malattia di Hailey-Hailey: con trasmissione genetica e mutazione del gene ATP2c 1 situato sul cromosoma 3, coinvolto nella regolazione del trasporto del calcio all'interno della cellula. Colpisce le pieghe cutanee dove si sviluppano reazioni infiammatorie e lesioni vegetanti o granulomatose con sovrainfezione batterico/micotica. Nei casi trattati con fotodinamica (PDT) si risolve la prima, si riducono le lesioni e si elimina la presenza di

microrganismi (segnalata come valida alternativa dalle associazioni di pazienti) (Fig. 3).

Idrosadenite suppurativa: malattia cronica che colpisce i follicoli piliferi e le ghiandole apocrine, con infiammazione dei follicoli piliferi della cute nelle regioni ascellare, inguinale, mammaria e anale, con conseguente flogosi e formazione di noduli sottocutanei, seguiti da ascessi dolorosi e fistole. Dei 3 stadi di Hurley la terapia fotodinamica si inserisce nel I° e inizio del II°, essendo il III° prettamente di pertinenza chirurgica (Fig. 4, 5).

La PDT ha ottenuto notevoli risultati mirati versus:

1. infiammazione;
2. sovrainfezione microbica;
3. cicatrizzante le prime fistole.

Utile in particolare per superare il problema delle resistenze, viste le molecole antibiotiche impegnate (tetraciclina, clindamicina, rifampicina).



Fig. 2. Cheratoderma plantare.

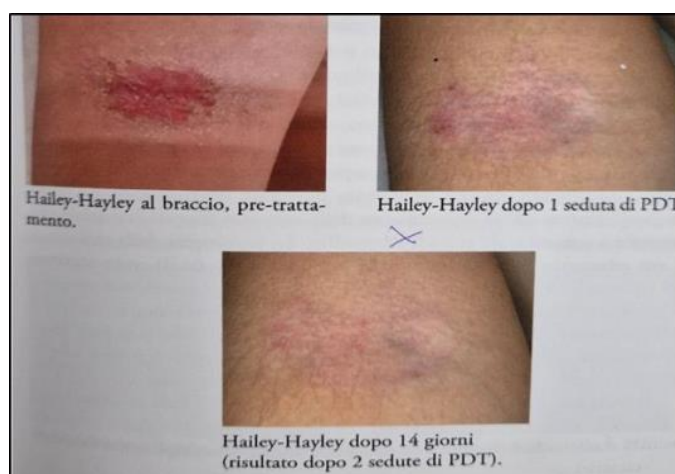


Fig. 3. Malattia di Hailey-Hailey prima e dopo PDT.

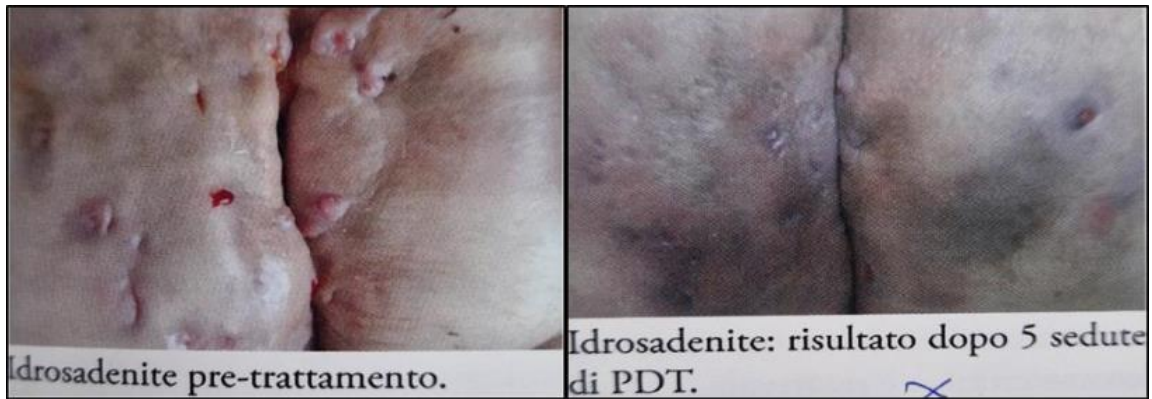


Fig. 4 e 5. Hidrosadenite prima e dopo PDT.

Malattia di Darier: malattia cronica genetica che determina difetto della cheratinizzazione. Risultato di mutazioni del Gene ATP2A2 sul cromosoma 12q 23-24 e alterazioni nella segnalazione del calcio. Eruzione simmetrica di papule ipercheratosiche, con predilezione per aree seborroiche del corpo ed esacerbata da calore e sudorazione. Le lesioni spesso si infettano diventando maleodoranti (herpes Simplex – infezioni piogeniche).

La fotodinamica (PDT) è scelta da molti in aggiunta alla terapia topica di retinoidi al fine di sospendere l'uso cronico di retinoidi sistemici. Agisce con successo su lesioni papulari - infiammazioni - batteri.

Lichen Scleroatrofico: sclerosi circoscritta a probabile base autoimmune. Situazione precancerosa (talvolta trasformazione in carcinoma squamoso) (Fig. 6).

Nella donna: flogosi, prurito e bruciore, dispareunia secchezza vaginale.

Nell'uomo: chiazze bianco brunastre, escoriazioni, prurito, uretrite, stenosi uretrale, fimosi. Si associa fotodinamica (PDT) a corticosteroidi e antiossidanti (vit E).

Obiettivi: ridurre fibrosi dermica migliorando l'elasticità cutanea agendo su fibroblasti e metallo proteinasi della matrice extracellulare. Ridurre, se non azzerare, il rischio di evoluzione neoplastica delle lesioni meno recenti.



Fig. 6. Lichen scleroatrofico.

Neurofibromatosi di tipo 1: patologia autosomica dominante con manifestazioni cliniche quali: chiazze caffè/latte, neurofibromi cutanei, noduli iridei di Lisch, lentiggini ascellari o inguinali (neurofibromi/tumori guaina nervi periferici, localizzazione cutanea). Fotodinamica utilizzata con Doxyciclina che permette maggiore assorbimento di 5-ALA potenziando l'effetto della PDT per eliminare cellule tumorali.

Scleroderma cutanea e Morfea: patologia cronica con fibrosi di origine autoimmune, malfunzionamento del microcircolo periferico, ispessimento dermico con indurimento cutaneo. Una o più chiazze di colorito dal rosato al madreperlaceo con un bordo più evidente spesso eritemato-violaceo. La terapia fotodinamica (PDT) agisce sulla condizione infiammatoria accompagnata da circoscritta sclerosi. Le metalloproteinasi della matrice risultano aumentate in corso di PDT e degradano le fibre collagene ispessite. I fibroblasti ipertrofici incamerano + 5 ALA rispetto a quelli normali con maggior concentrazione intracellulare di Pp IX che li rende veramente sensibili al trattamento.

Sindrome SAPHO (acronimo di: Sinovite, Acne, Pustolosi, Idrosadenite, Osteite asettica con iperostosi): manifestazione multisistemica con coinvolgimento infiammatorio del sistema osteo-articolare e del sistema cutaneo.

Notevoli risultati con PDT, mirata alle lesioni acneiche del volto, sulla pustolosi palmoplantare, sull'idrosadenite fasi 1-2 scala di Hurley, per l'azione antiinfiammatoria sull'aspetto di fistolizzazione e contaminazione batterica.

Leishmaniosi: anche se di natura infettiva, è comunque considerata nel nostro Paese rara. È dovuta ad un protozoo trasmesso all'uomo da un flebotomo (pappatacio). Nel punto della puntura si ha eritema, seguito da papula e poi da un nodulo: può quindi formarsi un'ulcera che lascia nel tempo cicatrice escavata. PDT è estremamente efficace per l'azione antinfiammatoria, antiprotozoaria, cicatrizzante (associazione trattamenti: PDT con paromomicina + gentamicina crema e/o con composti antimoniali/antimoniato di N-metilglucamina intralesionale) (Fig. 7).



Fig. 7. Leishmaniosi prima e dopo 6 trattamenti in associazione ad Antimoniato intralesionale.

Spallanzani; Ambulatorio Dermatologico
Studi Medici RFP, Roma

Per la corrispondenza:
mauroberta1@virgilio.it