



## **Fototerapia con UVB-NB nel trattamento della malattia da trapianto contro l'ospite (GVHD) in pazienti oncoematologici pediatrici**

Brazzelli V.<sup>1</sup>, Grasso V.<sup>1</sup>, Moggio E.<sup>1</sup>, Muzio F.<sup>1</sup>, Ronzi G.<sup>1</sup>, Zecca M.<sup>2</sup>,  
Locatelli F.<sup>2</sup>, Borroni G.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Clinica Dermatologica e* <sup>2</sup>*Clinica Pediatrica, Dipartimento di Oncoematologia, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia*

### **INTRODUZIONE**

La malattia del trapianto contro l'ospite (*Graft-versus-Host Disease*, GVHD) rappresenta la principale e più frequente sindrome clinico-patologica che complica i trapianti di midollo osseo.

Patogeneticamente, la GVHD deriva dalla presenza di cellule immunocompetenti allogene (linfociti T) trasferite nel contesto delle cellule midollari trapiantate o da esse sviluppatesi, che innescano una reazione (*Graft-versus-Host Reaction*, GVHR) nei confronti di bersagli antigenici presenti sulle cellule del ricevente, con un danno a carico dei tessuti bersaglio dell'ospite [1].

Gli organi maggiormente interessati da questo processo sono la cute, il fegato e il tratto gastrointestinale, in quanto le cellule immunocompetenti

del donatore aggrediscono particolarmente gli epitelii tissutali caratterizzati da rapida proliferazione [2].

La GVHD complica il 30-70% dei casi di TMO allogenico e ne rappresenta direttamente o indirettamente la causa di morte nel 25% dei casi [3], oltre che essere responsabile dell'alta morbilità e riduzione della qualità di vita in questi pazienti.

Sono riconosciute due forme cliniche di GVHD cutanea: la forma acuta e la forma cronica. La manifestazione cutanea principale della forma acuta è caratterizzata da un *rash* eritematoso maculopapulare o morbilliforme fino anche alla comparsa di bolle o di eritrodermia, mentre la GVHD cronica ammette una clinica più poliedrica, potendo essere presenti lesioni eruttive papulose di tipo lichenoidale e pigmentazioni brunastre post-infiammatorie, o alterazioni di tipo sclerodermiforme che nascono nel contesto di una cute atrofica e lucida, accompagnate da una disomogenea iper- e ipopigmentazione, un costante coinvolgimento annessiale, alterazioni delle mucose e frequenti contratture articolari [3, 4].

Una terza variante, definita GVHD subacuta, viene descritta come forma intermedia, con modalità d'insorgenza e clinica a cavallo tra forma acuta e cronica.

Il trattamento della GVHD si avvale di numerose strategie terapeutiche, ma essendovi alla base un processo tossico immunomediato, si impone l'impiego di farmaci steroidei e immunosoppressori, che di fatto rappresentano la terapia di prima scelta [5].

Ciononostante, il parziale fallimento da parte di questi farmaci in un notevole numero di pazienti (60-75%) [6], lascia spazio alla possibilità di

attuare terapie di seconda linea, tra cui la fototerapia con raggi UVB a banda stretta (UVB-NB, *narrow-band*) [7, 8].

Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare in maniera retrospettiva l'efficacia clinica della fototerapia con UVB-NB nel trattamento della GVHD cutanea in pazienti oncoematologici pediatrici refrattari ai trattamenti immunosoppressivi di prima linea.

## **PAZIENTI E METODI**

### *Pazienti*

Nello studio sono stati arruolati 10 pazienti, 4 di sesso maschile e 6 di sesso femminile, con un'età media di 12,5 anni (*range* 4-20).

Lo studio non ha previsto una selezione riguardante la patologia di base motivo del trapianto, la terapia di condizionamento o di profilassi per la GVHD; la casistica, tuttavia, presenta un dato significativo riguardo la tipologia di trapianto, e cioè che 5 pazienti su 10 abbiano ricevuto un TMO da familiare parzialmente compatibile (con compatibilità pari al 50%), che ha reso necessario la manipolazione dell'infusione cellulare mediante una procedura di T-deplezione, al fine di ridurre il rischio altrimenti elevatissimo di GVHD.

Per ogni paziente, la diagnosi di GVHD è stata effettuata dopo valutazione clinica, *screening* bioumorale ed esame obiettivo dermatologico. Solo in quattro casi, per confermare il quadro clinico, è stato necessario eseguire un prelievo bioptico da una lesione rappresentativa, previo consenso informato del genitore.

Ai fini della valutazione clinica, ogni paziente è stato fotografato prima, durante e alla sospensione del trattamento, e ad ogni successivo controllo

per tutta la durata del *follow-up* a scadenze trimestrali. Nel 70% dei casi (7 pazienti), è stato possibile effettuare un *follow-up* della durata di almeno due anni, potendo in tal senso documentare la stabilità della remissione in questi pazienti.

All'inizio della terapia e in ogni controllo ambulatoriale, sono stati ripetuti i parametri ematochimici, biumorali e strumentali, per monitorare una possibile ulteriore manifestazione di GVHD a livello epatico, intestinale o polmonare.

Il profilo e i dati clinici dei pazienti sono illustrati nella Tab.1.

#### *Fototerapia*

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<sup>®</sup> (Eindhoven, The Netherlands), con spettro di emissione compreso tra 310-315 nm e lunghezza d'onda massima di 311 nm.

La dose iniziale utilizzata per ogni paziente è stata di 35 mJ/cm<sup>2</sup> (corrispondente a 5 secondi di esposizione), 100 mJ/cm<sup>2</sup> (13 secondi) o 180 mJ/cm<sup>2</sup> (26 secondi), a seconda della situazione cutanea più o meno compromessa, con incrementi di circa 50 mJ/cm<sup>2</sup> nelle sedute successive.

I pazienti si sono sottoposti a cicli di 3 o 4 sedute settimanali di irradiazione con UVB-NB, in relazione alla complessità del quadro clinico, e durante la terapia ogni paziente ha protetto gli occhi con occhiali scuri.

Tale dosaggio è in realtà inferiore ai dosaggi consigliati per altre patologie trattabili con UVB-NB, in relazione alla gravità della patologia stessa,

all'età dei pazienti, alla precedenti o concomitanti terapie e ai pochi dati della letteratura.

Prima di intraprendere il trattamento fototerapico, ciascun paziente o il rispettivo tutore legale ha fornito il proprio consenso informato.

## **RISULTATI**

Tutti i pazienti arruolati hanno completato lo studio, e nessuno ha riscontrato effetti collaterali in corso di fototerapia tali da richiedere una sospensione del trattamento.

Ciascun paziente è stato inserito in un opportuno programma di *follow-up*, allo scopo di documentare l'evoluzione clinica delle lesioni cutanee e del corteo sintomatologico.

In tre casi (30%) si sono manifestate saltuariamente reazioni eritematose, controllate evitando incrementi di dose nelle sedute successive, fino alla risoluzione delle stesse; scomparso l'eritema, si procedeva nuovamente ad aumentare il tempo di esposizione secondo i classici schemi progressivi.

Il periodo medio di trattamento è stato di 7,7 settimane (3-13), mentre la media delle sedute complessive di trattamento è stata di 30 (13-47).

I risultati sono stati ottenuti dopo una media di 22 sedute e per una durata media complessiva di 54 giorni di trattamento.

L'esposizione totale media ai raggi è risultata pari a  $28,71 \text{ J/cm}^2$ , mentre il dosaggio massimo medio è stato di  $1,71 \text{ J/cm}^2$ .

I dati relativi alla procedura di trattamento e ai controlli clinici dei pazienti sono espressi nella Tab.2.

Nell'80% dei casi (8 pazienti) è stata ottenuta una remissione clinica completa delle lesioni cutanee (Fig.1-2), mentre nei pazienti 3 e 4, la

remissione è stata quasi completa (più del 70%), residuando solo minime lesioni attive, circoscritti esiti discromici post-infiammatori, o lievi alterazioni della morfologia annessiale.

Solo nel paziente 4, la remissione parziale ottenuta mediante la fototerapia è stata seguita, a distanza di tre anni dalla sospensione del trattamento, da una riaccensione delle lesioni. Il paziente è poi deceduto a distanza di quattro anni dall'interruzione del trattamento per lo sviluppo di complicanze settiche.

Il controllo effettuato a due anni dalla sospensione del trattamento ha documentato, nei 7 pazienti valutabili, una remissione completa nel 71% dei casi (5 pazienti) ed un netto miglioramento nella restante percentuale (29,2% pazienti).

Parallelamente al beneficio offerto dalla fototerapia, 8 pazienti su 10 (80%) hanno sospeso la terapia immunosoppressiva domiciliare.

## **DISCUSSIONE**

La malattia del trapianto contro l'ospite (GVHD), scatenata dall'attivazione ed espansione clonale delle cellule T effettrici del donatore in risposta a numerosi antigeni di istocompatibilità (maggiori o minori) espressi dal ricevente e riconosciuti come "*non-self*", costituisce una delle più frequenti complicanze del trapianto di midollo osseo emopoietico, responsabile dell'alta mortalità, morbidità e scadimento della qualità di vita post-terapia trasfusionale [4].

In letteratura, i protocolli di trattamento della GVHD prevedono l'utilizzo di un corticosteroide (prednisone), generalmente associato alla ciclosporina A (CyA) o al tacrolimus (FK-506), oppure ad altri immunosoppressori quali il

methotrexate (MTX), il sirolimus (Rapamicina), il micofenolato mofetile (MMF) [5, 9].

Il punto cruciale nella prevenzione e nel trattamento della GVHD risulta essere l'esigenza di somministrare varie combinazioni di farmaci per lunghi periodi di tempo; oltre alla ben nota tossicità d'organo che ciò comporta, il parziale fallimento dei trattamenti di prima linea lascia spazio a terapie supplementari associate a minori effetti collaterali, quali la fototerapia con raggi ultravioletti.

La fototerapia con raggi UVB non richiede la somministrazione di alcun farmaco *per os* e rappresenta un trattamento meno aggressivo e gravato da effetti indesiderati lievi e transitori: tali considerazioni sono da rapportare al fatto che le alterazioni immunologiche indotte dagli UVB rimangono confinate all'epidermide e al derma superficiale (ma hanno ovviamente ripercussioni sistemiche), vista la bassa capacità penetrante di questa radiazione ultravioletta [7, 10].

Nel nostro studio, ci siamo interessati dell'applicazione della fototerapia con UVB-NB in pazienti oncoematologici pediatrici affetti da GVHD (acuta, subacuta e cronica) già sottoposti a regimi immunosoppressivi di prima linea. L'utilizzo di UVB ad una lunghezza d'onda più ristretta, tra i 311 e i 313 nm, massimizza l'efficacia terapeutica sulle lesioni cutanee minimizzando l'effetto eritemigeno. In particolare, nel caso di pazienti pediatrici, l'impiego di questa limitata lunghezza d'onda permette di ottenere minori dosi cumulative e riduzione dell'esposizione a radiazioni nella porzione di spettro tra 290 e 320 nm (UVB-BB, *broad band*), che costituisce l'intervallo di lunghezza d'onda armato della più consistente forza mutagena [7, 11].

Toews e coll. furono i primi a registrare le molteplici alterazioni funzionali, numeriche e morfologiche a carico delle cellule presentanti l'antigene cutanee (cellule di Langherans), indotte dall'esposizione ai raggi UVB [12]. Le cellule di Langherans irradiate e deplete, perdendo la capacità di presentare antigeni e stimolare i cloni cellulari  $T_h1$ , favoriscono l'instaurarsi di una risposta di tipo  $T_h2$ : lo *shift* nella risposta immune e nella rispettiva secrezione citochinica in senso antinfiammatorio, tenderebbero in tal modo a frenare i processi alla base della GVHD nella cute irradiata [13].

L'intensa deplezione a carico delle cellule dendritiche cutanee [14], l'alterato processo di presentazione antigenica [15], lo *shift* nella risposta immune [13, 16], la forte produzione di citochine antinfiammatorie, l'aumentata *clearance* linfocitaria e il ricorretto *pattern* di secrezione chemochinica [17, 18], si delineano dunque come i principali meccanismi protagonisti nel complessivo clima immunosoppressivo generato dall'esposizione ai raggi UVB-NB.

I 10 pazienti pediatrici arruolati nel nostro studio hanno eseguito la terapia con UVB-NB fino al raggiungimento della remissione clinica. Il *follow-up* a lungo termine, inoltre, eseguito controllando i pazienti a sei mesi, un anno e due anni dalla sospensione della terapia, ha evidenziato un ottimo e duraturo controllo delle lesioni cutanee nell'80% dei casi (8 pazienti su 10).

La percentuale di risposta alla terapia e i tempi di remissione ottenuti nel nostro studio sono da considerarsi nella media e molto buoni se rapportati anche al dosaggio cumulativo somministrato ai pazienti.

Purtroppo, la scarsa numerosità dei pazienti in studio e la loro eterogeneità, soprattutto a riguardo della patologia ematologica di base, della tipologia di

trapianto e della profilassi anti-GVHD utilizzata, non permette di tracciare delle linee guida per la fototerapia della GVHD in età pediatrica.

Concludendo, possiamo affermare che gli UVB-NB rappresentano uno strumento terapeutico efficace, sicuro, e di facile somministrazione nel trattamento della GVHD in età pediatrica [19], soprattutto nei pazienti già impegnati in trattamenti aggressivi a base di corticosteroidi e immunosoppressori.

La peculiarità della nostra casistica, marcata dalla presenza di una forte percentuale di pazienti affetti da GVHD e sottoposti a trapianto di midollo osseo manipolato mediante T-deplezione (50%), ci ha inoltre permesso di mettere in relazione gli effetti di tale procedura con quelli della terapia con UVB-NB, valutando in tal senso i tassi di remissione della GVHD e della patologia ematologica di base.

Parallelamente all'impiego di farmaci immunosoppressori, la manipolazione cellulare *ex vivo* mediante tecniche di deplezione linfocitaria (trapianti T-depleti), permette di ridurre sensibilmente la tossicità d'organo e l'incidenza di GVHD [20]; Kernan e coll., in uno studio effettuato nel 1986, analizzarono una casistica che in parte si è venuta a creare nel nostro studio, cioè la forte presenza di pazienti leucemici riceventi un trapianto da donatore consanguineo, a cui è stata applicata una procedura di T-deplezione [21].

Lo studio di Kernan permise per la prima volta di stabilire una diretta correlazione tra il numero di linfociti T infusi e l'incidenza di GVHD.

Un'altra analisi effettuata da Lang e coll. nel 2002, ha preso in considerazione una casistica di pazienti pediatrici riceventi un trapianto T-depleto da donatore compatibile non consanguineo, e anche in questo caso

l'infusione di cellule periferiche CD34<sup>+</sup> purificate ha minimizzato l'incidenza di GVHD acuta e cronica [22].

A conferma di quanto detto, Locatelli, Zecca e coll., analizzando in modo retrospettivo 696 pazienti pediatrici riceventi trapianti da parte di donatori consanguinei (66%) e non (34%), accertarono come la comparsa di una GVHD fosse correlata ad un effetto anti-leucemia (*Graft-versus-Leukemia*, GVL) stabilizzante i cloni neoplastici, risultando così in un minor tasso di incidenza di recidive della patologia di base, soprattutto in pazienti affetti da leucemie a carico della serie linfatica [23]. Nel nostro studio, nel caso di una paziente, si è appunto indotta una GVHD iatrogena mediante un'infusione linfocitaria del donatore per ricercare l'effetto GVL, ottenendo dei risultati a lungo termine soddisfacenti.

Nel 2005, un lavoro di Wagner e coll. ha confermato che la procedura di T-deplezione riduce l'incidenza di GVHD acuta, accelera il recupero linfocitario e diminuisce la tossicità del regime di condizionamento [24].

Tale strategia di prevenzione, eliminando il braccio effettore della GVHD, comporta un parallelo ed inevitabile indebolimento dell'effetto GVL, essendo quest'ultimo intimamente connesso con la presenza di cellule immunocompetenti all'interno dell'allograpianto [25].

L'azione di immunosorveglianza neoplastica, ora invariabilmente compromessa con la T-deplezione, non risulta invece intaccata per quel che riguarda l'altro clone cellulare che si affianca ai linfociti T nel mediare lo stesso effetto GVL, cioè le cellule *natural killer* (NK).

Prima che si scoprisse il ruolo occupato dalle NK all'interno del complesso meccanismo della GVL, l'impossibilità di sfruttare la reattività allogenica

delle cellule T del donatore contro la leucemia lasciava prevedere un alto rischio di recidive della patologia di base.

Le conoscenze attuali hanno chiarito che, paradossalmente, l'incompatibilità HLA è responsabile dell'attivazione di un altro tipo di reazione allogenica diretta dal donatore contro il ricevente e mediata appunto dalle cellule NK, capaci di eliminare le cellule linfemopoietiche del ricevente e prevenire il rigetto di un trapianto di midollo incompatibile.

L'attività citotossica svolta dalle NK è inoltre rivolta verso le cellule dendritiche cutanee, responsabili della presentazione degli alloantigeni del ricevente alle cellule T del donatore, prevenendo in tal modo l'insorgenza di GVHD [26].

Ciò consente di avvalorare l'ipotesi che un insieme di fattori renda possibile un effetto sinergico tra la terapia con i raggi UVB e le metodiche preventive anti-rigetto e anti-GVHD, quali la T-deplezione.

Come precedentemente visto, il rischio di rigetto di un trapianto aploidentico viene necessariamente arginato mediante una purificazione dell'inoculo, eliminando le cellule T, e indebolendo però in tal modo anche l'effetto GVL. L'incompatibilità HLA del trapianto aploidentico, tuttavia, è responsabile del potente effetto biologico noto come "alloreattività NK", che mediante una citotossicità "HLA-dipendente", svolgerebbe il ruolo di immunosorveglianza antineoplastica al posto dei linfociti T, eliminando sia le cellule tumorali e garantendo così una remissione della neoplasia, sia le cellule dendritiche presentanti gli alloantigeni, riducendo il rischio di GVHD.

A tale effetto benefico si affianca poi la terapia con UVB-NB, che mediante l'aumentata *clearance* linfocitaria e delle cellule di Langherans,

compromette ulteriormente i meccanismi cellulari alla base della GVHD e mantiene funzionale l'alloreattività NK, possedendo limitati effetti tossici sul clone *natural killer* [27, 28, 29]. Il successo ottenuto con la fototerapia nei pazienti sottoposti a trapianto T-depleto, in termini di remissione della GVHD e della neoplasia ematologica, rende dunque conto della probabile relazione intercorrente tra tale procedura, l'alloreattività NK e le alterazioni immunitarie indotte dagli UVB-NB.

Si rendono comunque necessari ulteriori studi finalizzati al monitoraggio degli effetti a lungo termine che questa terapia comporta e a definire in maniera più convincente la relazione esistente tra GVHD e GVL e come gli UVB possano agire nella modulazione di entrambi i processi.

Nome	Motivo del trapianto	Tipologia di trapianto	Terapia di condizionamento	Profilassi GVHD
C.C. (F) 2a	LMA	2 TMO da volontario consanguineo (PBSC)	tiohepa, melphalan, TBI	CyA, MTX
G.B. (F) 10a	ADC (tipo VII)	2 TMO da volontario consanguineo+ TMO da volontario non consanguineo (PBSC)	busulfano, tiohepa fludarabina, siero antilinfocitario	CyA, MTX, PDN
N.A. (M) 16a	LLA (CD10+)	volontario non consanguineo (PBSC)	ciclofosfamide, tiohepa, siero antilinfocitario, TBI	CyA, MTX
A.S. (M) 7a	LMMJ	2 TMO da volontario non consanguineo (PBSC)	busulfano, ciclofosfamide, melphalan, siero antilinfocitario	CyA MTX, PDN, Ab anti-CD25
C.P. (F) 20a	LLA (Ph+)	PBSC T-deplete (madre)	tiohepa, fludarabina, TBI	PDN
M.R. (M) 14a	AMC	PBSC T-deplete (madre)	fludarabina ciclofosfamide, TBI, siero antilinfocitario	PDN
N.F. (M) 10a	LLA	PBSC T-deplete (sorella)	tiohepa, fludarabina, TBI, siero antilinfocitario	PDN
D.G. (F) 7a	LLA (CD10+)	PBSC T-deplete (madre)	tiohepa, fludarabina, TBI, siero antilinfocitario	PDN
L.C. (F) 4a	LMMJ	2 TMO: PBSC T-deplete (madre)	busulfano, ciclofosfamide, melphalan, siero antilinfocitario	PDN tacrolimus
S.B. (F) 17a	LLA-T	Volontario non consanguineo (PBSC)	tiohepa, fludarabina, TBI, siero antilinfocitario	CyA, PDN tacrolimus

**Tabella 1.** Trattamento con fototerapia UVB-NB di 10 pazienti: patologia, tipologia del trapianto, terapia di condizionamento e profilassi anti-GVHD.

<b>Grado GVHD</b>	<b>Numero settimane</b>	<b>Sedute totali</b>	<b>Esposizione totale (J/cm<sup>2</sup>)</b>	<b>Controllo (6 mesi)</b>	<b>Controllo (1 anno)</b>	<b>Controllo (2 anni)</b>
cutanea subacuta	8	40	34,20	remissione	remissione	remissione
cutanea acuta	3,5	16	7,2	remissione	remissione	remissione
cutanea cronica	4	18	15,72	GVHD	miglioramento	miglioramento
cutanea cronica, epatica, gastroenterica	13	47	70,38	remissione	miglioramento	miglioramento
cutanea cronica	3	13	1,02	remissione	remissione	remissione
cutanea cronica	7,5	33	28,15	remissione	remissione	remissione
cutanea subacuta	10,5	25	28,35	remissione	remissione	remissione
cutanea subacuta	7	42	39,62	remissione	remissione	/
cutanea acuta	13	42	31,22	remissione	/	/
cutanea cronica, epatica, gastroenterica	7,5	25	31,25	remissione	/	/

**Tabella 2.** Trattamento con fototerapia UVB-NB di 10 pazienti: grado di GVHD, numero di settimane, di sedute totali ed esposizione cumulativa del trattamento, controllo clinico a 6 mesi, 1 anno e 2 anni.

## **RIASSUNTO**

Il trapianto di cellule staminali emopoietiche rappresenta una potenziale terapia risolutiva per numerose patologie maligne del compartimento staminale midollare e per disfunzioni e aberrazioni del normale sistema linfoemopoietico.

La malattia da trapianto contro l'ospite (GVHD) rappresenta la principale complicanza associata al trapianto allogenico di midollo osseo, essendo responsabile dell'alta morbilità post-terapeutica, mortalità e scadimento della qualità di vita in questi pazienti.

La GVHD è indotta e mantenuta dalle cellule immunocompetenti del donatore (linfociti T), la cui presenza è un fattore critico per il successo del trapianto ma allo stesso tempo responsabile di un'aggressione e un danno citotossico immunomediato nei confronti dei tessuti sani dell'ospite, riconosciuti come estranei, tra cui cute, fegato e tratto gastrointestinale.

L'utilizzo di terapie sistemiche a base di corticosteroidi e immunosoppressori (ciclosporina A, methotrexate, tacrolimus, sirolimus, micofenolato mofetile e altri) rappresenta l'approccio profilattico e terapeutico di prima linea per la GVHD.

Ciononostante, in un'ampia percentuale di pazienti (60-75%) refrattaria agli immunosoppressori, si necessiterà l'utilizzo di terapie di seconda linea per far fronte ai casi di GVHD più resistenti; tra questi la fototerapia con UVB a banda stretta (*UVB-narrow band*, UVB-NB) rappresenta uno strumento terapeutico efficace, sicuro, e di facile somministrazione per quel che riguarda il trattamento delle lesioni cutanee indotte dalla GVHD.

I vantaggi dell'impiego della fototerapia con UVB-NB in numerose patologie cutanee infiammatorie nell'adulto sono indiscussi, ma sono i scarsi i dati in letteratura riguardo il suo utilizzo in pazienti pediatrici.

Lo scopo del nostro studio è quello di investigare l'efficacia clinica della fototerapia con UVB-NB in 10 pazienti oncoematologici pediatrici refrattari ai protocolli di trattamento immunosoppressivi di prima linea.

### **ABSTRACT**

Graft-versus-host disease (GVHD) is the primary complication associated with allogeneic bone marrow transplantation (BMT), and responsible for post-therapeutic morbidity, mortality and decrease in quality of life of those patients.

GVHD is induced and maintained by histoincompatible, donor immunocompetent cells (T-lymphocytes), which are critical for the success of BMT but recognize at the same time the other normal tissues of the recipient as "non-self", causing severe immune-mediated toxicity.

The most important target organs are skin, liver and gastrointestinal tract, with the skin being the most frequently affected.

The employ of systemic corticosteroids and pharmacological immunosuppression (with cyclosporine A, methotrexate, tacrolimus, sirolimus, mycophenolate mofetil and others) as a profilactic and therapeutic approach has proven to be effective, and represents the first-line treatment for GVHD.

Nevertheless, a large number of patients (60-75%) resistant to corticosteroids and immunosuppressors, will require other second-line

therapeutic tools, such as photochemotherapy psoralen plus UVA (PUVA) and phototherapy narrow-band UVB (NB-UVB).

The advantage of NB-UVB phototherapy for inflammatory skin diseases in adults is unquestionable, but the literature on its use in children is limited.

We present a study of 10 patients which aim was to investigate the clinical efficacy of NB-UVB phototherapy in oncohematologic pediatric patients refractory to immunosuppressive first-line treatment.

## BIBLIOGRAFIA

1. Häusermann P, Walter RB, Halter J et al. Cutaneous graft-versus-host-disease: a guide for the dermatologist. *Dermatology* 2008;216:287-304
2. Barrett J. Graft-versus-host disease. In: *Bone Marrow Transplantation in Practice*. Edited by Treleaven and J Barrett (Churchill Livingstone), 1992:257
3. Alessandrino EP, Bernasconi P, Caldera D et al. Autoimmunità nella malattia da trapianto verso l'ospite. *Progressi in Ematologia Clinica* 1995;14:53-57
4. Sun Y, Tawara I, Toubai T et al. Pathophysiology of acute graft-versus-host disease: recent advances. *Transl Res* 2007;150(4):197-214
5. Zeiser R, Marks R, Bertz H et al. Immunopathogenesis of acute graft-versus-host disease: implications for novel preventive and therapeutic strategies. *Ann Hematol* 2004;83:551-565
6. Martin PJ, Schoch G. A retrospective analysis of therapy for acute graft-versus-host disease: secondary treatment. *Blood* 1991;77:1821-1828
7. Grundmann-Kollmann M, Martin H. Narrowband UV-B phototherapy in the treatment of cutaneous graft-versus-host disease. *Transplantation* 2002;74(11):1631-1654
8. Enk CD, Elad S, Vexler A et al. Chronic graft-versus-host disease treated with UVB phototherapy. *Bone Marrow Transplantation* 1998;22:1179-1183
9. Antin JH, Chen AR, Couriel DR et al. Novel approaches to the therapy of steroid-resistant acute graft-versus-host disease. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2004;10:655-668

10. Greenfeld JI, Chabot JA, Oluwole SF et al. The mechanism of UVB prevention of graft-versus-host disease. *Journal of Surgical Research* 1996;60:137-141
11. Pašić A. Phototherapy in pediatric children. *Pediatric Dermatology* 2003;20(1):71-77
12. Toews GB, Bergstresser PR. Epidermal Langerhans cell density determines whether contact hypersensitivity or unresponsiveness follows skin painting with DNFB. *J Immunol* 1980;124:445-453
13. Ullrich SE. Does exposure to UV radiation induce a shift to a T<sub>H</sub>-2-like immune reaction?. *Photochem Photobiol* 1996;64:254
14. Kolgen W, Both H, Van Weelden H et al. Epidermal Langerhans cells depletion after artificial ultraviolet B irradiation of human skin in vivo: apoptosis versus migration. *J Invest Dermatol* 2002;118:812-817
15. Apisarnthanarax N, Donato M, Korbling M et al. Extracorporeal photopheresis therapy in the management of steroid-refractory or steroid-dependent cutaneous chronic graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation: feasibility and results. *Bone Marrow Transplant* 2003;31:459-465
16. Gorgun G, Alcindor T. Immunologic mechanisms of extracorporeal phototherapy in chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2002;100:941
17. Oluwole S, Engelstad K, James T. Prevention of graft-versus-host disease and bone marrow rejection: kinetics of induction of tolerance by UVB modulation of accessory cells and T cells in the bone marrow inoculum. *Blood* 1993;81:1658-1665
18. Aubin F, Mousson C. Ultraviolet light-induced regulatory (suppressor) T cells: an approach for promoting induction of operational allograft tolerance?. *Transplantation* 2004;77(1):29-31
19. Jury CS, McHenry P, Burden AD et al. Narrowband ultraviolet B (UVB) phototherapy in children. *Clinical and Experimental Dermatology* 2006;31:196-199
20. Gendelman M, Yassai M, Tivol E et al. Selective elimination of alloreactive donor T cells attenuates graft-versus-host disease and enhances T-cell reconstitution. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2003;9:742-752
21. Kernan NA, Collins NH, Juliano L et al. Clonable T lymphocytes in T cell-depleted bone marrow transplants correlate with development of graft-versus-host disease. *Blood* 1986;68:770-773

22. Lang P, Handgretinger R, Niethammer D et al. Transplantation of highly purified CD34<sup>+</sup> progenitor cells from unrelated donors in pediatric leukemia. *Blood* 2003;101(4):1630-1636
23. Locatelli F, Zecca M, Fagioli F et al. Chronic graft-versus-host disease in children: incidence, risk factors and impact on outcome. *Blood* 2002;100(4):1192-1200
24. Wagner JE, Thompson JS, Carter SL et al. Effect of graft-versus-host disease prophylaxis on 3-year disease-free survival in recipients of unrelated donor bone marrow (T-cell Depletion Trial): a multicentre, randomised phase II-III trial. *Lancet* 2005;366:733-741
25. Locatelli F, Burgio RG. Il trapianto allogenico di cellule con specificità antileucemica: mito o realtà?. In: *Le risorse cellulari della vita* (Utet), 2005:163-174
26. Locatelli F, Burgio RG. Ruolo dell'alloreattività natural killer nel trapianto emopoietico da donatore HLA-incompatibile. In: *Le risorse cellulari della vita* (Utet) 2005:177-182
27. El-Ghorr AA, Norval M. Biological effects of narrow-band (311 nm TL01) UVB irradiation: a review. *J Photochem Photobiol* 1997;38:99-106
28. Gilmour JW, Vestey JP, Sheru G et al. Effect of phototherapy and urocanic acid isomers on natural killer cell function. *J Invest Dermatol* 1993;101:169-174
29. Yaron I, Zakheim AR, Oluwole SF et al. Effects of ultraviolet-B irradiation on human LAK and NK cytotoxic activity. *Cell Immunol* 1995;165:168-176

