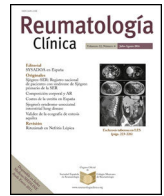




Sociedad Española
de Reumatología -
Colegio Mexicano
de Reumatología

Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



Caso clínico

Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos en esclerosis sistémica: 4 casos

Marta de la Rubia Navarro*, Samuel Leal Rodríguez y José Andrés Román Ivorra

Servicio de Reumatología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 29 de julio de 2024

Aceptado el 14 de noviembre de 2024

On-line el 18 de enero de 2025

Palabras clave:

Esclerosis sistémica difusa

Trasplante de médula ósea

Rodnan score

R E S U M E N

Objetivo: El objetivo es describir las características clínicas, serológicas, los tratamientos previos/actuales y los eventos adversos de 4 pacientes con esclerosis sistémica (ES) que se han sometido a un auto-TPH.

Material y métodos: Estudio descriptivo, transversal de los pacientes con ES (criterios ACR/EULAR 2013). Se recogieron los tratamientos previos y actuales, eventos adversos y datos clínicos/serológicos (2014-2023).

Resultados: Se incluyeron 4 mujeres (edad media de 49 [6,78 años] y mediana de 32,5 [7 meses] desde el diagnóstico hasta el auto-TPH. El m-Rodnan score (mRSS) medio fue de 33,75. En todos los casos se produjo una mejoría (diferencia media de 14,75) y la función pulmonar (DLCO) se mantuvo estable. Solo una paciente presentó una neumonía tras el trasplante, requiriendo ingreso en la unidad de cuidados intensivos, con mejoría y resolución completa del cuadro infeccioso.

Conclusiones: El auto-TPH es una estrategia terapéutica adecuada en los pacientes con diagnóstico de ES difusa rápidamente progresiva, con un buen perfil de seguridad en nuestra cohorte.

© 2024 Sociedad Española de Reumatología (SER), Colegio Mexicano de Reumatología (CMR) y Elsevier España, S.L.U. Se reservan todos los derechos, incluidos los de minería de texto y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

Autologous stem cell transplantation in systemic sclerosis: 4 cases

A B S T R A C T

Keywords:

Diffuse systemic sclerosis

Hematopoietic cell transplantation

Rodnan score

Objective: The aim is to describe clinical and serological features, previous and current therapies, and adverse events in four systemic sclerosis patients (SSc) who undergo autologous hematopoietic stem cells transplantation (AHSCT).

Material and methods: Descriptive, cross-sectional study including SSc patients according ACR/EULAR 2013 criteria. Clinical and serological data, data related to current and previous therapy and adverse events were collected from 2014 to 2023.

Results: Four female patients were included, with a mean age of 49 (6.78) years old and a mean of 32.5 (7) months since diagnosis to AHSCT. Mean mRodnan score (mRSS) was 33.75. All cases underwent a skin improvement measured by mRSS (mean difference of 14.75) and lung function (DLCO) remained stable. Only one patient presented a pneumonia post-AHSCT, that required admission to intensive care unit, with improvement and complete resolution of infection a few days after admission.

Conclusions: AHSCT is an appropriate therapeutic option in rapidly progressive diffuse SSc patients, with a good safety profile in our cohort.

© 2024 Sociedad Española de Reumatología (SER), Colegio Mexicano de Reumatología (CMR) y Elsevier España, S.L.U. All rights are reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.

Introducción

La esclerosis sistémica (ES) es una enfermedad autoinmune, multisistémica cuya fisiopatología se fundamenta en 3 pilares: 1) vasculopatía estructural y funcional de la microcirculación; 2) dis-

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mardena@mail.ucv.es (M. de la Rubia Navarro).

regulación del sistema inmune y producción de autoanticuerpos, y 3) fibrosis vascular e intersticial de piel y órganos internos¹. Las manifestaciones clínicas son heterogéneas, aunque la mayoría de los pacientes presentan endurecimiento cutáneo, cuya extensión determina el pronóstico^{1,2}.

Ante la ausencia de fármacos modificadores de la enfermedad, en los últimos años ha ganado más relevancia el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (auto-TPH), que ha demostrado ser un procedimiento eficaz y, en general, seguro^{1,2}.

El objetivo es describir las características clínicas y serológicas, el tratamiento actual y previo, los eventos adversos acontecidos y la evolución de 4 pacientes con ES tras el auto-TPH.

Observación clínica

Estudio descriptivo, transversal, que incluyó 4 pacientes con diagnóstico de ES según criterios ACR/EULAR 2013. Los datos relativos a tratamientos previos y actuales, al curso clínico de la enfermedad post-TPH, los eventos adversos y los datos clínicos y serológicos fueron recogidos desde 2014 hasta 2023.

Paciente 1

Mujer de 52 años con diagnóstico de ES difusa desde 2011, clínica principalmente cutánea. En 2013 se pautó rituximab y metotrexato, pero únicamente recibió un par de ciclos de rituximab, que se suspendió por voluntad de la paciente. Finalmente, también se suspendió metotrexato por intolerancia.

Se llevó a cabo un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos en noviembre de 2014 ante empeoramiento cutáneo progresivo con severa limitación en manos. Tras el procedimiento y gracias a la mejoría clínica obtenida, se retiró el tratamiento inmunosupresor, manteniéndose sin tratamiento en la actualidad.

Paciente 2

Mujer de 52 años diagnosticada de ES difusa y enfermedad pulmonar intersticial (EPID) en 2013.

Clínicamente comenzó con fenómeno de Raynaud en 2009 y endurecimiento cutáneo progresivo. En 2012 comenzó con disnea a mínimos esfuerzos, siendo diagnosticada de EPID y registrándose entonces una DLCO del 42% (11,22).

En abril de 2014 se pautó ciclofosfamida y cumplimentó 6 dosis. Ante la limitación ocasionada por la afectación cutánea, se administró el primer ciclo de rituximab en agosto de 2014. A partir de entonces la paciente mejoró a nivel cutáneo, no obstante, a nivel respiratorio continuó el empeoramiento, por lo que se propuso finalmente para auto-TPH, que se realizó en septiembre de 2015. En la actualidad la paciente está sin tratamiento.

Paciente 3

Mujer de 55 años con diagnóstico de ES difusa en febrero de 2021, que ha cursado con clínica eminentemente cutánea. En diciembre 2021 completó 5 ciclos de ciclofosfamida; posteriormente se pautó tocilizumab subcutáneo, que fue retirado por ausencia de respuesta y mala tolerancia (molestias digestivas).

Debido a la progresión de la enfermedad y a la extensión de la afectación cutánea, se realizó auto-TPH en noviembre de 2022. Ante la lenta mejoría de la clínica cutánea tras el procedimiento, se consensuó con la paciente reiniciar tocilizumab 6 mg/kg vía intravenosa en junio de 2023, manteniéndose en la actualidad.

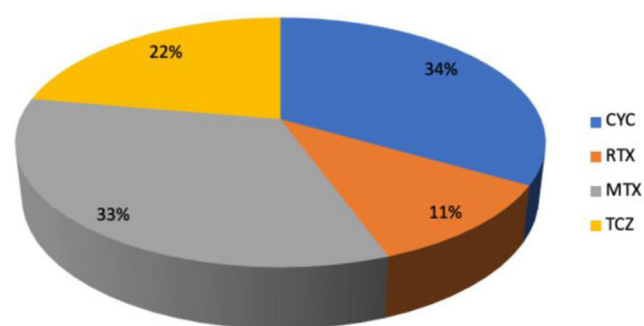


Figura 1. Porcentaje de tratamientos utilizados. CYC: ciclofosfamida; MTX: metotrexato; RTX: rituximab; TCZ: tocilizumab.

Paciente 4

Mujer de 38 años diagnosticada de ES difusa en enero de 2020. Comenzó en marzo de 2019 con fenómeno de Raynaud y edema en los miembros superiores e inferiores. La enfermedad evolucionó de forma rápidamente progresiva, asociándose eritema nudoso, enfermedad pulmonar intersticial y artralgias inflamatorias. Inicialmente recibió tratamiento con rituximab (octubre 2022) y posteriormente se pautaron 6 ciclos de ciclofosfamida de 750 mg/m² en noviembre de 2021, a pesar de lo cual no pudo frenarse la progresión de la enfermedad, por lo que fue remitida para auto-TPH, que se realizó en mayo de 2023.

La tabla muestra los datos clínico/analíticos de cada una de las pacientes descritas (tabla 1).

El tratamiento previo recibido se muestra en la figura 1.

Finalmente, con respecto a eventos adversos (EA) relacionados con el tratamiento, solo la paciente 4 presentó un EA grave consistente en una neumonía bibasal 2 semanas tras el TPH, que requirió ingreso en unidad de cuidados intensivos, con mejoría y resolución completa del cuadro clínico a los 2 días del ingreso.

Discusión

Desde 2017 las recomendaciones EULAR para el tratamiento de la ES indican que debería considerarse el auto-TPH en los pacientes con afectación cutánea/pulmonar rápidamente progresiva que tengan factores de mal pronóstico y estén en riesgo de fallo orgánico³. A su vez, la Sociedad Americana de Trasplante de Médula ósea (American Society for Blood and Marrow Transplantation) también recomendó el auto-TPH en los pacientes con ES grave⁴.

Por su parte, las guías del Grupo Europeo para el Trasplante de Médula ósea en enfermedades autoinmunes (2012) especifican las características que deberían plantear la realización del TPH: afectación cutánea difusa con <5 años de evolución desde el primer síntoma no-Raynaud, puntuación de mRSS > 15 y con afectación de órgano mayor, definida como afectación respiratoria en pruebas funcionales (PFR) o de imagen; cardiopatía con alteraciones de la conducción/pericarditis o afectación renal con proteinuria atribuible a la ES⁵.

Con respecto a otros casos en la literatura, se publicó el caso de una mujer de 49 años con ES difusa de 17 meses de evolución con un mRSS de 3, afectación pulmonar consistente en disnea (clase funcional III/IV) con un patrón restrictivo en las PFR y una enfermedad intersticial en la TCAR, junto a hipertensión pulmonar confirmada por cateterismo derecho. Tras fracaso a metotrexato y ciclofosfamida y dada la progresión de la enfermedad cutánea y pulmonar, se procedió al auto-TPH, con mejoría a los 6 meses de la escala mRSS mayor del 50%, resolución del patrón restrictivo por PFR y de la EPID, así como de datos de HTP por ecocardiografía⁶.

Tabla 1

Datos clínico/análisis de las pacientes

	mRSS pre-TPH	mRSS post-TPH	Enfermedad pulmonar intersticial	DLCO (pre-TPH)	DLCO (post-TPH)	Patrón de capilaroscopia	Autoinmunidad	Tratamiento actual
1	27	8	No	18,59	19,89	ES	ANA, patrón nucleolar	—
2	18	3	EPID	11,23	12,73	ES	ANA patrón nuclear moteado, Anti-Ro52	—
3	38	25	No	22,25	22,22	ES	Anti-RNA-pol-III	TCZ iv
4	51	24	EPID	11,15	13,69	ES	ANA, patrón nuclear	—

ANA: anticuerpos antinucleares; DLCO: prueba de difusión de monóxido de carbono; EPID: enfermedad pulmonar intersticial; iv: intravenoso; TCZ: tocilizumab; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos.

En septiembre de 2021 se publicó una serie de 3 casos de ES difusa rápidamente progresiva con una edad media de 35 años (menor a la registrada en nuestro estudio), sometidos a auto-TPH (2015–2020). El sexo de los pacientes no está descrito. No se observaron complicaciones infecciosas severas, pero se produjo una recaída de los 3 pacientes 9,6 meses post-TPH. La recaída se definió como el desarrollo de nuevas lesiones dérmicas y Raynaud, así como aumento de la puntuación de mRSS. Ante la mala respuesta a micofenolato mofetil y dado el tratamiento previo con ciclofosfamida, se indicó rituximab 1 g/2 semanas por 2 dosis. En el momento actual los pacientes se encuentran con enfermedad controlada recibiendo micofenolato como mantenimiento⁷.

Con relación a los ensayos clínicos (EC) se dispone de 3 ensayos publicados: el estudio ASSIST, ASTIS y SCOT. En los 3 ensayos se evaluó la rama TPH vs. ciclofosfamida, evidenciándose una mejoría en la función pulmonar, la elasticidad cutánea y buen perfil de seguridad, con menor tasa de EA con respecto al grupo de CYC, salvo en el primer año, en que fue mayor en el grupo de TPH vs. CYC^{8–10}.

En nuestra serie, todas las pacientes experimentaron una gran mejoría cutánea y estabilidad en la función pulmonar tras el TPH, sin que acontecieran EA de gravedad, salvo en una única paciente, probablemente porque tenía un IMC de 11,52 y una sarcopenia severa en el momento del procedimiento. El soporte nutricional fue fundamental para poder proceder al alta hospitalaria post-TPH.

Conclusiones

El auto-TPH es una opción terapéutica adecuada en los pacientes con ES difusa de reciente diagnóstico, rápidamente progresiva y asociada a enfermedad pulmonar intersticial, con un buen perfil de seguridad en nuestra cohorte.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Balsa Criado A, Díaz González F. Tratado de enfermedades reumáticas de la SER. 2.ª Edición. Madrid: Editorial Panamericana; 2022.
- Levin D, Osman MS, Durand C, Kim H, Hemmati I, Jamani K, et al. Hematopoietic Cell Transplantation for Systemic Sclerosis-A Review. *Cells*. 2022;11:3912. <http://dx.doi.org/10.3390/cells11233912>.
- Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, Becker M, Kulak A, Allanore Y, et al. EUSTAR Coauthors. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1327–39. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209909>.
- 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;24:1961–4.
- 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 Transplant*. 2012;47:770–90.
- Reyes E, Milena Arbeláez A, Ávila Portillo LM, Ospino B, Bello JM, Jaimes D, et al. Successful autologous Stem Cell transplantation in a woman with Severe Systemic Sclerosis, refractory to immunosuppressive therapy. *Rev Colomb Reumatol*. 2009;16:211.
- Bazán-Ruiz S, Aranda L, Wong A. Experiencia en autotrasplante de células madre hematopoyéticas en pacientes con escleroderma sistémica cutánea difusa. *Rev. Cuerpo Méd Hosp Nac Almanzor Aguinaga Asenjo*. 2021;14:583–5. <http://dx.doi.org/10.35434/rcmhnaaa>.
- Van Laar JM, Farge D, Sont JK, Naraghi K, Marjanovic Z, Larghero J, et al., EBMT/EULAR Scleroderma Study Group. Autologous hematopoietic stem cell transplantation vs intravenous pulse cyclophosphamide in diffuse cutaneous systemic sclerosis: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311:2490–8.
- Burt RK, Shah SJ, Dill K, Grant T, Gheorghide M, Schroeder J, et al. Autologous non-myeloablative haematopoietic stem-cell transplantation compared with pulse cyclophosphamide once per month for systemic sclerosis (ASSIST): An open-label, randomised phase 2 trial. *Lancet*. 2011;378:498–506.
- Sullivan KM, Goldmuntz EA, Keyes-Elstein L, McSweeney PA, Pinckney A, Welch B, et al. SCOT Study Investigators. Myeloablative Autologous Stem-Cell Transplantation for Severe Scleroderma. *N Engl J Med*. 2018;378:35–47.