

# Fotofereza pozaustrojowa w leczeniu chorób skóry

## *Extracorporeal photopheresis in the treatment of skin diseases*

MARIOLA PAWLACZYK, MARIA ŻMUDZIŃSKA, DOROTA JENEROWICZ

Katedra i Klinika Dermatologii, Akademia Medyczna im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, kierownik Katedry i Kliniki prof. dr hab. med. Wojciech Silny

### **Abstract**

*Extracorporeal photopheresis (ECP) is a method of immunomodulatory therapy which had been introduced in to the treatment of patient's with cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) and then also used in other T-cell mediated disorders. During ECP leukocytes separated from the patient's blood are activated with methoxypsoralens, exposed to ultraviolet A radiation and subsequently reinfused. The mechanism responsible for the suppression of pathogenic cell clones is not fully explained. In CTCL two phenomena are initiated by ECP: induction of apoptosis of the CTCL cells and conversion of peripheral blood monocytes into dendritic cells. Presentation of CTCL antigens by macrophages to responding cytotoxic T cells initiate the anticlonotypic immunity and stimulate the clinically important CTCL suppression. ECP is widely used as the treatment of patients with CTCL as it prolongs life and induces good remission rates. This method is also used in other diseases but for the lack of randomised study the objective estimation of the results is difficult.*

**Key words:** *extracorporeal photochemotherapy, cutaneous lymphomas, autoimmuneological skin disorders.*

Fotofereza pozaustrojowa albo fotochemioterapia pozaustrojowa (*extracorporeal photochemotherapy*, ECP) jest metodą leczenia immunomodulującego stosowaną od prawie 20 lat, wprowadzoną do terapii pierwotnych chłoniaków skóry z komórek T (*cutaneous T-cell lymphoma*, CTCL) oraz chorób mediowanych przez limfocyty T [1–4]. ECP stosuje się obecnie w ponad 150 światowych centrach medycznych [1]. Me-

### **Streszczenie**

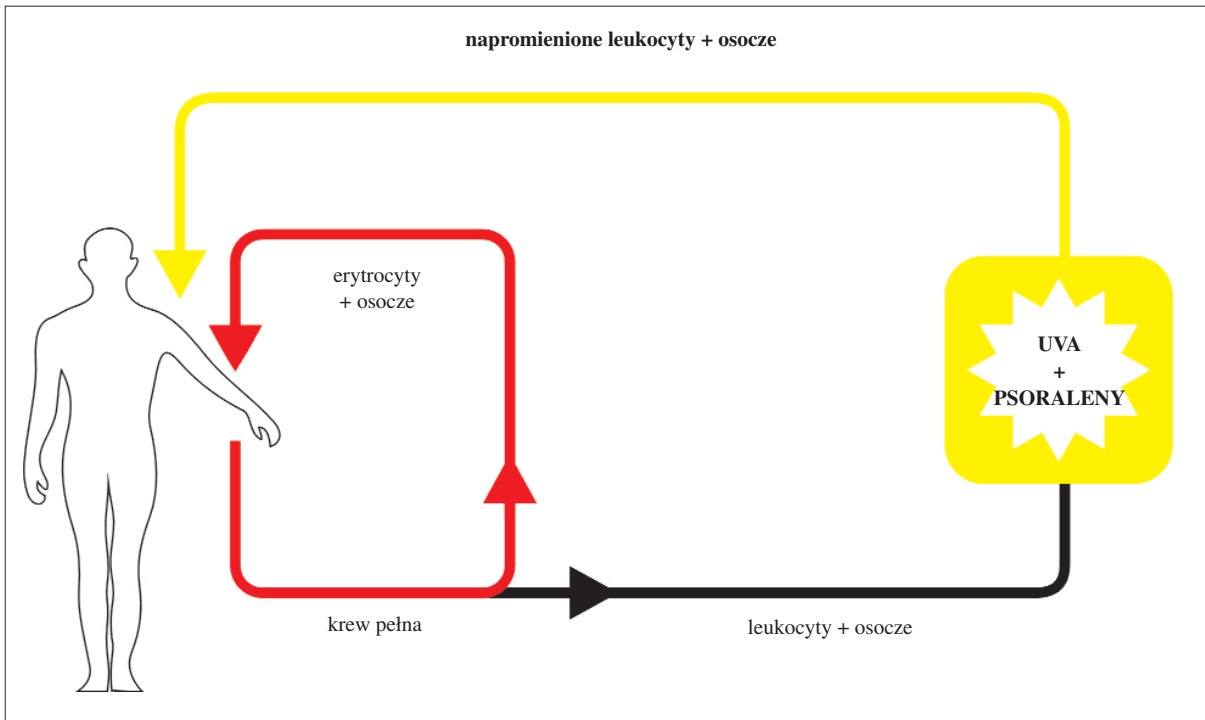
*Fotofereza pozaustrojowa (extracorporeal photopheresis, ECP) jest metodą leczenia immunomodulującego, zastosowaną po raz pierwszy u chorych z pierwotnymi chłoniakami skóry z komórek T (cutaneous T-cell lymphoma, CTCL), a później w terapii innych chorób mediowanych przez limfocyty T. W czasie ECP leukocyty chorych uprzednio uaktywnione metoksyksoralenami podlegają naświetlaniu promieniowaniem ultrafioletowym A, a następnie reinfuzji. Mechanizm, na drodze którego dochodzi do supresji patogennych klonów komórek pozostaje nadal niejasny. U chorych na CTCL, ECP indukuje apoptozę komórek nowotworowych CTCL i konwersję monocytów krwi obwodowej w komórki dendrytyczne. W wyniku prezentacji przez makrofagi antygenów CTCL odpowiednim limfocytom T cytotoksycznym dochodzi do zapoczątkowania antyklonotypowej odpowiedzi immunologicznej, odpowiedzialnej za kliniczny efekt supresji CTCL. Dobra odpowiedź kliniczna i wydłużenie okresów przeżycia chorych z CTCL po leczeniu ECP sprawiły, że jest to jedna z metod terapii CTCL. Tę formę leczenia wykorzystuje się także w innych jednostkach chorobowych, jednak brak badań randomizowanych utrudnia obiektywną ocenę wyników.*

**Słowa kluczowe:** *fotochemioterapia pozaustrojowa, chłoniaki skóry, choroby autoimmunologiczne skóry.*

(*PDiA 2003; XX, 2: 80–86*)

chanizm, na drodze którego dochodzi do supresji klonów komórek CTCL oraz inaktywacji wielu autoreaktywnych klonów komórek T w chorobie gospodarza przeciw przeszczepowi (*graft-versus-host disease*, GVHD) czy odrzucania przeszczepów allografticznych, pozostaje nadal niewyjaśniony [5–9]. Fotochemioterapia pozaustrojowa wywodzi się z dobrze znanej w dermatologii metody leczniczej – fotochemioterapii (PUVA)

Adres do korespondencji: dr med. Mariola Pawlaczyk, Katedra i Klinika Dermatologii, Akademia Medyczna, ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań, e-mail: m\_p@go2.pl



Ryc. Schemat działania fotoferezy pozaustrojowej (ECP)

i polega na pozaustrojowym naświetlaniu leukocytów, uprzednio uaktywnionych poprzez podanie 8-metoksypsoralenu (MOP), promieniowaniem ultrafioletowym A (UVA), z ich następnym powrotem do krwiobiegu, co przedstawiono schematycznie na rycinie [3, 10, 11]. W trakcie powtarzanych 3–6 cykli leukoferezy, na drodze wirowania, krew pełna chorego zostaje rozdzielona na frakcję pozbawioną leukocytów, która natychmiast powraca do pacjenta oraz frakcję bogatą w leukocyty zawierającą komórki i osocze. Frakcja ta zwana *kożuszką leukocytarną* zostaje poddana działaniu promieniowania UVA przed reinfuzją. Naświetlaniu poddaje się ok. 10% krążących leukocytów. Psoraleny, najczęściej 8-metoksypsoralen (8-MOP), można stosować doustnie na 1,5 do 2 godz. przed pobraniem krwi lub wstrzyknąć bezpośrednio do *kożuszki leukocytarnej*. Podczas zabiegu 240 ml krwi bogatej w leukocyty miesza się z 300 ml krwi pacjenta oraz 200 ml 0,9% roztworu chlorku sodowego i 10 000 U heparyny. W ten sposób uzyskuje się ok. 25–50% krwi obwodowej z hematokrytem w granicach ok. 2,5 do 7%. Leukocyty tworzą jednomicilimetry, przepuszczalną błonę, która przechodzi przez sterylną kasetę emitującą UVA. Czas ekspozycji wynosi od 10 do 90 min, zależnie od stosowanego aparatu, co pozwala na uzyskanie energii ok. 1–2 J/cm<sup>2</sup> i uaktywnienie 8 MOP [1, 3, 7, 10, 12]. Cały zabieg trwa ok. 3 godz., może być wykonywany w warunkach hospitalizacji albo w trybie ambulatoryjnym [1–3]. Pacjenci leczeni są najczęściej przez 2 kolejne dni, co 2–4 tyg. [12]. Fotofereza pozaustrojowa uznawana jest za metodę bezpieczną, dobrze tolerowaną przez pacjentów, nie dającą w zasadzie objawów ubocznych [1, 3, 6, 7, 9, 10]. Salvaeschi i wsp. w grupie 720 chorych leczonych metodą ECP w latach 1997–1999 u 10 obserwowali miernie nasilone obja-

wy uboczne: dreszcze, bóle głowy, przejściową zwyżkę temperatury ciała, po reinfuzji ustępującą samoistnie [13].

Dokładny mechanizm działania psoralenów i UVA, który leży u podstawy fotoferezy pozaustrojowej nie jest w pełni poznany. Metoksypsoraleny mogą wbudowywać się pomiędzy podstawowe pary zasad DNA, a podczas ekspozycji na promieniowanie UVA powstają wiązania krzyżowe i zachodzą reakcje fotooksydacji. Reakcje te prowadzą do uszkodzenia DNA i prawdopodobnie odpowiadają za uzyskiwane efekty kliniczne. Udowodniono, że modyfikacji ulegają także lipidy i białka, z czym wiąże się działanie immunomodulujące fotochemioterapii [1–3]. Fotofereza u chorych na CTCL inicjuje 2 istotne, synergistyczne zjawiska: indukcję apoptozy komórek nowotworowych CTCL i konwersję monocytów krwi obwodowej w komórki dendrytyczne. Te młode komórki dendrytyczne zdolne są do fagocytozy apoptotycznych limfocytów T nowotworowych, w wyniku czego następuje prezentacja antygenów CTCL odpowiednim limfocytom T cytotoksycznym. Prezentacja dominujących klonów patogennych limfocytów T zapoczątkowuje antyklonotypową odpowiedź immunologiczną, odpowiedzialną za kliniczny efekt supresji CTCL [8, 14, 15]. Aktywacja makrofagów doprowadza do uwolnienia licznych cytokin prozapalnych [16, 17]. Mechanizm ten nie został dokładnie wyjaśniony, sugeruje się, że może być wynikiem uwolnienia częściowo rozłożonych białek, które zostają sfagocytowane przez komórki prezentujące antygen, a następnie prezentowane na ich powierzchni wspólnie z molekułami głównego układu zgodności tkankowej (MHC). Wynikiem tego procesu ma być antygenowo swoista odpowiedź

**Tab. Przypuszczalny mechanizm działania fotoferezy pozaustrojowej**

– indukowanie apoptozy limfocytów T,
– aktywacja monocytów poprzez uwalnianie cytokin,
– apoptoza komórek T i aktywacja monocytów doprowadzają do efektu immunomodulującego i indukują odporność antyklonotypową.

skierowana przeciwko komórkom posiadającym te fragmenty białka na swojej powierzchni [1, 14]. Sugerowany mechanizm działania ECP przedstawiono w tabeli.

### **ECP w leczeniu pierwotnych chłoniaków skóry**

Po raz pierwszy metodę ECP zastosowano w leczeniu CTCL. W oryginalnej pracy Edelsona i wsp. z 1987 r. ECP wykorzystano do leczenia grupy 37 chorych na pierwotne chłoniaki skóry T-komórkowe, niepoddające się standardowym metodom terapii. Całkowitą remisję kliniczną i histologiczną choroby, trwającą od 5 do 7 lat, obserwowano u 6 chorych, zaś poprawę stanu klinicznego u 83% pacjentów z erytrodermią oraz u dalszych 34% z postacią ograniczoną CTCL [3]. Dalsze obserwacje tej grupy chorych wykazały wydłużenie okresu przeżycia do 66 mies. [18]. Podejmowanie prób stosowania ECP w terapii chorych na CTCL przez inne ośrodki badawcze sprawiło, że wyniki w tej grupie chorób są najlepiej opracowane i udokumentowane [4, 7, 8, 10, 19], mimo iż w piśmiennictwie podkreśla się konieczność podjęcia badań randomizacyjnych, które pozwolą na w pełni obiektywną ocenę [20]. Heald i wsp. zaobserwowali związek między stosunkiem subpopulacji limfocytów T pomocniczych do limfocytów T cytotoksycznych i supresorowych we krwi obwodowej (CD4/CD8), a wynikami leczenia: u chorych, u których współczynnik CD4/CD8 wynosił ok. 5,27 obserwowano całkowite i długotrwałe remisje, natomiast przy wartościach ok. 39,6 następowała tylko minimalna poprawa. Najlepiej rokowali pacjenci, u których już we wczesnym okresie choroby, tuż po ustaleniu rozpoznania, włączano ECP [18]. Duvic i wsp. próbowali zmienić zasady techniczne terapii i skrócić wymagany czas leczenia, co wpłynęło niekorzystnie na wyniki: częściową remisję uzyskali u ok. 40% chorych, a u 60% nie obserwowali poprawy [22]. Dalsze obserwacje prowadzone w wielu ośrodkach potwierdziły skuteczność leczenia ECP u chorych z pierwotnymi CTCL, chociaż wyniki uzyskiwane przez poszczególne grupy badawcze różniły się w zakresie obserwowanych remisji i czasów przeżycia [1, 7, 8, 10, 22, 23]. Udowodniono, że u chorych, którzy wcześniej poddawani byli intensywnej chemioterapii, w zaawansowanym stadium guzowatym, z niską liczbą limfocytów CD8+ i obniżoną aktywnością komórek NK szanse na powodzenie terapii ECP są niewielkie [1, 8, 24, 25]. Zwrócono uwagę na ważną rolę komórek T CD8+ oraz NK w przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej [16, 17, 25, 26]. Bazując na obserwacjach klinicznych, immunologicznych oraz wynikach badań laboratoryjnych ustalono parametry rokownicze, decydujące o dobrej odpowiedzi chorych

z CTCL na leczenie ECP. Kryteriami pozytywnej odpowiedzi na ECP są: krótki czas trwania choroby, nieprzekraczający dwóch lat, występowanie niewielkiej liczby (ok. 10–20%) komórek Sezary'ego we krwi obwodowej, co tłumaczy lepsze wyniki terapeutyczne uzyskiwane u pacjentów w stanie erytrodermii, prawidłowa lub zbliżona do prawidłowej liczba cytotoksycznych limfocytów T, prawidłowa aktywność limfocytów cytotoksycznych, niestosowanie chemioterapii przed włączeniem ECP, brak nacieków nowotworowych w węzłach chłonnych i narządach wewnętrznych. Nie obserwowano remisji po leczeniu u pacjentów ze zmianami skórnymi, obejmującymi więcej niż 10% powierzchni skóry przy jednoczesnym braku komórek nowotworowych we krwi obwodowej. Natomiast w przypadku osób ze zmianami skórnymi o podobnym charakterze i z obecnością zmian we krwi obwodowej występowała poprawa kliniczna po leczeniu. Podobnie erytrodermiczne postaci bez atypowych komórek we krwi obwodowej słabiej reagowały na leczenie niż postaci erytrodermiczne pełnoobjawowego zespołu Sezary'ego [1, 12, 16, 21, 22, 24–27]. W przypadku ziarniniaka grzybiastego ze zmianami guzowatymi, z liczbą leukocytów powyżej 15 000/mm<sup>3</sup>, limfadenopatią i zmianami nowotworowymi w obrębie narządów wewnętrznych, zastosowanie ECP jako monoterapii poprawia jedynie stan kliniczny chorych [26, 27]. W tych stadiach choroby włączyć należy inne metody terapii. Prawidłowa liczba limfocytów T o fenotypie CD8 we krwi obwodowej koreluje z pozytywną odpowiedzią na ECP, natomiast podwyższona liczba limfocytów o fenotypie CD4 sugeruje niepowodzenie w leczeniu [1, 6, 12, 15, 18, 24, 25]. Odkryto, że TNF działa jako czynnik antynowotworowy. Aby nie hamować odpowiedzi immunologicznej zapoczątkowanej przez ECP unika się stosowania prednizolonu w przypadkach CTCL, próbuje się także łączenia ECP z interferonem gamma i interleukiną 12, ponieważ obie cytokiny nasilają cytotoksyczne funkcje limfocytów T; stosuje się także połączenie ECP z PUVA-terapią [24, 28–30]. W wielu pracach autorzy zwracają uwagę na konieczność przeprowadzenia randomizowanych badań klinicznych, które pozwolą zobiektywizować wyniki [20, 28].

### **ECP w chorobach autoimmunologicznych skóry**

Procesy immunologiczne, zachodzące w przebiegu chorób autoimmunologicznych skłoniły wielu autorów do podjęcia prób klinicznych zastosowania ECP w terapii tych schorzeń. Pozaustrojowa fotofereza może być metodą skuteczną w leczeniu chorób autoimmunologicznych, gdyż swoje działanie immunomodulujące może wywierać na różnych poziomach.

Rook i wsp. leczyli 4 chorych na pęcherzycę pospolitą, oporną na skojarzone leczenie kortykosteroidami i lekami immunosupresyjnymi. U wszystkich obserwowano ograniczenie zmian skórnych i obniżenie poziomu przeciwciał, pozwalające na zredukowanie dawek leków. Autorzy uważają, że ECP powinna być kojarzona z leczeniem immunosupresyjnym, co zapobiega szybkim nawrotom choroby [31]. Opisano przypadek 48-letniego mężczyzny, cierpiącego na pęcherzycę liściastą, lezonego nieskutecznie azatiopryną i prednizonem, u którego po dołączeniu ECP uzyskano tylko częściową poprawę [31].

Według doniesień literaturowych, ECP znalazło zastosowanie w przypadkach opornego na leczenie pemfigoidu pęcherzowego [32]. Zabiegi fotoferezy pozaustrojowej u 3 pacjentów odbywały się co 4 tyg. i składały się z 1 do 4 cykli. Autorzy zaznaczają, iż w trakcie leczenia nie zaobserwowano poważnych objawów ubocznych, a pacjenci dobrze znosili terapię. U wszystkich chorych uzyskano całkowitą remisję. Warto jednak zaznaczyć, że w trakcie leczenia fotoferezą, pacjenci przyjmowali również prednizon (100 mg/dobę) oraz azatioprynę w dawce 150 mg/dobę (jeden z pacjentów). Trudno zatem ocenić faktyczną skuteczność ECP w odniesieniu do przedstawionych przypadków. W grupie chorych przebadanych przez tych samych autorów znalazło się również 4 pacjentów z pęcherzycą zwykłą, trwającą od roku do 6 lat, oporną na leczenie prednizonem i azatiopryną. Zabiegi fotoferezy pozaustrojowej odbywające się raz na 3 tyg. spowodowały całkowitą remisję, z zaznaczeniem, iż badani pacjenci przyjmowali jednocześnie leki immunosupresyjne. Próba wydłużenia okresu między zabiegami nie powiodła się – pojawiły się nowe zmiany skórne. Należy w tym miejscu po raz kolejny podkreślić, iż opisane powyżej dobre rezultaty uzyskano u chorych, będących w trakcie leczenia immunosupresyjnego. Pozostaje zatem do wyjaśnienia faktyczny korzystny wpływ ECP jako monoterapii w pęcherzycy zwykłej i w pemfigoidzie.

Opublikowano wyniki wieloośrodkowego randomizowanego badania w warunkach próby ślepej, porównującego skuteczność ECP i D-penicylaminy w grupie 79 chorych na twardzinę układową, na podstawie oceny zmian skórnych i narządowych [33]. Pacjenci otrzymywali D-penicylaminę (250–750 mg/dobę) albo 2-dniowe cykle ECP co 4 tyg. Po 6 mies. poprawę stanu klinicznego uzyskano u 32% pacjentów leczonych D-penicylaminą i u 68% leczonych metodą ECP, a po 10 mies. obserwacji odpowiednio u 50 i 69% chorych, przy czym aż 1/4 leczonych D-penicylaminą zgłaszała objawy uboczne, przy braku jakichkolwiek skarg od pacjentów poddanych terapii ECP. Autorzy uznali ECP za bezpieczny i efektywny sposób leczenia twardziny układowej. Inne badania potwierdziły korzystny wpływ ECP na poprawę stanu dermatologicznego i objawów narządowych u chorych na sklerodermię układową [2, 34–36], chociaż donoszono także o braku poprawy po ECP [37, 38]. Muellegger i wsp. w 2000 r. przeprowadzili ocenę skuteczności i bezpieczeństwa terapii ECP u 11 kobiet z zaawansowaną twardziną układową. Uzyskano poprawę lub stabilizację zmian skórnych u 45% chorych, natomiast objawy pozaskórne uległy zaostrzeniu u 91% z nich. Autorzy wnioskują, że ECP pozwala na osiągnięcie poprawy stanu miejscowego skóry, natomiast nie wpływa na poprawę objawów ogólnych [39]. Fotofereza wydaje się metodą skuteczną u pacjentów z wczesną lub gwałtownie postępującą postacią twardziny, bardziej niż w przypadku przewlekłej formy tej choroby. Obserwacje dotyczą stosunkowo małych grup chorych i trudno na ich podstawie ocenić ECP jako rutynową metodę leczenia sklerodermii [33–36, 39, 40].

De Wilde i wsp. w 1992 r. przedstawili przypadek 18-letniej kobiety z rozpoznaniem zapaleniem skórno-mięśniowym, leczonym bez poprawy metotreksatem w dawce 25 mg/tydz. [41]. Po dołączeniu terapii ECP co 2 tyg., wartości enzymów mięśniowych w surowicy krwi uległy poprawie. Z powodu poważnej,

przedłużającej się infekcji wstrzymano podawanie metotreksatu, a ECP prowadzono raz w miesiącu. W tym okresie obserwowano ponowny wzrost poziomu enzymów w surowicy. Powrót do terapii skojarzonej spowodował po 20 mies. leczenia normalizację wartości enzymów i siły mięśniowej. Wydaje się jednak, że pozaustrojowa fotofereza w monoterapii nie jest skuteczną metodą leczenia *dermatomyositis*. Potrzebne są badania, które pozwolą na ocenę skuteczności ECP w terapii skojarzonej.

Knobler i wsp. przeprowadzili badania obejmujące 8 pacjentów z łagodną i średnio ciężką postacią tocznia rumieniowatego układowego (SLE), bez zmian w układzie krążenia, centralnym układzie nerwowym czy nerkach [42]. Przez pierwszych 6 mies. ECP stosowano raz w miesiącu, a następnie co 2 mies. Poprawę stanu klinicznego wyrażoną zmniejszeniem aktywności procesu chorobowego w obrębie skóry i stawów uzyskano u 7 z 8 pacjentów. Przez cały czas badania chorzy kontynuowali przyjmowanie preparatów immunosupresyjnych, jak prednizon, azatiopryna, leków przeciwmalarycznych czy preparatów niesteroidowych, co czyni ocenę skuteczności samej ECP w leczeniu SLE niemożliwą. Richard i wsp. opublikowali opis przypadku 42-letniej pacjentki cierpiącej z powodu opornej na tradycyjne leczenie podostrej skórnej postaci tocznia rumieniowatego (SCLE) [43], u której po 2 mies. od zastosowania ECP wszystkie zmiany skórne obejmujące twarz, górną część klatki piersiowej, ramiona oraz barki, łącznie ze zmianami atroficznymi uległy regresji. Nie uzyskano jednak normalizacji wyników badań laboratoryjnych. Po 9 mies. przerwano leczenie z powodu nawrotu zmian skórnych.

## ECP w terapii innych dermatoz

Vonderheid i wsp. zastosowali fotoferezę pozaustrojową u 4 chorych na łuszczycę zwykłą [44]. ECP prowadzono co drugi tydzień przez 6–13 mies. Dwóch pacjentów w początkowym okresie badania otrzymywało dodatkowo metotreksat, którego dawkę stopniowo redukowano i całkowicie odstawiłono w 6. mies. U obu pacjentów obserwowano poprawę stanu skóry o 23 i 62% w porównaniu ze stanem wyjściowym. Do ponownego zaostrzenia zmian doszło z chwilą odstawienia metotreksatu. Dwóch innych pacjentów od samego początku leczonych było tylko metodą ECP. Uzyskano u nich poprawę o 50 i 52% po 4 mies. leczenia, lecz i u nich doszło do nawrotu choroby. Autorzy wnioskują, że ECP w przebiegu łuszczycy wywiera przeciwpalny i tylko w niewielkim stopniu supresyjny efekt. W badaniu immunohistochemicznym wycinków skóry pobranej na początku leczenia obserwowano wysoki stosunek CD4/CD8, a po 9 mies. leczenia u dwóch pacjentów (po jednym z każdej grupy) stwierdzono wzrost liczby komórek CD8. Obserwacja ta może potwierdzać sugestię, że ECP stymuluje powstawanie klonów komórek CD8. Przedłużająca się fotofereza pozaustrojowa połączona z podawaniem metotreksatu prowadziła do zmniejszenia reaktywności skóry i obniżenia zdolności leukocytów do produkcji IL-2. Celowe wydaje się prowadzenie dalszych badań, które mogłyby dostarczyć informacji dotyczących wpływu ECP na przebieg łuszczycy i być może pomóc w wyjaśnieniu patomechanizmu choroby [2, 10, 44]. W innej pracy zastosowanie ECP wraz z PUVA-terapią w grupie 4 pacjentów z rozpoznaniem serone-



gatywnym zapaleniem stawów w przebiegu łuszczycy znacząco zredukowało zmiany chorobowe w układzie kostno-stawowym [44]. Wilfert i wsp. u 5 pacjentów cierpiących z powodu łuszczycowego zapalenia stawów, niepoddającego się tradycyjnemu leczeniu, zastosowali ECP i obserwowali mierną poprawę w zakresie bólu, obrzęków, sztywności porannej oraz zwiększenia siły uścisku dłoni, przy jednoczesnym braku poprawy stanu dermatologicznego [46]. W innym badaniu metodę ECP stosowano przez rok, raz w miesiącu. Poprawę stanu klinicznego uzyskano u 2 pacjentów na 3 badanych [47]. Nieliczne grupy pacjentów oraz kojarzenie ECP z innymi metodami terapii sprawiają, że ocena skuteczności monoterapii ECP w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów jest trudna.

Stables i wsp. przedstawili opis przypadku 49-letniej kobiety z trwającymi od 6 mies. stwardnieniami skóry, z towarzyszącą paraproteinemią IgG-κ, u której terapia ECP znacząco zwiększyła ruchomość skóry i rozluźniła tkankę podskórną, nie wpływając jednak na paraproteinemię [48]. Krasagakis i wsp. u 41-letniej pacjentki ze *scleromyxoedema* oraz paraproteinemią zastosowali terapię ECP przez 12 mies., raz w miesiącu, uzyskując znaczącą poprawę zmian skórnych, obserwowaną także 5 mies. po zakończonym leczeniu [49]. Durani i wsp. przedstawili wyniki leczenia 2 pacjentów cierpiących z powodu *scleromyxoedema*, sugerując większą skuteczność terapii skojarzonej niż monoterapii ECP [50], co potwierdzono i w innym doniesieniu [51]. Mechanizm działania ECP w przypadku *sclerodermy* czy *scleromyxoedemy* pozostaje niejasny. Obserwowano wzrost aktywności komórek NK po przeprowadzeniu fotoferezy i udowodniono, że ECP pobudza monocyty do produkcji TNF-α u pacjentów z CTLC i twardziną układową. TNF-α może także pobudzać fibroblasty do produkcji kolagenazy i hamować produkcję nowego kolagenu. Proces ten może być odpowiedzialny za zmniejszenie sztywności skóry w przebiegu twardziny, *sclerodermy* czy *scleromyxoedemy*.

ECP indukuje klonalną odpowiedź ze strony limfocytów T supresorowych, skierowaną przeciwko komórkom T swoistym w odniesieniu do określonych alergenów. Opisane zjawiska mogą odpowiadać za poprawę stanu dermatologicznego u chorych na atopowe zapalenie skóry (AZS) [2]. Prinz i wsp. co 2 tyg. poddawali ECP 14 chorych z AZS o ciężkim przebiegu, uzyskując całkowitą kliniczną remisję u 29%, u 36% zmniejszenie stanu zapalnego skóry o co najmniej 75%, a u 1 pacjenta (7%) – o więcej niż 50%. Czterech chorych wycofano z badania w związku z całkowitym brakiem odpowiedzi na leczenie. Podczas terapii nie zanotowano poważnych objawów ubocznych czy immunosupresji [52]. Podobną próbę przeprowadzili Richter i wsp. u 3 chorych z AZS, niepoddającym się do tej pory leczeniu steroidami, cyklosporyną, fototerapią czy też fotochemioterapią [53]. Dziesięć zabiegów ECP w odstępie 2-tygodniowym przyniosło poprawę u wszystkich chorych, wraz ze zmniejszeniem stężenia eozynofilowego białka kationowego i całkowitego stężenia IgE w surowicy krwi. Mohla i wsp. donoszą także o wyraźnej poprawie jakości życia chorych z ciężkim, opornym na dotychczasowe leczenie AZS [54]. Według powyższych doniesień, fotofereza pozaustrojowa może być skutecznym sposobem leczenia ciężkich postaci AZS, opornych na standardową terapię.

Przewlekła nadżerkowa odmiana liszaja płaskiego zwykle opornie poddaje się leczeniu. W literaturze występują nieliczne doniesienia o zastosowaniu ECP w tym schorzeniu. Bechrel i wsp. przebadali 7 chorych w wieku od 41–75 lat, u których dotychczasowe leczenie nie przyniosło poprawy [55]. Zmiany umiejscowione były na policzkach, czerwieni wargowej, dziąsłach, podniebieniu, a także w okolicy sromu. Fotoferezę prowadzono 2 razy w tyg. przez 3 tyg., a po uzyskaniu poprawy częstość sesji zmniejszono. Remisję u wszystkich chorych uzyskano średnio po 13 zabiegach.

Gordon i wsp. opisują 3 chorych z *epidermolysis bullosa acquisita* (EBA), opornych na leczenie prednizonem, metotreksatem, kolchicyną, azatiopryną i cyklosporyną A, u których zastosowano ECP (6–7 cykli w odstępach 3-tygodniowych) [56]. Autorzy donoszą o subiektywnej poprawie u 2 chorych, aczkolwiek pod wpływem silnych urazów nadal pojawiały się u nich pęcherze. Z kolei Miller i wsp. opisują przypadek EBA z zajęciem błon śluzowych jamy ustnej oraz powyżej 50% powierzchni skóry, w którym wdrożenie ECP 3 razy w ciągu 5 tyg. pozwoliło na osiągnięcie znaczącej poprawy [57].

## Wnioski

Większość badań oceniających skuteczność ECP to badania nierandomizowane, obejmujące nieliczne grupy chorych, co utrudnia jednoznaczne określenie przydatności tej metody terapii w różnych schorzeniach. Przedstawione wyniki zachęcają jednak do prowadzenia dalszych badań i rozszerzenia wskazań do fotoferezy pozaustrojowej, która jako metoda z wyboru stosowana jest w zespole Sezary'ego i CTCL. Publikacje o korzystnym wpływie ECP w reakcjach odrzucania przeszczepów czy GVHD sprawiają, że ECP próbuje się wykorzystywać w leczeniu innych jednostek chorobowych [1, 2, 6, 9, 10, 29, 57]. Wydaje się, że fotofereza pozaustrojowa ma przed sobą wiele możliwości zastosowania, głównie w terapii chorób, na które współczesna medycyna nie znalazła do tej pory skutecznego rozwiązania. Barię limitującą jej stosowanie stanowi aspekt ekonomiczny – wysokie koszty leczenia.

## Piśmiennictwo

1. Knobler R, Girardi M: Extracorporeal photochemoimmunotherapy in cutaneous T cell lymphomas. *Ann New York Acad Sci*, 2001, 941: 123-38.
2. Russo GG, Mullen C: Cutaneous and noncutaneous disorders treated with extracorporeal photopheresis. *Int J Dermatol*, 2001, 40: 89-100.
3. Edelson R, Berger C, Gasparro F, et al. Treatment of cutaneous T - cell lymphoma by extracorporeal photochemotherapy. *N Eng J Med*, 1987, 6: 297-303.
4. Yoo EK, Rook AH, Elenitsas R: Apoptosis induction by ultraviolet light A and photochemotherapy in cutaneous T-cell lymphoma: Relevance to mechanism of therapeutic action. *J Invest Dermatol*, 1996, 107: 235-42.
5. Greinix HT, Volc-Platzter B, Knobler RM: Extracorporeal photochemotherapy in the treatment of severe graft-versus-host disease. *Leuk Lymph*, 2000, 36: 425-34.
6. Wolfe JT, Lessin SR, Singh AH, et al.: Review of immunomodulation by photopheresis: treatment of cutaneous

- T-cell lymphoma, autoimmune disease and allograft rejection. *Artif Organs*, 1994; 18: 888-97.
7. Fraser-Andrews E, Seed P, Whittaker S, et al.: Extracorporeal photopheresis in Sezary syndrome. *Arch Dermatol*, 1998, 134, 1001-1005.
  8. Miracco C, Rubegni P, de Aloe G, et al.: Extracorporeal photochemotherapy induces apoptosis of infiltrating lymphoid cells in patients with mycosis fungoides in early stages. A quantitative histological study. *Br J Dermatol*, 1997, 4, 549-57.
  9. Owianowski M, Gollinck H, Siegert W i wsp.: Successful treatment of chronic graft versus host disease with extracorporeal photopheresis. *Bonn Marrow Transpl*, 1994, 14: 845-48.
  10. Zic JA, Miller JL, Stricklin GP, et al.: The North American experience with photopheresis. *Therapeutic Apheresis*, 1999, 3: 50-62.
  11. Russell-Jones R: Shedding light on photopheresis. *Lancet*, 2001, 357: 820-1.
  12. Oliven A, Shechter Y: Extracorporeal photopheresis: a review. *Blood Rev*, 2001, 15: 103-108.
  13. Salvaneschi L, Perotti C, Torretta L: Adverse effects associated with extracorporeal photochemotherapy. *Transfusion*, 2000, 40: 121.
  14. Hanlan DJ, Berger C, Edelson R: Photoactivated 8-methoxypsoralen treatment causes a peptide-dependent increase in antigen display by transformed lymphocytes. *Int J Cancer*, 1998, 78: 70-5.
  15. Edelson RL: Cutaneous T cell lymphoma. The helping hand of dendritic cells. *Ann New York Acad Sci*, 2001, 941: 1-11.
  16. Renzo M, Rubegni P, Aloe G, et al.: Extracorporeal photochemotherapy restores Th1/Th2 imbalance in patients with early stage cutaneous T-cell lymphoma. *Immunology*, 1997, 92: 99-103.
  17. Bladon J, Taylor PC: Extracorporeal photopheresis induces apoptosis in the lymphocytes of cutaneous T-cell lymphoma and graft-versus-host-disease patients. *Br J Hematol*, 1999, 107: 707-11.
  18. Heald PW, Rook A, Perez MI, et al. Treatment of erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma with extracorporeal photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol*, 1992, 27: 427-33.
  19. Lim H, Edelson R: Photopheresis for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *J Oncol North Am*, 1995; 5, 1119-126.
  20. Russell-Jones R: Extracorporeal photopheresis in cutaneous T-cell lymphoma. Inconsistent data underline the need for randomized studies. *Br J Dermatol*, 2000, 142: 16-21.
  21. PW, Perez MI, Christensen, et al.: Photopheresis therapy of cutaneous T-cell lymphoma: the Yale-New Haven Hospital experience. *Yale Biol Med*, 1989, 62: 629-38.
  22. Duvic M, Hester JP, Lemak A: Photopheresis therapy for cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol*, 1996, 35: 573-9.
  23. Fraser-Andrews EA, Seed P, Whittaker S, et al.: Extracorporeal photopheresis in Sezary syndrome: no significant effect in the survival of 44 patients with peripheral blood T-cell clone. *Arch Dermatol*, 1998, 134: 1001-5.
  24. Fimiani M, Rubegni P, Aloe G, et al. Role of extracorporeal photochemotherapy alone and in combination with interferon alfa in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. (letter) *J Am Acad Dermatol*, 1999, 41, 502.
  25. Evans AV, Wood BP, Scarisbrick JJ, et al.: Extracorporeal photopheresis in Sezary syndrome: hematologic parameters as predictors of response. *Blood*, 2001, 98: 1298-301.
  26. Zic JA, Stricklin GP, Greer JP, et al.: Long-term follow-up of patients with cutaneous T-cell lymphoma treated with extracorporeal photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol*, 1996, 35: 935-45.
  27. Koh HK, Davis BE, Meola T, et al.: Extracorporeal photopheresis for the treatment of 34 patients with cutaneous T-cell lymphoma (CTCL). *J Invest Dermatol*, 1994, 102: 567.
  28. Rook A: Photopheresis combined with immunomodulatory therapy for the treatment of advanced cutaneous T-cell lymphoma. (abstract) *Ann Dermatol Venereol*, 2002, 129, 1S292-1S293.
  29. Russel-Jones R: Photopheresis how does it work? (abstract) *Ann Dermatol Venereol*, 2002, 129, 1S293.
  30. Edelson R, Hanlon D, Berger C: Immunologic principles contributing to the efficacy of extracorporeal photochemotherapy (ECP). (abstract) *Ann Dermatol Venereol*, 2002, 129, 1S293.
  31. Rook AH, Jegasothy B, Heald P, et al.: Extracorporeal photochemotherapy for drug resistant pemphigus vulgaris. *Ann Intern Med*, 1990, 12: 303-5.
  32. Wollina U, Lange D, Looks A: Short-time extracorporeal photochemotherapy in the treatment of drug resistant autoimmune bullous diseases. *Dermatology*, 1999, 198: 140-4.
  33. Rook AH, Freundlich B, Jegasothy BV, et al.: Treatment of systemic sclerosis with extracorporeal photochemotherapy. Results of multicenter study. *Arch Dermatol*, 1992, 128: 337-46.
  34. Steen VD: Treatment of systemic sclerosis. *Am J Clin Dermatol*, 2001, 2: 315-25.
  35. Spaltro FX, Cottrill C, Cahill C: Extracorporeal photochemotherapy in progressive systemic sclerosis. *Int J Dermatol*, 1993, 32: 417-21.
  36. Krasagakis K, Dipple E, Ramaket J, et al.: Management of severe scleroderma with long-term extracorporeal photopheresis. *Dermatology*, 1998, 196: 309-15.
  37. Enomoto DN, Mekkes JR, Bossy PM, et al.: Treatment of patients with systemic sclerosis with extracorporeal photochemotherapy (photopheresis). *J Am Acad Dermatol*, 1999, 41: 915-22.
  38. Cribier B, Faradji T, Coy C: Extracorporeal photochemotherapy in systemic sclerosis and severe morphea. *Dermatology*, 1995 191: 25-31.
  39. Muellegger RR, Hofer A, Salmhofer W, et al.: Extended extracorporeal photochemotherapy with extracorporeal administration of 8-methoxypsoralen in systemic sclerosis. An Austrian single-center study. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2000, 16: 216-23.
  40. Schwartz J, Gonzales J, Palangio M, et al.: Extracorporeal photochemotherapy in progressive systemic sclerosis. *Int J Dermatol*, 1997, 4: 549-57.
  41. Wilde A, Spaltro FX, Geller A, et al.: Extracorporeal photochemotherapy as adjunctive treatment in juvenile dermatomyositis: a case report. *Arch Dermatol*, 1992, 128: 1656-7.
  42. Knobler RM, Graninger W, Graniger W, et al.: Extracorporeal photochemotherapy for the treatment of systemic lupus erythematosus - a pilot study. *Arthr Rheum*, 1992, 35: 319-24.
  43. Richard MA, Saadallah S, Lefevre P, et al.: Extracorporeal photochemotherapy in therapy-refractory subacute lupus. *Ann Dermatol Venereol*, 2002, 129: 1023-6.
  44. Vonderheid EC, Kang CA, Kadin M, et al.: Extracorporeal photopheresis in psoriasis vulgaris: clinical and immunologic observations. *J Am Acad Dermatol*, 1990, 23: 703-12.
  45. Vahliquist C, Larsson M, Ernerudh J, et al.: Treatment of psoriatic arthritis with extracorporeal photochemotherapy and conventional psoralen-ultraviolet A irradiation. *Arthr Rheum*, 1996, 39: 1519-23.

46. Wilfert H, Hönigsmann H, Steiner G, et al.: Treatment of psoriatic arthritis by extracorporeal photochemotherapy. *Br J Dermatol*, 1990, 122: 225-32.
47. Misa RF, Azana JM, Harto A, et al.: Psoriatic arthritis: one year of treatment with extracorporeal photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol*, 1994, 30: 1037-38.
48. Stables GI, Taylor PC, Highet AS: Scleroderma associated with paraproteinaemia treated by extracorporeal photopheresis. *Br J Dermatol*, 2000, 142: 781-3.
49. Krasagakis K, Zouboulis ChC, Owsianowski M, et al.: Remission of scleromyxedema following treatment with extracorporeal photopheresis. *Br J Dermatol*, 1996, 135: 463-66.
50. Durani BK, Bock M, Näher H: Extracorporeal photopheresis - treatment option in scleromyxedema? *Hautarzt*, 2001, 52: 938-41.
51. Incan M, Franck F, Kanold J, et al.: Cutaneo-systemic papulosclerotic mucinosis (scleremyxedema): remission after extracorporeal photochemotherapy and corticoid bolus. *Ann Dermatol Venereol*, 2001, 128: 38-41.
52. Prinz B, Michelsen S, Pfeiffer C, et al.: Long term application of extracorporeal photochemotherapy in severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*, 1999, 40: 577-82.
53. Richter HI, Billmann-Eberwein C, Grewe M, et al.: Successful monotherapy of severe and intractable atopic dermatitis by photopheresis. *J Am Acad Dermatol*, 1998, 38: 585-8.
54. Mohla G, Horvath N, Stevens S: Quality of life improvement in a patient with severe atopic dermatitis treated with photopheresis. *J Am Acad Dermatol*, 1999, 40: 780-82.
55. Becherel PA, Bussel A, Chosidow O, et al.: Extracorporeal photochemotherapy for chronic erosive lichen planus. *Lancet*, 1998, 351: 805.
56. Gordon KB, Chan LS, Woodley DT: Treatment of refractory epidermolysis bullosa acquisita with extracorporeal photochemotherapy. *Br J Dermatol*, 1997, 136: 415-20.
57. Miller JL, Stricklin GP, Fine JD: Remission of severe epidermolysis by extracorporeal photochemotherapy. *Br J Dermatol*, 1995, 133: 467-71.