

CONTROVERSIAS EN DERMATOLOGÍA

Fotoféresis extracorpórea en Dermatología

L. Pérez-Carmona^a, A. Harto-Castaño^a, E. Díez-Recio^b y P. Jaén-Olasolo^a

^aServicio de Dermatología. Hospital Ramón y Cajal. Universidad de Alcalá. Madrid. España.

^bServicio de Dermatología. Hospital Universitario de Guadalajara. Universidad de Alcalá. Guadalajara. España.

Resumen. La fotoquimioterapia extracorpórea o fotoféresis es una terapia inmunomoduladora que combina la leucoféresis con la fototerapia. Después de la separación de un plasma rico en leucocitos, se administra *ex vivo* un fotosensibilizante junto con radiación ultravioleta A y posteriormente se reinfunde en el paciente. El mecanismo de acción exacto de la fotoféresis no se conoce completamente, aunque se piensa que la inducción de apoptosis de linfocitos y la formación de células dendríticas desempeña un papel fundamental en el desarrollo de una respuesta inmunológica contra las células patógenas. Esta terapia se utilizó inicialmente para el tratamiento del linfoma cutáneo de células T. Desde entonces, basándose en su eficacia y seguridad, se ha empleado en múltiples patologías tanto cutáneas como no cutáneas, con resultados variables. Los distintos centros han utilizado diferentes criterios de selección de pacientes, pautas de tratamiento y protocolos de monitorización, lo que podría contribuir a la diferencia de resultados.

Palabras clave: fotoféresis, fotoquimioterapia, extracorpórea, tratamiento.

EXTRACORPOREAL PHOTOPHERESIS IN DERMATOLOGY

Abstract. Extracorporeal photochemotherapy or photopheresis is an immunomodulatory therapy that combines leukapheresis with phototherapy. Blood from the patient is processed to give a leukocyte-rich plasma, which is then treated *ex vivo* with a photosensitizer and ultraviolet A radiation before reinfusion back into the patient. The exact mechanism of action of photopheresis has not been fully elucidated although it is thought that induction of leukocyte apoptosis and formation of dendritic cells is essential for the development of an immune response to pathogenic cells. Extracorporeal photopheresis was initially used for treating cutaneous T-cell lymphoma. Since then, in view of its efficacy and safety, it has been used in a number of cutaneous and noncutaneous diseases with uneven results, which can in part be explained by the different patient selection criteria, therapy regimens, and follow-up protocols used in different hospitals.

Key words: photopheresis, photochemotherapy, extracorporeal, treatment.

Introducción

La fotoquimioterapia extracorpórea (FQEC) o fotoféresis es una modalidad terapéutica utilizada en el tratamiento de los trastornos neoplásicos o autorreactivos causados por clones aberrantes de linfocitos T, y que combina aspectos de la leucoféresis y la fototerapia tradicional. En 1987, Edelson et al publicaron el primer trabajo que demostraba

la eficacia de esta técnica en el tratamiento de linfoma cutáneo de células T (LCCT)¹. Desde entonces, basándose en su eficacia y seguridad, se ha utilizado en el tratamiento de múltiples patologías (tabla 1), con resultados variables. Dicha desigualdad de resultados, tanto entre distintas patologías como dentro de una misma entidad, ha creado polémica entre los grupos acerca de la efectividad del tratamiento. En este trabajo revisaremos el uso de esta terapia en la patología cutánea, indicando las entidades en las que se ha mostrado efectiva y aquellas en las que existen resultados contradictorios.

Correspondencia:
Lucía Pérez Carmona.
Servicio de Dermatología.
Hospital Ramón y Cajal.
Carretera de Colmenar Viejo, km 9,100.
28034 Madrid. España.
lpcarmona@hotmail.com

Aceptado el 11 de febrero de 2009.

Procedimiento

La FQEC es una terapia inmunomoduladora que consiste en la exposición de las células sanguíneas periféricas mo-

Tabla 1. Patologías en las que se ha utilizado el tratamiento con fotoquimioterapia extracorpórea

<i>Cutáneas</i>
Linfoma cutáneo de células T
Enfermedad injerto contra huésped
Pénfigo
Penfigoide
Epidermólisis ampollosa adquirida
Psoriasis
Eccema atópico
Esclerosis sistémica
Lupus eritematoso sistémico
Lupus eritematoso discoide
Lupus eritematoso subagudo
Liquen plano
Escleromixedema
Escleredema
Dermatomiositis
Fascitis eosinofílica
Pitiriasis rubra pilaris
Urticaria solar
Dermopatía fibrosante nefrogénica
<i>No cutáneas</i>
Artritis de Lyme
Infección crónica por virus de la hepatitis C
Leucemia linfocítica crónica
Enfermedad inflamatoria intestinal
Rechazo de trasplante de órgano sólido
Diabetes mellitus tipo 1
Esclerosis múltiple
Artritis reumatoide
Artritis psoriásica

nonucleares a 8-metoxipsoraleno (8-MOP) fotoactivado, seguido de la reinfusión de las células tratadas. El proceso de realización de FQEC comprende tres estadios: leucoféresis, fotoactivación con 8-MOP/UVA y reinfusión. Este procedimiento dura aproximadamente unas 3-4 horas. El único sistema cerrado comercializado para la

terapia con FQEC es el sistema UVAR XTS (Therakos). Durante la fase de leucoféresis se extrae la sangre del paciente, que es centrifugada para obtener el leucoconcentrado, porción que extrae el dispositivo para el tratamiento. Para la fotoactivación, inicialmente se utilizaba 8-MOP administrado por vía oral, pero tenía efectos secundarios gastrointestinales y además mostraba una absorción errática. Por ello, se sustituyó por una solución de 8-MOP (Uvadex®, Therakos) que se administra directamente en la bolsa que contiene el leucoconcentrado, evitando así los efectos indeseables de su administración sistémica y obteniendo unas concentraciones estables y predecibles. La molécula 8-MOP entra rápidamente en las células y sus núcleos, y al exponerse a la radiación UVA (1-2 J/cm²) se activa convirtiéndose en una molécula altamente reactiva, capaz de formar uniones covalentes con las bases pirimídicas del ADN, intercalándose dentro del mismo y produciendo su ruptura^{2,3}.

Mecanismo de acción de la fotoquimioterapia extracorpórea

El mecanismo de acción de la FQEC no se conoce completamente. Se han propuesto dos sucesos fundamentales para explicarlo:

Apoptosis de células T

Los linfocitos autorreactivos y tumorales son más sensibles al efecto del psoraleno activado por UVA, que interacciona con la cadena de ADN nuclear, ADN de membrana, con las proteínas y con los lípidos, produciendo la muerte por apoptosis. Estas células apoptóticas son reintroducidas en el paciente, donde son fagocitadas por células presentadoras de antígeno (CPA) que activan a las células T citotóxicas, produciendo una respuesta anticlonotípica³⁻⁷.

Células dendríticas

Las células dendríticas (CD) (derivadas de los monocitos sanguíneos) son las CPA más eficientes, presentando un papel central en el inicio y el control de la respuesta inmune. Tras el tratamiento con FQEC, los monocitos sanguíneos se muestran resistentes al estímulo apoptótico⁸ y, por la adherencia temporal de los mismos a la superficie de plástico del equipo de FQEC⁹, se estimula su diferenciación hacia CD inmaduras¹⁰. En presencia de estímulos patógenos (o de células de Sézary), las CD se transforman en maduras. Estas presentan los antígenos tumorales a los linfocitos T CD8 citotóxicos, iniciándose una respuesta antitumoral¹¹.

Los pacientes con LCCT tienen una disminución en la relación Th1/Th2 con una respuesta Th2 aumentada^{12,13}. Parece ser que la FQEC estimularía la respuesta Th1 en estos pacientes favoreciendo la normalización de la relación Th1/Th2 y el inicio de la respuesta citotóxica. Recientemente se ha desarrollado una forma modificada de FQEC para el tratamiento de LCCT llamada «transinmunización», en la que las células mononucleares son incubadas durante la noche (lo que produce mayor maduración de CD), reinfundiéndose al paciente al día siguiente¹⁴. Esta técnica podría ser efectiva en pacientes en los que había fallado el tratamiento con FQEC estándar¹⁵.

En pacientes con enfermedad injerto contra huésped (EICH) o enfermedades autoinmunes predomina la respuesta Th1. En estos pacientes, la ausencia de moléculas coestimuladoras mantendría a la CD en estado inmaduro¹⁰. Estas CD inmaduras producen una gran cantidad de interleuquina 10 (IL-10), que tiene un efecto antiinflamatorio e inmunosupresor. Además son altamente eficientes en fagocitar linfocitos apoptóticos sin estimulación de linfocitos T citotóxicos, produciéndose células T reguladoras CD4+ CD25+, que inhiben selectivamente el desarrollo de EICH¹⁶. Se produce un cambio en el perfil de citocinas, a favor de la respuesta Th2, restableciéndose el cociente Th1/Th2¹⁷.

En resumen, se piensa que la acción de la FQEC sobre distintas enfermedades dependería de la formación de CD y su estado de maduración, dependiendo dicho estado de la presencia o ausencia de señales de maduración en el paciente.

Efectos adversos

La mayoría de los estudios destaca el perfil de seguridad de la FQEC. Los efectos adversos más comunes son esporádicos y suelen consistir en cefalea, náuseas (normalmente secundarias al psoraleno oral, mucho menos frecuentes desde la administración de Uvadex®), fiebre y dolores musculares. Otros efectos adversos incluyen cuadros de hipotensión, exacerbación de las lesiones cutáneas tras el tratamiento, síncope vasovagal, septicemia e infecciones cutáneas en el punto de inyección. Hay que destacar que no se trata de una terapia inmunosupresora, no habiéndose observado un aumento de incidencia de infecciones oportunistas ni de neoplasias¹⁸⁻²¹. En nuestros pacientes la FQEC fue bien tolerada, con una incidencia baja de efectos adversos. Los más frecuentes fueron cefalea, náuseas (cuando se utilizaba psoraleno oral) y episodios hipotensivos. En dos pacientes con EICH aparecieron cuadros de septicemia secundarios a infección de catéter central. No se observó un aumento del número de infecciones, ni neoplasias, ni alteraciones analíticas^{3,18}.

Trastornos cutáneos tratados con fotoquimioterapia extracorpórea

Linfoma cutáneo de células T

Los LCCT son un grupo de enfermedades linfoproliferativas caracterizado por la expansión clonal de células T que invaden de forma preferente la piel. Con el tiempo puede aparecer invasión de los ganglios linfáticos, sangre periférica y vísceras. Se han utilizado múltiples tratamientos para el manejo de las distintas fases de la enfermedad, con resultados variables²².

Basándose en la eficacia de la fototerapia en el LCCT, Edelson et al desarrollaron en 1987 la FQEC, sistema que utilizaron para el tratamiento de pacientes con LCCT en fase eritrodérmica, obteniendo una tasa de respuesta del 73%¹. Desde entonces, múltiples autores han destacado la eficacia de dicho tratamiento en esta patología. Recientemente Scarisbrick et al revisaron los trabajos publicados acerca del tratamiento del LCCT con FQEC²¹. Se analizaron 30 estudios que abarcaban a 689 pacientes, con una media de respuesta del 63%, con un 20% de respuestas completas, siendo mejores los resultados en pacientes con LCCT en fase eritrodérmica²¹.

En la mayoría de los casos la pauta de tratamiento coincide con la del trabajo de Edelson et al¹ de tratamiento en dos días consecutivos a intervalos mensuales. Zic et al afirman que la respuesta temprana dentro de los 6-8 meses de tratamiento tiene una sensibilidad del 100% y una especificidad del 90% como predictor de un resultado favorable a largo plazo²³. Así, los pacientes que no hayan respondido a la FQEC después de los 6 meses probablemente no tendrán una respuesta duradera al tratamiento²³. Ciertos factores se han indicado repetidamente como predictores de buena respuesta al tratamiento con FQEC (tabla 2)²⁴⁻²⁷.

Tabla 2. Factores predictores de buena respuesta de pacientes con linfoma cutáneo de células T tratados con fotoféresis

Eritrodermia
Menos de dos años desde el diagnóstico
Recuento de leucocitos menor de 20.000
Presencia de 10-20% de células de Sézary circulantes
Ausencia de adenopatías palpables
Ausencia de afectación visceral
Ausencia de quimioterapia intensiva previa
Alta tasa de CD8 en sangre periférica

Algunos autores sugieren que la FQEC podría aumentar la supervivencia de los pacientes, con medias de entre 60 y 100 meses^{23,28,29} frente a los 30-60 meses de los controles históricos, aunque no existen estudios aleatorizados que apoyen esta observación. Wollina et al obtuvieron una supervivencia algo menor (26 meses) en un grupo de pacientes con LCCT en estadio IIA y IIB³⁰. En un estudio comparativo, no aleatorizado, retrospectivo, se obtuvo una supervivencia mayor en pacientes con síndrome de Sézary tratados con FQEC frente a pacientes no tratados, aunque los resultados no fueron estadísticamente significativos³¹.

Para mejorar la respuesta a la FQEC, en varios trabajos se ha utilizado tratamiento combinado con otros agentes^{28,30,32,33}. Suchin et al, en un estudio retrospectivo, obtuvieron tasas de respuesta y supervivencia media mayores en un grupo de pacientes que recibían terapia combinada con FQEC e interferón alfa (IFN- α), retinoides sistémicos o sargramostim, en comparación con otro grupo que recibía FQEC en monoterapia, aunque los resultados no eran estadísticamente significativos y el estudio era heterogéneo ya que se utilizó combinación de uno o más fármacos durante tiempos variables³². Duvic et al también hallaron respuestas levemente mayores en un estudio similar³³. Sin embargo, Zic et al revisaron 19 series de pacientes publicadas desde 1987 hasta 2001, encontrando tasas de respuesta muy similares entre los pacientes tratados con monoterapia

(respuesta global 55,5%) y los pacientes tratados con terapia combinada (respuesta global 55,8%)³⁴.

La mayoría de los trabajos evalúa la respuesta en pacientes con LCCT en fases avanzadas, existiendo pocos estudios que se centren en la eficacia en fases tempranas de la enfermedad. Recientemente, Miller et al revisaron 16 trabajos que incluían a 124 pacientes con LCCT en fases iniciales, que fueron tratados con FQEC. Observaron una tasa de respuesta del 33-88% en pacientes tratados con monoterapia, que era similar a la de aquellos en los que se utilizaba terapia combinada (50-60%)³⁵. Sin embargo, Child et al, en un estudio aleatorizado cruzado, observaron que el tratamiento con PUVA durante tres meses fue significativamente más efectivo en la producción de respuestas completas que el tratamiento con FQEC durante 6 meses³⁶.

En nuestro centro hemos tratado a un total de 14 pacientes con LCCT con un mínimo de 6 ciclos de tratamiento (tabla 3). Se realizaron ciclos de tratamiento en dos días consecutivos con periodicidad mensual. Para evaluar la afectación cutánea se utilizó el sistema de puntuación de Edelson et al¹⁹. Se consideraron pacientes respondedores aquellos que mejoraron más de un 25% en el grado de afectación cutánea, definiéndose la respuesta completa como ausencia de afectación cutánea, linfadenopática o sanguínea por LCCT. Para comparar variables se utilizó la prueba exacta de Fisher y la «t» de Student. En 7 de los pacientes (50%) se obtuvo respuesta en los primeros 6 ci-

Tabla 3. Pacientes con linfoma cutáneo de células T tratados con fotoquimioterapia extracorpórea en nuestro centro

		Estadio	Tiempo desde diagnóstico	Ciclos	Respuesta	Terapia asociada
1	Mujer 30 años	SS	15 meses	78	RP	IFN, Bex
2	Varón 40 años	SS	3 años	37	RP	Clor, Pred
3	Mujer 79 años	SS	2 años	25	RP	Pred
4	Mujer 48 años	SS	4 años	35	Empeoramiento	Pred, IFN, Bex, Mtx
5	Varón 70 años	SS	4 años	8	No mejoría	–
6	Mujer 64 años	SS	3 años	18	RP	IFN, Mtx, Pred
7	Varón 67 años	SS	2 años	24	Empeoramiento	Acitr, Met, Clor
8	Varón 67 años	SS	1 año	6	RP	–
9	Varón 36 años	SS	8 años	73	RC	–
10	Mujer 57 años	SS	6 años	15	Empeoramiento	–
11	Varón 67 años	IA	30 meses	10	No mejoría	–
12	Mujer 50 años	IB	7 años	10	No mejoría	–
13	Mujer 37 años	IIB	6 años	38	Empeoramiento	IFN, Bex, Mtx, Pred
14	Varón 73 años	IB	14 meses	18	RP hasta ciclo 10. Progresión hacia SS	–

Acitr: acitretino; Bex: bexaroteno; Clor: clorambucil; IFN: interferón; Mtx: metotrexato; Pred: prednisona; RC: remisión completa; RP: remisión parcial; SS: síndrome de Sézary.

culos de tratamiento (esta respuesta fue completa solamente en uno de ellos), con estabilidad o progresión de la enfermedad en los otros 7 pacientes (50%). Se obtuvo mayor número de respuestas (60% frente a 25%) en pacientes eritrodérmicos (todos ellos con síndrome de Sézary). Cuatro de los pacientes respondedores (50%) obtuvieron una respuesta a largo plazo durante más de 24 ciclos. No hubo diferencias entre respondedores y no respondedores en cuanto a variables analíticas, edad, sexo e intervalo entre el diagnóstico y el inicio del tratamiento con FQEC. Se trataron 10 pacientes con síndrome de Sézary, definido como eritrodermia con hallazgos histopatológicos de LCCT en biopsia cutánea, linfadenopatías periféricas y más de un 5% de células de Sézary circulantes. En dichos pacientes se produjo respuesta en el 60%, siendo una de ellas completa. La afectación histopatológica de la médula ósea fue más frecuente en pacientes con síndrome de Sézary no respondedores (100%) que en respondedores (33%), y se asoció con una supervivencia más baja³⁷. La supervivencia media de los pacientes con síndrome de Sézary en nuestra serie fue de 47 meses, siendo mayor en respondedores (80 meses) que en no respondedores (30 meses) ($p < 0,05$)³⁷. Se trató a tres pacientes en fases iniciales (11, 12 y 14) y se obtuvo respuesta en solo uno de ellos, aunque esta no fue sostenida, evolucionando a una fase más avanzada de la enfermedad después de 10 ciclos. En cuanto a la respuesta global, nuestros resultados son similares a los de otros autores, consiguiendo, al igual que ellos, respuestas levemente mayores en pacientes eritrodérmicos (tabla 4).

Con nuestros datos y los recogidos en la literatura, podemos afirmar que la FQEC se ha mostrado efectiva en el tratamiento del LCCT con tasas de respuesta variables, pero que parecen ser mayores en las formas eritrodérmicas.

Las distintas tasas de respuesta entre los estudios podrían deberse a diferencias en la selección de los pacientes, el estadio de la enfermedad, el tratamiento previo, el protocolo de FQEC, la duración de la FQEC y la definición de lo que se considera respuesta. Parece que la FQEC podría aumentar la supervivencia de los pacientes, y así lo apoyan también nuestros datos. No obstante, el efecto de la FQEC sobre la supervivencia de los pacientes con LCCT no se ha establecido claramente, ya que no existen estudios prospectivos y comparativos que evalúen este dato. En las fases iniciales del LCCT nuestros resultados han sido poco satisfactorios. Creemos que en la mayoría de estos casos sería aconsejable utilizar otras terapias, dada la falta de estudios controlados, el elevado coste del procedimiento y la existencia de otros tratamientos efectivos.

Enfermedad injerto contra huésped

La EICH es un síndrome clínico que se observa generalmente como secuela del trasplante de médula ósea alogénica. La EICH se divide en EICH aguda (aparece en los primeros 100 días postrasplante) y EICH crónica (aparece después del día 100). La fisiopatología de la EICH se conoce pobremente. Hay evidencias que sugieren que la EICH crónica es un síndrome autoinmune-*like* que está modulado por células B, además de por células T³⁷. El tratamiento actual para la EICH está basado en la terapia inmunosupresora con corticoides y otros agentes, aunque los efectos tóxicos limitan su uso³. La FQEC es un tratamiento inmunomodulador de segunda línea, que podría ser considerado en estos pacientes con una buena tolerabilidad y mínima toxicidad.

Tabla 4. Principales estudios sobre el tratamiento del linfoma cutáneo de células T con fotoquimioterapia extracorpórea

Estudio	Pacientes	Respuesta global	Respuesta completa	Respuesta parcial
Edelson, 1987 ¹	37 (29 eritrodérmicos)	73% 83%	24%	49%
Duvic, 1996 ⁸⁸	34 (28 eritrodérmicos)	50%	18%	32%
Vonderheid, 1998 ²⁴	36 (29 eritrodérmicos)	33% 31%	14% 10%	19% 21%
Fritz, 1999 ⁸⁹	17	70%	0%	70%
Bisaccia, 2000 ⁹⁰	37	54%	13%	41%
Crovetti, 2000 ⁹¹	30 (9 eritrodérmicos)	73% 66%	33% 33%	40% 33%
Suchin, 2002 ³²	47	79%	26%	53%
Experiencia personal	14 (10 eritrodérmicos)	50% 60%	7% 10%	43% 50%

EICH crónica

Existen pocos parámetros de laboratorio para evaluar la actividad de la EICH crónica, y no hay criterio para definir cuándo existe una respuesta clínica. En la mayoría de los trabajos no está definida, y otros consideran respuesta cuando hay una reducción mayor del 25 % de la afectación basal. Esto hace que sea muy difícil la comparación entre estudios. Aun así, los estudios con FQEC consistentemente informan las mejores respuestas en la piel, mucosas e hígado. La experiencia en otras manifestaciones como el pulmón, los efectos neuromusculares y la trombocitopenia es limitada, pero se han documentado efectos positivos³⁸⁻⁴³. La reducción en la inmunosupresión concomitante también se ha propuesto por algunos autores como factor evaluador de la respuesta al tratamiento^{40,42,43}.

Scarbrick et al revisaron los estudios acerca de la efectividad de la FQEC en el tratamiento de la EICH crónica. En total estudiaron 23 trabajos que englobaban 521 pacientes. La tasa de respuesta cutánea media fue del 68 %, en hígado fue del 63 %, en la mucosa del 63 %, en pulmón del 46 % y en cuanto a la afectación gastrointestinal, se observó una respuesta media del 29 %²¹. Kano et al realizaron una revisión de los casos publicados de EICH crónica tratada con FQEC en la edad pediátrica (10 estudios con un total de 54 casos). Se observó mejoría en la clínica cutánea en el 75 %, en la clínica hepática en el 81 % y en la afectación pulmonar en el 0,6 %. Los autores recomiendan el empleo de la FQEC de forma precoz y como segunda línea de tratamiento en la edad pediátrica⁴³.

La pauta de tratamiento idónea no está establecida. Habitualmente se realiza el tratamiento en dos días consecutivos cada 2-3 semanas, y reducción a intervalos mensuales cuando se produce respuesta. Parece ser que la pauta de tratamiento de dos ciclos semanales no es más efectiva que los dos ciclos bisemanales⁴⁴. La duración óptima del tratamiento tampoco está clara. La mayoría de los autores recomienda un mínimo de 6 meses⁴².

Varios trabajos indican un aumento de la supervivencia en los pacientes que han respondido al tratamiento con FQEC en comparación con los no respondedores^{40,42}, aunque se trata de estudios retrospectivos, no aleatorizados, sin que exista suficiente evidencia para afirmar dicha mejoría.

No se han descrito otros parámetros clínicos, históricos o de laboratorio que puedan predecir qué pacientes presumiblemente responderán a FQEC⁴⁴. Los investigadores han sugerido que las mejores respuestas ocurren cuando la FQEC se inicia tan pronto como sea posible en el curso de la enfermedad, antes de que haya ocurrido un daño grave en los tejidos, y en pacientes que han recibido pocos fármacos inmunosupresores³⁹. La mayoría recomienda su empleo en forma temprana tras el fracaso de la primera línea de terapia inmunosupresora.

Nuestra experiencia se basa en el tratamiento de 10 casos de EICH crónica durante un mínimo de 6 ciclos (tabla 5). Los pacientes habían recibido tratamiento inmunosupresor previo, con pobre respuesta al mismo. Se puntuó el grado de extensión cutánea o mucosa como leve (afectación del 0-33 % de superficie cutánea o mucosa), moderada (afectación del 34-66 %) o grave (afectación del 67-100 %). En cuanto al grado de induración cutánea, se

Tabla 5. Pacientes con enfermedad injerto contra huésped crónica tratados con fotoquimioterapia extracorpórea en nuestro centro

	<i>Afectación; tiempo desde diagnóstico</i>	<i>Pauta</i>	<i>Ciclos</i>	<i>Respuesta</i>	<i>Disminución del tratamiento asociado</i>
1	Cutánea E; 6 meses	Bisemanal	15	RP moderada	No
2	Cutánea E; 5 meses	Bisemanal	34	RP moderada	Sí
3	Mucosa, cutánea L, pulmonar; 10 meses	Mensual	29	RC mucosa. Piel: estable. Pulmón: estable	No
4	Cutánea E; 3 meses	Mensual	19	RP moderada	Sí (suspensión ciclo 5)
5	Cutánea E, pulmonar; 36 meses	Mensual	9	Piel: estable. Pulmón: estable	Sí (suspensión ciclo 6)
6	Cutánea E; 12 meses	Mensual	6	RP leve	No
7	Cutánea E; 36 meses	Mensual	7	Estable	Sí
8	Cutánea E; 36 meses	Mensual	16	RP moderada	Sí
9	Mucosa, cutánea L, hepática; 14 meses	Mensual	8	Mucosa: RP moderada. Piel: RP moderada. Hígado: RP leve	Sin tratamiento asociado
10	Cutánea E; 20 meses	Mensual	10	RP leve	Sí

E: esclerodermiforme; L: liquenoide; RP: respuesta parcial; moderada: mejoría 51-75 %, leve: mejoría 25-50 %.

evaluaron 15 áreas cutáneas, empleando la escala de 0: ausencia, 1: leve, 2: moderado, 3: grave; se obtuvo una clasificación entre 0 y 45 (leve: 0-15, moderado: 16-30, grave: 31-45). Se consideró respuesta parcial como una mejoría de al menos el 25% con respecto a la afectación basal del paciente. Desde el punto de vista cutáneo, 7 pacientes (70%) mostraron mejoría clínica parcial, dos permanecieron estables (20%) y uno empeoró durante el tratamiento (10%). La afectación de la mucosa oral mostró mejoría en los dos pacientes afectos, uno de ellos con respuesta parcial y el otro con respuesta completa. El único caso de afectación hepática mostró una mejoría menor del 50%³ y no hubo respuesta en los casos de afectación pulmonar. En 5 de los pacientes respondedores (71%) se consiguió la disminución del tratamiento inmunosupresor asociado, llegando a la suspensión en tres pacientes y uno de ellos continuó estable sin tratamiento un año después del alta de FQEC⁴⁵.

Consideramos que la tasa de respuesta obtenida en nuestros pacientes es similar a la encontrada en los principales estudios (tabla 6), con un 70% de mejoría parcial, aunque no se consiguió ninguna remisión completa. La afectación mucosa también mostró una mejoría similar a la descrita anteriormente, con respuesta en el 100% de los pacientes, siendo una de ellas completa. En cuanto a la afectación visceral, parece que la respuesta es algo menor que en los estudios previos. Optamos por una pauta de tratamiento con periodicidad mensual en 8 de los pacientes, realizando tratamiento bisemanal en los otros dos. Estos dos pacientes obtuvieron mejorías parciales moderadas, obteniéndose respuesta similar solamente en dos de los 6 pacientes tratados con la pauta mensual. Consideramos, por tanto, que intervalos más cortos podrían mejorar la respuesta, aunque el número de pacientes es muy bajo para

obtener conclusiones, debiendo realizarse estudios comparativos para clarificar este punto.

En la actualidad parece haber suficiente evidencia clínica de la utilidad de la FQEC en el tratamiento de la EICH. Sin embargo, hay diferencias de resultados entre los estudios que podrían ser debidas a la falta de consenso en lo que se considera respuesta clínica, la terapia asociada, la pauta de tratamiento con FQEC y la duración del mismo. En conclusión, la respuesta clínica se muestra mayor en la afectación mucocutánea y existe una mayor respuesta cuando el tratamiento se instaura de forma precoz, lo que permite, además, la reducción de la terapia inmunosupresora asociada en un porcentaje elevado de pacientes (en nuestro caso, un 50%).

EICH aguda

El tratamiento clásico de la EICH aguda está basado en la utilización de corticoides sistémicos. Sin embargo, no existe un tratamiento estandarizado para pacientes con EICH aguda corticorresistente⁴⁶. Se han publicado pocos casos de pacientes con EICH aguda tratados con FQEC. La mayoría de los estudios ha informado altas tasas de respuesta en la clínica cutánea, con tasas de respuesta algo menores en la afectación hepática y gastrointestinal^{42,47-49}. McKenna et al en 2005 revisaron los casos de EICH aguda tratada con FQEC que se habían publicado y encontraron tasas de respuesta del 58% en la afectación cutánea y del 40% en la hepática²⁴. Greinix et al trataron a 59 pacientes con EICH aguda y obtuvieron un 82% de respuesta en la afectación cutánea, un 61% en la hepática y un 61% en la gastrointestinal⁴⁸. Un grado bajo de EICH al inicio del tratamiento, la falta de afectación gastrointestinal y el inicio tardío de la medicación esteroidea tras el trasplante se mostraron

Tabla 6. Principales estudios sobre el tratamiento de enfermedad injerto contra huésped crónica con fotoquimioterapia extracorpórea

Estudio	N.º	Pauta	Piel	Mucosa	Pulmón	Hígado
Roseti et al 1996 ⁹²	83	Cada 3 semanas	43% RP, 29% estables	20%	40%	33%
Salvaneschi 2001 ⁹³	23	No conocida	70%	—	—	—
Apisarnthanarax 2003 ⁹⁴	32	Media de 6 sesiones por mes	22 RC, 34% RP, 64% ahorro CE	—	20% RC, 14% RP	—
Messina 2003 ⁴²	44	Variable	55% RP, 29% estable	—	30% RC, 14% RP	33% RC, 14% RP
Foss 2005 ⁴⁴	25	Bisemanal	80%	24%	—	—
Perseghin 2007 ⁹⁵	25	19 tratamientos	80%	—	—	—
Experiencia personal	10	Bisemanal o mensual	70% RP, 20% estable	50% RC, 50% RP	0%	100% RP

CE: corticoides; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial.

como factores que favorecían la completa resolución por FQEC. Estos autores insisten en la importancia de un tratamiento intensificado, con mejores tasas de respuesta cuando se realizaba a intervalos semanales, en comparación con intervalos bisemanales⁴⁸.

Por tanto, la FQEC se muestra como tratamiento efectivo de la EICH aguda, sobre todo en la clínica cutánea y en pacientes con un grado bajo de EICH y pocos órganos afectados^{21,48}.

Esclerosis sistémica y morfea

La esclerosis sistémica (ES) quizá es la patología en la que existen más controversias en cuanto a la efectividad del tratamiento con FQEC. Rook et al fueron los primeros en emplear la FQEC en el tratamiento de esta patología⁵⁰. Realizaron un estudio durante 10 meses comparando pacientes tratados con FQEC con otros tratados con D-penicilamina, y obtuvieron un número significativamente mayor de pacientes en el grupo de la FQEC (69 frente a 50%) que habían experimentado una mejoría mayor o igual al 15% desde los valores cutáneos basales⁵¹. Este estudio fue criticado por Trentham et al, que indican que hay

varios datos que podrían condicionar los resultados del estudio⁵². Zachariae et al estudiaron a 8 pacientes con evolución inferior a tres años y llegaron a la conclusión de que la FQEC en el tratamiento de formas progresivas graves de ES puede no ser suficiente como monoterapia y que debería tratarse con inmunosupresores^{53,54}. Otros autores tampoco encuentran resultados favorables en el tratamiento de la ES⁵⁵⁻⁵⁷.

Sin embargo, varios estudios y casos aislados encuentran mejoría de la ES tratada con FQEC⁵⁸⁻⁶⁰. Di Spaltro et al trataron a 9 pacientes con ES progresiva de menos de 4 años de evolución. Se observó una disminución significativa en el grado de induración cutánea, el número de úlceras cutáneas, el fenómeno de Raynaud, las artromialgias y la presencia de disnea o disfagia. Sin embargo, la apertura oral, la función renal y los anticuerpos circulantes no experimentaron cambios de relevancia⁵⁸. Knobler et al realizaron un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en el que se incluían 64 pacientes con ES de menos de dos años de evolución. Los autores encontraron diferencias significativas con mejoría cutánea y articular en comparación con los datos basales en el grupo que recibió FQEC durante 12 meses, sin encontrarla en el grupo que no recibía tratamiento⁶⁰.

Nosotros hemos tratado con FQEC a 6 pacientes con ES durante un mínimo de 6 ciclos de terapia mensual. Para la evaluación clínica de los pacientes se valoraron los parámetros recogidos en la tabla 7. Se consideró la mejoría significativa como la disminución igual o superior al 35% en los valores basales. Todos los pacientes presentaron una mejoría clínica en los parámetros de la induración cutánea, el índice funcional, el número de úlceras, la presencia de sintomatología osteomuscular y la calidad de vida. No se obtuvieron resultados en cuanto a la afectación visceral (incluso progresó en tres pacientes), en los episodios de Raynaud ni en las muestras de biopsia cutánea^{3,18}. Con nuestros resultados (similares a los del trabajo de Di Spaltro⁵⁸) y los publicados hasta el momento, parece que el tratamiento resulta más eficaz, fundamentalmente en cuanto a disminución de la induración cutánea, en las formas de ES de evolución más corta^{58,59}, sin que, al menos a corto plazo, ejerza efecto sobre la afectación visceral^{56,58}. Creemos que la selección de los pacientes debería ser muy rigurosa. En este sentido, los pacientes con formas clínicas de inicio reciente (menor de dos años), progresivas, sin afectación visceral, y aquellos que presenten en sangre periférica una población T clonal⁶¹, serían los candidatos idóneos.

En cuanto a la esclerodermia localizada, hay muy pocos casos publicados. Zacharie et al trataron con FQEC en monoterapia a un paciente con morfea grave limitada con remisión parcial del cuadro⁵³. Criber et al trataron con FQEC en monoterapia a dos pacientes con morfea grave, con mejoría en uno de ellos y estabilidad en el otro⁵⁵.

Tabla 7. Evaluación clínica en pacientes con esclerosis sistémica

Grado de induración cutánea	Palpación pinzamiento de 10 áreas: 0: piel normal 1: induración leve 2: induración moderada 3: induración grave
Apertura oral	Distancia en mm entre los incisivos medios
Índice de flexión	Distancia en mm entre el pulpejo del tercer dedo y la palma
Número de úlceras cutáneas	0: no úlceras 1: 1-3 úlceras 2: 3-5 úlceras 3: más de 5 úlceras
Gravedad del fenómeno de Raynaud	0: Ausente 1: Leve 2: Moderado 3: Grave
Sintomatología osteomuscular (artromialgias)	0: Ausente 1: Leve 2: Moderado 3: Grave
Índices funcionales: valoración de varias actividades diarias	0: Sin dificultad 1: Limitación ligera 2: Limitación grave 3: Incapacidad para realizarla

Las dos pacientes con esclerodermia localizada que incluimos para terapia con FQEC en nuestro estudio tenían una evolución de 5 y 8 años. Se observó una estabilización del cuadro sin progresión en una paciente tras 12 ciclos de tratamiento³. En la otra paciente se obtuvo una respuesta parcial leve en la induración cutánea tras 10 ciclos de tratamiento, pero con una mejoría subjetiva significativa en la calidad de vida. La escasa respuesta obtenida en nuestras pacientes podría ser debida a que presentaban un cuadro de larga evolución antes de iniciar el tratamiento, que es un factor de mal pronóstico. Según los datos publicados y los obtenidos en nuestras pacientes, consideramos que no existe evidencia para recomendar el tratamiento con FQEC en casos de esclerodermia localizada.

Dermatitis atópica

Prinz et al fueron los primeros en emplear la FQEC en dermatitis atópica (DA) grave, eritrodérmica, resistente a tratamiento. Tras el tratamiento satisfactorio de tres pacientes⁶² realizaron un ensayo clínico abierto con 14 pacientes. Observaron mejoría clínica en el 71,4% de ellos y falta de respuesta en el 28,6%⁶³. Radenhausen et al trataron a 35 pacientes, con respuestas favorables en el 70% de ellos⁶⁴. Estos resultados coinciden con los de los estudios previos, observándose en algunos de estos trabajos disminución de la IgE en los pacientes respondedores^{65,66}.

Nuestra experiencia se basa en un caso de DA grave de 22 años de evolución que no había respondido a múltiples tratamientos tópicos y sistémicos. Se realizaron 12 ciclos de tratamiento mensual sin objetivarse mejoría ni reducción en las cifras de IgE³. Nuestro resultado, por tanto, contrasta con la mayoría de los estudios publicados, que muestran la FQEC como un tratamiento eficaz para la DA recalcitrante resistente a otros tratamientos.

Liquen plano (tipo erosivo crónico)

El primer estudio con FQEC para el liquen plano erosivo crónico (LPEC) fue realizado por Becherel et al. Trataron con FQEC en monoterapia a 7 pacientes con LPEC resistente a múltiples tratamientos. Tras una media de 13 sesiones se observó remisión completa de los 7 pacientes⁶⁷. Guyot et al⁶⁸ trataron a 12 pacientes con LPEC con una pauta similar a la del trabajo de Becherel. Se observó remisión completa en 9 pacientes y remisión parcial en los otros tres. Tras suspender, en 11 de los pacientes recidivaron las lesiones, volviendo a desaparecer o a experimentar remisión parcial al reintroducir el tratamiento con FQEC⁶⁸.

En nuestro centro hemos tratado a una paciente de 46 años con un LPEC grave de 4 años de evolución, que

respondía bien a corticoides, pero recidivaba al disminuir la dosis. La paciente presentaba un cuadro con afectación importante, se alcanzó un grado leve tras 19 ciclos de tratamiento mensual, y se consiguió disminuir la dosis de esteroides hasta una dosis mínima que no se había logrado previamente sin exacerbación de la enfermedad³.

Así, parece ser que la FQEC se presenta como una opción terapéutica efectiva y segura en el tratamiento del LPEC resistente a otros tratamientos.

Pénfigo

Desde que en el año 1989 se empleó la FQEC para el tratamiento del pénfigo, se han publicado varios casos, la mayoría de pénfigo vulgar (PV), con buenos resultados⁶⁹⁻⁷⁴. Rook et al estudiaron a 4 pacientes con PV grave (que no habían respondido a corticoides ni azatioprina), empleando la FQEC cada tres semanas. Los autores observaron una remisión clínica de tres pacientes así como la suspensión de la terapia asociada en dos pacientes y la disminución de los títulos de anticuerpos circulantes⁶⁹. Otros autores han descrito respuestas igualmente favorables, con remisiones muy significativas o completas, en casos aislados o pequeñas series de casos de pacientes con PV tratado con FQEC. Los títulos de anticuerpos disminuyeron en algunos pacientes durante el tratamiento, aunque en otros no⁷⁰⁻⁷².

En cuanto al pénfigo foliáceo (PF), hay muy pocos casos descritos en la literatura. Licht-Mbalyohere et al trataron a un paciente con PF con FQEC cada dos semanas asociando esteroides sistémicos. El paciente presentó una mejoría clínica parcial, disminuyéndose la dosis de esteroides, pero con persistencia de la positividad de los autoanticuerpos circulantes⁷³. Wollina et al encontraron una respuesta similar con remisión parcial en el paciente con PF que trataron con FQEC, aunque en este paciente no se pudo disminuir la terapia asociada⁷².

Nosotros incluimos en tratamiento con FQEC a 6 pacientes, 5 de ellos con PV y uno con PF, que no habían respondido a corticoides sistémicos asociados o no a inmunosupresores. Para evaluar la extensión de la afectación cutánea se asignó el valor 100% a la que presentaban los pacientes al inicio del estudio, expresándose los cambios inducidos en la extensión de la misma como cambios porcentuales de dicho valor. Se realizó tratamiento cada 2-4 semanas. Se definió respuesta completa como la desaparición de todas las lesiones del paciente y respuesta parcial como la disminución mayor al 25% de las lesiones basales. La respuesta fue muy buena, con remisión completa en 4 pacientes (66%, uno de ellos con PF) y remisión parcial en los otros dos (33%), y permitió la disminución de la dosis de tratamiento asociado e incluso la suspensión en tres casos (50%), sin exacerbaciones. Los resultados obteni-

dos en el PV son similares a los casos publicados y en el caso de PF son superiores a los descritos previamente. En la mayoría de los casos la respuesta se correlacionaba con una disminución o desaparición de los autoanticuerpos. En los pacientes con PF publicados, la respuesta fue parcial, a diferencia de nuestro caso, que presentó respuesta completa, lo que permitió la supresión del tratamiento asociado^{3,18,74}.

A falta de estudios más amplios, controlados, nuestros resultados (al igual que los publicados previamente) sugieren que la FQEC podría resultar de utilidad, aunque con un coste económico elevado, como terapia adyuvante en los casos de pénfigo grave resistentes a otros tratamientos. Serían necesarios estudios clínicos controlados que evalúen la eficacia del tratamiento como monoterapia, ya que en los que existen hasta ahora siempre se utilizó en combinación con tratamiento inmunosupresor.

Otras patologías cutáneas tratadas con fotoquimioterapia extracorpórea

En la literatura se pueden encontrar múltiples patologías cutáneas en las que se ha probado el tratamiento con FQEC, además de las ya comentadas (tabla 1). La interpretación de los resultados es difícil ya que en la mayoría de los casos el tratamiento se administra a pacientes aislados, habitualmente en combinación con terapia inmunosupresora, dando lugar a respuestas parciales⁷⁵⁻⁸⁷, por lo que no se pueden obtener conclusiones acerca de la efectividad de la FQEC en estas entidades.

Conclusiones

La FQEC se ha utilizado para el tratamiento de múltiples entidades cutáneas desde su creación hace dos décadas. Se trata de una terapia segura, con pocos efectos secundarios, aunque de alto coste y disponible únicamente en algunos centros, lo que limita su uso y hace necesaria la búsqueda de datos clínicos o analíticos que ayuden a una selección adecuada de los pacientes que se beneficiarán de ella. Se ha mostrado efectiva, tanto en la literatura como en nuestro estudio, en el tratamiento del LCCT y la EICH, aunque consideramos que serían necesarios estudios más amplios y multicéntricos para definir la mejor pauta de tratamiento y establecer el papel de la terapia adyuvante. También se necesitarán más estudios para comprobar la efectividad real en el tratamiento de la ES, ya que existen resultados contradictorios en la literatura. Nuestros datos apoyan la efectividad del tratamiento en dicha patología, aunque creemos que el mayor beneficio se conseguiría fundamentalmente en la clínica cutánea en un grupo seleccionado de pacientes. Otras patologías donde parece ser efectiva son el PV, el LPEC y la DA, aunque hay pocos casos descritos, reser-

vándose esta terapia únicamente para los casos recalcitrantes que no responden a otras modalidades terapéuticas. Así, la FQEC se muestra como una modalidad terapéutica segura de segunda línea que podría utilizarse como alternativa en diversas patologías donde el tratamiento estándar no es efectivo o está contraindicado.

Conflicto de intereses

Declaramos no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Edelson RL. Photopheresis: a new therapeutic concept. *Yale J Biol Med.* 1989;62:565-77.
2. Edelson RL. Light-activated drugs. *Sci Am.* 1988;259:68-75.
3. Díez-Recio E. Fotoquimioterapia extracorpórea en enfermedades no linfoproliferativas. Director: Antonio Harto Castaño. Tesis doctoral. Universidad de Alcalá de Henares. Departamento de Medicina. 2004.
4. Yoo EK, Rook AH, Elenitsas R, Gasparro FP, Vowels BR. Apoptosis induction by ultraviolet light A and photochemotherapy in cutaneous T-cell lymphoma: relevance to mechanism of therapeutic action. *J Invest Dermatol.* 1996;108:235-42.
5. Heshmati F, Andreu G. Extracorporeal photochemotherapy: a historical perspective. *Transfus Apheresis Sci.* 2003;28:25-34.
6. French LE, Rook AH. T cell clonality and the effect of photopheresis in systemic sclerosis and graft versus host disease. *Transfus Apheresis Sci.* 2002;26:191-6.
7. Rook AH, Suchin KR, Kao DMF, Yoo EK, Macey WH, DeNardo BJ, et al. Photopheresis: clinical applications and mechanism of action. *J Invest Dermatol Symp Proc.* 1999;4:85-90.
8. Tambur AR, Ortegell JW, Morales A, Klingemann H, Gebel HM, Tharp MD. Extracorporeal photopheresis induces lymphocyte but not monocyte apoptosis. *Transplant Proc.* 2000;32:747-8.
9. Salskov-Iversen M, Berger CL. Rapid construction of dendritic cell vaccine through physical perturbation and apoptotic malignant T cell loading. *J Immune Based Ther Vaccines.* 2005;3:4.
10. Spisek R, Gasova Z, Bartunkova J. Maturation state of dendritic cells during the extracorporeal photopheresis and its relevance for the treatment of chronic graft-versus-host disease. *Transfusion.* 2006;46:55-65.
11. Berger CL. Induction of human tumor loaded dendritic cells. *Int J Cancer.* 2001;91:438-47.
12. Di Renzo M, Rubegni P, De Aloe G, Paulesu L, Pasqui AL, Andreassi L, et al. Extracorporeal photochemotherapy restores Th1/Th2 imbalance in patients with early stage cutaneous T-cell lymphoma. *Immunology.* 1997;92:99-103.
13. Rook AH, Kubin M, Cassin M, Vonderheid EC, Vowels BR, Wolfe JT, et al. Interleukin 12 reverses cytokine and immune abnormalities in Sezary Syndrome. *J Immunol.* 1995;154:1491-8.

14. Berger CL, Hanlon D, Kanada D, Girardi M, Edelson RL. Transimmunization, a novel approach for tumor immunotherapy. *Transfus Apher Sci.* 2002;26:205-16.
15. Giardi M, Berger CL, Wilson LD. Transimmunization for cutaneous T cell lymphoma: A phase I study. *Leuk Lymphoma.* 2006;47:1495-503.
16. Roncarolo MG, Gregori S, Battaglia M, Christensen IR, Thompson KR, Glusac EJ, et al. Interleukin-10-secreting type 1 regulatory T cells in rodents and humans. *Immunol Rev.* 2006;212:28-50.
17. Gorgun G, Miller KB, Foss FM. Immunologic mechanism of extracorporeal photochemotherapy in chronic graft-versus-host disease. *Blood.* 2002;100:941-7.
18. Azaña Defez JM. Nuevas aplicaciones de la fotoquimioterapia extracorpórea. Estudio clínico. Director: Antonio Ledo Pozueta. Tesis doctoral. Universidad de Alcalá de Henares. Facultad de Medicina. Departamento de Medicina. 1995.
19. Edelson R, Berger C, Gasparro F. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma by extracorporeal photochemotherapy: preliminary results. *N Engl J Med.* 1987;31:297-303.
20. Vowels BR, Berkson M, Cohen J. Extracorporeal photochemotherapy does not suppress T or B cell responses to novel or recall antigens. *J Invest Dermatol.* 1992;98:605.
21. Scarisbrick JJ, Taylor P, Holtick U, Makar Y, Douglas K, Berlin G, et al. U.K. consensus statement on the use of extracorporeal photopheresis for treatment of cutaneous T-cell lymphoma and chronic graft-versus-host disease. *Br J Dermatol.* 2008;158:659-78.
22. Gallardo F, Pujol RM. Diagnóstico y tratamiento de los linfomas cutáneos de células T primarios. *Actas Dermosifiliograf.* 2004;95:473-90.
23. Zic JA, Stricklin GP, Greer JP, Looks A, Stuhler A, Lange D. Long-term follow-up of cutaneous T-cell lymphoma patients treated with extracorporeal photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol.* 1996;35:935-45.
24. McKenna KE, Whittaker S, Rhodes LE, Taylor P, Lloyd J, Ibbotson S, et al. Evidence-based practice of photopheresis 1987-2001: a report of a workshop of the British Photodermatology Group and the U.K. Skin Lymphoma Group. *Br J Dermatol.* 2006;154:7-20.
25. Vonderheid EC, Zhang Q, Lessin SR, Polansky M, Abrams JT, Bigler RD, et al. Use of serum soluble interleukin-2 receptor levels to monitor the progression of cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol.* 1998;38:207-20.
26. De Misa RF, Azaña M, Harto A, Moreno R. Extracorporeal photochemotherapy for treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Actas Dermosifiliogr.* 1987;78 Suppl 1:7-69.
27. Evans AV, Wood BP, Scarisbrick JJ. Extracorporeal photopheresis in Sezary syndrome: hematologic parameters as predictors of response. *Blood.* 2001;98:1298-301.
28. Gottlieb SL, Wolfe JT, Fox FE, DeNardo BJ, Macey WH, Bromley PG, et al. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma with extracorporeal photopheresis monotherapy and in combination with recombinant interferon alfa: a 10 year experience at a single institution. *J Am Acad Dermatol.* 1996;35:946-57.
29. Jiang SB, Dietz SB, Kim M, Lim HW. Extracorporeal photochemotherapy for cutaneous T-cell lymphoma: a 9.7-year experience. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 1999;15:161-5.
30. Wollina U, Looks A, Meyer J, Knopf B, Koch HJ, Liebold K, et al. Treatment of stage II cutaneous T-cell lymphoma with interferon alfa-2a and extracorporeal photochemotherapy: a prospective controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2001;44:253-60.
31. Fraser-Andrews E, Seed P, Whittaker S, Russell-Jones R. Extracorporeal photopheresis in Sezary Syndrome. No significant effect in the survival of 44 patients with a peripheral blood T-cell clone. *Arch Dermatol.* 1998;134:1001-5.
32. Suchin KR, Cucchiara AJ, Gottlieb SL, Wolfe JT, DeNardo BJ, Macey WH, et al. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma with combined immunomodulatory therapy: a 14 year experience at a single institution. *Arch Dermatol.* 2002;138:1054-60.
33. Duvic M, Chiao N, Talpur R. Extracorporeal photopheresis for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *J Cutan Med Surg.* 2003;7:3-7.
34. Zic JA. The treatment of cutaneous T-cell lymphoma with photopheresis. *Dermatol Ther.* 2003;16:337-46.
35. Miller JD, Kirkland EB, Santo Domingo D, Scull H, Jekutis B, Dallas M, et al. Review of extracorporeal photopheresis in early-stage (IA, IB and IIA) cutaneous T-cell lymphoma. *Pothodermatol Photoimmunol Photomed.* 2007;23:163-71.
36. Child FJ, Mitchell TJ, Whittaker SJ, Scarisbrick JJ, Seed PT, Russell-Jones R. A randomized cross-over study to compare PUVA and extracorporeal photopheresis in the treatment of plaque stage (T2) mycosis fungoides. *Clin Ex Dermatol.* 2004;29:231-6.
37. De Misa R, Harto A, Azaña JM, Belmar P, Díez E, Ledo A. Photopheresis does not improve survival in Sezary syndrome patients with bone marrow involvement. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53:171-2.
38. Owsianowski M, Gollnick H, Siegert W, Schwerdtfeger R, Orfanos CE. Successful treatment of chronic graft-versus-host disease with extracorporeal photopheresis. *Bone Marrow Transplant.* 1994;14:845-8.
39. Marshall SR. Technology insight: ECP for the treatment of GvHD—can we offer selective immune control without generalized immunosuppression? *Nat Clin Pract Oncol.* 2006;3:302-14.
40. Dall'Amico R, Messina C. Extracorporeal photochemotherapy for the treatment of graft-versus-host disease. *Transfus Apher Sci.* 2002;6:296-304.
41. Greinix HT, Volc-Platzer B, Knobler RM. Extracorporeal photochemotherapy in the treatment of severe graft-versus-host disease. *Leuk Lymphoma.* 2000;36:425-34.
42. Messina C, Locatelli F, Lanino E, Uderzo C, Zaccello G, Cesaro S, et al. Extracorporeal Photochemotherapy for paediatric patients with graft-versus-host disease after haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Dermatol.* 2003;122:118-27.
43. Kanold J, Paillard C, Halle P. Extracorporeal photochemotherapy for graft-versus-host disease in paediatric patients. *Transfus Apher Sci.* 2003;28:71-80.
44. Foss FM, DiVenuti GM, Chin K, Sprague K, Grodman H, Klein A, et al. Prospective study of extracorporeal photopheresis in steroid-refractory or steroid-resistant extensive chronic graft-versus-host disease: analysis of response and survival incorporating prognostic factors. *Bone Marrow Transplant.* 2005;35:1187-93.
45. Bagazgoitia L, Santiago JL, Harto A, Jaén P. Enfermedad injerto contra huésped tratada con fotoféresis: a propósito de un caso. *Actas Dermosifiliogr.* 2008;99:168-9.
46. Antin JH, Chen AR, Couriel DR, Ho VT, Nash RA, Weisdorf D. Novel approaches to the therapy of steroid-resistant

- acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2004;10:655-68.
47. Greinix HT, Volc-Platzer B, Kalhs P, Fischer G, Rosenmayr A, Keil F, et al. Extracorporeal photochemotherapy in the treatment of severe steroid refractory acute graft-versus-host disease: a pilot study. *Blood.* 2000;96:2426-31.
 48. Greinix HT, Knobler RM, Worel N, Schneider B, Schneeberger A, Hoecker P, et al. The effect of intensified extracorporeal photochemotherapy on long-term survival in patients with severe acute graft-versus-host disease. *Haematologica.* 2006;91:405-8.
 49. Smith EP, Snieciniski I, Dagens AC, Parker PM, Snyder DS, Stein AS, et al. Extracorporeal photochemotherapy for treatment of drug-resistant graft-vs-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 1998;4:27-37.
 50. Rook AH, Freundlich B, Nahass GT, Washko R, Macelis B, Skolnicki M, et al. Treatment of autoimmune disease with extracorporeal photochemotherapy: progressive systemic sclerosis. *Yale J Biol Med.* 1989;62:639-45.
 51. Rook AH, Freundlich B, Jegasothy BV. Treatment of systemic sclerosis with extracorporeal photochemotherapy. Result of a multicenter trial. *Arch Dermatol.* 1992;128:337-46.
 52. Trentham DE. Photochemotherapy in systemic sclerosis. The stage is set. *Arch Dermatol.* 1992;128:389-90.
 53. Zachariae H, Bjerring P, Heickendorff L, Møller B, Wallevik K. Photopheresis and systemic sclerosis. *Arch Dermatol.* 1992;128:1651-3.
 54. Zachariae H, Bjerring P, Heickendorff L, Møller B, Wallevik K, Angelo H. Photopheresis in systemic sclerosis: clinical and serological studies using markers of collagen metabolism. *Acta Derm Venereol.* 1993;73:356-61.
 55. Enonoto DNH, Mekkes JR, Bossuyt PMM, Yong S, Out TA, Bos JD. Treatment of patients with systemic sclerosis with extracorporeal photochemotherapy (photopheresis). *J Am Acad Dermatol.* 1999;41:915-22.
 56. Cribier B, Faradji T, Le Coz C, Oberling F, Grosshans E. Extracorporeal photochemotherapy in systemic sclerosis and severe morphea. *Dermatology.* 1995;191:25-31.
 57. Zic JA, Miller JL, Stricklin GP, King LE Jr. The North American experience with photopheresis. *Ther Apher.* 1999;3:50-62.
 58. Di Spaltro FX, Cottrill C, Cahill C, Degnan E, Mulford GJ, Scarborough D, et al. Extracorporeal photochemotherapy in progressive systemic sclerosis. *Int J Dermatol.* 1993;32:417-21.
 59. Krasagakis K, Dippel E, Ramaker J, Owsianowski M, Orfanos CE. Management of severe scleroderma with long-term extracorporeal photopheresis. *Dermatology.* 1998;196:309-15.
 60. Knobler R, French LE, Kim Y, Bisaccia E, Graninger W, Nahavandi H, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of photopheresis in systemic sclerosis. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54:793-9.
 61. French LE, Lessin SR, Addya K, Denardo B, Margolis DJ, Leonard DG, et al. Identification of clonal T cells in the blood of patients with systemic sclerosis. Positive correlation with response to photopheresis. *Arch Dermatol.* 2001;137:1309-13.
 62. Prinz B, Nachbar F, Plewig G. Treatment of severe atopic dermatitis with extracorporeal photopheresis. *Arch Dermatol Res.* 1994;287:48-52.
 63. Prinz B, Michelsen S, Pfeiffer C, Plewig G. Long-term application of extracorporeal photochemotherapy in severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 1999;40:577-82.
 64. Radenhausen M, von Kobylezki G, Höxtermann S, Altmeyer P, Hoffmann K. Activation markers in severe atopic dermatitis following extracorporeal photochemotherapy. *Acta Dermatol Venereol.* 2003;83:49-79.
 65. Ritcher HI, Billmann-Eberwein C, Grewe M, Stege H, Berneburg M, Ruzicka T, et al. Successful monotherapy of severe and intractable atopic dermatitis by photopheresis. *J Am Acad Dermatol.* 1998;38:585-8.
 66. 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;40:780-2.
 67. Bécherel PA, Bussel A, Chosidow O, Rabian C, Piette JC, Francès C. Extracorporeal photochemotherapy for chronic erosive lichen planus. *Lancet.* 1998;351:805.
 68. Guyot AD, Farhi D, Ingen-Housz-Oro S, Bussel A, Parquet N, Rabian C, et al. Treatment of refractory erosive oral lichen planus with extracorporeal photochemotherapy: 12 cases. *Br J Dermatol.* 2007;156:553-6.
 69. Rook AH, Jegasothy BV, Heal P, Macey W, Witmer WK, Lazarus GS, et al. Extracorporeal photochemotherapy for drug-resistant pemphigus vulgaris. *Ann Intern Med.* 1990;112:303-5.
 70. Liang G, Nahass G, Kerdel FA. Pemphigus vulgaris treated with photopheresis. *J Am Acad Dermatol.* 1992;26:779-80.
 71. Gollnick HPM, Owsianowski M, Taube KM. Unresponse severe generalized pemphigus vulgaris successfully controlled by extracorporeal photopheresis. *J Am Acad Dermatol.* 1993;28:122-4.
 72. Wollina U, Lange D, Looks A. Short-time extracorporeal photochemotherapy in the treatment of drug-resistant autoimmune bullous diseases. *Dermatology.* 1999;198:140-4.
 73. Litch-Mbalyohere A, Heller A, Stadler R. Extracorporeal photochemotherapy of therapy-refractory cases of systemic lupus erythematosus with urticarial vasculitis and pemphigus foliaceus. *Eur J Dermatol.* 1996;6:106-9.
 74. Azaña JM, De Misa RF, Harto A. Severe pemphigus foliaceus treated with extracorporeal photochemotherapy. *Arch Dermatol.* 1997;133:287-9.
 75. Vonderheid EC, Bigler RD, Rogers TJ, Kadin ME, Griffin TD. Effects of extracorporeal photopheresis on selected immunologic parameters in psoriasis. *Yale J Biol Med.* 1989;62:653-64.
 76. Vonderheid EC, Kang C, Kadin M, Bigler RD, Griffin TD, Rogers TJ. Extracorporeal photopheresis in psoriasis vulgaris: clinical and immunologic observations. *J Am Acad Dermatol.* 1990;23:703-12.
 77. DeWilde A, DiSpaltro FX, Geller A, Szer IS, Klainer AS, Bisaccia E. Extracorporeal photochemotherapy as adjunctive treatment in juvenile dermatomyositis: a case report. *Arch Dermatol.* 1992;128:1656-7.
 78. Knobler RM, Graninger W, Graninger W, Lindmaier A, Trautinger F, Smolen JS. Extracorporeal photochemotherapy for the treatment of systemic lupus erythematosus. A pilot study. *Arthritis Rheum.* 1992;35:319-24.
 79. Gordon KB, Chan LS, Woodley DT. Treatment of refractory epidermolysis bullosa acquisita with extracorporeal photochemotherapy. *Br J Dermatol.* 1997;136:415-20.
 80. Miller JL, Stricklin GP, Fine JD, King LE, Arzubia MC, Ellis DL. Remission of severe epidermolysis by extracorporeal photochemotherapy. *Br J Dermatol.* 1995;133:467-71.

81. Stables GI, Taylor PC, Highet AS. Scleredema associated with paraproteinaemia treated by extracorporeal photopheresis. *Br J Dermatol.* 2000;142:781-3.
82. Krasagakis K, Zouboulis ChC, Owsianowski M. Remission of scleromixedema following treatment with extracorporeal photopheresis. *Br J Dermatol.* 1996;135:463-6.
83. Berkson M, Lazarus GS, Uberti-Berz M, Rook AH. Extracorporeal photochemotherapy: a potentially useful treatment for scleromyxedema. *J Am Acad Dermatol.* 1991;25:724.
84. Romano C, Rubegni P, De Aloe G, Stanghellini E, D'Ascenzo G, Andreassi L, et al. Extracorporeal photochemotherapy in the treatment of eosinophilic fasciitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2003;17:10-3.
85. Haenssle HA, Bertsch HP, Emmert S, Wolf C, Zutt M. Extracorporeal photochemotherapy for the treatment of exanthematic pityriasis rubra pilaris. *Clin Exp Dermatol.* 2004;29:244-6.
86. Mang R, Stege H, Budde MA, Ruzicka T, Krutmann J. Successful treatment of solar urticaria by extracorporeal photochemotherapy (photopheresis)—a case report. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2002;18:196-8.
87. Gilliet M, Cozzio A, Burg G, Nestle FO. Successful treatment of three cases of nephrogenic fibrosing dermopathy with extracorporeal photopheresis. *Br J Dermatol.* 2005;152:531-6.
88. Duvic M, Hester JP, Lemak A. Photopheresis therapy for cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol.* 1996;35:573-9.
89. Fritz TM, Kleinhans M, Nestle FO. Combination treatment with extracorporeal photopheresis, interferon alfa and interleukin 2 in a patient with Sezary syndrome. *Br J Dermatol.* 1999;140:1144-7.
90. Bisaccia E, González J, Palangio M. Extracorporeal photochemotherapy alone or with adjuvant therapy in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma: a 9 year retrospective study of a single institution. *J Am Acad Dermatol.* 2000;43:263-71.
91. Croveti G, Carabelli A, Berti E. Photopheresis in cutaneous T-cell lymphoma: five year experience. *Int J Artif Organs.* 2000;23:55-62.
92. Rossetti D, Dall'Amico R, Croveti G, Messina C, Montini G, Dini G, et al. Extracorporeal photochemotherapy for the treatment of graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant.* 1996;18 Suppl 2:175-81.
93. Slavaneschi L, Perotti C, Zecca M. Extracorporeal photochemotherapy for treatment of acute and chronic GVHD in childhood. *Transfusion.* 2001;41:1299-305.
94. Apisarnthanarax N, Donato M, Körbling M, Couriel D, Gajewski J, Giralt S, 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;31:459-65.
95. Perseghin P, Galimberti S, Balduzzi A. Extracorporeal photochemotherapy for the treatment of chronic graft-versus-host disease: trend for a possible cell dose-related effect? *Ther Apher Dial.* 2007;11:85-93.