

Autoloogsete vereloome tüvirakkude siirdamine süsteemse skleroosi ravis: kirjanduse ülevaade ja Põhja-Eesti Regionaalhaigla haigusjuhtude analüüs

Marie Elise Soomre¹, Eevi Pärsik², Katrin Palk³

Süsteemne sklerosis (SS) on harva esinev autoimmuunhaigus, mida põeb Eestis umbes 100–150 inimest. Haiguse konventsionaalne ravi põhineb immuunsupressiooni ning sümptomaatilise ravi kombinatsioonil, kuid ka ravi foonil progresseerub haigus sageli edasi, põhjustades olulist elukvaliteedi halvenemist ning raskematel juhtudel ka surma. Uus suund SSi ravis on autoloogsete vereloome tüvirakkude siirdamine (AVTS), mis toimus Eestis esimest korda 2019. aastal. Artiklis on analüüsitud kuue ehk kõigi kuni 2023. aasta märtsini Põhja Eesti Regionaalhaiglas AVTSi läbinud SSi-patsientide haigusjuhtusid. Erinevalt konventsionaalsest ravist on siirdamisega võimalik peatada progresseerumist ja muuta seeläbi haiguse kulgu.

KIRJANDUSE ÜLEVAADE

Süsteemne sklerosis

SS on harv haigus, mida diagnoositakse Eestis umbes neli juhtu aastas. Haiguse tekkepõhjuste uurimisel on leitud tõendeid nii geneetilise eelsoodumuse, epigeneetiliste muutuste kui ka teatud keskkonnategurite mõju kohta, kuid täielikku tõde haiguse tekkepõhjuste kohta teada ei ole (1).

Sarnaselt tekkepõhjustega ei ole ka haiguse patogeneesi lõpuni teada. Tegemist on autoimmuunse sidekoehaigusega, mis areneb III tüüpi ülitundlikkusreaktsiooni ehk immuunkomplekside moodustumise kaudu. Haiguse patogeneesi iseloomustavad autoantikehade teke, mikroveresoonte kahjustus, fibroblastide aktivatsioon ning kollageeni ja teiste ekstratsellulaarse matriksi komponentide liigproduktioon nahas ja siseelundites (1). Arvatakse, et fibroblastide aktivatsioonile ja interstitsiaalsele fibroosile eelnevad autoantikehade teke ja vaskulopaatia (2).

SS on heterogeenne haigus, mille sümptomid võivad suures ulatuses varieeruda. Raynaud' fenomen esineb umbes 95%-l patsientidest ning võib lisaks sõrmedele haarata ka jalgu, nina ning kõrvu. Naha

kõvastumine saab enamasti alguse sõrmedest ning võib edasi progresseerudes haarata kõiki jäsemeid, ka kerepiirkonda ning nägu, piirates suu avanemist. Skleroosi ulatust hinnatakse modifitseeritud Rodnani-nahaskooriga (*modified Rodnan skin score*, mRss). Raynaud' fenomeni ning naha kõvastumise tagajärjel tekivad ligi pooltel SSi-patsientidest sõrmetele haavandid, mis raskematel juhtudel võivad viia ka gangreeni ja amputatsioonini. Nahaga seotud ilmingutest on SSi puhul sage ka teleangiektasiate teke, hüperpigmentatsioon ning kaltsifikatsioonid, mis mõjutavad peamiselt sõrmi, käsivarsi, küünarnukke ning põlvi (3).

Peamised SSiga seotud kopsuilmingud on interstitsiaalne kopsuhaigus (*interstitial lung disease*, ILD) ja pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon (PAH) koos kopsufibroosiga või ilma (3, 4). Kopsufibroosi esineb kuni ligikaudu 80%-l SSi-patsientidest ning 25–30%-l patsientidest tekib progresseeruv ILD (4).

Söögitoru haaratus puudutab umbes 70% SSi-patsientidest (3). Sümptomite hulka kuuluvad kõrvetised, düsfaagia, iiveldus, oksendamine ja regurgitatsioon ning nende põhjuseks on enamasti gastroösofageaalne refluks või söögitoru peristaltikaga seotud häired.

Eesti Arst 2023;
102(11):609–615

Saabunud toimetusse:
03.04.2023
Avaldamiseks vastu võetud:
14.06.2023
Avaldatud internetis:
23.11.2023

¹ Tartu Ülikooli arstiteaduse eriala üliõpilane,
² Põhja-Eesti Regionaalhaigla sisehaiguste kliinik,
³ Põhja-Eesti Regionaalhaigla onkoloogia- ja hematoloogiakliinik

Kirjavahetajaautor:
Marie Elise Soomre
marieelise.soomre@gmail.com

Võtmesõnad:
süsteemne sklerosis,
autoloogsete vereloome tüvirakkude siirdamine, ravi

Eesti Arstiteadusüliõpilaste Seltsi ja ajakirja Eesti Arst 2022/2023. õppeaasta artiklikonkursile „Minu esimene publikatsioon“ esitatud töö.

Südamehaaratus võib mõjutada nii perikardi kui müokardi. Perikardi kahjustus avaldub ägeda perikardiidi, kroonilise perikardiidi või harva ka konstriktiivse perikardiidina. Müokardi haaratus tuleneb peamiselt isheemilisest kahjustusest, mis on seotud pärgarteri mikrotsirkulatsiooni häiretega ning võib viia müokardis fibroosi tekkeni (3).

Liigete haaratus on väga sage, esinedes 45–90%-l SSI-patsientidest (3). See hõlmab artralgiat, harvem sümmeetrilist artriiti, mis mõjutab käte, randmete, põlvede ja pahklude väikeseid liigeseid. Liigete jäikus võib olla seotud ka naha kõvastumisega.

Neerukahjustus on SSI-patsientidel harv (4–6%), kuid halva prognoosiga tüsistus (2). Kõige rohkem uuritud neerukahjustuse vorm on skleroderma neerukriis, mida iseloomustab raske hüpertensioon ning kiiresti progresseeruv neerupuudulikkus (5).

SSI konventsionaalne ravi põhineb immuunmoduleeriva ja sümptomaatilise ravi kombinatsioonil ning sõltub konkreetse patsiendi elundikahjustustest ja sümptomitest. Immuunmoduleeriva ravina on haiguse kergemate vormide korral kasutusel metotreksaat ja mükofenoolhape, raskematel juhtudel tsüklofosfamiid. Erinevate elundikahjustuste korral lisanduvad raviskeemi ka teised ravimid, näiteks neerukriisi korral AKE inhibiitorid ning Raynaud' fenomeni puhul kaltsiumikanali blokaatorid. Kasutusel on ka bioloogilised ravimid, mis on kliinilistes uuringutes näidanud positiivseid tulemusi naha- ja kopsukahjustuste puhul. Konventsionaalse raviga on võimalik aeglustada, kuid mitte täielikult peatada haiguse progresseerumist ning leevendada patsiendi sümptomeid.

Kuidas aitab autoloogsete vereloome tüvirakkude siirdamine süsteemse skleroosi patsiente?

AVTSi raviv efekt seisneb kõrgdoosis keemiaravis, mis on suunatud elimineerima T- ja B-lümfotsüüte, sealhulgas ka autoreaktiivseid immuunrakke, millel on SSI patogeneesis keskne roll (7). Uuringud on näidanud, et AVTSiga saavutatud pikaajalised ravivabad remissioonid on seotud autoreaktiivse immunoloogilise mälu väljajuurimise ja immuunsüsteemi fundamentaalse ümberkonfigureerimisega. Viimane hõlmab naiivsete B-rakkude regenereerumist ja

tuumuse stabiilset reaktiveerumist koos sealt pärinevate naiivsete T-rakkude, sealhulgas uute antigeenretseptoritega FOXP3+ regulatoorsete T-rakkude taastekkega ehk toimub immuunsüsteemi taaskäivitamine. Immuunsüsteemi uuenemine pärast AVTSi võib viia autoimmuunhaiguste korral esineva vigase immuunsüsteemi isetaluvusse (*self tolerance*) olekusse ja seega kutsuda esile pikaajalisi remissioone.

AVTS koosneb neljast peamisest etapist: tüvirakkude mobiliseerimine luuüdist perifeersesse verre, tüvirakkude kogumine patsiendi verest, konditsioneeriv ravi ning siirdamine. Mobiliseerimise etapis stimuleeritakse tüvirakke liikuma patsiendi luuüdist vereringesse, kasutades selleks granuloetsüütide kolooniaid stimuleerivat faktorit ja tsüklofosfamiidi. Seejärel kogutakse tüvirakud perifeerses verest ja säilitatakse need vedelas lammastikus. Afereesiprotseduuri käigus kogutakse CD34+ rakud (6, 7). 4–6 nädalat pärast tüvirakkude kogumist alustatakse konditsioneeriva raviga, mille eesmärk on elimineerida enamik autoreaktiivsete T- ja B-lümfotsüütide alamhulkadest. Selleks kasutatakse tsüklofosfamiidi ja küüliku anti-T-lümfotsüütse immuunglobuliini (*rabbit anti thymocyte globulin*, rATG) suuri annuseid ning osas raviprotokollides ka kogu keha kiiritust.

Kogu keha kiirituseta konditsioneerimise raviprotokollid on valdavalt lümfoablatiivsed, kahandades lümfotsüütide arvu olulisel määral, kuid säilitades tsüklofosfamiidi suhtes resistentsed müelogeensed tüvirakud. Seevastu raviprotokollid, mille puhul kasutatakse kogu keha kiiritust, on lisaks lümfoablatsioonile ka müeloablatiivsed (6, 7). Pärast konditsioneerivat ravi sulatatakse eelnevalt külmutatud tüvirakud ning siiratakse need patsiendi verre. Tüvirakkude siirdamine lühendab keemiaravijärgset pantsütopeenia perioodi, võimaldades omandatud immuunsüsteemil kiiremini taastuda. Autoreaktiivsete T-lümfotsüütide täielik elimineerimine on võimatu, kuid uute, immuunkompetentsete rakkude kлонаalse ekspansiooni tõttu jäävad nad arvulisse vähemusse ja ei ole seetõttu enam võimelised organismis süsteemset autoimmuunreaktsiooni esile kutsuma (7).

Raskekujulise ja kiirelt progresseeruva SSI korral on mitmete kliiniliste uuringute põhjal näidatud AVTSist tulenevat kasu. Alates 2000. aastate algusest on I ja II faasi

uuringud näidanud AVTSi potentsiaali pöörata tagasi sklerootilised muutused nahas ja stabiliseerida haigusega kaasnev ILD (6–8).

Euroopas tehti Euroopa Vere ja Luuüdi Transplantatsiooni Ühingu (EBMT) andmetel 2021. aastal vereloome tüvirakkude autoloogne siirdamine 52-le SSi-patsiendile, neist 4-le Eestis. Kõigist Euroopas tehtud autoloogsetest siirdamistest moodustab SS umbes 0,2%. Rahvusvaheliste registrite andmetel on siirdamise läbinud SSi-patsientide arv viimase kümne aasta jooksul pea kahekordistunud ning ravitulemused paranenud (6). Aastate jooksul kogutud teadmised patsientide selektsiooni kriteeriumite ja ka protseduuri enda kohta on vähenetanud siirdamisest tulenevat suremust 3–9%-ni (6). Siiski on tegemist haigusega, mille puhul siirdamisega seotud suremus on suur ning seda peamiselt siirdamise eel tekkinud südame- ja kopsukahjustuste tõttu. Hiljutised strateegiad raviga seotud komplikatsioonide vähendamiseks hõlmavad siirdamiseelset ulatuslikku südametegevuse ja kopsufunktsiooni hindamist ning vajaduse korral tsüklofosfamiidi – südamele toksiliselt mõjuva raviaine – annuste vähendamist (6).

Nahahaaratuse hindamisel kasutatakse mRSS väheneb suurel osal patsientidest pärast siirdamist märkimisväärselt (6, 7). Patsientidel saavutatakse kopsufunktsiooni halvenemise pidurdumine ning mõned uuringud on näidanud ka forsseeritud vitaalkapatsiteedi (*forced vital capacity*, FVC) paranemist (6–8). Lisaks paraneb patsientide elukvaliteet ja füüsiline võimekus, mida on mõõdetud kuue minuti kõnnitesti ning heaolunäitajate uuringuga (6). Kolm juhuslikustatud juhtkontrolluuringut ja mittejhuslikustatud võrdlusuuring on tõestanud autoloogsete vereloome tüvirakkude siirdamise paremust võrreldes standardraviga üldise elulemuse, progressioonivaba elulemuse ja elukvaliteedi parandamisel (8–11). Need uuringud näitavad, et erinevalt konventsionaalsest ravist võib AVTS muuta SSi kulgu.

Raviprotokoll ASTIS

Kliiniline uuring ASTIS (*Autologous Stem cell Transplantation International Scleroderma*) käivitati 2001. aastal Euroopa Reumavastase Liiga ja EBMT egiidi all. Kliinilise uuringu eesmärk oli võrrelda kõrgdoosis keemia-

ravi ja AVTSi ohutust ja tõhusust igakuise veenisese tsüklofosfamiidi pulssraviga. Tüvirakkude mobiliseerimiseks kasutatakse suurtes annustes veenisest tsüklofosfamiidi ühekordse veenisese infusioonina ning naha alla süstitavat granulotsüütide kolooniaid stimuleerivat faktorit. Seejärel tehakse leukaferees, mille käigus kogutakse patsiendi verest vähemalt $2-4 \times 10^6$ CD34+ rakku/kg kehakaalu kohta, mis säilitatakse siirdamiseni vedelas lammastikus.

Tüvirakkude kogumisele järgneb konditsioneeriv keemiaravi tsüklofosfamiidiga annuses 200 mg/kg kehakaalu kohta jagatuna neljale järjestikusele päevale ning rATG manustamine annuses 7,5 mg/kg kehakaalu kohta jagatuna kolmele järjestikusele päevale. Pärast konditsioneeriva ravi lõppu tehakse vereloome tüvirakkude siirdamine. Siirdamise järel toimub kord kuus immuunglobuliini veenisine manustamine 15 kuu vältel, seejärel alustatakse revaktsinatsioonidega (12).

Patsientide selektsiooni kriteeriumid

Patsientide sobivust siirdamiseks hinnatakse põhjalikult mitmete tegurite alusel. Südametegevuse hindamiseks tehakse ehkardiograafia südame vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni (*ejection fraction*, EF) ja kopsuarteri rõhu mõõtmiseks ning südame magnetresonantsmograafia (MRT) müokardi fibroosi ja perikardi kahjustuse hindamiseks. ASTISi raviprotokolli järgi ei ole patsiendid, kelle EF on alla 45% või kopsuarteri keskmine rõhk üle 50 mm/Hg, kõrge riski tõttu siirdamiseks sobilikud (6, 7). Kopsude seisundi hindamisel jälgitakse, et patsiendi FVC oleks üle 45% ning kopsude difusioonivõime üle 40%. Neerufunktsiooni hindamiseks kasutatakse glomerulaarfilt-ratsiooni kiirust, mis peab olema üle 40 ml/min (6, 7). Lisaks ei tohi SS olla diagnoositud rohkem kui 4 aastat tagasi, patsiendi vanus peab jääma alla 65 aasta ning tegemist peab olema aktiivse, mitmeid elundisüsteeme haarava haigustüübiga (6, 7). Siirdamise välistab ka patsiendi varasem tsüklofosfamiidi veenisine kumulatiivne annus üle 5 g või üle 3 kuu kestnud suukaudne tsüklofosfamiidi ravi (6, 7).

HAIGUSJUHUD

Eesti esimene AVTS SSi-patsiendile viidi läbi Põhja-Eesti Regionaalhaiglas (PERH)

2019. aasta alguses ning kuni 2023. aasta märtsini oli seal siirdamine tehtud kuuele SSi-patsiendile. Lisaks artiklis analüüsitud kuuele patsiendile tehti 2022. aastal üks siirdamine ka Tartu Ülikooli Kliinikumis. Kõigi patsientide ravis järgiti ASTISi protokollit.

Esimene siirdamine

Esimene siirdamine toimus 2019. aasta jaanuaris. Patsiendiks oli 63aastane naisterahvas, kellel oli haigus diagnoositud 2016. aastal. Tema peamisteks kahjustuskohtadeks olid nahk ja kopsud. Lisaks esines Raynaud' fenomen, üldine jõudlus oli nõrk ning füüsilisel pingutusel tekkis sageli õhupuudus.

Siirdamiseelse konditsioneeriva ravi ajal tõusis patsiendil kõrge palavik, mis antibiootikum- ja hormoonravi foonil taandus. Tüvirakkude ülekande ajal probleeme ei esinenud, kuid pool tundi hiljem tekkis õhupuudus ning SpO₂ langus, mis raviga taandus.

Patsient tunneb end seniajani hästi. Aasta pärast siirdamist tehtud kopsu kompuutertomograafilisel (KT) uuringul oli näha kopsufibroosi olulist positiivset dünaamikat, mis on püsinud tänaseni. Tema füüsiline jõudlus on parem, nahakahjustus täielikult taandunud ning kolmel siirdamisjärgsel aastal ei esinenud ühtegi tagasilööki.

2022. aasta veebruaris süvenes patsiendil taas õhupuudus, misjärel avastati uuringute käigus PAH ning alustati PAHi-spetsiifilist ravi. Vaatamata tekkinud tagasilöögile on patsiendi elukvaliteet võrreldes siirdamiseelse perioodiga endisest tunduvalt parem.

Teine siirdamine

2020. aasta märtsis tehti teine siirdamine. Patsiendiks oli 22aastane naisterahvas, kellel oli diagnoosi saamisest möödunud 6 aastat. Kuigi 6 aastat kestnud haigus välistab patsientide selektsioonikriteeriumite põhjal siirdamise, otsustati sellele patsiendile ravi siiski võimaldada, sest ei olnud veel tekkinud ulatuslikke ja pöördumatuid kahjustusi ning arvesse võeti ka asjaolu, et varem ei olnud ravi Eestis võimalik.

Peamisteks kahjustuskohtadeks olid seedetrakt, kus probleemiks refluksösofagiit ja düsfaagia, ning süda, kus kerge raskusastmega müokardiidile ja põletikujärgsele fibroosile viitav leid. Samuti esinesid Raynaud' fenomen, lihase- ja liigesevalud ning vähenenud füüsiline jõudlus.

Siirdamise järel vähenesid patsiendil liigese- ja lihasevalud ning füüsiline jõudlus

paranes. Nii aasta kui ka kaks aastat pärast siirdamist tehtud südame MRT-uuringu leid on püsinud võrreldes siirdamiseelsega fibroosi osas dünaamikata ning kadunud on aktiivsele põletikule viitav turse. Seedetraktiga seotud sümptomites ei ole muutusi toimunud. Kolm aastat pärast siirdamist ei ole ühtegi tagasilööki tekkinud ning patsiendi üldine enesetunne võrreldes siirdamiseelse ajaga on paranenud.

Kolmas siirdamine

Aasta hiljem, 2021. aasta märtsis, siirati vere- loome tüvirakud 48aastasele meesterahvale, kelle puhul oli tegemist kaks aastat varem diagnoositud raske ja kiirelt progresseeruva süsteemse skleroosiga. Aasta jooksul peale diagnoosi saamist oli tal juba tekkinud raske naha- ja siseelundite haigus.

2021. aasta jaanuaris olid patsiendil tuvastatavad SSile iseloomulikud kaugelearenenud muutused: patsiendi liikumisvõime oli piiratud, pikemaid vahemaid liikus ratastoolis, esinesid liigesekontakturid, nahk oli väga kuiv ja sklerootiline. Patsiendi seisundi hindamisel leiti kopsudes ja südames ning seedetraktis SSile iseloomulikud väljendunud muutused. Ühiskonsiiliumi (kardioloog, reumatoloog, hematoloog) otsuse alusel koguti siiski 2021. aasta veebruari alguses tüvirakud.

Peale tüvirakkude kogumist halvenes kardialne ja hingamisfunktsioon ning tüsistuste suure riski tõttu tehti otsus siirdamist mitte ette võtta. Kuna edasise raviga toimus patsiendi seisundis mõningane paranemine ja stabiliseerumine ning patsient ja tema perekond olid hoolimata ülikõrgest tüsistuste riskist väga motiveeritud siirdamist läbi viima, tehti lõpuks AVTS. Kahjuks talus mees juba konditsioneerivat ravi halvasti, tekkis väljendunud vedeliku-ülekoormus, hüpotensioon, hingamispuudulikkus ning süvenev neerupuudulikkus. Tüvirakkude ülekande viidi läbi ja vere loome taastus, ent tekkinud hulgielundipuudulikkuse tagajärjel suri patsient 17. siirdamisjärgsel päeval.

Neljas siirdamine

Sama aasta maikuu toimus siirdamine 21aastasel naisterahval, kellel SS oli diagnoositud umbes pool aastat varem. Peamisteks kahjustuskohtadeks olid nahk, kopsud (fibroos, difusioonivõime langus) ning süda (vähene fibroos ja kerge põletikuleid).

Lisaks esines sõrmede funktsioonihäire ning Raynaud' fenomen.

Pool aastat pärast siirdamist tehtud südame MRT-uuringul püsib fibroos, kuid varasemaga võrreldes dünaamikata ning aktiivsele protsessile viitav turse on kadunud. Aasta pärast siirdamist on kopsu KT-uuringul näha fibroosi osas mõningast ebasoodsat dünaamikat, mille tõttu alustati 2022. aasta mais taas konventsionaalse raviga. Patsient tunneb end paremini ning Raynaud' fenomen on väga tagasihoidlik. Püsib minimaalne sõrmede funktsioonihäire, mille raviks kasutab ta tegevusterapeudi abi.

Viies siirdamine

2021. aasta suvel viidi läbi siirdamine 55aastasele meesterahvale, kes oli SSI diagnoosi saanud 2019. aasta detsembris. Peamisteks kaebusteks olid patsiendil Raynaud' fenomen, ulatuslikust naha tihenemisest tingitud sklerodaktüülia, reflüksösofagiit ning füüsilise jõudluse vähenemine. Lisaks oli leitud fibroos kopsudes ja südamelihases.

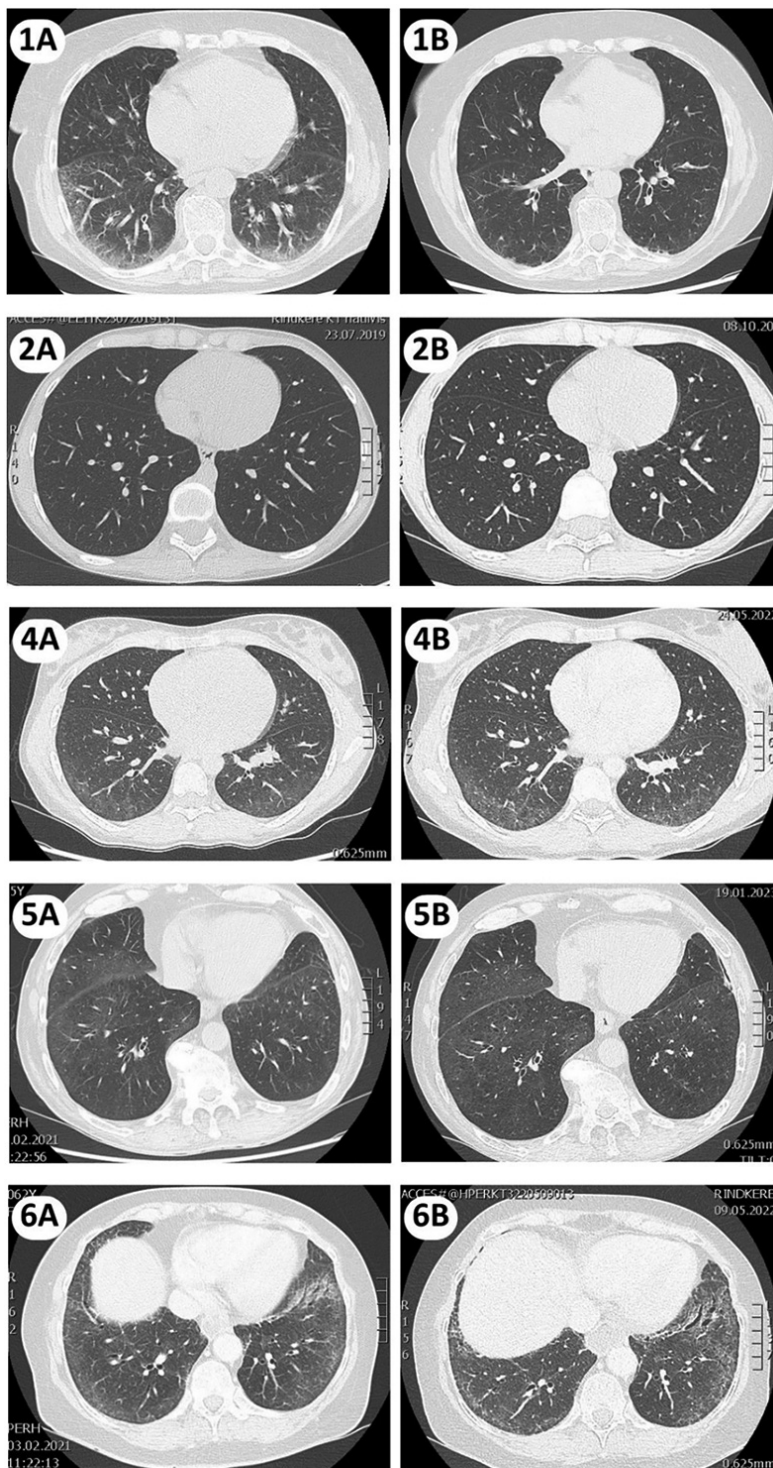
Siirdamise järel on kopsude KT- ning südame MRT-uuringutel püsinud fibroosileiud muutusteta. Leevenenud on seeditraktiga seotud probleemid ning vähesel määral ka nahakahjustus. Ravimitest on kasutusel vaid nifedipiin Raynaud' fenomeni leevendamiseks. Neelamishäiret ja refluksi enam ei esine.

Kuues siirdamine

Kuues siirdamine viidi läbi 2021. aasta sügisel 62aastasele naisterahvale, kellel SS oli diagnoositud aasta varem. Siirdamise eel oli patsiendil jõudnud tekkida ulatuslik kopsukahjustus, kus 30% kopsudest oli haaratud fibroosist ning esines oluline kopsude difusioonivõime langus. Lisaks oli patsiendil naha ja liigeste kahjustus ning Raynaud' fenomen.

Siirdamiseelse konditsioneeriva ravi foonil tekkis patsiendil siinustahhükardia ning kopsuturse, mis raviga taandus. Keemiaravi järel oli tal tugev iiveldus ning tekkis transaminaaside väärtuste ajutine tõus. Tüvirakkude ülekande järel langes SpO_2 , esines tugev hingeldus, tekkis kopsuturse ning vererõhu kõrgenemine, kuid raviga seisund paranes.

Pool aastat pärast siirdamist ei olnud kopsude seisund muutunud, kuid aasta hiljem lisandus KT-uuringul nähtavat matt-



Pilt 1. Patsientide nr 1, 2, 4, 5 ja 6 kopsud enne (A) ja üks aasta pärast (B) siirdamist kompuutertomograafilisel uuringul.

klaasi tüüpi varjutust, mis viitab haiguse progressioonile. Naha osas saab ravitulemust pidada positiivseks: ühtegi haavandit, mis varem olid sõrmeotstel ja küünarvarrel, enam ei ole. Samuti saab patsient nüüd erinevalt varasemast ka parema käe sõrmi panna rusikasse. Kuna kopsukahjustuse

Tabel 1. Haiguse profiil iga patsiendi kohta enne ja üks aasta pärast siirdamist

	Patsient 1		Patsient 2		Patsient 3*	Patsient 4		Patsient 5		Patsient 6	
	Enne	Pärast	Enne	Pärast	Enne	Enne	Pärast	Enne	Pärast	Enne	Pärast
mRSS	15	0	5	0	39	17	5	34	25	16	14
GERD	Ei	Ei	Jah	Jah	Jah	Ei	Ei	Jah	Ei	Ei	Ei
Düsfaagia	Ei	Ei	Jah	Jah	Jah	Ei	Ei	Jah	Ei	Jah	Jah
Raynaud' fenomen	Jah	Ei	Jah	Jah	Jah	Jah	Jah	Jah	Jah	Jah	Jah
Sõrmeotste haavandid	Jah	Ei	Jah	Ei	Jah	Jah	Ei	Jah	Ei	Jah	Ei
ILD	Jah	Ei	Ei	Ei	Jah	Jah	Jah	Jah	Jah	Jah	Jah
FVC (l)	3,5	3,4	3,4	–	4,2	4,5	4,3	3,4	3,8	1,7	1,8
DLCO (%)	52	46	73	–	45	64	60	58	48	39	34
PAH	Ei	Ei	Ei	Ei	Ei	Ei	Ei	Ei	Ei	Ei	Ei
Müokardiit	Ei	Ei	Jah	Ei	Jah	Jah	Ei	Ei	Ei	Ei	Ei
ANA	1 : 320	1 : 100	1 : 1000	1 : 1000	1 : 1000	1 : 1000	1 : 1000	1 : 1000	1 : 1000	1 : 1000	1 : 1000
Antikehade profiil	Fibrilla-riin	Neg	Neg	Neg	Scl70	Scl75/Scl100	Neg	Scl70	Scl70	Scl70	Scl70

mRSS – modifitseeritud Rodnani-nahaskoor; GERD – gastroösofageaalne reflukshaigus; ILD – interstitsiaalne kopsuhaigus; FVC – forsseeritud vitaalkapatsiteet; DLCO – süsinikmonoksiidi difusioonikapatsiteet; PAH – pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon; ANA – tuumavastane antikeha

* Patsient suri, siirdamisjärgne hindamine ei ole võimalik.

osas siirdamisega raviefekti ei kaasnud, alustati 2022. aasta juunis taas konventsionaalset ravi.

ARUTELU

AVTS sai SSi ravis Eestis hoo sisse 2019. aasta alguses ning nelja aasta jooksul on läbi viidud 7 siirdamist. Protseduuri on võimalik teostada vaid suures piirkondlikus haiglas, kus on olemas siirdamiskeskus, erineva valmidusega osakonnad ning vastava väljaõppega arstid ja õed. Eestis on siirdamiskeskuse olemasolu pärast sellised haiglad vaid PERH ning TÜ Kliinikum.

Kuna tegemist on suure riskiga protseduuriga, on patsientide sobivuse hindamiseks seatud täpsed kriteeriumid, mis muu hulgas välistavad kaugelearenenud südame- ja kopsukahjustusega patsientide ravi. Siirdamisega seotud riskid on küll tunduvalt väiksemad, kui patsient vastab kõigile kriteeriumitele, kuid sellegipoolest ei tähenda see automaatselt siirdamise õnnestumist ega anna garantiid, et komplikatsioone ei teki. Äärmiselt oluline on patsientide valikul järgida kõiki kriteeriumeid: ka PERHis siiratud patsientide puhul kulges kõigile kriteeriumitele vastavatel patsientidel siirdamine tõsiste komplikatsioonideta.

Tegemist ei ole imeraviga, kus haiguse taandumine on tagatud. Kuigi AVTS on seni ainus ravimeetod, millega on võimalik haiguse kulgu muuta ja progresseerumist täielikult peatada, on ka PERHis siiratud patsientide seas üks, kellel ravi olulist efekti ei andnud. Paraku ei ole enne siirdamist võimalik ennustada, kellel ravi töötab ja kellel mitte.

PERHis siiratud viiest patsiendist neljal oli siirdamise järel selgelt näha positiivset raviefekti. Eestis siiratud patsientide ravitulemused toetavad rahvusvahelistes uuringutes leitud: enim on näha naha ja kopsude seisundi paranemist, kuid lisaks paranes patsientidel ka kardiaalset leid. Kahel patsiendil on siirdamise järel mRSS 0 ja ka kõigil teistel on see eelnevaga võrreldes vähenenud (vt tabel 1). Raynaud' fenomen on küll kõigil patsientidel jäänud püsima, kuid sellega seotud haavandeid ei ole pärast siirdamist enam kellelgi tekkinud. Kopsude seisundi halvenemise peatumist on peamiselt hinnatud KT-uuringu abil: kahel patsiendil viiest on kopsude seisund siirdamise järel püsunud dünaamikata ning ühe puhul on näha isegi positiivset muutust (vt pilt 1). Südame osas on kõigil eelnevalt müokardiidi leiuga patsientidel põletikujärgne fibroos püsunud muutusteta ning

müokardi aktiivne põletik taandunud. See kinnitab, et AVTSi abil on võimalik aktiivne haigusprotsess peatada ning seeläbi patsientide elukvaliteeti parandada.

KOKKUVÕTE

SS on mitmeid elundisüsteeme haarav reumaatiline autoimmuunhaigus, mille siiani puudub efektiivne ravi. 2000. aastate alguses hakati rahvusvahelistes kliinilistes uuringutes testima SSi-patsientidel AVTSi ning aastate jooksul kogutud info põhjal ja rahvusvahelisi juhendeid ja protokolle järgides on alates 2019. aasta algusest ka Eestis tehtud juba seitse siirdamist. AVTSi eesmärk on peatada haiguse progresseerumine ning parandada patsientide elukvaliteeti. AVTSiga kaasneb tüsistuste suur risk, kuid hoolikalt valitud ja kõigile kriteeriumitele vastavatel patsientidel on nii rahvusvaheliste uuringute kui ka PERHi patsientide tulemuste põhjal siirdamisest tulenev raviefekt hea ning komplikatsioonide esinemine minimaalne.

VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autoritel puudub huvide konflikt seoses artiklis käsitletud teemaga.

SUMMARY

Autologous haematopoietic stem cell transplantation in treatment of systemic sclerosis: a literature overview and analysis of cases managed at North Estonia Medical Centre

Marie Elise Soomre¹, Eevi Pärsik², Katrin Palk³

Systemic sclerosis (SSc) is a rheumatic autoimmune disease affecting several organ systems, for which there is still no effective treatment. In the early 2000s, clinical trials began to test autologous

haematopoietic stem cell transplantation (AHSCT) in patients with SSc. Based on the information collected over the years and following international guidelines and protocols, since the beginning of 2019, seven AHSCTs have already been performed in Estonia. The goal of transplantation is to stop the progression of the disease and to improve the patients' quality of life. AHSCT carries a high risk of complications, but in carefully selected patients who meet all criteria, based on the results of both international studies and on the data for North Estonian Medical Centre's patients, the treatment effect achieved by AHSCT is good and the occurrence of complications is minimal.

KIRJANDUS / REFERENCES

1. Thoreau B, Chaigne B, Renaud A, Mouthon L. Pathophysiology of systemic sclerosis. *La Presse Médicale* 2021;50:104087.
2. Furue M, Mitoma C, Mitoma H, et al. Pathogenesis of systemic sclerosis—current concept and emerging treatments. *Immunol Res* 2017;65:790–7.
3. Desbois AC, Cacoub P. Systemic sclerosis: An update in 2016. *Autoimmun Rev* 2016;15:417–26.
4. Khanna D, Tashkin DP, Denton CP, Renzoni EA, Desai SR, Varga J. Etiology, risk factors, and biomarkers in systemic sclerosis with interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;201:650–60.
5. Chrabaszcz M, Małyszko J, Sikora M, et al. Renal involvement in systemic sclerosis: an update. *KBR* 2020;45:532–48.
6. Kawashima-Vasconcelos MY, Santana-Gonçalves M, Zanin-Silva DC, Malmegrim KCR, Oliveira MC. Reconstitution of the immune system and clinical correlates after stem cell transplantation for systemic sclerosis. *Frontiers in Immunology*. 2022. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2022.941011>.
7. Walker UA, Saketkoo LA, Distler O. Haematopoietic stem cell transplantation in systemic sclerosis. *RMD Open* 2018;4:e000533.
8. Burt RK, Shah SJ, Dill K, 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* 2011;378:498–506.
9. van Laar JM, Farge D, Sont JK, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation vs intravenous pulse cyclophosphamide in diffuse cutaneous systemic sclerosis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;311:2490–8.
10. Sullivan KM, Goldmuntz EA, Keyes-Elstein L, et al. Myeloablative autologous stem-cell transplantation for severe scleroderma. *N Engl J Med* 2018;378:35–47.
11. Del Papa N, Onida F, Zaccara E, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation has better outcomes than conventional therapies in patients with rapidly progressive systemic sclerosis. *Bone Marrow Transplant* 2017;52:53–8.
12. van Laar JM, Farge D, Tyndall A. Autologous stem cell transplantation international scleroderma (ASTIS) trial: hope on the horizon for patients with severe systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1515.

¹ student, Faculty of Medicine, University of Tartu, Estonia,
² Internal Medicine Clinic, North Estonia Medical Centre, Tallinn, Estonia,
³ Oncology and Hematology Clinic, North Estonia Medical Centre, Tallinn, Estonia

Correspondence to: Marie Elise Soomre marieelise.soomre@gmail.com

Keywords: systemic sclerosis, autologous haematologous stem cell transplantation, treatment