



Reporte de Caso

Experiencia de trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogo en pacientes con esclerodermia sistémica cutánea difusa

Autologous hematopoietic stem cell transplantation experience in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis

DOI

Susy Bazán-Ruiz^{1,2,a}, Lourdes Aranda^{1,3,a}, Alfredo Wong^{1,3,a}

<https://doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2021.144.1466>

RESUMEN

Introducción: La progresión y la falta de opciones terapéuticas conlleva a un gran aumento de la morbi-mortalidad en la esclerodermia sistémica cutánea difusa. **Caso Clínico:** Se presentan tres pacientes con diagnóstico de Esclerodermia sistémica de rápida progresión sin compromiso cardiopulmonar o renal severo con múltiples líneas de tratamiento incluyendo altas dosis de ciclofosfamida, sometidas a trasplante autólogo (2015-2020) con acondicionamiento a base de Ciclofosfamida y Globulina Antitimocítica, como opción terapéutica. Durante el procedimiento no se observaron complicaciones infecciosas severas con un prendimiento medular en el día 10 y una recaída promedio de 9.6 meses. **Conclusiones:** Ante el buen perfil de toxicidad y la buena tolerancia al procedimiento se debe considerar al Trasplante Autólogo como una opción de tratamiento en pacientes sin altas dosis acumuladas de ciclofosfamida o en estadios precoces de enfermedad.

Palabras Clave: Esclerosis sistémica; Trasplante Autólogo; Movilización; Tratamiento (Fuente: DeCS-BIREME).

ABSTRACT

Background: The progression and lack of therapeutic options leads to a large increase in morbidity and mortality in diffuse cutaneous systemic sclerosis.

Clinical Case: Three patients with a diagnosis of rapidly progressing systemic sclerosis without severe cardiopulmonary or renal involvement with multiple lines of treatment including high doses of cyclophosphamide, submitted to autologous transplant (2015-2020) with conditioning based on Cyclophosphamide and Antithymocyte Globulin are presented as a therapeutic option. During the procedure, no various infectious infections were observed with a medullary seizure on day 10 and an average relapse of 9.6 months.

Conclusions: Due to the good toxicity profile and good tolerance to the procedure, Autologous Transplantation should be considered as a treatment option in patients without high accumulated doses of cyclophosphamide or in early stages of disease.

Keywords: Systemic sclerosis; Autologous Transplantation; Mobilization; Treatment. (Source: DeCS-BIREME).

FILIACIÓN

1. Unidad de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos, Servicio de Hematología Especial, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud, Lima, Perú.
 2. Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú.
 3. Universidad de Piura, Lima, Perú.
- a. Médico Hematólogo.

ORCID

1. Susy Bazán Ruiz / [000-0003-2684-0713](https://orcid.org/000-0003-2684-0713)
2. Lourdes Aranda / [0000-0001-6387-1987](https://orcid.org/0000-0001-6387-1987)
3. Alfredo Wong / [0000-0001-8257-4320](https://orcid.org/0000-0001-8257-4320)

CORRESPONDENCIA

Susy Bazán Ruiz
Dirección: Av. Arenales 1241, Dpto.1402. Lima
Teléfono: 957228917

EMAIL

susybr23@gmail.com

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses

FINANCIAMIENTO

Autofinanciamiento.

REVISIÓN DE PARES

Recibido: 22/06/2021
Aceptado: 24/09/2021

COMO CITAR

Bazán-Ruiz S, Aranda L, Wong A. Experiencia de trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogo en pacientes con esclerodermia sistémica cutánea difusa. Rev. Cuerpo Med. HNAAA [Internet]. 31 de diciembre de 2021 [citado 16 de abril de 2022]; 14(4): 583-5. Disponible en: <http://cmhnaaa.org.pe/ojs/index.php/rcmhnaaa/article/view/1466>



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional.
Versión Impresa: ISSN: 2225-5109
Versión Electrónica: ISSN: 2227-4731
Cross Ref. DOI: 10.35434/rcmhnaaa
OJS: <https://cmhnaaa.org.pe/ojs>

INTRODUCCIÓN

La esclerosis sistémica (SSc) es una enfermedad autoinmune clínicamente muy heterogénea, caracterizada por fibrosis cutánea, pulmonar, cardíaca y gastrointestinal severa y a menudo progresiva; con afectación multisistémica que conlleva finalmente a un cuadro inflamatorio, fibrosis y vasculopatía microangiopática^(1,2). La progresión de enfermedad es la principal causa de morbi-mortalidad en estos pacientes que generalmente involucran complicaciones pulmonares y cardíacas severas^(3,4). Aunque no existe cura conocida al momento, desde hace 10 años, se plantea el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TPH), como una opción terapéutica en trastornos autoinmunes refractarios^(2,5). En el Perú, no se tienen reportes de experiencias previas sobre el rol del trasplante autólogo en población nativa y la respuesta generada por lo que se reportan estos 3 primeros casos.

REPORTE DEL CASO

Se presentan los resultados de 3 pacientes con diagnóstico de esclerodermia sistémica, con una clínica de progresión cutánea rápida (Esclerodermia Sistémica Cutánea Difusa Progresiva) y sin compromiso cardiopulmonar o renal severo (la capacidad de difusión del pulmón para el monóxido de carbono <40%, capacidad vital forzada <45%, fracción de eyección de ventrículo izquierdo <50%, depuración de creatinina <40ml/min y ausencia de hipertensión pulmonar), que fueron sometidos a TPH en el periodo 2015-2020; el régimen de acondicionamiento seleccionado fue de : Ciclofosfamida 50mg/Kg x 4 días + globulina antitumoral de conejo 7,5mg/kg en 5 días; previa movilización con ciclofosfamida 1,5g/m² x 1 día, y factor estimulante de colonias de granulocitos 10ug/Kg/d x 8 días. Para la evaluación del compromiso dérmico se utilizó el Score modificado de piel Rodnan (mRSS) tomándose durante el debut, pre y post trasplante. Las características clínicas y evolución de cada paciente se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Características clínicas.

	CASO 1	CASO 2	CASO 3
Edad (años)	39	35	31
Intervalo del Dx al TPH	3 años	5 años	2 años
Líneas previas al TPH	3	3	3
Uso de ciclofosfamida >3 meses/>5g pre TPH	Sí	Sí	Sí
Movilización ^a	Cy-FEC	Cy-FEC	Cy-FEC
Acondicionamiento ^b	Cy200- ATG	Cy200- ATG	Cy200- ATG
Afectación cardíaca ^c	No	No	No
Afectación pulmonar ^d	Sí	No	Sí
Afectación renal	No	No	No
Rodnan al debut	26/51	21/51	16/51
Rodnan PreTPH	32/51	-	34/51
Rodnan PostTPH	26/51	13/51	23/51
Tiempo a la recaída	7 meses	15 meses	7 meses

a: Cy-FEC: Ciclofosfamida 1.5g/m² + flgrastim 10ug/kg/d

b: Cy200-ATG: Ciclofosfamida 50mg/Kg/día en 4 días + Globulina Antitumoral de conejo 7.5mg/Kg en 5 días

c: Disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, insuficiencia cardíaca y valvulopatías (insuficiencia tricúspide y pulmonar) evaluadas mediante ecocardiograma Doppler.

d: Fibrosis pulmonar basal bilateral determinada mediante tomografía de alta resolución y pruebas de función respiratoria

Durante el trasplante los pacientes toleraron bien el esquema de acondicionamiento sin presentar ninguna complicación infecciosa severa, recibiendo un volumen de injerto promedio de 7 x 10⁶ CD34+/Kg, con un tiempo de prendimiento al día +10 y bajo requerimiento transfusional. Al alta recibieron tratamiento profiláctico solo con cotrimoxazol y aciclovir. En 2 de los 3 casos se detectó una reactivación temprana por citomegalovirus, requiriendo tratamiento con ganciclovir y valganciclovir, con buena respuesta al tratamiento.

Lamentablemente con un promedio de 9.6 meses post TPH, los pacientes presentaron nuevas lesiones dérmicas y raynaud, así como un aumento del score Rodnan, catalogándose la recaída. En los 3 casos, ante mala respuesta a micofenolato, como monoterapia instaurada inicialmente, y con el antecedente de uso prolongado de esquemas con ciclofosfamida, se indica como tratamiento de rescate el uso de Rituximab 1g cada 2 semanas por 2 dosis (Off Label). En la actualidad las pacientes se encuentran con enfermedad controlada recibiendo micofenolato como mantenimiento.

DISCUSIÓN

A pesar de las terapias actuales, la esclerosis sistémica sigue teniendo un pobre pronóstico a largo plazo; sobre todo en pacientes con empeoramiento en el mRSS, debido a su asociación con la afectación de otros órganos internos: renales y cardíacos⁽⁶⁾. Ante este escenario, se plantea al trasplante de progenitores hematopoyéticos como una opción terapéutica para disminuir la posibilidad de progresión y evitar las complicaciones multisistémicas^(2,5), mejoría de función pulmonar y de la afectación dérmica, pero hay que tener en cuenta su toxicidad cardiopulmonar^(3,7,8).

El TPH autólogo se ofrece actualmente a pacientes seleccionados (<5 años después de los primeros síntomas distintos de Raynaud o SSc difusa rápidamente progresiva) después del fracaso de los fármacos inmunosupresores convencionales^(5,9).

Los estudios ASSIST (Ensayo de células madre de esclerodermia estadounidense versus ensayo de inmunosupresión), ASTIS (ensayo de células madre autólogas Transplantation International Scleroderma) y SCOT (Scleroderma: Cyclophosphamide or Transplantation), mostraron que el trasplante autólogo de células madre permitió una regresión rápida y duradera de la fibrosis cutánea y pulmonar y una mejor supervivencia general a largo plazo y supervivencia sin eventos durante al menos 5 años en comparación con ciclofosfamida intravenosa^(3,4,10,11).

El autotrasplante ejerce un efecto inmunoablativo en el comportamiento de las células T, erradicando los clones inmunes autoreactivos y permitiendo la reconstrucción de un nuevo sistema inmunológico a partir de las células madre infundidas^(5,8,9).

Shouval R et al, en su estudio demostraron que el trasplante autólogo reduce el riesgo de mortalidad por todas las causas en esclerodermia sistémica, beneficiándose sobre todo en una mejoría del score mRSS, función pulmonar y calidad de

vida^(2,5,11); pero, tiene una mayor mortalidad relacionada al tratamiento, por lo que requiere una selección cuidadosa de los pacientes, y la intervención temprana^(3,7,8).

En los casos presentados, los pacientes ya habían recibido múltiples esquemas de tratamiento asociados a ciclofosfamida; siendo la posibilidad de recaída bastante alta en comparación a los resultados obtenidos por otros estudios donde se incluyó como criterio de exclusión el uso de ciclofosfamida más de 3 meses o más de 5 gramos de dosis total.

CONCLUSIONES

Si bien, fueron pocos los casos presentados y una tasa de recaída del 100%, teniendo en cuenta que fueron pacientes con dosis altas acumuladas de ciclofosfamida; la buena tolerancia al procedimiento y la baja toxicidad, postula al trasplante como una opción viable en esta patología, por los buenos resultados en la función pulmonar y dérmica, así como una mejoría en la calidad de vida. Este procedimiento tiene un lugar dentro de las opciones de tratamiento, en especial en pacientes sin dosis acumuladas tan altas de ciclofosfamida o en estadios precoces de enfermedad de acuerdo a lo reportado en la literatura.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Van Laae J, Farge D, Sont J, et al. Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation vs Intravenous Pulse Cyclophosphamide in Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2014;311(24):2490-2498. doi:10.1001/jama.2014.6368
2. Mendoza FA, Mansoor M, Jimenez SA. Treatment of Rapidly Progressive Systemic Sclerosis: Current and Futures Perspectives. *Expert Opin Orphan Drugs*. 2016;4(1):31-47. doi: 10.1517/21678707.2016.1114454.
3. Nair V, Vasdev V, Kumar A, Shankar S, Nair V, Sharma A. Stem cell transplant in systemic sclerosis: An Indian experience. *Int J Rheum Dis*. 2018;21(4):859-865. doi: 10.1111/1756-185X.13262.
4. Puyade M, Maltez N, Lansiaux P, et al. Health-related quality of life in systemic sclerosis before and after autologous haematopoietic stem cell transplant-a systematic review. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(4):779-789. doi: 10.1093/rheumatology/kez300.
5. Eyraud A, Scoupe L, Barnetche T, et al. Efficacy and safety of autologous haematopoietic stem cell transplantation in systemic sclerosis: a systematic review of the literature. *Br J Dermatol*. 2018 Mar;178(3):650-658. doi: 10.1111/bjd.15993.
6. Khanna D, Furst DE, Clements PJ, Allanore Y, et al. Standardization of the modified Rodnan skin score for use in clinical trials of systemic sclerosis. *J Scleroderma Relat Disord*. 2017;2(1):11-18. doi: 10.5301/jsrd.5000231.
7. Helbig G, Widuchowska M, Kocłęga A, Kopyńska A, et al. Safety profile of autologous hematopoietic stem cell mobilization and transplantation in patients with systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. 2018;37(6):1709-1714. doi: 10.1007/s10067-017-3954-5.
8. Shouval R, Furie N, Raanani P, Nagler A, Gafter-Gvili A. Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Systemic Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;24(5):937-944. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.01.020.
9. Tyndall A. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Systemic Sclerosis: Review of Current Status. *BioDrugs*. 2019 Aug;33(4):401-409. doi: 10.1007/s40259-019-00364-3
10. Sullivan KM, Majhail NS, Bredeson C, Carpenter PA, Chatterjee S, Crofford LJ, et al. Systemic Sclerosis as an Indication for Autologous Hematopoietic Cell Transplantation: Position Statement from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;24(10):1961-1964. doi:10.1016/j.bbmt.2018.06.025
11. Sullivan KM, Goldmuntz EA, Keyes-Elstein L, McSweeney PA, Pinckney A, Welch B, et al. Myeloablative Autologous Stem-Cell Transplantation for Severe Scleroderma. *N Engl J Med* 2018;378:35-47. doi: 10.1056/NEJMoa1703327.