

Autotrasplante de progenitores hematopoyéticos en el tratamiento de las enfermedades autoinmunes. Experiencia internacional y española

A. García^a e I. Espigado^b

^aSección de Reumatología. ^bServicio de Hematología y Hemoterapia. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla. España.

Introducción

Hace unos meses publicamos el caso de la primera paciente con artritis reumatoide (AR) tratada en España con autotrasplante de células progenitoras hematopoyéticas (CPH), con respuesta favorable cuando se cumplen ahora 2 años de seguimiento¹. Con el presente trabajo nos proponemos continuar la línea iniciada en artículos anteriores^{2,3}, revisando el estado actual de esta opción terapéutica en las enfermedades autoinmunes (EAI) graves, cuando el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), sobre todo en la modalidad de sangre periférica, en función del porcentaje de trasplantes realizados es la indicación que más rápidamente se ha expandido⁴.

Existen evidencias de que algunas EAI pueden originarse como alteraciones funcionales de las CPH pluripotenciales⁵. La idea de tratar EAI resistentes a tratamientos inmunosupresores con TPH se basa en la hipótesis de que el tratamiento inmunoablativo destruiría los linfocitos autorreactivos del paciente y que la reinversión de células progenitoras daría lugar a linfocitos que serían tolerantes con los antígenos causantes de la respuesta inmune patológica⁶. La evidencia clínica de la efectividad del TPH está basada en dos hechos: *a)* la experimentación animal, en la que los trasplantes alogénicos y autológicos han demostrado la curación en una variedad de modelos animales de enfermedad autoinmune⁷, y *b)* la constatación de numerosos pacientes trasplantados (alogénicos y autólogos) por anemia aplásica y neoplasias que presentaban asociada una enfermedad autoinmune (con mayor frecuencia la AR), en los que el trasplante condujo a la mejoría o curación de la enfermedad asociada⁸.

Cabe preguntarse actualmente qué tipo de trasplante se debe realizar. La mortalidad elevada del TPH alógenico (15%) y su elevado índice de complicaciones, fundamentalmente la enfermedad injerto contra huésped (30-50%), limitan su uso en el trata-

miento de las EAI⁹. Por el contrario, los avances alcanzados en la última década en las medidas de soporte de los pacientes neutropénicos, así como el empleo de progenitores procedentes de la sangre periférica y de factores de crecimiento hematopoyético, hacen que la mortalidad relacionada con el TPH autólogo se sitúe entre un 3-5% y, por tanto, su indicación sea aceptable en pacientes con enfermedades de curso clínico muy invalidante¹⁰. Como introducción, y para comprender mejor la experiencia internacional y española en los trasplantes autólogos en las EAI, enumeraremos la historia reciente de una serie de sucesos:

- Creación en 1995 de la EBMT/EULAR (European Group for Blood and Marrow Transplantation/European League Against Rheumatism).
- Primeras comunicaciones de autotrasplante en EAI realizados en 1996¹¹. En ese mismo año se formó el Registro Europeo para estas enfermedades.
- Publicación en 1998 de guías para diseño de estudios piloto¹².
- Constitución en Basilea de la Coordinación Internacional (año 2000)¹³.
- Se creó en el año 2001 el Registro Español de TPH en EAI por el Grupo Español de Trasplante Hematopoyético (GETH)¹⁴.

En la tabla 1 se detallan los trasplantes en EAI ($n = 390$) registrados en la Base de Datos Internacional¹⁵.

TABLA 1. Trasplantes en EAI registrados en la Base de Datos Internacional

Enfermedad			
EM	127	Dermatomiositis	5
Miastenia	1	Crioglobulinemia	3
Polineuropatía	1	Behcet	3
ES	72	Wegener	3
LES	34	Púrpura trombocitopénica	
AR	70	idiopática	7
Artritis psoriásica	2	Anemia hemolítica	
Artritis crónica juvenil	36	autoinmunitaria	2
Esclerosis anquilosante	1	Aplasia células rojas	4
Síndrome de Sjögren	1	Evans	1
Enfermedad mixta del tejido conjuntivo	3	PPT	2
Dermatomiositis	5	Otros	?

EM: esclerosis múltiple; ES: esclerosis sistémica; LES: lupus eritematoso sistémico; PTT: púrpura trombótica trombocitopénica; AR: artritis reumatoide.

Correspondencia: Dra. A. García.

Sección de Reumatología. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío.

Avda. Manuel Siurot, s/n. 41013 Sevilla. España.

Manuscrito recibido el 22-04-2002 y aceptado el 5-06-2002.

TABLA 2. Causas de muerte registradas tras el trasplante

Base de datos EBMT/EULAR

Hemorragia (pulmonar, SNC)	4
Cardíaca	4
Neumonitis intersticial	3
Septicemia-infección	10
Fúngica	1
Viral	2
Protozoos	1
Enfermedad oclusiva de vasos	1
Otras	2

Doscientos sesenta proceden de la EBMT/EULAR, 87 de EE.UU. (55 del International Bone Marrow Transplantation Registry, IBMTR), 39 de Australia, y otros (4). Recientemente (marzo de 2002), se ha comunicado que el número de pacientes incluidos en el Registro Europeo es de 420 (11 alogénicos y 409 autólogos).

En la tabla 2 se enumeran las causas de muerte.

Experiencia internacional.

Resultados y ensayos clínicos

Actualmente están en marcha ensayos clínicos en fase III en esclerosis múltiple (EM) –que no vamos a considerar–, AR, lupus eritematoso sistémico (LES) y esclerosis sistémica (ES): a través de la EBMT/EULAR en Europa, y del National Institute of Health en EE.UU., donde se han formado grupos de trabajos para enfermedades específicas compuestos por especialistas en trasplantes, reumatólogos y neurólogos. Debido a los recientes avances producidos en la AR tratada con anti-TNF¹⁵, así como las nuevas directrices en los factores pronósticos en la esclerodermia¹⁶ se ha resaltado la necesidad de una muy cuidadosa selección de los pacientes.

Artritis reumatoide

Los resultados de los TPH en AR (EBTM; n = 70) son positivos en la mayoría de los pacientes (> 90%). Aunque se ha demostrado que la ciclofosfamida (CF) en altas dosis es bien tolerada con una notable mejoría (American College of Rheumatology, ACR50 o ACR70)¹⁷, la remisión completa no es frecuente^{18,19} y recidiva un 50% de los casos (episodios de sinovitis). Se ha propuesto que las recidivas son debidas a un acondicionamiento insuficientemente inmunosupresor (CF de 100-200 mg/kg), entre otras causas. Es interesante constatar que tras la recidiva se produce una sensibilidad a los DMARD (*disease modifying antirheumatic drug*). Este hecho, junto con las características fenotípicas de la recuperación inmunológica postrasplante, fundamenta el concepto de reinicio (*reset*) del sistema in-

munitario tras el trasplante, y se expresa clínicamente en una buena respuesta a fármacos (p. ej., metotrexato) que habían fracasado antes del trasplante²⁰. La mortalidad relacionada con el trasplante (MRT) ha sido del 1,4%.

El ensayo clínico en fase III para la AR se denomina ASTIRA (Autologous Stemcell Transplantation International Rheumatoid Arthritis), y la inclusión de pacientes requiere: *a*) haber realizado tratamiento durante 3 meses con 3 DMARD o más (incluyendo metotrexato y una combinación), así como que el tratamiento con anti-TNF haya fracasado; *b*) que la AR tenga una evolución > 2 y < 10 años, y *c*) que la enfermedad sea progresiva, destructiva y seropositiva. Todos los pacientes se movilizan con CF 4 g/m² y G-CSF (*granulocyte colony stimulating factor*), y se aleatorizan para recibir TPH con acondicionamiento de CF 200 mg/m² o continuar con el mejor tratamiento de mantenimiento disponible (grupo control)¹³. El objetivo primario es el número de enfermos que 6 meses después de haber sido trasplantados responden a fármacos a los que antes eran resistentes. Este planteamiento asume que con este tratamiento inmunoablativo la AR no se curaría, pero sería más fácilmente controlada con terapias convencionales, tras el TPH.

Lupus eritematoso sistémico

La mayor serie internacional publicada es la de Chicago²¹, con 11 pacientes con enfermedad grave y un seguimiento de 8 meses (intervalo, 1-25). Hubo 2 muertes (en la movilización, y por progresión de la enfermedad 3 meses después de la movilización) y 7 pacientes en remisión con ANA negativos. De los 23 pacientes recogidos en el registro Europeo (seguimiento de 14 meses) 14 mejoraron, 5 que inicialmente habían mejorado rebrotaron y en uno la enfermedad fue progresiva. La MRT fue de 3.

Los ensayos clínicos en fase III se están ultimando en EE.UU. Se trata de comparar el TPH autólogo con un grupo control que está siendo objeto de discusión.

Esclerosis sistémica

El análisis de los datos de los primeros pacientes con ES trasplantados demuestra, en el 69% de los casos, una mejoría del 25% o más respecto a la basal en la puntuación de la piel y una tendencia a la estabilización en la función pulmonar. La MRT fue del 17% pero se estima que puede llegar a ser del 10% con los criterios de inclusión de los ensayos²². En la actualidad es fundamental para la selección de pacientes que, aunque el pronóstico sea malo, no existe una lesión grave, siendo estrictos en la función pulmonar (presión pulmonar arterial < 50) y cardíaca (fracción de eyeción ventricular izquierda > 45%)¹².

Tabla 3. Detalles de la experiencia española en TPH en EAI

Enfermedad	Movilización	Acondicionamiento
EM 22	CF+G-CSF	26 CF+ATG/ATL: 6
AR 3	CF	2 CF+ATG/ATL+busulfán: 1
ES 2		CF+ATG/ATL+ carmustina: 14
PTT 1		BEAM: 5

ATG/ATL: antitimocíticas/antilinfocíticas globunias; BEAM: carmustina, etopósido, citarabina, melfalán; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos; EAI: enfermedades autoinmunes.

El ensayo clínico en fase III se denomina ASTIS (Autólogo Stemcell Transplantation International Scleroderma). Consiste en TPH frente a pulsos de 750 mg/m² de CF durante 12 meses, y su objetivo primario es la supervivencia.

Experiencia española

En la tabla 3 se detallan los 28 casos trasplantados²², de los que en 26 se realizó selección *in vitro* de CD34+. Tres pacientes no han sido evaluables en cuanto a respuesta: aféresis insuficiente e infección precoz postrasplante (ambos con EM), y el tercero con ES (movilizado) por progresión (estos dos últimos fallecieron); 22 presentaron mejoría (respuestas definidas según criterios específicos para cada enfermedad), en 3 no hubo eficacia y uno de ellos con EM empeoró de su enfermedad y falleció. La supervivencia ha sido del 90% (seguimiento de 10 meses) y la MRT del 3,5%.

Los objetivos futuros de los TPH pasan por diferentes e importantes aspectos:

- Selección de pacientes.
- Seguridad: en la movilización, trasplante y complicaciones tardías.
- Eficacia a largo plazo, definiendo el papel de la manipulación *in vitro*, el acondicionamiento y los criterios de evaluación de respuestas.
- Continuación de ensayos en fase I/II e inicio de ensayos comparativos en fase III, así como el mantenimiento y el análisis de los registros de las bases de datos desde la movilización.
- Mejor conocimiento de la patogenia de las EAI a través de la reconstitución inmune postrasplante.

Bibliografía

1. Espigado Tocino I, García López A, Valenzuela Castaño A, Rodríguez Fernández JM. Autotrasplante de progenitores hematopoyéticos en una paciente con artritis reumatoide. *Med Clin (Barc)* 2001;117:399.
2. García-López A, Espigado I. Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos en pacientes con artritis reumatoide resistente a tratamiento convencional. *Rev Esp Reumatol* 1999;26:393-9.
3. García-López A, Espigado I. Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos en las enfermedades autoinmunes. *Rev Esp Reumatol* 2000;27:355-8.
4. Burt RK, Slavin S, William H, Burns WH, Marmont A. Induction of tolerance in autoimmune diseases by hematopoietic stem cell transplantation: getting closer to a cure? *Blood* 2002;99:768-84.
5. Sullivan KM, Furst DE. The evolving role of blood and marrow transplantation for the treatment of autoimmune diseases. *J Rheumatol* 1997;24:1-4.
6. Marmont AM. Immune ablation followed by stem cell rescue: a new radical approach to the treatment of severe autoimmune disease. *Forum Trends Exp Clin Med* 1995;5:4-15.
7. Snowden JA, Brooks PM, Biggs JC. Haematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases. *Br J Haematol* 1997;99:7-22.
8. Marmont A, Van Bekkum DW. Stem cell transplantation for severe autoimmune diseases: new proposals but still unanswered questions. *Bone Marrow Transplant* 1995;16:497-8.
9. García López A, Parody Ruiz-Verdejo R, De la Iglesia Salgado JL. Manifestaciones reumatólogicas de la enfermedad inyerto contra huésped crónica. A propósito de cuatro casos. *Rev Clin Esp* 1999;199:722-4.
10. Brooks PM. Hematopoietic stem cell transplantation for Autoimmune Diseases. *J Rheumatol* 1997;4:19-22.
11. Tyndall A, Gratwohl A. Hematopoietic blood and marrow transplants in the treatment of severe autoimmune disease. *Curr Opin Hematol* 1997;4:390-4.
12. Tyndall A, Gratwohl A. Blood and marrow stem cell transplants in autoimmune diseases. A consensus report written on behalf of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the European League Against Rheumatism (EULAR). *Br J Rheumatol* 1997;36:390-2.
13. Tyndall A, Passweg J, Gratwohl A. Hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of severe autoimmune disease 2000. *Ann Rheum Dis* 2001;60:702-7.
14. Espigado I, Rovira M, Juliá A, Rodríguez JM, Altés A, Arranz R, et al, por el Subcomité de Enfermedades Autoinmunes del Grupo Español de Trasplante Hematopoyético. Registro español de trasplantes de progenitores hematopoyéticos (TPH) en enfermedades autoinmunes (EAI). Resultados de encuesta de actividad. XLIII Reunión Nacional de la AEHH y XVIII Congreso de la SETH.
15. Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS. Advances in targeted therapies: TNF alpha blockade in clinical practice. *Ann Rheum Dis* 1999;58(Suppl 1):1-130.
16. Bryan C, Knight C, Black CM and Silman A. Prediction of five year survival following presentation with scleroderma: development of a simple model using three disease factors at first visit. *Arthritis Rheum* 1999;42:2660-5.
17. Verburg RJ, Kruize AA, Van den Hoogen FHJ, Fibbe WE, Petersen EJ, Preijers F, et al. High-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with arthritis rheumatoïd. Results od an open study to asses feasibility, safety and efficacy. *Arthritis Rheum* 2001;44:754-60.
18. Joske DJL. Autologous bone-marrow transplantation for rheumatoid arthritis. *Lancet* 1997;350:337-8.
19. Burt RK, Georganas C, Schroeder J, Traynor A, Stefka J, Schuening F, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in refractory rheumatoid arthritis: sustained response in two of four patients. *Arthritis Rheum* 1999;42: 2281-5.
20. Traynor AE, Schroeder J, Rosa RM, Cheng D, Stefka J, Muñoz S, et al. Treatment of severe systemic lupus erythematosus with high-dose chemotherapy and haematopoietic stem-cell transplantation: a phase I study. *Lancet* 2000; 356:701-7.
21. Binks M, Passweg JR, Furst D, McSweeney P, Sullivan K BeSENTHAL C, et al. 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: 577-84.
22. Espigado I, Rodríguez JM, Carreras E. Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos en enfermedades autoinmunes. *Methods Findings Exp Clin Pharmacol* 2002; 24(Suppl 1): 103-8.