

*PREHLADNÝ REFERÁT***VÝZNAM TRANSPLANTÁCIE KOSTNEJ DRENE PRI ZÁPALOVÝCH REUMATOLOGICKÝCH CHOROBÁCH**

M. MISTRÍK, A. SAKALOVÁ

THE RELEVANCE OF BONE MARROW TRANSPLANTATION IN INFLAMMATORY RHEUMATIC DISEASESKlinika hematológie a transfúziológie Fakultnej nemocnice, Bratislava
Prednosta: prof. MUDr. A. Sakalová, DrSc.**Súhrn**

Transplantácia krvotvorných buniek je štandardnou liečbou vybraných závažných hematologických, onkologických a vrodených chorôb. V poslednom desaťročí sa objavili poznatky o tom, že v patogenéze niektorých autoimunitných chorôb sa uplatňujú poruchy kmeňovej krvotvornej bunky a že transplantácia krvotvorných buniek môže byť prínosom. Doterajšie výsledky ukazujú, že autológna transplantácia krvotvorných buniek sa môže úspešne urobiť pri reumatických chorobách. Pritom sa môže použiť technika ako pri konvenčných indikáciách. Optimálny prípravný režim, kritériá výberu chorých, hodnotenia odpovede, dlhodobé výsledky a efektívnosť vo vzťahu k nákladom, ako aj mnoho ďalších odpovedí môže dať iba koordinovaná prospektívna klinická štúdia. Zlepšenie sa pozorovalo u 2/3 hodnotiteľných chorých, v niektorých prípadoch s kompletnou klinickou a imunologickou odpoveďou. Doteraz však nie sú jednoznačne určené kritériá odpovede a relapsu. Sledovanie chorých je stále krátke, pozorujú sa relapsy po iniciálnej odpovedi. Toxicita výkonu je rovnaká ako napríklad toxicita autotransplantácie pre lymfómy po prvej remisii. Napriek tomu, že sa výrazne zlepšila technológia a bezpečnosť autotransplantácie, jej použitie pri nemalígnych ochoreniach je významným krokom pre chorého a jeho ošetrojúceho lekára, ktorý vyžaduje dôkladné a jasné porovnanie potenciálneho rizika a prínosu, výber primeraných protokolov a pacientov a informovaný súhlas chorého. Pri reumatických chorobách prichádzajú do úvahy tri odlišné stratégie použitia transplantácie krvotvorných buniek. V rámci jednej z nich sa najprv urobí odber a uskladnenie sa autológne krvotvorné bunky, následne sa podá netransplantačná liečba a až v prípade jej zlyhania sa chorý podrobí autotransplantácii. Ďalšou možnosťou je odber a následné urobenie autotransplantácie krvotvorných buniek. Treťou možnosťou je alogénna transplantácia krvotvorných buniek od HLA-identického súrodenca, ktorá veľmi pravdepodobne povedie k trvalému vyliečeniu. Intenzívna chemoterapia s následnou autológnou transplantáciou krvotvorných buniek sa stala perspektívnym liečebným postupom nielen pre ťažké reumatické ochorenia, ale aj pre hematologické, neurologické a ďalšie autoimunitné choroby, ako je Crohnova choroba, autoimunitný diabetes mellitus, alebo amyloidóza AL.

Kľúčové slová: autológna transplantácia krvotvorných buniek, autoimunitné ochorenia, reumatické choroby.

Summary

Haematopoietic stem cell transplantation is a standard treatment for severe haematological, oncological and inborn disorders. During last ten years it was recognized that in the pathogenesis of some autoimmune diseases abnormalities of haematopoietic stem cell could be involved, and that stem cell transplants may bring benefit. Recent results confirmed autologous stem cell transplants could be performed in rheumatoid disorders. The same technique as for standard indications could be used. Optimal conditioning regimen, patient selection criteria, evaluation of response, long-term results and cost effectiveness, as many other answers can give coordinated prospective clinical studies only. Improvement was seen in 2/3 of evaluable patients, in some complete clinical and immunological response. Time of observation is still very short, relapses have occurred after initial response. Autotransplant toxicity was similar to the autotransplant toxicity for lymphomas after first remission. Despite dramatic improvement in stem cell transplant technology and safety, their using for non-malignant disorders is a significant step for patients and their doctors, and requires detailed and clear comparison of potential risk to benefit, selection of optimal protocols and patients, and patient's informed consent. In considering more aggressive treatment for rheumatoid diseases it appears there are 3 possible approaches. First, and most conservative, is to store peripheral blood stem cells for possible future marrow rescue and then to give higher doses of immunosuppressive agents, especially in combination, to see whether there is an improvement over conventional doses. Second, for those who prefer stem cell transplantation to conservative approach, is to give myeloablative and lymphoablative therapy chemotherapy followed by lymphocyte-free haematopoietic stem cells. Third, and most likely to be curative, is myelo and lymphoablative therapy followed by stem cells from an HLA matched family member.

Intensive chemotherapy followed by autologous stem cell transplant is a perspective therapeutic approach not only to severe rheumatoid diseases, but also to haematological, neurological and other autoimmune disorders, like Crohn's disease, autoimmune diabetes mellitus or amyloidosis AL.

Key words: autologous stem cell transplantation, autoimmune disorders, rheumatoid diseases.

ÚVOD

Transplantácia krvotvorných buniek (TKB), ktorá označuje prenos kmeňových krvotvorných buniek bez ohľadu na ich zdroj a zahrňuje aj všeobecne dobre známu transplantáciu kostnej drene, je štandardnou liečbou vybraných závažných hematologických, onkologických a vrodených chorôb. Roku 1997 sa urobilo v Európe skoro 17 000 TKB, z toho približne 70 % autotransplantácií. Na Slovensku sa roku 1998 prvýkrát urobilo viac ako 100 TKB, tiež prevažne autológnych. Počet TKB vo svete sa ročne zvyšuje o 20 %, čo odráža zvyšovanie bezpečnosti samého výkonu a rozširovanie indikácií TKB.

Autoimunitné cytopénie a vaskulitídy sú dlhodobo predmetom záujmu hematológov. V ostatnom desaťročí sa objavili poznatky o tom, že niektoré autoimunitné ochorenia môžu vznikáť ako ochorenia kmeňovej bunky (17, 19) a že transplantácia krvotvorných buniek môže byť prínosom (25, 32, 55, 58). Intenzívna chemoterapia s následnou autológnou transplantáciou krvotvorných buniek (ATKB) sa stala perspektívnym liečebným postupom pre ťažké reumatologické, neurologické a ďalšie autoimunitné choroby, ako je Crohnova choroba, autoimunitný diabetes mellitus alebo AL amyloidóza (4, 30, 54, 65). Napriek tomu, že sa výrazne zlepšila technológia a bezpečnosť ATKB, jej použitie pri nemalígnych ochoreniach je významným krokom pre choreho a jeho ošetrojúceho lekára, ktorý vyžaduje dôkladné a jasné porovnanie potenciálneho rizika a prínosu, výber primeraných protokolov a pacientov a informovaný súhlas choreho.

Reumatoidná artritída (RA) je jedna z mála systémových reumatických chorôb, pri ktorom je zvyčajne dobre zachovaná funkcia hlavných vnútorných orgánov popri postihnutí kĺbov. Toto kontrastuje napríklad s renálnym a pľúcny postihnutím pri sklerodermii alebo renálnym, kardiovaskulárnym a cerebrálnym postihnutím pri systémovom lupus erythematosus. Preto je RA jeden z najlepších kandidátov spomedzi reumatických chorôb na ATKB.

RA je variabilný chorobný proces ktorý sa prejavuje miernym postihnutím kĺbov až po ťažké, život ohrozujúce ochorenie ktoré v rôznom rozsahu súvisí so sérologickým (reumatoidný faktor) a genetickým statusom (HLA trieda II DRB1), vekom a pohlavím. Ťažká forma RA zvyšuje mortalitu (48, 72). Konvenčné liečebné postupy u mnohých chorých nemajú dlhodobý účinok a sú značne toxické (12). Tieto poznatky zmenili myslenie pri RA a hovoria v prospech včasnejšej a agresívnejšej intervencie, ktorá má za cieľ predísť dlhodobým následkom nekontrolovaného zápalového ochorenia kĺbov. Zanietenie reumatológa pre ATKB podnecuje sporadický výskyt kompletnej remisie ťažkej RA pri konvenčnej terapii a možnosť vyliečenia refraktérneho reumatického ochorenia ATKB.

VYSOKODÁVKOVANÁ CHEMOTERAPIA A AUTOTRANSPLANTÁCIA KRVOTVORNÝCH BUNIEK (ATKB) PRI MALIGNITÁCH

ATKB sa stále častejšie používa pri liečbe nádorových ochorení u ľudí (2). Krvotvorné bunky sa môžu získať z kostnej drene alebo po mobilizácii cytokínmi a chemoterapii z periférnej krvi. V tejto súvislosti predstavuje ATKB určitú formu podpory krvotvorby, ktorá umožňuje použiť vysoké dávky chemoterapie, ktoré by sa inak nemohli podať. Na rozdiel od alotransplantácie ATKB nevyžaduje pátranie po darcovi, neprináša riziko reakcie štetu proti príjemcovi a umožňuje urýchlené obnovenie krvotvorby, čím sa znižuje výskyt infekčných a hemoragických komplikácií (16). Zlepšenie podpornej liečby a preventívnych opatrení zvýšilo bezpečnosť ATKB. Najvýraznejším prínosom z hľadiska bezpečnosti je použitie periférnych krvotvorných buniek, ktoré skraca trvanie granulocytopenie a trombocytopenie a aplikácia krvotvorných rastových faktorov (napríklad granulocytové kolónie stimulujúci faktor) (1, 50, 51). V súčasnosti mortalita v súvislosti s ATKB pre nádorové ochorenia je 1 – 5 % (23, 46). Tabuľka 1 uvádza najčastejšie vedľajšie účinky ATKB u chorých s rôznymi malignitami.

Po autológnej transplantácii krvotvorných buniek T a B bunky absolvujú pomalú rekapituláciu ontogenézy, čo vedie k dlhšiemu obdobiu imunosupresie (71). Obnovenie imuno-kompetencie je rýchlejšie ako po alotransplantácii (29).

PATOGENÉZA SKLERODERMIE (SYSTÉMOVEJ SKLERÓZY, SSc), SYSTÉMOVÉHO LUPUS ERYTHEMATOSUS (SLE) A REUMATOIDNEJ ARTRITÍDY (RA)

Nová hypotéza imunopatogenézy sklerodermie (systémovú sklerózu, SSc) predpokladá, že mikrochimérizmus, t.j. malý počet buniek nepochádzajúcich od hostiteľa je zapojený do patogenézy SSc (42). Táto hypotéza sa zakladá na 3 pozorovaniach:

1. Obojsmerný prechod buniek na feto-maternálnom rozhraní a perzistencia fetálnych progenitorových buniek v maternálnej periférnej krvi desaťročia od pôrodu.
2. Silná predilekcia SSc u žien a vrchol výskytu po fertilnom období.
3. Výrazná klinická podobnosť SSc s chronickou reakciou štetu proti príjemcovi po alotransplantácii.

Pri overovaní tejto hypotézy sa kvantitatívne vyšetrila DNA u zdravých matiek so synmi a u chorých žien so SSc, ktoré porodili najmenej jedného syna pred prepuknutím ochorenia. Mikrochimérizmus bol kvantitatívne väčší a častejší u žien so SSc v porovnaní so zdravými rodičkami (28, 44, 47, 59). Táto hypotéza platí aj pre mužov a ženy, ktoré

Tab. 1. Krátkodobé a dlhodobé komplikácie autológnej transplantácie krvotvorných buniek u chorých s rôznymi malignitami.

Krátkodobé
komplikácie leukaferézy (sepsa, trombóza, anémia, trombocytopenia)
nauzea, vracanie
zápal sliznice dutiny ústnej
alopécia
neutropenická horúčka
hemoragická cystitída
kardiotoxicita
pľúcna toxicita
pečeňové venookluzívne ochorenie
Dlhodobé
neploďnosť
predčasná menopauza
katarakty
sekundárne malignity
oportúnne infekcie
kardiotoxicita
pľúcna toxicita

Tab. 2. Potenciálny mechanizmus účinku vysokodávkovanej chemoterapie a transplantácie krvotvorných buniek.

— eliminácia „zlých“ T-buniek a prevencia ich znovuobjavenia sa
— synoviálne bunky — inhibícia proliferácie, indukcia apoptózy
— zmena abnormálneho synoviálneho mikroprostredia
— zmenšenie dreňového poolu buniek, z ktorých sa vyvíjajú synoviálne bunky
— zníženie angiogenézy (chemosenzitivita endoteliálnych buniek)
— eliminácia „zlých“ makrofágov, dendritických buniek a B-buniek a prevencia ich znovuobjavenia sa

nikdy neboli gravidné, pričom mikrochimérizmus vzniká z alternatívnych zdrojov, napríklad po transfúzii krvi.

Rovnaký fenomén bol dokázaný aj u niektorých chorých s juvenilným diabetes mellitus. Imunopatogenéza SLE je multifaktoriálna, centrálnu úlohu má genetická predispozícia a dysregulácia imunitného systému (24). Gény HLA triedy II DR3 a DR2 patria medzi rizikové faktory SLE. Chorí so SLE majú často abnormality T bunkovej imunity. Cytotoxické T bunky sú znížené, zhoršená je T bunková cytolytická aktivita, počet supresorických T buniek je znížený a T pomocných buniek je zvýšený (64). Anomálie T a B bunkovej imunity spúšťa antigén (33). Defekt apoptózy prispieva k rozvoju SLE (40). Pohľad na imunopatogenézu SLE začína genetickou predispozíciou jedinca, ktorý rozvinie ochorenie po expozícii voči agensu z prostredia, čo môže byť infekcia a ultrafialové žiarenie. Potom nasleduje kaskáda udalostí. Bunkový rozpad odhalí jadrové a predtým ukryté antigény, čo vedie k tvorbe autoprotilátok. HLA molekuly pripievajú prezentáciou peptidov z auto-antigénov alebo z infekčných agen-

Tab. 1. Short- and long-term complications of autologous stem cell transplantation.

Short-term
leukapheresis complications (sepsis, thrombosis, anaemia, thrombocytopenia)
nausea, vomiting
mucositis
alopecia
neutropenic fever
haemorrhagic cystitis
cardiotoxicity
pulmonary toxicity
hepatic venoocclusive disease
Long-term
infertility
early menopause
cataracts
secondary malignancy
opportunistic infection
cardiotoxicity
pulmonary toxicity

Tab. 2. Possible mechanism of high dose chemotherapy and stem cell transplantation effect.

— elimination of “wrong” T cells and prevention of their reemergence
— synovial cell subsets — inhibition of proliferation, apoptosis induction
— change of abnormal synovial microenvironment
— decreasing the bone marrow pool of a population of cells destined to become synovial cells
— angiogenesis reduction (endothelial cells might be sensitive to chemotherapy)
— elimination of “wrong” macrophages, dendritic cells, RF-positive B cells, and prevention of their reemergence

sov, ktoré sú veľmi podobné organizmu vlastným peptidom. Prezentácia peptidov na HLA molekulách vedie k expanzii autoimúnných T buniek, ktoré uvoľňujú cytokíny (38).

Patogenéza reumatoidnej artritídy má pravdepodobne autoimúnnu charakter. Iničiálnu špecifickú T bunkovú stimuláciu nasledujú nešpecifické reakcie. RF-positívne B-bunky, ktoré sú schopné vychytávať imunitné komplexy, môžu mať dôležitú úlohu pri nešpecifickej amplifikácii imunitnej odpovede (7). Vysokodávkovaná chemoterapia môže brzdiť proliferáciu synoviálnych buniek, alebo indukovať ich apoptózu, alebo zmenšiť dreňový pool prekurzorov synoviálnych buniek (15). Časť endoteliálnych buniek je vnímavá na chemoterapiu, v dôsledku čoho môže vzniknúť inhibícia angiogenézy. Obnovujúci sa imunitný systém po úplnej ablácii intenzívnou chemoterapiou je vystavený novým antigénom, ktoré vznikli pri poškodení kĺbov RA, čím vzniká priestor na indukciu T-bunkovej tolerancie voči kĺbovým antigénom (37). Tabuľka 2 uvádza možné mechanizmy účinku vysokodávkovanej chemoterapie s následnou TKB.

Tab. 3. Klinické pozorovania podporujúce koncepciu transplantácie krvotvorných buniek pri autoimunitných ochoreniach.

- zlepšenie alebo vyliečenie AICH po TKB pre konvenčné indikácie (zlyhanie drene po antireumatickej liečbe)
- pasívny prenos AICH pri alogénnej transplantácii kostnej drene
- pozitívny výsledok ATKB pri AICH (väčšina chorých sa klinicky zlepšila, alebo stabilizovala)

Tab. 4. Kontrola autoimunitných ochorení po transplantácii kostnej drene pre hematologickú malignitu alebo aplastickú anémiu.

Crohnova choroba
 Dermatitis herpetiformis
 Autoimúnnny diabetes mellitus
 Lupus erythematosus
 Sclerosis multiplex
 Psoriáza
 Reumatoidná artritída
 Vaskulitída

Tab. 3. Clinical observations supporting autologous stem cell transplantation for autoimmune diseases.

- improvement or cure of autoimmune diseases following bone marrow transplantation for conventional indications (aplastic anaemia secondary to antirheumatic drug therapy)
- passive transfer of autoimmune disease through allogenic bone marrow transplantation
- positive results of autologous stem cell transplantation for autoimmune diseases (majority of patients have shown clinical improvement or remission)

Tab. 4. Coincident autoimmune disease and blood or marrow transplant for haematological malignancy or aplastic anaemia.

Crohn's disease
 Dermatitis herpetiformis
 Autoimmune diabetes mellitus
 Systemic lupus erythematosus
 Multiple sclerosis
 Psoriasis
 Rheumatoid arthritis
 Vasculitis

TRANSPLANTÁCIA KRVOTVORNÝCH BUNIEK A AUTOIMÚNNE OCHORENIA (AICH)

Alogénna transplantácia krvotvorných buniek označuje prenos krvotvorných buniek (ktoré sa získavajú z drene, cirkulujúcej krvi po podaní rastového faktora alebo pupečníkovej krvi) medzi dvoma jedincami, zvyčajne HLA-identickými súrodencami a zriedkavejšie od nepríbuzného darcu. Pokusy na zvieratách prvé ukázali, že ak alogénna transplantácia krvotvorných buniek predchádza, môže vyliečiť rôzne autoimunitné choroby a že kmeňové krvotvorné bunky majú dôležitú úlohu pri vzniku autoimunity (17, 18). Alotransplantácia krvotvorných buniek predchádza a potláča objavenie sa ochorenia, ktorého podkladom bol geneticky podmienený model autoimunity (13, 55). Ďalšie pokusy (39) a klinické sledovanie potvrdili, že alotransplantácia krvotvorných buniek môže adoptívne preniesť autoimunitu (30). V modeli autoimunitných ochorení navodených antigénom, myoablatívny prípravny režim a syngénna alebo autológna transplantácia krvotvorných buniek korigovala ochorenie (55, 70). Indukovaná artritída u potkanov regreduje po celotelovom ožiarení a syngénnej alebo autológnej transplantácii krvotvorných buniek. Takýto prístup je najúčinnjší vo včasnej fáze ochorenia (22, 69). Štúdium autoimunitných ochorení a transplantácií krvotvorných buniek u ľudí umožnili jedinci, ktorí popri autoimunitnom ochorení rozvinuli závažné hematologické ochorenie (aplastickú anémiu, leukémiu alebo lymfóm), pre ktoré sa podrobili TKB (tab. 3). Alotransplantácia krvotvorných buniek viedla k dlhodobému ústupu autoimunitného ochorenia

(3, 28, 34, 43, 56), až na ojedinelé výnimky (35). ATKB tiež viedla k remisii, ale relapsy AICH sa objavili - hlavne u pacientov, ktorí dostali nespracovaný štep autológnych krvotvorných buniek (10, 55). Tabuľka 4 uvádza AICH, ktoré boli referované v súvislosti s autológnou alebo alogénnou transplantáciou krvotvorných buniek.

Klinické pozorovania potvrdili, že ATKB je natoľko bezpečná, že riziko AICH ďaleko prevyšuje riziko transplantácie. Zlepšenie výsledkov ATKB prináša T bunková deplécia štepu a včasná indikácia. Alotransplantácia krvotvorných buniek súvisí s vyšším peritransplantačným rizikom morbidity a mortality, preto sa rezervuje pre ďalšie fázy klinických štúdií. Dôležité z hľadiska transplantácie krvotvorných buniek je uvedenie si zlej prognózy iníciaľne menej ťažkých, ale progredujúcich ochorení (RA) a nedostupnosť iných terapeutických postupov.

KLINICKÉ ŠTÚDIE TRANSPLANTÁCIE KRVOTVORNÝCH BUNIEK PRI AUTOIMUNITNÝCH OCHORENIACH

Experimentálne a klinické pozorovania sa stali základom pre klinické štúdie (4). Medzi hlavné otázky, na ktoré majú dať odpoveď, patrí: výber chorých, prípravné režimy, zdroj krvotvorných buniek, spracovanie štepu krvotvorných buniek, definícia odpovede, toxicita v súvislosti s transplantáciou a ochorením, riziko versus prínos (32, 54, 62). Konferencie zamerané na tieto otázky sa konali v Seattli roku 1995 (58), v Basileji roku 1996 (65) a 1998. Európska sku-

Tab. 5. Indikácia autológnej transplantácie krvotvorných buniek pri reumatických chorobách.

1. Systémová skleróza (SS) — sklerodermia
2. Autoimunitná pľúcna hypertenzia
3. Nekrotizujúca vaskulitída
4. Reumatoidná artritída (RA) — s vážnymi komplikáciami — so zlou prognózou, rýchlo progredujúca, rezistentná
5. Systémový lupus erythematosus (SLE)
6. Polychondritída
7. Antifosfolipidový syndróm
8. Kryoglobulinémia ťažkého stupňa
9. Pediatrická reumatológia — SS s pľúcnou fibrózou — ťažká dermatomyozitída — ťažká nekrotizujúca vaskulitída — juvenilná chronická artritída (JCA) so zlou prognózou, refraktérna

pina pre transplantáciu krvotvorných buniek (EBMT) a Európska liga proti reumatizmu (EULAR) sa spojili pri štúdiu TKB u pacientov s ťažkými autoimunitnými ochoreniami (31). Reumatológovia a hematológovia porovnali prirodzený priebeh AICH a prežívanie chorých pri konvenčnej liečbe (8, 14, 21, 52) a rokovali o najdôležitejších otázkach zostavenia transplantáčného protokolu (36, 68, 41). Bezpečnosť chorého definovali ako najdôležitejší aspekt prvých štúdií transplantácie krvotvorných buniek, a preto sa uprednostnila autotransplantácia. Veľmi pravdepodobne bude nasledovať štúdia s alotransplantáciou. Veľmi dôležité bude, či sa potvrdí, že takýto intenzívny prístup je prínosom pre chorých. Doteraz bolo autotransplantovaných do 200 chorých, čo nemôže poskytnúť jasnú odpoveď. Rovnako nie je jasné, nakoľko nemyeloablatívne režimy pri nastolení alogénneho krvotvorného chimérizmu ovplyvnia autoimunitné ochorenie (26, 57, 60). Je zrejmé, že niektorí chorí sa nebudú chcieť zúčastniť na týchto iniciálnych štúdiách, avšak mnohí s invalidizujúcim AICH budú chcieť podstúpiť riziko s nádejou na vyliečenie (63).

TRANSPLANTÁCIA KRVOTVORNÝCH BUNIEK PRI REUMATICKÝCH CHOROBÁCH

Konvenčné dávky imunopresív (metotrexát, cyklofosfamid, azatioprin, cyklosporín A, antitymocytovej globulín) sú prínosom v liečbe reumatických chorôb. Metotrexát priniesol pokrok do liečby reumatoidnej artritídy (RA). Nízкодávkovaný cyklofosfamid v pulzných dávkach ovplyvňuje mimokĺbové komplikácie RA, synovitída odpovedá

Tab. 5. Autologous stem cell transplantation indication for rheumatological disorders.

1. Systemic sclerosis (SS) — scleroderma
2. Autoimmune pulmonary hypertension (after adequate trial of immunosuppression)
3. Necrotising vasculitis (following induction with standard immunosuppression)
4. Rheumatoid arthritis (RA) — with severe complications — with poor prognosis, rapidly progressive and destructive, resistant to adequate treatment
5. Systemic lupus erythematosus (SLE) — major organ threat, failed conventional therapy
6. Polychondritis
7. Antiphospholipid antibody syndrome
8. Severe, uncontrollable cryoglobulinaemia
9. Paediatric rheumatology — systemic sclerosis variants with pulmonary fibrosis — severe dermatomyositis (especially with pulmonary fibrosis) — severe necrotising vasculitis — juvenile chronic arthritis (JCA) with poor prognosis, rapidly progressive and destructive, resistant to adequate treatment

v menšom rozsahu (9). Európska skupina pre transplantáciu krvotvorných buniek a Európska liga proti reumatizmu vypracovali odporúčenia (67, 68) a základné indikácie transplantácie krvotvorných buniek pri reumatologických ochoreniach (tab. 5).

Výber chorých

ATKB sa nemôže považovať za štandardnú liečbu reumatologických ochorení. Transplantačné protokoly by mali rešpektovať princípy experimentálnej liečby, vrátane písomného súhlasu etickej komisie. Bezpečnosť pre chorého je ústrednou úlohou. Informácie o TKB by mali byť hneď a v plnom rozsahu dostupné odbornej spoločnosti. Transplantácia by sa mala najprv robiť u chorých s ťažkým, život alebo orgán ohrozujúcim ochorením (cerebrálny SLE, systémová vaskulitída, ochorenie s veľkou morbiditou - RA, ochorenie so zlou prognózou, ešte pred ireverzibilným orgánovým poškodením - progresívna systémová skleróza), kde zlyhala konvenčná liečba a kde podľa nezávislých odborníkov špecialistov v danej oblasti sa prijateľná kvalita života chorého dá zabezpečiť kontrolou imunologicky podmieneného ochorenia.

Reumatologické ochorenie má zvyčajne chronický, bolestivý a invalidizujúci priebeh. Pri reumatoidnej artritíde dominuje postihnutie kĺbov, ktoré bezprostredne neohrozuje život chorého. Na rozdiel od SLE alebo SSs sa zvyčajne pozoruje zachovanie dobrej funkcie dôležitých orgánov. V prípadoch so závažnou prognózou, včasná a agresívna intervencia v zmysle ATKB môže byť účinná v prevencii dlhodobých následkov a nekontrolovateľného zápalového postihnutia kĺbov. ATKB poskytuje možnosť vyliečenia alebo spomalenia progresie a zlepšenie kvality života chorého. Na

Tab. 6. Odstránenie autoreaktívnych T-buniek z implantátu.

-
- in vitro (CD34 + selekcia, CD3 deplécia)
 - riziko príliš dlhej imunosupresie a závažnej infekcie
 - účinok ATCKB aj bez deplécie
 - in vivo (i.v. antitymocytovej globulín)
-

druhej strane má ATKB reálne, hoci malé, riziko mortality a prináša značné náklady, ktoré sa koncentrujú do krátkeho časového obdobia (24 000 až 40 000 USD). Dlhodobé sledovania (viac ako 20 rokov) chorých so závažnou RA poukazujú na veľmi zlú kvalitu života, chronickú bolesť a invalidizáciu väčšiny chorých, 25–35 % mortalitu a v 11 % ťažké funkčné postihnutie. Nezanedbateľná je aj toxicita konvenčnej liečby, ktorá sa podáva dlhodobo.

Zdroj krvotvorných buniek

Ak je dostupné jednovajcové dvojča, dáva sa prednosť syngénnej transplantácii. Väčšina chorých nemá syngénneho darcu, preto prichádza do úvahy autológna transplantácia. Pri autológnej transplantácii sa retransplantujú krvotvorné bunky samého chorého. Autotransplantácia sa uprednostňuje pred alogénnou transplantáciou (pri ktorej sa prenášajú krvotvorné bunky medzi dvoma geneticky odlišnými jedincami), pretože súvisí s menším rizikom peritransplantačnej mortality a morbidity, je lacnejšia, rýchlejšia a pružnejšie realizovateľná, bez rizika reakcie štepu proti príjemcovi a nevyžaduje pracné a nákladné vyhľadávanie vhodného darcu. Je potrebné zdôrazniť, že ATKB sa odporúča na základe významne vyššej bezpečnosti pre chorého, nie podľa potvrdených efektivity. Je pravdepodobné, že alogénna transplantácia bude účinnejšia ako ATKB, pretože sa transplantujú zdravé krvotvorné bunky a imunitný systém darcu.

Pri autotransplantácii možno použiť kostnú dreň chorého, ktorá obsahuje pomerne malý počet zreých autoreaktívnych T-buniek. V súčasnosti sa dáva prednosť autotransplantácii periférnych krvotvorných buniek, ktorá dosahuje rýchlejšiu a úplnejšiu rekonštitúciu krvotvorby, teda je bezpečnejšia pre chorého. Za normálnych okolností necirkuluje dostatočný počet krvotvorných buniek v periférnej krvi. Aby bolo možné nazbierať kvalitný štep periférnych krvotvorných buniek, musí sa chorý podrobiť mobilizácii, ktorá má za úlohu zvýšiť podiel krvotvorných buniek v cirkulácii chorého.

Výber mobilizačného režimu je teoretické rozhodnutie. Cieľom je vyhnúť sa prebytočnému počtu rôznych postupov, čo by znemožnilo interpretáciu údajov, porovnanie toxicity a plánovanie prospektívnych štúdií. Na mobilizáciu sa odporúča podanie samého granulocytové kolónie stimulujúceho faktora (G-CSF) v dávke 5-10 µg/kg hmotnosti denne s.c. alebo v kombinácii s iniciálnou jednorazovou dávkou cyklofosfamidu 1,5-4 g/m² i.v. Štandardným režimom sa zvyčajne mobilizuje dostatočný počet autológnych

Tab. 6. Autoreactive T cells removing from the graft.

-
- in vitro (CD34 + selection, CD3 depletion)
 - risk of prolonged period of immunosuppression and susceptibility to infection
 - autotransplant effectiveness without T cell depletion
 - in vivo (i.v. antithymocyte globulin)
-

kmeňových krvotvorných buniek. Zber takto mobilizovaných krvotvorných buniek sa robí pomocou krvinkového separátora. Separácia periférnej krvi je pre chorého bezpečnejšia a menej zaťažujúca ako odber kostnej drene. Štep by mal obsahovať >2x10⁶ CD34+ buniek/kg (>3x10⁶/kg, ak sa plánuje manipulácia so štepom) a >2x10⁴ CFU-GM/kg hmotnosti chorého. Nepozorovali sa vzplanutia autoimunity v súvislosti s mobilizačným režimom.

Pokusy na zvieratách potvrdzujú dôležitosť odstránenia zreých T-buniek zo štepu, ktoré sa môže robiť in vivo alebo in vitro (tab. 6). ATKB pre autoimúne ochorenie bez T-bunkovej deplécie sa pripisuje možnosť skorého relapsu (10). T-bunková deplécia by mala dosiahnuť v štepe <1x10⁵ T-buniek /kg hmotnosti príjemcu. Údaje o účinnosti T-bunkovej deplécie nie sú stále jednoznačné. Zlyhanie ATKB sa pozorovalo u 2 chorých s autoimúnnou trombocytopeniou napriek T-bunkovej deplécii a kompletné odpovede u 2 chorých bez manipulácie so štepom. T-bunková deplécia môže navodiť dlhodobú lymfopéniu a zvýšenú vnímavosť na infekciu. Doteraz nie sú dostupné údaje o rekonštitúcii imunity po ATKB pre autoimunitné ochorenie.

Prípravný režim

Úvodným krokom do samej transplantácie krvotvorných buniek je prípravný režim. Jeho cieľom je ablácia chorého imunitného systému, pričom celotelové ožiarenie je najúčinnnejšie, ale súvisí so zvýšeným rizikom neskoršieho výskytu sekundárnych malignít. Odporúčané štyri skupiny prípravných režimov pred ATKB pre reumatické choroby vychádzajú zo skúsenosti pri transplantácii pre neautoimúne ochorenia (tab. 7). Odporúča sa napríklad pri aplastickej anémii používaný režim: cyklofosfamid 4x50 mg/kg/d ± antitymocytovej globulín. Vysoký stupeň lymfoablácie súvisí s pomalou rekonštitúciou buniek T a B, ktorá je podkladom dlhodobej imunopresie a môže umožniť navodenie (posttymickej) imunitnej (T-bunkovej) tolerancie.

PREDBEŽNÉ VÝSLEDKY AUTOTRANSPLANTÁCIE KRVOTVORNÝCH BUNIEK PRI AUTOIMUNITNÝCH OCHORENIACH

Ak je sama kmeňová krvotvorná bunka pri reumatických chorobách normálna, ak sú bunky T a B hlavné pri ich rozvoji RCH a ak potransplantačné usporiadanie recep-

Tab. 7. Prípravné režimy odporúčané pre autotransplantáciu krvotvorných buniek pri autoimunitných chorobách (68).

Tab. 7. Conditioning regimens recommended for autologous stem cell transplant for autoimmune diseases (68).

Cy + TBI + ATG

- Cy (120 mg/kg) + TBI (8 Gy) + ATG (90 mg/kg)
- Cy (200 mg/kg) + TBI (1x4 Gy) + ATG (4x5 mg/kg)

Cy + ATG

- Cy (200 mg/kg) + ATG (90 mg/kg)
- Cy (150 mg/kg) + ATG (20 mg/kg)
- Cy (100 mg/kg) + ATG (40 mg/kg)

BuCy2 + ATG

- (busulphan 4 mg/kg p.o. daily day -7 to day -4; cyclophosphamide 60 mg/kg i.v. daily day -3 and day -2)
- BuCy2 + ATG (30 mg/kg)
- BuCy + ATG (60 mg/kg)

BEAM + ATG

- (BCNU 300 mg/m² i.v. day -7; etoposide 200 mg/m² i.v. daily day -6 to day -3; Ara-C 200 mg/m² i.v. daily day -6 to day -3; melphalan 140 mg/m² i.v. day -2)

Cy = cyklofosfamid, TBI = celotelové ožiarenie, ATG = antitymocytovej globulín, Bu = busulfan, BEAM = kombinácia BCNU, etoposid, cytosinarabinosid, melfalan

Cy = cyclophosphamide, TBI = total body irradiation, ATG = antithymocyte globulin, Bu = busulphan, BEAM = combination BCNU, etoposide, cytosinarabinoside, melphalan

torov T a B vyústi do priaznivejšieho imunologického repertoára, ATKB môže znížiť riziko rekurencie reumatologických chorôb. Ak kmeňové krvotvorné bunky predisponujú k rozvoju RCH (ako sa ukazuje v pokusoch na zvieratách), potom budú RCH rekurovať po ATKB. Podobne, ak má chorý HLA alely, ktoré predisponujú k výberu artritogénnych peptidov, je pravdepodobné, že po určitom čase bude ochorenie rekurovať. T-bunky sa môžu opäť vyvíjať zlým smerom, ak antigén prezentujúce bunky budú chemorezistentné a zostanú v synovii, alebo synoviálne mikroprostredie ostane atraktívne pre cirkulujúce lymfocyty. K marcu 1998 EULAR/EMBT databáza obsahovala informácie o 75 chorých registrovaných v 20 centrách v 11 krajinách (45). Najväčšia skupina transplantovaných mala sclerosis multiplex (6, 11), dvaja transplantovaní zomreli. Príčinou úmrtia bola influenzová pneumónia a diseminovaná aspergilóza. Všetci chorí tolerovali mobilizáciu bez zhoršenia imunologických príznakov. Prechodné potransplantačné zhoršenie neurologických príznakov sa vyskytlo u 6 z 15 publikovaných chorých, ani v jednom prípade nebolo progresívne. Neurologické zlepšenie pozorovali Fassas a spol. u 7 až 15 z 15 transplantovaných, v závislosti

od použitého skórovacieho systému (11). Tieto zlepšenia pretrvávali, aj keď sa vyskytli aj ojedinelé relapsy. Z 33 pacientov s reumatologickými chorobami bolo 12 prípadov publikovaných (20, 61, 66). Najčastejšou indikáciou bola SSc, jeden chorý s ťažkou pľúcnou hypertenziou zomrel na zlyhanie srdca počas mobilizácie v dôsledku bakteriálnej infekcie vo fáze granulocytopenie. Jeden chorý zomrel medzi mobilizáciou a ATKB na kardiologické komplikácie, ktoré pravdepodobne nesúviseli s liečbou. Ani jeden z 31 transplantovaných nezomrel v súvislosti s autotransplantáciou, jeden chorý zomrel na rapídne progredujúce ochorenie 6 mesiacov od ATKB. Pozorovalo sa zlepšenie zhrubnutia kože a redukcia pľúcnej hypertenzie (61, 66). 11 pacientov s RA a 4 s JCA sa podrobili ATKB, ktorá mala prevažne priaznivý účinok (20). 4 chorí boli transplantovaní pre SLE, pozorovala sa klinická a sérologická remisia 6 mesiacov od TKB (5). Celkovo ATKB dosiahla efekt u dvoch tretín chorých s reumatologickými chorobami, medián sledovania je krátky – 5–13 mesiacov. Jedna tretina chorých na ATKB neodpovedala.

Dvaja chorí s idopatickou trombocytopeniou tolerovali postup bez krvácania a komplikácií, ale obaja neodpovedali na ATKB (53). Naproti tomu dvaja chorí, ktorých kauzistiky boli nedávno publikované, dosiahli kompletnú remisiu po ATKB bez T-bunkovej deplécie (27).

ZÁVER

Predbežné údaje ukazujú, že autológa transplantácia krvotvorných buniek je vhodná a môže dosiahnuť kompletnú a trvalú odpoveď u chorých s ťažkým reumatickým ochorením. Napriek tomu, že technológia a bezpečnosť ATKB sa výrazne zlepšila, jej použitie pri nemalígnych ochoreniach je významným rozhodnutím pre chorého a pre ošetrojúceho lekára a vyžaduje dôkladné a jasné porovnania potenciálneho rizika a prínosu, výber primeraných protokolov a pacientov a informovaný súhlas chorého. Optimálny prípravný režim, kritériá výberu chorých, hodnotenie odpovede, dlhodobé výsledky a efektívnosť vo vzťahu k nákladom, ako aj rad ďalších odpovedí môže dať iba koordinovaná prospektívna klinická štúdia. Ochota lekárov zapojiť sa do nej bude záležať na teoretických a klinických poznatkoch a na etických aspektoch, pokroku v transplantáčnej technike a zhode v tom, ako pretransformovať neúplné informácie do informácie pre chorého. Pacientova vôľa zapojiť sa bude záležať na presnej informácii o výkone a jeho riziku a individuálnom rozhodnutí o dôležitosti novej dlhodobej remisie alebo vyliečenia RCH.

Pri reumatických chorobách prichádzajú do úvahy tri odlišné stratégie použitia transplantácie krvotvorných buniek. V rámci jednej z nich sa najprv urobí odber a uskladnia sa autológa krvotvorné bunky, následne sa podá ne-

transplantačná liečba a až v prípade jej zlyhania sa chorý podrobí ATKB. Ďalšou možnosťou je odber a následné urobenie ATKB. Tretou možnosťou je alogénna transplantácia krvotvorných buniek od HLA-identického súrodenca, ktorá veľmi pravdepodobne povedie k trvalému vyliečeniu.

LITERATÚRA

1. **Adam, Z., Hájek, R., Zemanová, J. a spol.:** Léčba leukopénie po chemoterapii leukocytárnými růstovými faktory. *Hematológia a transfuziologie*, 3, 1993, č. 3, s. 16—23.
2. **Armitage, J.O.:** Bone marrow transplantation. *N. Engl. J. Med.*, 330, 1994, s. 827—838.
3. **Baldwin, J.L., Storb, R., Thomas, E.D. a spol.:** Bone marrow transplantation in patients with gold-induced marrow aplasia. *Arthritis Rheum.*, 20, 1977, s. 1043—1048.
4. **Brooks, P.M., Atkinson, K., Hamilton, J.A.:** Stem cell transplantation in autoimmune disease. *J. Rheumatol.*, 22, 1995, s. 1809—1811.
5. **Burt, R.K., Traynor, A., Ramsey-Goldman, R.:** Hematopoietic stem cell transplantation for systemic lupus erythematosus. *N. Engl. J. Med.*, 337, 1997, s. 1777—1784.
6. **Burt, R.K., Traynor, A., Cohen, B. a spol.:** T cell depleted autologous hematopoietics transplantation for multiple sclerosis: Report on the first three patients. *Bone Marrow Transplant.*, 21, 1998, s. 537—541.
7. **Carson, D.A., Chen, P.P., Kipps, T.J.:** New roles for rheumatoid factor. *J. Clin. Invest.*, 87, 1991, s. 379—383.
8. **Clements, P.J., Furst, D.E.:** Choosing appropriate patients with systemic sclerosis for treatment by autologous stem cell transplantation. *J. Rheum.*, 24, Suppl. 48, 1997, s. 85—91.
9. **De Vita, S., Neri, R., Bombardieri, S.:** Cyclophosphamide pulses in the treatment of rheumatic diseases: An update. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 9, 1991, s. 179—193.
10. **Euler, H.H., Marmont, A.M., Bacigalupo, A. a spol.:** Early recurrence or persistence of autoimmune diseases after unmanipulated autologous stem cell transplantation. *Blood*, 88, 1996, s. 3621—3628.
11. **Fassas, A., Anagnostopoulos, A., Kazis, A. a spol.:** Peripheral blood stem cell transplantation in the treatment of progressive multiple sclerosis - first results from a pilot study. *Bone Marrow Transplant.*, 26, 1997, s. 631—639.
12. **Felson, D.T., Anderson, J.J., Meenan, R.F.:** The comparative efficacy and toxicity of second-line drugs in rheumatoid arthritis: Results of two metaanalyses. *Arthritis Rheum.*, 33, 1990, s. 1449—1461.
13. **Good, R.A., Ikehara, S.:** Preclinical investigations that subserve efforts to employ bone marrow transplantation for rheumatoid or autoimmune diseases. *J. Rheumatol.*, 24, Suppl. 48, 1997, s. 5—12.
14. **Hahn, B.H.:** The potential role of autologous stem cell transplantation in patients with systemic lupus erythematosus. *J. Rheum.*, 24, Suppl. 48, 1997, s. 89—95.
15. **Hamilton, J.A.:** Rheumatoid arthritis: opposing actions of haemopoietic growth factors and slow-acting anti-rheumatic drugs. *Lancet*, 342, 1993, s. 536—539.
16. **Hawkins, T.E., Juttner, C.A.:** Blood cell transplantation. *Curr Opin Oncol*, 7, 1995, s. 122—129.
17. **Ikehara, S., Kawamura, M., Takao, F. a spol.:** Organ-specific and systemic autoimmune disease originate from defects and hematopoietic stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 87, 1990, s. 8341—8348.
18. **Ikehara, S.:** The prospects for BMT — from mouse to human. In: Ikehara, S., Takaku, F., Good, R.A. (Eds.): *Bone marrow transplantation: Basic and clinical studies*. Tokyo, Springer Verlag 1996.
19. **Ikehara, S.:** Autoimmune diseases as stem cell disorders. *Acta Histochem Cytochem*, 30, 1997, s. 3—16.
20. **Joske, D.J.L., Ma, D.T., Landglands, D.R. a spol.:** Autologous bone marrow transplantation for rheumatoid arthritis. *Lancet*, 350, 1997, s. 337—344.
21. **Klippel, J.H.:** Systemic lupus erythematosus: Demographics, prognosis, and outcome. *J Rheum*, 24, 1997, Suppl. 48, s. 67—74.
22. **Knaan-Shanzer, S., Houben, P., Kinwel-Bohre, E.P. a spol.:** Remission induction at adjuvant arthritis in rats by total body irradiation and autologous bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 8, 1991, s. 333—338.
23. **Kotasek, D., Sage, R.E., Dále, B.M. a spol.:** Dose intensive therapy with autologous blood stem cell transplantation in breast cancer. *Austr NZ J Med*, 24, 1994, s. 288—295.
24. **Kotzin, B.L.:** Systemic lupus erythematosus. *Cell*, 85, 1996, s. 303—309.
25. **Krance, R., Brenner, M.:** BMT beats autoimmune disease. *Nature Med*, 4, 1998, s. 4153—4158.
26. **Li, H., Kaufman, C.L., Boggs, S.S. a spol.:** Mixed allogenic chimerism induced by a sublethal approach prevents autoimmune disease and reverses insulinitis in nonobese diabetic (NOD) mice. *J Immunol*, 156, 1996, s. 380—386.
27. **Lim, H.S., Kell, J., Al-Sabah, A. a spol.:** Peripheral blood stem cell transplantation for refractor autoimmune thrombocytopenic purpura. *Lancet*, 349, 1997, s. 475—482.
28. **Lukáč, J.:** Systémová skleróza — sklerodermia. Púchov, Lubor Šeba, 368 s.
29. **Mackall, C.L., Fleisher, T.A., Brown, M.R. a spol.:** Lymphocyte depletion during treatment with intensive chemotherapy for cancer. *Blood*, 44, 1994, s. 2221—2228.
30. **Marmont, A.M.:** Immune ablation followed by allogenic or autologous bone marrow transplantation: a new treatment for severe autoimmune diseases? *Stem Cells*, 12, 1994, s. 125—135.
31. **Marmont, A.M., Vischer, V., Gratwohl, A. a spol.:** Haemopoietic precursor cell transplants for autoimmune diseases. *Lancet*, 345, 1995, s. 978—988.
32. **Marmont, A.M.:** Stem cell transplantation for severe autoimmune diseases: Progress and problems. *Haematologica*, 83, 1998, s. 733—736.
33. **Manheimer-Lory, A.J., Zandman-Goddard, G., Davodson, A. et al.:** Lupus-specific antibodies reveal and altered pattern of somatic mutation. *J Clin Invest*, 100, 1997, s. 2538—2543.
34. **McAllister, L.D., Beatty, P.G., Rose, J.:** Allogenic bone marrow transplant for chronic myelogenous leukemia in a patient with multiple sclerosis. *Bone Marrow Transplant*, 19, 1997, s. 395—399.
35. **McKendry, R.J.R., Huebsch, L., Le Clair, B.:** Progression of rheumatoid arthritis following bone marrow transplantation: a case report with a 13 years follow-up. *Arthr Rheum*, 39, 1996, s. 1246—1251.
36. **McSweeney, P.A., Nash, R.A., Storb, R. a spol.:** Autologous stem cell transplantation for autoimmune disease: Issues in protocol development. *J Rheum*, 24, 1997, Suppl. 48, s. 79—88.
37. **Miler, J.F., Morahan, G.:** Peripheral T cell tolerance. *Ann Rev Immunol*, 10, 1992, s. 51—69.
38. **Mohan, C., Datta, S.K.:** Lupus: Key pathogenic mechanisms and contributing factors. *Clin Immunol Immunopathol*, 77, 1995, s. 209—217.

39. Morton, J.L., Siegel, B.V.: Transplantation of autoimmune potential. Development of antinuclear antibodies in H-2 histocompatible recipients of bone marrow from New Zealand black mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 71, 1974, s. 2162—2169.
40. Mountz, J.D., Wu, J., Cheng, J. a spol.: Autoimmune disease: A problem of defective apoptosis. *Arthr Rheum*, 37, 1994, s. 1415—1424.
41. Nash, R.A., McSweeney, P.A., Storb, R. a spol.: Development of a protocol for allogenic marrow transplantation for severe systemic sclerosis: Paradigm for autoimmune disease. *J Rheum*, 24, 1997, Suppl. 48, s. 72—77.
42. Nelson, J.L.: Maternal-fetal immunology and autoimmune disease. Is some autoimmune disease auto-alloimmune or allo-autoimmune? *Arthr Rheum*, 39, 1996, s. 191—198.
43. Nelson, J.L., Torrez, R., Looiue, F.M. a spol.: Pre-existing autoimmune disease in patients with long-term survival after allogenic bone marrow transplantation. *J Rheum*, 24, 1997, Suppl. 48, s. 2329—2338.
44. Nelson, J.L., Furst, D.E., Maloney, S. a spol.: Microchimerism and HLA-compatible relationships of pregnancy in scleroderma. *Lancet*, 351, 1998, s. 559—571.
45. Passweg, J., Fassas, A., Furst, D. a spol.: Autologous stem cell transplantation for autoimmune disease. A preliminary report. *Bone Marrow Transplant.*, 21, 1998, s. 51—55.
46. Philip, T., Guglielmi, C., Hagenbeek, A. a spol.: Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N. Engl. J. Med.*, 333, 1995, s. 1540—1545.
47. Rovenský, J., Korčáková, L., Pekárek, J. a spol.: Vzťah medzi aktiváciou lymfocytov periférnej krvi a klinickými prejavmi systémovej sklerózy. *Fysiatr. Revmatol. Věstn.*, 56, 1978, s. 324—328.
48. Scott, D.L., Symmons, D.P., Coulton, B.L. a spol.: Long-term outcome of treating rheumatoid arthritis: results after 20 years. *Lancet*, 1, 1987, s. 1108—1111.
49. Schmitz, N., Linch, D.C., Dreger, P. a spol.: Randomised trial of filgrastim mobilised peripheral blood progenitor cell transplantation versus autologous bone marrow transplantation in lymphoma patients. *Lancet*, 347, 1996, s. 353—357.
50. Sheridan, W.P., Morstyn, G., Wolf, M. a spol.: Granulocyte colony stimulating factor and neutrophil recovery after high dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation. *Lancet*, 2, 1989, s. 891—895.
51. Sheridan, W.P., Begley, C.G., To, L.B. a spol.: Phase II study of autologous filgrastim (G-CSF)-mobilised peripheral blood progenitor cells to restore hemopoiesis after high-dose chemotherapy for lymphoid malignancies. *Bone Marrow Transplant.*, 14, 1994, s. 105—111.
52. Silman, A.J.: Scleroderma - demographics and survival. *J. Rheum.*, 24, Suppl. 48, 1997, s. 58—67.
53. Skoda, R.C., Tichelli, A., Tyndall, A. a spol.: Autologous peripheral blood stem cell transplantation in a patients with chronic autoimmune thrombocytopenia. *Br. J. Haematol.*, 99, 1997, s. 56—62.
54. Snowden, J.A., Biggs, J.C., Brooks, P.M.: Autologous blood stem cell transplantation for autoimmune disease. *Lancet*, 48, 1996, s. 1112—1113.
55. Snowden, J.A., Broox, P.M., Biggs, J.C.: Haemopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases. *Br. J. Haematol.*, 99, 1997, s. 9—18.
56. Snowden, J.A., Kearney, P., Kearney, A. a spol.: Long-term outcome of autoimmune disease following allogenic bone marrow transplantation. *Arthritis Rheum.*, 41, 1998, s. 453—459.
57. Storb, R., Yu, C., Wagner, J.L. a spol.: Stable mixed hematopoietic chimerism in DLA-identical littermate dogs sublethal total body irradiation before and after pharmacologic immunosuppression after marrow transplantation. *Blood*, 89, 1997, s. 348—355.
58. Sullivan, K.M., Furst, D.E.: The evolving role of blood and marrow transplantation for the treatment of autoimmune diseases. *J. Rheumatol.*, 24, Suppl. 48, 1997, s. 1—14.
59. Štork, J.: Sklerodermie. Galén, Praha 1996.
60. Takeuchi, K., Inaba, M., Miyashima, S. a spol.: A new strategy for treatment of autoimmune disease in chimeric resistant MRL/lpr mice. *Blood*, 91, 1998, s. 4616—4621.
61. Tamm, M., Gratwohl, A., Tichelli, A. a spol.: Autologous haemopoietic stem cell transplantation in a patient with severe pulmonary hypertension complicating connective tissue disease. *Ann. Rheum. Dis.*, 55, 1996, s. 779—784.
62. Thomas, E.D.: Pros and cons of stem cell transplantation for autoimmune disease. *J. Rheum.*, 24, Suppl. 48, 1997, s. 100—118.
63. Thompson, M.: Willingness to pay and accept risks to cure chronic disease. *Am. J. Public Health*, 76, 1986, s. 392—398.
64. Tsokos, G.C.: Lymphocytes, cytokines, inflammation, and immune trafficking. *Curr. Rheumatol.*, 7, 1995, s. 376—384.
65. Tyndall, A., Gratwohl, A.: Haemopoietic stem and progenitor cells in the treatment of severe autoimmune diseases. *Ann. Rheum. Dis.*, 55, 1996, s. 149—151.
66. Tyndall, A., Black, C., Finke, J. a spol.: Treatment of systemic sclerosis with autologous haematopoietic stem cell transplantation. *Lancet*, 349, 1997, s. 354—360.
67. Tyndall, A., Gratwohl, A.: Blood and marrow stem cell transplants in autoimmune disease. A consensus report written on behalf of the European League Against Rheumatism (EULAR) and the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Br. J. Rheumatol.*, 36, 1997, s. 390—399.
68. Tyndall, A., Gratwohl, A.: Blood and marrow stem cell transplants in autoimmune disease: A consensus report written on behalf of the European League Against Rheumatism (EULAR) and the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant.*, 19, 1997, s. 643—650.
69. Van Bekkum, D.W., Kinwell-Bohre, E.P.M., Houben, P.F.J. a spol.: Regression of adjuvant-induced arthritis in rat following bone marrow transplantation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 86, 1989, s. 1090—1094.
70. Van Bekkum, D.W.: BMT in experimental autoimmune diseases. *Bone Marrow Transplant.*, 11, 1993, s. 183—189.
71. Verma, U.N., Mazumder, A.: Immune reconstitution following bone marrow transplantation. *Cancer Immunol. Immunother.*, 37, 1993, s. 351—360.
72. Wolfe, F., Mitchell, D.M., Sibley, J.T. a spol.: The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 37, 1994, s. 481—494.

Do redakcie došlo 15.3.1999.

Adresa autora: MUDr. M. Mistrík, CSc., Sološnická 47, 841 05 Bratislava, Slovensko.

RECENZIA KNIHY

**POKROKY V REVMATOLOGII A V OBLASTI SYSTÉMOVÝCH
AUTOIMUNITNÍCH CHOROB****PROGRESS EN REUMATOLOGIA Y ENFERMEDADES
AUTOIMMUNES SISTÉMICAS**

J. ROVENSKÝ, R. CERVERA, M. GARCIA-CARRASCO, J. ROJAS-RODRIGUEZ
Novartis Pharma Services AG 1999, 197 strán, Editor J. Rovenský

Prof. Rovenský, ředitel Výskumného ústavu reumatických chorob v Piešťanech s kolektivem slovenských autorů založil edici *Pokroky v reumatológii*, jejichž první svazek vyšel v roce 1994 (Osveta, Martin). Publikace vzbudila velký ohlas i v zahraničí, takže v roce 1997 vyšel jejich maďarský překlad *Újabb Eredmények a Rheumatológiában* (G. Richter, Budapešť).

Pro potřeby hispanofonních teritorií byla pořízena ve španělštině modifikace *Pokroků v reumatológii* v takovém uspořádání, aby vyhověla příslušným regionálním odlišnostem. Proto s editorem na této španělské verzi spolupracovali přední revmatologové ze Španělska a Mexika. Vznikla

tak sympatická knížka mezinárodního charakteru. Ve španělsky hovořících zemích se setkala s velmi příznivým ohlase. Zvlášť bych vyzvedl úvodní kapitoly o fyziologii kloubního aparátu (J.M. Sanchez-Huerta, Pueblo, Mexiko) a o ultrastruktuře synoviální membrány z hlediska krevní a lymfatické cirkulace (E. Rovenská, UK, Bratislava). Tyto statě v původních *Pokrocích v reumatológii* ještě nebyly.

Slovenským kolegům lze jen blahopřát k úspěchům i na mezinárodním kolbišti. Tím spíš a tím více, že se připravuje dokonce i italská modifikace *Pokroků v reumatológii*.

M. VYKYDAL