

DIRETRIZES BRASILEIRAS SOBRE TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS PARA DOENÇAS AUTOIMUNES: ESCLEROSE SISTÊMICA E ESCLEROSE MÚLTIPLA

INTRODUÇÃO

O transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas (TACTH) tem sido investigado nos últimos anos como uma alternativa terapêutica para doenças autoimunes graves e refratárias ao tratamento convencional.¹⁻⁹ Hoje, quase vinte anos após o primeiro transplante, há evidências de que o TACTH induz remissão prolongada dessas doenças.^{1,5-7} Assim, o transplante tem sido crescentemente considerado como opção terapêutica viável para tais doentes, diante de suas aceitáveis taxas de segurança e eficácia. Mais de 2.000 pacientes portadores de doenças autoimunes variadas já foram transplantados no mundo, de acordo com divulgações dos registros europeu (EBMT), norte americano (CIBMTR) e asiático^{1, 2, 5-9}. As doenças mais frequentemente incluídas são a esclerose múltipla (EM)¹⁰⁻¹², o lúpus eritematoso sistêmico (LES)¹³⁻¹⁶, a esclerose sistêmica (ES)¹⁷⁻²⁰, o diabetes do tipo 1²¹⁻²³, e a doença de Crohn^{24, 25, 1, 2, 6, 7}.

Estudos pré-clínicos²⁶⁻²⁹, séries de caso^{30, 31} e estudos clínicos de fases 1 e 2^{1, 10, 13, 21, 22, 24, 32-38} têm estabelecido pontos-chave para a melhor eficácia do transplante. Mais recentemente, estudos randomizados demonstraram a superioridade do transplante em relação ao tratamento convencional.^{19, 39, 40} Na esclerose sistêmica, doença na qual tais estudos já se encontram em fase mais avançada, o grupo de pacientes transplantados apresentou melhor desempenho nas avaliações de sobrevida, controle da atividade da doença e qualidade de vida, quando comparados àqueles tratados com pulsos de ciclofosfamida.

Em longo prazo, o conhecimento adquirido a partir do manejo dos pacientes e das investigações de reconstituição imunológica pós-transplante tem determinado uma acentuada curva de aprendizado, promovendo importantes melhorias de segurança e sobrevida livre de atividade da doença. De fato, entre as centenas de transplantes reportados, os resultados variam de acordo com o centro transplantador; aqueles com maior

experiência, incluindo maior número de pacientes, apresentam resultados melhores.^{1,2} Isso ressalta a importância de que os transplantes sejam realizados por centros experientes. Adicionalmente, eventos educativos, criando uma rede de profissionais habilitados a treinar equipes, podem ser benéficos, visando expandir a atividade no país, ao mesmo tempo preservando a qualidade da assistência.

Esclerose sistêmica

A esclerose sistêmica é uma das doenças atualmente mais indicadas para TACTH, pelos resultados positivos demonstrados e pela escassez de alternativas terapêuticas eficazes.^{2,17} Trata-se de uma desordem autoimune sistêmica, que compreende uma associação de microangiopatia, fibrose e inflamação, comprometendo pele e, frequentemente, órgãos internos. A primeira manifestação em geral é o fenômeno de Raynaud, seguido por envolvimento cutâneo das mãos, que pode progredir para áreas proximais de pele. A forma difusa de acometimento cutâneo, isoladamente, indica doença mais grave e de progressão mais rápida. Quando existe envolvimento visceral, principalmente de pulmões, trato gastrointestinal ou rins, a doença também é considerada grave. Nessas, a mortalidade pode chegar a 30% em cinco anos.⁴¹⁻⁴³

Nos últimos 15 anos, evidências sólidas da literatura indicam que o TACTH na ES promove melhora importante do envolvimento cutâneo. Observa-se diminuição rápida e significativa do escore cutâneo de Rodnan, usado como ferramenta para mensurar clinicamente o grau de espessamento da pele. Tal melhora foi também demonstrada através de biópsias sequenciais de pele, com progressiva redução da quantidade e da densidade de colágeno na derme.⁴⁴ Além disso, o transplante promove estabilização do envolvimento pulmonar intersticial, avaliado por tomografia computadorizadas e provas de função pulmonar.^{1,2,18-20} Não há, ainda, evidências concretas da eficácia do transplante sobre outras formas de acometimento, como hipertensão pulmonar, úlceras digitais e crises esclerodérmicas renais. Dois estudos randomizados, publicados recentemente, comprovam a superioridade do TACTH em relação ao tratamento convencional com pulsos de

ciclofosfamida.^{19,39} O estudo ASSIST, publicado em 2011, demonstra que o transplante melhora o envolvimento cutâneo e estabiliza a função pulmonar, quando comparado ao grupo controle.¹⁹ O estudo ASTIS, mais recente, incluiu maior número de pacientes, com acompanhamento de dez anos, demonstrando maior sobrevida, melhor controle da atividade da doença e melhores valores de qualidade de vida no grupo transplantado, quando comparado com o grupo controle tratado com pulsos de ciclofosfamida.³⁹

Seleção do paciente

Ao longo do tempo, os critérios de seleção de pacientes com doenças autoimunes para transplante têm sofrido ajustes. A distância entre pacientes que encontram-se acometidos o bastante para precisar do transplante, mas ainda suficientemente bem para tolerá-lo e para beneficiar-se dele, tem diminuído com o tempo. Esse conceito, denominado janela de oportunidade, indica que o TACTH deve ser reservado para aqueles pacientes em melhores condições de saúde e que encontrem-se em fases mais precoces ao longo do curso da doença.² Hoje, observa-se uma tendência a incluir pacientes enquanto a função dos órgãos ainda encontra-se preservada e as lesões são em sua maioria reversíveis. Tais mudanças se aplicam especialmente nos casos de esclerose sistêmica, refletindo-se positivamente sobre os desfechos dos estudos.^{18,45} Os critérios de indicação e exclusão que se encontram nas tabelas 1 e 2, recomendam que os pacientes com esclerose sistêmica forma difusa sejam transplantados até quatro a cinco anos após o início das manifestações, excluído o período de incidência isolada do fenômeno de Raynaud.^{2,39}

Ainda dentro da seleção de pacientes para transplante, é preciso avaliar a função específica de órgãos e sistemas, visando detectar aqueles pacientes com doença excessivamente avançada. Desse modo, excluem-se aqueles com função pulmonar muito comprometida (capacidade vital forçada <45% e difusão de monóxido de carbono <40% do predito), e doença gastrointestinal severa, em que o peristaltismo intestinal já esteja muito comprometido e que já apresentem sintomas de proliferação bacteriana

intestinal, com períodos de diarreia explosiva. Mais recentemente, determinou-se que também a função cardíaca tem um impacto significativo sobre a mortalidade relacionada ao transplante e sobre a evolução dos pacientes.^{2,18,45}

Nos pacientes com ES, o envolvimento cardíaco algumas vezes não pode adequadamente diagnosticado através de métodos convencionais, como eco e eletrocardiografia. Nessas situações, tal disfunção, subclínica e não detectada durante a avaliação pré-transplante, torna-se clinicamente evidente durante o transplante, devido à combinação de sobrecarga de líquidos, miocardiotoxicidade pela ciclofosfamida e possíveis infecções.^{18,45}

De fato, em uma publicação recente do estudo randomizado de fase III, ASTIS, pelo grupo europeu de transplantes (EBMT), pacientes transplantados apresentaram sobrevida maior do que aqueles tratados com pulsos de ciclofosfamida.³⁹ Entretanto, no grupo transplantado, a mortalidade relacionada ao transplante (TRM) atingiu 12% e, como apontado por Burt e colaboradores em uma carta ao editor, a maioria das mortes foi relacionada a disfunção cardiopulmonar.⁴⁶ Em parte, esses resultados podem dever-se à longa duração do estudo que, iniciado há mais de dez anos, incluiu pacientes em uma época em que a seleção criteriosa de pacientes não era considerada tão relevante. Para evitar futura inclusão de pacientes com acometimento cardíaco excessivo, uma série mais completa de avaliações é sugerida¹⁸ incluindo ressonância magnética cardíaca com realce pelo gadolínio, cateterismo cardíaco direito com sobrecarga de líquidos e registro de ritmo cardíaco de 24 horas (Holter). Essas recomendações estão atualmente sendo discutidas pelo Grupo de Trabalho das Doenças Autoimunes (ADWP) do Grupo Europeu para o Sangue e Transplante de Medula (EBMT) e devem ser incorporadas nas orientações do EBMT para TACTH em ES. Entretanto, ainda não existem critérios específicos para determinar os valores de referência para tais avaliações cardíacas, que estão sendo principalmente guiadas por interpretações subjetivas. Estudos em curso deverão em breve definir parâmetros mais específicos.

Mobilização

Na maioria dos centros, os pacientes com esclerose sistêmica submetidos a TACTH têm suas células mobilizadas com ciclofosfamida (2 a 4 g/m² e filgrastima (G-CSF). Uma menor parcela dos centros utiliza filgrastima isoladamente como agente mobilizador. A imunossupressão adicionada tem o objetivo de proporcionar coleta de maior número de células CD34+, além de contribuir para controlar a atividade da doença.

Um ponto ainda controverso é o impacto da seleção ex-vivo do enxerto sobre a eficácia e segurança dos transplantes. Os dados de literatura, divergentes em muitos aspectos, sugerem que o efeito pode ser doença-específico, portanto mais relevante em algumas doenças autoimunes do que em outras.^{1,2,10,15,48-51} Em 2002, Moore e colaboradores relataram que a seleção positiva (CD34+) do enxerto não influenciou os resultados de TACTH para artrite reumatoide.⁴⁷ No entanto, no contexto de uma doença altamente refratária para TACTH, a seleção de enxerto podem ter perdido a sua importância.⁵² Desde então, um consenso ainda não foi alcançado, e opiniões divergentes persistem.^{20,48,51,52} As discussões envolvem principalmente o risco de reativação da doença nos enxertos não manipulados contra altos custos, perda de células e imunossupressão excessiva nos enxertos selecionados. De fato, altas taxas de infecções virais têm sido relatadas nos TACTH com células CD34+ selecionadas, principalmente por vírus herpes (simples e Zoster) e Epstein-Barr.^{10,48,49,54}

Um centro norte-americano relatou os resultados de 50 pacientes com LES transplantados com enxertos CD34+ selecionados, condicionados com ciclofosfamida e globulina antitimocitária (ATG).¹³ Embora o estudo tenha apresentado uma mortalidade aceitável (sobrevida global de 84% em cinco anos), considerando a gravidade dos pacientes, houve alta incidência de reativações ao longo do tempo, com sobrevida livre de progressão de 50%. Interessantemente, em publicação diferente, o mesmo grupo descreveu que após a seleção positiva com o dispositivo Isolex (Baxter, Chicago, IL, EUA), clones de células T são indetectáveis no enxerto.⁵² Portanto, pode-se supor que as recaídas tenham se originado a partir de células T circulantes residuais que sobreviveram ao regime de condicionamento, em vez daquelas reinfundidas com o enxerto. Por outro lado, um estudo do EBMT, em que apenas 10 dos 28 pacientes com LES havia recebido enxertos CD34+

selecionados, a sobrevida livre de doença diminuiu progressivamente ao longo do tempo, chegando a 29% em 5 anos de pós-AHSCT.¹⁵ No presente estudo, no entanto, apenas 39% dos transplantes de CY + ATG incluído como regimes de condicionamento e os dispositivos de seleção de células eram diferentes. Em conclusão, embora a variabilidade dos dados não permita comparações adequadas, a seleção de CD34+ poderia diminuir a reativação de LES após o transplante.¹⁵

Na esclerose sistêmica, existem poucos estudos abordando o assunto. Recentemente, o Grupo de Trabalho das Doenças Autoimunes do Grupo Europeu para o Sangue e Transplante de Medula (EBMT-ADWP) concluiu um estudo retrospectivo multicêntrico incluindo 138 pacientes de esclerose sistêmica, comparando resultados de transplantes com enxertos CD34+ selecionados contra não-selecionados.⁵⁵ Nesse estudo, dados preliminares não mostraram diferenças nas sobrevidas global e livre de progressão, ou na incidência de reativações da doença entre os grupos. Informações conflitantes foram relatadas por um estudo japonês, relatando maior eficácia, embora com maior incidência de infecções virais, em um grupo de 11 pacientes com ES transplantados com células CD34+ selecionadas versus oito com enxertos não-selecionados.⁵⁶

Regime de condicionamento

Atualmente, a combinação de ciclofosfamida e globulina anti-linfocitária predomina como regime de condicionamento usado nos transplantes para esclerose sistêmica. Existem questionamentos sobre a possível cardio-toxicidade da ciclofosfamida e necessidade de substituí-la por droga menos tóxica, como a fludarabina (www.clinicaltrials.gov; NCT01445821). Entretanto, não há ainda estudos conclusivos a respeito ou recomendações sólidas para alterar o regime usado. Para casos isolados de toxicidade cardíaca evidenciada durante pulsos de ciclofosfamida, manifestando-se como arritmia ou como disfunção cardíaca aguda, pode optar-se por regimes alternativos, como fludarabina e melfalano ou tiotepa.⁵⁷ Nesses casos, deve-se evitar o uso da ciclofosfamida também durante a mobilização, mantendo-se somente a filgrastima (G-CSF).

Seguimento pós-transplante

A profilaxia contra infecções é recomendada depois do transplante. Após a enxertia de neutrófilos, a incidência de infecções fúngicas e bacterianas graves diminui espontaneamente. Entretanto, devido à linfoablação promovida pela globulina antitimocitária ou antilinfocitária, existe risco aumentado para infecções virais, especialmente herpes vírus e citomegalovírus. Assim, os pacientes devem manter-se sob profilaxia antiviral com aciclovir durante 60 a 180 dias, além de monitoramento semanal para citomegalovírus (antigenemia ou PCR) até 60 dias após o transplante. O monitoramento para Epstein Barr vírus, embora realizado rotineiramente e formalmente recomendado em alguns centros europeus², pode limitar-se a casos com suspeita clínica ou risco aumentado para infecções pelo vírus.

Outro ponto de discussão é o uso de tratamento de manutenção após o transplante, visando evitar reativações da doença. Não existem estudos conclusivos ou recomendações abordando o assunto. Atualmente, os estudos procuram detectar marcadores ou padrões de manifestações que possam indicar maior ou menor risco de reativação após o transplante. Desse modo, seria possível indicar tratamento de manutenção em casos selecionados.

Recomendações do Consenso (ES):

Autólogo: A-II

Excluir pacientes com comorbidades graves e comprometimento de órgãos severo secundário à doença

Excluir disfunção cardíaca grave, especialmente arritmias ventriculares, disfunção diastólica e áreas contínuas de fibrose miocárdica, constatadas por ecocardiografia, eletrocardiografia, Holter e/ou ressonância cardíaca.

Excluir pacientes com comprometimento gastrointestinal avançado, manifestando-se com episódios de diarreia explosiva devido a proliferação bacteriana.

Realizar os transplantes em centros experientes ou sob supervisão de centros experientes

Alogênico: B-II

Tabela 1 - Indicações para TACTH em esclerose sistêmica

- Idade até 60 anos
- Máximo de 4 anos desde o diagnóstico (exclui fenômeno de Raynaud isolado)
- Esclerose sistêmica difusa, refratária e progressiva nos últimos 6 meses
- Esclerose sistêmica limitada com envolvimento visceral, refratária e progressiva nos últimos 6 meses

Tabela 2 - Contra-indicações para TACTH em esclerose sistêmica

- Comprometimento cardíaco grave Fração de ejeção < 50%
Pericardite constrictiva
Arritmia ventricular
PAPm >25mmHg (CATE) ou
PAPs>45mmHg (ECO)
- Comprometimento pulmonar grave CVF< 50%
Difusão de CO < 45%
- Comprometimento gastrointestinal severo
- Insuficiência renal, hepática
- Doenças crônicas mal controladas (DM, HAS...)
- Gravidez
- HIV
- Malignidade prévia
- Doença psiquiátrica

*PAPm: pressão média de artéria pulmonar; CATE: cateterismo cardíaco direito;
PAPs: pressão sistólica de artéria pulmonar; CVF: capacidade vital forçada.*

ES

CLEROSE MÚLTIPLA

A esclerose múltipla (EM) é uma doença inflamatória crônica desmielinizante do sistema nervoso central, com características clínicas e patológicas heterogêneas, resultante de diferentes vias de lesão recidual⁵⁸. A inflamação, desmielinização, e degeneração axonal são os principais mecanismos

patológicos que causam as manifestações clínicas⁵⁹. No entanto, a causa da EM é desconhecida^{60,61}. A teoria mais aceita é que EM começa como uma alteração inflamatória autoimune mediada por linfócitos autoreativos^{58,62}. Mais tarde, a doença é dominada pela ativação da microglia e neurodegeneração crônica.

A mediana e a idade média de início EM são 23,5 e 30 anos de idade⁶³. A mortalidade em pacientes com EM não difere muito da encontrada na população normal, porém a progressão dos déficits neurológicos ocorre em todos os portadores da doença. Avalia-se que 15 anos após o início da doença, cerca de 50% dos pacientes necessitam de auxílio para deambular e após 25 anos, a maioria está incapacitada para andar^{64,65}.

Os sintomas da doença são inespecíficos e podem incluir parestesias, paresias, ataxia, tremor, neurite óptica, fadiga e alterações esfinterianas. No exame neurológico, durante o surto, ocorre piora, isto é, aumento do escore da escala de incapacidade funcional. Durante a remissão, o paciente permanece estável dentro da sua escala de incapacidade. Inúmeras escalas foram descritas para avaliar EM, sendo a mais usada a Escala Expandida de Incapacidade Funcional (EDSS), descrita por Kurtzke⁶⁶.

A Esclerose Múltipla pode ser classificada em três formas clínicas principais com diferentes abordagens terapêuticas: a) forma surto-remissão, que se caracteriza por surtos episódicos seguidos de recuperação parcial ou total da disfunção, intercalados por períodos de remissão de no mínimo 30 dias. Após um tempo médio de 10 anos, os surtos tornam-se menos frequentes, seguidos de recuperação menos evidentes, com acúmulo de seqüelas e piora gradativa do quadro neurológico, caracterizando a forma secundariamente progressiva (b). Alguns pacientes iniciam o quadro com sintomas e sinais progressivos, desde o início da doença: (c) forma primariamente progressiva. Também tem sido reconhecida uma “forma maligna” de esclerose múltipla. Termo este aplicado a casos severos de EM, com um curso clínico rapidamente progressivo para uma forma severa de incapacidade neurológica ou até mesmo morte em um curto período de tempo⁶⁵.

Os tratamentos atuais de primeira linha da EM são os imunomoduladores tais como o acetato de glatiramer⁶⁶ e interferon-beta (IFN-β)⁶⁷ que retardam a progressão das incapacidades neurológicas, agindo a longo prazo. A terapia com doses elevadas de corticosteróides é usado para os períodos de surtos. Depois disto, os imunossupressores como ciclosporina, ciclofosfamida, azatioprina, mitoxantrona, etc; podem ser usados. Recentemente, o surgimento de uma medicação oral, esfingosina 1 fosfato agonista do receptor, foi considerada mais eficaz do que o IFN-β e acetato de glatiramer⁶⁸ e também é aprovado como terapia de primeira linha. Os tratamentos de segunda linha são mitoxantrona⁶⁹ e o anticorpo monoclonal natalizumab⁷⁰. Ambos os tratamentos de primeira e de segunda linha visam tratar a fase inicial de inflamação e modificar a evolução da doença, mas praticamente nenhum deles preveniu o desenvolvimento das incapacidades neurológicas em longo prazo. Alternativas de tratamento são necessários para este grupo de pacientes.

O transplante na Esclerose Múltipla

Desde a metade da década de 90, quando se iniciaram os estudos em modelos animais com posterior aplicação clínica, o transplante autólogo tem se mostrado uma ferramenta importante na indução de uma reconstituição imunológica “imunotolerante”^{71,72}. Desde lá, já foram realizados mais de 700 transplantes em EM ao redor do mundo⁷³⁻⁹⁷. Alguns desses estudos mostraram importante sobrevida livre de progressão de mais de 5 anos^{77,95} sendo as melhoras neurológicas superiores em pacientes com o tipo surto-remissão e/ou aqueles que mostram atividade inflamatória verificada na ressonância nuclear magnética^{77,96,97}.

Em 2004, o EBMT lançou um estudo prospectivo, randomizado de fase II, O ASTIMS (*The Autologous Haematopoietic Stem Cell Transplantation trial in MS*)⁹⁸ comparando o transplante autólogo com mitoxantrona; o *end point* era o aparecimento de novas lesões na RNM (número de novas lesões em T2 * no primeiro e no segundo ano após a randomização). O estudo foi descontinuado devido às dificuldades, de recrutar pacientes, mas uma análise de 21 pacientes recrutados⁹⁹ (nove no grupo do transplante e 12 no

grupo da mitoxantrona) mostrou que o número de novas Lesões na RMN foi significativamente reduzido no grupo do transplante (79%) quando comparada ao grupo da mitoxantrona, com média de 2.5 lesões *versus* oito ($p=0.00016$). Também diminuiu a taxa de recidiva anual. Não foi encontrada diferença na taxa de progressão de incapacidade anual.

O estudo realizado nos EUA (HALT-MS), também com resultados de análise interina de 3 anos¹⁰⁰, analisou 25 pacientes com elevada atividade inflamatória refratário aos tratamentos convencionais, Com um follow-up de 186 semanas a sobrevida global livre de progressão foi de 78,4%. A sobrevida livre de progressão, e a sobrevida livres de recidiva clínica em três anos foram respectivamente de 90.9% e de 86.3%.

Estudos publicados com o maior número de casos foram do Grupo Europeu (EBMT). Inicialmente, o grupo realizou um estudo retrospectivo que mostrou que 74% dos 85 pacientes estavam livres de progressão da doença por até três anos após o transplante. Neste estudo, pacientes com forma surto remissão e secundária progressiva que tinham atividade inflamatórias, mostrou sobrevida livre de progressão de $78\% \pm 13\%$, enquanto que para aqueles com a forma primário-progressiva o resultado foi de $66\% \pm 23\%$ em três anos⁹⁵. Em 2006, a atualização desta análise já com 143 casos, com follow-up de 41,7 meses mostrou que a doença manteve-se estável ou melhorou em 63% dos casos, e agravou-se em 37% (44). Em 2010, o EBMT publicou uma revisão de todos os casos de doenças autoimunes tratadas com transplante, e analisou 345 com EM com a mortalidade relacionada a transplante de 2%, uma sobrevida global de 3 anos de 93%, e ausência de progressão da doença em 55% dos casos¹⁰².

Dados mais recentes, com quase 500 transplantes autólogos para EM na Europa, mostraram uma sobrevida global de 92% em cinco anos e sobrevida livre de progressão de 46% ¹⁰³.

Recentemente um estudo multicêntrico observacional (dados ainda não publicados) reunindo paciente do CIBMTR (*Center for international Blood and Marrow Research autoimmune disease working group*) e pelo EBMT (*European Society for Blood and Marrow Transplantation Autoimmune*

Disease working party) avaliou pacientes transplantados no período de 1995-2006. Foram avaliados 281 pacientes com um *follow-up* médio de 6.6 anos. A maioria dos pacientes tinha a forma secundária progressiva (78%). Média de EDSS previa a mobilização foi de 6.5. A sobrevida livre de progressão em cinco anos foi de 49% e a sobrevida global foi de 93%. Os fatores que afetaram a progressão de EM pós-transplante foram idade maior ou igual a 37 anos (RR:1.40, $p=0.042$), forma secundária progressiva versus a forma surto-remissão (RR 1.68, $p=0.017$) e > dois tratamentos prévios. A melhora neurológica após 12 meses do transplante foi relatado em 52% dos pacientes em surto-remissão e em 31% na forma secundária progressiva ($p=0.03$).

A mortalidade relacionada ao transplante foi alta no passado sendo que a partir dos anos 2000 baixou para 1.3% de acordo com dados do EBMT^{73, 102} provavelmente devido a troca de regimes de condicionamento mais agressivos por regimes de intensidade reduzida^{86,104}, outro fato também é devido a curva de aprendizagem de cada centro com diminuição da mortalidade¹⁰⁵.

A maioria dos pacientes no mundo foram condicionados com condicionamento BEAM (carmustina, etoposide, citarabina, melfalano e ATG (timoglobulina) , mostrando uma toxicidade aceitável com uma eficácia relativa¹⁰⁴. O uso de regime de condicionamento com ciclofosfamida e ATG foi utilizado em 21 pacientes com EM tipo surto-remissão com baixa toxicidade. Após um período de acompanhamento de 24-48 meses os pacientes não tinham agravamento da escala EDSS e 16 de 21 pacientes estavam livres de recaídas e melhorias significativas na EDSS¹⁰⁶.

Recentemente o mesmo grupo publicou dados de 145 pacientes transplantados entre 2003 e 2014¹⁰⁷ com regime não mieloablativo de condicionamento com ciclofosfamida e Alemtuzumab ou ATG. Com um *follow-up* médio de dois anos houve uma significativa melhora no escore de EDSS com média de 4.0 para 3.0 aos dois anos e de 2.5 aos quatro anos. A sobrevida livre de progressão em quatro anos foi de 87%. O grupo brasileiro também usou um regime de intensidade reduzida com ciclofosfamida, sem mortes¹⁰⁸. Os pacientes recrutados apresentavam ausência de resposta ao

tratamento padrão com sinais progressão da doença. Dois tipos de condicionamento foram utilizados: BEAM / ATG e ciclofosfamida / ATG¹⁰⁹. Neste protocolo, 41 pacientes foram transplantados. Os resultados mostraram sobrevida livre de eventos de 58,54%, e quando analisados separadamente, foi de 47% no grupo BEAM / ATG e 70% no grupo ciclofosfamida / ATG sendo estatisticamente significativo ($p = 0,288$). Houve três mortes no grupo BEAM e nenhum no grupo ciclofosfamida. Após este estudo outros pacientes foram submetidos a transplante usando ciclofosfamida / ATG de coelho como condicionamento. Um levantamento recente (dados não publicados) um total de 126 pacientes foram transplantados em duas instituições pelo Grupo Brasileiro de doenças autoimunes (Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE) e Faculdade de ciência médicas da USP de Ribeirão Preto (FMRP-USP), sendo que 91 pacientes transplantados na FMRP-USP e 35 transplantados no HIAE. Com um *follow-up* médio de 48.7 meses, 73.1% pacientes tinham forma secundária progressiva e 19% surto remissão, utilizando em 84.1% condicionamento com ciclofosfamida/ATG de coelho a sobrevida global foi de 96.8% e uma sobrevida livre de progressão de 37.0%, sendo que em paciente com idade menor ou igual a 37 anos foi de 51.9% comparado com 27.5% nos com mais de 37 anos. Quando comparando os tipos de EM na forma secundaria progressiva foi de 34.2% e na surto remissão de 62.5%. teve-se um total de 5 mortes sendo 4 delas no início do estudo em 2003 e 2004 com uso de BEAM/ATG e somente uma morte recente no grupo da ciclofosfamida devido a progressão da doença e sangramento gastrointestinal massivo em uso de anticoagulação oral.

A importância deste trabalho foi demonstrar que o condicionamento com doses elevadas de ciclofosfamida /ATG foi mais seguro do que o BEAM em nossa população, no qual mostrou uma mortalidade de 15%, que foi muito mais elevada do que aceitável para pacientes com EM. O regime de condicionamento ciclofosfamida / ATG teve apenas uma morte por progressão de doença em 2015 e não teve nenhuma relacionada a tratamento.

Os resultados do Grupo Europeu mostrou sobrevida livre de progressão de

57% para pacientes com condicionamento de intensidade reduzida e 46% e 49% para os pacientes com regime de intensidade intermediária e alta respectivamente^{94,102,104,101}; mas mais experiência é necessária para avaliar o papel dos regimes de condicionamento de intensidade reduzida bem como estudos comparativos com o tratamento padrão utilizado atualmente na EM¹⁰¹.

Os melhores resultados na remissão de doença são obtidos em pacientes com a forma surto-remissão no qual em até cinco anos após o diagnóstico, chegam a ter 70% de sobrevida livre de progressão neste grupo⁷³.

A experiência com todos os estudos sugere fortemente que o efeito do transplante ocorre principalmente em pacientes manifestações inflamatórias da EM. A eficácia e segurança do transplante em comparação com terapias convencionais padrão ainda não foi estabelecida.

Diretrizes para transplante em Esclerose múltipla

Em face aos resultados acima discutidos, e, pelo fato de precisarmos mais estudos comparando o transplante autólogo em EM com as terapia padrões vigentes, o grupo de doenças autoimunes da sociedade Brasileira de transplante de Medula óssea recomende manter as mesmas diretrizes do ultimo consenso¹¹⁰, conforme tabela 3 e 4. Mantendo o mesmo condicionamento de intensidade reduzida com uso ciclofosfamida e ATG de coelho (Ciclo 200 mg/kg + ATG 4.5 mg/kg).

Deve-se manter vigilância intensiva para as complicações no pós-transplante destacando-se principalmente febre, trombose venosa profunda, embolia pulmonar, infecções urinárias e quedas.

Recomendações do Consenso em Esclerose Múltipla

Tabela 3 - Indicações para TACTH em esclerose múltipla

Autólogo

Indicações: IIB

- Pacientes com < 60 anos, não responsivos a primeira linha de terapia padrão vigente e que tenham EDSS entre 3 e 6.
- Pacientes que apresentem atividade inflamatória nas formas:
 - surto - remissão
 - secundária progressiva com atividade inflamatória (clínica e por imagem);
 - primária progressiva com atividade inflamatória (clínica e por imagem)
- Os pacientes com a forma "maligna" de EM, que desenvolveram incapacidade grave no ano anterior;

Alogênico: não recomendado

Tabela 4 - Contra-indicações para TACTH em esclerose múltipla

- Doença avançada e sem atividade inflamatória
- EDSS > 6.0
- Insuficiência renal
- Insuficiência hepática
- Insuficiência cardíaca
- Insuficiência pulmonar
- Doenças crônicas mal controladas (DM, HAS...)
- Gravidez
- HIV positivo
- História de malignidade prévia
- Doenças Psiquiátricas

Pa
ra
as
out
ras

doenças autoimunes, incluindo LES, doença de Crohn e outras doenças

neurológicas, as indicações ainda não são consensuais e os casos devem ser avaliados individualmente e sempre que possível em vigência de estudos clínicos.

Referências bibliográficas

1. Farge D, Labopin M, Tyndall A, Fassas A, Mancardi GL, Van Laar J et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases: an observational study on 12 years' experience from the European Group for Blood and Marrow Transplantation Working Party on Autoimmune Diseases. *Haematologica* 2010; 95(2): 284-292. doi: 10.3324/haematol.2009.013458
2. 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(6): 770-790. doi: 10.1038/bmt.2011.185
3. Burt RK, Loh Y, Pearce W, Beohar N, Barr WG, Craig R et al. Clinical applications of blood-derived and marrow-derived stem cells for nonmalignant diseases. *JAMA* 2008; 299(8): 925-936. doi: 10.1001/jama.299.8.925
4. Sullivan KM, Muraro P, Tyndall A. Hematopoietic cell transplantation for autoimmune disease: updates from Europe and the United States. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010; 16(1 Suppl): S48-56. doi: 10.1016/j.bbmt.2009.10.034
5. Sun L. Stem cell transplantation: progress in Asia. *Lupus* 2010; 19(12): 1468-1473. doi: 10.1177/0961203310370051
6. Gratwohl A, Baldomero H, Gratwohl M, Aljurf M, Bouzas LF, Horowitz M et al. Quantitative and qualitative differences in use and trends of hematopoietic stem cell transplantation: a Global Observational Study. *Haematologica* 2013; 98(8): 1282-1290. doi: 10.3324/haematol.2012.076349
7. Passweg JR, Baldomero H, Peters C, Gaspar HB, Cesaro S, Dreger P et al. Hematopoietic SCT in Europe: data and trends in 2012 with special consideration of pediatric transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2014; 49(6): 744-750. doi: 10.1038/bmt.2014.55
8. Snowden JA, Pearce RM, Lee J, Kirkland K, Gilleece M, Veys P et al. Haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in severe autoimmune diseases: analysis of UK outcomes from the British Society of Blood and Marrow Transplantation (BSBMT) data registry 1997-2009. *Br J Haematol* 2012; 157(6): 742-746. doi: 10.1111/j.1365-2141.2012.09122.x
9. Pasquini MC, Voltarelli J, Atkins HL, Hamerschlak N, Zhong X, Ahn KW et al. Transplantation for autoimmune diseases in north and South America: a report of the Center for International Blood and

- Marrow Transplant Research. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012; 18(10): 1471-1478. doi: 10.1016/j.bbmt.2012.06.003
10. Burt RK, Loh Y, Cohen B, Stefoski D, Stefosky D, Balabanov R et al. Autologous non-myeloablative haemopoietic stem cell transplantation in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase I/II study. *Lancet Neurol* 2009; 8(3): 244-253. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70017-1
 11. Burt RK, Balabanov R, Voltarelli J, Barreira A, Burman J. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis--if confused or hesitant, remember: 'treat with standard immune suppressive drugs and if no inflammation, no response'. *Mult Scler* 2012; 18(6): 772-775. doi: 10.1177/1352458512442993
 12. Reston JT, Uhl S, Treadwell JR, Nash RA, Schoelles K. Autologous hematopoietic cell transplantation for multiple sclerosis: a systematic review. *Mult Scler* 2011; 17(2): 204-213. doi: 10.1177/1352458510383609
 13. Burt RK, Traynor A, Statkute L, Barr WG, Rosa R, Schroeder J et al. Nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation for systemic lupus erythematosus. *JAMA* 2006; 295(5): 527-535. doi: 10.1001/jama.295.5.527
 14. Traynor AE, Schroeder J, Rosa RM, Cheng D, Stefka J, Mujais S et al. Treatment of severe systemic lupus erythematosus with high-dose chemotherapy and haemopoietic stem-cell transplantation: a phase I study. *Lancet* 2000; 356(9231): 701-707. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02627-1
 15. Alchi B, Jayne D, Labopin M, Demin A, Sergeevicheva V, Alexander T et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for systemic lupus erythematosus: data from the European Group for Blood and Marrow Transplantation registry. *Lupus* 2013; 22(3): 245-253. doi: 10.1177/0961203312470729
 16. Marmont du Haut Champ AM. Hematopoietic stem cell transplantation for systemic lupus erythematosus. *Clin Dev Immunol* 2012; 2012: 380391. doi: 10.1155/2012/380391
 17. van Laar JM, Farge D, Tyndall A. Stem cell transplantation: a treatment option for severe systemic sclerosis? *Ann Rheum Dis* 2008; 67 Suppl 3: iii35-38. doi: 10.1136/ard.2008.098384
 18. 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): 1116-1124. doi: 10.1016/S0140-6736(12)62114-X
 19. 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. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60982-3

20. Burt RK, Milanetti F. Hematopoietic stem cell transplantation for systemic sclerosis: history and current status. *Curr Opin Rheumatol* 2011; 23(6): 519-529. doi: 10.1097/BOR.0b013e32834aa45f
21. Couri CE, Oliveira MC, Stracieri AB, Moraes DA, Pieroni F, Barros GM et al. C-peptide levels and insulin independence following autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation in newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. *JAMA* 2009; 301(15): 1573-1579. doi: 10.1001/jama.2009.470
22. Voltarelli JC, Couri CE, Stracieri AB, Oliveira MC, Moraes DA, Pieroni F et al. Autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation in newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. *JAMA* 2007; 297(14): 1568-1576. doi: 10.1001/jama.297.14.1568
23. D'Addio F, Valderrama Vasquez A, Ben Nasr M, Franek E, Zhu D, Li L et al. Autologous Nonmyeloablative Hematopoietic Stem Cell Transplantation in New-Onset Type 1 Diabetes: A Multicenter Analysis. *Diabetes* 2014. doi: 10.2337/db14-0295
24. Burt RK, Craig RM, Milanetti F, Quigley K, Gozdziaik P, Bucha J et al. Autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation in patients with severe anti-TNF refractory Crohn disease: long-term follow-up. *Blood* 2010; 116(26): 6123-6132. doi: 10.1182/blood-2010-06-292391
25. Ruiz MA, Kaiser-Junior RL, Faria MAG, Quadros LG. Remission of refractory Crohn's disease after autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2015 Mar-Apr; 37(2): 136–139.
26. Ikehara S. Bone marrow transplantation for autoimmune diseases. *Acta Haematol* 1998; 99(3): 116-132. doi: 40826
27. Ikehara S, Good RA, Nakamura T, Sekita K, Inoue S, Oo MM et al. Rationale for bone marrow transplantation in the treatment of autoimmune diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1985; 82(8): 2483-2487.
28. van Bekkum DW. Stem cell transplantation for autoimmune disorders. Preclinical experiments. *Best Pract Res Clin Haematol* 2004; 17(2): 201-222. doi: 10.1016/j.beha.2004.04.003
29. van Bekkum DW. Stem cell transplantation in experimental models of autoimmune disease. *J Clin Immunol* 2000; 20(1): 10-16.
30. Nelson JL, Torrez R, Louie FM, Choe OS, Storb R, Sullivan KM. Pre-existing autoimmune disease in patients with long-term survival after allogeneic bone marrow transplantation. *J Rheumatol Suppl* 1997; 48: 23-29.
31. Marmont AM. Stem cell transplantation for autoimmune disorders. Coincidental autoimmune disease in patients transplanted for conventional indications. *Best Pract Res Clin Haematol* 2004; 17(2): 223-232. doi: 10.1016/j.beha.2004.04.004
32. Burt RK, Traynor AE, Pope R, Schroeder J, Cohen B, Karlin KH et al. Treatment of autoimmune disease by intense immunosuppressive conditioning and autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 1998; 92(10): 3505-3514.
33. Burt RK, Cohen BA, Russell E, Spero K, Joshi A, Oyama Y et al. Hematopoietic stem cell transplantation for progressive multiple

- sclerosis: failure of a total body irradiation-based conditioning regimen to prevent disease progression in patients with high disability scores. *Blood* 2003; 102(7): 2373-2378. doi: 10.1182/blood-2003-03-0877
34. Farge D, Marolleau JP, Zohar S, Marjanovic Z, Cabane J, Mounier N 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(3): 726-739.
 35. Binks M, Passweg JR, Furst D, McSweeney P, Sullivan K, Besenthal C 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; 60(6): 577-584.
 36. Saccardi R, Kozak T, Bocelli-Tyndall C, Fassas A, Kazis A, Havrdova E et al. Autologous stem cell transplantation for progressive multiple sclerosis: update of the European Group for Blood and Marrow Transplantation autoimmune diseases working party database. *Mult Scler* 2006; 12(6): 814-823.
 37. Saccardi R, Mancardi GL, Solari A, Bosi A, Bruzzi P, Di Bartolomeo P et al. Autologous HSCT for severe progressive multiple sclerosis in a multicenter trial: impact on disease activity and quality of life. *Blood* 2005; 105(6): 2601-2607. doi: 10.1182/blood-2004-08-3205
 38. Tyndall A, Saccardi R. Haematopoietic stem cell transplantation in the treatment of severe autoimmune disease: results from phase I/II studies, prospective randomized trials and future directions. *Clin Exp Immunol* 2005; 141(1): 1-9. doi: 10.1111/j.1365-2249.2005.02806.x
 39. 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): 2490-2498. doi: 10.1001/jama.2014.6368
 40. Mancardi GL, Sormani MP, Gualandi F, Saiz A, Carreras E, Merelli E et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: a phase II trial. *Neurology* 2015; 84(10): 981-988. doi: 10.1212/WNL.0000000000001329
 41. Domsic RT, Medsger TA. Connective tissue diseases: Predicting death in SSc: planning and cooperation are needed. *Nat Rev Rheumatol* 2011; 7(11): 628-630. doi: 10.1038/nrrheum.2011.152
 42. Fransen J, Popa-Diaconu D, Hesselstrand R, Carreira P, Valentini G, Beretta L et al. Clinical prediction of 5-year survival in systemic sclerosis: validation of a simple prognostic model in EUSTAR centres. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(10): 1788-1792. doi: 10.1136/ard.2010.144360
 43. Sampaio-Barros PD, Bortoluzzo A, Marangoni RG, Rocha LF, del Rio APT, Samara AM, Yoshinari NH, Marques-Neto JF. Survival, Causes of Death, and Prognostic Factors in Systemic Sclerosis: Analysis of 947 Brazilian Patients. *J Rheumatol* 2012;39;1971-1978.
 44. Nash RA, McSweeney PA, Crofford LJ, Abidi M, Chen CS, Godwin JD, et al. High-dose immunosuppressive therapy and autologous

- hematopoietic cell transplantation for severe systemic sclerosis: long-term follow-up of the US multicenter pilot study. *Blood* 2007;110(4):1388-96.
45. Burt RK, Shah SJ, Gheorghide M, Ruderman E, Schroeder J. Hematopoietic stem cell transplantation for systemic sclerosis: if you are confused, remember: "it is a matter of the heart". *J Rheumatol* 2012; 39(2): 206-209. doi: 10.3899/jrheum.111302
 46. Burt RK, Oliveira MC, Shah SJ. Cardiac assessment before stem cell transplantation for systemic sclerosis. *JAMA* 2014; 312(17): 1803. doi: 10.1001/jama.2014.12566
 47. Moore J, Brooks P, Milliken S, Biggs J, Ma D, Handel M et al. A pilot randomized trial comparing CD34-selected versus unmanipulated hematopoietic stem cell transplantation for severe, refractory rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46(9): 2301-2309. doi: 10.1002/art.10495
 48. Nash RA, Dansey R, Storek J, Georges GE, Bowen JD, Holmberg LA et al. Epstein-Barr virus-associated posttransplantation lymphoproliferative disorder after high-dose immunosuppressive therapy and autologous CD34-selected hematopoietic stem cell transplantation for severe autoimmune diseases. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003; 9(9): 583-591.
 49. Samijn JP, te Boekhorst PA, Mondria T, van Doorn PA, Flach HZ, van der Meché FG et al. Intense T cell depletion followed by autologous bone marrow transplantation for severe multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77(1): 46-50. doi: 10.1136/jnnp.2005.063883
 50. Kohno K, Nagafuji K, Tsukamoto H, Horiuchi T, Takase K, Aoki K et al. Infectious complications in patients receiving autologous CD34-selected hematopoietic stem cell transplantation for severe autoimmune diseases. *Transpl Infect Dis* 2009; 11(4): 318-323. doi: 10.1111/j.1399-3062.2009.00401.x
 51. Carreras E, Saiz A, Marín P, Martínez C, Rovira M, Villamor N, et al. CD34+ selected autologous peripheral blood stem cell transplantation for multiple sclerosis: report of toxicity and treatment results at one year of follow-up in 15 patients. *Haematologica* 2003; 88(3): 306-314.
 52. Dubinsky AN, Burt RK, Martin R, Muraro PA. T-cell clones persisting in the circulation after autologous hematopoietic SCT are undetectable in the peripheral CD34+ selected graft. *Bone Marrow Transplant* 2010; 45(2): 325-331. doi: 10.1038/bmt.2009.139
 53. Krasulová E, Trnety M, Kozák T, Vacková B, Pohlreich D, Kemlink D et al. High-dose immunoablation with autologous haematopoietic stem cell transplantation in aggressive multiple sclerosis: a single centre 10-year experience. *Mult Scler* 2010; 16(6): 685-693. doi: 10.1177/1352458510364538
 54. Burman J, Iacobaeus E, Svenningsson A, Lycke J, Gunnarsson M, Nilsson P et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for aggressive multiple sclerosis: the Swedish experience. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014. doi: 10.1136/jnnp-2013-307207

55. Oliveira M, Labopin M, Henes J, Moore J, Del Papa N, Stanciu S et al. Does Ex Vivo CD34+ Cell Selection Change the Outcome of Systemic Sclerosis Patients Treated with Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation (AHSCT), an Adwp EBMT Study? ASH Conference 2014; 124(21).
56. Tsukamoto H, Ayano M, Miyamoto T, Niuro H, Arinobu Y, Akahoshi M et al. Comparison of CD34-selected and unmanipulated Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Systemic sclerosis: four-year follow-up results. EULAR Conference 2014; 73 (Suppl2): 96-97.
57. Henes JC, Koetter I, Horger M, Schmalzing M, Mueller K, Eick C et al. Autologous stem cell transplantation with thiotepa-based conditioning in patients with systemic sclerosis and cardiac manifestations. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53(5): 919-922. doi: 10.1093/rheumatology/ket464
58. Weiner HL. Multiple sclerosis is an inflammatory T-cell-mediated autoimmune disease. *Arch Neurol* 2004; 61:1613.
59. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2008; 372:1502.
60. Goodin DS. The epidemiology of multiple sclerosis: insights to disease pathogenesis. *Handb Clin Neurol* 2014; 122:231.
61. Nylander A, Hafler DA. Multiple sclerosis. *J Clin Invest* 2012; 122:1180.
62. Roach ES. Is multiple sclerosis an autoimmune disorder? *Arch Neurol* 2004; 61:1615. Epidemiology of multiple sclerosis. Ramagopalan SV, Sadovnick AD. *Neurol Clin*. 2011 May;29(2):207-17.
63. Ramagopalan SV, Sadovnick AD. Epidemiology of multiple sclerosis. *Neurol Clin* 2011; 29:207
64. World Health Organization. Atlas multiple sclerosis resources in the world 2008 [Internet]. Geneva: WHO; 2008 [cited 2012 Oct 19] Available from: http://www.who.int/mental_health/neurology/Atlas_MS_WEB.pdf
65. Multiple Sclerosis International Federation. Facts [Internet]. London; 2012 [cited 2012 Oct 19] Available from: http://www.msif.org/pt/quick_facts/index.html
66. Kurtzke JF. Clinical definition for multiple sclerosis treatment trials. *Ann Neurol*. 1994;36 Suppl:S73-9.
67. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP, Myers LW, Panitch HS, Rose JW, Schiffer RB, Vollmer T, Weiner LP, Wolinsky JS; Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III

ulticenter, double-blind placebo- controlled trial 1995. *Neurology*. 2001;57(12 Suppl 5):S16-24.

68. Paty DW, Li DK. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. II. MRI analysis results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. UBC MS/MRI Study Group and the IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology*. 1993;43(4):662-7. Comment in: *Neurology*. 1993;43(4):641-3.
69. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Khatri BO, Montalban X, Pelletier J, Capra R, Gallo P, Izquierdo G, Tiel-Wilck K, de Vera A, Jin J, Stites T, Wu S, Aradhye S, Kappos L; TRANSFORMS Study Group. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010;362(5):402-15. Comment in: *Curr Neuro Neurosci Rep*. 2010;10(5):333-5. *N Engl J Med*. 2010; 362(5):456-8. *N Engl J Med*. 2010;362(18):1738; author reply 1739-40. *Expert Opin Pharmacother*. 2010;11(11):1957-60; *Expert Opin Pharmacother*. 2010;11(10):1777-81. *Ann Intern Med*. 2010;152(10):JC5-6, JC5-7, JC5-8.
70. Edan G, Miller D, Clanet M, Confavreux C, Lyon-Caen O, Lubetzki C, et al. Therapeutic effect of mitoxantrone combined with methylprednisolone in multiple sclerosis: a randomised multicentre study of active disease using MRI and clinical criteria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997;62(2):112-8. Comment in: *ACP J Club*. 1997;127(1):12.
71. Nash RA, Bowen JD, McSweeney PA, Pavletic SZ, Maravilla KR, Park MS, et al. High-dose immunosuppressive therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation for severe multiple sclerosis. *Blood*. 2003;102(7):2364-72.
72. Kozák T, Havrdová E, Pit'ha J, Gregora E, Pytlík R, Maaloufová J, et al. High-dose immunosuppressive therapy with PBPC support in the treatment of poor risk multiple sclerosis. *Bone Marrow Transplant*. 2000;25(5):525-31.
73. Mancardi G, Saccardi R. Autologous haematopoietic stem-cell transplantation in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2008;7(7):626-36.
74. Breban M, Hammer RE, Richardson JA, Taurog JD. Transfer of the inflammatory disease of HLA-B27 transgenic rats by bone marrow engraftment. *J Exp Med*. 1993;178(5):1607-16.

75. de Kleer I, Vastert B, Klein M, Teklenburg G, Arkesteijn G, Yung GP, et al. Autologous stem cell transplantation for autoimmunity induces immunologic self-tolerance by reprogramming autoreactive T cells and restoring the CD4+CD25+ immune regulatory network. *Blood*. 2006;107(4):1696-702.
76. Takayama T, Nishioka Y, Lu L, Lotze MT, Tahara H, Thomson AW. Retroviral delivery of viral interleukin-10 into myeloid dendritic cells markedly inhibits their allostimulatory activity and promotes the induction of T-cell hyporesponsiveness. *Transplantation*. 1998;66(12):1567-74.
77. Herrmann MM, Gaetner S, Stadelmann C, van den Brandt J, Böske R, Budach W, et al. Tolerance induction by bone marrow transplantation in a multiple sclerosis model. *Blood*. 2005;106(5):1875-83.
78. Burt RK, Cohen B, Rose J, Petersen F, Oyama Y, Stefoski D, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2005;62(6):860-4.
79. Good RA, Verjee T. Historical and current perspectives on bone marrow transplantation for prevention and treatment of immunodeficiencies and autoimmunities. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2001;7(3):123-35.
80. Tyndall A. Successes and failures of stem cell transplantation in autoimmune diseases. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011;2011:280-4.
81. Burt RK, Cohen BA, Russell E, Spero K, Joshi A, Oyama Y et al. Hematopoietic stem cell transplantation for progressive multiple sclerosis: failure of a total body irradiation-based conditioning regimen to prevent disease progression in patients with high disability scores. *Blood*. 2003;102(7):2373-8.
82. Carreras E, Saiz A, Marín P, Martínez C, Rovira M, Villamor N, et al. CD34+ selected autologous peripheral blood stem cell transplantation for multiple sclerosis: report of toxicity and treatment results at one year of follow-up in 15 patients. *Haematologica*. 2003;88(3):306-14. Comment in: *Haematologica*. 2003;88(3):244-5.
83. Samijn JP, te Boekhorst PA, Mondria T, van Doorn PA, Flach HZ, van der Meché FG, et al. Intense T cell depletion followed by autologous bone marrow transplantation for severe multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(1):46-50.

84. Atkins H, Freedman M. Immune ablation followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of poor prognosis multiple sclerosis. *Methods Mol Biol.* 2009;549:231-46.
85. Su L, Xu J, Ji BX, Wan SG, Lu CY, Dong HQ, et al. Autologous peripheral blood stem cell transplantation for severe multiple sclerosis. *Int J Hematol.* 2006;84(3):276-81.
86. Openshaw H, Lund BT, Kashyap A, Atkinson R, Sniecinski I, Weiner LP, 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(5A):563-75.
87. Fassas A, Kimiskidis VK, Sakellari I, Kapinas K, Anagnostopoulos A, Tsimourou V, et al. Long-term results of stem cell transplantation for MS: a single-center experience. *Neurology.* 2011;76(12):1066-70.
88. Saiz A, Blanco Y, Berenguer J, Gómez-Choco M, Carreras E, Arbizu T, et al. Resultado clínico a 6 años del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos en la esclerosis múltiple. *Neurologia.* 2008;23(7):405-7.
89. Kozák T, Havrdová E, Pit'ha J, Gregora E, Pytlík R, Maaloufová J, et al. Immunoablative therapy with autologous stem cell transplantation in the treatment of poor risk multiple sclerosis. *Transplant Proc.* 2001;33(3):2179-81.
90. Kozák T, Havrdová E, Pitha J, Mayerova K, Novakova L, Trneny M, et al. Immunoablative therapy with autologous PBPC transplantation in the treatment of poor-risk multiple sclerosis[Internet]. Oral Presentation at: 34th Annual Meeting of the European Group of Blood and Marrow Transplantation; 24 th Meeting of the EBMT Nurses group; 7th Meeting of EBMT Data Management Group; Florence, Italy; 2008. *Bone Marrow Transplant.* 2008[cited 2012 Sep 26]; 41(Suppl 1):S18 [abstract]. Available from: <http://registration>.
91. Shevchenko YL, Novik AA, Kuznetsov AN, Afanasiev BV, Lisukov IA, Kozlov VA, et al. High-dose immunosuppressive therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation as a treatment option in multiple sclerosis. *Exp Hematol.* 2008;36(8):922-8.
92. Xu J, Ji BX, Su L, Dong HQ, Sun XJ, Liu CY. Clinical outcomes after autologous haematopoietic stem cell transplantation in

patients with progressive multiple sclerosis. *Chin Med J (Engl)*. 2006;119(22):1851-5.

93. Ni XS, Ouyang J, Zhu WH, Wang C, Chen B. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for progressive multiple sclerosis: report of efficacy and safety at three yr of follow up in 21 patients. *Clin Transplant*. 2006;20(4):485-9.
94. Saccardi R, Mancardi GL, Solari A, Bosi A, Bruzzi P, Di Bartolomeo P, et al. Autologous HSCT for severe progressive multiple sclerosis in a multicenter trial: impact on disease activity and quality of life. *Blood*. 2005;105(6):2601-7.
95. Krasulová E, Trneny M, Kozák T, Vacková B, Pohlreich D, Kemlink D, et al. High-dose immunoablation with autologous haematopoietic stem cell transplantation in aggressive multiple sclerosis: a single-centre 10- year experience. *Mult Scler*. 2010;16(6):685-93.
96. Mancardi GL, Murialdo A, Rossi P, Gualandi F, Martino G, Marmont A, et al. Autologous stem cell transplantation as rescue therapy in malignant forms of multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2005;11(3):367-71.
97. Fagius J, Lundgren J, Oberg G. Early highly aggressive MS successfully treated by hematopoietic stem cell transplantation. *Mult Scler*. 2009;15(2):229-37.
98. ASTIMS: Autologous Stem cell Transplantation International Multiple Sclerosis [Internet]. [cited 2012 Jan 3]. Available from: <http://www.astims.org/>
99. Mancardi et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis .A phase II trial. *Neurology* 84 March 10, 2015.
100. Nash et al. High-Dose Immunosuppressive Therapy and Autologous Hematopoietic Cell Transplantation for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (HALT-MS). A 3-Year Interim Report. *JAMA Neurol*. 2015;72(2):159-169.
doi:10.1001/jamaneurol.2014.3780
101. Saccardi R, Freedman MS, Sormani MP, Atkins H, Farge D, Griffith LM, et al. A prospective, randomized, controlled trial of autologous haematopoietic stem cell transplantation for aggressive multiple sclerosis: a position paper. *Mult Scler*. 2012;18(6):825-34.
Comment in: *Mult Scler*. 2012;18(6):772-5.

102. Farge D, Lapobin M, Tyndall A, Fassas A, Mancardi GL, Van Laar J, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases: an observational study on 12 years' experience from the European Group for Blood and Marrow Transplantation Working Party on Autoimmune Disease. *Haematologica*. 2010;95(2):284-92. Comment in: *Haematologica*. 2010;95(2):185-8.
103. 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(6):770-90.
104. Saccardi R, Kozak T, Bocelli-Tyndall C, Fassas A, Kazis A, Havrdova E, et al. Autologous stem cell transplantation for progressive multiple sclerosis: update of the European Group for Blood and Marrow Transplantation autoimmune diseases working party database. *Mult Scler*. 2006;12(6):814-23.
105. Pasquini MC, Voltarelli J, Atkins HL, Hamerschlak N, Zhong X, Ahn KW, et al. Transplantation for autoimmune disease in north and South America: a report of the center for international blood and marrow transplant research. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012;18(10):1471-8.
106. Burt RK, Loh Y, Cohen B, Stefoski D, Balabanov R, Katsamakis G, et al. Autologous non-myeloablative haemopoietic stem cell transplantation in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase I/II study. *Lancet Neurol*. 2009;8(3):244-53. Erratum in: *Lancet Neurol*. 2009;8(4):309. Stefoski, Dusan [corrected to Stefoski, Dusan]. Comment in: *Lancet Neurol*. 2009;8(3):219-21; *Nat Rev Neurol*. 2009;5(6):300-2.
107. Burt et al. Association of Nonmyeloablative Hematopoietic Stem Cell Transplantation With Neurological Disability in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *JAMA* January 20, 2015 Volume 313, Number 3
108. Hamerschlak N, Rodrigues M, Moraes DA, Oliveira MC, Stracieri AB, Pieroni F, et al. Brazilian experience with two conditioning regimens in patients with multiple sclerosis: BEAM/horse ATG and CY/rabbit ATG. *Bone Marrow Transplant*. 2010;45(2):239-48.
109. Carrá A, Macías-Islas MÁ, Gabbai AA, Correale J, Bolaña C, Sotelo ED, et al. Optimizing outcomes in multiple sclerosis: consensus

guidelines for the diagnosis and treatment of multiple sclerosis in Latin America. Ther Adv Neurol Disord. 2011;4(6):349-60.

110. Rodrigues M C et al. Guidelines of the Brazilian Society of Bone Marrow Transplantation on hematopoietic stem cell transplantation as a treatment for the autoimmune diseases systemic sclerosis and multiple sclerosis Rev Bras Hematol Hemoter. 2013;35(2):134-43