

PRESENTACIÓN DE CASOS Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

Autotransplante exitoso de Células Madres Hematopoyéticas en una mujer con Esclerosis Sistémica Severa Refractaria al manejo inmunosupresor

Successful autologous Stem Cell transplantation in a woman with Severe Systemic Sclerosis, refractory to immunosuppressive therapy

Elsa Reyes^{1,3,4}, Ana Milena Arbeláez^{1,3}, Luz Mabel Ávila Portillo^{1,3,4},
Benjamín Ospino^{2,3}, Juan Manuel Bello^{1,3}, Diego Jaimes^{1,3,4},
John Londoño^{1,4}, Rafael Valle Oñate^{1,4}.

Resumen

Describimos el caso de una paciente femenina de 49 años con esclerosis sistémica difusa con compromiso cutáneo y pulmonar severo, rápidamente progresivo, sin respuesta al manejo inmunosupresor convencional; quien fue sometida a transplante de células madres hematopoyéticas (TCMH) con mejoría sostenida del compromiso cutáneo y pulmonar a los 6 meses post-TCMH.

Palabras clave: transplante de células progenitoras hematopoyéticas, terapia inmunosupresora, enfermedades autoinmunes, esclerosis sistémica.

Summary

The following case presents a 49 year-old patient with diffuse SSc and poor evolution given by rapidly progressive of severe skin and lung involvement, who had undergone autologous stem cell transplantation in December 2008. Sustained improvement of skin thickening and of major organ involvement was achieved at six months.

Key words: autologous stem cell transplantation, immunosuppressive therapy, autoimmune diseases, systemic sclerosis.

Introducción

La esclerosis sistémica (ES) es una enfermedad crónica del tejido conectivo, multior-
gánica, caracterizada por sobreproducción y depósito de colágeno en la piel y algunos ór-

ganos viscerales (tracto gastrointestinal, pulmón, corazón y riñón). El desarrollo de trastornos vasculares y el depósito excesivo de colágeno que caracteriza a la enfermedad tienen su origen en un proceso de tipo autoinmune primario¹.

1 Reumatología, Universidad Militar Nueva Granada - Hospital Militar Central.

2 Hematología, Hospital Militar Central.

3 Stem Medicina Regenerativa.

4 Grupo de Espondiloartropatías Universidad De La Sabana – Hospital Militar Central.

Recibido: Octubre 5 /2009

Aceptado: Diciembre 5/2009

Es una enfermedad poco frecuente, con una incidencia en países como Estados Unidos e Islandia, de 1,9 casos por 100.000 habitantes/año y de 0,38 casos por 100.000 habitantes/año, respectivamente^{2,3}. La prevalencia de esta enfermedad es de alrededor 24,2 casos por 100.000 adultos en Estados Unidos y de 7,1 casos por 100.000 adultos en Islandia^{2,3}. Afecta predominantemente a las mujeres (80%), con un pico entre los 45 y 55 años². Compromete de manera significativa la calidad de vida de las personas y tiene, a su vez, la más alta mortalidad por caso específico entre las enfermedades reumatológicas autoinmunes⁴.

Clínicamente, el tipo de compromiso cutáneo y de órganos internos, y la asociación con ciertos auto anticuerpos permiten distinguir inicialmente dos grupos de pacientes: los pacientes que tienen formas leves de la enfermedad con compromiso cutáneo limitado y lenta progresión de la disfunción orgánica visceral, "esclerosis sistémica cutánea limitada" (ESL) y los que exhiben un compromiso cutáneo agresivo y compromiso orgánico visceral rápidamente progresivo, "esclerosis sistémica cutánea difusa" (ESD)⁵.

Cuando se presenta clínicamente con compromiso pulmonar, renal o cardíaco en los primeros 3 a 5 años de la enfermedad, la tasa de supervivencia disminuye del 35% al 45% en los 3 - 5 años posteriores⁶. No existe aún un tratamiento efectivo para controlar la enfermedad o revertir la fibrosis. En los últimos años se ha utilizado la ciclofosfamida endovenosa para el compromiso pulmonar con resultados controvertidos^{7,8} y es de anotar que existen pacientes con compromiso orgánico severo refractario a la terapia inmunosupresora.

El trasplante de células madres hematopoyéticas (TCMH), se utiliza en el tratamiento de numerosas enfermedades incluyendo leucemias y linfomas. Hoy en día es posible utilizar esta técnica para el tratamiento de enfermedades autoinmunes graves y refractarias a la terapia convencional, como ocurre con un subgrupo de pacientes con ES⁹. El TCMH se basa en un régimen de acondicionamiento linfoblástico, es decir, en la eliminación de la clona linfocítica auto reactiva. Teóricamente, la regeneración del sis-

tema inmune luego de esta linfopenia grave resultaría en la eliminación de la autoinmunidad y en una re inducción de la auto-tolerancia a través del desarrollo de nuevos linfocitos T en el timo^{10,11}.

El potencial terapéutico del TCMH en las enfermedades autoinmunes fue descrito por primera vez en pacientes con artritis reumatoide tratados con trasplante alogénico de médula ósea por anemia aplásica inducida por sales de oro⁹. Se consideró que el uso de altas dosis de quimioterapia seguidas de rescate con TCMH podría revertir el proceso de autoinmunidad⁸, motivo por el cual un grupo de trabajo multidisciplinario en enfermedades autoinmunes fue fundado por el European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) y el European League against Rheumatism (EULAR), para coordinar, a partir del año 1995, estudios de fase I/II, con el fin de unificar la experiencia colectiva en este tópico^{13,14}. Actualmente se encuentran dos estudios multicéntricos, prospectivos y aleatorizados en fase III, a cargo de dos grupos internacionales: El grupo ASTIS¹⁵ (Autologous Stem Cell Transplantation International Scleroderma Trial) y el grupo SCOT¹⁶ (Scleroderma: cyclophosphamide or Transplantation), cuyos resultados demuestran mejoría mayor del 50% en el compromiso cutáneo con estabilización del compromiso pulmonar, renal y cardíaco.

El objetivo de este trabajo es presentar a una mujer con ESD severa, refractaria a múltiples tratamientos inmunosupresores; quien mejoró sustancialmente su compromiso cutáneo y orgánico con el TCMH. Esta observación, junto con otra semejante presentada en el XII Congreso Colombiano de Reumatología por el grupo de reumatología del Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia, constituyen los dos primeros ensayos terapéuticos con resultados exitosos, derivados de la aplicación del TCMH para esta indicación en nuestro país¹⁷.

Presentación del caso

Mujer de 49 años con ES difusa diagnosticada con base en los hallazgos clínicos, con informe de biopsia de piel del tórax y de dedos

compatible con esclerosis cutánea. Presencia de anticuerpos antinucleares en títulos de 1/1280 con patrón nucleolar y de 1/640 con patrón homogéneo; presencia de anticuerpos anti-topoisomerasa I en 194 UI/ml. La enfermedad tenía 17 meses de evolución, con compromiso cutáneo severo por una medición del score de Rodnan modificado de 36 y apertura oral de 2 cms.

La paciente presentó compromiso pulmonar con deterioro en los últimos 6 meses, consistente en disnea clase funcional III/IV, patrón restrictivo en las pruebas de función pulmonar y notable compromiso en la distancia caminada durante la prueba de 6 minutos como puede evidenciarse en la Tabla 1. Infiltrados intersticiales bibasales en la tomografía computarizada de alta resolución (TACAR) y desarrollo de hipertensión pulmonar (HTP) evidenciada por ecocardiograma transtorácico y por cateterismo cardíaco derecho. (Figura 1)

La paciente recibió tratamiento con D-penicilamina 250 mg/día, metotrexate 25 mg/semanales IM, cloroquina 250 mg/día, colchicina 0,5 mg c/12 horas, nifedipino 30 mg c/12 horas,

Figura 1. TACAR Pre- transplante: evidencia de infiltrados intersticiales difusos.

losartan 50 mg/día, sildenafil 25 mg c/8 horas y ASA 100 mg/día. Por el compromiso cutáneo y pulmonar severos, se iniciaron bolos mensuales de ciclofosfamida en dosis de 600 mg/m² de superficie corporal (m²SC) por 6 meses, sin respuesta adecuada al manejo; considerándose que la paciente tenía ES severa, refractaria al manejo

Tabla 1. Evidencia de compromiso pulmonar.

Compromiso pulmonar	Valores Previos al TCMH
Difusión de Monóxido de Carbono	DLCO 56% DLCO/Hb 49% DLCO/VA 75%
Espirometría y volúmenes pulmonares	CVF 78%, VEF1 84%, Relación VEF1/CVF 89%, CPT 89% VR 108%
Caminata de 6 minutos	Distancia caminada de 225 mts - 33%.
Ecocardiograma transtorácico	PsAP 48 mmHg - FEVI 60%
Cateterismo cardíaco derecho	PsAP 42 mmHg
Tomografía axial de tórax de alta resolución (TACAR)	Infiltrados intersticiales subpleurales bibasales – Bronquiectasias de tracción

Difusión de Monóxido de Carbono (DLCO). Difusión de Monóxido de Carbono ajustado a hemoglobina (DLCO/Hb). Difusión de Monóxido de Carbono ajustado a ventilación alveolar (DLCO/VA). Capacidad vital forzada (CVF). Volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1). Capacidad pulmonar total (CPT). Volumen residual (VR). Presión sistólica en la arteria pulmonar (PsAP). Hipertensión pulmonar (HTP).

inmunosupresor. Un equipo multidisciplinario constituido por el servicio de Reumatología, Hematología, Inmunología y Neumología del Hospital Militar Central, decidió someter a la paciente a la realización de un TCMH, terapia llevada a cabo en diciembre de 2008.

El protocolo de transplante incluyó los siguientes pasos: movilización, recolección, acondicionamiento y re infusión.

La movilización de células madres fue realizada con ciclofosfamida ($3 \text{ g/m}^2 \text{ SC}$), acompañada del uso de amifostina (1000 mg SC), tiofosfato orgánico que protege de manera selectiva los tejidos normales de la citotoxicidad de los agentes quimioterápicos y de mesna (Mercapto Etiletano Sulfonato de Sodio) por sus efectos uroprotectores, para prevenir los efectos colaterales urotóxicos asociados con la quimioterapia con citostáticos oxazafosforínicos como la ciclofosfamida.

A las 24 horas de la administración de ciclofosfamida, se administró por vía SC filgrastim (Factor estimulador de colonias de granulocitos - G-CSF) en dosis de 300 mg subcutáneo/día por 7 días. Se obtuvieron $2,4$ millones de células $\text{CD } 34+/\text{Kg}$, que fueron criopreservadas a menos de 196°C .

El régimen de acondicionamiento de la paciente se realizó con ciclofosfamida en dosis de $50 \text{ mg/Kg/día} \times 4$ días, globulina anti-timocito $7,5 \text{ mg/kg}$, amifostina (2 dosis de 500 mg por vía SC) y mesna (1200 mg IV a las horas 0, 4 y 8 de iniciada la infusión de ciclofosfamida). La infusión de células madres criopreservadas se llevó a cabo a las 48 horas de la última dosis de ciclofosfamida (4 de diciembre de 2008).

Como este tratamiento induce inmunosupresión importante se realizó profilaxis contra oportunistas comunes con aciclovir 400 mg por vía oral c/12 horas, fluconazol 200 mg por vía oral / día y profilaxis anti-pneumocistis con trimetropin/sulfametoxazol $160/800 \text{ mg}$ 2 veces por semana.

La paciente presentó mucositis grado II de la mucosa oral y episodio de neutropenia febril (recuento de neutrófilos inferior a 500 células/mm^3 con una temperatura oral de $38,3^\circ\text{C}$) con neumonía para lo cual se inició tratamiento antibió-

tico con piperacilina/tazobactam y filgrastim 300 mg SC/día por 10 días, sin poderse obtener en la paciente aislamientos microbiológicos en dos sets de hemocultivos.

La recuperación de citopenias secundarias al transplante se realizó en el siguiente orden: resolución de neutropenia, trombocitopenia y de la línea roja a los 14, 18 y 23 días post-transplante, respectivamente.

Se realizó valoración del compromiso cutáneo mediante el uso del score de Rodnan modificado, al igual que del compromiso pulmonar y cardíaco en los 6 meses posteriores al TCMH.

La paciente presentó una disminución del score de Rodnan mayor al 50%, con una apertura oral de $4,5 \text{ cms}$. (Figuras 2 y 3), cambio significativo del compromiso pulmonar dado por mejoría en la escala de disnea a grado I/IV, resolución del patrón restrictivo en las pruebas de función pulmonar, TACAR control con ausencia de infiltrados intersticiales y presencia de bronquiectasias de tracción; no evidencia de HTP por ecocardiografía. (Tabla 2) - (Figura 2)

Figura 2. TACAR 6 meses pos-transplante: bronquiectasias de tracción.

Discusión

En el actual informe de caso podemos evidenciar la evolución exitosa del TCMH en una

Tabla 2. Cambio significativo en el compromiso pulmonar.

Compromiso pulmonar	Valores Previos al TCMH	Valores 6 meses posteriores al TCMH
Difusión de Monóxido de Carbono	DLCO 56% DLCO/Hb 49% DLCO/VA 75%	DLCO 45% DLCO/Hb 31% DLCO/VA 85%
Espirometría y volúmenes pulmonares	CVF 78%, VEF1 84%, Relación VEF1/CVF 89%, CPT 89% VR 108%	CVF 83%, VEF1 88%, Relación VEF1/CVF 89% CPT 99% VR 65%
Caminata de 6 minutos	Distancia caminada de 225 mts - 33%.	Distancia caminada de 440 mts - 67%.
Ecocardiograma transtorácico	PsAP 48 mmHg - FEVI 60%	No evidencia de HTP FEVI 58%
Cateterismo cardíaco derecho	PsAP 42 mmHg	No realizado.
Tomografía axial de tórax de alta resolución (TACAR)	Infiltrados intersticiales subpleurales bibasales – Bronquiectasias de tracción	Resolución de Infiltrados intersticiales – Persistencia de Bronquiectasias de tracción

Difusión de Monóxido de Carbono (DLCO). Difusión de Monóxido de Carbono ajustado a hemoglobina (DLCO/Hb). Difusión de Monóxido de Carbono ajustado a ventilación alveolar (DLCO/VA). Capacidad vital forzada (CVF). Volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1). Capacidad pulmonar total (CPT). Volumen residual (VR). Presión sistólica en la arteria pulmonar (PsAP). Hipertensión pulmonar (HTP)

paciente con ES severa con compromiso cutáneo y pulmonar progresivo, quien no había respondido a los esquemas terapéuticos convencionales.

El mayor beneficio se presentó en el grado de compromiso cutáneo, con una mejoría mayor del 50%. Las pruebas de función pulmonar indicaron una resolución del patrón restrictivo con una mejoría del 100% en la caminata de 6 minutos, lo cual se traduce en bienestar y mejor calidad de vida de la paciente. Durante la evaluación ecocardiográfica a los 6 meses postransplante no se evidenciaron signos indirectos de HTP; sin embargo, no se presentó mejoría en los parámetros de la DLCO, probablemente por persistencia de vasculopatía pulmonar.

Los datos obtenidos del estudio retrospectivo realizado por el EBMT sobre 110 centros participantes, evaluando los resultados del TCMH en enfermedades autoinmunes desde 1995 al 2005, demostraron claras evidencias de que el TCMH puede detener la progresión de la enfermedad e inducir una remisión estable en pacientes seleccionados con enfermedades autoinmunes graves¹²⁻¹⁴. A pesar de la heterogeneidad de los diferentes centros, el impacto en los resultados se observó en todas las categorías de enfermedades y en todos los grupos de pacientes¹²⁻¹⁴.

Los primeros 65 pacientes transplantados reportados por el EBMT/EULAR presentaron una mejoría mayor del 25% en el score cutáneo. En

el 70% de los pacientes, con estabilización de la función pulmonar y renal y una tasa de mortalidad relacionada con el trasplante (TMR) del 12,5%¹⁴; sin embargo, el refinamiento de los criterios de selección y la experiencia alcanzada por los distintos equipos han permitido una disminución de la TMR a 2,5% comparada con la reportada inicialmente^{15,16}.

En Julio de 2008, el grupo ASTIS¹⁵ reportó resultados prometedores posterior a un seguimiento medio de 30 meses de un total de 123 pacientes pertenecientes a 25 centros en 10 países, aleatorizados a recibir TCMH (n=66) o bolos mensuales de ciclofosfamida (n=57). En este mismo orden, el grupo SCOT¹⁶ reportó, después de un seguimiento medio de 4 años, una mejoría del compromiso cutáneo en el 70% de los pacientes y estabilización del compromiso orgánico en el 55%.

Nuestra paciente cumplía con los criterios de inclusión propuestos por los dos distintos grupos, los cuales consideran a los pacientes con diagnóstico reciente de la enfermedad como los mejores candidatos. En primer lugar, pacientes con menos de 4 años de evolución de su enfermedad, con un score de Rodnan modificado ≥ 15 y con compromiso de un órgano interno (Pulmonar: definido por una CVF o DLCO $< 80\%$ del predi-

cho o enfermedad pulmonar intersticial demostrada por TACAR, radiografía, lavado broncoalveolar o biopsia; compromiso renal secundario a la enfermedad de base y compromiso cardíaco definido por la presencia de trastornos de la conducción o falla cardíaca congestiva reversible). Y en segundo lugar, pacientes con esclerosis sistémica difusa de 2 años de evolución con un score de Rodnan modificado > 20 asociado a eritrosedimentación > 25 mm en la 1ra hora y/o hemoglobina < 11 g/dl, no explicable por otras causas^{15,16}.

El compromiso orgánico severo asociado a mayor morbilidad en relación al TCMH corresponde a la presencia de hipertensión pulmonar severa con PsAP > 50 mmHg, disfunción miocárdica con FEVI $< 45\%$, severo compromiso en la difusión de Monóxido de Carbono dado por DLCO $< 40\%$ y compromiso renal importante con una depuración de creatinina < 40 ml/min^{15,16}.

La toxicidad del procedimiento ha demostrado ser comparable con los resultados reportados por los diferentes grupos en TCMH para enfermedades malignas avanzadas y enfermedades autoinmunes^{12,13}. Es de anotar que en la fase de acondicionamiento del protocolo del TCMH utilizado en nuestra paciente se incluyó una mo-



Figura 3. Mejoría de compromiso cutáneo con apertura oral de 4,5 cms.



Figura 4. Mejoría del compromiso cutáneo.

dificación consistente con el uso de amifostina, agente utilizado en hematología, oncología y radioterapia como citoprotector; lo cual pudo haberse relacionado con la pronta recuperación hematológica (Citopenias – células lesionadas con potencial de reversibilidad).

En resumen, nuestra paciente con ES severa con menos de 2 años de evolución, refractaria al tratamiento inmunosupresor para esta entidad, mejoró sustancialmente con el TCMH. Esta observación abre el camino para continuar utilizando esta terapia en nuestro medio.

Referencias

1. Medsger TA Jr. Natural history of systemic sclerosis and the assessment of disease activity, severity, functional status, and psychologic wellbeing. *Rheum Dis Clin North Am.* 2003;29:225-273.
2. Mayers MD, Lacey JV Jr., Beebe Dimmer J, Gillespie BW, Cooper B, Laing TJ, Schottenfeld D. Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. *Arthritis Rheum.* 2003;48:226-255.
3. Geirsson AJ. Systemic sclerosis in Iceland. A nationwide epidemiological study. *Ann Rheum Dis* 1994;53:502-505.
4. Steen VD, Medsger TA Jr. Changes in causes of death in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:940-944.
5. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA Jr, Rowell N, Wollheim F. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol.* 1998;15:202-205.
6. Steen VD, Medsger TA Jr. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum* 2000;43:2437-2444.
7. Tashkin et al (Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Goldin J, Roth MD, Furst DE, et al. Research Group. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med.* 2006;354:2655-2666.
8. Hoyles, R.K. et al. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arth. Rheum.* 2006;54:3962-3970.
9. J M van Laar, D Farge and A Tyndall. Stem cell transplantation: a treatment option for severe systemic sclerosis? *Ann Rheum Dis* 2008;67:iii35-iii38
10. Van Bakkum DW. Stem cell transplantation for autoimmune disorders. Preclinical experiments. *Best Pract Res Clin Haematol* 2004;17:201-222.
11. Farge D, Henegar C, Carmagnat M, Daneshpouy M, Marjanovic Z, Rabian C, et al. Analysis of immune reconstitution after autologous bone marrow transplantation in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2005;52:1555-1563.
12. Gratwohl A, Passweg J, Bocelli-Tyndall C, Fassas A, van Laar JM, Farge D, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases. *Bone Marrow Transplant* 2005;35:869-879.
13. Farge D, Passweg J, van Laar JM, Marjanovic Z, Besenthal C, Finke J, 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.
14. Binks M, Passweg JR, Furst D, Tyndall. A Phase I/II trial of autologous stem cell transplantation in systemic sclerosis: procedure related mortality and impact on skin disease. *Ann Rheum Dis.* 2001;60:577-584.
15. Van Laar JM, Farge D, Tyndall A. Autologous Stem Cell Transplantation International Scleroderma (ASTIS) trial: hope on the horizon for patients with severe systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1515.
16. Nash RA, McSweeney PA, Crofford LJ, Abidi M, Chen CS, Godwin JD, et al. Highdose 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.
17. C.J. Velásquez, A.H. Ospina, J.D. Duque, J.D. Márquez y L.F. Pinto. Respuesta adecuada y sostenida a trasplante autólogo de médula ósea en un paciente con esclerosis sistémica rápidamente progresiva y refractaria: Reporte de caso. *Revista Colombiana de Reumatología.* 2009;16(2):211.