

Editorial técnico

TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMOPOYÉTICOS E INDUCCIÓN DE TOLERANCIA INMUNOLÓGICA EN LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES

Las enfermedades autoinmunes (EA) constituyen un complejo grupo de procesos que de forma general, se dividen en órgano-específicas y sistémicas. El sistema inmune (SI) del paciente es el responsable de la lesión tisular al actuar frente a sus propios componentes. En la mayoría de los casos se desconoce la causa que motiva la enfermedad (se implican aspectos genéticos, medio-ambientales e inmunológicos). Todos estos procesos conllevan una pérdida de la tolerancia inmunológica frente a lo propio, con la subsiguiente activación del SI humoral o celular (1,2). En conjunto este grupo de enfermedades puede tener una prevalencia del 5% (2), con entidades individuales, tales como la artritis reumatoide (AR), que se presenta hasta en el 1% de la población caucásica (3). Su pronóstico es variable, con un amplio espectro de posibilidades, pero existe un porcentaje de pacientes que tienen una mala evolución, tanto en términos de mortalidad como de morbilidad. Es el caso de la esclerosis múltiple (EM), que en un porcentaje mayoritario de enfermos tiene un curso progresivo con el desarrollo de una grave incapacidad funcional en el transcurso de los años (4). Identificar aquellos pacientes con peor pronóstico es una de las claves aún no resueltas en el conocimiento de las EA. Los tratamientos de los que disponemos para controlar las EA en los pacientes de peor evolución tienen posibilidades limitadas; en algunos casos, como en la afectación intersticial pulmonar de la esclerosis sistémica progresiva (ESP), las opciones terapéuticas son muy escasas (5). En otros casos, como sucede en los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) que padecen formas graves de nefritis resistentes a los tratamientos inmunosupresores convencionales, podría ser razonable una actitud conservadora ante la posibilidad de inactivación del proceso y posterior trasplante renal (6).

Las células del SI se originan de la célula precursora del sistema hemopoyético, stem cell o progenitor hemopoyético (PH), y sus potencialidades finales

quedan establecidas en su proceso de maduración en la médula ósea y el timo. Así mismo, están sometidas a una serie de controles reguladores en los órganos periféricos del SI que determinan su funcionamiento (7). En este sentido es razonable pensar que los pacientes con EA pueden ser tratados mediante la sustitución (sustitución estricta, reajuste o simple modulación) de su SI autorreactivo por otro tolerante, ya sea mediante un alotrasplante de PH, que soslayaría al menos en parte la carga genética autoinmune, o alternativamente, un autotrasplante de PH, que con un nuevo proceso de diferenciación somática de los linfocitos proporcionaría al paciente una segunda oportunidad para regenerar un SI autotolerante (8-10). No obstante, el mecanismo terapéutico del autotrasplante no está claro, ya que existe la posibilidad de que el procedimiento se limite a conseguir una intensa inmunosupresión y eliminación consiguiente de los linfocitos T y B autorreactivos ya programados, sin inmunoblación definitiva. El autotrasplante, con o sin expansión ex vivo de los PH, al acortar el periodo de aplasia medular, disminuiría la mortalidad relacionada con el procedimiento (MRP) en 4-5 días y permitiría utilizar regímenes más intensos y mieloablativos para controlar la EA (9). Por otro lado, también puede ser razonable llevar a cabo el procedimiento de inmunoblación con altas dosis de ciclofosfamida (CF) sin posterior autotrasplante, tal y como se ha publicado recientemente con buenos resultados en diferentes EA (11,12).

Los PH pueden obtenerse de la médula ósea o, como mayoritariamente se hace en la actualidad, dada su mayor seguridad y facilidad técnica, de la sangre periférica. Entre las dos fuentes alternativas de PH, la alogénica y la autóloga, la menor MRP en el trasplante autólogo (3-12%), comparado con el alogénico (15-30%), ha determinado que en las EA los clínicos se hayan decantado por el trasplante autólogo (13). Con la reducción progresiva de la MRP en el alotrasplante y la reciente introducción del llamado minitrasplante (14), en el que se utilizan regímenes de acondicionamiento reducidos y menos tóxicos para implantar un aloinjerto de PH, es posible que los riesgos de un trasplante alogénico puedan ser asumidos con el beneficio añadido de un posible efecto "injerto frente a autoinmunidad" (9,14,15).

Al plantear el procedimiento de autotrasplante, el primer paso es la selección de pacientes. Ya hemos mencionado que puede resultar un serio proble-

ma. Lo ideal sería elegir pacientes con mal pronóstico, en fases precoces de la EA, para los que no exista otra alternativa terapéutica menos tóxica y que todavía no presenten deterioro funcional irreversible. Esto puede ser relativamente fácil en algunos casos, como en el de pacientes con ESP (16,17) y más difícil de establecer en otros, como en pacientes con LES. Diferentes grupos han establecido criterios de elegibilidad para la ESP, EM, AR, LES y artritis reumatoide juvenil (ARJ) (www.ebmt.org). Para las restantes EA que pueden beneficiarse del autotrasplante de PH no hay todavía criterios consensuados por el pequeño número de pacientes incluidos en los estudios piloto. En este momento se están desarrollando ensayos clínicos controlados aleatorios para la ESP, EM, AR y LES (8,9,13,18-21). En España se ha aprobado la realización de ensayos clínicos en fase I/II para la EM, AR y LES. El Grupo Español de Trasplante Hemopoyético (GETH), que ha auspiciado estos ensayos clínicos, ha creado un registro español de trasplante de progenitores hemopoyéticos en EA, con el que se puede contactar a través de la página de la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia (www.aehh.org).

Existe acuerdo entre los autores sobre algunos aspectos técnicos y prácticos del procedimiento, pero en otros hay gran variabilidad. La mayoría de los grupos, en Europa, América y Australia, obtienen los PH de la sangre periférica en los adultos, aunque un pequeño número de ellos los recolecta de la médula ósea, que es el procedimiento más adecuado en los niños (22). La movilización de los PH puede hacerse con factores estimuladores del crecimiento de colonias de granulocitos o granulocitos y macrófagos (G-CSF o GM-CSF), a dosis de 5, 10 o 16 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ y/o con CF intravenosa (iv), a dosis de 2-4 g/m^2 . No se han descrito reactivación de la enfermedad de base, ni otras complicaciones cuando se utilizan células obtenidas de la médula ósea, ya que no se utilizan ninguno de estos preparados. En algunos casos estas dosis de CF pueden conseguir mejoría de la EA lo que podría indicar una mayor probabilidad de respuesta al tratamiento. También se han referido algunos casos de fallecimiento de pacientes con EA en esta fase de movilización al usar CF. Se han descrito, en especial en la AR y EM, episodios de reactivación de la enfermedad de base en relación con el uso de G-CSF (9,20,22). Tras la maniobra de movilización, unos días más tarde, cuando la

cifra de progenitores CD34+ en sangre periférica alcanza cierto umbral, se lleva a cabo la recolección de los PH de la sangre periférica (aféresis), con resultados variables en función de la EA del paciente, la medicación previa que estuviera recibiendo y el régimen de movilización empleado (22). El producto obtenido puede ser sometido a un proceso de depleción linfoide mediante la selección positiva de las células CD34+, el más habitual, o menos frecuentemente, selección negativa de los linfocitos CD3+; el objetivo es reducir hasta en 3-4 logaritmos la concentración de dichos linfocitos en el inóculo. En otros casos publicados no se procedió a ningún tipo de selección, aunque se ha descrito que la probabilidad de reactivación posterior del proceso de base es mayor en estos pacientes (23). El papel de la depleción de los linfocitos T del inóculo está por dilucidar, dado que aunque parece deseable eliminar el mayor número de linfocitos T autorreactivos del paciente, esto puede aumentar del riesgo de infecciones tras el procedimiento. Unas 3-6 semanas más tarde, se procede al tratamiento inmunoablatoivo (acondicionamiento), que al utilizar dosis menores que los regímenes mieloablatoivos es menos tóxico y tiene menos riesgo de infecciones a corto plazo que son las que dependen de la neutropenia. Se han empleado diferentes tratamientos de acondicionamiento, en general con la idea de obtener un efecto inmunoablatoivo. La CF es el fármaco que se utiliza con más frecuencia, a dosis de 200 mg/kg de peso, por vía iv, repartida en dosis de 50 mg/kg/día en 4 días, junto con globulina antitimocítica (ATG) a dosis total de 90 mg/kg, repartida en dosis de 30 mg/kg/día en 3 días. Si la movilización se ha realizado también con CF, es conveniente reducir la dosis de este preparado o alargar el intervalo entre ambos procedimientos para evitar la toxicidad cardiaca. Otros protocolos incluyen, busulfan/CF, CF/thiotepa, BEAM (carmustina, etopósido, citarabina y melfalán), irradiación corporal total (ICT), CF/ICT/ATG, regímenes basados en fludaravina, etc. (9). Cada uno de estos fármacos tienen su propia toxicidad, pero un hecho común para todos los agentes citostáticos es un grado mayor o menor de aplasia medular que se produce en los 7-14 días siguientes al acondicionamiento. Los protocolos incluyen pautas de profilaxis y tratamiento de infecciones en situaciones de neutropenia, así como diferentes medidas de aislamiento del paciente. Recientemente la Infectious Disease Society of America (IDSA), ha actualizado su guía de práctica clínica para el manejo de pacientes neoplásicos con neutropenia

febril, que puede ser una buena directriz de actuación en estos casos (24). Así mismo, el Comité conjunto, European Group for Blood and Marrow Transplantation and the European League against Rheumatism (EBMT/EULAR), ha publicado unas recomendaciones de consenso sobre todos estos puntos con el objetivo de uniformizar la actuación de los diferentes grupos de trabajo (19).

Un aspecto importante a considerar son las medidas que permiten a los investigadores evaluar los resultados de la intervención. En una primera fase, se han tenido en cuenta los efectos adversos, especialmente la MRP, como principal medida del efecto del trasplante de PH. Cuando la MRP se ha reducido hasta valores aceptables, como sucede en la AR donde es inferior al 2%, se utilizan variables subrogadas específicas de cada una de las enfermedades; por ejemplo, en la AR, la situación funcional medida según los criterios de la ACR, en la EM, la puntuación EDSS o la carga de lesiones evaluada mediante resonancia magnética, en la ESP, los cambios en la esclerosis cutánea o las pruebas funcionales respiratorias, en LES, la actividad global de la enfermedad medida con alguno de los índices ya validados o la lesión acumulada medida con el SLICC/ACR Damage Index, o en las entidades que cursan con citopenia, los recuentos de células en sangre periférica. Además, es necesario incluir medidas de calidad de vida para completar la valoración del impacto de la intervención sobre la evolución de estos procesos (9,8,13,19). Por último, es importante considerar que ésta es una buena ocasión para recoger información sobre el proceso de reconstitución del SI, tanto si éste evoluciona hacia la tolerancia inmunológica normal, como si vuelve a hacerlo en el sentido inicial de autoinmunidad (9).

En un terreno como éste, que viene desarrollándose desde hace menos de una década, en el que existen serias dificultades para la selección de los pacientes, diferentes alternativas de tratamiento y un número muy limitado de pacientes por cada centro, se hace necesario adoptar protocolos comunes de actuación (18,19) y desarrollar sistemas de registro de casos centralizados (13,18-21,25). De esta manera el proceso de generación de evidencias, desde sus inicios con base en los casos clínicos o las series de casos, hasta su máximo nivel, con la realización de ensayos clínicos controlados y aleato-

rios, será más consistente y ajustado a los estándares éticos actuales. En este sentido, el comité conjunto EBMT/EULAR ha publicado en varias ocasiones los datos de su Registro Internacional según se han ido incluyendo pacientes a lo largo del tiempo (13,18,20,21). En el reciente Autoimmune Disease Working Party EBMT celebrado en abril de 2003, se han presentado los últimos resultados de dicho registro, confirmando que las EA son una de las indicaciones de trasplante de PH que ha experimentado un mayor desarrollo. Hasta ese momento se habían registrado 499 trasplantes (18 alogénicos y 481 autólogos), realizados en 21 países (Europa, Australia, China y Japón) por 111 grupos. Se incluyeron 148 EM, 71 AR, 76 ESP, 62 LES y 51 ARJ. La MRP al año fue del 7%. En la ESP se objetivó mejoría de la puntuación de esclerosis cutánea mayor del 25% en el 69% y la MRP mostró una tendencia descendente según se fueron usando criterios más restrictivos en la inclusión de pacientes (del 17 al 8,5%). En los pacientes con EM, la MRP fue del 6% y se observó que un 78% de los pacientes tratados mantuvieron un intervalo libre de progresión de la enfermedad de 3 años, así como una importante mejoría de las imágenes activas en la resonancia magnética. En el LES, la MRP fue del 11% y en la AR de menos del 2%. En ambas entidades se objetivaron claras mejorías en las puntuaciones de actividad de la enfermedad. El referido registro del GETH ha incluido, hasta diciembre de 2001, 28 pacientes de 10 centros (22 EM, 3 AR, 2 ESP, 1 púrpura trombótica trombocitopénica), con una MRP del 3,5%. Se registró respuesta a la enfermedad en 22 pacientes, en 16 mayor y en 6 menor (26). Parte de esta experiencia se ha publicado con más detalle (27,28).

La información que se está obteniendo con la experiencia clínica y el registro de pacientes con EA sometidos a inmunoablación y autotrasplante de PH con protocolos comunes ofrece alguna alternativa a los enfermos con peor pronóstico y está proporcionando hasta el momento algunas enseñanzas añadidas. Por ejemplo, el hecho de que cada EA exige una aproximación particular y que va a presentar una respuesta específica. Por otra parte, se ha sustituido el objetivo inicial de "curación" definitiva por el de "reajuste" del SI y subsiguiente mayor facilidad para el control de la EA con tratamientos de mantenimiento menos tóxicos, incluyendo aquéllos que no habían sido eficaces con anterioridad en el mismo paciente. En algunas de las EA el

autotrasplante ha mostrado una aceptable seguridad y, por tanto, ha sobrepasado ya con éxito la fase de pilotaje inicial, encontrándose en un momento de la investigación clínica muy avanzado, indicativo de que ya no debería ser considerado como una intervención excepcional. Asimismo, es importante también aprovechar la información obtenida en el seguimiento de los pacientes para conocer con mayor profundidad el proceso de “reconstitución” del SI tras la inmunoablación y el desarrollo de la tolerancia inmunológica. Por último, hay que destacar de nuevo la necesidad de que los clínicos registren la información que se puede obtener durante el proceso asistencial de los enfermos y ésta quede centralizada y disponible para todos los médicos y pacientes, con vistas a acumular las evidencias que más tarde podrán utilizarse en la atención diaria de los enfermos con EA más graves y de peor pronóstico.

E. de Ramón Garrido, ¹I. Espigado Tocino

Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Servicio de Medicina
Interna. Hospital Universitario Carlos Haya del SAS. Málaga

¹Servicio de Hematología y Hemoterapia.
Hospitales Universitarios Virgen del Rocío del SAS. Sevilla

Bibliografía

1. Lipsky PE, Diamond B. 307. Autoimmunity and autoimmune diseases. In: Braun-wald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, eds. Harrison's Principles of Internal Medicine. McGraw-Hill, 15th edition on CD-ROM version 1.0; 2001.
2. Davidson A, Diamond B. Autoimmune Diseases. N Engl J Med 2001; 345: 340-50.
3. Harris ED Jr. Chapter 65. Clinical Features of Rheumatoid Arthritis. In: Ruddy S, Harris ED Jr, Sledge CB, Budd RC, Sergent JS, eds. Kelley's Textbook of Rheumatology. W.B. Saunders Company, 6th edition on CD-ROM; 2001.
4. Confavreux Ch, Vukusic S, Moreau T, Adeleine P. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. N Engl J Med 2000; 343: 1430-8.
5. White B, Moore WC, Wigley FM, Xiao HQ, Wise RA. Cyclophosphamide is associated with pulmonary function and survival benefit in patients with scleroderma and alveolitis. Arthritis Rheum 2000; 132: 947-54.
6. Ward MM. Outcomes of renal transplantation among patients with end-stage renal disease caused by lupus nephritis. Kidney Int 2000; 57: 2136-43.

7. Delves PJ, Roitt IM. The immune system. First of two parts. *N Engl J Med* 2000; 343: 37-49.
8. Bingham S, Snowden J, Emery P. Autologous blood stem cell transplantation as therapy for autoimmune diseases. *Ann Med* 2000; 32: 615-21.
9. Burt RK, Slavin S, Burns WH, Marmont AM. Induction of tolerance in autoimmune diseases by hematopoietic stem cell transplantation: getting closer to a cure? *Blood* 2002; 99: 768-84.
10. van Laar JM, Tyndall A. Intense Immunosuppression and Stem-Cell Transplantation for Patients With Severe Rheumatic Autoimmune Disease: a review. *Cancer Control* 2003; 10: 57-65.
11. Brodsky RA, Petri M, Smith BD, Seifter EJ, Spivak JL, Styler M, et al. Immunoablative high-dose cyclophosphamide without stem-cell rescue for refractory, severe auto-immune disease. *Ann Intern Med* 1998; 129: 1031-5.
12. Petri M, Jones RJ, Brodsky RA. High-dose cyclophosphamide without stem cell transplantation in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 166-73.
13. Tyndall A, Passweg J, Gratwohl A. Haemopoietic stem cell transplantation in the treatment of severe autoimmune disease 2000. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 702-7.
14. Vindelov L. Allogeneic bone marrow transplantation with reduced conditioning (RC-BMT). *Eur J Haematol* 2001; 66: 73-82.
15. Hinterberger W, Hinterberger-Fischer M, Marmont A. Clinically demonstrable anti-autoimmunity mediated by allogeneic immune cells favorably affects outcome after stem cell transplantation in human autoimmune diseases. *Bone Marrow Transplant* 2002; 30: 753-9.
16. Bryan C, Knight C, Black CM, Silman AJ. 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. Ferri C, Valentini G, Cozzi F, Sebastiani M, Michelassi C, La montagna G, et al. For the systemic sclerosis study group of the Italian Society of Rheumatology (SIR-GSSSC). Systemic Sclerosis Demographic, Clinical, and Serologic Features and Survival in 1,012 Italian Patients. *Medicine* 2002; 81: 139-53.
18. Comi G, Kappos L, Clanet M, Ebers G, Fassas A, Fazekas F, et al. Guidelines for autologous blood and marrow stem cell transplantation in multiple sclerosis: a consensus report written on behalf of the European Group for Blood and Marrow Transplantation and the European Charcot Foundation. *BMT-MS Study Group. J Neurology* 2000; 247: 376-82.
19. Tyndall A, Grawohl 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: 643-5.
20. Tyndall A, on behalf of the EBMT/EULAR International Data Base. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for severe autoimmune disease with special reference to rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2001; 28 (Supl. 64): 5-7.
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. Burt RK, Fassas A, Snowden JA, van Laar JM, Kozak T, Wulffraat NM, et al. Collection of hematopoietic stem cells from patients with autoimmune diseases. *Bone Marrow Transplant* 2001; 28: 1-12.
23. Euler HH, Marmont AM, Bacigalupo A, Fastenrath S, Dreger P, Hoffknecht M, et al. Early recurrence or persistence of autoimmune diseases after unmanipulated autologous stem cell transplantation. *Blood* 1996; 88: 3621-5.
24. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, et al. 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *CID* 2002; 34: 730-51.
25. Burt RK, Traynor AE, Craig R, Marmont AM. The promise of hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31: 521-4.
26. Espigado I, Rovira M, Juliá A, Rodríguez J, Altés A, Arranz R, et al. Phase I/II trials of autologous peripheral blood stem cell transplantation (ASCT) in autoimmune diseases (AID) resistant to conventional therapy: preliminary results of the Spanish experience. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31: S15.
27. Sáiz A, Carreras E, Berenguer J, Yagüe J, Martínez C, Marín P, et al. MRI and CSF oligoclonal bands after autologous hematopoietic stem cell transplantation in MS. *Neurology* 2001; 56: 1084-9.
28. 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.