

Laboratorinė medicina.
2019, t. 21, Nr. 2(82), p. 75–83.

Sisteminės sklerozės gydymas taikant autologinę kamieninių kraujodaros ląstelių transplantaciją: klinikiniai atvejai ir literatūros apžvalga

Karolina Sukackaitė¹
Rita Rugienė^{1,2}
Irena Butrimienė^{1,2}
Mindaugas Matačiūnas^{1,3}
Valdas Pečeliūnas^{1,4}

Santrauka

Sisteminė sklerozė – heterogeniška sisteminė jungiamojo audinio liga, kuriai būdinga fibrozė, uždegiminiai autoimuniniai pakitimai ir vaskulopatija. Vienas iš pirmų ligos požymių yra Reino fenomenas, palaipsniui atsiranda kiti ligos požymiai – sklerodaktilija, opos pirštų galuose, kalcinozė, telangiektazijos. Uždegimo procesas, fibrozė paveikia ir tokius vidaus organus kaip širdis, plaučiai, inkstai bei virškinamasis traktas. Pacientams, kuriems diagnozuota difuzinė sisteminės sklerozės forma su vidaus organų (širdies ir plaučių) pažeidimu, trejų metų išgyvenamumas siekia 47–56 %. Medikamentinis sisteminės sklerozės gydymas ne visuomet yra veiksmingas – neretai jis nesustabdo ligos progresavimo, yra blogai toleruojamas. Nuo 1997 m. šia liga sergantiems pacientams, kuriems medikamentinis gydymas yra neveiksmingas ar negalimas dėl kitų priežasčių, pradėta taikyti autologinę kamieninių kraujodaros ląstelių transplantaciją. Atlikti atsitiktinės imties kontroliuojami tyrimai įrodė, kad sergant difuzinės formos sistetine skleroze autologinė kamieninių kraujodaros ląstelių transplantacija yra efektyvesnis gydymo metodas nei gydymas ciklofosfamidu į veną. Nustatytas ilgesnis bendras išgyvenamumas ir pagerėjusi gyvenimo kokybė, sustabdytas arba lėtesnis ligos progresavimas. Gerėjančią odos būklę atspindi reikšmingai sumažėję modifikuotos Rodnano odos pažeidimo skalės balai, o teigiami plaučių funkcinių tyrimų pokyčiai koreliuoja su pagerėjusia paciento klinicine būkle, mažesniu dusuliu. Šio straipsnio tikslas yra išanalizuoti literatūros duomenis apie autologinės kamieninių kraujodaros ląstelių transplantacijos indikacijas ir kontraindikacijas, atliktus sistetine skleroze sergančių pacientų klinikinius tyrimus ir apžvelgti Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Reumatologijos centro rezultatus.

Reikšminiai žodžiai: autoimuninė liga, autologinė kamieninių kraujodaros ląstelių transplantacija, ciklofosfamidai, modifikuota Rodnano odos pažeidimo skalė, sisteminė sklerozė, Reino fenomenas.

ĮVADAS

Sisteminė sklerozė (SS) – tai heterogeniška sisteminė autoimuninė jungiamojo audinio liga, kuriai būdinga pro-

gresuojanti fibrozė, uždegiminiai autoimuniniai pakitimai ir mikroangiotatinė vaskulopatija. Ši liga sukelia sunkų odos, sausgyslių, virškinamojo trakto, plaučių, širdies, kraujagyslių

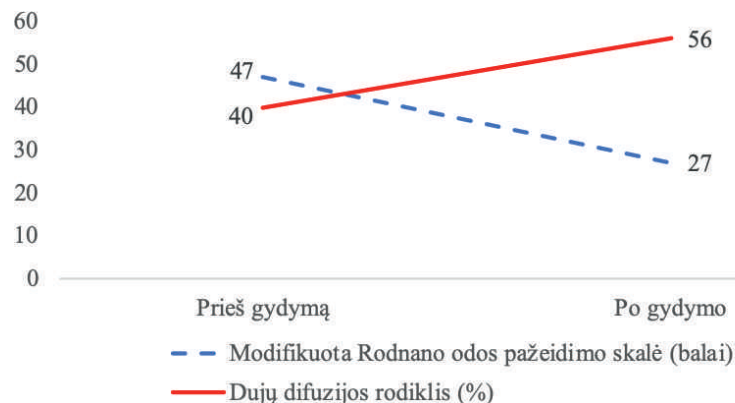
¹Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas
Vilnius University, Faculty of Medicine
El. paštas: k.sukackaite1994@gmail.com

²Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Reumatologijos centras
Vilnius University Hospital Santaros Klinikos, Centre of Rheumatology

³Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Radiologinės ir branduolinės medicinos centras
Vilnius University Hospital Santaros Klinikos, Centre of Radiology and Nuclear Medicine

⁴Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Kaulų čiulpų transplantacijos skyrius
Vilnius University Hospital Santaros Klinikos, Department of Bone Marrow Transplantation

ir inkstų pažeidimą bei funkcijos sutrikimus [1]. Amerikos reumatologų kolegija / Europos lyga prieš reumatą (angl. *American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism*) (ACR/EULAR) yra nustatiusi kriterijus, kuriais remiantis diagnozuojama SS: Reino fenomenas, abiejų rankų plaštakų pirštų nuo proksimalinių iki metakarpofalanginių sąnarių odos ir poodžio sukietėjimas, sklerodaktilija, opos ir randai pirštų galuose, telangiektazijos, pakitę nago guolio kapiliarai, intersticinė plaučių liga ir (ar) plautinė arterinė hipertenzija bei su SS susiję autoantikūnai (anticentromeriniai, antitopoizomerezė-I, anti-RNR-polimerazė-III) [2]. SS pasireiškia 1 iš 10 000 gyventojų, kurių amžius 35–55 metai. Dažniau serga moterys nei vyrai, šis santykis svyruoja nuo 4:1 iki 10:1. Yra išskiriamos dvi pagrindinės ligos formos – difuzinė SS ir ribota odos SS. Difuzinė SS pažeidžia ne tik veido, galūnių, bet ir viso kūno (krūtinės, pilvas, liemuo) odą, kartu pažeidžiami ir vidaus organai. Esant ribotai odos SS formai vidaus organai pažeidžiami rečiau, matomas distalinių kūno dalių (pėdų, plaštakų) ir veido odos pažeidimas [3, 4]. Per pastaruosius metus yra padaryta didelė pažanga nustatant ankstyvuosius SS požymius, tačiau tiksli ligos patogenezė išlieka neaiški. Medikamentinis gydymas skiriamas remiantis Europos lygos prieš reumatą ir Europos reumatologų lygos Sklerodermos mokslinių tyrimų grupės (angl. *European League Against Rheumatism and The European Scleroderma Trials and Research group*) (EULAR/EUSTAR) nustatytais rekomendacijomis. Reino fenomenui gydyti vartojami kalcio kanalų blokatoriai (dažniausiai nifedipinas), prostaciklinų preparatai ir fosfodiesterazės-5 inhibitoriai. Atsiradus opoms pirštų galuose bei išsivysčius plautinei arterinei hipertenzijai skiriami prostaciklinų preparatai, endotelio receptorių antagonistai ir fosfodiesterazės-5 inhibitoriai. Esant odos pažeidimui skiriamas metotreksatas, o atsiradus intersticinei plaučių ligos požymiams – ciklofosfamidai [5]. Nors SS gydymas yra kompleksinis, tačiau nukreiptas į skirtingus patogenezės mechanizmus, todėl dažniausiai nepakankamai veiksmingai sumažina ligos aktyvumą, o progresavimas sustabdomas laikinai [6]. Pacientams, kuriems diagnozuota difuzinės formos SS su vidaus organų (širdies ir plaučių) pažeidimu, trejų metų išgyvenamumas siekia 47–56 % [3]. Siekiant prailginti pacientų išgyvenamumą, sumažinti ligos progresavimą ir pagerinti gyvenimo



1 pav. Pirmo paciento rodiklių dinamika prieš gydymą ir po autologinės kamieninių kraujodaros ląstelių transplantacijos

Fig. 1. Dynamic of first patient characteristics before and after autologous hematopoietic stem cell transplantation

kokybę yra taikomi nauji gydymo metodai. Vienas jų – autologinė kamieninių kraujodaros ląstelių transplantacija (AKKLT).

KLINIKINIAI ATVEJAI

Pateikiami dviejų SS sergančių pacientų duomenys. Pacientai buvo gydomi Vilniaus universiteto ligoninėje Santaros klinikose. Aprašoma ligos dinamika, kaip pacientai jautėsi prieš AKKLT ir kaip kito liga po jos. SS diagnozė buvo nustatyta remiantis 1980 m. Amerikos reumatologų asociacijos ir (ar) 2013 m. ACR/EULAR kriterijais [2, 7]. Tiriant pacientus buvo įvardijami nusiskundimai, ligos anamnezė, gretutinė patologija, atliekami instrumentiniai ir imunologiniai tyrimai. Subjektyvi paskutinės savaitės paciento būklė buvo vertinama remiantis vaizdinės analogijos skalės (VAS) balais nuo 0 (puiki savijauta) iki 10 (savijauta pati blogiausia, kokia tik gali būti) ir pagerėjimą procentais įvertinant, kaip pacientas jautėsi per kiekvieną apsilankymą po AKKLT. Odos pažeidimas buvo vertinamas balais nuo 0 (nėra pažeidimo) iki 51 (visos kūno odos induracija) pagal modifikuotą Rodnana odos pažeidimo skalę (angl. *modified Rodnan skin score*, MROPS). Plaučių pakitimai buvo analizuojami remiantis kompiuterinės tomografijos (KT) vaizdais ir naudojant J. H. Warricko pusiau kiekybinį vertinimą – tai balais vertinamos matomos matinio stiklo zonos, pleuros sustorėjimai, subpleurinės linijos, subpleurinės cistos, „bičių korio“ ploteliai [8]. Plaučių funkcijų tyrimu vertintas dujų difuzijos rodiklis (angl. *diffusing lung capacity*, DLCO) ir (ar) forsuta gyvybinė plaučių talpa (angl. *forced vital capacity*, FVC) esant restrikcijai plaučių pažeidimui. Atliekant

kapiliaroskopinį tyrimą, buvo vertintas kapiliarų tankis, struktūra, hemoragijų kiekis, avaskulinės zonos, angiogenizės požymiai.

Pacientui, 59 metų vyrui, 2009 m. vasarą pradėjo kietėti šlaunų, blauzdų, pilvo ir nugaros oda. Šiltoje patalpoje keliolika kartų per dieną pasireikšdavo Reino sindromas rankų ir kojų pirštuose bei nosyje. Pamažu išsivystė odos hiperpigmentacija, oda pradėjo tamsėti krūtinės, juosmens bei galūnių srityje. Vėliau atsirado rankų ir kojų pirštų odos kietėjimas, opelės pirštų galuose bei ant alkūnių, kurios sunkiai gydavo ir būdavo skausmingos. Dėl odos sukietėjimo buvo sunku ištiesti plaštakas – susiformavo fleksinės pirštų kontraktūros, sumažėjo judesių amplitudė. MROPS buvo 47 iš 51 balo (1 pav.). Per keletą metų išnyko veido raukšlės, oda tapo įsitempusi, suplonėjo lūpos ir apie jas atsirado spinduliškos raukšlės – „tabokinės simptomai“. 2010 m. liepą nustatyti antikūnai prieš išskirtus iš branduolio antigenus (ENA) – anti-scl-70 ir teigiami antikūnai prieš branduolio antigenus (ANA). Paciento bendros sveikatos būklės vertinimas pagal VAS – 7 balai iš 10. Dėl vaskulopatijos buvo skirti vazoprostano kursai 40 mg į veną 10 injekcijų 1 k/d. (2010 m. liepą, 2011 m. liepą ir lapkritį, 2012 m. rugpjūtį ir lapkritį, 2014 m. spalį), ciklofosfamido pulsinė terapija 1 g 1 k/mėn. 9 kursai (nuo 2010 m. liepos iki 2011 m. rugpjūčio). 2010 m. liepą atsirado springimas ryjant maistą, ezofagogastroduodenoskopija (EFGDS) parodė eriteminę gastropatiją, gastroezofaginę reflukso. 2011 m. lapkritį atlikus plaučių KT rasti emfizemos požymiai abipus, fibrozė, apkalckė židiniai parenchimoje. 2012 m. rugpjūtį progresavo dusulys, atsirado sunkus dujų difuzijos sutrikimas – spirometrijos duomenimis,

DLCO 40 % (1 pav.). 2012 m. spalį atlikus kapiliaroskopinį tyrimą nustatyta: angiospazmas, gausios avaskulinės zonos, pakitusi kapiliarų architektonika, angiogenezės požymiai – vėlyvas kapiliaroskopinis vaizdas. Nuo 2011 m. pradėtas taikyti gydymas geriamuoju metotreksatu po 10 mg, tačiau jis buvo neveiksmingas. Nuo 2008 m. kartojosi paroksizminės tachikardijos priepuoliai, nustatytas *Wolff–Parkinson–White* sindromas. 2010 m. atlikta dešinės bendros šlaunies ir giliausios šlaunies arterijos endarterektomija ir autoarterijos plastika dėl obliteruojančios apatinių galūnių aterosklerozės. Tais pačiais metais nustatyta dešinės akies arterijos embolija. Nors dėl gretutinės patologijos pacientas buvo priskirtas didelės rizikos grupei, tačiau dėl ypač greitai progresuojančios SS, nesant kitų gydymo alternatyvų, **2014 m. spalį buvo atlikta autologinė kamieninių kraujodaros ląstelių transplantacija**. Infuzijos būdu pacientui sulašinta 5,5 mln/kg CD34+ ląstelių. Dėl išsivysčiusios febrilios agranulocitozės taikyta empirinė antibiotikų terapija tazocinu, amikacinu. Praėjus savaitei po transplantacijos pacientui pakilo temperatūra iki 38,5 °C, kraujo pasėlyje iš kateterio išaugo *S. epidermidis* – paskirta antibiotikų terapija vankomicinu ir meropenemu. Atliktos švitintų leukodeplecinių eritrocitų ir aferezinių trombocitų tranzfuzijos. Dešimtą dieną po transplantacijos nustatyta, kad granulopoezė atsigavo.



3 pav. Išryškėjusios veido raukšlės, lūpos sunykusios, aplink jas spinduliškos („tabokinės“) raukšlės
Fig. 3. The wrinkles on face become visible, thinner lips and circumoral furrows around it

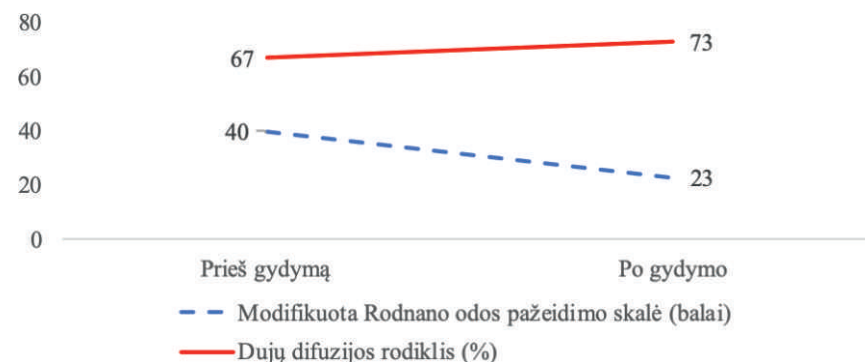


2 pav. Abiejų plaštakų pirštų fleksinės kontraktūros
Fig. 2. Flexion contracture of fingers on both hands

2019 m. vasarį paciento būklė pagerėjo 50 %, bendros būklės vertinimas pagal VAS – 4 balai iš 10. Odos kietumas neprogresuoja (MROPS sumažėjo iki 27 balų) (1 pav.), naujų opelių neatsiranda, tačiau išlieka Reino sindromas ir fleksinės abiejų plaštakų kontraktūros (2 pav.). Išryškėjo veido raukšlės, pacientas gali plačiau atverti burną, tačiau lūpos sunykusios, aplink jas matomos spinduliškos raukšlės – „tabokinės simptomai“ (3 pav.). Mažiau dūsta, tačiau išlieka lengvas dujų difuzijos sutrikimas – DLCO 56 % (1 pav.). Plaučių KT išlieka matinio stiklo zonos, pleuros susto-

rėjimai, subpleurinės linijos ir pavienės subpleurinės cistos (pagal Warricko vertinimą 18 balų). Kapiliaroskopinis tyrimas rodo didesnę kapiliarų tankį bei pavienes kraujosruvas.

Pacientei, 49 metų moteriai, 2002 m. pradėjo šalti rankos, atsirado Reino sindromo požymiai. Blauzdų, pėdų ir rankų oda sukiutėjusi, matoma jos hiperpigmentacija. Dėl odos kietumo sunku atsitūpti, atlikti kitus judesius. Plaštakos difuziškai pabrinkusios, jų oda sukiutėjusi (MROPS 40 iš 51 balo) (4 pav.). Veido oda įsitempusi, raukšlės išsilyginusios, akių plyšiai ir burnos anga susiaurėję, aplink



4 pav. Antro paciento rodiklių dinamika prieš gydymą ir po autologinės kamieninių kraujodaros ląstelių transplantacijos
Fig. 4. Dynamic of second patient characteristics before and after autologous hematopoietic stem cell transplantation

lūpas spinduliškos raukšlės („tabokinės simptomai“). Pirštų galuose negyjančios daugybinės opos ir randai. Pacientės bendros sveikatos būklės vertinimas pagal VAS – 3 balai iš 10. 2006 m. rugsėjį plaštakų rentgenografijoje matoma distalinių pirštakaulių osteolizė. Atlikus EFGDS nustatyta gastropatija ir gastroezofaginis refluksas. 2014 m. sausį nustatyti antikūnai prieš išskirtus iš branduolio antigenus (ENA) – anti-scl-70 ir anti-dsDNA. Atlikus kapiliaroskopinį tyrimą matomos gausios avaskulinės zonos, pavieniai gigantiniai kapiliarai, angiogenezės požymiai ir ryški fibrozė. Pacientė buvo gydoma medroliu 8 mg/d., nifedipinu 10 mg/d. ir imuranu 100 mg/d., vėliau 150 mg/d. ir buvo skirtos vazoprostano 40 mg infuzijos į veną. Krūtinės ląstos KT pastebėti pneumofibroziniai pakitimai (pagal Warricko vertinimą 14 balų). Dėl dusulio atlikus plaučių funkcinių mėginių nustatytas I dujų difuzijos sutrikimas – DLCO 67 % (4 pav.), vidutinio sunkumo kvėpavimo takų obstrukcija. Dėl progresuojančios pneumofibrozės pacientei paskirta ciklofosfamido pulsinė terapija po 1 g 1 k./mėn. 12 infuzijų (nuo 2007 m. rugpjūčio iki 2009 m. balandžio). Odos induracija sumažėjo, tačiau išliko sutrikusi periferinė kraujotaka, opelės pirštų galuose. Skirtas gydymas vazoprostano 40 mg intraveninėmis infuzijomis, pridėtas metotreksatas po 15 mg 1 k./sav. Ryškesnio būklės pagerėjimo nepastebėta. Gre-



5 pav. Reino fenomenas, daugybiniai randai ir pavienės skausmingos opelės
Fig. 5. Raynaud's phenomenon, multiple scars and single painful ulcers

tutinės ligos – 2003 m. diagnozuota bronchinė astma ir jautrumas namų dulkių erkutėms. 2010 m. nustatyta mazginė struma. 2011 m. mitralinio ir triburio vožtuvų I nesandarumas bei fibroziniai pakitimai. Pacientės būklei blogėjant, progresuojant sistemei sklerozei, 2014 m. sausį atlikta autologinė kamieninių kraujodaros ląstelių transplantacija. Infuzijos būdu pacientei sulašinta 4,95 mln/kg CD34+ ląstelių. Pirmą dieną po transplantacijos pakilo temperatūra iki 39 °C, išsivystė febrili agranulocitozė – taikyta empirinė antibiotikų tera-

pija meropenemu, vankomicinu. Vienaoliktą dieną po transplantacijos nustatyta, kad granulopoezė atsigavo. 2019 m. balandį pacientė jaučiasi neblogai, bendros būklės vertinimas pagal VAS – 3 balai iš 10. Išlieka protarpinis plaštakų pirštų balimas, daugybiniai randai ir pavienės skausmingos opelės (5 pav.). Sumažėjusi odos induracija ir hiperpigmentacija (MROPS sumažėjo iki 23 balų) (4 pav.). Dėl fleksinių kontraktūrų pacientė negali iki galo ištiesti pirštų (6 pav.), kartais skauda sąnarius (ypač kelio ir dešinio peties), jie patinsta. Veido raukšlės iš-



6 pav. Fleksinės pirštų kontraktūros
Fig. 6. Flexion contractures of fingers



7 pav. Išsilyginusios veido raukšlės, apie lūpas spinduliškos („tabokinės“) raukšlės
Fig. 7. Smoothed facial wrinkles, circumoral furrows around lips

silyginusios, burnos anga išlieka susiaurėjusi, aplink lūpas spinduliškos („tabokinės“) raukšlės (7 pav.). 2019 m. sausį dėl skausmingo dešiniojo žando sutinimo atlikta etmoidotomija, sfenoidotomija bei intranazalinė žandinė artrotomija. Audinių histologinio tyrimo išvada – fibroziniai uždegiminiai pakitimai. Dėl įtariamo Ig G4 sindromo pacientė nusiūsta atlikti IgG frakcijų tyrimą. Sumažėjo dujų difuzijos sutrikimas – DLCO 73 % (4 pav.). Plaučių KT be ryškesnės dinamikos, naujų intersticinių pakitimų nematoma (pagal Warricko vertinimą 12 balų). Dėl išliekančios sutrikusios kraujotakos skirtas geriamasis nifedipinas po 10–20 mg/d. bei nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo esant skausmui.

LITERATŪROS APŽVALGA

AKKLT esmė ir indikacijos

Autologinė kamieninių kraujodaros ląstelių transplantacija sergant autoimuninėmis ligomis pradėta taikyti 1996 m., o 1997 m. išspausdintos pirmosios gairės, kuriose nurodytos indikacijos bei gydymo etapai. Pagrindinė indikacija atlikti šią procedūrą – sunkios autoimuninės ar kraujotakos sistemos ligos, kurios sukelia padidėjusią mirties riziką. Norint pasiekti klinikinį efektą, šiuo būdu gydomi pacientai, neturintys negrįžtamų organų pažeidimų [9].

2012 m. išleistos naujos AKKLT taikymo autoimuninėms ligoms gydyti gairės. Jose nurodomi kriterijai, kada gali būti atliekama AKKLT sisteminė skleroze sergantiems pacientams. Ankstyva difuzinė SS nustatoma tuomet, kai trunka 5 metus nuo pirmųjų ligos simptomų, MROPS 15 ir nustatytas bent vienas iš gyvybinių organų pažeidimų: a) kvėpavimo sistemos pažeidimas, kai DLCO ir (ar) FVC 70 % ir yra intersticinės plaučių ligos įrodymų krūtinės rentgenogramoje ir (ar) plaučių KT; b) širdies sutrikimai, t. y. laidumo sutrikimai, tokie kaip II–III atrioventrikulinė blokada, skilveliniai laidumo sutrikimai, širdies ašies nukrypimas į kairę, prieširdžių ar skilvelių ritmo sutrikimai, perikarditas, nustatytas širdies ultragarso tyrimu ir apimantis 1 cm; c) inkstų pažeidimas, kai proteinurija > 0,3 g/24 h ir ji nėra susijusi su kitomis priežastimis, išskyrus sisteminę sklerozę. Kadangi AKKLT yra sudėtinga, neretai net gyvybei grėsminga procedūra, yra apibrėžti griežti atmetimo kriterijai: a) širdies liga, kai kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija < 50 % sergant SS

arba < 40 % esant kitoms indikacijoms, nekontroliuojamos skilvelinės aritmijos bei > 1 cm skysčio perikardo ertmėje; b) inkstų nepakankamumas, kai kreatinino klirensas < 40 ml/min/m² sergant SS arba < 30 ml/min/m² esant kitoms indikacijoms; c) kvėpavimo sutrikimai, kai DLCO < 40 %, vidutinis plaučių arterijos slėgis > 50 mmHg; d) kraujavimas iš virškinamojo trakto; e) sunkiai kontroliuojama aktyvi ar lėtinė infekcija (žmogaus imunodeficitą virusas (ŽIV), žmogaus T ląstelių limfotropinio viruso 1 ir 2 tipai, hepatito B ir hepatito C virusai); f) nėštumas (turi būti atliekamas chorioninio gonadotropino tyrimas likus 7 dienoms iki transplantacijos) [10].

AKKLT procedūros etapai

AKKLT procedūra susideda iš trijų pagrindinių etapų. **Mobilizacijos etape** yra naudojamas poodinis filgrastimas – granulocitus stimuliuojantis faktorius (G-CSF) (5–10 g/kg), ir intraveninis ciklofosfamidą (IV CYC) (2 g/m²) su mesnos priedanga (1,4 g). Ciklofosfamidą atpalaiduoja proteazės, kurios suskaldo adhezijos molekulės ir palengvina kamieninių kraujotakos ląstelių išėjimą iš kaulų čiulpų į periferinį kraują. Iš paciento kraujotakos aferezės būdu paimamas mononuklearinių ląstelių mišinys, susidedantis iš kamieninių kraujotakos ląstelių bei limfocitų. Bendras kiekis turi būti 3–5 × 10⁶ CD34+ ląstelių 1 kg kūno svorio [1, 11]. Transplantacijai gali būti naudojamas mišinys arba atrinktos CD34+ ląstelės su pašalintais limfocitais [12]. Diskutuojama, ar *ex vivo* CD34+ kamieninių ląstelių atranka turi įtakos tolesniems AKKLT rezultatams. Atliktas tyrimas, kuriame dalyvavo 127 pacientai. Vienos grupės pacientams transplantuotos atrinktos CD34+ kamieninės ląstelės, o kitos – neatrinktos. Manoma, kad neįvykdžius ląstelių atrankos galima pakartotinai transplantuoti patologiškas autoreaktyvias T ląsteles. Kita vertus, jas eliminuojant kartu gali būti pašalinamos reguliacinės T ląstelės bei kitos apsauginės organizmo ląstelės, taip pat transplantate sumažėja ląstelių skaičius ir pailgėja imunodeficitą laikotarpis po transplantacijos. Rezultatai parodė, kad CD34+ ląstelių atranka neturėjo įtakos tolesniems abiejų grupių gydymo rezultatams [13]. Atrinktos ląstelės yra krioprezervuojamos, kol vyksta **kondicionavimas**. Jis gali būti mieloabliacinis ir nemieloabliacinis. Mieloabliacinio kondicionavimo atveju atliekama viso kūno apšvita alkilinančiomis medžiagomis,

kurios sunaikina autoreaktyvius limfocitus ir kaulų čiulpus. Nemieloabliacinio kondicionavimo metu maksimaliai slopinama paciento imuninė sistema, tačiau nėra pažeidžiama kaulų čiulpų kamieninių ląstelių dalis. Norint pašalinti T ir B limfocitus yra skiriama IV CYC (200 mg/kg) su mesna (560 mg/kg) ir antitumocitinis globulinas (ATG) (6,5 mg/kg) su viso kūno apšvita ar be jos. Abi formos pašalina iš organizmo limfocitus, su pakitusia autoimunine tolerancija, tačiau nemieloabliacinis būdas yra saugesnis ir sukelia mažiau šalutinių reakcijų. Taikant viso kūno apšvitą net ir po daugelio metų gali išsivystyti antrinė mielo-displazija, ūminė mieloleukemija ir solidiniai navikai. Po kondicionavimo atliekama kamieninių kraujotakos ląstelių infuzija, kurios metu transplantuojamos anksčiau surinktos, atnaujintos ir tolerantiškos organizmui imuninės ląstelės (1 pav.). Minimali ląstelių dozė pacientui turėtų būti 2 × 10⁶ CD34+ ląstelių 1 kg kūno svorio [11].

Klinikiniai tyrimai

AKKLT yra laikomas santykinai nauju difuzinės SS gydymo metodu, tačiau nuo 2001 m. yra atlikti trys atsitiktinės imties kontroliuojami tyrimai. Juose analizuojami pacientų atrankos kriterijai, gydymo poveikis praėjus keletams metų po gydymo bei pasireiškę šalutiniai poveikiai ir nepageidaujami reiškiniai, aptariami pacientų atrankos kriterijai.

Nuo 2006 m. sausio iki 2009 m. lapkričio Čikagos Šiaurės vakarų memorialinėje ligoninėje vykdytas II fazės atsitiktinės imties kontroliuojamas ASSIST (*American Scleroderma Stem cell versus Immune Suppression Trial*) tyrimas, kuriam buvo atrinkta 19 pacientų. Atsitiktine tvarka jie buvo suskirstyti į dvi grupes: vienos grupės (kontrolinės) 9 pacientams buvo skirtas įprastinis gydymas IV CYC (1000 mg/m²) – 6 dozės vieną kartą per mėnesį, kitos grupės 10 pacientų buvo atlikta AKKLT skiriant IV CYC (200 mg/kg) ir triušio ATG (6,5 mg/kg) (1 lentelė). Praėjus 12 mėn. po gydymo visi pacientai, kuriems buvo atlikta AKKLT, pasiekė klinikinį pagerėjimą, priešingai nei standartinio gydymo grupėje (2 lentelė).

Nė vienas pacientas stebėjimo laikotarpiu nemirė nuo su gydymu susijusių komplikacijų. AKKLT grupėje potransplantaciniu laikotarpiu 3 pacientams nustatytos infekcijos (*Clostridium difficile*, *Micrococcus* spp. ir vėlyva citomegalo viruso infekcija), 2 pacientams – aritmijos (supraventrikulinė tachikardija ir prieširdžių vir-

1 lentelė. Klinikiniai atsitiktinės imties kontroliuojami tyrimai – pagrindiniai kriterijai ir taikytas gydymas

Table 1. The main criteria and used treatment in clinical randomized controlled trials

Tyrimas	ASSIST	ASTIS	SCOT
Pacientų skaičius	19	156	75
Įtraukimo kriterijai	1. Amžius < 60 m. 2. Progresuojanti dSS 3. MROPS 15 (odos pažeidimai proksimaliau alkūnių ir kelių) 4. Ligos trukmė 4 metai 5. Bent vienas iš vidaus organų pažeidimų: a. DLCO < 80 % arba FVC 10 % paskutinius 12 mėn. b. Plaučių fibrozė arba matinio stiklo zonos plaučių KT c. Širdies laidumo pakitimai EKG d. VT pažeidimas	1. Amžius 18–65 m. 2. Progresuojanti dSS 3. Ligos trukmė 4 metai, MROPS > 15, plaučių, inkstų arba širdies pažeidimai 2004 m. buvo papildyta 4. Ligos trukmė 2 metai, MROPS > 20, ENG > 25 mmHg/val. ir (ar) hemoglobinas < 110 g/l	1. Amžius 18–69 metai 2. Progresuojanti dSS 3. Ligos trukmė 4 metai 4. MROPS 16 5. Plaučių pažeidimas (intersticinė plaučių liga ir FVC < 70 % ar DLCO < 70 %) 6. Inkstų pažeidimas (skleroderminis inkstas)
Pašalinimo kriterijai	1. > 6 IV CYC pulsinės infuzijos 2. Bendras plaučių tūris < 45 % 3. KSIF < 40 % 4. Simptominė širdies liga 5. Ligos trukmė > 4 metai 6. PAS > 25 mmHg arba PASS > 40 mmHg 7. Crea > 177 mol/l 8. Nėštumas; ŽIV; teigiami HepB Ag	1. IV CYC pulsinės dozės > 3–5 g/m ² per mėnesį 2. KSIF < 45 % 3. PAS > 50 mmHg 4. CrCl > 40 ml/min.	1. > 3 g/m ² intraveninio ciklofosfamido pulsinės infuzijos vartotos > 6 mėn. 2. DLCO < 40 % arba FVC < 45 % 2. KSIF < 50 % 3. PAS > 30 mmHg 4. CrCl > 40 ml/min. 5. Skrandžio urvo kraujagyslių eklazija
Mobilizacija	IV CYC (2 g/m ²), GSF	IV CYC (4 g/m ²), GSF	GSF
Kondicionavimas	IV CYC (200 mg/kg), triušio ATG	IV CYC (200 mg/kg), triušio ATG	IV CYC (120 mg/kg), arklio ATG
Viso kūno apšvita	Netaikyta	Netaikyta	Taikyta 800 cGy (apsauga plaučiams ir inkstams)*
Kamieninių ląstelių manipuliacija	Netaikyta	Taikyta CD34+ ląstelių atranka	Taikyta CD34+ ląstelių atranka.
Kontrolinė grupė	IV CYC 6 kursai kas mėnesį (1000 mg/m ²)	IV CYC 12 kursų kas mėnesį (750 mg/m ²)	IV CYC 12 kursų kas mėnesį (750 mg/m ²)

ASSIST – angl. *American Scleroderma Stem cell versus Immune Suppression Trial*, ASTIS – angl. *Autologous Stem cell Transplantation International Scleroderma*, SCOT – angl. *Scleroderma: Cyclophosphamide or Transplantation*, dSS – difuzinė sisteminė sklerozė, MROPS – modifikuota Rodnana odos pažeidimo skalė, DLCO – dujų difuzijos rodiklis, FVC – forsuta gyvybinė plaučių talpa, KT – kompiuterinė tomografija, EKG – elektrokardiograma, VT – virškinamasis traktas, ENG – eritrocitų nusėdimo greitis, IV CYC – intraveninis ciklofosfamidai, KSIF – kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija, PAS – plaučių arterijos spaudimas, PASS – plaučių arterijos sistolinis spaudimas, Crea – kreatininas, ŽIV – žmogaus imunodeficitą virusas, HepB Ag – hepatito B antigenai, CrCl – kreatinino klirensas, GSF – granulocitus stimuliuojantis faktorius, ATG – antitimocitinis globulinas.

*uždėta inkstų ir plaučių formą atitinkanti apsauga ir jonizuojančiosios spinduliuotės kiekis šiems organams sumažintas iki 200 cGy.

pėjimas). Kontrolinės grupės 1 pacientas gydytas nuo celiulito ir 2 pacientams skirtas gydymas nuo pykinimo, vėmimo ir viduriavimo. Devyniems pacientams, kuriems klinikinio pagerėjimo nebuvo, leista atlikti AKKLT ir po dvejų metų jų klinikinė būklė labai

pagerėjo, o komplikacijų nepasitaikė. Šio tyrimo duomenimis, pacientų mirčių nebuvo. Tai gali būti susiję su maža pacientų imtimi, trumpu stebėjimo laikotarpiu (2,6 metų) ir atrinktų pacientų santykinai lengva ligos forma [14].

Nuo 2001 m. kovo iki 2009 m. spalio vykdytas III fazės atsitiktinės imties kontroliuojamas ASTIS (*Autologous Stem cell Transplantation International Scleroderma*) tyrimas. Į šį tyrimą įtraukti pacientai iš 10 šalių, kuriose yra 29 centrai, turintys prieigą prie Europos kaulų čiulpų transplantacijos asociacijos rezultatų. Buvo atrinkti 156 pacientai ir atsitiktinė tvarka suskirstyti į dvi grupes. Pirmos grupės 79 pacientams buvo atlikta AKKLT skiriant IV CYC (200 mg/kg) ir triušio ATG (7,5 mg/kg). Antros grupės 77 pacientams skirtas įprastinis gydymas IV CYC 12 kursų kas mėnesį (750 mg/m²). Vykdyta CD34+ ląstelių atranka (2 lentelė). Pirminis tyrimo tikslas buvo įvertinti išgyvenamumą be ligos progresijos ir bendrą išgyvenamumą. Antriniai tyrimo tikslai bu-

2 lentelė. Rezultatų dinamikos skirtumai tarp grupių praėjus 12 mėn. po gydymo
Table 2. Dynamic differences in results between groups 12 months after treatment

Rodiklis	Standartinis gydymas		AKKLT	
	Prieš gydymą	Po gydymo	Prieš gydymą	Po gydymo
FVC (%)	67	61	62	74
DLCO (%)	75	74	58	69
MROPS (balai)	19	22	28	15
Plaučių sklerozės tūris (ml)	877	985	823	551

AKKLT – autologinė kamieninių kraujodaros ląstelių transplantacija, FVC – forsuta gyvybinė plaučių talpa, DLCO – dujų difuzijos rodiklis, MROPS – modifikuota Rodnana odos pažeidimo skalė.

vo organų pažeidimo ir bei gyvenimo kokybės pokyčių vertinimas praėjus dvejiems metams nuo gydymo pradžios. Per visą tyrimo laikotarpį (5,8 metų) buvo registruoti 53 įvykiai: 22 AKKLT grupėje – 3 negrįžtami organų pažeidimai ir 19 mirčių, bei 31 kontrolinėje grupėje – 8 negrįžtami organų pažeidimai (vėliau 7 iš šių pacientų mirė) ir 23 mirtys [15]. Pacientams, kuriems atlikta AKKLT, ir praėjus vieneriems metams po gydymo buvo daugiau mirčių ir nepageidaujamų įvykių nei kontrolinėje grupėje. AKKLT grupėje buvo 11 mirčių, iš jų 8-ios susijusios su gydymu, ir 13 nepageidaujamų įvykių, atitinkamai kontrolinėje grupėje 7 mirtys, kurios nebuvo susijusios su gydymu, ir 8 nepageidaujami reiškiniai. Tačiau praėjus 4 metams po gydymo pastebėta, kad dėl reikšmingai didesnio AKKLT terapinio efektyvumo bendras išgyvenamumas padidėjo, todėl šis gydymas laikomas veiksmingu. Forsuota gyvybinė plaučių talpa kontrolinėje grupėje sumažėjo vidutiniškai 2,8 %, AKKLT grupėje padidėjo 6,3 %. Plaučių tūris ciklofosfamido grupėje sumažėjo vidutiniškai 1,3 %, AKKLT grupėje padidėjo 5,1 %. Odos sklerozė, vertinama pagal MROPS, vidutiniškai sumažėjo 8,8 balo kontrolinėje grupėje ir 19,9 balo AKKLT grupėje. Gyvenimo kokybė, vertinama pagal SF-36 skalę, pagerėjo vidutiniškai 4 balais kontrolinėje grupėje ir 10,1 balo AKKLT grupėje. Po AKKLT pagerėjo odos ir plaučių funkcijos rodikliai bei pacientų gyvenimo kokybė [16].

Nuo 2005 m. liepos iki 2011 m. rugsėjo Jungtinėse Valstijose vykdytas II fazės atsitiktinės imties kontroliuojamas SCOT (angl. *Scleroderma: Cyclophosphamide or Transplantation*) tyrimas, į kurį buvo atrinkti 75 pacientai iš šalyje veikiančių 25 transplantacijos ir reumatologijos centrų. Atsitiktine tvarka jie buvo suskirstyti į dvi grupes. Pirmos grupės 36 pacientams buvo atlikta AKKLT skiriant IV CYC (120 mg/kg) ir arklio ATG (90 mg/kg). Antros grupės 39 pacientams skirtas įprastinis gydymas IV CYC 12 kursų kas mėnesį (750 mg/m²). Taikyta viso kūno apšvita 800 cGy ir įvykdyta CD34+ ląstelių atranka (1 lentelė), nes atliekant tyrimus su gyvūnais buvo pastebėtas didesnis efektyvumas taikant viso kūno apšvitą bei kondicionavimo metu skiriant mažesnę kiekį IV CYC ir vietoj triušio ATG skiriant arklio ATG, priešingai nei ASSIST ir ASTIS tyrimuose. Pirminis tyrimo tikslas buvo įvertinti pasaulinio rango sudėtinį balą (angl. *Global Rank Composite Score*, GRCS) praėjus 54 mėn. po gydymo.

3 lentelė. Ligos progresavimo požymiai, atsiradę per 54 mėn.

Table 3. Signs of disease progression occurred within 54 months

Grupės/požymiai	AKKLT	Kontrolinė
Pradėti vartoti ligos eigą modifikuojantys vaistai	3	15
Naujai atsiradusi ar progresuojanti aritmija	6	4
Stazinis širdies nepakankamumas	0	4
Kliniškai reikšmingas kraujo išsiliejimas perikarde	2	0
Plautinė arterinė hipertenzija	0	5
Skleroderminis inkstas	0	1
Miozitas	1	0

AKKLT – autologinė kamieninių kraujodaros ląstelių transplantacija.

Antrinis tyrimo tikslas buvo atskirti GRCS balų įvertinimas, ligos progresavimo dažnis ir pacientų gyvenimo kokybės pokyčiai. GRCS lemia kelios ligos ar būklės apraiškos, pagal kurias nustatoma kiekvieno paciento vieta eilėje, palyginti su kiekvienu kitu pacientu, remiantis komponentų hierarchija – mirtis, išgyvenamumas be įvykių (be plaučių, inkstų ar širdies sutrikimų), FVC, negalios rodiklis pagal sveikatos būklės vertinimo klausimyną (HAQ-DI) ir MROPS. Šis balas nenusako ligos aktyvumo ar sunkumo, tačiau atspindi kiekvieno paciento eiliškumą pagal pateiktą rezultatų hierarchiją [17]. Tyrimo metu pacientai buvo suskirstyti į populiacijas. Ketinimas gydyti populiaciją (angl. *Intention-To-Treat population*, ITT) apibrėžiamas kaip tinkamai atrinktų pacientų populiacija, kurioje atsispindi viskas, kas galėtų būti pastebėta, jei gydymas būtų pritaikytas klinikinėje praktikoje. Tai yra pagrindas daryti išvadas apie gydymo efektyvumą. Šiuo atveju iš 205 pacientų tyrimui buvo atrinkti 75 pacientai (36 AKKLT grupės ir 39 kontrolinės grupės), kuriems atitinkamai buvo atlikta AKKLT arba suleisti 9 intraveninio ciklofosfamido kursai. AKKLT grupėje iš 36 pacientų transplantacija atlikta 33-ims, o kontrolinėje grupėje iš atrinktų 39 pacientų gydyti 34. Iš 75 pacientų klinikinį tyrimą užbaigė 46 (27 AKKLT grupės ir 19 kontrolinės), 14 pacientų mirė tyrimo metu (3 AKKLT grupės ir 11 kontrolinės), 15 pasitraukė iš tyrimo anksčiau (6 AKKLT grupės ir 9 kontrolinės grupės). Per 54 mėn. išgyvenamumas be įvykių buvo 79 % AKKLT grupėje ir 50 % kontrolinėje grupėje. Trečioje lentelėje išvardijama, kokie nauji požymiai atsirado gydant abiejų grupių pacientus: ligos eigą modifikuojančius vaistus kontrolinėje grupėje pradėjo vartoti 5 kartus daugiau pacientų nei AKKLT grupėje; nė vienas AKKLT grupės pacientui neišsivystė stazinis širdies nepakankamumas ar plautinė arterinė hipertenzija, palyginti su cik-

lofosfamido grupe. Iš 36 AKKLT grupės pacientų mirė keturi, vienas iš jų – dėl su gydymu susijusių priežasčių, o iš 39 kontrolinės grupės pacientų mirė 11, tačiau tai nebuvo susiję su paskirtu gydymu. Palyginus abi grupes teigtina, kad AKKLT grupės pacientų gydymo rezultatai yra geresni, jų išgyvenamumas be įvykių yra didesnis ir mažiau su ligos progresavimu susijusių požymių.

AKKLT grupėje pagerėjimas yra didesnis (MROPS 100 %, HAQ-DI 65 %) nei ciklofosfamido grupėje (atitinkamai 82 % ir 35 %). Gyvenimo kokybės vertinimas pagal SF-36 klausimyną geresnis AKKLT grupės pacientų (65 %) nei kontrolinės (35 %). Nustatyta, kad daugiau šalutinių poveikių patyrė AKKLT grupės pacientai (74 %) nei ciklofosfamido grupės (51 %). Keturiems pacientams išsivystė onkologinė liga (AKKLT grupės 2 pacientams išsivystė mielodisplazinis sindromas, 1 pacientui – skydliaukės vėžys, o ciklofosfamido grupės 1 pacientei – krūtų vėžys), 13 pacientų nustatytas *varicella zoster* virusas (AKKLT grupės 12 pacientų ir kontrolinės grupės vienam), 5 pacientams nustatyta citomegalo viruso reaktyvacija. Chemoterapija ir viso kūno apšvita susijusi su dažnesnėmis infekcijomis po gydymo bei antrinių vėžinių ligų išsivystymu. Praėjus 54 mėn. po gydymo GRCS balas buvo aukštesnis AKKLT grupės pacientų nei kontrolinės ciklofosfamido grupės [18].

Šalutiniai reiškiniai

Ankstyvos komplikacijos, susijusios su AKKLT sukelta imunosupresija, yra oportunistinės ir šlapimo takų infekcijos, viruso reaktyvacija ir febrili agranulocitozė. Taip pat gali būti trumpalaikė ir praeinanti alopecija bei amenorėja. Taikant viso kūno apšvitą, po daugelio metų gali pasireikšti vėlyvi nepageidaujami reiškiniai – piktybiniai navikai (ūminė mieloleukemija, bronchų ir stemplės karcinoma, sunkiai kontroliuojama anemija,

mišri jungiamojo audinio liga) ir po > 10 metų – solidiniai navikai (ne Hodžkino limfoma ir kraujodaros ląstelių vėžys) [19]. Lyginant su bendra populiacija, SS sergančių pacientų rizika susirgti vėžiu yra didesnė, todėl manoma, kad intensyvi imunosupresija gali būti vienas iš veiksnių išsivystyti piktybiniam navikui. Vėžinės ligos po AKKLT pasireiškė 9 % pacientų SCOT tyrime (2 pacientams mielodisplazinis sindromas ir vienam skydliaukės vėžys) ir 2,5 % ASTIS tyrime (2 pacientams EBV limfoproliferacinis sutrikimas) [15, 18]. AKKLT tikslas yra atkurti naują ir tolerantišką organizmui imuninę sistemą, tačiau yra tikimybė atsirasti naujiems autoreaktyviems klonams ir sukelti *de novo* autoimunines ligas. Europos kaulų čiulpių transplantacijos asociacija (EBMT) 2011 m. retrospektyviosios analizės būdu nustatė, kad antrinės autoimuninės ligos yra organui specifinės (hemolizinė anemija, sunkioji miastenija (*myasthenia gravis*), autoimuninis tiroiditas ir trombocitopenija) ir sudaro 9,8 % komplikacijų po transplantacijos. Su vaistais susijęs toksinis poveikis dažniausiai pažeidžia širdį ir inkstus. Ciklofosfamidą pasižymi šalutiniu kardiotoksiniu poveikiu, nes žaloja endotelį ir sukelia vietinį miokardo uždegimą, todėl jo dozės turėtų būti sumažintos arba paskirstytos gydant pacientą [1]. Registruotos pacientų mirtys po AKKLT nuo širdies nepakankamumo, miokardo infarkto, plautinės arterinės hipertenzijos [14], širdies sustojimo ir konstriktinio perikardito [20]. Siekiant išvengti šių komplikacijų, prieš transplantaciją reikia atlikti išsamų širdies ištyrimą: širdies ultragarsinį tyrimą, Holterio monitoringą [19], iširti dėl plautinės arterinės hipertenzijos (auksiniu standartu laikoma dešiniosios širdies kateterizacija ir echo-kardiografija) [1] bei įvertinti kairiojo ir dešiniojo skilvelio sistolinę funkciją, miokardo fibrozę ir perikardo pažeidimą (širdies magnetinis rezonansas) [21]. Nustatyta, kad AKKLT metu mobilizacijos ir kondicionavimo etapuose vartojami vaistai sukelia šalutinius reiškinius. ATG susijęs su III tipo hiperjautrumo reakcija, kuri pasireiškia karščiavimu, odos bėrimu, limfadenopatija, artralgiomis, albuminurija, nefritu. Taip pat gali būti diseminuota intravaskulinė koaguliacija, hipotenzija ir kepenų sutrikimų. GSF, naudojamas mobilizacijos etape, gali sukelti pagrindinės autoimuninės ligos paūmėjimą, o pacientams, kuriems yra plaučių liga ar uždegimas, – ūminį respiracinį distreso sindromą [20].

APIBENDRINIMAS

AKKLT yra alternatyvus ir daug vilčių teikiantis progresuojančios SS gydymo metodas. Trys pagrindiniai atsitiktinės imties kontroliuojami tyrimai įrodė, kad taikant autologinę kamieninių kraujodaros ląstelių transplantaciją ligos baigtys ir gydymo rezultatai yra geresni nei taikant įprastinį medikamentinį gydymą. Nustatyti požymiai, kurie įrodo, kad gydymas yra efektyvesnis: a) ilgesnis bendras išgyvenamumas ir pagerėjusi gyvenimo kokybė; b) pailgėjęs išgyvenamumas be neigiamų įvykių; c) geresnė ligos kontrolė (sustabdytas ligos progresavimas, sumažėjusi odos ir plaučių fibrozė, pagerėjusi plaučių funkcija); d) sumažėjęs tolesnio gydymo poreikis. Kruopšti pacientų atranka griežtai taikant įtraukimo ir atmetimo kriterijus, nustatytus 2012 m. autoimuninių ligų gydymo gairėse, gretutinių ligų ir galimos rizikos įvertinimas padeda atrinkti tinkamus kandidatus transplantacijai. Ypač daug dėmesio turi būti skiriama pacientams, kuriems taikant medikamentinį gydymą pasireiškė gyvybinių organų (plaučių, širdies, inkstų) nepakankamumas. Tokiems pacientams autologinė kamieninių kraujodaros ląstelių transplantacija negali būti atliekama, nes mirties rizika yra didesnė nei tikėtinas teigiamas klinikinis poveikis. Klinikiniuose tyrimuose aprašomi tokie su gydymu susiję nepageidaujami reiškiniai kaip negrįžtamas organų pažeidimas ar mirtis. Šie rodikliai buvo mažesni AKKLT pacientams nei tiems, kurie buvo gydyti ciklofosfamidų. Taip pat pastebėta, kad pacientų, kuriems buvo taikoma chemoterapija ir viso kūno apšvita, imuninė sistema po gydymo buvo labiau nusilpusi ir jiems dažniau pasitaikydavo infekcijų bei antrinių vėžinių ligų.

Pacientų, sergančių sunkios eigos, greitai progresuojančia sistemine skleroze ir gydytų AKKLT Vilniaus universiteto ligoninėje Santaros klinikoje, duomenų analizė tik patvirtina literatūros duomenis ir parodo šio metodo pranašumą, palyginti su standartinė terapija. Reumatologijos centre nuo 2012 m. penkiems pacientams atliktos AKKLT, dviejų pacientų ligos dinamika buvo aptarta šiame straipsnyje. Po taikyto gydymo ligos progresavimas sumažėjo ir pacientų bendra savijauta pagerėjo iki 50 %. Itin gerėjančią odos būklę rodo reikšmingai sumažėję modifikuotos Rodnано odos pažeidimų skalės balai, teigiami pokyčiai atlikus kapiliaroskopinį tyrimą bei padidėję plaučių funkciniai rodikliai. Pakitimai, nustatyti plaučių KT, išliko stabilūs ir neprogresavo praėjus keleriems metams po gydymo. Po AKKLT visiems pacientams pasireiškė febrili agranulocitozė, kuri buvo išgydyta antibiotikais. Kitų komplikacijų, susijusių su gydymu, nenustatyta.

IŠVADOS

Remiantis literatūros duomenimis bei Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Reumatologijos centro klinikoje praktika teigtina, kad autologinė kamieninių kraujodaros ląstelių transplantacija yra efektyvus alternatyvus sistemine skleroze sergančių pacientų gydymo metodas, kuris sustabdo ar sumažina ligos progresavimą, pagerina gyvenimo kokybę ir bendrą išgyvenamumą. Siekiant gero klinikinio efekto ir kuo mažesnės komplikacijų ir mirčių rizikos, Europos lyga prieš reumatą rekomenduoja atidžiai atrinkti pacientus griežtai laikantis autologinės kamieninių kraujodaros ląstelių transplantacijos taikymo autoimuninėms ligoms gydyti gairių. ♦

Gauta: 2019 05 22
Priimta spaudai: 2019 06 28

Summary

AUTOLOGOUS HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION IN SYSTEMIC SCLEROSIS: CLINICAL CASES AND LITERATURE REVIEW

Karolina Sukackaitė, Rita Rugienė, Irena Butrimienė, Mindaugas Matačiūnas, Valdas Pečeliūnas

Systemic sclerosis is a clinically heterogeneous multisystem autoimmune disorder driven by autoimmune inflammation, fibrosis and a microangiopathic vasculopathy. Raynaud's phenomenon is often the first sign of the disease. The other signs such as sclerodactyly, ulcers on fingers, calcinosis and telangiectasia usually appear a few months later. Inflam-

mation and fibrosis can also affect internal organs such as heart, lungs, kidney and digestive system. The statistics show that 47–56% of patients, who had been diagnosed with diffuse form of systemic sclerosis and the impact on internal organs (heart and lung), have lived for three years. The basic treatment of systemic sclerosis is not always effective and

does not stop the development of the disease. Since 1997 the autologous hematopoietic stem cell transplantation has been evolved as a specific treatment for patients with systemic sclerosis after discovering that conventional treatment has not been effective for them. The randomized controlled tests have shown that transplantation is a more effective method of treatment compared with intravenous cyclophosphamide. After this

treatment has been used, the statistics shows the reduce of the development of the disease, the improved quality of life and better long-term survival. Improved skin condition is reflected by a significant reduction of the modified Rodnan skin score and positive changes of lung functional tests correlate with improved patient clinical status, lower dyspnoea. The aim of this article is to analyze literature data on indications and contraindications of autologous

hematopoietic stem cell transplantation, evaluate clinical studies performed in patients with systemic sclerosis, and to review the results of the Vilnius University Hospital Santaros Klinikos Center of Rheumatology.

Keywords: autoimmune disease, autologous hematopoietic stem cell transplantation, cyclophosphamide, modified Rodnan skin score, systemic sclerosis, Raynaud's phenomenon.

LITERATŪRA

1. Walker UA, Saketkoo LA, Distler O. Haematopoietic stem cell transplantation in systemic sclerosis. *RMD Open* 2018; 4(1): e000533.
2. Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *The BMJ* 2013; 72(11): 1747–55.
3. Sierra-Sepúlveda A, Esquinca-González A, Benavides-Suárez SA, Sordo-Lima DE, Caballero-Islas AE, Cabral-Castañeda AR, et al. Systemic sclerosis pathogenesis and emerging therapies, beyond the fibroblast [research article]. *Bio Med Research International* 2019; 2019: ID4569826.
4. Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. *Lancet* 2017; 390(10103): 1685–99.
5. Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, Becker M, Kulak A, Allanore Y, et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *The BMJ* 2017; 76(8): 1327–39.
6. Del Papa N, Onida F, Zaccara E, Saporiti G, Maglione W, Tagliaferri E, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation has better outcomes than conventional therapies in patients with rapidly progressive systemic sclerosis. *Bone Marrow Transplantation* 2017; 52(1): 53–8.
7. Masi AT, Subcommittee For Scleroderma Criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis & Rheumatism* 1980; 23(5): 581–90.
8. Assayag D, Kaduri S, Hudson M. High resolution computed tomography scoring systems for evaluating interstitial lung disease in systemic sclerosis patients. *Rheumatology: Current Research* 2012; 01(S1).
9. Tyndall A, Gratwohl A. Blood and marrow stem cell transplants in autoimmune 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 Transplantation* 1997; 19(7): 643–5.
10. Snowden JA, Saccardi R, Allez M, Ardizzone S, Arnold R, Cervera R, et al. Haematopoietic SCT in severe autoimmune diseases: updated guidelines of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 2012; 47(6): 770–90.
11. Del Papa N, Pignataro F, Zaccara E, Maglione W, Minniti A. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for treatment of systemic sclerosis. *Frontiers in Immunology* 2018; 9.
12. Milanetti F, Bucha J, Testori A, Burt RK. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for systemic sclerosis. *Current Stem Cell Research and Therapy* 2011; 6(1): 16–28.
13. Oliveira MC, Labopin M, Henes J, Moore J, Del Papa N, Cras A, et al. Does ex vivo CD34+ positive selection influence outcome after autologous hematopoietic stem cell transplantation in systemic sclerosis patients? *Bone Marrow Transplantation* 2016; 51(4): 501–5.
14. Burt RK, Shah SJ, Dill K, Grant T, Gheorghide M, Schroeder J, et al. Autologous non-myeloablative haemopoietic stem-cell transplantation compared with pulse cyclophosphamide once per month for systemic sclerosis (ASSIST): an open-label, randomised phase 2 trial. *Lancet* 2011; 378(9790): 498–506.
15. Kelsey PJ, Oliveira M-C, Badoglio M, Sharrack B, Farge D, Snowden JA. Haematopoietic stem cell transplantation in autoimmune diseases: from basic science to clinical practice. *Current Research in Translational Medicine* 2016; 64(2): 71–82.
16. van Laar JM, Farge D, Sont JK, Naraghi K, Marjanovic Z, Larghero 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): 2490–8.
17. van Laar J, Sullivan K. Stem cell transplantation in systemic sclerosis. *Current Opinion in Rheumatology* 2013; 25(6): 719–25.
18. Sullivan KM, Goldmuntz EA, Keyes-Elstein L, McSweeney PA, Pinckney A, Welch B, et al. Myeloablative autologous stem-cell transplantation for severe scleroderma. *New England Journal of Medicine* 2018; 378(1): 35–47.
19. Daikeler T, Tichelli A, Passweg J. Complications of autologous hematopoietic stem cell transplantation for patients with autoimmune diseases. *Pediatric Research* 2012; 71: 439.
20. Burt RK, Oliveira MC, Shah SJ, Moraes DA, Simoes B, Gheorghide M, et al. Cardiac involvement and treatment-related mortality after non-myeloablative haemopoietic stem-cell transplantation with unselected autologous peripheral blood for patients with systemic sclerosis: a retrospective analysis. *Lancet* 2013; 381(9872): 1116–24.
21. Farge D, Burt RK, Oliveira M-C, Mousseaux E, Rovira M, Marjanovic Z, et al. Cardiopulmonary assessment of patients with systemic sclerosis for hematopoietic stem cell transplantation: recommendations from the European Society for Blood and Marrow Transplantation Autoimmune Diseases Working Party and collaborating partners. *Bone Marrow Transplantation* 2017; 52(11): 1495.