

Kapiliaroskopinių pokyčių dinamika po autologinės kamieninių kraujodaros ląstelių transplantacijos sergant sisteminė skleroze. Literatūros apžvalga ir klinikinio atvejo analizė

Miglė Tareilytė¹, Rita Rugienė^{1,2}

¹Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas

Vilnius University, Faculty of Medicine

²Klinikinės medicinos instituto Reumatologijos, Ortopedijos-traumatologijos ir Rekonstrukcinės chirurgijos klinika, Reumatologijos centras

Institute of Clinical Medicine, Clinic of Rheumatology, Orthopedics-Traumatology and Reconstructive Surgery, Center of Rheumatology

El. paštas: tareilytemigle@gmail.com

Santrauka

Įvadas. Viena iš sisteminės sklerozės patogenezės grandžių yra smulkiųjų kraujagyslių vaskulopatija. Kapiliarų pažeidimas, pasireiškiantis Reino sindromu, blogina ligonių gyvenimo kokybę dėl skausmo, rankų funkcijos sutrikimo, pirštų galų opėjimo, galinčio komplikuotis gangrena bei amputacijomis ir sukelti neįgalumą. Yra žinoma, kad autologinė kamieninių kraujodaros ląstelių transplantacija stabdo fibrozės progresavimą, autoimuninės sistemos aktyvumą, stabilizuoja vidaus organų funkciją, tačiau iki šiol nedaug

žinoma, kaip ji veikia mikrocirkuliaciją, kapiliarų regeneraciją.

Klinikinis atvejis. Aprašome klinikinį atvejį, kai sisteminė skleroze sergančiai pacientei dėl sparčiai progresuojančios plaučių fibrozės, prastėjančios odos ir plaučių būklės, blogą prognozę lemiančių imunologinių rodiklių (Scl-70) nuspręsta taikyti autologinę kamieninių kraujodaros ląstelių transplantaciją. Po transplantacijos pagerėjo ne tik klinikinė pacientės būklė, sustojo progresuoti intersticinė plaučių liga, sumažėjo odos induracija, sugijo pirštų galų opos, bet ir labai pagerėjo mikrocirkuliacija – kapiliaroskopiniuose vaizduose akivaizdžiai padidėjo kapiliarų tankis, išnyko ankstesni platus avaskuliniai plotai, nebeaptikta gigantinių kapiliarų, mikrohemoragijų, normalizavosi kapiliarų architektūra. Kapiliaroskopinis vaizdas pakito iš vėlyvo, sisteminės sklerozės būdingo į normalų.

Išvados. Klinikinis atvejis ir aptariamai literatūros duomenys rodo, kad autologinė kamieninių kraujodaros ląstelių transplantacija turi reikšmingai teigiamą poveikį mikrocirkuliacijai, kapiliarų morfologiniam vaizdui ir regeneracijai.

Reikšminiai žodžiai: autologinė kamieninių kraujodaros ląstelių transplantacija, kapiliaroskopija, mikrocirkuliacija, sisteminė skleroze.

ĮVADAS

Sisteminė skleroze (SS; sklerodermija) yra nepagydoma autoimuninė jungiamojo audinio liga. Tai heterogeniška liga, kurios patogenezei būdingi trys pagrindiniai komponentai: smulkiųjų kraujagyslių vaskulopatija, autoantikūnų gamyba ir fibroblastų disfunkcija [1]. Esant genetinei predispozicijai, imuninės sistemos defektyvumui, veikiant išoriniams veiksniams (šaltis, rūkymas, stresas ir pan.), vystosi mikrovaskuliniai pokyčiai, kurie savo ruožtu aktyvina uždegimo procesą ir skatina audinių fibrozę [2]. Sergant SS, Reino fenomenas (RF) dažniausiai yra ankstyviausias simptomas, pasireiškiantis daugiau nei 95 % atvejų ir paprastai susijęs su kapiliarų morfologiniais pakitimais [3]. Varginantis RF, blogėjanti rankų funkcija – tai vieni dažniausių pacientų nusiskundimų. Dėl RF, odos fibrozės pirštų galuose neretai išsivysto opos, kurios sukelia stiprius skausmus, kartais pažeidimas

progresuoja iki gangrenos ir pirštų amputacijos. Tai lemia neįgalumą, o normalios rankų funkcijos praradimas apriboja kasdienės gyvenimo veiklas [4]. Dėl šių priežasčių ypač svarbu laiku diagnozuoti ir gydyti RF. Periferinei mikrocirkuliacijai įvertinti naudojama nago guolio kapiliaroskopija [5]. Ji leidžia ne tik diferencijuoti pirminį RF nuo antrinio, tačiau yra svarbi ankstyvai SS diagnostikai, ligos sunkumo prognozavimui ir gydymo efekto vertinimui [6]. Pagrindinė SS mirtingumo priežastis yra plaučių fibrozė [7]. Išsivysčius intersticinei plaučių ligai, trejus metus išgyvena vos pusė pacientų. Šios ligos išsivystymo rizikos veiksniai yra vyriškoji lytis, afroamerikiečių rasė, difuzinė SS forma, ankstyva ligos pradžia, širdies pažeidimas, anti-Scl-70 ir anti-RNR polimerazės antikūnai [8]. Visi šie veiksniai kartu yra ir SS blogos prognozės rodikliai, įspėjantys apie galimą agresyvesnės gydymo taktikos poreikį. Sunkiai ir greitai progresuojančiai SS gydyti taikoma autologinė kamieninių kraujodaros ląstelių

transplantacija (AKKLT). Šis gydymo metodas turi reikšmingą teigiamą poveikį plaučių ir odos būklei, tačiau nedaug žinoma apie AKKLT poveikį mikrovaskulinei morfologijai, endotelio pažeidimui ir kraujagyslių regeneracijai [9–12]. Siekiant geriau suprasti, kokį poveikį AKKLT turi SS sukeltai vaskulopatijai, vienas iš geriausių būdų yra nago guolio kapiliaroskopinių pokyčių dinamikos vertinimas. Šiame darbe aprašomas sisteminė skleroze sergančios pacientės, kuriai vertinta šių pokyčių dinamika prieš ir po AKKLT, klinikinis atvejis ir pateikiama literatūros apžvalga.

KLINIKINIS ATVEJIS

2017 metų vasario mėnesį į Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų (VUL SK) Reumatologijos skyrių hospitalizuota 55 metų pacientė, kuri skundėsi dusuliu fizinio krūvio metu, kosuliu, rankų pirštų balimu šaltyje, kartais atsiveriančiomis opelėmis pirštų galinėse falangose, veido odos tempimo pojūčiu. Vertinant būklę nustatyta, kad veido ir galūnių oda sukietėjusi, blizga, rankų pirštai pamėlę, antrojo piršto gale opa, aplink lūpas matomos radialinės raukšlės. Atlikus autoantikūnų paieškos laboratorinį ištyrimą, nustatyti antikūnai prieš SS-A, Ro-52, Scl-70 bei SS-B išskiriamus branduolio antigenus. Krūtinės ląstos rentgenografija parodė abipus fibrozės apimtų plaučių piešinį, pakitimai buvo ryškesni apatinėse skiltyse. Plaučių funkciniais testais nustatytas lengvo laipsnio dujų difuzijos sutrikimas (DLCO 64 %; norma > 75 %). Diagnozuota lėtai progresuojanti sisteminė skleroze. Paskirtas gydymas metotreksatu 15 mg/sav. bei diltiazemu 90 mg/d.

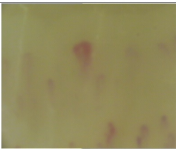
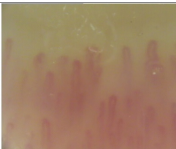
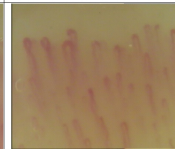
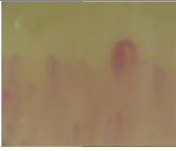
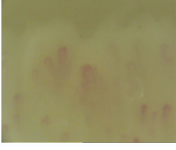
2018 metų kovo mėnesį Reumatologijos skyriuje atlikus apžiūrą, pacientės klinikinė būklė buvo be esminių pokyčių. Plaučių funkcijos tyrimai lyginant su 2017 metais – be dinamikos, išliko lengvas dujų difuzijos sutrikimas (DLCO 61 %). Krūtinės ląstos kompiuterinėje tomogramoje (KT) abiejų plaučių apatinėse skiltyse, subpleurinėse užpakalinėse dalyse ir plaučių pamate matyti susiliejęs, neaiškių ribų, išplitę matinio stiklo vaizdo plotai, būdingi SS. Dėl blogėjančios mikrocirkuliacijos skirtas gydymas vazodilatatoriumi prostaglandino E1 analogu alprostadiliu 20 µg i/v pradžioje, o vėliau – po 40 µg/d.

2019-02-28 VUL SK Reumatologijos skyriuje pacientė skundėsi epizodiškai atsiveriančia dešinės rankos antrojo piršto distalinės falangos žaizdele, dažniau pasikartojančiu Reino fenomenu, kietėjančia plaštakų oda, blogėjančia jų funkcija, sustiprėjusiu dusuliu, bendru silpnumu. Apžiūrint matomos išsilyginusios veido raukšlės, nusmailėjusi nosis, lūpos suplonėjusios, aplink jas – radialinės raukšlės. Sukietėjusi rankų pirštų oda, sutrumpėjęs distalinės pirštų falangos (sklerodaktilija). Auskultuojant plaučius girdimas susilpnėjęs vezikulinis alsavimas abipus. Atlikta nago guolio kapiliaroskopija parodė vėlyvuosius SS būdingus pokyčius – matomi keli gigantiniai kapiliarai, pavienės mikrohemoragijos ir šakoti kapiliarai, sumažėjęs kapiliarų tankis, platūs avaskuliniai plotai. Spirometrija parodė ryškiai neigiamą dinamiką: forsuita gyvybinė plaučių talpa (FVC) – 69 % (norma ≥ 80 %) (2017 m. 80 %), DLCO – 49 % (2017 m. 64 %), dujų difuzijos sutrikimas vidutinis. Atlikus krūtinės ląstos tomografiją, abiejų plaučių apatinėse skiltyse matomi išplitę matinio stiklo vaizdo plotai. Kadangi autoantikūnų paieškos laboratoriniu tyrimu aptikta

anti-Scl-70 antikūnų (reakcija – stipriai teigiama), kurie yra blogos prognozės ir agresyvios eigos intersticinės plaučių ligos žymuo, taip pat kadangi nepaisant gydymo metotreksatu liga smarkiai progresavo vos per vienerių metų laikotarpį – blogėjo plaučių funkcijos rodikliai, sunkėjo odos bei plaučių pakitimai, tačiau nebuvo ryškios gretutinės patologijos (PH, ženklaus virškinamojo trakto pažeidimo nenustatyta), gydytojų konsiliumas nusprendė skirti AKKLT. Transplantacija atlikta 2019-04-30 VUL SK Kaulų čiulpų transplantacijos skyriuje. Procedūra buvo be komplikacijų.

Lentelė. Kapiliaroskopinių pokyčių dinamika prieš gydymą autologine kamieninių kraujodaros ląstelių transplantacija ir po jos

Table. Dynamics of capillaroscopic changes after autologous stem cell transplantation

Pacientės kapiliaroskopiniai vaizdai prieš ir po AKKLT*			
Pirštas	Prieš AKKLT	Praėjus 7 mėnesiams po AKKLT	Praėjus 1 metams po AKKLT
III kairys			
IV kairys			
IV dešinys			
V kairys			

*AKKLT – autologinė kamieninių kraujodaros ląstelių transplantacija.
1) Prieš AKKLT – III ir IV kairės rankos pirštų vaizduose matomos išsiplėtusios kapiliarų kilpos, IV dešiniame – mikrohemoragija, šakotas kapiliaras su dviem viršūnėmis, visuose vaizduose matomas stipriai sumažėjęs kapiliarų tankis, avaskuliniai plotai. Vaizdas būdingas vėlyviems SS pokyčiams.
2) Praėjus 7 mėnesiams po AKKLT – gigantinių kapiliarų, mikrohemoragijų nėra, kapiliarai morfologiškai normalios (plaukų smeigtuko) formos, akivaizdžiai padidėjęs jų tankis, išnykę avaskuliniai plotai. Vaizdas būdingas normaliai mikrovaskuliarizacijai.
3) Praėjus 1 metams po AKKLT – gigantinių, šakotų kapiliarų, mikrohemoragijų nėra, normalus kapiliarų tankis. Vaizdas išlieka būdingas normaliai mikrovaskuliarizacijai.

Praėjus 7 mėnesiams po transplantacijos pacientės bendra būklė pagerėjo, sumažėjo dusulys. Pirštų opelės užgijo, sumažėjo odos induracija. Atliekant kapiliaroskopiją dėl sumažėjusios išemijos, regresuojančios odos induracijos pagerėjo kapiliarų vizualizacija. Kapiliaroskopiniuose vaizduose akivaizdžiai padidėjo kapiliarų tankis, išnyko anksčiau matyti platūs avaskuliniai plotai, taip pat nebeaptikta nei gigantinių kapiliarų, nei mikrohemoragijų, pasitaisė ir kapiliarų

architektūra. Vėlyvajai SS būdingas kapiliaroskopinis vaizdas pakito į būdingą normaliai mikrovaskuliarizacijai ir toks išliko, kai buvo vertinamas po metų. Pagerėjo ir plaučių funkcijos rodikliai: FVC – 90 % (prieš transplantaciją 69 %), DLCO – 56 % (prieš transplantaciją 49 %). Krūtinės ląstos KT išnyko matinio stiklo vaizdo plotai, liko tik kiek fibrozinių plaučių piešinys pamatiniuose segmentuose. Praėjus trejiems metams po AKKLT pacientė dusulio nebejaucia, dar labiau sumažėjo pirštų induracija, nustatyta teigiama plaučių funkcijos tyrimų dinamika – DLCO padidėjo iki 72 %. Plaučių fibroziniai pakitimai radiologiškai išlieka be neigiamos dinamikos.

LITERATŪROS APŽVALGA

Sergant sistetine skleroze kraujagyslių pažeida lemia daugelio organų pažeidimus, įskaitant plaučius, inkstus, širdį ir galūnių, ypač pirštų, kapiliarus, todėl pacientams gali pasireikšti įvairūs klinikiniai požymiai [13]. Reino fenomenas (RF; Reino sindromas; Reino liga) dažniausiai yra ankstyviausias SS simptomas, pasireiškiantis daugiau nei 95 % atvejų ir paprastai susijęs su kapiliarų morfologiniais pakitimais, galinčiais komplikuoti opomis. RF yra epizodinis vazospazminis sutrikimas, paprastai pažeidžiantis pirštų kraujagysles veikiant šalčiui ir (ar) emociniam stresui [14]. Klinikinėje praktikoje svarbu diferencijuoti pirminį RF nuo antrinio – pirminis pasireiškia 80–90 % atvejų ir yra gerybinis, nesukeliantis didesnės grėsmės paciento sveikatai, o antrinis gali komplikotis pirštų išemija ir gangrena [15]. Antrinis RF įprastai yra susijęs su sisteminėmis jungiamojo audinio ligomis (SS, sisteminė raudonąja vilklige, Sjogreno sindromu ir kt.), tačiau kartais gali būti nulemtas ir skydliaukės patologijos, hematologinių ligų, neurologinių sutrikimų, vartojamų vaistų bei toksinų [16]. Pirštų opos yra dažnos SS sergantiems pacientams ir nemažai prisideda prie ligos sukeltos negalios. Netgi pusė pacientų pažymi opų turėjimą bent vieną kartą, o ištyrimo metu jų randama 5–10 % atvejų [16].

Nago guolio kapiliaroskopija – lengvai taikomas, neinvazivus, saugus, patikimas ir pigus metodas morfologiškai įvertinti nago mikrocirkuliaciją [5]. Tai yra vienas pagrindinių tyrimų, padedančių diferencijuoti pirminį ir antrinį RF, nustatyti SS diagnozę, ligos progresavimo prognozę, vertinti gydymo efektyvumą [6]. Sveiko žmogaus kapiliaroskopiniuose vaizduose matomi lygiagrečiai ir taisyklingai išsidėstę plaukų smeigtuko formos kapiliarai. Pagal Cutolo ir kt. klasifikaciją yra išskiriami trys pagrindiniai SS kapiliaroskopinio vaizdo tipai:

- ankstyvasis – matomi pavieniai gigantiniai kapiliarai, pasitaiko hemoragijų, nėra akivaizdaus kapiliarų tankio sumažėjimo, nepakitusi ar mažai pakitusi kapiliarų architektūra;
 - aktyvusis – matomi daugybiniai gigantiniai kapiliarai, hemoragijos, kapiliarų tankis sumažėjęs vidutiniškai, nėra/nedaug pakitusios formos (išsišakojusių) kapiliarų su nedideliais jų architektūros pokyčiais;
 - vėlyvasis – nėra gigantinių kapiliarų ir hemoragijų, kapiliarų tankis mažas, matomi dideli avaskuliniai plotai [6, 17, 18].
- Kapiliarų vaizdinimas priklauso nuo odos struktūros, kuri gali būti veikiamą įvairių veiksnių – odos spalvos, hiperkeratozės, edemos ir fibrozės [19].

Moksliniai tyrimai rodo, kad kapiliaroskopiniai vaizdai koreliuoja su ligos aktyvumu ir sunkumu. Pavyzdžiui, Marino Claverie ir kt. bei Caramashi ir kt. nustatė, jog pacientams, turintiems vėlyvąjį kapiliaroskopinį vaizdą, SS dažniau yra aktyvi, dažniau nustatomi pirštų išopėjimai bei yra didesnė odos, plaučių, širdies, stemplės pažeidimų rizika nei pacientams, turintiems ankstyvąjį ar aktyvųjį vaizdus [20, 21].

Kapiliaroskopinio vaizdo pokytis gali būti matomas pradėjus sisteminės sklerozės gydymą. Įprastai SS gydymas parenkamas pagal ligos išplitimą ir įtrauktas organų sistemas, tačiau taip pat labai svarbus paciento imuninis fonas. 15–20 % pacientų, sergančių SS, yra aptinkama antikūnų prieš topoizomerazę-1 (anti-Scl-70) [22]. Moksliniais tyrimais įrodyta, kad anti-Scl-70 antikūnai yra blogos prognozės žymuo. Jie yra siejami su difuziniu odos pažeidimu, virškinamojo trakto pažeidimu ir periferine vaskulopatija. Taip pat pastebėta, kad pacientams turintiems anti-Scl-70, nustatoma prastesnė plaučių funkcinė būklė, agresyvesnės eigos intersticinė plaučių liga. Turint šių antikūnų, plaučių pažeidimas progresuoja greičiau, stipriau mažėja forsuota gyvybinė plaučių talpa. Guillen-Del Castillo ir kt., palyginę anti-PM/Scl ir anti-Scl-70 antikūnų reikšmę intersticinės plaučių ligos išsivystymui bei progresavimui, išsiaiškino, jog anti-PM/Scl turintiems pacientams per 10 metų nuo intersticinės plaučių ligos diagnozės progresavimas pastebėtas 24 % atvejų, o Scl-70 grupėje liga progresavo net 71 % pacientų [23]. Kitų autorių atlikto tyrimo rezultatai panašūs – iš visų SS pacientams nustatomų antikūnų anti-Scl-70 būdingas didžiausias kliniškai reikšmingos plaučių fibrozės dažnis (apie 85 %), mažiausias 20 metų išgyvenamumas (32,4 %) bei antras pagal dažnį širdies pažeidimas [24]. Antikūnų prieš RNR polimerazę randama rečiau, tačiau jie taip pat stipriai siejami su difuzine SS forma ir sisteminė ligos raiška, prastesne plaučių funkcinė būklė bei didesniu mirtingumu [22]. SS pacientai, kuriems rasta antikūnų prieš RNR polimerazę, turi didelę riziką išsivystyti skleroderminėi inkstų krizei (28,1 % per 20 metų laikotarpį) [24]. Atsižvelgus į tai, kad aptikti anti-Scl-70 ir anti-RNR polimerazės antikūnai įspėja apie sunkesnę, greičiau progresuojančią ligą, šių imunologinių žymenų turintiems pacientams dažnai svarstoma galimybė taikyti agresyvesnę gydymo taktiką.

Šiuo metu literatūroje pateikiama duomenų apie teigiamą poveikį kapiliaroskopiniams pokyčiams gydymui naudojant endotelino-1 receptorių antagonistą bosentano derinį su vazodilatatoriumi iloprostu arba fosfodiesterazių inhibitoriumi sindenafiliu, taip pat iloprosto ir ciklosporino A derinį, rituksimabo ir metotreksato derinį bei AKKLT [25–27]. AKKLT yra rezervinis SS gydymo metodas, taikomas tik tada, kai medikamentinis gydymas yra nepakankamai efektyvus, kai grėsmingai progresuoja vidaus organų pažeidimas. Tyrimai rodo, kad AKKLT turi gerą poveikį stabilizuojant plaučių funkciją, stabdo intersticinės plaučių fibrozės progresavimą, mažina odos induraciją, pagerina paciento funkcinį pajėgumą. Atlikus ilgalaikio stebėjimo tyrimus nustatyta, jog šis klinikinių parametrų pagerėjimas išlieka ir praėjus 5–7 metams po transplantacijos [28].

AKKLT sisteminės sklerozės gydymui taikoma santykinai mažai, tačiau esami moksliniai tyrimai neabejotinai rodo mikrocirkuliacijos pagerėjimą, fibrozės sumažėjimą.

Miniati ir kt. vertindami kapiliaroskopinius vaizdus praėjus 3, 6, 12 ir 24 mėn. po gydymo AKKLT nustatė daug mažiau kapiliarų delecijų, šakotų kapiliarų ir pagerėjusią kapiliarų architektūros dinamiką. Pastebėta, jog pacientams vėlyvasis kapiliarų vaizdas po AKKLT keitėsi į ankstyvąjį, o ciklofosfamidų gydomiems pacientams tokių pokyčių nenustatyta [29]. Boonstra ir kt. taip pat lygino pacientų, kuriems atlikta transplantacija, ir pacientų, gydytų tradiciniais vaistais, mikrovaskulinius pokyčius ir gavo panašius rezultatus: kapiliaroskopija, atlikta praėjus 2 metams po gydymo, parodė, kad 33 % pacientų, gydytų AKKLT, ir tik 6 % tradicinės terapijos grupės pacientų kapiliarai iš skleroderminių tapo normalūs. Be to, lyginant su medikamentiniu gydymu, po AKKLT statistiškai reikšmingai sumažėjo kapiliarų delecijų kiekis ir pagerėjo kapiliarų architektūra [30]. Santana-Gonçalves ir kt. tyrime kapiliaroskopijos vertintos praėjus 6 mėn. ir 12 mėn. po transplantacijos. Nustatyta kraujagyslių remodeliacija – kapiliarų tankis statistiškai reikšmingai padidėjo praėjus 12 mėn. po AKKLT ir taip pat reikšmingai sumažėjo gigantinių kapiliarų skaičius tiek po 6 mėn., tiek po 12 mėn. Tyrėjai konstatavo, jog vėlyvasis kapiliarų vaizdas pasislinko į ankstyvojo arba aktyviojo pusę [9]. Japonijoje atliktas tyrimas parodė stiprų teigiamą AKKLT poveikį SS pacientų periferinei kraujotakai – netrukus po gydymo pakilo odos temperatūra, padidėjo pratekančio kraujo tūris galūnėse. Kapiliaroskopijos duomenimis, praėjus 2 savaitėms po transplantacijos pradėjo formuotis nauji kapiliarai. Be to, AKKLT sumažino ilgai negyjančias opas, skausmą [31]. Prie pateiktų mokslinių duomenų prisideda ir šveicarų straipsnyje aprašyti rezultatai: atlikus AKKLT dviem pacientams (vienas sirgo SS, o kitas – mišria jungiamojo audinio liga), abiejų tiriamųjų kapiliaroskopinis vaizdas iš sunkių skleroderminių pokyčių pasikeitė į normalų ar nežymiai pakitusį kapiliarų vaizdą, palengvėjo RF. Pagerėjimas, kaip rodo ir kitų autorių studijos, įvyko labai greitai – vertinimas atliktas po 1 mėn. ir po 5 mėn. nuo transplantacijos [32]. Bellis ir kt. taip pat aprašė klinikinį atvejį, kai pacientui po AKKLT skleroderminis kapiliaroskopijos vaizdas visiškai normalizavosi, sumažėjo sklerodaktilija [33].

Mūsų pateikiamas klinikinis atvejis paremia literatūroje aprašomus duomenis, rodančius teigiamą transplantacijos poveikį vaskulopatijai. Pacientei po AKKLT kapiliaroskopiniuose vaizduose padidėjo kapiliarų tankis, išnyko avaskuliniai plotai, nebeaptikta gigantinių kapiliarų, mikrohemoragijų, pagerėjo kapiliarų architektūra. Tokius pačius pokyčius aprašė ir kiti tyrėjai [9, 29, 30]. Prieš transplantaciją atlikus kapiliaroskopiją buvo matomas vėlyvosios SS vaizdas, o praėjus 7 mėnesiams po AKKLT šis vaizdas tapo normalus. Tačiau literatūroje dažniau aprašomas poslinkis į ankstyvąjį ar aktyvųjį vaizdą ir tik keli autoriai aprašo vaizdo normalizavimąsi [30, 32, 33]. Po AKKLT nustatyta ne tik teigiama kapiliaroskopinė dinamika, bet ir pirštų induracijos sumažėjimas, sugrįžo opelės, pagerėjo pirštų funkcija, stabilizavosi intersticinis plaučių pažeidimas – pavyko sustabdyti grėsmingos ligos progresavimą.

IŠVADOS

1. Literatūros duomenimis, autologinė kamieninių kraujodaros ląstelių transplantacija yra veiksmingas sisteminės sklerozės gydymo metodas, stabdantis vidaus organų, odos fibrozės progresavimą, mažinantis Reino sindromo pasireiškimą ir smulkiųjų kraujagyslių struktūrinį pažeidimą.

2. Aprašytu klinikinio atveju kapiliaroskopinių tyrimų dinamika prieš autologinę kamieninių kraujodaros ląstelių transplantaciją ir po jos parodė, kad kapiliarų struktūriniai pokyčiai regresavo iki normalių ir kad šis gydymo metodas yra veiksmingas stabdant vaskulopatijos progresavimą.

Gauta: 2023 05 24

Priimta spaudai: 2023 11 11

Summary

DYNAMICS OF CAPILLAROSCOPIC CHANGES AFTER AUTOLOGOUS STEM CELL TRANSPLANTATION IN SYSTEMIC SCLEROSIS. LITERATURE REVIEW AND CLINICAL CASE ANALYSIS

Miglė Tareilytė, Rita Rugienė

Background. One of the main aspects in systemic sclerosis pathogenesis is small vessel vasculopathy. Capillary damage adversely affects the quality of life by causing pain, impairment of hand function and ulceration of the fingertips, which can lead to gangrene, amputations and disability. Autologous haematopoietic stem cell transplantation modifies fibrosis, activation of the autoimmune system and stabilises the function of the internal organs, but its effect on microcirculation and capillary regeneration is still largely unknown.

Clinical case. We report a clinical case of a patient with systemic sclerosis who, due to rapidly progressive lung and skin damage and positive immunological markers (Scl-70), was treated with autologous haematopoietic cell transplantation. After transplantation, the microcirculation significantly improved, with a marked increase in capillary density, the disappearance of the wide avascular areas, the absence of giant capillaries, microhaemorrhages and normalisation of capillary architecture. The capillaroscopic pattern changed from late to normal. Also positive effect on skin fibrosis and fingertip ulcers was noticed.

Conclusions. This clinical case and literature data show, that autologous haematopoietic stem cell transplantation has a significant beneficial effect on microcirculation, capillary morphology and regeneration.

Keywords: autologous haematopoietic stem cell transplantation, capillaroscopy, microcirculation, systemic sclerosis.

LITERATŪRA

- van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. Classification Criteria for Systemic Sclerosis: An ACR-EULAR Collaborative Initiative. *Arthritis Rheum* 2013; 65(11): 2737–47.
- Matucci-Cerinic M, Kahaleh B, Wigley FM. Review: Evidence That Systemic Sclerosis Is a Vascular Disease. *Arthritis Rheum* 2013; 65(8): 1953–62.
- Mihai C, Smith V, Dobrota R, Gheorghiu AM, Cutolo M, Distler O. The emerging application of semi-quantitative and quantitative capillaroscopy in systemic sclerosis. *Microvasc Res* 2018; 118: 113–20.
- Stöcker JK, Schouffoer AA, Spierings J, Schriemer MR, Potjewijd J, de Punder L, et al. Evidence and consensus-based recommendations for non-pharmacological treatment of fatigue, hand function loss, Raynaud's phenomenon and digital ulcers in patients with systemic sclerosis. *Rheumatol Oxf Engl* 2021; 61(4): 1476–86.
- Lamova SN, Müller-Ladner U. Nailfold capillaroscopy in systemic sclerosis – state of the art: The evolving knowledge about capillaroscopic abnormalities in systemic sclerosis. *J Scleroderma Relat Disord* 2019; 4(3): 200–211.
- Smith V, Herrick AL, Ingegnoli F, Damjanov N, De Angelis R, Denton CP, et al. Standardisation of nailfold capillaroscopy for the assessment of patients with Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. *Autoimmun Rev* 2020; 19(3): 102458.
- Distler O, Assassi S, Cottin V, Cutolo M, Danoff SK, Denton CP, et al. Predictors of progression in systemic sclerosis patients with interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2020; 55(5): 1902026.
- Elhai M, Meune C, Boubaya M, Avouac J, Hachulla E, Balbir-Gurman A, et al. Mapping and predicting mortality from systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2017; 76(11): 1897–905.
- Santana-Gonçalves M, Zanin-Silva D, Henrique-Neto Á, Moraes DA, Kawashima-Vasconcelos MY, Lima-Júnior JR, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation modifies specific aspects of systemic sclerosis-related microvasculopathy. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2022; 14: 1759720X221084845.
- Del Papa N, Pignataro F, Zaccara E, Maglione W, Minniti A. Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Treatment of Systemic Sclerosis. *Front Immunol* 2018; 9: 2390.
- Zanin-Silva DC, Santana-Gonçalves M, Kawashima-Vasconcelos MY, Lima-Júnior JR, Dias JBE, Moraes DA, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation promotes connective tissue remodeling in systemic sclerosis patients. *Arthritis Res Ther* 2022; 24: 95.
- Costa-Pereira KR, Guimarães AL, Moraes DA, Dias JBE, Garcia JT, de Oliveira-Cardoso EA, et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation Improves Functional Outcomes of Systemic Sclerosis Patients. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis* 2020; 26(7S Suppl 2): S131–8.
- Kavian N, Batteux F. Macro- and microvascular disease in systemic sclerosis. *Vascul Pharmacol* 2015; 71: 16–23.
- Haque A, Hughes M. Raynaud's phenomenon. *Clin Med Lond Engl* 2020; 20(6): 580–87.
- Temprano KK. A Review of Raynaud's Disease. *Mo Med* 2016; 113(2): 123–6.
- Devgire V, Hughes M. Raynaud's phenomenon. *Br J Hosp Med Lond Engl* 2019; 80(11): 658–64.
- El Miedany Y, Ismail S, Wadie M, Hassan M. Nailfold capillaroscopy: tips and challenges. *Clin Rheumatol* 2022; 41(12): 3629–40.
- Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Accardo S. Nailfold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2000; 27(1): 155–60.
- Dima A, Berza I, Popescu DN, Parvu MI. Nailfold capillaroscopy in systemic diseases: short overview for internal medicine. *Romanian J Intern Med Rev Roum Med Interne* 2021; 59(3): 201–17.
- Caramaschi P, Canestrini S, Martinelli N, Volpe A, Pieropan S, Ferrari M, et al. Scleroderma patients nailfold videocapillaroscopic patterns are associated with disease subset and disease severity. *Rheumatology* 2007; 46(10): 1566–9.
- Marino Claverie L, Knobel E, Takashima L, Techera L, Oliver M, Gonzalez P, et al. Organ involvement in Argentinian systemic sclerosis patients with “late” pattern as compared to patients with “early/active” pattern by nailfold capillaroscopy. *Clin Rheumatol* 2013; 32(6): 839–43.
- Ho KT, Reveille JD. The clinical relevance of autoantibodies in scleroderma. *Arthritis Res Ther* 2003; 5(2): 80–93.
- Guillen-Del Castillo A, Pilar Simeón-Aznar C, Fonollosa-Pla V, Alonso-Vila S, Reverte-Vinaixa MM, Muñoz X, et al. Good outcome of interstitial lung disease in patients with scleroderma associated to anti-PM/Scl antibody. *Semin Arthritis Rheum* 2014; 44(3): 331–7.
- Nihtyanova SI, Sari A, Harvey JC, Leslie A, Derrett-Smith EC, Fonseca C, et al. Using Autoantibodies and Cutaneous Subset to Develop Outcome-Based Disease Classification in Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ* 2020; 72(3): 465–76.
- Filaci G, Cutolo M, Scudeletti M, Castagneto C, Derchi L, Gianrossi R, et al. Cyclosporin A and iloprost treatment of systemic sclerosis: clinical results and interleukin-6 serum changes after 12 months of therapy. *Rheumatology* 1999; 38(10): 992–6.
- Bellando-Randone S, Lepri G, Bruni C, Blagojevic J, Radicati A, Cometi L, et al. Combination therapy with Bosentan and Sildenafil improves Raynaud's phenomenon and fosters the recovery of microvascular involvement in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2016; 35(1): 127–32.
- Smith V, Pizzorni C, Riccieri V, Decuman S, Brusselle G, Pauw MD, et al. Stabilization of Microcirculation in Patients with Early Systemic Sclerosis with Diffuse Skin Involvement following Rituximab Treatment: An Open-label Study. *J Rheumatol* 2016; 43(5): 995–6.

28. Farge D, Ait Abdallah N, Marjanovic Z, Del Papa N. Autologous stem cell transplantation in scleroderma. *Presse Médicale* 2021; 50(1): 104065.
29. Miniati I, Guiducci S, Conforti ML, Rogai V, Fiori G, Cinelli M, et al. Autologous stem cell transplantation improves microcirculation in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(1): 94–8.
30. Boonstra M, Ciaffi J, Noordhoek DC, Liem SIE, Be-aart-van de Voorde LJJ, van Bijnen STA, et al. Improvement of microangiopathy after haematopoietic stem cell transplantation in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2022; 40(10): 1993–8.
31. Ishigatsubo Y, Ihata A, Kobayashi H, Hama M, Kirino Y, Ueda A, et al. Therapeutic angiogenesis in patients with systemic sclerosis by autologous transplantation of bone-marrow-derived cells. *Mod Rheumatol* 2010; 20(3): 263–72.
32. Aschwanden M, Daikeler T, Jaeger KA, Thalhammer C, Gratwohl A, Matucci-Cerinic M, et al. Rapid improvement of nailfold capillaroscopy after intense immunosuppression for systemic sclerosis and mixed connective tissue disease. *Ann Rheum Dis* 2008; 67(7):1057–9.
33. Bellis R, Francès C, Barète S, Senet P. Régression clinique et capillaroscopique après autogreffe de moelle d'une sclérodermie systémique cutanée limitée associée à un lymphome anaplasique CD30. *Ann Dermatol Vénéréologie* 2014; 141(6): 446–51.