Trasplante de células madre hematopoyéticas en esclerosis múltiple. Actualidades y futuro en su uso y selección de pacientes

Skromne Eisenberg E,[1] Rivera Olmos VM,[2] Ordoñez Boschetti L,[1] Ontaneda Johnson D[1]

RESUMEN

La esclerosis múltiple es una enfermedad con componente autoinmune y requiere de un manejo multidisciplinario. Una nueva y prometedora propuesta terapéutica en este grupo de pacientes consiste en el tratamiento a base de trasplante de células madre. Durante los últimos ocho años se han realizado múltiples estudios fase I/II de trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH), el cual continúa siendo un tratamiento experimental, con evidentes efectos de inmunosupresión. No se ha demostrado beneficio alguno en la neurodegeneración y se prefiere utilizar el procedimiento como una modalidad terapéutica no convencional para el manejo de la esclerosis múltiple. La selección de los pacientes para este tipo de tratamiento debe ser estricta, principalmente en pacientes con grados intermedios de la enfermedad y con un importante componente inflamatorio. No es un tratamiento de rescate, ya que no ha demostrado utilidad terapéutica en las formas progresivas o estadios avanzados de la enfermedad, y los riesgos en su uso son elevados. Esta revisión analiza los protocolos utilizados y los resultados obtenidos.

Palabras clave: *Trasplante de células madre hematopoyéticas, esclerosis múltiple.*

Rev Mex Neuroci 2006; 7(2): 164-169

Blood and marrow stem cells transplantation in multiple sclerosis.
Present and future in its use and selection of patients

ABSTRACT

Multiple sclerosis (MS) is a disease with an autoinmune pathophysiology. A new and promising treatment in this group of patients is the blood and marrow stem cells transplantation which is currently an experimental treatment with evident immuno-suppressant effects. It has not been demonstrated any effect on neurodegeneration and it is preferred to use this procedure as a non-conventional treatment of multiple sclerosis. Selection of patients should be strict, mainly in patients with moderate severity and an important inflammatory component. It is not a rescue treatment because its utility in progressive forms or advanced MS has not been demonstrated and the risk is high. This review includes an analysis of the current protocols and their results.

Key words. *Blood and marrow stem cells transplantation, multiple sclerosis.*

Rev Mex Neuroci 2006; 7(2): 164-169

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades autoinmunes afectan a 3-5% de la población mundial; dada la complejidad y afección multisistémica de dichas enfermedades, diversas especialidades se ven obligadas a intervenir en su diagnóstico y tratamiento. La esclerosis múltiple, como enfermedad multifactorial, podría incluirse en este grupo con componente autoinmune.

Gracias a los avances en el conocimiento de la enfermedad y el creciente desarrollo tecnológico en medicina, en las últimas décadas el número de pacientes que se diagnostican con esclerosis múltiple se ha incrementado; sin embargo, existen aún dificultades en el tratamiento. Los esquemas actuales disponibles para el manejo de la esclerosis múltiple son limitados en cantidad y eficacia; el uso de β-interferones, acetato de glatiramero, mitoxantrona y esteroides, tienen un efecto inmunomodulador e inmunosupresor que han llegado a prevenir la presencia de recurrencias y pro-

1. *Fellow en Investigación de Esclerosis Múltiple. Baylor College of Medicine.*
2. *Profesor Titular de Neurología. Baylor College of Medicine. Maxine Mesinger Multiple Sclerosis Clinic. The Methodist Hospital. Houston, Texas, EUA.*

Correspondencia: Dr. Eli Skromne Eisenberg.
Cóndor # 257. Col. Las Águilas. C.P. 01710. México, D.F.
Tel.: 55934088. Fax: 55934088.
Correo electrónico: eskromne@yahoo.com

gresión de la enfermedad, a expensas de altos costos personales, sociales y económicos.

Una nueva y prometedora propuesta terapéutica en este grupo de pacientes consiste en el tratamiento a base de trasplante de células madre. Durante los últimos ocho años se han realizado múltiples estudios fase I/II de trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH). El *European Blood and Marrow Transplant Group (EBMT) y el Autologous Blood and Marrow Transplant Registry (ABMTR*), han evaluado grandes series de pacientes para establecer criterios de selección, seguridad y pronóstico; los resultados prometedores de los estudios fase I/II han llevado a la realización de múltiples estudios aleatorizados fase III.

La potencial eficacia terapéutica del TCMH se apoya en tres décadas de estudios experimentales en animales y de reportes anecdóticos de remisión en seres humanos. En 1995, Burt y cols.[1] comprobaron su utilidad en animales con encefalomielitis experimental autoinmune (EEA). La EEA es una enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central inducida por inmunización *in vivo* con péptidos de mielina o por transferencia adoptiva de $CD4^+$ *ex vivo*. Los estudios realizados en animales con EEA utilizaban células madres hematopoyéticas alogénicas, singénicas o seudoautólogas; las tres formas de trasplante demostraron la capacidad de inducir remisión y prevenir recurrencias en las fases agudas de la enfermedad, mas no en las formas crónicas.

Los reportes anecdóticos de pacientes con enfermedades hematológicas y esclerosis múltiple con respuesta terapéutica tras el trasplante autólogo o alogénico de células madre hematopoyéticas, atrajo a la comunidad médica a una nueva y prometedora posibilidad terapéutica en esta enfermedad. McAllister y cols. (1997), Meloni y cols. (1999) y Mandalfino y cols. (2000) fueron los primeros autores en reportar estabilidad de la enfermedad tras el trasplante de células madre hematopoyéticas[2,3,4] (Tabla 1).

A la fecha, más de 200 pacientes con esclerosis múltiple han recibido un TCMH autólogo como una alternativa terapéutica para el manejo de su enfermedad. Desde 1997, cuatro centros europeos con series mayores de 15 pacientes comenzaron a publicar sus resultados, pero no fue sino hasta el 2002 cuando apareció una de las series más grandes obtenidas al momento. En dicho estudio multicéntrico retrospectivo, Fassas y cols.,[5] analizaron la base de datos del *European Blood and Marrow Transplant Group (EBMT)*, la cual incluía a 85 pacientes de 20 centros hospitalarios a los cuales se les trató con TCMH autólogo. Ochenta y dos pacientes (96%) tenían una forma progresiva de esclerosis múltiple, siendo la mayoría (60 pacientes) secundariamente progresiva. Solamente se presentaron tres casos (4%) con la variedad recurrente remitente de la enfermedad. Los pacientes incluidos tenían un promedio de siete años con la enfermedad y habían presentado fracaso terapéutico a los diversos esquemas disponibles; también debía de existir evidencia de una enfermedad activa: deterioro del EDSS > 1 punto en los 12 meses previos al trasplante en pacientes con EDSS $\leq$ 5, o de 0.5 puntos en pacientes con EDSS > 5, y/o evidencia de nuevas lesiones, aumento del tamaño de lesiones previas o reforzamiento visualizado en la IRM. La fuente de las células madre fue de san-

Tabla 1
Primeros reportes de trasplante de células hematopoyéticas en pacientes con esclerosis múltiple

Indicación del trasplante	Género / edad	Origen de células madre	Tiempo de estabilización	Tipo de trasplante
LA Ph^+ (Meloni y cols.)	M / 35	Periféricas	Un mes	Autólogo
LLA (Mandalfino y cols.)	F / 43	Médula ósea	Seis meses.	Autólogo
LNH (Mandalfino y cols.)	F / 47	Médula ósea	40 meses	Autólogo
LMC (McAllister y cols.)	F / 46	Médula ósea del hermano	14 meses	Alogénico
LMA (Mandalfino y cols.)	M / 43	Médula ósea de hermano	48 meses	Alogénico

LA: Leucemia aguda, LMA: Leucemia mieloide aguda, LLA: Leucemia linfoblástica aguda, LNH: Linfoma no Hodgkin, LMC: Leucemia mieloide crónica.

gre periférica principalmente (93%), y los esquemas de movilización variados, pero incluían el uso de factores de crecimiento hematopoyético (G- o GM-CSF) solos o con el uso concomitante de ciclofosfamida. El régimen de acondicionamiento fue variable en cada paciente. Doce pacientes (15%) presentaron un grado de toxicidad III/IV tras la movilización de células madre, y 59% después del trasplante; 22 (27%) presentaron un déficit neurológico durante el trasplante, de los cuales en seis fue persistente (7%) y fatal en dos (2%), adicionalmente cinco pacientes fallecieron (6%) por causas relacionadas con el procedimiento, con un total de siete defunciones. Las tasas de supervivencia a los tres años fueron de 90 ± 7% (95% CI).

La Supervivencia Libre de Actividad *(Disease Activity Free Survival o DAFS)* fue de 55% (± 16) a tres años, la Supervivencia sin Progresión Confirmada *(Confirmed Progresión Free Survival o CPFS)* fue de 74% (± 12). Se observó también una CPFS mayor en pacientes jóvenes y aquellos con menor tiempo de diagnóstico al momento del trasplante. La posibilidad de progresión de enfermedad confirmada a tres años fue de 20% ± 11. A pesar de los resultados obtenidos, aparentemente alentadores, únicamente la edad resultó estadísticamente significativa (Tabla 2).

Se obtuvieron estudios de IRM en 61 pacientes postrasplantados. Ninguno de los pacientes con lesiones activas pretrasplante (22[36%]) las presentaba postrasplante, mientras que del resto de los pacientes, solamente cinco (8%) mostraron actividad postrasplante.

Fundamentados en este estudio, y en otros estudios más pequeños, el trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas ha sido propuesto como una forma de tratamiento para estabilizar la enfermedad en el siguiente grupo de pacientes: Pacientes jóvenes, con EDSS menor de 6, formas recurrente-remitente y secundariamente progresiva temprana de esclerosis múltiple y menor intervalo de tiempo desde el diagnóstico al tratamiento.

Distintos estudios han demostrado que el resultado del régimen de acondicionamiento es inmediato y sostenido; sin embargo, se ha demostrado la persistencia de daño axonal y bandas oligoclonales dos años postrasplante. Openshaw y col., así como Sainz y cols.,[7] entre otros, han estudiado la presencia de bandas oligoclonales en pacientes postrasplante autólogo de células madre hematopoyéticas. Sainz y cols.[7] estudiaron a cinco pacientes con un EDSS promedio de 6.5 y trasplante autólogo de células hematopoyéticas. En cuatro de ellos, el EDSS se estabilizó o mejoró, en el quinto paciente existió un déficit transitorio el cual se resolvió y estabilizó, sin embargo, se demostró la presencia de bandas oligoclonales en el LCR aún un año posterior al trasplante, lo cual sugiere supervivencia o recapitulación de linfocitos B en el sistema nervioso central.

El proceso de TCMH es una técnica compleja, altamente especializada, la cual debe de ser realizada previo protocolo; su metodología se resume en la figura 1. La técnica más común de obtención de células madre hematopoyéticas consiste en la movilización de sangre periférica, para lo cual debe de administrarse un factor de crecimiento hematopoyético (factor estimulante de colonias granulocítico o granulocítico/macrófago G- o GM-CSF), quimioterapia (usualmente ciclofosfamida) o ambos. Los factores estimulantes de colonia pueden presentar el riesgo de hacer manifiesta una exacerbación de esclerosis múltiple, por lo que habitualmente deben de administrarse con corticoesteroides o en combinación con quimioterapia. Una vez hecha la movilización, se realiza una aféresis; la mayoría de las células obtenidas son linfocitos y monocitos. Habitualmente no es posible obtener una movilización franca de células madre

Tabla 2
Resultados del European Blood and Marrow Transplant Group.[5]
Supervivencia sin progresión confirmada (CPFS) 95% CI

	Todos los pacientes	74 ± 12%
Tipo de EM	EMPP	66 ± 23%
p = 0.59	EMSP o EMRR	78 ± 13%
Edad	< 40 años	89 ± 11%
p = 0.01	> 40 años	58 ± 20%
Tiempo diagnóstico Trasplante	< siete años	79 ± 16%
	> siete años	68 ± 17%
p = 0.21		
Acondicionamiento	BEAM	79 ± 13%
p = 0.21	Ciclofosfamida	90 ± 19%
	Radiación o busulfán	51 ± 35%

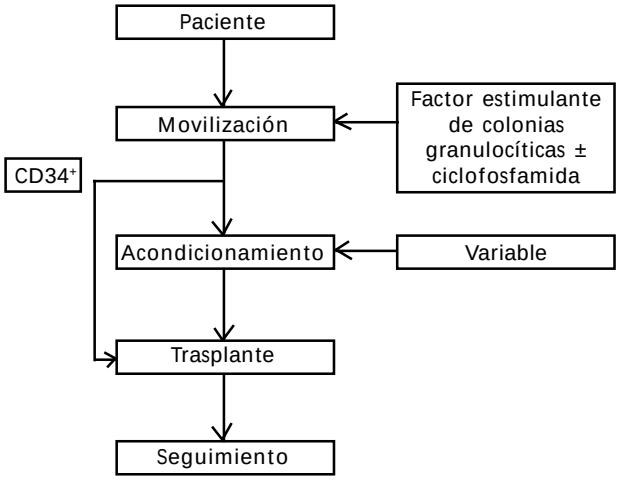

Figura 1. Sistematización de eventos durante el trasplante de células madre hematopoyéticas autólogo.

hematopoyéticas; sin embargo, las células progenitoras hematopoyéticas $CD34^+$ o $AC133^+$ son suficientes para una reconstitución inmune. Los protocolos iniciales de TCMH utilizaban terapia inmunoablativa agresiva; en dichos estudios fue evidente el beneficio obtenido a corto y largo plazos en las imágenes de resonancia magnética, tanto en lesiones activas como en imágenes en T2; sin embargo, los resultados clínicos no fueron tan alentadores, con una progresión persistente de la enfermedad que no fue distinta a la de los pacientes no tratados. A su vez este tipo de regímenes se asoció a muerte relacionada con tratamiento, infecciones o falla orgánica secundaria.

No se ha establecido aún un régimen de acondicionamiento con efecto linfoablativo idóneo. Dichos procesos han incluido el uso de fludarabina, ciclofosfamida, anticuerpos antilinfocíticos (Campath-1h) y globulina antitimocítica, entre otros; dentro de los procesos de acondicionamiento es preferible no utilizar radiación corporal total, ya que predispone al daño neuronal y de las células madre. El régimen de acondicionamiento ideal a futuro deberá de carecer de daño al sistema nervioso, administrarse de manera convencional, minimizar el efecto de fiebre o respuesta postrasplante, evitar daño a las células madre trasplantadas y proporcionar inmunosupresión sin inmunoablación. Es importante prevenir la aparición de fiebre o algún proceso infeccioso durante estos eventos, ya que puede conducir a una seudoexacerbación, por lo que se recomienda el uso de antibioticoterapia profiláctica.

Existe siempre la posibilidad de aparición del síndrome de injerto *(Engrafment syndrome),* manifestado por fiebre, erupción cutánea *(rash)*, fatiga y déficit neurológico en 26% de los pacientes que reciben TCMH. Dicho proceso suele autolimitarse, pero ocasionalmente requiere del uso de corticoesteroides.

En la actualidad, el TCMH continúa siendo un tratamiento experimental, con evidentes efectos de inmunosupresión. No se ha demostrado beneficio alguno en la neurodegeneración, y se prefiere utilizar el procedimiento como una modalidad terapéutica no convencional para el manejo de la esclerosis múltiple. La selección de los pacientes para este tipo de tratamiento debe ser estricta, principalmente en pacientes con grados intermedios de la enfermedad y con un importante componente inflamatorio. No es un tratamiento de rescate, ya que no ha demostrado utilidad terapéutica en las formas progresivas o estadios avanzados de la enfermedad, y los riesgos en su uso son elevados. Los criterios de selección de los pacientes se resumen en la tabla 3, incluidos algunos aspectos de control posterior al trasplante (Tabla 4).

El primer Consenso de TCMH en Esclerosis Múltiple se llevó a cabo en Milán, Italia, el 21 de febrero de 1998; participantes de 16 países de Europa, Norteamérica y Sudamérica tomaron parte en el mismo. A pesar de algunos resultados prometedores en estudios previos, se concluyó que la eficacia del TCMH sólo podría ser determinada en un estudio multicéntrico, prospectivo, fase III, comparativo y controlado. Dichos estudios deberán demostrar un beneficio en contraste con las opciones terapéuticas actuales. El consenso establecido en Italia fundó cimientos para futuros protocolos de trasplante de células madre hematopoyéticas, con criterios precisos para los mismos.[8] Es importante entender que posiblemente los criterios clínicos y de imagen no resulten suficientes para decidir candidatos ideales a TCMH; en la actualidad existen múltiples estudios investigando el repertorio de linfocitos que reconstituyen al sistema hematológico posterior al trasplante, y las poblaciones celulares a las cuales dirigir la terapia inicial de acondicionamiento (mieloablativa *vs.* inmunoablativa). En nuestro centro se han realizado exitosamente seis TCMH en pacientes con esclerosis múltiple y los resultados clínicos se encuentran en análisis aún; sin embargo, a cuatro de estos seis pacientes se les estudió el repertorio de linfocitos T obtenidos después del TCMH autólogo: los resultados publicados por el Dr. Wei Sun[9] demostraron la presencia de una inmunidad celular (linfocitos T) recuperada en dos distintas fases; la primera fase de recuperación inmediata se caracteriza por una expansión selectiva de linfocitos T preexistentes (vía timo-independiente); la segunda fase se caracteriza por una reconstitución timo dependiente, la cual aparece nueve a 12 meses postrasplante; esta segunda etapa de reconstitución muestra propiedades fenotípicas estructurales y funcionales similares a las del sistema inmune original, lo que favorecería la hipótesis del uso de trasplante

Tabla 3
Criterios de selección de pacientes a TCMH

Edad	18 a 50 años
Género	Indistinto
Diagnóstico	Esclerosis múltiple definida por criterios de McDonald Recurrente remitente
Formas de esclerosis	Transicional
Múltiple	Progresiva con recurrencias Secundariamente progresiva (limitados casos)
EDSS	3.0 a 6.0
Exacerbaciones	Múltiples a pesar del tratamiento médico
Duración de la enfermedad	Mayor a un año ≥ 1.5 puntos de EDSS (en EDSS de 3.0 a 5.0)
Progresión	≥ 1.0 punto de EDSS (en EDSS de 5.5 o 6.0) Actividad inflamatoria importante
Resonancia magnética	Múltiples lesiones activas con reforzamiento Sin respuesta satisfactoria a terapias convencionales
Respuesta clínica	(Avonex, Betaseron, Copaxone, Rebif, Mitoxantrone) Consentimiento informado de riesgo/beneficio
Otros	Estado cognitivo adecuado Pruebas de embarazo negativas

Tabla 4
Seguimiento de pacientes post-TCMH

Tipo de trasplante	Autólogo
Recomendado Fuente de células madre	Sangre periférica Factor estimulante de colonias granulocíticas con/sin
Movilización de células	ciclofosfamida
Terapia de acondicionamiento	Variable
Escalas a evaluar Seguimiento del paciente	EDSS, índice de ambulación, 9-HPT, SNRS Inicial, pretrasplante, mes 1 y cada tres meses por tres años
Parámetros de seguridad	Biometría hemática, pruebas de función hepática Pruebas de función renal, placa de tórax, electrocardiograma Variable de acuerdo con la terapia de acondicionamiento
Resonancia magnética de control	Pretrasplante, al mes y cada seis meses por tres años

alogénico en contra de la propuesta actual que favorece al trasplante autólogo.

La necesidad de estudios prospectivos, multicéntricos, aleatorizados y controlados no puede dejar de enfatizarse para comprobar la eficacia de este tipo de terapias con costo y morbimortalidad elevados; el EBMT/EULAR está desarrollando en la actualidad protocolos internacionales comparando la eficacia del TCMH contra la terapia estándar aprobada para el manejo de la esclerosis múltiple secundariamente progresiva, la mitoxantrona (ASTIMS: *Autologous Stem Cell Transplantation International Multiple Sclerosis)*. Estudios similares están desarrollándose en los Estados Unidos y Canadá. El *Multiple Sclerosis International Stem Cell Transplant (MIST) trial* está investigando el papel preciso de la terapia no mieloablativa en el trasplante hematopoyético de células madre. Hasta no contar con resultados de éstos y más estudios de TCMH, no podemos recomendar este tipo de terapia como manejo inicial de la esclerosis múltiple, y la decisión de proseguir con esta modalidad terapéutica deberá hacerse bajo

consentimiento informado y definirse como experimental en casos selectivos de la enfermedad.

REFERENCIAS

1. *Burt R, Burns W, Hess. Bone marrow transplantation for multiple sclerosis. Bone Marrow Transplantation 1995; 16: 1-6.*
2. *McAllister LD, Beatty PG, Rose J. Allogeneic bone marrow transplant for chronic myelogenous leukemia in a patient with multiple sclerosis. Bone Marrow Transplant 1997; 19: 395-7.*
3. *Meloni G, Capria S, Salvetti M, Cordone I, Mancini M, Mandelli F. Autologous peripheral blood stem cell transplantation in a patient with multiple sclerosis and concomitant Ph+ acute leukemia. Haematologica 1999; 84: 665-7.*
4. *Mandalfino P, Rice G, Smith A, Klein JL, Rystedt L, Ebers GC. Bone marrow transplantation in multiple sclerosis. J Neurol 2000; 247: 691-5.*
5. *Fassas A, Passweg JR, Anagnostopoulos A, Kazis A, Kozak T. Hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis. A retrospective multicenter study. J Neurol 2002; 249: 1088–97.*
6. *Openshaw H, Lund BT, Kashyap, et al. Peripheral blood stem cell transplantation in multiple sclerosis with busulfan and cyclophosphamide conditioning: Report of toxicity and immunological monitoring. Biol Blood Marrow Transplant 2000; 6: 563-75.*
7. *Sainz A, Carreras E, Berenguer J, Yagüe J, Martinez C. MRI and CSF oligoclonal bands after autologous hematopoietic stem cell transplantation in MS. Neurology 2001; 56: 1084-9.*
8. *Comi L, Kappos M, Clanet G, Ebers A, Fassas, et al. Guidelines for autologous blood and marrow stem cell transplantation in multiple sclerosis: a consensus report written on behalf of the European Group for Blood and Marrow Transplantation and the European Charcot Foundation. J Neurology 2000; 247: 376-82.*
9. *Characteristics of T-cell receptor repertoire and myelin-reactive T cells reconstituted from autologous haematopoietic stem-cell grafts in multiple sclerosis. Brain 2004; 127: 996-1008.*