

Ekstrakorporinė fotoferezė

Edita Gasiūnienė, prof. habil. dr. Brigita Šitkauskienė

KMU Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: ekstrakorporinė fotoferezė, odos T ląstelių limfoma, transplantato prieš šeimininką liga, transplantacija.
Santrauka. Ekstrakorporinės fotoferezės (EKF) procedūra praktikoje pradėta taikyti daugiau nei prieš 20 metų gydant odos T ląstelių limfomą. EKF – tai leukoferezės pagrindu veikianti sistema, kuria leukocitai atskiriami nuo raudonųjų kraujo kūnelių bei plazmos, paveikiami 8 metoksipsoraleno, vėliau apšvitinami ultravioletiniais A spinduliais ir grąžinami į kraujotaką. EKF yra pirmos eilės procedūra gydant odos T ląstelių limfomą (*mycosis fungoides* bei *Sezary* sindromą). Taikant EKF procedūras gauta gerų rezultatų gydant šeimininko prieš transplantatą ligą, širdies bei plaučių transplantatų atmetimo reakcijas, Krono ligą. EKF yra gerai toleruojama, mažai šalutinių reakcijų sukianti procedūra.

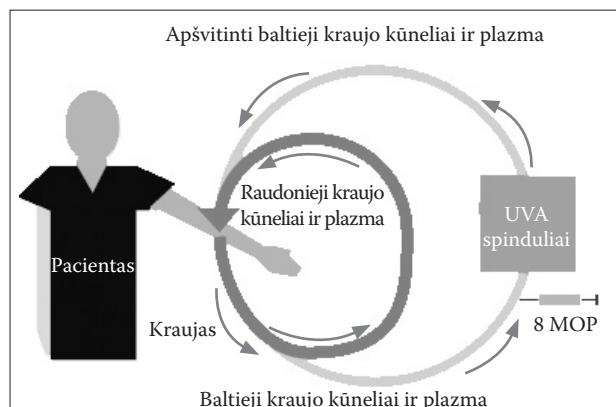
Ekstrakorporinė fotoferezė – leukoferezės pagrindu veikianti sistema, naudojanti 8 metoksipsoraleną (8 MOP) bei ultravioletinius A (UVA) spindulius. Procedūros metu leukocitai atskiriami nuo raudonųjų kraujo kūnelių bei kraujo plazmos, sumaišomi tam tikroje talpoje su 8 MOP, tada veikiami UVA spindulių fotoaktyvacijos kameroje. Tuo tarpu plazma bei raudonieji kraujo kūneliai, o vėliau ir paveikti leukocitai grąžinami į organizmą (1 pav.)

Senovės egiptiečiai pastebėjo, kad pacientams, sergantiems *vitiligo*, suvalgiusiems augalo *ammi majus* (2 pav.) šaknies, o vėliau pasikaitinusiems saulėje, pagerėja odos ligos būklė. 1900-aisiais N. Finsen sėkmingai gydė pacientus, sergančius *lupus vulgaris*, naudodamas dirbtinę šviesą. 1903 m. jis gavo Nobelio premiją už „Šviesos terapija gydant *lupus vulgaris*“.

1948 m. *Ammi majus* aktyvioji sudedamoji medžiaga buvo išskirta ir pavadinta 8 metoksipsoralenu. Lerner pademonstravo, kaip biologiškai inertiška medžiaga tampa jautri šviesai veikiant ultravioletiniams A spinduliams. Parrish sukūrė geriamosios formos psoraleną. Jis įrodė, jog, gydant psoriazė išgėrus psoraleno ir paveikus odą UVA spinduliais, pasiekiami gerų rezultatų. Vėliau 1987 m. Edleson su bendradarbiais įrodė, kad EKF efektyvus metodas odos T ląstelių limfomai gydyti – iki 73 proc. tiriamųjų pasiekta visiška remisija bei akivaizdus klinikinis pagerėjimas.

TECHNINIAI FOTOFEREZĖS ASPEKTAI

Dabartiniu metu EKF atliekama naudojant UVAR-XTS antrosios kartos aparatą (*Therakos, Exton, PA*), kaip uždaro rato sterilią sistemą. Pirmiausia iš organizmo išsiurbiamas kraujas per didelio skersmens kateterį į centrifugavimo rezervuarą, kuriame ląstelės atskiriamos nuo plazmos. Procesas kartojamas 3–6 ciklus – priklauso nuo paciento kraujo tūrio bei hematokrito. Kiekvieno ciklo pabaigoje baltosios kraujo ląstelės (bufferinis sluoksnis) perpilamos į laikinąją talpyklą, o dalis plazmos ir raudonosios kraujo ląstelės grąžinama atgal į paciento organizmą. Tada 8 MOP fotoaktyvacijos



1 pav. FOTOFEREZĖS SCHEMA



2 pav. AMMI MAJUS

kameroje paveiktos ląstelės apšvitinamos UVA spinduliais. Iki 1999 metų buvo vartojama tik geriamoji 8 MOP forma. Pacientai turėjo maždaug 2 val. prieš EKF išgerti šio vaisto. Deja, vaistas buvo prastai toleruojamas, nes sukeldavo pykinimą bei vėmimą. Siekiant patikimos vaisto koncentracijos bei maksimalaus efekto, buvo sukurta švirkščiamoji 8 MOP forma (UVADEX, Therakos). Vaisto buvo sušvirkščiamoji tiesiai į buferinę sistemą prieš pat apšvitinimą UVA spinduliais. Galutinis procedūros etapas – sušvirkšti apšvitintas ląsteles atgal į organizmą. Bendra procedūros trukmė – 150–240 minučių. Nors nėra standartizuoto protokolo, kiek turi būti atlikta EKF procedūrų norint gauti maksimalų terapinį efektą, dauguma centrų visame pasaulyje atlieka procedūras ciklais: dvi dienas iš eilės, o pertrauka tarp ciklų nuo 2 iki 4 savaitių.

Vienas pagrindinių sėkmingos ir patogios EKF aspektų yra kraujagyslinė jungtis. Dažniausiai naudojamos jungtys, t. y. periferinė veninė jungtis ar centrinis veninis kateteris, sudaro tam tikrų nepatogumų ir gali sukelti komplikacijų (infekcija, kraujavimas, trombozė, venų sklerozė ir t. t.). Nuo 2002 metų sėkmingai naudojamos subkutaninės jungtys (*Vortex Technology, Rita Medical Systems, Manchester, GA*), kurios yra implanuojamos chirurgiškai prieš pradėdant EKF procedūras.

1 lentelė. NEPAGEIDAUJAMI REIŠKINIAI, SUSIJĘ SU EKF

Lengvi praeinantys šalutiniai reiškiniai:
Galvos skausmas
Karščiavimas (dažniausiai 4–12 val. po apšvitintų ląstelių reinfuzijos)
Šaltkrėtis
Pykinimas (dažniau vartojant geriamąją 8 MOP formą)
Sunkesni nepageidaujami reiškiniai:
Hipotenzija
Vazovagalinė sinkopė
Lokali odos infekcija veninės jungties vietoje
Septicemija
Anemija (geležies stokos)
Sutrikęs kraujo krešėjimas (po heparino smūginės dozės)

Naudojant *Vortex* jungties sistemą, infekcijų dažnumas labai mažas (1 bakteriemijos atvejis per 7700 dienų laikant jungtį), o tai labai svarbu gydant transplantuotus pacientus. Kadangi *Vortex* jungties skersmuo yra siauresnis nei centrinio veninio kateterio, procedūros metu kraujotakos greitis gana lėtas (26 ml/min.), o tai gali sąlygoti sistemos užkrešėjimą, ypač atliekant pirmąsias procedūras. Norint išvengti šios komplikacijos, prieš pradėdant EKF procedūrą suleidžiama 30 VV/kg heparino smūginė dozė. Apskritai ekstrakorporinė fotoferezė yra saugi, mažai šalutinių reiškinų sukelianti fotochemoterapijos procedūra (1 lentelė). Bendras nepageidaujamų reiškinų dažnumas nesiekia 1 proc. visų pacientų, iš jų dažniausias – pykinimas. Švitinimo UVA spinduliais metu pacientams rekomenduojama būti su tamsiais akiniais, turinčiais UVA filtrą.

LIGOS, GYDOMOS EKSTRAKORPORINE FOTOFEREZE

Pagrindinės ligos, gydomos EKF:

- Eritroderminė odos T ląstelių limfoma;
- Lėtinė tranplantato prieš šeimininką liga.

Kitos ligos, gydomos EKF:

- Ūminė tranplantato prieš šeimininką liga;
- Transplantuotų organų atmetimas (širdies, plaučių);
- Sisteminė sklerodermija;
- Krono liga;
- Gydymui atsparus atopinis dermatitas;
- Išsėtinė sklerozė;
- Reumatoidinis artritas;
- I tipo cukrinis diabetas;
- Psoriazė;
- Nefrogeninė fibrozinė dermatopatija.

Odos T ląstelių limfomos gydymas EKF

Odos T ląstelių limfoma yra heterogeninė grupė limfoproliferacinių ligų, kuriomis sergant supiktybėje T ląstelių klonai kaupiasi odoje, o pasireiškia odos niežėjimu, rausvos spalvos išbėrimu (eriteminio išbėrimo elementais), kurie gali kietėti ir suformuoti auglį. Dažniausiai pasitaikanti (iki 60 proc.) odos T ląstelių limfomos forma yra grybinė mikozė, *mycosis fungoides* (MF). *Sezary* sindromas (SS) – reta odos T limfomos forma (4–5 proc. visų odos T limfomos atvejų), pasireiškianti triada: eritrodermija, limfadenopatija, kraujyje cirkuliuojančiais monokloniniais T limfocitais, kurių branduolys išvaizda primena smegenų formą (*Sezary* ląstelės). MF iš pradžių pasireiškia odos pažeidimu, vėliau atsiranda kraujo, limfinių mazgų bei vidaus organų pokyčių. Taip progresuojanti liga pasiekia *Sezary* sindromo stadiją. Paciento gyvenimo prognozė priklauso nuo ligos stadijos, odos pažeidimo tipo ir ploto bei nuo išplitimo į kitus organus bei audinius (Willemze, 2005). Nuo to laiko, kai 1987 m. Edleson su bendradarbiais įrodė, kad EKF efektyvus metodas odos T ląstelių limfomai gydyti, atlikta ir publikuota daug klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo daugiau kaip 1000 pacientų. Klinikiniai tyrimai, patvirtino, jog atsako dažnumas svyruoja nuo 31 iki 100 proc. (mediana – 66 proc., vidurkis – 63 proc.), visiško pagerėjimo dažnumas – nuo 0 iki 62 proc. (mediana – 16 proc.,

vidurkis – 16,7 proc.). Jei yra atsakas į gydymą, EKF gali būti tęsiama keletą metų. EKF kaip pirmos eilės terapija rekomenduojama MF bei SS gydyti.

Transplantato prieš šeiminką liga (TPŠL)

TPŠL yra dažna komplikacija po alogeninių kraujo kamieninių ląstelių transplantacijos, neretai pasitaiko ir po kitų organų transplantacijos. Sergant TPŠL, donoro ląstelių suaktyvintos T ląstelės šeiminko ląsteles atpažįsta kaip svetimas ir pradeda jas naikinti. Liga gali būti ūminė ar lėtinė (prasideda po transplantacijos praėjus 100 dienų ar užsitęsus ūminei), gali pasireikšti minimaliais ar labai sunkiais simptomais. Jie priklauso nuo to, kokie organai yra pažeidžiami. Dažniausiai pažeidžiama oda, kepenys, burna, akys (Bushan ir Collins, 2003). Standartinis gydymas priklauso nuo ligos stadijos. Lokaluotas odos pažeidimas yra gydomas vietinio poveikio imunosupresiniais vaistais. Esant sisteminei ligai pradedama gydyti prednizolonu su ciklosporinu ar be jo. Palaikomoji terapija susideda iš infekcijų gydymo bei organų disfunkcijos gydymo. Gelbstinčioji terapija esant atspariai gydymui sisteminei ligai nėra standartizuota ir gali būti labai įvairi: takrolimas, rapamicinas, mikofenolato mofetilis, talidomidas, antilimfocitiniai antikūnai, 2 deoksikofomicinas, psoralenas bei UVA, ekstrakorporinė fotoferezė. Literatūros apžvalgų duomenimis, daugiau nei 450 pacientų, kuriems diagnozuota steroidams atspari lėtinė TPŠL forma, buvo gydyti EKF, atsakas – 63 proc. (29–100 proc.). Geriausias atsakas į gydymą buvo pacientų, kuriems liga pažeidė odą bei gleivines, taip pat vaikų.

Ekstrakorporinės fotoferezės vaidmuo gydant transplantuotų organų atmetimo reakcijas

Transplantuoto organo atmetimo reakcija – tai T ląstelių sužadinta reakcija, todėl joms gydyti vis dažniau taikoma EKF. Atlikta studijų, kuriose lyginamos dvi pacientų grupės. Vienos grupės pacientai po širdies transplantacijos gydyti įprastine imunosupresine terapija, kitos – prie įprastinio imunosupresinio gydymo taikyta EKF ir įrodyta, jog pastarojoje grupėje ūminių atmetimo reakcijų nepatyrusių pacientų skaičius buvo didesnis (39 proc.) nei įprastinio imunosupresinio gydymo grupėje (19 proc.).

Pacientų po plaučių transplantacijos gyvenimo trukmė dažniausiai priklauso nuo to, ar išsivysto obliteracinis bronchiolitas, kuris yra laikomas lėtina atmetimo reakcija. Naujusias publikuotas klinikinis tyrimas (2009), kuriame dalyvavo 60 pacientų po plaučių transplantacijos, įrodė, jog obliteracinį bronchiolitą gydant EKF statistiškai reikšmingai sumažėja plaučių funkcijos blogėjimas, 25 proc. pacientų plaučių funkcija pagerėjo per 6–12 mėnesių nuo EKF pradžios. EKF buvo taikyta kaip trečios eilės terapija po imunosupresinės terapijos optimizavimo, azitromicino skyrimo.

Nedaug duomenų paskelbta apie EKF taikymą po kepenų ar inkstų transplantacijos esant gydymui atsparioms atmetimo reakcijoms. Vis dėlto turimi duomenys rodo, jog abiem atvejais gydymo efektas buvo teigiamas, todėl sumažintos imunosupresantų dozės ir taip išvengta jų sukeltų šalutinių reakcijų.

Krono liga – atsinaujinanti, progresuojanti T ląstelių sukelta autoimuninė liga. Lengvos formos ligą įprasta gydyti sisteminio poveikio gliukokortikoidais ir salicilatais, o vidutinio sunkumo bei sunkią – sisteminio poveikio gliukokortikoidais, imunomoduliatoriais ir/ar tumor nekrozės faktoriaus (TNF) inhibitoriais. Deja, daliai pacientų išsivysto nuo gliukokortikoidų priklausoma arba jiems atspari ligos forma. Naujausioje aprašytoje studijoje dalyvavo 28 pacientai, kurių opinio kolito forma buvo atspari imunomoduliatoriams ir/ar TNF antagonistams. Po 12 savičių gydymo kurso 50 proc. pacientų būklė pagerėjo, 25 proc. pacientų pasiekta remisija.

Literatūroje aprašyta nedidelių klinikinių tyrimų, kurių duomenimis, EKF sėkmingai taikyta gydant įvairias ligas: nefrogeninę fibrozinę dermatopatiją/nefrogeninę sisteminę fibrozę, išsėtinę sklerozę, sisteminę sklerodermiją, sunkų atopinį dermatitą, psoriazė, reumatoidinį artritą, 1 tipo CD ir kt.

IŠVADOS

EKF yra patvirtintas pirmasis odos T ląstelių limfomos gydymo būdas. Gerų rezultatų pasiekta šiuo metodu gydant ir kitas ligas: lėtinę bei ūminę TPŠL, transplantuotų organų atmetimo reakcijas, opinį kolitą bei kt. Taigi daugelio ligų atvejų EKF padeda sumažinti imunosupresinių vaistų dozes ir išvengti nepageidaujamo šių vaistų poveikio, kartu mažina mirtingumą bei mirštamumą. Duomenys, surinkti per 20 gydymo EKF metų, rodo, jog metodas yra saugus ir gerai toleruojamas.

EXTRACORPOREAL PHOTOPHERESIS

EDITA GASIŪNIENĖ, BRIGITA ŠITKAUSKIENĖ
DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY
KAUNAS UNIVERSITY OF MEDICINE

Key words: extracorporeal photopheresis; cutaneous T-cell lymphoma, graft-versus-host disease, transplantation.

Summary. Extracorporeal photopheresis (ECP) is a technique that was developed > 20 years ago to treat erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma (CTCL). The technique involves removal of peripheral blood, separation of the buffy coat, and photoactivation with 8-methoxypsoralen and ultraviolet A irradiation before reinfusion of cells. Used alone or in combination with biological agents, ECP is a first-line treatment for CTCL. ECP has also shown promising efficacy in a number of other severe and difficult-to-treat conditions, including graft-versus-host disease, prevention and treatment of rejection in solid organ transplantation and Crohn disease. ECP is well tolerated, with no clinically side effects.

LITERATŪRA

- Knobler R, Barr ML, Couriel DR, Ferrara JLM, French LE, Jaksch P, Reinisch W, Rook AH, Schwarz Th, Greinix H. Extracorporeal photopheresis: Past, present, and future. *J Am Acad Dermatol* 2009;61:652-65.
- Scarisbrick J. Extracorporeal photopheresis: what is it and when should it be used? *Clinical and Experimental Dermatology* 2009;34:757-760.
- Hivelin M, Siemionow M, Grimbert Ph, Lantieri L. Extracorporeal photopheresis: From solid organs to face transplantation. *Transplant Immunology* 2009;21:117-128.
- Edelson R, Berger C, Gasparro F, Jegasothy B, Heald P, Wintroub B, Vonderheid E, Knobler R, Wolff K, Plewig G, McKiernan G, Christiansen I, Oster M, Honigsman H, Wilford H, Kokoschka E, Rehle T, Perez M, Stingl G, La Roche L. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma by extracorporeal photochemotherapy. *N Engl J Med* 1987;316:297-303.

Kiti literatūros šaltiniai redakcijoje (iš viso 18).