

**VILNIAUS UNIVERSITETAS  
MEDICINOS FAKULTETAS**

Baigiamasis darbas

**Ligos eiga po autologinės kamieninių ląstelių transplantacijos pacientų sergančių sisteminė  
skleroze  
Outcomes After Autologous Stem Cell Transplantation in Patients with Systemic Sclerosis**

Studentas/ė (vardas, pavardė), grupė: **Paulius Bernotas** VI kursas, 3 gr.

Katedra/ Klinika kurioje ruošiamas ir ginamas darbas **Klinikinės medicinos  
instituto Reumatologijos, ortopedijos - traumatologijos ir rekonstrukcinės chirurgijos  
klinika**

Darbo vadovas

Doc. dr. Rita Rugienė

(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

Konsultantas (jei yra)

\_\_\_\_\_  
(pareigos, vardas, pavardė)

Katedros arba Klinikos vadovas

prof. (HP) dr. Irena Butrimienė

(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

2022-05-20

Studento elektroninio pašto adresas paulius.bernotas@mf.stud.vu.lt

## SANTRAUKA

Sisteminė sklerozė – sisteminė autoimuninė liga, kuri pasireiškia įvairaus laipsnio odos ir vidaus organų pažeidimais, kartais net sukianti varginančius simptomus ir gyvybei pavojingą organų nepakankamumą. Tam tikrais atvejais sunkia ir greitai progresuojančia ligos forma sergantiems pacientams atsakas į pirmos eilės gydymą imunomoduliaciniais vaistais yra nepakankamas.

Tokiu atveju siūloma autologinė hematopoetinių kamieninių ląstelių transplantacija. Ši procedūra yra inovatyvus, klinikiniais tyrimais patvirtintas sisteminės sklerozės gydymo metodas, kuris sumažina mirties riziką, gerina ilgalaikę plaučių, širdies funkciją, bendrą klinikinę būklę bei užtikrina geresnę gyvenimo kokybę. Tačiau, kadangi tokia terapijos priemonė yra naudojama retai, šiuo metu nėra konkrečių duomenų, nurodančių, kokiems pacientams ji yra taikytina ir kokie transplantacijos kondicionavimo, ląstelių paruošimo režimai bei komplikacijų prevencijos priemonės turi būti naudojamos sisteminės sklerozės gydymo atveju. Be to, šis gydymo metodas yra sudėtingas, kadangi jis siejamas su padidinta kardiologinių, pulmonologinių, infekcinių, autoimuninių, onkologinių bei kitų komplikacijų išsivystymo rizika ir reikalauja specifinio pasiruošimo bei ilgalaikės paciento priežiūros potransplantaciniu laikotarpiu. Šiame darbe aprašomas klinikinis atvejis paciento, kuriam dėl pataloginių odos pokyčių, sunkėjančio dusulio, prastėjančios plaučių funkcijos bei kompiuterinėje tomografijoje matomų fibrozinų pakitimų, nepasiteisinus pirminiam gydymui buvo atlikta autologinė hematopoetinių kamieninių ląstelių transplantacija. Ši procedūra praėjo be sunkių komplikacijų, o po gydymo buvo stebimas ryškus odos ir plaučių būklės pagerėjimas, kuris ilgą laiką išliko stabilus. Taip pat, šiame darbe pristatomos sisteminės sklerozės gydymo autologine hematopoetinių kamieninių ląstelių transplantacija išeitys bei aptariama, kaip jos priklauso nuo paciento būklės prieš transplantaciją, taikomų pasiruošimo procedūrai ir imunosupresijos protokolų bei pacientų priežiūros ilgalaikio stebėjimo laikotarpiu.

**Raktažodžiai:** Sisteminė sklerozė, autologinė hematopoetinių kamieninių ląstelių transplantacija, ilgalaikis stebėjimas, intersticinė plaučių liga.

## ĮVADAS

Sisteminė sklerozė (SS) yra reta sisteminė autoimuninė liga, kuri pasižymi odos ir įvairių vidaus organų fibroze bei vaskulopatija (1). Šios ligos sunkumas bei aktyvumas tarp skirtingų pacientų yra įvairus. Pagal klinikinę ligos išraišką SS klasifikuojama į ribotą odos pažeidimo bei difuzinę

(ir kitus organus paveikiančią) formą, tačiau net ir pacientams, sergantiems to pačio tipo SS, organų pažeidimo laipsnis bei ligos eiga gali būti visiškai skirtingi (2). Gyvenimo kokybės bei išgyvenamumo rodikliai priklauso ne tik nuo pažeidimų, nustatytų diagnozės metu, bet ir tolimesnės klinikinės eigos (2,3). Ši liga pasižymi vienu didžiausių perteklinio mirštamumo rodiklių Lietuvoje lyginant su kitomis reumatologinėmis ligomis (4). Panašios tendencijos matomos ir kitose Europos šalyse (5–7). Mirštamumas nuo SS yra ypatingai didelis, kai sergama difuzine SS forma bei esant ryškiam ligos sukeltam funkciniam bei struktūriniam plaučių pažeidimui (3,8).

Šios ligos patogenezė nėra pilnai žinoma, tačiau manoma, kad ją sukelia multietiotologinės kilmės procesai, kuriuos lemia tiek ir tam tikras genetinis polinkis (9), tiek ir aplinkos veiksniai, tokie kaip rūkymas, ilgalaikis kontaktas su silikonu, sintetiniais tirpikliais bei įvairių medikamentų vartojimas (9,10). Šių veiksnių sąveika lemia patologinius kraujagyslinio tinklo pokyčius, tokius kaip endotelio pažeidimas, angiogenezės sutrikimus, intimos proliferaciją bei kraujagyslių restruktūrizaciją (9). Tuo pačiu metu perteklinai skatinama aktyvių T ir B limfocitų, monocitų bei uždegiminių veiksnių ir autoantikūnų raiška, tačiau slopinama reguliacinių T limfocitų veikla bei priešuždegiminių veiksnių sintezė (9). Šie procesai kartu sukelia perteklinę fibroblastų aktyvaciją ir ligai būdingą fibrozę (9).

Įprastai SS gydoma imunosupresoriais/imunomodulatoriais bei vazodilatatoriais. Taip pat, priklausomai nuo pažeistų organų, skiriama specifinė-simptominė terapija (11). Be to, šiuo metu tiriami įvairūs fibrozę slopinantys bei biologiniai ligą modifikuojantys vaistai, kurie klinikiniais tyrimais patvirtinti kaip efektyvūs tais atvejais, kai nepasiteisina pirminis gydymas (12). Deja, kai kuriems pacientams su sunkia, sistemiškai aktyvia ir greitai progresuojančia ligos eiga šie gydymo metodai yra nepakankami (12). Todėl, nuo 1990-ųjų po paskelbtų pavienių atvejų, kai gydant pacientus sergančius hematologinėmis ligomis buvo stebima autoimuninės ligos eigos regresija, buvo pradėti eksperimentai su gyvūnų modeliais, o vėliau ir klinikiniai tyrimai SS gydymui taikant autologinę hematopoetinių kamieninių ląstelių transplantaciją (AHKLT) (13). Šios terapijos principas pagrįstas autoreaktyvaus imuninio atsako slopinimu arba naikinimu mieloablacija ir hematopoetinių kamieninių ląstelių (HKL) infuzija, kuri turėtų skatinti imuninės sistemos persitvarkymą į nesukeliančią autoimuninių reiškinių (14).

AHKLT kaip įrodymais pagrįstą sunkios sparčiai progresuojančios sisteminės sklerozės gydymo metodą pripažino Europos kaulų čiulpų transplantacijos grupė (EBMT) (15), Europos lyga prieš

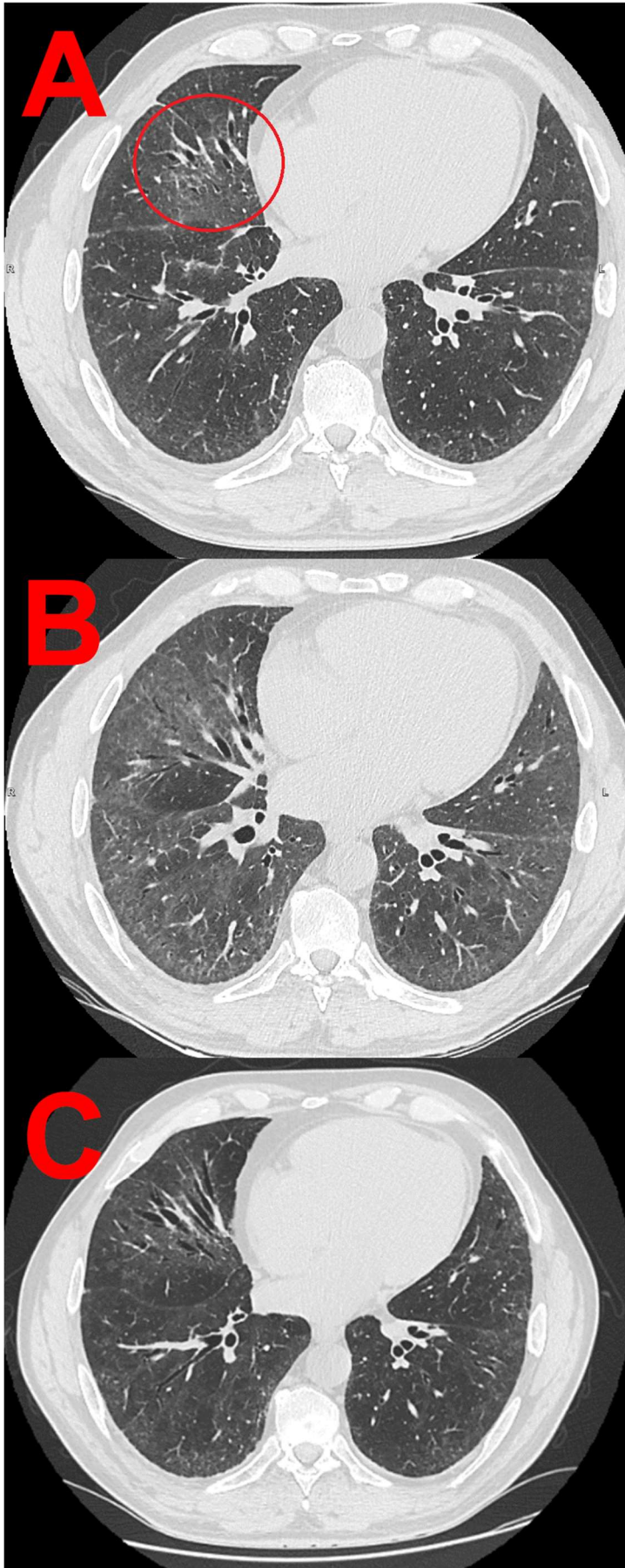
reumatizmą (EULAR) (11) bei Amerikos kraujo ir kaulų čiulpu transplantacijos draugija (ASBMT) (16).

Pagal 2017 metų atnaujintas EULAR SS gydymo rekomendacijas AHKLT siūloma tiems pacientams, kurie serga greitai progresuojančia SS su ligos sukeltais organų pažeidimo požymiais, įvertinus paciento būklę bei procedūros keliamą riziką (11). Tačiau, ši terapija yra sudėtinga, neretai sukelianti sunkias komplikacijas, o esant net ir nežymiam organų nepakankamumu ji gali būti pavojinga gyvybei (17). Šiuo metu nėra vieningai sutarto pacientų ilgalaikio stebėjimo protokolo, kuriame būtų numatyta, kaip išvengti nepageidaujamų gydymo sukeltų poveikių ir užtikrinti ligos recidyvo prevenciją. Šiame darbe bus pristatomas paciento, sergančio SS ir gydyto AHKLT, klinikinis atvejis ir literatūros apžvalga apie ligos išėitis ir jų gerinimo galimybes po transplantacijos.

**Darbo tikslas:** Išanalizuoti autologine hematopoetinių kamieninių ląstelių transplantacija gydyto sisteminė skleroze sergančio paciento klinikinį atvejį bei apžvelgti transplantacijos procesą bei išėitis aprašančias publikacijas ir rekomendacijas, atsižvelgiant į praktinius gydymo ir ilgalaikės priežiūros aspektus.

## **KLINIKINIO ATVEJO APRAŠYMAS**

57 metų pacientas 2017 m. vasarį dėl pirštų mėlynavimo, tinimo ir tirpimo kreipėsi į reumatologus - konsultacijos metu nustatyta nepatikslinkta sisteminė jungiamojo audinio liga. 2017 m. balandį atsirado dusulys, kuris progresavo ir 2018 m. sausį dėl šios priežasties pacientas buvo hospitalizuotas į VULSK Pulmonologijos ir alergologijos skyrių. Čia buvo padarytas plaučių funkcijos tyrimas, kuris parodė lengvo laipsnio dujų difuzijos sutrikimą: forsuota gyvybinė plaučių talpa (FVC) - 70% (norma: >80%), plaučių difuzinė geba (DLCO) - 72% (norma >75%). Taip pat buvo atliktas krūtinės kompiuterinės tomografijos tyrimas (1 Paveikslas, A) – stebimas abiejų pusių plaučių apatinių skilčių, ypač bazinių segmentų, apimties sumažėjimas, matinio stiklo zonos bei cilindrinės bronhektazės. Remiantis šiais duomenimis buvo nustatyta intersticinė plaučių liga (IPL). Įtariant, jog ši liga susijusi su sisteminė jungiamojo audinio patologija, buvo nuspręsta hospitalizuoti pacientą VULSK Reumatologijos skyriuje. Atvykus pacientas skundėsi rankos pirštų mėlynavimu, tirpimu, tinimu, ribojančiu judesius, pėdų tirpimu ir šalimu bei pečių aptirpimu naktį.



1 Paveikslas. **Krūtinės ąastos kompiuterinė tomografija. (A) – 2018 m. sausį atliktas tyrimas.** Vaizde matomas plaučių oringumo sumažėjimas - matinio stiklo zona pažymėta raudonu apskritimu.

**(B) - 2019 m. balandį atliktas tyrimas.** Lyginant su ankstesniu vaizdu matomas ryškesnis oringumo sumažėjimas, periferijoje matomos daugybinės neryškių ribų įvairaus intensyvumo matinio stiklo zonos.

**(C) – 2021 m. spalį atliktas tyrimas.** Lyginant su ankstesniu vaizdu matomos mažiau intensyvios matinio stiklo zonos.

Atlikto imunologinio kraujo tyrimo metu rastas teigiamas antinuklearinių antikūnų titras (1:200) bei aptikti SS nespecifiški, bet kartais šios ligos eigoje aptinkami antikūnai: anti-SS-A, anti-Ro52 bei anti-PM-Scl. Kapiliaroskopinio nagų guolių tyrimo metu buvo stebimas SS būdingas kapiliaroskopinis vaizdas: sumažėjęs kapiliarų tankis, stebima

kapiliarų ramifikacija, prasiplėtę kilpos, pavienės kraujosruvos (3 Paveikslas, A). Stemplės rentgenoskopijoje buvo matomas gastroezofaginis refluksas.

Atsižvelgiant į Raynaud sindromo bei sklerodaktilijos požymius, imunologinių tyrimų rezultatus bei vaizdiniais tyrimais patvirtintą ezofagopatiją bei intersticinę plaučių ligą buvo nustatyta sisteminės sklerozės diagnozė. Pacientui paskirtas gydymas metotreksatu, metilprednizolonu ir nifedipinu. Dėl didelės plautinės hipertenzijos rizikos pacientui buvo atlikta echokardiografija, kurios metu nustatyti minimalūs šios ligos požymiai. Po 9 mėnesių atliktas pakartotinis kompiuterinės tomografijos tyrimas ypatingų pokyčių IPL atžvilgiu neparodė.

2019 m. vasarį pacientas dėl pykinimo nutraukė metotreksato vartojimą. 2019 m. balandį blogėjant klinikinei būklei pacientas buvo vėl hospitalizuotas. Nustatytas plaučių funkcijos blogėjimas – DLCO rodiklis sumažėjo iki 49%. Krūtinės kompiuterinės tomografijos vaizduose buvo stebima tolimesnė IPL sukelta plaučių pažaida (1 Paveikslas, B) – matomas kiek labiau netolygus plaučių oringumas, intensyvesnės ir labiau paplitusios matinio stiklo zonos, tarpuplaučio limfadenopatija. Dėl šių blogėjančių parametrų buvo nuspręsta, jog pacientui tikslinga atlikti AHKLT, tad jis buvo nukreiptas hematologo konsultacijai dėl galimybės ją atlikti įvertinimo.

### **Paciento įvertinimas ir transplantacijos procedūra**

Prieš transplantaciją buvo atliktas detalus paciento ištyrimas:

- Anamnezė ir klinikinis ištyrimas: nustatyti prieš tai minėti odos pakitimai, hemodinamikos rodikliai normos ribose.
- Kraujo tyrimas: Saikinga neutrofilinė leukocitozė -  $10,25 \times 10^9/l$  leukocitų (norma:  $4,0-9,8 \times 10^9/l$ ) iš kurių  $8,50 \times 10^9/l$  – neutrofilai (norma:  $1,5-6,0 \times 10^9/l$ ), bei nežymus C reaktyvaus baltymo padidėjimas -  $8,09 \text{ mg/l}$  (norma:  $\leq 5 \text{ mg/l}$ ). Kepenų pažeidimo ir inkstų funkcijos rodikliai, elektrolitų koncentracijos normos ribose.
- Bendras šlapimo tyrimas: rodikliai normos ribose.
- Mikrobiologinis išmatų tyrimas: infekcijų sukėlėjo nerasta.
- Molekuliniai citomegalo viruso (CMV), Epstein-Barr viruso tyrimai – aptikta CMV kopijų.

- Elektrokardiograma: Ritmas sinusinis. Prailgėję intervalai: QT-508 ms (norma:  $\leq 440$  ms), QRS=113 ms (norma: 60-100 ms). Kairiojo skilvelio hipertrofija. Dešinės Hiso pluošto kojų blokada.
- Krūtinės ląstos rentgenografija – bazalinių plaučių segmentų fibroziniai pakitimai, infekcijos židinių nerasta.
- Echokardioskopija – kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija:  $>52\%$  (norma:  $>50\%$ ), plaučių arterijos rezistencijos padidėjimas ties klinikinio reikšmingumo riba.
- Otorinolaringologo, odontologo konsultacijos, urogenitalinės sistemos ultragarsinis tyrimas – ūmios infekcijos ženklų nerasta.

Neradus kontraindikacijų, 2019 m. birželį pacientas buvo hospitalizuotas Kaulų čiulpų transplantacijos skyriuje, kur buvo pradėtas pasiruošimas transplantacijai - HKL mobilizacija ciklofosfamidą ( $2\text{g}/\text{m}^2$ ) bei granulocitų kolonijas stimuliuojančiu faktoriu (G-CSF) ( $10\text{mg}/\text{kg}$ ) ir periferinio kraujo ląstelių aferezė. Atlikus CD34+ ląstelių atranką buvo surinktas pakankamas jų kiekis transplantacijai. Uroprotekcijai buvo naudojama Mesna, taikytas angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorius (AKFI) lizinoprilis, diuretikai, kristaloidų infuzijos bei kiti vaistai. Kondicionavimas buvo atliktas skiriant didelę ciklofosfamido dozę bei antitimocitų globuliną (ATG).

Ankstyvu potransplantaciniu laikotarpiu stebėtos kelios komplikacijos:

- 1) febrili neutropenija, kuri buvo gydyta empirine antibiotikoterapija tazocinu ir amikacinu, kurie po pasėlio rezultato vėliau pakeisti į ceftazidimą ir avibaktamą;
- 2) citokinų išskyrimo sindromas, gydytas intravenine  $10\text{mg}$  deksametazono bei  $8\text{mg}/\text{kg}$  tocilizumabo infuzija;
- 3) anemija bei trombocitopenija, gydyta kraujo komponentų infuzijomis;
- 4) elektrolitų disbalansas vyraujant hiponatremijai ir hipokalemijai;
- 5) skysčių retencija, gydyta diuretikais.

Po 20 dienų nuo transplantacijos šioms būklėms stabilizavus pacientas buvo išrašytas tolimesniam ambulatoriniam gydymui į namus. Namuose paskirtas medikamentinis gydymas biseptoliu 6 mėnesius ir valacicloviru mėnesį, revakcinacija pagal planą, skirtą pacientams po AHKLT bei rekomenduota vengti susibūrimo vietų.

### **Ilgalaikis paciento stebėjimas**

Po transplantacijos pacientas iki 2020 m. vasario kas mėnesį atvykdavo pakartotinėms hematologo konsultacijoms. Trečią mėnesį po transplantacijos vienintelis paciento nusiskundimas buvo dažnas šlapinimasis, o atlikti infekcinių ligų bei biocheminiai kraujo tyrimai specifinės patologijos be normocitinės normochrominės anemijos bei nežymios monocitozės neparodė. Po dar 3 mėnesių hematologui nustatčius, jog paciento būklė ir laboratoriniai kraujo rodikliai yra patenkinami, buvo nuspręsta tolimesnę paciento priežiūrą paskirti reumatologams. Pacientas buvo hospitalizuotas į Reumatologijos skyrių plačiam ištyrimui, kurio metu paciento būklė buvo stabili, patikrinimo metu buvo matomas daugiapusiškas būklės pagerėjimas: sumažėjo silpnumas, dusulys, padidėjo fizinio krūvio tolerancija, sumažėjo veido, plaštakų, pėdų odos induracija. Tačiau pacientą pradėjo kamuoti kojų, rankų tirpimas, pečių sąnarių skausmai ir judesių ribotumas. Pečių rentgenogramos bei ultragarsinio tyrimų metu rasti tik neženkliūs degeneraciniai pakitimai bei kairio peties antdyglinio raumens sausgyslės tendinopatija. Elektroneurografijos tyrimo metu nustatyta sensorinė kojų neuropatija. Plaučių funkcijos tyrime buvo matoma teigiama dinamika (FVC 77%, DLCO 60%), o atliekant viso kūno kompiuterinės tomografijos tyrimą buvo matoma matinio stiklo zonų regresija bei krūtinės limfmazgių sumažėjimas. Šio tyrimo metu taip pat kepenyse rasti pakankamai dideli (didžiausias 33x38 mm), kontrastinę medžiagą kaupiantys židiniai, tačiau, atlikus vieno iš židinių biopsija paimtuose bioptatuose histologinio tyrimo metu buvo aptikti tik uždegiminio pseudonaviko bei reaktyvaus



2 Paveikslas. Kairėje (A) – prieš transplantaciją stebimas kapiliarų tankio sumažėjimas, netolygus išsidėstymas, kapiliarų kilpos prasiplėtę, pavienės kraujosruvos. Dešinėje (B) – po transplantacijos kapiliarų tankis pakankamas, kraujosruvų, kitų pataloginių struktūrinių pokyčių nėra.



hepatito požymiai. Atlikti ezofagogastroduodenoskopijos bei kolonoskopijos tyrimai - be ypatingų pakitimų.

Iki kitos hospitalizacijos Reumatologijos skyriuje pacientas kelis kartus kreipėsi į gydytojus: 2020 m. rugsėjį jis susirgo lengvos formos pneumonija. 2021 m. birželį buvo sėdimąjo nervo neuralgijos epizodas. 2020 m. spalį buvo atliktas pakartotinis būklės įvertinimas, kurio metu pacientas skundėsi tais pačiais galūnių skausmais ir tirpimais, papildomai paminėdamas kelių sąstingį ir sėdmenų skausmą ilgiau sėdint, tačiau ligos progresavimo požymių stebėta nebuvo. 2021 m. spalį pakartotinio vizito metu paciento būklė lyginant su buvusia nepasikeitė – išliko pavienės teleangiektazijos, nestipri skruostų srities, pirštų induracija, fleksinės kontraktūros, nagų trofikos pokyčiai (2 paveikslas). Taip pat, atliktame pakartotiniame kapiliaroskopiniame tyrime (3 paveikslas, B) stebima vaskulopatijos pažeidimo regresija – kraujagyslių tankis buvo pakankamas, kraujosruvų, kitų pataloginių struktūrinių pokyčių nebuvo aptikta. Atliktame krūtinės ląstos kompiuterinės tomografijos tyrime buvo matoma ryški plaučių struktūrinių pokyčių regresija (1 paveikslas, C) – nors plaučių oringumas ir toliau išliko netolygus, lyginant su ankstesnių tyrimų vaizdais stebėtos matinio stiklo zonos abipus plaučiuose buvo mažiau



**3 Paveikslas. Kairėje – nežymūs veido pokyčiai: suplonėjusios lūpos, išsilyginusios veido raukšlės, dešinėje – stebima difuziškai paburkusi plaštakų pirštų oda, IV piršto dešinėje fleksinė kontraktūra.**

išreikštos, sumažėjo tarpuplaučio limfadenopatija. Pacientui buvo rekomenduotas tolimesnis palaikomasis gydymas nifedipinu.

## **APTARIMAS**

Šiame darbe aprašytas sėkmingo SS gydymo AHKLT pavyzdys – pacientui, sergančiam sunkia ligos forma, buvo pasiekta ilgalaikė remisija be sudėtingesnių procedūros sukeltų padarinių. Pagrindinių iššūkių, sietini su SS gydymu AHKLT, yra pacientų atranka, su transplantacija susijusių procedūrų atlikimas ir, svarbiausia, ilgalaikė priežiūra po transplantacijos. Nors SS sergančių pacientų gydymas AHKLT įvairiuose specializuotuose centruose jau yra taikomas ilgą laiką, šiuo metu nėra konkrečių algoritmų, nurodančių, kokios pacientų grupės reikalauja specifinio stebėjimo, kaip dažnai reikėtų sekti pacientus po AHKLT ir kokių antrinių sutrikimų reikia tikėtis tiek dėl AHKLT sukeltų padarinių, tiek dėl pačios SS recidyvų.

Šiuo metu AHKLT laikoma efektyviu ir saugiu gydymo metodu – Nyderlanduose buvo vykdomas retrospektyvinis tyrimas, kuriame buvo analizuojama visų šalyje AHKLT gydytų SS sergančių pacientų (n=92) potransplantacinė eiga: per visą tiriamąjį laikotarpį 4 mirė dėl SS progresijos, o 10 pacientų mirė dėl gydymo sukeltų komplikacijų iš kurių 6 buvo susijusios su vidaus organų nepakankamumu. Analizuojant šiuos duomenimis buvo prognozuojama, jog 15 metų po transplantacijos 66% pacientų išgyvena be plaučių, širdies ar inkstų nepakankamumo atveju, siejamų su gydymo sukeltu pažeidimu (18). Didesnės mirties bei organų nepakankamumo rizikos veiksniai buvo vyriška lytis, vyresnis amžius bei prastesnė širdies funkcija (18).

AHKLT įrodyta kaip potenciali gydymo priemonė ne tik sergantiems ūmia, greitai progresuojančia difuzine SS forma – randomizuotas klinikinis tyrimas parodė, jog, vertinant plaučių funkciją bei gyvenimo kokybę, gydymas AHKLT yra pranašesnis už gydymą ciklofosfamidu ir tuo atveju, kai plaučių pažeidimas yra aptinkamas sergantiems ribota odos SS (19). Taip pat, nors siūloma AHKLT atlikti tik tuo atveju, kai nuo simptomų pradžios yra praėję ne daugiau 5 metų (17), aprašytas atvejis, kai ši terapija buvo panaudota gydant ilgą laiką stabiliai progresuojančią, gydymui ciklofosfamidu rezistentišką difuzinę SS. Nepaisant 7 metų trunkančios simptomatikos, atlikus AHKLT buvo suvaldytas pacientę kamavęs dusulys bei disfagija, nebereikėjo imunosupresinio gydymo. Šis būklės pagėrėjimas buvo stebimas ir praėjus 5 metams nuo transplantacijos (20).

## **Pacientų atranka**

Potransplantacinę SS eigą stipriai nulemia pacientų atranka, kadangi nuo jos priklauso ne tik ar procedūra yra išvis taikytina, bet ir potransplantacinis stebėjimas. Istoriškai dėl patirties gydant onkologiniais pacientais AHKLT atranka buvo griežta, buvo vengiama šią terapiją taikyti atvejais, kai pacientams aptinkamas sunkus organų pažeidimas, tačiau autoimuninių ligų, ypač SS, sukelti organų pažeidimai tapo būtent ta priežastimi, kodėl ir nuspręsta taikyti šį gydymo metodą (21). Visgi, kadangi SS pacientams, sergantiems širdies, plaučių ir inkstų ligomis, paruošimas transplantacijai yra pavojingas, šiuo metu klinikinėje praktikoje taikomose EBMT rekomendacijose minimas labai platus kontraindikacijų AHKLT sąrašas ((17), Lentelė 1). Viena iš pagrindinių AHKLT kontraindikacijų yra sutrikusi širdies funkcija, kadangi prieš šią transplantaciją atliekant HKL mobilizaciją skiriamos didelės dozės ciklofosfamido, kuris pasižymi nuo dozės priklausomu kardiotoksiškumu (17). Nors šiuo nagrinėtu atveju rekomenduojami invaziniai plaučių arterijos kraujospūdžio matavimai su krūvio mėginiu nebuvo atlikti, atsižvelgiant į klinikinę paciento būklę, širdies echoskopijos duomenis bei kitus diagnostinius tyrimus, sunkaus širdies sutrikimo nenustatyta.

## **CD34+ ląstelių atranka**

Kitas svarbus AHKLT aspektas, nuo kurio priklauso klinikinės išeitys, yra CD34+ atranka. Šis metodas pagrįstas tuo, jog tarp aferezės būdu surinktų ląstelių CD34 paviršiaus žymens išraiška pasižymi kamieninės, o ne subrendusios imunokompetetingos ląstelės (tokios kaip T ar B limfocitai), tad atrenkant būtent jas išvengiama autoreaktyvių limfocitų grąžinimo į paciento kraujotaką (22). Nors CD34+ HKL atranka autoimuninių ligų gydymo atveju yra taikoma daugumoje gydymo centrų, EBMT tarptautinio klinikinių centrų registro surinkti duomenys nerodo šios atrankos privalumų gydymo išeitims autoimuninių ligų kontekste (23). Taip pat, ši procedūra reikalauja papildomų išlaidų. Vis dėl to, ląstelių atrankos visiškai atsisakyti nesiūloma, kadangi kai kurių ligų atveju ji galėtų išlikti aktuali (23). Retrospektyvinė multicentrinė duomenų analizė parodė, kad CD34+ ląstelių transplantacija *ex vivo* SS atveju nelemia geresnio bendro išgyvenamumo ar mažesnės progresijos bei recidyvo rizikos lyginant su neatrinktų hematopoetinių kamieninių ląstelių infuzija (24). Šio tyrimo metu net kitaip nei tikėtasi buvo stebima tendencija, jog pacientams, kurių kamieninėms ląstelėms nebuvo taikyta CD34+ atranka, per visą stebėjimo laikotarpį liga progresuodavo netgi lėčiau, o remisiją pasiekusiems pacientams

SS recidyvuodavo vėliau nei tiems, kuriems buvo transplantuotos CD34+ atrinktos ląstelės.

1 lentelė

Sisteminės sklerozės gydymo AHKLT kontraindikacijos
<b>Kardiologinės</b>
LVEF <45% mPAP >25 mmHg arba PASP >40 mmHg ramybėje mPAP >30 mmHg arba PASP >45 mmHg po krūvio mėginio infuzoterapija Konstrikcinis perikarditas Širdies tamponada Reikšminga aterosklerozinė liga Negydytos/refrakteriškos aritmijos Diastolinis tarpškievelinės pertvaros suplonėjimas (D ženklas) arba judesio sutrikimas ankstyvoje diastolėje (angl. septal bounce).
<b>Pulmonologinės</b>
FVC <65% DLCO <40% Pastaba: Esant geriems kardiologinės būklės įvertinimo rezultatams (EKG, Širdies MRT, kateterizacijai su infuzoterapija) kandidatais gali būti laikomi ir su mažesnėmis FVC ir DLCO vertėmis
<b>Nefrologinės</b>
GFG <40 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> Skleroderminė inkstų krizė, įvykusi per pastaruosius 6 mėnesius. Pastaba: Kandidatais gali būti laikomi pacientai, kurių kraujospūdis gerai kontroliuojamas nepaisant inkstų patologijos. Tokiu atveju po kiekvienos ciklofosfamido infuzijos atliekama dializė.
<b>Kitos</b>
>65 metų amžius Nėštumas Aktyvi infekcija (ŽIV, HTLV-1/2, HBV, HBC) Onkologinės ar hematologinės būklės, kurių metu AHKLT kontraindikuotina Kepenų patologija (kepenų fermentų ar bilirubino kiekis dukart virš viršutinių normos ribų, sintetinės funkcijos sutrikimas, cirozė)
EBMT atrankos kriterijai (adaptuota pagal Farge et al. (17)). <i>LVEF – Kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija (left ventricular ejection fraction), mPAP – vidutinis plaučių arterijos kraujospūdis (mean pulmonary arterial pressure), PASP – sistolinis plaučių arterijos kraujospūdis (pulmonary arterial systolic pressure), FVC – forsutuota gyvybinė plaučių talpa (forced vital capacity), DLCO - plaučių difuzinė geba (lung diffusing capacity), EKG - elektrokardiograma, MRT – magnetinio rezonanso tyrimas, GFG – glomerulų filtracijos greitis, ŽIV – žmogaus imunodeficitu virusas, ŽTLV - žmogaus T-limfotropinis virusas, HBV – hepatito B virusas, HBC - hepatito C virusas, AHKLT - autologine hematopoetinių kamieninių ląstelių transplantacija.</i>

Viena iš galimų ši reiškinį paaiškinančių hipotezių būtų tai, jog šios atrankos metu atsikratoma ne tik autoreaktyvių, bet ir reguliacinių T limfocitų ar kitų imuninio atsako elementų, kurie sąlygoja AHKLT sukeltą imunomoduliacinį poveikį, tačiau tai reikėtų patvirtinti atliekant platesnius tyrimus (24). Visgi, lyginamasis tyrimas, kurio metu buvo stebėti SS pacientai 8 metus po transplantacijos, parodė, jog pagerėję odos būklės ir plaučių funkcijos rodikliai taikant CD34+ atranką geresni išlieka ilgesnį laikotarpį (25).

## **Transplantacijos poveikis skirtingoms organų sistemoms**

### ***Širdies būklė***

Kai kuriais atvejais net atlikus nuodugnią pacientų atranką, susiduriama su atvejais, kai dėl ūmaus šalutinio vaistų poveikio širdies funkcijai pacientai miršta (26). Dėl šios priežasties diskutuojama, ar gairėse nusistovėjusių ciklofosfamido dozių nereikėtų mažinti arba frakcionuoti (26). Be to, siekiama surasti kitų kondicionavimo transplantacijai režimų. Vienas pavyzdžių – modifikuotas ASSIST klinikiniam tyrimui naudotas kondicionavimo režimas, sumažinant ciklofosfamido dozę ir pridėdant fludarabiną. Šis režimas buvo gerai toleruojamas pacientų, turinčių kardiologinių problemų – nors lyginamieji klinikiniai tyrimai atlikti nebuvo, su gydymu susijęs mirštamumas buvo mažesnis nei tyrimuose, kuriuose buvo naudojamos didelės ciklofosfamido dozės, nors juose rimtų kardiologinių problemų turintys pacientai dalyvauti negalėjo (27). Be to, lyginant su kitų klinikinių tyrimų duomenimis, naudojant šį modifikuotą režimą stebimas trumpesnis vidutinis neutropenijos laikotarpis, mažesnis kraujo elementų transfuzijos poreikis, o kartu naudojant rituksimabą buvo užtikrintas mažesnis recidyvų, viršutinių kvėpavimo takų infekcijų bei antrinių autoimuninių ligų dažnis (27). Kondicionavimas naudojant mažesnes ciklofosfamido dozes ir tifosfoamidą taip pat buvo gerai toleruojamas kardiologinėmis ligomis sergančių pacientų tarpe, tačiau po jo buvo stebimas ilgesnis aplazijos periodas, pacientai dažniau sirgdavo antrinėmis autoimuninėmis ligomis (28). Šiuo metu vykdomas klinikinis tyrimas, lyginantis išeitis tarp ASTIS naudojamo didelių dozių ciklofosfamido bei modifikuoto, mažesnių dozių ciklofosfamido ir tifosfoamido, kondicionavimo režimų (klinikinio tyrimo kodas: NCT01895244). Vis dėlto, nėra galutinių klinikinių tyrimų rezultatų, kurie patvirtintų šio ir kitų režimų pranašumą prieš jau klinikinėje praktikoje patvirtintus.

### ***Plaučių būklė***

Plaučių funkcijos sutrikimas yra viena svarbiausių priežasčių, dėl kurios SS pacientams gali būti siūloma atlikti AHKLT, bet esant pažengusiam pažeidimui gydytojams reikia įvertinti, ar šio gydymo nauda yra didesnė nei keliama rizika. Difuzinės SS metu plaučiai pažeidžiami dažnai - dažniausia sergančiųjų SS mirties priežastis yra plaučių sutrikimas dėl intersticinės plaučių ligos arba plautinės hipertenzijos (29). Klinikiniai tyrimai, kurių metu buvo analizuojami spirometrijos testų rezultatai, parodė, jog po AHKLT forsuota gyvybinė plaučių talpa yra geresnė nei gydytų ciklofosfamido pulsine terapija, tačiau dujų difuzinė geba statistiškai reikšmingai nesiskiria (30). Tuo tarpu, praėjus keliems mėnesiams po AHKLT plaučių pokyčių dinamikos kompiuterinės tomografijos vaizduose stebimi teigiami architektūriniai ir struktūriniai plaučių parenchimos pokyčiai, kurie stabilizuojasi ir laikosi nepakitę kelis metus (30). Manoma, jog taikant AHKLT didesnis efektas matomas tada, kai IPL yra sunkesnės formos bei greičiau progresuojančios eigos, tačiau, spėjama, jog anksčiau pradėjus gydymą esant tik ribotiems plaučių funkciniais ar struktūriniais pakitimams galima būtų sulėtinti arba net pilnai išvengti IPL progresijos (30). Būtent todėl atliekamas tarptautinis randomizuotas kliniškinis tyrimas, kurio metu bus bandoma išsiaiškinti, ar AHKLT turėtų būti taikoma kaip pirminė, o ne gelbstinčioji terapija nepasiteisinus imunosupresiniam gydymui (31). Deja, su AHKLT siejamos specifinės pulmonologinės komplikacijos, tokios kaip peritransplantacinis respiracinio distreso sindromas, difuzinis alveolinis kraujavimas, kriptogeninė organizuojanti pneumonija, pleuros efuzija, plaučių arterijų tromboembolija, plautinė hipertenzija bei IPL recidyvas (32). Visgi, dėl pagerėjusios SS pacientų priežiūros bei sukauptos patirties juos gydant, pulmonologinės AHKLT komplikacijos aptinkamos vis rečiau (30). Tai išryškina svarbų su šios ligos ir gydymo specifika susipažinusio pulmonologo vaidmenį multidisciplininėje pacientą prižiūrinčioje komandoje.

### ***Odos būklė***

Odos pažeidimas yra ne tik kliniškai reikšmingas, bet ir gyvenimo kokybę stipriai veikiantis veiksnys (33), tad vienas iš laukiamų transplantacijos efektų yra odos fibrozinių pakitimų regresija. Nors klinikinių tyrimų, vertinančių AHKLT poveikį odos induracijai, nėra daug, turimi tyrimai rodo, jog sisteminės sklerozės pažeidimo odoje vertinimui naudojamos modifikuotos Rodnan skalės rodikliai po AHKLT ženkliai sumažėja (34). Taip pat, matoma, kad po autologinės transplantacijos odos pažeidimo požymių regresija prasideda anksčiau ir trunka ilgiau nei taikant kitas gydymo priemones (35). Šis poveikis odai stebimas ir biocheminiu lygmeniu – atliktas retrospektyvinis tyrimas, kurio metu buvo vertinami endotelio ląstelių

biologiniai žymenys odos biopstatuose, parodė, jog po AHKLT su plaučių fibroze ir odos fibroziniu pažeidimu siejamo E-selektino kiekis odoje ženkliai sumažėja (36). Taip pat, šio tyrimo metu buvo atliktas nagų guolio kapiliaroskopijos vaizdų palyginimas - po transplantacijos stebima kapiliarų pažeidimo pobūdžio tendencija keistis iš vėlyvos stadijos į ankstyvą, kas rodo teigiamus mikrokraujagyslių morfologinius pokyčius (36).

### ***Šlapimo šalinimo sistemos būklė***

Sergant SS gali ištikti reta, bet gyvybei pavojinga komplikacija - skleroderminė inkstų krizė. Dėl šios priežasties ypač peritransplantaciniu laikotarpiu būtina inkstų funkcijos kontrolė (37). Šiuo metu, remiantis ASTIS klinikinio tyrimo metu sukauptais duomenimis (38), šios būklės prevencijai AHKLT gydomiems SS pacientams skiriami AKFI, tačiau nėra randomizuotų klinikinių tyrimų nurodančių šios terapijos poreikį ir efektyvumą (37).

Be to, AHKLT naudojamas ciklofosfamidą gali sukelti hemoraginę cistitą, tad tiek mobilizacijos, tiek kondicionavimo metu siūloma naudoti uroprotekciją užtikrinantį preparatą Mesna (31).

Pristatytame atvejyje AKFI buvo paskirtas transplantacijos dieną, o Mesna buvo skirta kartu su ir inkstų funkcijos sutrikimų po transplantacijos nebuvo stebima.

### **Antrinės onkologinės ligos**

Antrinių onkologinių ligų rizika siejama su kondicionavimo būdu. Svarbiausiuose AHKLT taikymo SS klinikiniuose tyrimuose ASSIST (19), ASTIS (38) ir SCOT (39) naudoti skirtingi kondicionavimo režimai – ASSIST ir ASTIS tyrimų metu keturias dienas buvo naudojamos dienos 200mg/m<sup>2</sup> ciklofosfamido dozės, o SCOT vietoje ciklofosfamido buvo skirtas mieloabliacinis kondicionavimas taikant viso kūno švitinimą. Pastarajame tyrime naudotas režimas kai kurių autorių laikomas pertekliniu – jame taikoma apšvita sukelia didelę antrinių onkologinių ligų riziką, o kitaip nei onkohematologinių ligų atveju, autoimuninės patologijos gydymui toks stiprus imuninės sistemos slopinimas nereikalingas (21). Nors tarpusavyje šie kondicionavimo režimai nebuvo lyginti klinikinių tyrimų metu, SCOT tyrime 4 pacientams iš 34, kuriems buvo atlikta transplantacija, buvo aptikti vėžiniai susirgimai, iš kurių 3 buvo onkohematologiniai, kai tuo tarpu kontrolinėje grupėje, kuri buvo gydoma didelėmis ciklofosfamido dozėmis, tik 1 pacientas susirgo vėžiu (39). Tuo tarpu ASTIS tyrimo metu visi vėžiniai sutrikimai buvo aptikti tik kontrolinėje grupėje (38). Tačiau šiuose tyrimuose

analizuotos imtys yra per mažos, kad būtų galima užtikrintai pasakyti kokių onkologinių susirgimų galima būtų tikėtis po transplantacijos ir kaip turėtų būti vykdoma pacientų ilgalaikė priežiūra. Pastebėta, kad AHKLT taikyta onkohematologinių ligų gydyme sietina su padidėjusia antrinių onkologinių susirgimų rizika (40), tačiau šiuo metu nėra konkrečių tyrimų vertinančių vėžio išsivystymo riziką taikant AHKLT autoimuninėmis ligomis, ypač SS, sergantiems pacientams. Pati SS siejama su padidėjusia antrinių onkologinių ligų rizika, tačiau nėra jokių konkrečių rekomendacijų, kaip reikėtų atlikti rizikos vertinimą ar vėžio prevenciją šia liga sergantiems pacientams (41,42). Taip pat žinoma, kad autoimuninių ligų gydyme naudojami vaistai irgi gali sukelti įvairius vėžinius susirgimus. Pavyzdžiui, ciklofosfamidą, naudojamas kondicionavimui prieš AHKLT, siejamas su šlapimo pūslės karcinoma bei leukemija (42). Dėl šios priežasties AHKLT paruošimui naudojant didelių dozių ciklofosfamidą po gydymo rekomenduojama reguliariai atlikti šlapimo tyrimus (43).

Šiame darbe nagrinėjamame atvejuje neįprasta tai, jog po transplantacijos pacientui kepenyse buvo aptiktas uždegiminis pseudonavikas. Tai yra retas, daugumoje vidaus organų aptinkamas dažniausiai gerybinis navikas, kurį kartais sunku diferencijuoti nuo piktybinių vėžinių darinių (44). Literatūroje aprašyti keli po HKL transplantacijos išsivysčiusių uždegiminių pseudonavikų atvejai, kaip apžvelgta anksčiau (44), tačiau mūsų žiniomis šiame darbe aprašomas atvejis yra pirmas, kuriame uždegiminis pseudonavikas aptinkamas tiek ir SS pacientui, tiek ir gydant autoimuninę ligą AHKLT.

### **Infekcinės ligos**

Jau žinoma, jog vienos iš esminių AHKLT komplikacijų, ypač ankstyvuojų periodu, yra infekcijos (45), todėl gydant ir SS pacientus po transplantacijų svarbus priežiūros aspektas yra infekcijų prevencija. Atlikta retrospektyvinė 14 autoimuninėmis ligomis sergančių pacientų, iš kurių 11 sirgo sisteminė skleroze, AHKLT gydymo atvejų analizė. Šis tyrimas parodė, jog ankstyvuojų laikotarpiu po transplantacijos matomas didelis infekcijų, ypač CMV, dažnis (46). Manoma, jog šiems pacientams infekcijų rizika yra didelė tiek dėl pačios ligos sukeliama poveikio imuninei sistemai ir vidaus organams, tiek ir dėl ilgai taikyto gydymo imunosupresantais prieš transplantaciją bei neretai taikomo palaikomojo gydymo kortikosteroidais po jos (43,46). Taip pat, pastebėta, jog įtakos turi ir CD34+ atranka - pacientai,



kuriems buvo transplantuotos atrinktos HKL, virusinėmis infekcijomis, tokiomis kaip CMV ir *herpes zoster*, susirgdavo dažniau nei tie, kurių ląstelės atrinktos nebuvo (25).

SS sergantiems pacientams, kuriems buvo taikyta AHKLT, vakcinaciją ir kitus infekcijos profilaktikos metodus EMBT siūlo taikyti pagal tuos pačius algoritmus ir planus, kurie taikomi pacientams gydytiems dėl leukemijos (47,48). Covid-19 pandemijos metu buvo susiduriama su naujais, specifiniais iššūkiais apsaugant AHKLT gydytus SS pacientus nuo infekcijos. Šių pacientų vakcinacijos nuo Covid-19 efektyvumo tyrimas parodė, kad rinkoje esančios vakcinos yra efektyvios sukeldamos specifinį imuninį atsaką, tačiau optimaliam vakcinacijos plano nustatymui reikalinga nuosekli imuninės sistemos stebėseną (49).

### **Nevaisingumas bei lytinės funkcijos sutrikimai**

Nors jau kurį laiką egzistuoja sėkmingo nėštumo atvejų po SS gydymo AHKLT (50), šiuo metu nėra konkrečių rekomendacijų kaip reikėtų vertinti šios terapijos sergantiems SS poveikį vaisingumui ir potencialią riziką nėštumui. Moterų, sergančių įvairiomis autoimuninėmis ligomis po AHKLT, apklausos duomenimis menstruacijos atsistato visoms 32 metų ir jaunesnėms pacientėms (51). Taip pat nustatyta, jog amenorėja vidutiniškai trunka 4 mėnesius nuo transplantacijos (51). Retrospektyvinis tyrimas, kuriame buvo analizuojami EMBT registro duomenys, parodė, jog 15 iš 324 Europoje AHKLT gydytų autoimuninėmis ligomis sergančių pacientų potransplantaciniu laikotarpiu buvo nustatytas nėštumas. SS sergančiųjų tarpe buvo 5, iš kurių 4 pagimdė sėkmingai (52). Vienai iš pacientų po potransplantacinio stebėjimo laikotarpiu įvykusio persileidimo antras nėštumas prasidėjo praėjus daugiau nei pusantrų metų nuo transplantacijos. 34 gestacinę savaitę dėl vaisiaus bradikardijos skubos tvarka buvo atliktas cezario pjūvis, po kurio gimė sveikas vaikas. Nuo gimdymo praėjus 2 metams nepaisant stabilios odos būklės pagerėjimo, plaučių fibrozė vėl pradėjo progresuoti ir pacientė mirė (53). Pagrindinis pavojus nėštumui siejamas su ciklofosfamido sukeliama gonadotoksiškumu (54), tačiau tiek ir SS (55), tiek ir AHKLT (56) siejamos su prastesnėmis nėštumo išeitimis. Nors po AHKLT visada rekomenduojama kontracepcija, konkretus laikas, kiek ją vartoti, nėra įvardijamas. EMA saugumo darbo grupė rekomenduoja tęsti kontraceptines priemones 90 dienų vyrams ir 6 mėnesius moterims po gonadotoksiškų medžiagų, tokių kaip ciklofosfamido, poveikio pabaigos, t.y. paskutinės dozės (54). Prancūzijoje naudojamose gairėse siūloma kontraceptines priemones taikyti 3 metus po AHKLT (57). Vyrų vaisingumas irgi gali būti

paveiktas AHKLT sukeltų procedūrų, tad su kiekvienu pacientu reikėtų aptarti vaisingumo išsaugojimo galimybes (58). Taip pat, SS siejama su erektiline disfunkcija (59). Visgi, vienam progresuojančia SS sergančiam pacientui, kuriam ligos eigoje prasidėjo problemos su erekcija, po 18 mėnesių nuo AHKLT erektilinė funkcija atsistatė, o vėliau pacientas susilaukė vaiko (60).

### **Antrinės imuninės komplikacijos**

Po AHKLT tiek ir trumpalaikiu laikotarpiu, tiek ir ilgalaikio stebėjimo metu gali prasidėti antriniai patologiniai imuninės sistemos procesai. Retrospektyvinis tyrimas, nagrinėjęs SS pacientam po AHKLT įvykusias imunines komplikacijas, nustatė, kad vyresnis amžius bei SS sukelta širdies patologija siejami su transplantato įsitvirtinimo sindromu, kuris pasižymi neinfekcinės kilmės karščiavimu, bėrimu, plaučių edema, o tam tikrais atvejais net ūminiu inkstų, kepenų nepakankamumu ar encefalopatija (61). Taip pat, šio tyrimo metu buvo nustatyta, jog SS pacientams gydymas AHKLT pakankamai dažnai komplikavosi autoimuninėmis ligomis - buvo aptikti Sjogreno sindromo, Graves ligos, autoimuninio tiroidito bei imuninės trombocitinės purpuros atvejai (61). Panašaus tyrimo metu kaip antrinės autoimuninės ligos po transplantacijos taip pat buvo aprašytos autoimuninė hemolizinė anemija, reumatoidinis artritas bei *miastenia gravis* (62). Rizikos veiksnių vertinimas parodė, kad geras odos atsakas į gydymą bei jaunas amžius siejami su antrinių autoimuninių ligų rizika. Spėjama, jog geras odos atsakas į gydymą galėtų būti siejamas su efektyvesniu pirminę ligą sukėlusiu autoreaktyvių limfocitų pašalinimu, dėl kurio susidaro niša naujiems autoreaktyviems limfocitams, sukeliantiems antrinius autoimuninius procesus (61).

Gydant SS AHKLT visada išlieka ir atkryčio rizika, tačiau šiuo metu nėra konkrečių rekomendacijų ar tyrimų, kurie padėtų nuspręsti, kokius diagnostinius tyrimus bei prevencines priemones reikėtų taikyti ilgalaikio stebėjimo metu. Bendro Prancūzijos-Nyderlandų tyrimo metu iš 26 pacientų 6 buvo nustatyti atkryčiai, kurie buvo gydomi kortikosteroidais, mofetilio mikofenolatu bei ciklosporinu, tačiau duomenų apie tolimesnę eigą po gydymo šiais medikamentais nėra (35). Pakartotinė AHKLT buvo išbandyta kaip efektyvus ligos recidyvo gydymo metodas nepasiteisinus gydymui metotreksatu, mofetilio mikofenolatu bei rituksimabu ir per 18 mėnesių po antros transplantacijos buvo stebimas beveik visiškasis odos pažeidimo požymių išnykimas bei vidaus organų būklės stabilizacija (63). Ilgą laikotarpį vykusios imuninės sistemos persitvarkymo ir naujai susidariusių T limfocitų pogrūpių analizė po AHKLT rodo, kad

prastas atsakas į gydymą ir ligos recidyvai yra siejami su B limfocitų klonine ekspansija prieš transplantaciją bei greitesniu specifinių T ląstelių potipių kiekio atsistatymo greičiu po jos (64). Šių rodiklių vertinimas galėtų būti naudojamas transplantuotiems pacientams taikant suasmenintą papildomą ar palaikomąjį gydymą. Taip pat, šiuo metu atliekamas tyrimas, kurio metu praėjus 3 mėnesiams nuo transplantacijos skiriamas papildomas gydymas mofetilio mikofenolatu. Šiame tyrime bus vertinama tokio gydymo įtaka išgyvenamumui, gyvenimo kokybei, gydymo sukeltoms komplikacijoms bei ligos progresavimui (klinikinio tyrimo kodas: NCT01413100). Nors dar nėra galutinių tyrimo rezultatų, tikimasi, jog šis vaistas efektyviai užtikrins SS recidyvo prevenciją.

### **Transplantacijos poveikis gyvenimo kokybei ir savijautai**

AHKLT yra fiziškai ir psichologiškai sudėtinga procedūra. Pacientai dažniausiai nesitiki tokio ilgo potransplantacinio reabilitacinio periodo trukmės ir gali jausti nepakankamą priežiūrą po gydymo. Norint užtikrinti kokybišką bendradarbiavimą su pacientais svarbu aiškiai ir nuosekliai paaiškinti gydymo eigą ir su ja siejamas problemas bei dėmesingai įvertinti gyvenimo kokybės ir psichologinės būklės pokyčius pakartotinių vizitų metu (65). Nepaisant to, SS pacientų gyvenimo kokybė po transplantacijos dažniausiai būna geresnė. Retrospektyvinis tyrimas, kurio metu buvo analizuojamos gyvenimo kokybės ir subjektyvaus ligos eigos vertinimo apklausos, parodė, jog pacientams, kuriems buvo taikoma AHKLT, buvo jaučiamas ryškus ir ilgalaikis pagerėjimas vertinant savo fizinę būklę, gebėjimą pasirūpinti savimi bei simptomų palengvėjimą, o tiems, kuriems buvo taikytas standartinis gydymas medikamentais, šie gyvenimo aspektai progresyviai prastėjo. Visgi, subjektyvus psichologinės būklės įvertinimas statistiškai reikšmingai nesiskyrė tarp dviejų grupių (66).

### **Siūlomos stebėjimo gairės bei ateities perspektyvos**

Siekiant laiku pastebėti antrinius susirgimus ir optimaliai sekti paciento būklę, įvairios institucijos ir asociacijos yra sudariusios ilgalaikio stebėjimo gaires. Prancūzijoje SS pacientams po AHKLT rekomenduojamos pakartotinės reumatologo konsultacijos kas 3 mėnesius pirmus metus, kas 6 mėnesius iki penktų metų, kasmet iki dešimtų metų, po to kas 2 metus. Šių konsultacijų metu siūloma stebėti ligos eigą vertinant klinikinius ligos požymius pagal 6 minučių ėjimo mėginį, modifikuotą Rodnan odos pažeidimo skalę ir SS pritaikytą sveikatos klausimyną

(S-HAQ) bei atliekant reguliarius imunologinius ir infekcinius tyrimus. Taip pat, kasmet turėtų būti siūlomi plaučių kompiuterinės tomografijos, širdies echoskopijos tyrimai bei konsultacijos su stomatologais, otorinolaringologais, oftalmologais ir ginekologais (67).

Organizuojamas perspektyvinis stebimasis EBMT tyrimas (NISSC-2), kurio tikslas vertinti įvairiuose Europos gydymo centruose naudojamus AHKLT protokolus, jų saugumą ir efektyvumą, atkreipiant ypatingą dėmesį į CD34+ atrankos įtaką (klinikinio tyrimo kodas: NCT03444805). Šio tyrimo metu bus atsižvelgiama į kondicionavimo algoritmus, klinikinių ir imunologinių tyrimų duomenis, surinktus potransplantaciniu ilgalaikio stebėjimo metu, bei palaikomojo gydymo, ypač gliukokortikoidų bei ligą modifikuojančių vaistų, paskyrimą.

## IŠVADOS

1. Autologinė hematopoetinių kamieninių ląstelių transplantacija yra vis populiarėjantis, bet sudėtingas ir iki galo neištirtas sisteminės sklerozės gydymo metodas, kuris kelia specifines rizikas ir reikalauja specializuotos ilgalaikės priežiūros.
2. Pacientams, kuriems dėl sunkios eigos greitai progresuojančios sisteminės sklerozės buvo atlikta autologinė hematopoetinių kamieninių ląstelių transplantacija, stebimi geresni išgyvenamumo, odos būklės, plaučių struktūriniai ir funkciniai rodikliai negu tiems, kurie gydomi standartiniu medikamentiniu gydymu.
3. Nors dabartiniai klinikinių tyrimų rezultatai yra daug žadantys, reikalingi papildomi duomenys, siekiant sukurti tinkamesnius sisteminę sklerozę sergančių pacientų atrankos kriterijus, saugesnius kondicionavimo režimus, geresnius ląstelių paruošimo metodus bei vieningas ilgalaikės potransplantacinės pacientų priežiūros ir komplikacijų profilaktikos gaires.

## LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. *The Lancet*. 2017 Oct 7;390(10103):1685–99.
2. Lazzaroni MG, Piantoni S, Angeli F, Bertocchi S, Franceschini F, Airò P. A Narrative Review of Pathogenetic and Histopathologic Aspects, Epidemiology, Classification Systems, and Disease Outcome Measures in Systemic Sclerosis. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology* [Internet]. 2022 Mar 7 [cited 2022 Mar 22];1:1–20. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12016-022-08929-x>
3. Pokeerbux MR, Giovannelli J, Dauchet L, Mouthon L, Agard C, Lega JC, et al. Survival and prognosis factors in systemic sclerosis: Data of a French multicenter cohort, systematic review, and meta-analysis of the literature. *Arthritis Research and Therapy*

- [Internet]. 2019 [cited 2022 Mar 22];21(1). Available from: <https://doi.org/10.1186/s13075-019-1867-1>
4. Dadonienė J, Charukevič G, Jasionytė G, Staškuvienė K, Miltinienė D. Mortality in inflammatory rheumatic diseases: Lithuanian national registry data and systematic review. *International Journal of Environmental Research and Public Health* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2022 Mar 22];18(23):12338. Available from: [/pmc/articles/PMC8656671/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35466671/)
  5. Mitratza M, Klijs B, Hak AE, Kardaun JWPf, Kunst AE. Systemic autoimmune disease as a cause of death: Mortality burden and comorbidities. *Rheumatology (United Kingdom)*. 2021;60(3):1321–30.
  6. Butt SA, Jeppesen JL, Fuchs C, Mogensen M, Engelhart M, Torp-Pedersen C, et al. Trends in incidence, mortality, and causes of death associated with systemic sclerosis in Denmark between 1995 and 2015: A nationwide cohort study. *BMC Rheumatology* [Internet]. 2018 Dec 7 [cited 2022 Apr 20];2(1):1–11. Available from: <https://bmc-rheumatol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s41927-018-0043-6>
  7. Scherlinger M, Mertz P, Sagez F, Meyer A, Felten R, Chatelus E, et al. Worldwide trends in all-cause mortality of auto-immune systemic diseases between 2001 and 2014. *Autoimmunity Reviews*. 2020 Jun 1;19(6):102531.
  8. Moore OA, Goh N, Corte T, Rouse H, Hennessy O, Thakkar V, et al. Extent of disease on high-resolution computed tomography lung is a predictor of decline and mortality in systemic sclerosis-related interstitial lung disease. *Rheumatology (United Kingdom)* [Internet]. 2013 Jan 1 [cited 2022 May 12];52(1):155–60. Available from: <https://academic.oup.com/rheumatology/article/52/1/155/1830685>
  9. Pattanaik D, Brown M, Postlethwaite BC, Postlethwaite AE. Pathogenesis of systemic sclerosis. *Frontiers in Immunology*. 2015;6(JUN):272.
  10. Rubio-Rivas M, Moreno R, Corbella X. Occupational and environmental scleroderma. Systematic review and meta-analysis. *Clinical Rheumatology* [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2022 May 12];36(3):569–82. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10067-016-3533-1>
  11. Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, Becker M, Kulak A, Allanore Y, et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2017 Aug 1;76(8):1327–39.
  12. McMahan ZH, Volkman ER. An update on the pharmacotherapeutic options and treatment strategies for systemic sclerosis. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* [Internet]. 2020 [cited 2022 Apr 20];21(16):2041–56. Available from: [/pmc/articles/PMC7913471/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35466671/)
  13. Tyndall A, Fassas A, Passweg J, Ruiz De Elvira C, Attal M, Brooks P, et al. Autologous haematopoietic stem cell transplants for autoimmune disease - Feasibility and transplant-related mortality. *Bone Marrow Transplantation*. 1999 Oct 1;24(7):729–34.
  14. Farge D, Ait Abdallah N, Marjanovic Z, Del Papa N. Autologous stem cell transplantation in scleroderma. *Presse Medicale*. 2021 Apr 1;50(1):104065.
  15. Duarte RF, Labopin M, Bader P, Basak GW, Bonini C, Chabannon C, et al. Indications for haematopoietic stem cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2019. *Bone Marrow Transplantation*. 2019 Apr 5;54(10):1525–52.
  16. Sullivan KM, Majhail NS, Bredeson C, Carpenter PA, Chatterjee S, Crofford LJ, et al. Systemic Sclerosis as an Indication for Autologous Hematopoietic Cell Transplantation: Position Statement from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2018 Oct 1;24(10):1961–4.

17. Farg D, Burt RK, Oliveira MC, Mousseau E, Rovir M, Marjanovi Z, et al. Cardiopulmonary assessment of patients with systemic sclerosis for hematopoietic stem cell transplantation: Recommendations from the European Society for Blood and Marrow Transplantation Autoimmune Diseases Working Party and collaborating partners. *Bone Marrow Transplantation* [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2022 Apr 18];52(11):1495–503. Available from: [/pmc/articles/PMC5671927/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30111927/)
18. van Bijnen S, de Vries-Bouwstra J, van den Ende CH, Boonstra M, Kroft L, Geurts B, et al. Predictive factors for treatment-related mortality and major adverse events after autologous haematopoietic stem cell transplantation for systemic sclerosis: Results of a long-term follow-up multicentre study. *Annals of the Rheumatic Diseases* [Internet]. 2020 [cited 2022 Apr 12];79(8):1084–9. Available from: [http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217058](https://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217058)
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. *The Lancet* [Internet]. 2011 [cited 2022 Apr 19];378(9790):498–506. Available from: [www.thelancet.com](http://www.thelancet.com)
20. Pawlak-Buś K, Schmidt W, Olejarz M, Czyż A, Komarnicki M, Leszczyński P. Autologous hematopoietic stem cell transplant for progressive diffuse systemic sclerosis: Procedural success and clinical outcome in 5-year follow-up. *Reumatologia* [Internet]. 2019 [cited 2022 Apr 20];57(1):50. Available from: [/pmc/articles/PMC6409831/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31409831/)
21. Burt RK, Kallunian K, Patel D, Thomas J, Yeager A, Traynor A, et al. The rationale behind autologous autoimmune hematopoietic stem cell transplant conditioning regimens: Concerns over the use of total-body irradiation in systemic sclerosis. *Bone Marrow Transplantation* [Internet]. 2004 Sep 13 [cited 2022 Apr 18];34(9):745–51. Available from: <https://www.nature.com/articles/1704671>
22. AVECILLA ST, GOSS C, BLEAU S, TONON JA, MEAGHER RC. How do i perform hematopoietic progenitor cell selection? *Transfusion (Paris)*. 2016;56(5):1008–12.
23. Snowden JA, Saccardi R, Allez M, Ardizzone S, Arnold R, Cervera R, et al. Haematopoietic SCT in severe autoimmune diseases: Updated guidelines of the European group for blood and marrow transplantation. *Bone Marrow Transplantation*. 2012 Jun;47(6):770–90.
24. Oliveira MC, Labopin M, Henes J, Moore J, Papa ND, Cras A, et al. Does ex vivo CD34+ positive selection influence outcome after autologous hematopoietic stem cell transplantation in systemic sclerosis patients? *Bone Marrow Transplantation* [Internet]. 2016 Dec 7 [cited 2022 Apr 20];51(4):501–5. Available from: <https://www.nature.com/articles/bmt2015299>
25. Ayano M, Tsukamoto H, Mitoma H, Kimoto Y, Akahoshi M, Arinobu Y, et al. CD34-selected versus unmanipulated autologous haematopoietic stem cell transplantation in the treatment of severe systemic sclerosis: A post hoc analysis of a phase I/II clinical trial conducted in Japan. *Arthritis Research and Therapy* [Internet]. 2019 Jan 22 [cited 2022 Apr 20];21(1):1–8. Available from: <https://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13075-019-1823-0>
26. Martin M, Fornecker LM, Marcellin L, Mousseaux E, Hij A, Snowden JA, et al. Acute and fatal cardiotoxicity following high-dose cyclophosphamide in a patient undergoing autologous stem cell transplantation for systemic sclerosis despite satisfactory cardiopulmonary screening. *Bone Marrow Transplantation* [Internet]. 2017 Sep 4 [cited

- 2022 Apr 12];52(12):1674–7. Available from:  
<https://www.nature.com/articles/bmt2017188>
27. Burt RK, Han X, Quigley K, Arnautovic I, Shah SJ, Lee DC, et al. Cardiac safe hematopoietic stem cell transplantation for systemic sclerosis with poor cardiac function: a pilot safety study that decreases neutropenic interval to 5 days. *Bone Marrow Transplantation* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2022 Apr 10];56(1):50–9. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41409-020-0978-2>
  28. 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 (United Kingdom)* [Internet]. 2014 May 1 [cited 2022 Apr 19];53(5):919–22. Available from: <https://academic.oup.com/rheumatology/article/53/5/919/1798326>
  29. Orlandi M, Lepri G, Damiani A, Barsotti S, di Battista M, Codullo V, et al. One year in review 2020: Systemic sclerosis. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2020;38:S3–17.
  30. Spierings J, Chiu YH, Voortman M, van Laar JM. Autologous stem-cell transplantation in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: early action in selected patients rather than escalation therapy for all. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease* [Internet]. 2021 Aug 10 [cited 2022 Apr 18];13. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1759720X211035196?icid=int.sj-abstract.similar-articles.2>
  31. Spierings J, van Rhenen A, Welsing PMW, Marijnissen ACA, de Langhe E, del Papa N, et al. A randomised, open-label trial to assess the optimal treatment strategy in early diffuse cutaneous systemic sclerosis: The UPSIDE study protocol. *BMJ Open* [Internet]. 2021 Mar 18 [cited 2022 May 12];11(3):44483. Available from: </pmc/articles/PMC7978271/>
  32. Haider S, Durairajan N, Soubani AO. Noninfectious pulmonary complications of haematopoietic stem cell transplantation. *European Respiratory Review* [Internet]. 2020 Jun 30 [cited 2022 Apr 20];29(156):1–18. Available from: <https://err.ersjournals.com/content/29/156/190119>
  33. Sierakowska M, Doroszkiewicz H, Sierakowska J, Olesińska M, Grabowska-Jodkowska A, Brzosko M, et al. Factors associated with quality of life in systemic sclerosis: a cross-sectional study. *Quality of Life Research* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2022 May 13];28(12):3347. Available from: </pmc/articles/PMC6863937/>
  34. Shouval R, Furie N, Raanani P, Nagler A, Gafter-Gvili A. Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Systemic Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2018 May 1;24(5):937–44.
  35. Vonk MC, Marjanovic Z, van den Hoogen FHJ, Zohar S, Schattenberg AVMB, Fibbe WE, et al. Long-term follow-up results after autologous haematopoietic stem cell transplantation for severe systemic sclerosis. *Annals of the Rheumatic Diseases* [Internet]. 2008 Jan 1 [cited 2022 Apr 12];67(1):98–104. Available from: <https://ard.bmj.com/content/67/1/98>
  36. Santana-Gonçalves M, Zanin-Silva D, Henrique-Neto Á, Moraes DA, Kawashima-Vasconcelos MY, Lima-Júnior JR, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation modifies specific aspects of systemic sclerosis-related microvasculopathy. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease* [Internet]. 2022 Jan [cited 2022 May 10];14:1759720X2210848. Available from: </pmc/articles/PMC8966069/>

37. Hudson M, Atkins HL, Ghossein C. Scleroderma Renal Crisis with Special Considerations for Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplant. *Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies for Autoimmune Diseases* [Internet]. 2021 Nov 17 [cited 2022 Apr 20];456–62. Available from: <https://www.taylorfrancis.com/chapters/edit/10.1201/9781315151366-49/scleroderma-renal-crisis-special-considerations-autologous-hematopoietic-stem-cell-transplant-marie-hudson-harold-atkins-cybele-ghossein>
38. 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 - Journal of the American Medical Association* [Internet]. 2014 Jun 25 [cited 2022 Apr 19];311(24):2490–8. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/1883019>
39. Sullivan KM, Goldmuntz EA, Keyes-Elstein L, McSweeney PA, Pinckney A, Welch B, et al. Myeloablative Autologous Stem-Cell Transplantation for Severe Scleroderma. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2018 Jan 4 [cited 2022 Apr 18];378(1):35–47. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1703327>
40. Brown JR, Yeckes H, Friedberg JW, Neuberger D, Kim H, Nadler LM, et al. Increasing incidence of late second malignancies after conditioning with cyclophosphamide and total-body irradiation and autologous bone marrow transplantation for non-Hodgkin's lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2005 Sep 21;23(10):2208–14.
41. Weeding E, Casciola-Rosen L, Shah AA. Cancer and Scleroderma. *Rheumatic Disease Clinics of North America* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2022 Apr 21];46(3):551–64. Available from: [/pmc/articles/PMC7340850/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3440850/)
42. Cappelli LC, Shah AA. The relationships between cancer and autoimmune rheumatic diseases. *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology* [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2022 Apr 21];34(1):101472. Available from: [/pmc/articles/PMC7295675/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3440850/)
43. Daikeler T, Tichelli A, Passweg J. Complications of autologous hematopoietic stem cell transplantation for patients with autoimmune diseases. *Pediatr Res* [Internet]. 2012 Feb 8 [cited 2022 Apr 21];71(4 Pt 2):439–44. Available from: <https://www.nature.com/articles/pr201157>
44. Tufan A, Bahat G. Inflammatory pseudotumors after stem cell transplantation. *Hematology Reports*. 2015;7:5848.
45. Jessop H, Farge D, Saccardi R, Alexander T, Rovira M, Sharrack B, et al. General information for patients and carers considering haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) for severe autoimmune diseases (ADs): A position statement from the EBMT Autoimmune Diseases Working Party (ADWP), the EBMT Nurses Group, the EBMT Patient, Family and Donor Committee and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE). *Bone Marrow Transplantation* [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2022 May 17];54(7):933. Available from: [/pmc/articles/PMC6760538/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3440850/)
46. 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. *Transplant Infectious Disease* [Internet]. 2009 Aug;11(4):318–23. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1399-3062.2009.00401.x>
47. Cordonnier C, Einarsdottir S, Cesaro S, di Blasi R, Mikulska M, Rieger C, et al. Vaccination of haemopoietic stem cell transplant recipients: guidelines of the 2017



- European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *The Lancet Infectious Diseases*. 2019 Jun 1;19(6):e200–12.
48. Greco R, Alexander T, Burman J, del Papa N, de Vries-Bouwstra J, Farge D, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases in the time of COVID-19: EBMT guidelines and recommendations. *Bone Marrow Transplantation* [Internet]. 2021 May 24 [cited 2022 Apr 21];56(7):1493–508. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41409-021-01326-6>
  49. Rimar D, Slobodin G, Paz A, Henig I, Zuckerman T. SARS-COV-2 vaccination after stem cell transplantation for scleroderma. *Annals of the Rheumatic Diseases* [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2022 Apr 21];80(10):1354–5. Available from: <https://ard.bmj.com/content/80/10/1354>
  50. Tyndall AJ, Joly F, Carbonne B, Deligny CN, Farge DC. Pregnancy and childbirth after treatment with autologous hematopoietic stem cell transplantation for severe systemic sclerosis requiring parenteral nutrition. *Ethical issues. Clin Exp Rheumatol*. 2008 Nov;26(6):1122–4.
  51. Maciejewska M, Snarski E, Wiktor-Jędrzejczak W. A Preliminary Online Study on Menstruation Recovery in Women After Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplant for Autoimmune Diseases. *Exp Clin Transplant*. 2016 Dec;14(6):665–9.
  52. Snarski E, Snowden JA, Oliveira MC, Simoes B, Badoglio M, Carlson K, et al. Onset and outcome of pregnancy after autologous haematopoietic SCT (AHSCT) for autoimmune diseases: A retrospective study of the EBMT autoimmune diseases working party (ADWP). *Bone Marrow Transplantation* [Internet]. 2015 Nov 10 [cited 2022 Apr 19];50(2):216–20. Available from: <https://www.nature.com/articles/bmt2014248>
  53. Tyndall AJ, Joly F, Carbonne B, Deligny CN, Farge DC. Pregnancy and childbirth after treatment with autologous hematopoietic stem cell transplantation for severe systemic sclerosis requiring parenteral nutrition. *Ethical issues. Clinical and Experimental Rheumatology* [Internet]. 2008 Nov [cited 2022 Apr 18];26(6):1122–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19210885>
  54. Agency EM. SWP recommendations on the duration of contraception following the end of treatment with a genotoxic drug Table of contents. 2021 [cited 2022 Apr 21];31(February 2020):1–14. Available from: [www.ema.europa.eu/contact](http://www.ema.europa.eu/contact)
  55. Clark KEN, Etomi O, Ong VH. Systemic sclerosis in pregnancy. *Obstetric Medicine* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2022 Apr 21];13(3):105–11. Available from: </pmc/articles/PMC7543163/>
  56. Loren AW, Chow E, Jacobsohn DA, Gilleece M, Halter J, Joshi S, et al. Pregnancy after Hematopoietic Cell Transplantation: A Report from the Late Effects Working Committee of the Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR). *Biology of Blood and Marrow Transplantation* [Internet]. 2011 Feb [cited 2022 Apr 21];17(2):157–66. Available from: </pmc/articles/PMC3017731/>
  57. Pugno G, Castilla-Llorente C, Puyade M, Terriou L, Badoglio M, Deligny C, et al. Indications and follow-up for autologous hematopoietic stem cell transplantation in autoimmune and autoinflammatory diseases: Guidelines from the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC). *Bulletin du Cancer* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2022 Apr 19];104(12):S169–80. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2017.06.019>
  58. Sadri-Ardekani H, Atala A. Testicular tissue cryopreservation and spermatogonial stem cell transplantation to restore fertility: From bench to bedside. *Stem Cell Research and*

- Therapy [Internet]. 2014 May 28 [cited 2022 Apr 21];5(3):1–10. Available from: <https://stemcellres.biomedcentral.com/articles/10.1186/srct457>
59. Walker UA, Tyndall A, Ruszat R. Erectile dysfunction in systemic sclerosis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2009;68(7):1083–5.
  60. Walker UA. Male Sexual Dysfunction in Systemic Sclerosis. 2021 [cited 2022 Apr 21];299–305. Available from: [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-53736-4\\_24](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-53736-4_24)
  61. Strunz PP, Froehlich M, Gernert M, Schwaneck EC, Fleischer A, Pecher AC, et al. Immunological Adverse Events After Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Systemic Sclerosis Patients. *Frontiers in Immunology*. 2021 Sep 3;12:3526.
  62. Daikeler T, Labopin M, di Gioia M, Abinun M, Alexander T, Miniati I, et al. Secondary autoimmune diseases occurring after HSCT for an autoimmune disease: a retrospective study of the EBMT Autoimmune Disease Working Party. *Blood [Internet]*. 2011 Aug 11 [cited 2022 May 13];118(6):1693–8. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/118/6/1693/29161/Secondary-autoimmune-diseases-occurring-after-HSCT>
  63. Van Rhijn-Brouwer FCC, Spierings J, Van Rhenen A, Kuball J, Van Laar JM. Second autologous haematopoietic stem cell transplantation in systemic sclerosis - A case report. *Rheumatology (United Kingdom)*. 2019 Jul 1;58(7):1305–7.
  64. Farge D, Arruda LCM, Brigant F, Clave E, Douay C, Marjanovic Z, et al. Long-term immune reconstitution and T cell repertoire analysis after autologous hematopoietic stem cell transplantation in systemic sclerosis patients. *Journal of Hematology and Oncology [Internet]*. 2017 Jan 19 [cited 2022 Apr 20];10(1):1–9. Available from: <https://link.springer.com/articles/10.1186/s13045-016-0388-5>
  65. Spierings J, de Bresser CJM, van Rhijn-Brouwer FCC, Pieterse A, Vonk MC, Voskuyl AE, et al. From “being at war” to “getting back on your feet”: A qualitative study on experiences of patients with systemic sclerosis treated with hematopoietic stem cell transplantation. *Journal of Scleroderma and Related Disorders [Internet]*. 2020 [cited 2022 Apr 19];5(3):202. Available from: [/pmc/articles/PMC8922627/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38922627/)
  66. Maltez N, Puyade M, Wang M, Lansiaux P, Marjanovic Z, Charles C, et al. Association of Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Systemic Sclerosis With Marked Improvement in Health-Related Quality of Life. *Arthritis and Rheumatology [Internet]*. 2021 Feb 1 [cited 2022 Apr 12];73(2):305–14. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/art.41519>
  67. Pugno G, Castilla-Llorente C, Puyade M, Terriou L, Badoglio M, Deligny C, et al. Indications and follow-up for autologous hematopoietic stem cell transplantation in autoimmune and autoinflammatory diseases: Guidelines from the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC). *Bulletin du Cancer*. 2017 Dec 1;104(12):S169–80.