

## Εφαρμογές της αυτόλογης μεταμόσχευσης αιμοποιητικών κυττάρων σε αυτοάνοσα νοσήματα

Ιωάννα Σακελλάρη

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ:** Τα αυτοάνοσα νοσήματα χαρακτηρίζονται από ετερογένεια, που τελικά συγκλίνει στην ανάπτυξη ανθεκτικών και βαριά εξελισσόμενων μορφών και χρειάζονται εντατικοποιημένη αντιμετώπιση. Οι νέες βιολογικές θεραπείες εξελίσσονται με ιλιγγιώδεις ρυθμούς, αλλά δεν αναστρέφουν την καταστροφή οργάνων από τη νόσο, την αναπηρία και το προσδόκιμο επιβίωσης. Κατά τα τελευταία 15 έτη τα σοβαρά αυτοάνοσα νοσήματα αντιμετωπίζονται με βαριά ανοσοκατασταλτική θεραπεία και αυτόλογη κυρίως μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων, που σκοπό έχει να εισαγάγει θεμελιώδεις ανοσολογικές αλλαγές στις δομές του ανοσολογικού συστήματος και στη σύνθεση εκείνων των λεμφοκυττάρων που δεν επάγουν την αυτοανοσία. Από το 1996, όταν ανακοινώθηκαν τα πρωτοποριακά αποτελέσματα μελέτης φάσης I και II του Νοσοκομείου Παπανικολάου για την αντιμετώπιση της Σκλήρυνσης κατά Πλάκας με αυτόλογη μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων, έχει συσσωρευτεί ικανή εμπειρία διεθνώς αναφορικά με τα οφέλη, τους κινδύνους και τους οικονομικούς δείκτες, ειδικά σε σύγκριση με τις νέες βιολογικές θεραπείες. Τα αποτελέσματα των αναδρομικών και προοπτικών μελετών έγιναν η βάση για τυχαιοποιημένες μελέτες φάσης II και III στη Σκλήρυνση κατά Πλάκας, τη Σκληροδερμία, τη νόσο Crohn. Περίπου 3000 ασθενείς έχουν υποβληθεί σε αυτόλογη μεταμόσχευση για αυτοάνοσα νοσήματα παγκοσμίως, όπως αυτοί καταγράφονται από την ειδική Ευρωπαϊκή και Διεθνή γραμματεία. Οι κύριες παθήσεις που έχουν ένδειξη σε παιδιά και ενήλικες ως κλινική προοπτική μετά από συνεκτίμηση του κινδύνου και του οφέλους της μεταμόσχευσης είναι οι ακόλουθες: Σκλήρυνση κατά Πλάκας, Σκληροδερμία, Ερυθρηματώδης Λύκος, Ρευματοειδής Αρθρίτιδα, Νόσος Crohn, Πολυμοστίτιδα, Κυτταροπενία, Αγγειίτιδα, ενώ υπό μελέτη παραμένουν ο Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου I και η ανθεκτική Κοιλιοκάκη. Η εμπειρία είναι πλέον αποδεδειγμένη ως προς την κινητοποίηση του αιματικού μοσχεύματος με κυκλοφωσφαμίδη και αυξητικό παράγοντα, και ως προς το προπαρασκευαστικό σχήμα. Το σχήμα BEAM που προτάθηκε από το κέντρο μας χρησιμοποιείται στη Σκλήρυνση κατά Πλάκας, ενώ η κυκλοφωσφαμίδη 200 mg/kg με πολυκλωνική ή μονοκλωνική οροθεραπεία χρησιμοποιείται γενικότερα. Οι συνθήκες μεταμόσχευσης πρέπει να τηρούν τις διεθνείς προδιαγραφές με απομονωμένη νοσηλεία και ειδική προφύλαξη έναντι λοιμώξεων. Κριτικό σημείο στην επιτυχία της μεταμόσχευσης και τη μείωση της θνητότητας από τη μεταμόσχευση (TRM), που κυμαίνεται μεταξύ 5-7% στα διάφορα νοσήματα, αποτελεί η επιλογή του ασθενή. Με την κατάλληλη επιλογή ασθενών χωρίς μείζονα καταστροφή ζωτικού οργάνου από την ασθένειά τους, μειώθηκε η TRM. Αν και υπάρχει εμπειρία με την αλλογενή μεταμόσχευση από συμβατό αδελφό ιδίως στις αυτοάνοσες κυτταροπενίες, αυτή αποφεύγεται λόγω της υψηλής νοσηρότητας και θνητότητας της μεθόδου. Για την εδραίωση του ρόλου της αυτόλογης μεταμόσχευσης στη θεραπεία των αυτοάνοσων νοσημάτων απαιτούνται προοπτικές μελέτες και συστηματική καταχώρηση των δεδομένων στις ειδικές γραμματείες.

Haema 2013; 4(3): 275-282 Copyright EAE

### Εισαγωγή

Η συχνότητα των αυτοάνοσων νοσημάτων (autoimmune diseases: AD) υπολογίζεται σε 6-7% του γενικού πληθυ-

σμού. Τα AD αποτελούν σύνδρομα με πολυπαραγοντική παθογένεια, απόρροια ανοσολογικών αντιδράσεων έναντι παθολογικών αυτοαντιγόνων επί εδάφους ειδικού γενετικού υποστρώματος και μετά από τροποποίηση από γενετικούς παράγοντες. Διαχωρίζονται σε οργανοειδικά και συστηματικά νοσήματα, ενώ υπάρχει μεγάλη ετερογένεια μεταξύ των 40 αναγνωρισμένων οντοτήτων ως προς τη νοσηρότητα, τη βαρύτητα και τη θνητότητα. Οι ασθενείς αυτοί αντιμετωπίζονται κυρίως με μακροχρόνια ανοσοκατασταλτική θεραπεία. Παρ' όλα αυτά, σε ικανό αριθμό ασθενών η νόσος παραμένει δυσίατη, ενώ έτερο σημαντικό πρόβλημα αποτελούν οι απώτερες επιπλοκές της θεραπείας. Αυτές οι ανθεκτικές στη θεραπεία αυτοάνοσες παθήσεις χρήζουν πιο αποτελεσματικών προσεγγίσεων. Παρά την ετερογένεια τους, όλες καταλήγουν σε : α) αναπηρίες β) κακή ποιότητα ζωής γ) μικρότερο προσδόκιμο επιβίωσης καθώς και δ) σε πλήρη καταστροφή των εκάστοτε προσβεβλημένων οργάνων στόχων από το νόσημα. Παρά την πρόοδο που έχει επιτευχθεί με τις προσφάτως εισαχθείσες βιολογικές θεραπείες, παραμένουν τα ερωτήματα των σοβαρών επιπλοκών που προκαλούν, όπως των μείζονων λοιμώξεων, των δευτερογενών AD και των δευτεροπαθών κακοηθειών<sup>1</sup>.

## Η λογική της μεταμόσχευσης στα αυτοάνοσα νοσήματα

Η καταστροφή του ανοσολογικού συστήματος με τη μεταμόσχευση αιμοποιητικών πολυδύναμων κυττάρων αναδεικνύεται ως θεραπεία, υπό το φως κλινικών και πειραματικών δεδομένων, εδραιωμένη στη συνθήκη ότι οι AD είναι πολυκλωνικές διαταραχές του αρχέγονου αιμοποιητικού κυττάρου<sup>2</sup>. Το γεγονός ότι η μεταμόσχευση μπορεί να αποτελέσει ριζική θεραπεία των AD βασίστηκε σε δύο κλινικές παρατηρήσεις: 1. Σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αλλογενή μεταμόσχευση για κακοήγη νόσο, αλλά συνυπήρχε ταυτόχρονα και AD επιτεύχθηκε μακροχρόνια ύφεση και των δύο νοσημάτων. Παρά το μικρό αριθμό ασθενών που ανακοινώθηκε από την ομάδα του Seattle (13 στους 901 μεταμοσχευμένους), φαίνεται ότι οι ασθενείς αυτοί ωφελήθηκαν πραγματικά από τη μεταμόσχευση, ειδικά αν δεχθούμε την απλαστική αναιμία και την αμιγή απλασία της ερυθράς σειράς ως αυτοάνοσα νοσήματα. 2. Η μεταβίβαση αυτοάνοσου νοσήματος με την αλλογενή μεταμόσχευση από τον δότη στο λήπτη ακόμη και μετά από απομάκρυνση T λεμφοκυττάρων. Συστηματικά AD, όπως ο Συστηματικός Ερυθματώδης Λύκος (SLE) ή η Ρευματοειδής Αρθρίτιδα (RA), δεν μεταφέρονται με τη μεταμόσχευση, παρά μόνο τα οργανοειδικά νοσήματα.

Παρά την έκρηξη των νέων βιολογικών θεραπειών και την παροδική αποτελεσματικότητά τους, η μακροχρόνια

ύφεση της αυτοάνοσης νόσου ή η ίασή της παραμένει ακόμη το μείζον ζητούμενο. Στα πειραματικά μοντέλα χρησιμοποιήθηκαν αλλογενείς, αυτόλογες, ψευδοαυτόλογες, συγγενεϊκές μεταμοσχεύσεις, όπως στην ΕΑΕ αλλεργική εγκεφαλομυελίτιδα, το πειραματικό μοντέλο της σκλήρυνσης κατά πλάκας<sup>3</sup>.

Συμπερασματικά, η λογική της μεταμόσχευσης στα AD ξεκίνησε από τα πειραματικά δεδομένα σε ζωικά μοντέλα<sup>4-6</sup> και μεταφέρθηκε στον άνθρωπο βασιζόμενη και στις απαντήσεις αυτών των νοσημάτων σε ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση για συμβατική ένδειξη, όπως λευχαιμία ή λέμφωμα.

Ο στόχος του προπαρασκευαστικού σχήματος είναι η πλήρης καταστροφή του ανοσολογικού συστήματος, επομένως κριτικής σημασίας είναι οι ανοσοκατασταλτικές του ιδιότητες. Η λογική της ισχυρής ανοσοκατασταλτικής θεραπείας που προηγείται είτε της αλλογενούς μεταμόσχευσης, η οποία αντικαθιστά το παθολογικό ανοσολογικό σύστημα ή και της αυτόλογης μεταμόσχευσης η οποία αναδιαρθρώνει το παθολογικό ανοσολογικό σύστημα και κατεβάζει το δείκτη ανοσίας είναι η επιστημονική βάση της διενέργειας μεταμόσχευσης στα AD. Η ολόσωμη ακτινοβολήση και τα ραδιομιμητικά φάρμακα σχετίστηκαν με δευτεροπαθείς κακοήθειες, ειδικά σε ασθενείς με απλαστική αναιμία και δεν προτείνονται. Η αντιθυμοκυτταρική σφαιρίνη (ATG) χρησιμοποιήθηκε είτε σαν μέρος του προπαρασκευαστικού σχήματος είτε μετά από αυτό σαν μέσο απομάκρυνσης T κυττάρων *in vivo*. Δεν υπάρχουν δεδομένα για υπεροχή ενός σχήματος έναντι του άλλου. Στην αυτόλογη μεταμόσχευση η ανάλυση του αναγεννώμενου, υιοθετούμενου ανοσοποιητικού συστήματος, έδειξε φυσιολογικό T-κυτταρικό repertoire με συνεχόμενη διαρκή στροφή στους υποπληθυσμούς των T και B κυττάρων από μνημονικά (memory) σε παρθένα (naïve) λεμφοκύτταρα, στοιχείο που υποδηλώνει την επαναδιοργάνωση του θύμου αδένου και την επανεκπαίδευση του ανοσολογικού συστήματος. Επιπρόσθετα, μετά την αυτόλογη μεταμόσχευση εμφανίστηκε αύξηση των CD4+ ρυθμιστικών κυττάρων (Tregs) και ενός ασυνήθιστου υποπληθυσμού CD8+ Fox P3+ κυττάρων στη νεανική RA, στον SLE και στο σακχαρώδη διαβήτη, ικανών να αναχαιτίσουν την παθογενετική T-κυτταρική ανοσοαπάντηση<sup>7-11</sup>.

Εκτός της ανοσολογικής ανοχής που επιτυγχάνεται μακροπρόθεσμα μόνο με την βαριά ανοσοκαταστολή της μεταμόσχευσης ή ακόμη και με την αντίδραση του μοσχεύματος κατά της αυτοάνοσης επί αλλογενούς (graft vs autoimmunity) έχουν βεβαιωθεί και αλλαγές στην ίνωση, τη μικροκυκλοφορία του δέρματος και στην αναστροφή ίνωσης οργάνων στο συστηματικό σκληρόδερμα<sup>12,13</sup>. Ο κίνδυνος θνητότητας και νοσηρότητας μετά τη μεταμόσχευση έχει ελαττωθεί διαχρονικά<sup>14</sup>.

## Βασικές Αρχές

Η μεταμόσχευση έχει προταθεί ως πιθανή θεραπεία των AD από τους Marmont και συνεργάτες<sup>15,16</sup> και ενδείκνυται σαν εναλλακτική θεραπεία σε πτωχής πρόγνωσης και ανθεκτικά στη συνήθη βέλτιστη εφαρμοζόμενη θεραπεία AD. Το 1996 ιδρύθηκε η ομάδα εργασίας AD του European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) [AD Working Party (ADWP)]<sup>17</sup>, η οποία θεμελίωσε τον ρόλο της μεταμόσχευσης στις AD, και αξιολόγησε την αποτελεσματικότητά της, ενώ το 2012 εξέδωσε οδηγίες τόσο για τις ενδείξεις μεταμόσχευσης όσο και για τον τρόπο διεξαγωγής της ανά νόσημα<sup>18</sup>.

Η αυτόλογη μεταμόσχευση είναι εφικτή και αποτελεσματική στα AD και προτιμάται έναντι της αλλογενούς από HLA συμβατό δότη γιατί η τελευταία παρουσιάζει αυξημένη θνητότητα και τοξικότητα σχετιζόμενη κυρίως με τη νόσο του μοσχεύματος κατά του ξενιστή (GVHD). Η δε χρονία GVHD θα οδηγούσε σε προβλήματα διαφορικής διάγνωσης με συγκεκριμένες AD, όπως για παράδειγμα τη σκληροδερμία (SS), εκτός ίσως της σκλήρυνσης κατά πλάκας (MS)<sup>19</sup>.

Ένα σημαντικό βήμα στην επιτυχή έκβαση της μεταμόσχευσης αποτελεί και η επιλογή του κατάλληλου ασθενούς με τη λιγότερη συννοσηρότητα και στην κατάλληλη δυνατή στιγμή ανά AD. Τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα των προοπτικών και αναδρομικών μελετών έδωσαν την βάση για τρέχουσες τυχαιοποιημένες μελέτες όπως :

- 1) ASTIMS και MIST για την MS
- 2) ASTIS, ASSIST και SCOT για το SS
- 3) ASTIC για τη νόσο του Crohn (CD)

## Γενικές και Κατευθυντήριες οδηγίες από EBMT ADWP

1. Η μεταμόσχευση προτείνεται ως 2<sup>ης</sup> και πλέον γραμμής θεραπεία σε ασθενείς με σοβαρή εξελισσόμενη AD, παρά την εφαρμογή της ενδεικνυόμενης/συνήθους θεραπευτικής αγωγής (επίπεδο II -EBMT).
2. Τα κέντρα μεταμόσχευσης που δέχονται αυτούς τους ασθενείς σε στενή συνεργασία με τους θεράποντες πρέπει να έχουν JACIE έγκριση/πιστοποίηση (επίπεδο II- EBMT).
3. Εάν είναι δυνατόν, η μεταμόσχευση πρέπει να γίνεται εντός κλινικών μελετών φάσης II ή III με συγκεκριμένα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού (επίπεδο III- EBMT).

## A. Αυτόλογη μεταμόσχευση

Στις περισσότερες AD, για την κινητοποίηση των πολυδύναμων αιμοποιητικών κυττάρων, χρησιμοποιείται χημειοθεραπεία και αυξητικός παράγων των κοκκι-

οκυττάρων G-CSF, ώστε να αποφευχθεί αναζωπύρωση νόσου και να επιτευχθεί καλύτερο αιματικό μόσχευμα με μικρότερο αριθμό T- κυττάρων. Το προτεινόμενο σχήμα κινητοποίησης είναι η κυκλοφωσφαμίδη (Cytoxan) σε δόση 2-4 gr/m<sup>2</sup> σε συνδυασμό με το ουροπροστατευτικό Mesna και G-CSF 5-10μg/kg (II).

Η μικρότερη επιτρεπόμενη δόση CD34+ κυττάρων του μοσχεύματος είναι 2×10<sup>6</sup>/kg (II), έτσι ώστε να επιτευχθεί εμφύτευση. Αν και δεν υπάρχει εμπειρία, στους κακούς κινητοποιητές μπορεί να χρησιμοποιηθεί και plerixafor (επίπεδο III)<sup>20,21</sup>.

Οι επιπλοκές μετά τη λήψη του Cytoxan σε αυτούς τους ασθενείς δεν είναι αμελητέες, καθώς μπορεί να επιφέρει μοιραία καρδιακή επιπλοκή στο SS και στον SLE (επίπεδο II). Επιπλέον σε ασθενείς με ιδιοπαθή θρομβοπενική πορφύρα (ITP), μπορεί να προκληθεί απειλητική για τη ζωή αιμορραγία, ενώ στην CD μείζων λοίμωξη<sup>22</sup>.

## B. Σχήμα προετοιμασίας

Η διαβάθμιση των σχημάτων είναι η ακόλουθη: α) υψηλής έντασης με ολόσωμη ακτινοβολήση (TBI) ή Busulfan, β) χαμηλής έντασης με Cytoxan ή Melphalan ή σχήμα βασισμένο στην Fludarabine, γ) ενδιάμεσης έντασης όπως ο συνδυασμός BEAM, η υψηλή δόση Cytoxan + ATG. Το σχήμα BEAM που προτάθηκε και πρωτοχρησιμοποιήθηκε από το Νοσοκομείο Γ. Παπανικολάου έδωσε τα καλύτερα αποτελέσματα με τη μικρότερη τοξικότητα, κυρίως στην MS. Δεν υπάρχει απόδειξη για ενδεχόμενο πλεονέκτημα της ex vivo διαχείρισης του μοσχεύματος για την απομάκρυνση των κυττάρων<sup>23</sup>.

## Γ. Προϋποθέσεις

Πολύ σημαντικά βήματα για την ελαχιστοποίηση της τοξικότητας και θνητότητας από τη μεταμόσχευση είναι η εφαρμογή των κάτωθι:

- 1) Κριτήρια αποκλεισμού
  - α) επί καρδιακής βλάβης (κλάσμα εξώθησης <50%, περικαρδίτις, κοιλιακή αρρυθμία) νεφρικής βλάβης (κάθαρση κρεατινίνης <40mL/min/m<sup>2</sup>), πνευμονικής βλάβης (DLCO <40%, μέση πίεση πνευμονικής αρτηρίας >50mmHg)
  - β) επί ενεργού οξείας ή χρόνιας λοίμωξης
  - γ) επί εγκυμοσύνης (test εντός 7 ημερών)
- 2) Κατάλληλη υποστηρικτική αγωγή προφυλακτική ή και προληπτική με έλεγχο των ιών CMV, EBV με μοριακές τεχνικές
- 3) Νοσηλεία σε θαλάμους με φίλτρα HEPA
- 4) Συμβουλευτική οδηγία για κατάψυξη σπέρματος, ωοκυττάρων ή γονιμοποιημένων ωαρίων, αν και η υπογονιμότητα δεν είναι καθολική<sup>24</sup>.

## Δ. Κύριες ενδείξεις αυτόλογης μεταμόσχευσης

### Δ1. Σκλήρυνση κατά πλάκας (MS)

Η κλίμακα βαθμονόμησης Extended Disability Scoring Scale (EDSS) αποτελεί τον πιο αξιόπιστο δείκτη εκτίμησης αναπηρίας της νόσου, η δε MRI με γαδολίνιο είναι δείκτης ενεργής νόσου. Πάνω από 600 ασθενείς με MS, κυρίως δευτεροπαθή προϊούσα, έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση<sup>25,26</sup>. Το 2004 σε προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη (ASTIMS) συγκρίθηκε η αυτόλογη μεταμόσχευση με την μιτοξανδρόνη με 21 ασθενείς στα 2 σκέλη και η παρακολούθηση συνεχίζεται. Η πρωτοποριακή εμπειρία του Νοσοκομείου Παπανικολάου άρχισε το 1995<sup>27</sup> και συνοψίζεται στη δημοσίευση του 2011, όπου ανακοινώθηκαν τα μακρόχρονα αποτελέσματα της αυτόλογης μεταμόσχευσης στην MS. Σε 35 ασθενείς με MS επιθετικής μορφής, μετά από παρακολούθηση μέσης διάρκειας 11 ετών (εύρους 2-15 ετών), η επιβίωση χωρίς νόσο στα 15 έτη ήταν 44% για ασθενείς με ενεργό νόσο στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ) και 10% σε εκείνους χωρίς ενεργό νόσο. Ο διάμεσος χρόνος για την επιδείνωση ήταν 11 και 2 χρόνια αντίστοιχα. Σε 9 ασθενείς δεν παρατηρήθηκε μεταβολή της κλίμακας EDSS σε σύγκριση με την αρχική. Δύο ασθενείς απεβίωσαν στους 2 και 2,5 μήνες λόγω επιπλοκών σχετιζόμενων με τη μεταμόσχευση. Οι εμπλουτιζόμενες από γαδολίνιο βλάβες του ΚΝΣ ελαττώθηκαν μετά την κινητοποίηση και ελαχιστοποιήθηκαν μακροχρόνια μετά τη μεταμόσχευση. Συμπερασματικά, η αυτόλογη μεταμόσχευση σε εξελισσόμενη νόσο είναι αποτελεσματική στη φλεγμονώδη φάση της νόσου καθώς και στον κακοήθη τύπο, όπου μπορεί να αποβεί σωτήρια για τη ζωή του ασθενούς. Τα αποτελέσματά της στα απεικονιστικά ευρήματα της νόσου είναι εντυπωσιακά<sup>28-30</sup>. Η συσσώρευση της εμπειρίας καταδεικνύει τη μεγάλη αποτελεσματικότητα της μεταμόσχευσης στα φλεγμονώδη φαινόμενα των εγκεφαλικών βλαβών της MS<sup>31</sup>.

Σύμφωνα με τις συστάσεις του EBMT η μεταμόσχευση διενεργείται σε:

- 1) Υποτροπιάζουσα – υφέσιμη νόσο που έχει έντονα φλεγμονώδη στοιχεία είτε κλινικά ή/και στην MRI και επιδεινώνεται παρά τη θεραπεία.
- 2) Κακοήθη νόσο με βαριά αναπηρία.
- 3) Δευτεροπαθή προϊούσα νόσο, μόνο όταν εξακολουθεί να υπάρχει φλεγμονώδης δραστηριότητα στην MRI ή κλινική επιδείνωση.

Ασθενείς με αδυναμία βάδισης (EDSS >6,5) δεν πρέπει να υποβάλλονται σε μεταμόσχευση εκτός από την κακοήθη μορφή<sup>32</sup>.

### Δ2. Συστηματική σκληροδερμία (SS)

Δύο προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες (ASTIS στην Ευρώπη και SCOT στην Αμερική) συνέκριναν την αυτό-

λογη μεταμόσχευση (με διαφορετικό προπαρασκευαστικό σχήμα) με 12 μηνιαίες ώσεις Cytochan<sup>33,34</sup>. Η μακρόχρονη παρακολούθηση αυτών των ασθενών έχει μεγάλη σημασία και τα αποτελέσματα αναμένονται με εξαιρετικό ενδιαφέρον. Στη μελέτη του Chicago (μελέτη ASSIST) επί 90 ασθενών, η αυτόλογη μεταμόσχευση με Cytochan + ATG επέφερε βελτίωση του Rodnan score ακόμη και μετά 3 έτη, αλλά δεν βελτιώθηκε γενικά η διαχτυτική ικανότητα των πνευμόνων (DLCO), εκτός από εκείνους τους ασθενείς που είχαν φυσιολογικό ηλεκτροκαρδιογράφημα ή υπερηχογράφημα καρδιάς. Η θνητότητα ήταν 6%<sup>35</sup>. Ανάλογη είναι και η δική μας εμπειρία σε 8 ασθενείς που είχαν θεαματικά αποτελέσματα ως προς τις δερματικές εκδηλώσεις<sup>36</sup>. Στο κέντρο μας υποβλήθηκαν σε αυτόλογη μεταμόσχευση από το 2005 έως το 2012 8 ασθενείς ηλικίας Δm 35 (30-48) ετών, με διάγνωση από Δm 4 (2-13) χρόνια ανθεκτικής και εξελισσόμενης SS μετά από Δm 3 (2-7) γραμμές ανοσοκαταστολής, συμπεριλαμβανομένων ώσεων Cytochan σε 7 ασθενείς [Δm συνολική δόση 6(2.5-12) g]. Το modified Rodnan skin score ήταν υψηλό, 32 (2-49) με μέγιστη διαβάθμιση το 51. Όλοι παρουσίαζαν προσβολή αρθρώσεων, ίνωση πνευμόνων και ανώτερου πεπτικού συστήματος. Υποβλήθηκαν επιτυχώς σε κινητοποίηση αυτόλογων περιφερικών στελεχειαίων αιμοποιητικών κυττάρων με Cytochan 4g/m<sup>2</sup> και GCSF χωρίς μείζονες επιπλοκές. Ως σχήμα προετοιμασίας έλαβαν Cytochan 50 mg/kg/ημέρα για 4 ημέρες και ATG 2.5 mg/kg/ημέρα για 3 ημέρες. Παρά τον περιορισμένο αριθμό, διεφάνη ότι η μεταμόσχευση μπορεί να αναστείλει την εξέλιξη της σπλαχνικής νόσου και να βελτιώσει σημαντικά την ίνωση του δέρματος.

Οι συστάσεις του EBMT για τη διενέργεια μεταμόσχευσης είναι: 1) σε πρώιμη φάση νόσου (<5 έτη από τη διάγνωση) και Rodnan score ≥15 και 2) όταν υπάρχει επιδείνωση εντός εξαμήνου σε νεφρά, καρδιά, πνεύμονες<sup>37,38</sup>.

### Δ3. Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος (SLE)

Έχουν διενεργηθεί περί τις 200 αυτόλογες μεταμοσχεύσεις με 5ετή επιβίωση χωρίς εξέλιξη νόσου (progression free survival/PFS) 50% και 4% θνητότητα σχετιζόμενη με τη θεραπεία (treatment-related mortality/TRM)<sup>39,40</sup>. Η ανάλυση μέχρι το 2002 έδειξε υψηλότερη TRM (μέχρι 12%) με τις μείζονες λοιμώξεις να αποτελούν το συχνότερο πρόβλημα<sup>41</sup>.

Τα δεδομένα καταδεικνύουν ότι η αυτόλογη μεταμόσχευση ωφελεί ασθενείς με συγκεκριμένους δυσμενείς προγνωστικούς δείκτες. Ωφελούνται οι κορτικοεξαρτώμενοι ασθενείς με ενεργό BILAG παρά την καλύτερη θεραπεία [mycophenolate mofetil (MMF), Cytochan, anti-CD20)] με αποδεδειγμένη σπλαχνική συμμετοχή (νεφροί, καρδιά, πνεύμονες) πανκυτταροπενία, αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο.

#### Δ4. Νόσος Crohn (CD)

Η προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη ASTIC συγκρίνει τη μεταμόσχευση με την καλύτερη θεραπεία<sup>42,43</sup>. Παρά την απουσία καταληκτικών αποτελεσμάτων, η αυτόλογη μεταμόσχευση ενδείκνυται σε ανθεκτική προχωρημένη νόσο με ευρήματα ενεργής νόσου ενδοσκοπικά και ακτινολογικά<sup>44</sup>, εφ' όσον έχει προηγηθεί θεραπεία με anti-TNFα και άλλους βιολογικούς παράγοντες.

#### Δ5. Αυτοάνοσες κυτταροπενίες

Σε 52 ασθενείς με ITP και σύνδρομο Evans μετά αυτόλογη ή αλλογενή μεταμόσχευση η 5ετής συνολική επιβίωση (overall survival/OS) ήταν 61 + 5%. Σε 24 παιδιά (19 αλλογενής, 5 αυτόλογη) η PFS ήταν αντίστοιχα 60% έναντι 35% και η TRM 20%. Η αυτόλογη μεταμόσχευση ενδείκνυται σε ενήλικες <50 ετών, όταν δεν υπάρχει αδελφός ενώ στα παιδιά προτιμάται η αλλογενής<sup>45,46</sup>.

#### Δ6. Νεανική ιδιοπαθής αρθρίτις (JRA)

Σε αναδρομική μελέτη ασθενών με JRA που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση, 3 ασθενείς έλαβαν αυτόλογη μεταμόσχευση μετά Cytoxan + 4Gy TBI και μόσχευμα μετά αφαίρεση T λεμφοκυττάρων. Πάνω από 50% απάντησαν πλήρως και δεν χρειάστηκαν επί μακρόν άλλη θεραπεία, ενώ σε 3 ασθενείς εμφανίστηκε μοιραίο αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο και καταγράφηκε TRM 9%. Υπάρχει κλινική ένδειξη μεταμόσχευσης σε μη απάντηση στη θεραπεία (συμπεριλαμβανομένης και της πρεδνιζόνης σε δόση 60 mg/ημέρα για 8 εβδομάδες και της μη ανεκτής τοξικότητάς της) ή σε μη ικανοποιητική ύφεση μετά βιολογικούς παράγοντες.

Η RA, μετά την ολοκλήρωση της μελέτης ASTIRA και

την εισαγωγή των νέων βιολογικών θεραπειών, δεν αποτελεί ένδειξη μεταμόσχευσης παρά την αρχική εμπειρία<sup>47,48</sup>

#### Δ7. Κοιλιοκάκη

Η κοιλιοκάκη αφορά περίπου 1% του πληθυσμού. Δεκατρείς ασθενείς με ανθεκτική κοιλιοκάκη τύπου II υποβλήθηκαν σε αυτόλογη μεταμόσχευση με melphalan. Σε έναν ασθενή παρατηρήθηκε θνητότητα από τη μεταμόσχευση και σε έναν λέμφωμα T-κυτταρικής αρχής μετά 4 έτη.

#### Δ8. Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου I (DM)

Ο επιπολασμός του DM τύπου I στην Ευρώπη κυμαίνεται μεταξύ 5-40 ανά 100000. Η συνεχής έγχυση ινσουλίνης μειώνει τις επιπλοκές της νόσου (αμφιβληστροειδοπάθεια και νευροπάθεια) κατά 35-90%. Στη Βραζιλία 20 ασθενείς υποβλήθηκαν σε αυτόλογη μεταμόσχευση χωρίς TRM, ενώ στην ευρωπαϊκή γραμματεία έχουν καταγραφεί 10 περιπτώσεις με καλά αποτελέσματα.

#### Επίλογος

Ο κίνδυνος θνητότητας και νοσηρότητας μετά τη μεταμόσχευση έχει ελαττωθεί λόγω της συγκέντρωσης ικανοποιητικής ειδικής εμπειρίας σ' αυτούς τους πάσχοντες και της βελτίωσης των διάφορων προληπτικών και προφυλακτικών υποστηρικτικών θεραπειών. Το κυριότερο σημείο, κριτικός παράγοντας για μια επιτυχή μεταμόσχευση, όμως παραμένει η επιλογή ασθενών με συγκεκριμένα κριτήρια ανά νόσο, όπως αυτά διαμορφώνονται από την EBMT ADWP και μετά από ενδελεχή έλεγχο των ζωτικών οργάνων τους.<sup>53-55</sup>

---

## The role of autologous hematopoietic stem cell transplantation in autoimmune diseases

by Ioanna Sakellari

*Department of Haematology and Bone Marrow Transplantation, Papanikolaou General Hospital, Thessaloniki, Greece*

**ABSTRACT:** Autoimmune diseases (AD) are characterized by heterogeneity that finally transforms into similarity concerning the development of resistant and rapidly progressing entities that need intensive management. Novel biological treatments advance at an immense pace but do not reverse organ damage, disability or even life expectancy. During the last 15 years, serious autoimmune diseases have been treated with heavy immunosuppression and mainly autologous hematopoietic cell transplant (HCT) in order to introduce fundamental immunological changes into the structure of the immune system and the function of such naïve lymphocytes which do not promote onto autoimmunity events. Since 1997, when the preliminary results of phase I and II pioneering studies in multiple sclerosis (MS) treated with autologous HCT were published by G. Papanicolaou Hospital, great experience has been accumulated in terms of risks, benefits and economic rates of transplant as compared to biological agents. The results of both

retrospective and prospective studies became the basis for randomised phase II and III studies in MS, scleroderma and Crohn's disease. Approximately 3000 patients have undergone autologous HCT for AD worldwide and these transplants are documented in the European and International registries. The main diseases, where autologous transplant is considered a clinical option having estimated the risks and benefits of the procedure are the following: Systemic Sclerosis, Crohn's disease, Systemic Lupus Erythematosus, Rheumatoid Arthritis, Polyomyositis, Cytopenia, Vasculitis; whereas type I diabetes mellitus and coeliac disease should be transplanted only in the context of clinical trials. There is evidence based experience concerning the peripheral blood graft (with Cytoxan plus growth factor) and the conditioning regimen. The BEAM regimen which was initially proposed by our center, is recommended for MS; while Cytoxan 200 mg/kg is generally used. The transplantation conditions must comply with the international guidelines, which require isolation during hospitalization and intensive prophylactic treatment against infections. Patient selection is the critical point for the transplant's success and minimization of treatment-related-mortality (TRM) which ranges between 5-7% among different diseases. Selection of patients without major organ damage due to AD has resulted in the reduction of TRM over the years. Although sibling allogeneic transplant has been performed, especially in autoimmune cytopenias, it is generally avoided due to high TRM. Prospective studies and systematic registration of transplant data are strongly required in order to establish the role of autologous transplant in the management of AD.

## Βιβλιογραφία

- Loh Y, Oyama Y, Statkute L, et al. Development of a secondary autoimmune disorder after hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases: role of conditioning regimen used. *Blood*. 2007; 109:2643-2548.
- Ikehara S, Good RA, Nakamura T, et al. Rationale for bone marrow transplantation in the treatment of autoimmune diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1985; 82:2483-2487.
- Burt RK, Traynor AE, Pope R, et al. Treatment of autoimmune disease by intense immunosuppressive conditioning and autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 1998; 92:3505-3514.
- Karussis DM, Vourka-Karussis U, Lehmann D, Abramsky O, Ben-Nun A, Slavin S. Immunomodulation of autoimmunity in MRL/lpr mice with syngeneic bone marrow transplantation (SBMT). *Clin Exp Immunol*. 1995; 100:111-117.
- Karussis DM, Slavin S, Ben-Nun A, et al. Chronic-relapsing experimental autoimmune encephalomyelitis (CR-EAE): treatment and induction of tolerance, with high dose cyclophosphamide followed by syngeneic bone marrow transplantation. *J Neuroimmunol*. 1992; 39:201-210.
- van Bekkum DW. Stem cell transplantation in experimental models of autoimmune disease. *J Clin Immunol*. 2000; 20:10-16.
- Farge D, Henegar C, Carmagnat M, et al. Analysis of immune reconstitution after autologous bone marrow transplantation in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2005; 52:1555-1563.
- Roord ST, de Jager W, Boon L, et al. Autologous bone marrow transplantation in autoimmune arthritis restores immune homeostasis through CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells. *Blood*. 2008; 111:5233-5241.
- Hillhouse EE, Delisle JS, Lesage S. Immunoregulatory CD4(-)CD8(-) T cells as a potential therapeutic tool for transplantation, autoimmunity, and cancer. *Front Immunol*. 2013; 4:6.
- Abrahamsson SV, Angelini DF, Dubinsky AN, et al. Non-myeloablative autologous haematopoietic stem cell transplantation expands regulatory cells and depletes IL-17 producing mucosal-associated invariant T cells in multiple sclerosis. *Brain*. 2013.
- de Oliveira GL, Malmegrim KC, Ferreira AF, et al. Up-regulation of fas and fasL pro-apoptotic genes expression in type I diabetes patients after autologous haematopoietic stem cell transplantation. *Clin Exp Immunol*. 2012; 168:291-302.
- Marmont AM, Gualandi F, Van Lint MT, Bacigalupo A. Refractory Evans' syndrome treated with allogeneic SCT followed by DLI. Demonstration of a graft-versus-autoimmunity effect. *Bone Marrow Transplant*. 2003; 31:399-402.
- Griffith LM, Pavletic SZ, Tyndall A, et al. Feasibility of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune disease: position statement from a National Institute of Allergy and Infectious Diseases and National Cancer Institute-Sponsored International Workshop, Bethesda, MD, March 12 and 13, 2005. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005; 11:862-870.
- Daikeler T, Tichelli A, Passweg J. Complications of autologous hematopoietic stem cell transplantation for patients with autoimmune diseases. *Pediatr Res*. 2012; 71:439-444.
- Marmont AM. Autoimmunity and allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1992; 9:1-3.
- Marmont AM, Van Bekkum DW. Stem cell transplantation for severe autoimmune diseases: new proposals but still unanswered questions. *Bone Marrow Transplant*. 1995; 16:497-498.
- Tyndall A, Gratwohl A. Blood and marrow stem cell transplants in auto-immune disease: a consensus report written on behalf of the European League against Rheumatism (EULAR) and the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant*. 1997;

- 19:643-645.
18. Snowden JA, Saccardi R, Allez M, et al. Haematopoietic SCT in severe autoimmune diseases: updated guidelines of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2012; 47:770-790.
  19. Tyndall A, LeBlanc K. Stem cells and rheumatology: update on adult stem cell therapy in autoimmune diseases. *Arthritis Rheum.* 2006; 55:521-525.
  20. Statkute L, Verda L, Oyama Y, et al. Mobilization, harvesting and selection of peripheral blood stem cells in patients with autoimmune diseases undergoing autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2007; 39:317-329.
  21. Snowden JA, Biggs JC, Milliken ST, et al. A randomised, blinded, placebo-controlled, dose escalation study of the tolerability and efficacy of filgrastim for haemopoietic stem cell mobilisation in patients with severe active rheumatoid arthritis. *Bone Marrow Transplant.* 1998; 22:1035-1041.
  22. Saccardi R, Tyndall A, Coghlan G, et al. Consensus statement concerning cardiotoxicity occurring during haematopoietic stem cell transplantation in the treatment of autoimmune diseases, with special reference to systemic sclerosis and multiple sclerosis. *Bone Marrow Transplant.* 2004; 34:877-881.
  23. Burt RK, Cohen BA, Russell E, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for progressive multiple sclerosis: failure of a total body irradiation-based conditioning regimen to prevent disease progression in patients with high disability scores. *Blood.* 2003; 102:2373-2378.
  24. Tyndall AJ, Joly F, Carbonne B, Deligny CN, Farge DC. Pregnancy and childbirth after treatment with autologous hematopoietic stem cell transplantation for severe systemic sclerosis requiring parenteral nutrition. Ethical issues. *Clin Exp Rheumatol.* 2008; 26:1122-1124.
  25. Pasquini MC, Griffith LM, Arnold DL, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis: collaboration of the CIBMTR and EBMT to facilitate international clinical studies. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010; 16:1076-1083.
  26. Saccardi R, Freedman MS, Sormani MP, et al. A prospective, randomized, controlled trial of autologous haematopoietic stem cell transplantation for aggressive multiple sclerosis: a position paper. *Mult Scler.* 2012; 18:825-834.
  27. Fassas A, Anagnostopoulos A, Kazis A, et al. Peripheral blood stem cell transplantation in the treatment of progressive multiple sclerosis: first results of a pilot study. *Bone Marrow Transplant.* 1997; 20:631-638.
  28. Fassas A, Kimiskidis VK, Sakellari I, et al. Long-term results of stem cell transplantation for MS: a single-center experience. *Neurology.* 2011; 76:1066-1070.
  29. Kaloyannidis P, Sakellari I, Fassas A, et al. Acquired hemophilia-A in a patient with multiple sclerosis treated with autologous hematopoietic stem cell transplantation and interferon beta-1a. *Bone Marrow Transplant.* 2004; 34:187-188.
  30. Fassas A, Anagnostopoulos A, Kazis A, et al. Autologous stem cell transplantation in progressive multiple sclerosis--an interim analysis of efficacy. *J Clin Immunol.* 2000; 20:24-30.
  31. Burt RK, Loh Y, Cohen B, et al. Autologous non-myeloablative haemopoietic stem cell transplantation in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase I/II study. *Lancet Neurol.* 2009; 8:244-253.
  32. Kimiskidis V, Sakellari I, Tsimourou V, et al. Autologous stem-cell transplantation in malignant multiple sclerosis: a case with a favorable long-term outcome. *Mult Scler.* 2008; 14:278-283.
  33. Farge D, Passweg J, van Laar JM, et al. Autologous stem cell transplantation in the treatment of systemic sclerosis: report from the EBMT/EULAR Registry. *Ann Rheum Dis.* 2004; 63:974-981.
  34. Nash RA, McSweeney PA, Crofford LJ, et al. High-dose immunosuppressive therapy and autologous hematopoietic cell transplantation for severe systemic sclerosis: long-term follow-up of the US multicenter pilot study. *Blood.* 2007; 110:1388-1396.
  35. Burt RK, Oliveira MC, Shah SJ, et al. Cardiac involvement and treatment-related mortality after non-myeloablative haemopoietic stem-cell transplantation with unselected autologous peripheral blood for patients with systemic sclerosis: a retrospective analysis. *Lancet.* 2013; 381:1116-1124.
  36. Sakellari I, Gavriilaki E, Mallouri D, Batsis I, Anagnostopoulos A. Autologous HSCT for systemic sclerosis. *Lancet.* 2013; 381:2080.
  37. Farge D, Nash R, Laar JM. Autologous stem cell transplantation for systemic sclerosis. *Autoimmunity.* 2008; 41:616-624.
  38. Burt RK, Shah SJ, Dill K, et al. Autologous non-myeloablative haemopoietic stem-cell transplantation compared with pulse cyclophosphamide once per month for systemic sclerosis (ASSIST): an open-label, randomised phase 2 trial. *Lancet.* 2011; 378:498-506.
  39. Gayed M, Gordon C. Novel treatments for systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Investig Drugs.* 2010; 11:1256-1264.
  40. Burt RK, Traynor A, Statkute L, et al. Nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation for systemic lupus erythematosus. *JAMA.* 2006; 295:527-535.
  41. Marmont LS, Whitney JC, Robinson H, Colvin KM, Parsek MR, Howell PL. Expression, purification, crystallization and preliminary X-ray analysis of *Pseudomonas aeruginosa* PelD. *Acta Crystallogr Sect F Struct Biol Cryst Commun.* 2012; 68:181-184.
  42. Oyama Y, Craig RM, Traynor AE, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with refractory Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2005; 128:552-563.
  43. Burt RK, Craig RM, Milanetti F, et al. Autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation in patients with severe anti-TNF refractory Crohn disease: long-term follow-up. *Blood.* 2010; 116:6123-6132.
  44. Kountouras J, Sakellari I, Tsarouchas G, et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation in a patient with refractory Crohn's disease. *J Crohns Colitis.* 2011; 5:275-276.
  45. Butler JP, Durrant ST, Frost T. Successful remission of

- chronic, refractory autoimmune thrombocytopenic purpura following non-myeloablative allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2003; 31:621-622.
46. Huhn RD, Fogarty PF, Nakamura R, et al. High-dose cyclophosphamide with autologous lymphocyte-depleted peripheral blood stem cell (PBSC) support for treatment of refractory chronic autoimmune thrombocytopenia. *Blood.* 2003; 101:71-77.
47. Snowden JA, Kapoor S, Wilson AG. Stem cell transplantation in rheumatoid arthritis. *Autoimmunity.* 2008; 41:625-631.
48. Duru N, van der Goes MC, Jacobs JW, et al. EULAR evidence-based and consensus-based recommendations on the management of medium to high-dose glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2013.