

TRASPLANTE DE CELULAS PROGENITORAS HEMATOPOYETICAS EN ENFERMEDADES AUTOINMUNES

FLAVIO ALBARRACIN, MARIA JOSE LOPEZ MEIER, GUSTAVO NASWETTER, HECTOR LONGONI

Unidad de Trasplante de Médula Osea, División de Reumatología, Hospital de Clínicas José de San Martín, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires

Resumen El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, células con capacidad de autorrenovación y reconstitución de todos los tipos de células sanguíneas, se utiliza en el tratamiento de numerosas enfermedades potencialmente letales incluyendo leucemias y linfomas. Hoy en día es posible además aplicarlo en el tratamiento de enfermedades autoinmunes graves, como esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico o esclerosis sistémica, resistentes a la terapia convencional. Estudios en modelos animales nos demuestran que la transferencia de células progenitoras hematopoyéticas podría revertir el proceso de autoinmunidad, un fenómeno que puede explicarse mediante diferentes mecanismos. El resultado de los estudios clínicos que se están llevando a cabo, así como también estudios en pacientes y modelos animales, ayudarán a determinar el rol que el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas puede jugar en el tratamiento de enfermedades autoinmunes.

Palabras clave: trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, enfermedades autoinmunes, terapia

Abstract *Hematopoietic stem cell transplantation in autoimmune diseases.* Transplantation of hematopoietic stem cells, which are capable of self renewal and reconstitution of all types of blood cells, can be a treatment for numerous potential lethal diseases, including leukemias and lymphomas. It may now be applicable for the treatment of severe autoimmune diseases, such as therapy-resistant multiple sclerosis, lupus and systemic sclerosis. Studies in animal models show that the transfer of hematopoietic stem cells can reverse autoimmunity. The outcome of ongoing clinical trials, as well as of studies in patients and animal models, will help to determine the role that stem-cell transplantation can play in the treatment of autoimmune diseases.

Key words: hematopoietic stem cell transplantation, autoimmune diseases, therapy

Inicios y evolución del trasplante en enfermedades autoinmunes

Las enfermedades autoinmunes (EA) son un grupo heterogéneo de desórdenes con factores etiológicos de diverso origen: genéticos, ambientales e individuales¹. Las estrategias terapéuticas básicas para todas ellas consisten en el empleo de la inmunosupresión e inmunomodulación, las cuales son generalmente exitosas en mayor o menor medida. Sin embargo, aquellos pacientes que no responden y que requieren mayor inmunosupresión para mantener o alcanzar una remisión, representan un desafío terapéutico.

Tanto la respuesta clínica de algunos pacientes con EA que recibieron un trasplante autólogo de células

progenitoras hematopoyéticas (auto-TCPH) por indicaciones convencionales^{2,3}, como los modelos animales con auto-TCPH para la prevención y tratamiento de EA graves^{4,5}, y las distintas consideraciones teóricas, sugieren que las altas dosis de quimioterapia seguidas de rescate con auto-TCPH podrían reformular la inmunidad alterada⁶.

Esto llevó a distintos grupos internacionales, como el EBMT (*European Group for Blood and Marrow Transplantation*) y el EULAR (*European League against Rheumatism*), a coordinar a partir del año 1995⁷ estudios de fase I/II para unificar la experiencia colectiva. Los resultados fueron rápidamente documentados⁸. Las técnicas de trasplante estándar, como la movilización y la recolección de las células, la manipulación del injerto y los regímenes de acondicionamiento, demostraron su aplicación en estas nuevas indicaciones. La toxicidad del procedimiento demostró ser comparable con los resultados obtenidos en auto-TCPH para enfermedades malignas avanzadas⁹. Diferentes estudios han logrado establecer y definir los criterios de respuesta en enfermedades autoinmunes¹⁰⁻¹⁵.

Recibido: 2-I-2007

Aceptado: 12-XI-2007

Dirección Postal: Dr. Flavio Albarracín Garramuño, Lamadrid 753 Casa 2, 5500 Mendoza, Argentina
Fax: (54-0261) 4286859 e-mail: fhalbarracin@gmail.com

Los datos obtenidos del estudio retrospectivo realizado por el EBMT sobre 110 centros participantes, evaluando los resultados del auto-TCPH en EA desde 1995 al 2005, demostraron claras evidencias de que el auto-TCPH puede detener la progresión de la enfermedad e inducir una remisión estable en pacientes seleccionados con EA graves¹⁶. La respuesta y la toxicidad difirió según la enfermedad, concluyendo que cada una de ellas debía ser considerada en forma separada. A pesar de la heterogeneidad de los diferentes centros, el impacto en los resultados se observó en todas las categorías de enfermedades y en todos los grupos de pacientes. Todos confirmaron el concepto de intensificación de dosis (uso de altas dosis de quimioterapia) como estrategia terapéutica. Además fue posible interrumpir la progresión inevitable de la enfermedad (Tablas 1, 2 y 3).

Los datos iniciales evidenciaron toxicidad relacionada con el procedimiento, lo que determinó algunas limitaciones. La recolección de células y el auto-TCPH, como en otras indicaciones, también se asociaron a cierto grado de morbimortalidad. Se han informado reagudizaciones de la enfermedad e incluso complicaciones letales durante el proceso de movilización⁹. Los datos más recientes indican que la mortalidad relacionada al trasplante alcanza un $7 \pm 3\%$ con una clara mejoría a través del año calendario, presumiblemente debido a una mejor selección de los pacientes y a la experiencia alcanzada por los distintos equipos¹⁷. La mortalidad relacionada al trasplante en EA es todavía elevada, sin embargo es

comparable a la que se observa en auto-TCPH para enfermedades malignas¹⁸⁻²⁰.

Como en las indicaciones convencionales para auto-TCPH (enfermedades linfoproliferativas, gammopatías monoclonales, etc.), el riesgo de mortalidad relacionada al trasplante debe compararse con el riesgo de morbimortalidad relacionado a la enfermedad. En el estudio del EBMT la probabilidad de muerte relacionada a la

TABLA 1.— Base de datos del registro ADWP-EBMT que ilustra algunas características de los trasplantes en enfermedades autoinmunes efectuados hasta el año 2006

Trasplantes	- 693 trasplantes únicos - 10 trasplantes dobles - 2 trasplantes triples
Equipos/Países	166/ 27
Tx por país	18 (1-130)
Tx por equipo	2 (1-38)
Tx autólogo	676 (94%)
Tx alogeneico	43 (6%)
Sexo (femenino)	460 (64%)
Sexo (masculino)	260 (36%)

ADWP: Autoimmune Diseases Working Party
EBMT: European Bone Marrow Transplantation
Tx: trasplante

Origen: Base de datos del EBMT (<http://www.ebmt.org>)

TABLA 2.— Trasplantes realizados según el diagnóstico de enfermedad autoinmune en la base de datos del registro ADWP-EBMT hasta el año 2006

Esclerosis múltiple	206	EMTC	4
Miastenia	2	Crioglobulinemia	8
Polineuropatía	2	Behcet	8
ELA	2	Wegener's	7
SGB	1	Policondritis	1
Neurológicas sin especificar	1	Otras reumatológicas no espec.	8
Esclerosis sistémica	131	PTI	15
Esclerosis Biske	1	AHAI	12
LES	76	APSR	7
Artritis reumatoidea	87	APSB	2
Artritis idiopática juvenil	61	Evans	11
Artritis psoriática	2	PTT	3
Espondilitis anquilosante	2	Otras hematológicas no especif.	3
Sjogren	1		
Dermatomiositis	7	Enfermedades intestino	6
Takayasu	1	Otras no especificadas	34
Churg-Strauss	1	Total	713

ELA: Esclerosis lateral amiotrófica, SGB: Síndrome de Guillain Barré, EMTC: Enfermedad mixta del tejido conectivo, LES: Lupus eritematoso sistémico, PTI: Púrpura trombocitopénica idiopática, AHAI: Anemia hemolítica autoinmune, APSR: Aplasia pura de serie roja, APSB: Aplasia pura de serie blanca, PTT: Púrpura trombocitopénica trombótica
Origen: Base de datos del EBMT (<http://www.ebmt.org>)

TABLA 3.— Datos del registro del EBMT (2004-05). Se evidencia un aumento significativo en la frecuencia de trasplantes efectuados para el tratamiento de la esclerosis múltiple, con disminución en otras indicaciones como en artritis reumatoidea cuya frecuencia era mayor en el registro del año 1999

	%
Esclerosis múltiple	37
Esclerosis sistémica	22
Otras	15
LES	8
Desconocidas	6
Vasculitis	3
AIJ	2
AR, Intestino, PTI, Evans	7

AR: Artritis reumatoidea, PTI: Púrpura trombocitopénica idiopática, AIJ: Artritis idiopática juvenil, EM: Esclerosis múltiple, LES: Lupus eritematoso sistémico, ES: Esclerosis sistémica

enfermedad a los 3 años ($9 \pm 4\%$) es mayor que las complicaciones relacionadas al trasplante; y esto posiblemente refleja la gravedad de la enfermedad en el momento de la selección del paciente¹⁶.

Los principales factores que influyen en la mortalidad relacionada al trasplante en indicaciones convencionales son: la enfermedad y su estadio, edad del paciente, tiempo desde el diagnóstico al auto-TCPH y la fecha de trasplante (esto tiene en cuenta el mejoramiento de las técnicas trasplantológicas). En parte, se identifican los mismos factores de riesgo en auto-TCPH para EA. Existe una asociación entre la edad y el estadio dentro de algunas categorías específicas de enfermedad. Un alto score EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) ≥ 6 , lo que refleja enfermedad avanzada en esclerosis múltiple (EM) o una hipertensión pulmonar grave, que refleja enfermedad avanzada en esclerosis sistémica (ES), se asociaron con malos resultados^{12, 21, 22}.

Elección de regímenes acondicionantes

Se utilizan principalmente dos regímenes acondicionantes (mieloablatoivo y no mieloablatoivo) para los pacientes con desórdenes autoinmunes. Luego de un tratamiento mieloablatoivo se infunden CPH para reconstituir la hematopoyesis así como para prevenir una pancitopenia irreversible y letal. Por otro lado, luego de un régimen no mieloablatoivo, también llamado linfoablatoivo, la infusión de CPH se realiza con el objetivo de acortar la duración de la neutropenia.

En las enfermedades malignas, como la leucemia o linfomas, las mutaciones oncogénicas se alojan en las células progenitoras hematopoyéticas primitivas. Los regímenes acondicionantes fueron diseñados para eliminar esas células malignas. Las recaídas de los cánceres

ocurren generalmente cuando dichas células malignas sobreviven a dicho régimen.

El trasplante de CPH para enfermedades autoinmunes fue propuesto por médicos oncólogos con amplia experiencia en tratamientos mieloablatoivos, lo que llevó frecuentemente a la elección de dicho tratamiento como régimen acondicionante.

Estos regímenes extremadamente inmunosupresores son también linfoablatoivos. La regeneración del sistema inmune luego de una linfopenia grave resultaría teóricamente en un "reseteado" del sistema inmune.

Las enfermedades autoinmunes son inducidas por un estímulo ambiental en pacientes genéticamente predisuestos. Por lo tanto, el objetivo del régimen acondicionante es la linfoablación, a diferencia de lo que ocurre en las enfermedades malignas. El acondicionamiento linfoablatoivo sería suficiente y posiblemente más seguro para eliminar la autoinmunidad y reinducir la auto-tolerancia a través del desarrollo de nuevos linfocitos T en el timo. La ciclofosfamida a dosis linfoablatoivas (200 mg/kg) sin el soporte del trasplante de CPH ha sido utilizada para el tratamiento de enfermedades autoinmunes. Las potenciales ventajas a favor de la linfoablación y rescate con CPH son:

- La capacidad de la ciclofosfamida de permitir la movilización de células madres a sangre periférica para su posterior recolección, y además producir linfoablación al utilizarla como régimen acondicionante.
- La posibilidad de asociar otro agente inmunosupresor dentro del régimen acondicionante, como la globulina anti-tímocito.
- La posibilidad de disminuir el tiempo de neutropenia post régimen acondicionante y el riesgo de infecciones con la infusión de las CPH.

La selección de los regímenes acondicionantes ha sido una materia de debate desde el inicio²³. Los últimos informes indican que los regímenes acondicionantes de alta intensidad se asociaron con un alto riesgo de mortalidad relacionada al trasplante, pero con una baja probabilidad de progresión de enfermedad. Estos últimos hallazgos evidencian que no representa un hallazgo casual el impacto del procedimiento sobre el resultado de la enfermedad. La respuesta en forma sostenida se asocia directamente con la sobrevida. Los pacientes con una respuesta sostenida tienen un 100% de sobrevida a 3 años, mientras que los pacientes sin respuesta o con una respuesta transitoria tienen un 20% de probabilidad de morir por progresión de la enfermedad dentro del mismo lapso¹⁶.

Trasplante alogeneico en enfermedades autoinmunes

La modalidad del auto-TCPH se ha preferido por sobre el alo-TCPH debido sobre todo al incremento en la toxicidad y al riesgo potencial de rechazo en este último. El

riesgo de enfermedad injerto contra huésped (EICH) en el alo-TCPH, el cual deriva del ataque de células T alogeneicas del donante sobre aloantígenos en el receptor, se asocia con una significativa morbilidad. De todas formas, se han evidenciado remisiones completas en un escaso número de pacientes sometidos a alo-TCH por enfermedades malignas con enfermedades autoinmunes en forma coincidente²⁴. Más recientemente, diversos grupos han utilizado protocolos no mieloablativos o de reducida intensidad en alo-TCPH como una forma de inducir tolerancia al trasplante y restablecer autotolerancia en modelos animales de EA. Aunque estos recientes avances hacen al alo-TCPH menos tóxico, es un procedimiento intensivo que probablemente no reemplace aún a los tratamientos farmacológicos actuales en EA de menor gravedad, tratables en forma más conservadora.

Desarrollo

Haremos una evaluación de los mecanismos mediante los cuales el TCPH puede inducir tolerancia hacia auto y aloantígenos. Realizaremos también una actualización sobre las EA en las que se están llevando a cabo TCPH basándonos en la literatura internacional dado que no existen datos publicados en nuestro país.

En cuanto a los mecanismos de acción del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en la terapia de trastornos autoinmunes, los mecanismos postulados son los siguientes:

- a) Inmunomodulación mediante el acondicionamiento inmunosupresivo
- b) Destrucción inmunomediada de linfocitos B y T autorreactivos
- c) Delección de linfocitos T auto y alorreactivos en el timo
- d) Anergia y delección de linfocitos T auto y alorreactivos periféricos
- e) Tolerancia de los linfocitos T regulatorios
- f) Tolerancia de los linfocitos B auto y alorreactivos

Desarrollaremos brevemente cada uno de ellos:

- a) Inmunomodulación mediante el acondicionamiento inmunosupresivo:

Los tratamientos inmunosupresivos intensivos pueden eliminar linfocitos autorreactivos T y B de memoria (Fig. 1a), "reseteando" de esta manera el sistema inmune. El desarrollo de nuevos linfocitos B y T, a los cuales se presentarán distintos autoantígenos, podría generar un mecanismo de autotolerancia. Así también las circunstancias ambientales que llevan al desarrollo de la autoinmunidad podrían no presentarse nunca más en la vida del paciente.

De todas formas, no está todavía claro si los linfocitos B y T de memoria autorreactivos y las células plasmáticas de larga sobrevivencia pueden ser completamente removi-

dos de los órganos linfohematopoyéticos por medio de cualquier tratamiento acondicionante. Las respuestas subóptimas y las altas tasas de recaídas tempranas notificadas en algunos trabajos con auto-TCPH podrían deberse a una inmunoblación incompleta. Pero incluso con una incompleta inmunoblación, la dependencia de múltiples poblaciones celulares para el mantenimiento de algunas reacciones podría ser la causa de la mejoría de la enfermedad. Por ejemplo, los tratamientos acondicionantes intensos inducen graves y prolongadas depresiones de linfocitos T CD4+, caracterizadas por una inversión en la relación de linfocitos T CD4:CD8+, con predominancia de linfocitos T memoria y con un patrón de recuperación de linfocitos T principalmente extratímico. Estos linfocitos T exhiben un aumento de susceptibilidad a la apoptosis y una alterada funcionalidad²⁶. De esta forma entonces, la reconstitución inmune alterada y la inmunosupresión no específica post-acondicionamiento resultarían en una prolongada remisión de enfermedad.

- b) Destrucción inmunomediada de linfocitos B y T autorreactivos:

Los regímenes de acondicionamiento utilizados en auto-TCPH para el tratamiento de leucemias y linfomas han sido diseñados para poder destruir el máximo número de células malignas, aunque la completa eliminación no sería ciertamente posible sólo con quimioterapia. La eliminación total de estas células y la completa curación son sólo posibles utilizando el alo-TCPH. Con esta modalidad, la total eliminación resulta de una respuesta inmune del injerto contra el huésped (ICH), debido a que los linfocitos T del donante reconocen los aloantígenos en el receptor. Esto habitualmente se asocia con la conocida EICH. A pesar de su asociada morbilidad, la EICH también está vinculada a un aumento del efecto injerto contra leucemia (ICL), el cual refleja una destrucción inmune de células leucémicas residuales. Un efecto beneficioso similar se ha observado con el alo-TCPH en el tratamiento de EA. Aunque el auto-TCPH permite una intensa inmunosupresión en el huésped, la eliminación de cada linfocito de memoria restante con altas dosis de quimioterapia y/o irradiación no es del todo factible. Para lograr una completa inmunoblación, con reversión de la autoinmunidad, se requeriría del efecto injerto contra autoinmunidad (ICA), propio del alo-TCPH (Fig. 1b), como lo sugieren los resultados superiores del alo-TCPH en numerosos modelos animales. Es de tener en cuenta que este beneficio viene acompañado siempre del riesgo de EICH.

La asociación del efecto ICA con EICH se confirmó en un metaanálisis donde se analizaron datos de pacientes individuales²⁷ y también con el abandono de la inmunosupresión en un paciente que había recibido un alo-TCPH para el tratamiento de una leucemia²⁸. Existen dos casos documentados de alo-TCPH no mieloablativo en síndrome de Evans. En uno de ellos la infusión de linfocitos del

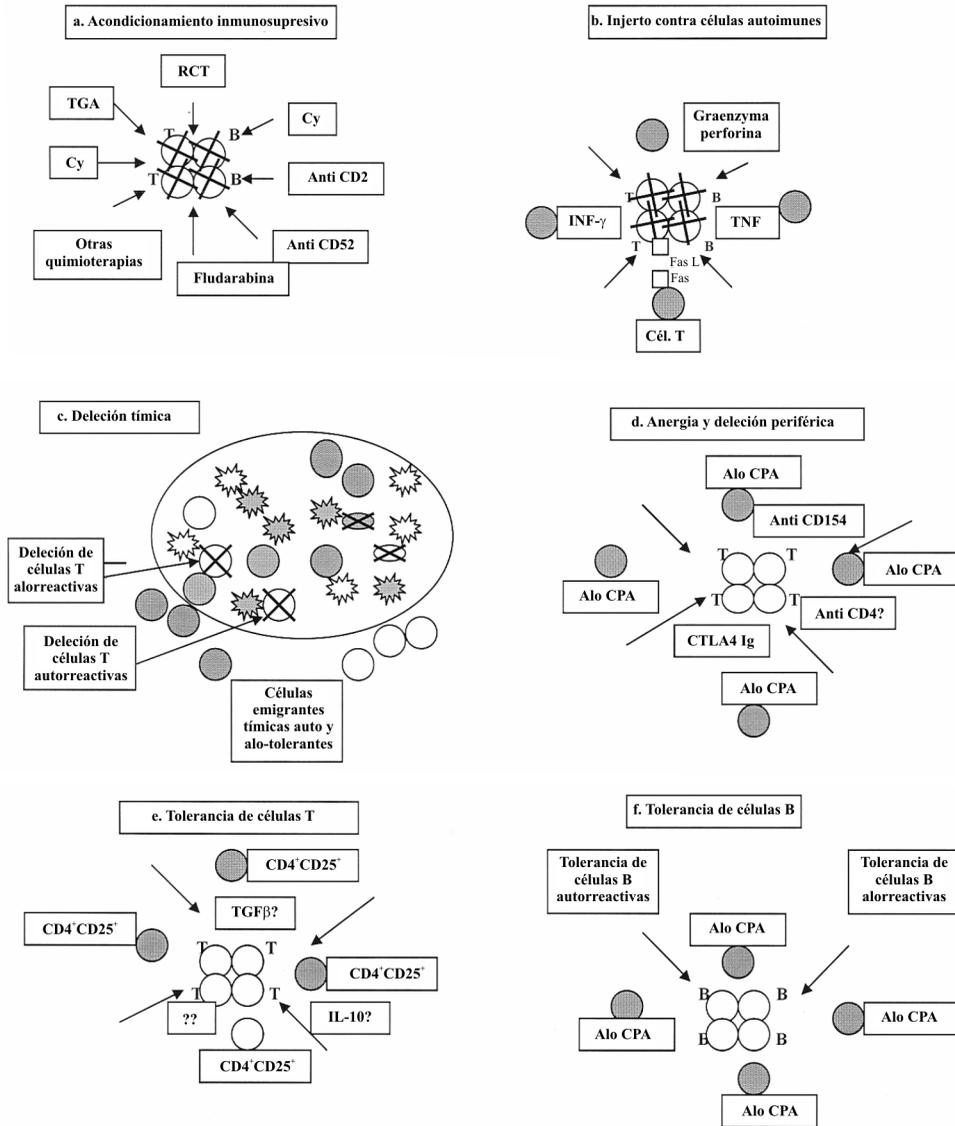


Fig. 1.– Diversos mecanismos mediante los cuales el trasplante puede corregir el proceso de autoinmunidad. Estos no necesariamente funcionan en forma exclusiva. Las células derivadas del donante se muestran en negro y las células derivadas del huésped se muestran en blanco.

TGA: Timoglobulina, RCT: Radioterapia corporal total, Cy: Ciclofosfamida, TGFβ: Factor de crecimiento transformante β, TNF: Factor de necrosis tumoral, IFNγ: Interferón γ, Alo CPA: Células presentadoras de antígenos alogeneicas. Megan Sykes y Boris Nikolic²⁵.

donante produjo una respuesta clínica con remisión inmunológica completa seguida de EICH^{29, 30}.

Este mecanismo se aplica solamente en el caso del alo-TCPH.

c) Delección de linfocitos T auto y alorreactivos en el timo:

El alo-TCPH y la reconstitución completa a partir de células del donante producen una delección intratímica (o tolerancia) de nuevos timocitos emergentes que reconocen antígenos del donante, permitiendo de esta forma la aceptación de órganos del donante sin terapia inmunosupresiva. El quimerismo hematopoyético mixto es un

estado en el cual coexisten células hematopoyéticas, y por ende poblaciones hematopoyéticas multilíneas, del donante y receptor. El estado de quimerismo hematopoyético mixto tiene algunas ventajas sobre el estado de quimerismo completo, y esto es algo que se está explorando en modelos animales como una aproximación para alcanzar la organotolerancia. Este estado de quimerismo mixto puede alcanzarse utilizando tratamientos acondicionantes moderados que no produzcan una ablación completa de células hematopoyéticas en el receptor. De esta manera se anula la alta toxicidad relacionada al tratamiento, situación que hasta entonces complicaba

la utilización del alo-TCPH en enfermedades sin riesgo de vida en lo inmediato. El estado de quimerismo mixto se asocia con una mejor inmunocompetencia comparado con el quimerismo completo, particularmente si donante y receptor no comparten alelos del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH). Las quimeras mixtas contienen una fuente de células presentadoras de antígenos (CPA) de larga sobrevivencia, las que comparadas con quimeras completas, pueden presentar en forma más efectiva antígenos a linfocitos T, que son seleccionados en forma positiva en el timo del receptor (Fig. 1c)³¹.

Si ambas células, tanto del donante como del receptor, contribuyen a la hematopoyesis, el nuevo repertorio de linfocitos T generado en el timo del receptor se convertiría en tolerante a los antígenos expresados por las células hematopoyéticas de ambos orígenes. Las células hematopoyéticas delecionan en forma más efectiva timocitos con alta afinidad por moléculas del CMH, asegurando de esta forma tolerancia tanto para el huésped como para el receptor³¹. La inducción de quimerismo mixto previene el desarrollo de EA con más eficacia que lo que sucede con el auto-TCPH en diversos modelos animales. Es posible que CPA del donante que expresan moléculas del CMH alogeneas medien una deleción intratímica de timocitos del huésped autorreactivos con reactividad cruzada por el receptor de células T (TCR).

d) Anergia y deleción de los linfocitos T auto y alorreactivos periféricos:

En adultos normales, existen en la periferia linfocitos T maduros con capacidad de reaccionar ante células del donante. Estas células deben ser eliminadas o inactivadas por el acondicionamiento inicial sobre el huésped para prevenir el rechazo de las células hematopoyéticas del donante. El bloqueo de señales de vías coestimulatorias CD40-CD154 y CD28-CD80/CD86, junto con el alo-TCPH, pueden superar la barrera celular T a la adaptación del injerto del alo-TCPH, lo cual produciría una rápida tolerancia específica hacia las células del donante. El mantenimiento a largo plazo de esta tolerancia sistémica se alcanza a través de una deleción central de los linfocitos T alorreactivos, al igual que en otros modelos de quimerismo mixto^{32, 33}. De todas formas, debido a que no se produce una depleción completa de los linfocitos T del receptor antes del TCPH, otros mecanismos deben permitir la aceptación de la médula del donante y la tolerancia de los linfocitos T pre-existentes del receptor (Fig. 1d). Este mecanismo ejerce su rol únicamente en el alo-TCPH.

e) Tolerancia de los linfocitos T regulatorios:

Los linfocitos T regulatorios CD4+CD25+ están implicados en el mantenimiento de la tolerancia periférica hacia antígenos propios organoespecíficos, así como también hacia aloantígenos. Se sugiere que este proceso está mediado por la secreción de TGF- β y de IL-10 a través de linfocitos T regulatorios²⁵. Tanto el alo como el auto-TCPH pueden incorporar este mecanismo (Fig. 1e).

f) Tolerancia de los linfocitos B auto y alorreactivos:

Los autoanticuerpos proveen criterios diagnósticos y pronósticos que juegan un rol fundamental en la patogénesis de numerosas EA. Esto ha llevado a considerar de interés el desarrollo de terapias de depleción dirigidas hacia linfocitos B en EA. Además de la tolerancia hacia los linfocitos T, el quimerismo hematopoyético podría potenciar la tolerancia de los linfocitos B pre-existentes del receptor hacia autoantígenos expresados por células hematopoyéticas del donante (Fig. 1f). Este mecanismo sólo se aplica para el alo-TCPH.

Esclerosis múltiple

La EM es una enfermedad que se caracteriza por producir una seria incapacidad. Se considera como una enfermedad autoinmune mediada por células T que destruye la mielina que rodea los axones. Otro efecto importante es la degeneración neuronal secundaria. Esta degeneración tiene implicancias muy importantes para la terapéutica, por lo que puede iniciarse muy temprano en el curso de la enfermedad progresando en forma no concomitante con la existencia de inflamación.

La meta en el tratamiento de la EM es detener la progresión de la enfermedad. Las opciones terapéuticas incluyen a los esteroides para los ataques agudos, interferón y acetato de glatiramer (*copaxone*) para las formas de EM que cursan con recaída/remisión, y la mitoxantrona que se utiliza también para las formas con recaída/remisión y para las que cursan de forma progresiva secundaria. La ciclofosfamida se usa sobre todo en los ataques agudos donde existe una importante inflamación cerebral. El problema deriva en que los resultados con el uso de estas drogas no son muy alentadores. En general no son muy efectivas, especialmente en pacientes con la forma crónica progresiva, primaria y secundaria progresiva; así como también en aquellos pacientes con la forma extremadamente progresiva de EM, más conocida como Marburg o maligna.

El TCPH como terapia en EM se introdujo a inicios de la década de los 90 en forma experimental para tratar la encefalo-mielitis autoinmune experimental (EAE), que representa el modelo animal de EM. En estos modelos la tasa de remisión fue alta (aproximadamente del 100%), pero la tasa de recaída fue también elevada (aproximadamente del 30%) y dependiente de la intensidad del acondicionamiento. Otro hallazgo importante fue la capacidad de lograr una tolerancia a largo plazo, aunque si el auto-TCPH se realizaba más tardíamente no se evidenciaban resultados terapéuticos. Este hallazgo con respecto a la sensibilidad del auto-TCPH en el tiempo se puede explicar desde el punto de vista que los cambios tardíos en EM se deben a la forma degenerativa y no así a la forma inflamatoria, donde el auto-TCPH parecería ejercer su principal efecto³⁴.

El análisis de los primeros 83 casos de EM tratados con auto-TCPH fue publicado en el año 2002³⁵. El efecto más importante que se observó fue la supresión casi completa de la inflamación cerebral, un criterio de respuesta objetivo observado mediante las imágenes por resonancia magnética. Clínicamente la EM es una enfermedad donde es muy difícil poder objetivar la eficacia de terapias de investigación. De todas formas, parece ser que el auto-TCPH retrasa la progresión, especialmente en la forma progresiva secundaria y en pacientes jóvenes con bajo *score* de incapacidad. La mortalidad relacionada al auto-TCPH que se informa para EM va del 1.5 al 5%, especialmente si los pacientes no son correctamente seleccionados o son pacientes mayores con alto *score* de incapacidad.

En un análisis posterior del EBMT-ADWP (*Autoimmune Diseases Working Party*) sobre 183 pacientes registrados (con respuesta objetivable en 143), se evidenció una mejoría o estabilidad del *score* EDSS en el 60% de los pacientes (Tabla 4).

¿Cuáles serían los pacientes con EM candidatos al auto-TCPH?

Según los resultados de algunos estudios³⁶ los mejores candidatos parecen ser pacientes jóvenes con enfermedad rápidamente progresiva que aún presentan un bajo *score* de incapacidad (EDSS), con cambios inflamatorios en el sistema nervioso central y con un intervalo de enfermedad menor a 5 años (Fig. 2). Todavía no se conoce cuál sería el mejor régimen acondicionante a emplear, ni tampoco si el injerto debe ser o no deplecionado de linfocitos T *ex vivo*. La intensidad del acondicionamiento parece jugar un rol importante, no sólo por la mortalidad relacionada al auto-TCPH demostrada en el reciente análisis del EBMT sobre 473 pacientes¹², sino también debido a que la intensidad del acondicionamiento se asocia con respuestas sostenidas en cuanto a la progresión de la enfermedad, por lo tanto se necesita un régimen acondicionante intensivo en el contexto clínico así como se vio en el contexto experimental. No existe una respuesta definitiva en cuanto a la manipulación *ex vivo* del injerto. En el análisis los resultados fueron similares, independientemente de si el injerto fuera o no deplecionado de linfocitos T. Parece haber una mayor toxicidad con la depleción de linfocitos T.

El estudio internacional ASTIMS³⁷ (llevado a cabo por el EBMT) de auto-TCPH en EM es un estudio fase III, prospectivo, comparativo, ciego simple, aleatorizado. Este estudio, el cual aún se encuentra abierto, está comparando el TCPH con la mitoxantrona en el tratamiento de casos con EM grave, con forma progresiva secundaria y con recaída-remisión, en los cuales ha fallado la terapia convencional (interferón, acetato de glatiramer), o en los que no se obtuvo una buena respuesta con mitoxantrona, teniendo en cuenta que las dosis de mitoxantrona no hayan sido superiores a 700 mg/m². El objetivo primario

TABLA 4.— Análisis de los resultados del trasplante en esclerosis múltiple. Se evidenció una mejoría o estabilidad del *score* EDSS en el 60% de los pacientes

183 Pacientes registrados
Score de respuesta general
N=143
A: 33 pacientes (23%), mejoría sin progresión
B: 34 pacientes (23.7%), estable sin progresión
C: 18 pacientes (12.5%), progresión
D: 16 pacientes (11.1%), progresión luego de mejoría pero mejor o igual que la línea de base
E: 9 pacientes (6.2%), progresión luego de mejoría pero peor que la línea de base
F: 23 pacientes (16%), progresión luego de estar estable
G: 4 pacientes (2.7%), recaída sin empeoramiento del <i>score</i> EDSS comparado con la línea de base
H: 6 pacientes (4.1%), recaída con empeoramiento del <i>score</i> EDSS comparado con la línea de base
EDSS comparado con línea de base
87/143 (60.8%) EDSS mejor o estable
56/143 (39.2%) EDSS peor

EDSS: Expanded Disability Status Scale
Análisis efectuado por Saccardi y colaboradores. Base de datos del EBMT (<http://www.ebmt.org>)

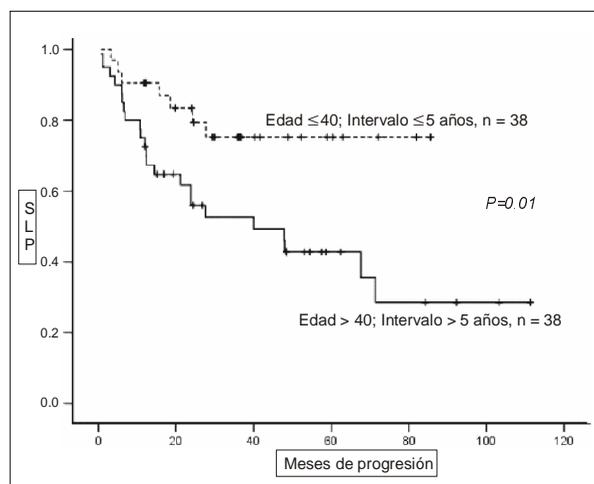


Fig. 2.— Supervivencia libre de progresión de acuerdo a la edad y al intervalo de enfermedad hasta el momento del trasplante en esclerosis múltiple. Los resultados en esclerosis múltiple demuestran que los mejores candidatos son los pacientes menores de 40 años y con un intervalo menor o igual a 5 años desde el diagnóstico hasta el momento del trasplante.

SLP: Supervivencia libre de progresión.

Análisis efectuado por Saccardi y col. para el EBMT (<http://www.ebmt.org>)

del estudio es la reducción en la progresión de la incapacidad a 3 años, los objetivos secundarios incluyen la actividad a nivel de resonancia magnética, parámetros de laboratorio, seguridad y disminución en la mortalidad.

Los pacientes que integran este estudio son menores de 50 años sin contraindicaciones médicas para el auto-TCPH. Desde el punto de vista neurológico se incluyen aquellos con enfermedad progresiva, indicada por un aumento en el score de EDSS de al menos 1 punto en el año precedente al enrolamiento. Deben tener además signos de enfermedad visible activa en la resonancia magnética con al menos una lesión con realce del gadolinio. Sin evidencias positivas en la resonancia, deben tener progresión de enfermedad más grave, indicado por un incremento de más de 1 punto en el score EDSS en el año previo al enrolamiento.

El tratamiento utilizado para la rama control consiste en utilizar la mitoxantrona 20 mg en forma endovenosa por mes durante 6 meses, junto con metilprednisolona 1 g. Para la rama del auto-TCPH, el régimen acondicionante que se utiliza es el BEAM (BCNU 300 mg/m² día -6, etoposido 200 mg/m² desde el día -5 al -2, Ara-C 200 mg/m² día -1, melfalán 140 mg/m² día -1), gammaglobulina antitímocítica a dosis de 7 mg/kg en los días +1 y +2, y metilprednisolona 5 mg/kg en los días -1, +1 y +2. La movilización se realiza con ciclofosfamida 4 g/m² más factores estimulantes de colonias granulocíticas desde el día +5 en adelante. No se realiza purga de linfocitos.

Lupus eritematoso sistémico

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune que afecta principalmente a mujeres jóvenes; antes de la llegada del tratamiento inmunosupresor su curso era generalmente fatal en las formas graves de la enfermedad. Con el uso de terapias agresivas inmunosupresoras, como la ciclofosfamida para el compromiso de órganos vitales (riñón, sistema nervioso central), su mortalidad ha disminuido. Sin embargo, algunos pacientes persisten con actividad de la enfermedad a pesar del tratamiento. Esto ha llevado a buscar terapias alternativas.

El primer auto-TCPH en pacientes con diagnóstico de LES fue llevado a cabo por Marmont y su equipo³⁸ en Italia en el año 1996 y ese mismo año el equipo de Traynor³⁹ lo hizo en EE.UU.

El LES es una enfermedad inmunomediada, por lo que el auto-TCPH podría ser efectivo; el desafío mayor consiste en identificar correctamente el paciente candidato para dicho tratamiento.

Los pacientes con mayor riesgo de complicaciones letales presentan compromiso renal, pulmonar o del sistema nervioso central; hipertensión arterial, anemia, trombocitopenia, presencia de anticuerpos antifosfolípidos o actividad de la enfermedad demostrada con un alto índice de actividad a pesar del tratamiento. Existen diferentes índices para caracterizar o medir la actividad de la enfermedad: *The British Isles Lupus Assessment Group (BILAG) scale*⁴⁰, *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI)*⁴¹, *Systemic Lupus Activity*

*Measure (SLAM)*⁴², y el *Lupus Activity Index (LAI)*⁴³; el uso de uno u otro depende de la familiaridad del investigador o la institución con dicho instrumento. El tratamiento estándar para el LES con compromiso grave de órganos vitales son los corticoesteroides a altas dosis asociados a ciclofosfamida endovenosa mensual (500-1000 mg/m²) por un período de 6 meses, seguida de un régimen de mantenimiento de 2 años.

¿Cuáles serían los pacientes con LES candidatos al auto-TCPH?

Los criterios de inclusión más frecuentemente utilizados en los trabajos publicados son pacientes con diagnóstico de LES (con al menos 4 de 11 criterios del *American College of Rheumatology*), que requieren 20 mg/día o más de prednisona o sus equivalentes, a pesar del uso de ciclofosfamida. En un reciente trabajo publicado por Burt y col.⁴⁴ se consideraron los siguientes criterios de inclusión: glomerulonefritis grado III o IV, de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), compromiso pulmonar (vasculitis, neumonitis, hemorragia alveolar), compromiso del sistema nervioso central (cerebritis o mielitis transversa), vasculitis (confirmada por biopsia o angiografía), miositis (confirmada por biopsia), citopenias autoinmunes con requerimientos transfusionales, serositis grave, enfermedad mucocutánea ulcerativa y síndrome antifosfolípido.

Los regímenes de movilización más utilizados consisten en emplear ciclofosfamida a una dosis de entre 2 y 4 g/m² asociado al uso de factores estimulantes de colonias granulocíticas (10 µg/kg); el régimen acondicionante generalmente utiliza una dosis total de ciclofosfamida de 200 mg/kg repartido en 4 días, asociado al uso de gammaglobulina antitímocítica.

En este grupo de pacientes seleccionados, gravemente enfermos, los resultados parecen ser alentadores. En diferentes ramas de investigación se ha demostrado una mejoría significativa de la actividad de la enfermedad con una remisión completa mayor al 50%. Traynor y col.¹⁴, en un informe que incluyó 15 pacientes con un tiempo medio de seguimiento de 36 meses, evidenció luego del auto-TCPH una tendencia franca hacia la mejoría del SLEDAI (<5 en 12/15 pacientes), así como también una disminución marcada de los requerimientos de medicación inmunosupresora. En el 2004, Jayne y col.⁴⁵ informaron 53 pacientes del registro europeo con una tasa de remisión (SLEDAI < 3) del 66% a los 6 meses del auto-TCPH; sin embargo, el 32% de este grupo recayó. Recientemente Burt y col.⁴⁴ informaron 50 pacientes seguidos por un tiempo medio de 29 meses y observaron que la sobrevida a 5 años fue del 84%.

Esclerosis sistémica

La ES es una enfermedad autoinmune heterogénea que se caracteriza por el depósito excesivo de colágeno tan-

to en la piel como en órganos internos. Existen dos formas de presentación, sistémica y localizada, que se diferencian por la extensión del compromiso cutáneo, el compromiso de órganos internos y el perfil de anticuerpos.

La patogénesis exacta permanece aún desconocida. Furst y col. propusieron diferentes mecanismos patogénicos⁴⁶ en los que la activación celular, predominantemente T, con producción de autoanticuerpos y citoquinas parece jugar un rol importante. El inicio de la enfermedad se correlaciona con injuria difusa de la microvasculatura y lesión endotelial, que contribuyen con la activación de macrófagos y fibroblastos o un aumento de la producción de colágeno.

Cuando se presenta clínicamente con compromiso pulmonar, renal o cardiológico en los primeros 3 a 5 años de enfermedad, la tasa de sobrevida disminuye siendo del 35% al 45% a los 3-5 años posteriores⁴⁷. No existe aún un tratamiento efectivo para controlar la enfermedad o revertir la fibrosis. En los últimos años se ha utilizado la ciclofosfamida endovenosa para el compromiso pulmonar con resultados controvertidos⁴⁸.

Los primeros auto-TCPH en esclerodermia se realizaron en 1996 y los resultados iniciales indicaban a este procedimiento como efectivo, con mejoría de los parámetros del compromiso cutáneo, pero con una mortalidad demasiado elevada. A partir de entonces se modificaron los criterios de selección de pacientes y se optimizaron los regímenes acondicionantes para disminuir la morbimortalidad inicial asociada al procedimiento.

¿Cuáles serían los pacientes con ES candidatos al auto-TCPH?

De acuerdo a los criterios de inclusión utilizados en distintos trabajos, se consideran mejores candidatos a los pacientes con diagnóstico reciente de la enfermedad. En primer lugar con menos de 4 años de evolución, con un *score* de Rodnan modificado ≥ 15 y con compromiso de un órgano interno (pulmonar: definido por una CVF o DLCO < 80 , o intersticiopatía demostrada por tomografía computada, radiografía, lavado broncoalveolar o biopsia, compromiso renal secundario a la enfermedad de base y compromiso cardíaco definido por la presencia de trastornos de la conducción o derrame pericárdico). Y en segundo lugar, pacientes con esclerosis difusa de 2 años de evolución con un *score* de Rodnan modificado ≥ 20 asociado a eritrosedimentación > 25 mm en la 1ra. hora y/o hemoglobina < 11 g/dl no explicable por otras causas.

El estudio ASTIS⁴⁹ (*Autologous Stem Cell Transplantation International Scleroderma Trial*) es un trabajo multicéntrico, prospectivo y randomizado en fase III que compara la eficacia y seguridad del auto-TCPH contra el tratamiento convencional de pulsos de ciclofosfamida para el tratamiento de la esclerosis sistémica grave. Está siendo llevado a cabo por el EBMT y el EULAR. Hasta el mes de mayo del corriente año han sido enrolados 68 pacientes desde 20 centros distintos; 31 de ellos en la

rama del auto-TCPH y 37 en la rama los pulsos con ciclofosfamida endovenosa. Todos los pacientes presentaron al momento del ingreso compromiso sistémico grave asociado a compromiso cardíaco, pulmonar o renal. Los resultados publicados en el año 2004 del registro de 57 pacientes son prometedores: franca mejoría de la puntuación (*score*) de piel a los 36 meses luego del TCPH, 92% de respuesta parcial o completa a los 22.9 meses de seguimiento y mortalidad relacionada al trasplante de 8.7% *versus* un 14% relacionada con la progresión de la enfermedad. Un grupo de EE.UU. está llevando a cabo el estudio SCOT⁵⁰ (*Scleroderma: cyclophosphamide or Transplantation*) el cual está en fase de inclusión de pacientes por lo que sus resultados aún se desconocen. El objetivo primario es comparar seguridad y eficacia, con la esperanza de encontrar un tratamiento efectivo que induzca a la remisión de la enfermedad de manera duradera y efectiva para la mayoría de los pacientes.

Vasculitis sistémicas

Las vasculitis sistémicas son un grupo heterogéneo de enfermedades, tanto en su patogénesis como en su forma de presentación. Sin tratamiento inmunosupresor tienen un curso generalmente fatal. El uso de ciclofosfamida y del *rituximab* (casos notificados de vasculitis asociada a anticuerpos antineutrófilos⁵¹) ha disminuido la tasa de mortalidad; sin embargo, existe un grupo de pacientes refractario al tratamiento.

De esta manera surge el TCPH como alternativa terapéutica. El grupo EBMT/EULAR evaluó el rol del auto-TCPH como opción terapéutica en un análisis retrospectivo en pacientes con vasculitis⁵². Se analizaron 15 pacientes con diagnósticos de crioglobulinemia, enfermedad de Behcet, granulomatosis de Wegener, vasculitis indiferenciada, Churg-Strauss, arteritis de Takayasu, policondritis y poliarteritis nodosa. En 14 pacientes se realizó auto-TCPH y en el paciente restante alo-TCPH. Se observó a los 45 meses del trasplante una respuesta completa (inactividad de la enfermedad sin utilizar medicación inmunosupresora) del 46% y una respuesta parcial (al terminar TCPH se disminuyó sustancialmente la dosis de drogas inmunosupresoras) del 46%. Este estudio sugiere al TCPH como posible tratamiento para las vasculitis debiendo ser confirmado por estudios prospectivos controlados.

En conclusión, la eficacia y seguridad de esta nueva modalidad terapéutica está siendo ahora investigada a partir de estudios fase III comparando la inmunosupresión intensiva con el tratamiento convencional, empleando criterios uniformes en cuanto a elegibilidad, regímenes de tratamiento y parámetros de estudio. Para una adecuada valoración del efecto riesgo-beneficio, estos estudios tienen diseños prospectivos, aleatorizados y contro-

lados con seguimiento prolongado⁵³. El planteo sería si la inmunosupresión intensa, con el propósito de producir la inmunoblación, es superior a la inmunosupresión moderada continua con respecto a toxicidad y eficacia a largo plazo.

Una vez que la eficacia y seguridad de esta modalidad de tratamiento pueda ser demostrada, los estudios posteriores deberán focalizarse en la evaluación del costo-efectividad y en la mejor identificación de ciertos componentes del esquema de tratamiento. Por ejemplo, si la inmunosupresión intensiva demostrara ser demasiado tóxica o no suficientemente eficaz, se podrían considerar otras estrategias de trasplante alternativas. Los regímenes acondicionantes más intensivos (ej: mieloablativos), pueden llegar a ser más eficaces, aunque esto debe ser aún demostrado. Sin ser sorprendente, en análisis de registros retrospectivos los protocolos de acondicionamiento más intensos demostraron también ser más tóxicos.

El trasplante alogeneico podría llegar a ser más efectivo que el autólogo si existieran en estas enfermedades anormalidades intrínsecas en células madres y si además la hematopoyesis del huésped y las poblaciones de células inmunes anormales pudieran ser erradicadas a través del efecto injerto *versus* autoinmunidad. Los avances recientes en alotrasplante han mejorado su seguridad, permitiendo de esta manera su aplicación en enfermedades no malignas. De todas formas, resta aún determinar si el potencial beneficio del trasplante alogeneico justifica el riesgo de la EICH y la mortalidad relacionada al tratamiento.

Aún resta mucho por aprender en cuanto a la patogénesis y el rol del sistema inmune. De acuerdo a los actuales paradigmas, la meta de la inmunoblación debería ser la reinstauración de la autotolerancia con el propósito de lograr la cura en las enfermedades autoinmunes sistémicas. Es también muy pobre nuestro conocimiento actual sobre los procesos que determinan las recaídas y remisiones en estas enfermedades. Estos aspectos deben ser investigados en estudios clínicos metódicos, con un cuidadoso entendimiento de las necesidades y expectativas de los pacientes involucrados.

Bibliografía

- Davidson A, Diamond B. Autoimmune diseases. *N Engl J Med* 2001; 345: 340-50.
- Gratwohl A, Passweg J, Gerber I, Tyndall A. Stem cell transplantation for autoimmune diseases. *Best Pract Res Clin Haematol* 2001; 14: 755-76.
- Marmont AM. Stem cell transplantation for autoimmune disorders. Coincidental autoimmune disease in patients transplanted for conventional indications. *Best Pract Res Clin Haematol* 2004; 17: 223-32.
- van Bekkum DW. Stem cell transplantation for autoimmune disorders. Preclinical experiments. *Best Pract Res Clin Haematol* 2004; 17: 201-22.
- Ikehara S. Treatment of autoimmune diseases by hematopoietic stem cell transplantation. *Exp Hematol* 2001; 29: 661-9.
- Burt RK, Slavin S, Burns WH, Marmont AM. Induction of tolerance in autoimmune diseases by hematopoietic stem cell transplantation: getting closer to a cure? *Int J Hematol* 2002; 76 (Suppl. 1): 226-47.
- Marmont A, Tyndall A, Gratwohl A, Vischer T. Haematopoietic precursor-cell transplants for autoimmune diseases. *Lancet* 1995; 345: 978.
- Tyndall A, Gratwohl A. Haematopoietic stem and progenitor cells in the treatment of severe autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis* 1996; 55: 149-51.
- Van Laar JM, Tyndall A. Intense immunosuppression and stem-cell transplantation for patients with severe rheumatic autoimmune disease: a review. *Cancer Control* 2003; 10: 57-65.
- Binks M, Passweg JR, Furst D, et al. Phase I/II trial of autologous stem cell transplantation in systemic sclerosis: procedure related mortality and impact on skin disease. *Ann Rheum Dis* 2001; 2001; 60: 577-84.
- Farge D, Marolleau JP, Zohar Z, et al. Autologous bone marrow transplantation in the treatment of refractory systemic sclerosis: early results from a French multicentre phase I-II study. *Br J Haematol* 2002; 119: 726-39.
- Fassas A, Passweg JR, Anagnostopoulos A, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis. A retrospective multicenter study. *J Neurol* 2002; 249: 1088-97.
- Wulfraat NM, Sanders LA, Kuis W. Autologous hematopoietic stem-cell transplantation for children with refractory autoimmune disease. *Curr Rheumatol Rep* 2000; 2: 316-23.
- Traynor AE, Barr WG, Rosa RM, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for severe and refractory lupus. Analysis after five years and fifteen patients. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2917-23.
- Rosen O, Thiel A, Massenkeil G, et al. Autologous stem-cell transplantation in refractory autoimmune diseases after in vivo immunoblation end ex vivo depletion of molecular cells. *Arthritis Res* 2000; 2: 327-36.
- Gratwohl A, Passweg J, Marmont A, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases. *Bone Marr Transplant* 2005; 35: 869-79.
- Van Laar JM, McSweeney PA. High-dose immunosuppressive therapy and autologous progenitor cell transplantation for systemic sclerosis. *Best Pract Res Clin Haematol* 2004; 17: 233-45.
- Attal M, Harousseau JL, Facon T, et al. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003; 349: 2495-02.
- Milpied N, Deconinck E, Gaillard F, et al. Initial treatment of aggressive lymphoma with high-dose chemotherapy and autologous stem-cell support. *N Engl J Med* 2004; 350: 1287-95.
- Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1995; 333: 1540-5.
- Fassas A, Anagnostopoulos A, Kazis A, et al. Autologous stem cell transplantation in progressive multiple sclerosis - an interim analysis of efficacy. *J Clin Immunol* 2000; 20: 24-30.
- Mancardi GL, Saccardi R, Filippi M, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation suppresses Gd-enhanced MRI activity in MS. *Neurology* 2001; 57: 62-8.
- Schmitz N, Linch DC, Dreger P, et al. Randomised trial of filgrastim-mobilised peripheral blood progenitor cell transplantation versus autologous bone-marrow transplantation in lymphoma patients. *Lancet* 1996; 347: 353-7.

24. Burt RK, Traynor AE, Craig R, Marmont AM. The promise of hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31: 521-4.
25. Sykes M, Nikolic B. Treatment of severe autoimmune disease by stem-cell transplantation. *Nature* 2005; 435: 620-7.
26. Guillaume T, Rubinstein DB, Symann M. Immune reconstitution and immunotherapy after autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 1998; 92: 1471-90.
27. Hinterberger W, Hinterberger-Fischer M, Marmont AM. Clinically demonstrable antiautoimmunity mediated by allogeneic immune cells favorably affects outcome after stem cell transplantation in human autoimmune diseases. *Bone Marrow Transplant* 2002; 30: 753-9.
28. Slavin S, Nagler A, Varadi G, Or R. Graft vs. autoimmunity following allogeneic nonmyeloablative blood stem cell transplantation in a patient with chronic myelogenous leukemia and severe systemic psoriasis and psoriatic polyarthritis. *Exp Hematol* 2000; 28: 853-7.
29. Oyama Y, Papadopoulos EB, Miranda M, et al. Allogeneic stem cell transplantation for Evans syndrome. *Bone Marrow Transplant* 2001; 28: 903-5.
30. Marmont AM, Gualandi F, Van Lint MT, Bacigalupo A. Refractory Evans' syndrome treated with allogeneic SCT followed by DLI. Demonstration of a graft-versus autoimmunity effect. *Bone Marrow Transplant*. 2003; 31: 399-02.
31. Sykes M. Mixed chimerism and transplant tolerance. *Immunity* 2001; 14: 417-24.
32. Kurtz J, Wekerle T, Sykes M. Tolerance in mixed chimerism - a role for regulatory cells? *Trends Immunol* 2004; 25: 518-23.
33. Wekerle T, Hill J, Zhao Y, et al. Extrathymic T cell deletion and allogeneic stem cell engraftment induced with costimulatory blockade is followed by central T cell tolerance. *J Exp Med* 1998; 187: 2037-44.
34. Burt RK, Padilla J, Begolka WS, Canto MC, Millar SD. Effect of disease stage on clinical outcome after syngeneic bone marrow transplantation for relapsing experimental autoimmune encephalomyelitis. *Blood* 1998; 91: 2609-16.
35. Fassas A, Passweg JR, Anagnostopoulos A, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis. A retrospective multicenter study. *J Neurol*. 2002; 249: 1088-97.
36. Saccardi R, Mancardi GL, Solari A, et al. Autologous HSC T for severe progressive multiple sclerosis in a multicenter trial: impact on disease activity and quality of life. *Blood* 2005; 105: 2601-7.
37. ASTIMS. Autologous Stem Cell Transplantation International Multiple Sclerosis Trial. <http://www.astims.org>; consultado el 10/12/2006.
38. Marmont AM, van Lint MT, Gualandi F, Bacigalupo A. Autologous marrow stem cell transplantation for severe systemic lupus erythematosus of long duration. *Lupus* 1997; 6: 545-8.
39. Burt RK, Traynor A, Ramsey-Goldman R. Hematopoietic stem cell transplantation for systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1997; 337: 1777-8.
40. Symmons DPM, Coopock JS, Bacon PA, et al. Development and assessment of a computerized index of clinical disease activity in systemic lupus erythematosus. *Q J Med* 1988; 68: 927-37.
41. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, et al. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The committee on prognosis studies in SLE. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 630-40.
42. Liang MH, Socher SA, Roberts WN, Esdaile JM. Measurement of systemic lupus erythematosus activity in clinical research. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 817-25.
43. Gladman DD, Goldsmith CH, Urowitz MB, et al. Cross-cultural validation and reliability of three disease activity indices in systemic lupus erythematosus. *J Rheum* 1992; 19: 608-11.
44. Burt RK, Traynor A, Statkute L, et al. Nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation for systemic lupus erythematosus. *JAMA* 2006; 295: 527-35.
45. Jayne D, Passweg J, Marmont A, et al. Autologous stem cell transplantation for systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2004; 13:168-76.
46. Furst DE. Rational therapy in the treatment of systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol*. 2000; 12: 540-4.
47. Steen VD, Medsger TA Jr. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 2437-44.
48. Tashkin DP, Elashoff R, Metersky M. The Scleroderma Lung Study Research Group. *N Engl J Med* 2006; 354: 2655-66.
49. ASTIS. Autologous Stem Cells Transplantation International Scleroderma Trial. <http://www.astis-trial.com>; consultado el 10/12/06.
50. SCOT. Scleroderma: cyclophosphamide or transplantation. <http://www.sclerodermatrial.org>; consultado el 10/12/06.
51. Keogh KA, Wylam ME, Stone JH, et al. Induction of remission by B lymphocyte depletion in eleven patients with refractory antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 262-8.
52. Daikeler T, Kotter I, Bocelli Tyndall C, et al. Haematopoietic stem cell transplantation for vasculitis including Behcet's disease and polycondritis- A retrospective analysis of patients recorded to the European Bone Marrow Transplantation (EBMT) and European League Against Rheumatism (EULAR) databases and a review of the literature. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 202-7.
53. de Buys P, Khanna D, Furst DE. Hematopoietic stem cell transplantation in rheumatic diseases- an update. *Autoimmunity Reviews*, 2005; 4: 442-9.

Volví a la Argentina porque no considerándome un científico descollante que iba a descubrir algo fundamental, me daba cuenta que en EE.UU. era un simple tornillito de un gran engranaje que marchaba casi a la perfección, mientras que en la Argentina podría modificar algo de lo que me pareciera que andaba mal, o que podría andar mejor.