

## ARTIGO DE REVISÃO SISTEMÁTICA/SYSTEMATIC REVIEW ARTICLE

**Transplante Autólogo de Células-Tronco Hematopoiéticas no Tratamento da Esclerose Múltipla: Começo de uma Nova Era?****Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in the Treatment of Multiple Sclerosis: The Beginning of a New Era?**

 Maria Francisca Gonçalves <sup>1,\*</sup>,  Carla Nunes <sup>2</sup>,  Isabel Santana <sup>2</sup>,  Inês Correia <sup>2</sup>

1-Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

2-Serviço de Neurologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

DOI: <https://doi.org/10.46531/sinapse/AR/220018/2023>

**Resumo**

O transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas (AH SCT) tem vindo a ganhar destaque nos últimos 20 anos no âmbito das doenças autoimunes, em particular da esclerose múltipla.

Este procedimento permite a erradicação do sistema imunológico autorreativo e a sua posterior reconstituição a partir de células-tronco hematopoiéticas, constituindo um processo de “reiniciação imunológica”, através da diversificação do repertório de células T e da restauração da sua rede regulatória, redução da resposta da interleucina-17 e normalização da expressão de microRNAs e perfis de expressão génica.

Evidências crescentes sugerem que o AH SCT pode suprimir totalmente a atividade da doença em 70%-92% dos casos, aos 2 anos, uma taxa superior à das atuais terapêuticas aprovadas. A sua eficácia foi também demonstrada a nível da atrofia cerebral, biomarcadores séricos e do líquido cefalorraquidiano, cognição, fadiga e qualidade de vida.

Com o aumento da experiência e desenvolvimento dos protocolos, os riscos do procedimento têm vindo a diminuir para níveis considerados aceitáveis. Os eventos adversos mais comuns são precoces e correspondem a toxicidades orgânicas, citopenias e infeções, porém, a longo prazo, está descrita a possibilidade de autoimunidade secundária e malignidade. Nos estudos mais recentes, a mortalidade relacionada com o tratamento é estimada em 0,2%.

A eficácia máxima verifica-se em doentes mais jovens, com menor duração da doença, menos comorbilidades e evidência de doença muito ativa ou refratária ao tratamento. Assim, o AH SCT surge como uma nova alternativa de tratamento na EM, em centros especializados que assegurem adequada seleção do protocolo e correto acompanhamento do doente para otimizar a segurança do mesmo.

A presente revisão, baseada em estudos publicados entre 2016 e 2021, que incluíram 20 ou mais doentes, pretende esclarecer e sistematizar a informação existente sobre o AH SCT tanto no que diz respeito aos mecanismos de ação subjacentes, procedimentos e protocolos existentes, bem como benefícios e riscos associados.

**Abstract**

Autologous hematopoietic stem cell transplantation (AH SCT) has been gaining prominence over the last 20 years in the context of autoimmune diseases, particularly multiple sclerosis.

**Informações/Informations:**

Artigo de Revisão Sistemática, publicado em Sinapse, Volume 23, Número 1, janeiro-março 2023. Versão eletrónica em [www.sinapse.pt](http://www.sinapse.pt); Systematic Review Article, published in Sinapse, Volume 23, Number 1, January-March 2023. Electronic version in [www.sinapse.pt](http://www.sinapse.pt)  
© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Sinapse 2022. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.  
© Author(s) (or their employer(s)) and Sinapse 2022. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

**Palavras-chave:**

Esclerose Múltipla/tratamento; Transplante Autólogo; Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas.

**Keywords:**

Hematopoietic Stem Cell Transplantation; Multiple Sclerosis/therapy; Transplantation, Autologous.

**\*Autor Correspondente / Corresponding Author:**

Maria Francisca Gonçalves  
Praceta Flavio Rodrigues,  
n 1, bloco C- 1 Dto,  
3000-550- Coimbra Portugal  
[frankikas@gmail.com](mailto:frankikas@gmail.com)

**Recebido / Received:** 2022-03-07

**Aceite / Accepted:** 2023-05-01

**Publicado / Published:** 2023-05-19

This procedure allows the eradication of the autoreactive immune system and its subsequent reconstitution from hematopoietic stem cells, constituting a process of “immune reinitiation” by diversifying the T-cell repertoire and restoring its regulatory network, reducing the interleukin-17 response and normalizing the expression of microRNAs and gene expression profiles.

Increasing evidence suggests that AHST can fully suppress disease activity in 70%-92% of cases at 2 years, a higher rate than current approved therapies. Its efficacy has also been demonstrated in brain atrophy, serum and cerebrospinal fluid biomarkers, cognition, fatigue and quality of life.

With increasing experience and protocol development, the risks of the procedure have been decreasing to levels that are considered acceptable. Early adverse events such as organ toxicities, cytopenias, and infections, are the most common but in the long term, the possibility of secondary autoimmunity and malignancy have been described. In the most recent studies, treatment-related mortality is estimated at 0.2%.

Maximum efficacy is seen in younger patients with shorter disease duration, fewer comorbidities and evidence of very active or treatment-refractory disease. Thus, AHST emerges as a new treatment alternative in MS, in specialized centers that ensure adequate protocol selection and correct patient follow-up to optimize its safety.

This review, based on studies published between 2016 and 2021, which included 20 or more patients, aims to clarify and systematize the existing information on AHST both in terms of the underlying mechanisms of action, existing procedures and protocols, as well as associated benefits and risks.

## Introdução

A supressão da atividade inflamatória constitui a base do tratamento da esclerose múltipla (EM).<sup>1</sup> Além disso, nenhum dos fármacos disponíveis demonstrou prevenir ou reverter totalmente a deterioração neurológica progressiva,<sup>2</sup> calculando-se que menos de 10% dos doentes se mantenha numa situação considerada como “sem evidência de doença” (*no evidence of disease activity* - NEDA) após 7 anos de terapêutica modificadora da doença (*disease modifying treatment* - DMT).<sup>3</sup>

Mais recentemente, o uso de terapêuticas de reconstituição imune pulsada têm vindo a ganhar destaque no panorama terapêutico da EM.<sup>4</sup> No extremo desta abordagem encontra-se o transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas (*autologous hematopoietic stem cell transplant* - AHST) cujo fundamento é a erradicação de um sistema imunológico autorreativo através de uma imunossupressão máxima, seguida de reconstituição imunológica, usando células-tronco hematopoéticas (*hematopoietic stem cell* - HSCs) dos próprios doentes, permitindo restaurar a tolerância imunológica.<sup>5</sup>

O estudo pioneiro da utilização de AHST em doentes com EM foi publicado em 1997.<sup>6</sup> Desde então, já

foram publicados mais de 25 ensaios clínicos.<sup>2,6-17</sup>

A inclusão deste tratamento na panorâmica terapêutica atual tem sido alvo de discussão, sendo consensual que a sua utilização deverá ser reservada para casos selecionados, em centros especializados.<sup>5</sup>

Este artigo de revisão narrativa tem como objetivo sistematizar e fornecer uma descrição da informação que existe na literatura acerca do AHST em doentes com EM, relativamente ao procedimento, protocolos e mecanismos de ação. Em seguida, é apresentada uma análise crítica atualizada das evidências publicadas sobre a eficácia e riscos associados. Por fim, são elencadas as atuais recomendações e perspetivas futuras.

## Métodos

Para a elaboração deste artigo de revisão narrativa, foi realizada uma pesquisa bibliográfica na PubMed utilizando como termos “multiple sclerosis”, “stem cell”, “autologous transplant” NOT “mesenchymal”.

A pesquisa incluiu artigos escritos em inglês e, no processo de seleção, foram analisados títulos, *abstracts* e texto integral. Adicionalmente, foram incluídos artigos, referenciados nas publicações inicialmente seleccio-

nadas, considerados relevantes. Foram também selecionados estudos clínicos ou observacionais de 2016 a 2021, excluindo-se estudos com menos de 20 doentes. Foram considerados os critérios de inclusão de cada estudo, protocolo de tratamento e eficácia, avaliada pelo NEDA-3, atrofia cerebral, resultados funcionais e medidas laboratoriais. Foram ainda avaliados os resultados de segurança e a mortalidade associada ao transplante.

### Procedimento e Protocolos Atuais

A realização de AH SCT em contexto de EM é um procedimento complexo que depende da contribuição de uma equipa multidisciplinar em centros qualificados.<sup>18</sup> Apesar de existirem variações nos protocolos entre as unidades de transplante e não existir consenso sobre o regime de tratamento ideal, o procedimento é comum e envolve várias etapas: mobilização de HSCs, colheita e preservação de HSCs, condicionamento imunoablativo, infusão de HSCs e cuidados pós-transplante.<sup>19,20</sup>

Antes da mobilização, as terapêuticas imunomoduladoras devem ser descontinuadas para minimizar os riscos do procedimento. Preconiza-se que seja de pelo menos 6 semanas para o fumarato de dimetilo, fingolimod e natalizumab, e 6 meses para alemtuzumab, ocrelizumab e cladribina. No caso de interferões ou acetato de glatirâmero não é necessário *washout*.<sup>5</sup> Para o ozanimod, ponesimod, ofatumumab e siponimod ainda não há dados disponíveis relativamente a tempos de *washout* seguros.

No processo de mobilização das HSCs é administrado um agente que promove a libertação de células tronco da medula para a corrente sanguínea, como o filgrastim, um fator estimulador de colónias de granulócitos (5–10 µg/kg/dia), cuja utilização pode provocar uma resposta inflamatória, recomendando-se a co-administração de doses elevadas de esteróides ou ciclofosfamida (2–4 g/m<sup>2</sup>).<sup>1,5,21</sup>

Posteriormente, as células-tronco são recolhidas do sangue periférico, geralmente por leucoafereze, com um valor ideal de 4–5 × 10<sup>6</sup>/kg (mínimo 2 × 10<sup>6</sup>/kg).<sup>5</sup> Nestes excertos, habitualmente apenas 3% a 5% das células são HSCs. Por isso, em alguns protocolos, o excerto de células tronco é manipulado *ex vivo* para selecionar apenas HSCs que expressam CD34, tentando eliminar potenciais linfócitos autorreativos.<sup>20</sup> Essas células são posteriormente criopreservadas.<sup>5,22</sup> Estes procedimentos podem ser realizados em ambulatório, num intervalo de tempo de 5–15 dias.<sup>19,23</sup>

O condicionamento ocorre em média 2–4 semanas após a colheita das HSCs,<sup>23</sup> envolvendo a administração de fármacos citotóxicos, com o objetivo de conduzir à ablação do sistema imunológico autorreativo.<sup>19</sup> Atualmente, de acordo com as diretrizes da Sociedade Europeia de Transplante de Medula e Sangue (EBMT), os regimes de condicionamento são classificados em três graus de intensidade, conforme ilustrado na **Tabela 1**:

- Os regimes menos intensos incluem apenas quimioterapia: não-mieloablativos. Os resultados a longo prazo são limitados.<sup>5</sup>
- Os regimes intermédios, são os mais recomendados<sup>5</sup> e subdividem-se em: mieloablativos - incluem carmustina (biscloroetilnitrosourea - BCNU - B), etoposídeo (E), ara-citarabina (A) e melfalano (M), associado a soro anti-timocitário (ATG) – BEAM-ATG23 e não-mieloablativos - incluem CyC associada a ATG – CyC-ATG.<sup>8</sup>
- Os regimes mais intensivos utilizam bussulfano (Bu) e CyC de alta dose, eventualmente combinado com ATG (Bu-CyC-ATG). A irradiação corporal total não é atualmente utilizada.<sup>5,24,25</sup>

Após o condicionamento, o enxerto é descongelado e transfundido por via intravenosa.<sup>5</sup>

Este procedimento requer cuidados de suporte e monitorização, de forma a reduzir eventos adversos (EA). Os

**Tabela 1.** Protocolos de condicionamento usados no AH SCT, na esclerose múltipla.

Intensidade	Regimes de Condicionamento
Baixa	Regimes de quimioterapia isolada (CyC ; Melfano; etc)
Intermédia (Infoablativa / não-mieloablativa)	Ciclofosfamida + ATG (CyC-ATG)
Intermédia (mieloablativa)	BCNU + Etoposídeo + Ara-citarabina + Melfano + ATG (BEAM-ATG)
Alta	Irradiação corporal total (TBI), Ciclofosfamida e ATG Bussulfano, Ciclofosfamida e ATG (Bu-CyC-ATG)

CyC, ciclofosfamida; BCNU, carmustina; BEAM, BCNU, etoposídeo, ara-citarabina, melfano; ATG, soro anti-timocitário; TBI, irradiação corporal total; Bu, bussulfano

Adaptado de Sharrack B, et al. Bone Marrow Transplant. 2020;55:283-306.<sup>5</sup>

primeiros incluem antibióticos profiláticos, antieméticos, antidiarreicos, transfusão de hemoderivados, suplementação nutricional, analgesia e estimulação da hematopoiese.<sup>26</sup> A monitorização é focada na prevenção de infeção, com recurso a determinadas profilaxias, nomeadamente: infeções fúngicas (azol, 3 meses); infeção por vírus herpes (aciclovir) e pneumocystis (trimetoprim-sulfametoxazol), durante 6-12 meses.<sup>5</sup> A reativação viral é significativa, implicando monitorização de carga viral de vírus epstein-barr e citomegalovírus durante os primeiros 100 dias. Também é recomendada a monitorização de células T e B e dos níveis de imunoglobulina, de 3/3 meses no primeiro ano e, depois, anualmente.<sup>27</sup> É proposto um programa de (re)vacinação completa pós-transplante, incluindo também a vacina anual contra a gripe.<sup>5</sup> Não existem ainda dados relativos à vacina contra o COVID-19.

### Mecanismo de Ação

Imediatamente após AHSCT, ocorre depleção das células imunes adaptativas e inatas, e o “novo sistema imunológico” desenvolve-se a partir das HSCs.<sup>23,28</sup>

Durante as primeiras semanas, ocorre um aumento de monócitos e células *natural killer* (NK), T CD8+ e B, atingindo o seu número basal após 6 meses. Por outro lado, o aumento das células T CD4+ ocorre apenas ao fim de 12-24 meses após o transplante.<sup>1,28</sup>

Nesse sentido, concluiu-se a existência de mecanismos distintos de re-população de células CD8+ e CD4+: CD8+ por expansão periférica de células pré-existentes e CD4+ por regeneração tímica.<sup>28</sup> A maioria das células CD8+ presentes 2 meses após AHSCT, foram detetadas no ambiente pré-transplante, sugerindo que estas sobrevivem à imunoablação e proliferam rapidamente num ambiente linfopénico pós-transplante, impulsionado pela “paisagem viral circundante”, causando uma restrição inicial no repertório de recetores de células T (TCR),<sup>29</sup> que só se diversifica mais tarde, com a produção tímica de células CD4+ *naive* (CD45RA+/CD45RO-/CD27+), associadas a maior tolerância imunológica.<sup>30,31</sup>

Contudo, mesmo após AHSCT foi observado um ressurgimento espontâneo e expansão *in vivo* de células T reativas à mielina. Neste enquadramento, tem sido investigado o mecanismo que impede as células T autorreativas persistentes de reiniciar a doença no ambiente pós-transplante. Uma possível explicação baseia-se nas mudanças qualitativas no ambiente, com conversão do fenótipo pró-inflamatório para um fenótipo anti-inflama-

tório e mais tolerante.<sup>32-34</sup>

A reativação da produção tímica pós-transplante promove um aumento dos níveis de Treg circulantes,<sup>31,32,35,36</sup> mediadores críticos da tolerância imunológica através da regulação e supressão da atividade das células T.<sup>37</sup> Os ensaios clínicos têm demonstrado um aumento significativo e transitório nos níveis de CD4+/CD25high/FoxP3+ Treg circulantes,<sup>31,32,35,36</sup> e da capacidade imunossupressora funcional de Treg através da regulação positiva das moléculas imunorreguladoras da sua superfície, como a proteína-4 associada ao linfócito T citotóxico (CTLA-4) e a proteína relacionada com o recetor do fator de necrose tumoral induzida por glicocorticóides (GITR).<sup>38</sup> Existe ainda um aumento transitório nas células NK reguladoras e uma modificação na rede de quimiocinas, podendo afetar as interações entre células imunes e o recrutamento de células inflamatórias para o SNC.<sup>32</sup>

Outro aspeto relevante diz respeito ao aumento dos níveis circulantes de células T CD8+/CD28-/CD57+,<sup>30,31,36</sup> um subtipo de célula T efetora, que exerce um efeito imunossupressor nas células CD8+ e NK,<sup>39,40</sup> colaborando sinergicamente com Treg no ambiente pós-transplante.<sup>36</sup>

Após AHSCT, as células T CD4+ (Th17, Th1/Th17) periféricas implicadas na patogénese de EM<sup>37</sup> desenvolvem uma menor produção da interleucina-17 (IL-17) pró-inflamatória.<sup>32,41</sup> Verifica-se também uma supressão da resposta da IL-17 produzida pelas células Th17 ativadas pela glicoproteína da mielina dos oligodendrócitos (MOG),<sup>35</sup> que é reforçada pelo aumento da secreção do fator de crescimento transformador- $\beta$ -1 (TGF- $\beta$ 1).<sup>35</sup> Além disso, identificou-se uma redução significativa de um subtipo de células T CD8+ produtoras de IL-17, interferão gama e fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), denominadas células T invariante associada à mucosa (MAIT).<sup>31</sup>

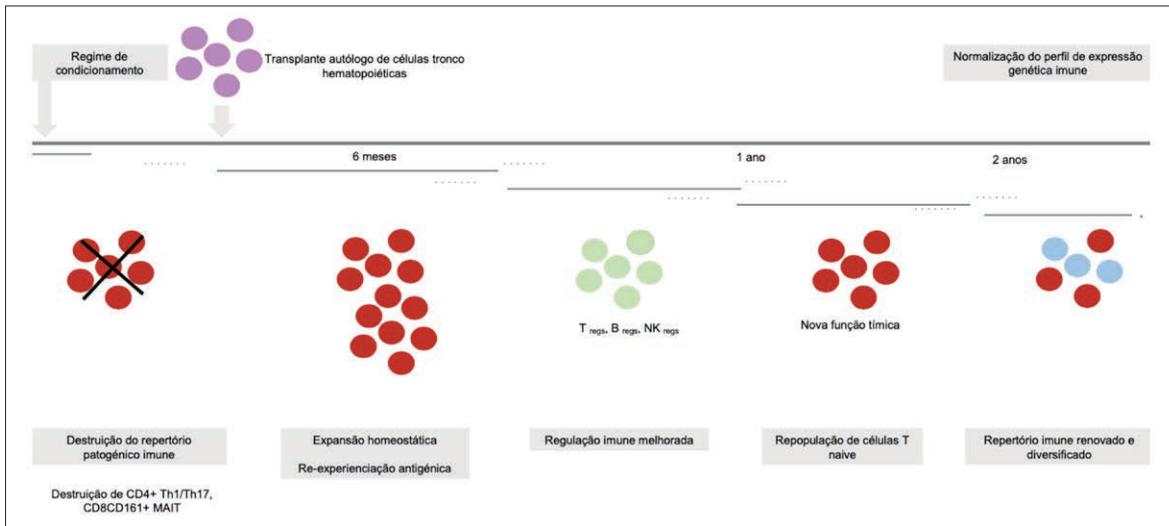
Alguns autores propõem que mudanças epigenéticas podem estar subjacentes a algumas modificações imunológicas que ocorrem no ambiente pós-transplante.<sup>38</sup> Efetivamente, os microRNAs (miRNAs) contribuem para a regulação imunológica através da modulação pós-transcricional de genes que codificam proteínas<sup>42</sup> e estão alterados em doentes com EM, tendo sido descrita a regulação positiva de três miRNAs: miR-155,<sup>43,44</sup> miR-142-3p<sup>45</sup> e miR-16.<sup>46</sup> O AHSCT resulta na regulação negativa destes miRNAs e correspondente expressão dos seus genes alvo, normalmente silenciados: *FOXP3*,

*FOXO1* e *IRF2BP2*.<sup>38</sup> Esses genes estão implicados na formação de Treg e na manutenção da ação de citocinas anti-inflamatórias.<sup>47-49</sup> Outro gene alvo do miR-16, é o *programmed cell death protein-1 (PDCD1)*. Este codifica a produção da proteína de morte celular programada-1 (PD-1), um recetor inibitório expresso em células T, B, NK, células dendríticas e monócitos,<sup>36</sup> desempenhando um papel crítico na manutenção da tolerância imunológica através da regulação da proliferação e reatividade das células T. Arruda et al demonstraram que a regula-

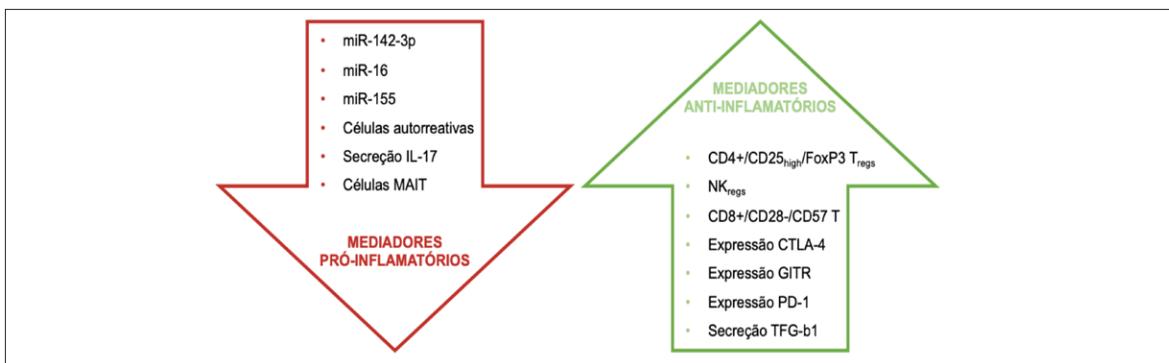
ção negativa do miR-16 está, portanto, associada a um fenótipo mais auto-tolerante e anti-inflamatório.<sup>38</sup>

A importância do ambiente na modulação da expressão génica está estabelecida, sendo provável que as alterações epigenéticas induzidas pelo estado linfopénico justifiquem algumas modificações imunológicas pós-transplante. Assim, a reconstituição imune, pela reprogramação da expressão transcripcional, pode contribuir para a formação de um ambiente imune mais tolerante.<sup>23</sup>

No fundo, preconiza-se que o AHSCT exerça o seu



**Figura 1.** Modelo proposto de mecanismos terapêuticos do transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas (AH-SCT). O regime de condicionamento leva à erradicação das células imunes patogénicas. Durante os 6 meses após o AHSCT, a expansão do repertório de células T CD8+ e, em menor número, células T CD4+. Subsequentemente, 1-2 anos após o transplante, a renovação imunitária através da timopoiese leva a um aumento do número de células CD4+ e CD8+ naïve, com diversificação do repertório de células T. Em paralelo, a reconstituição das células B naïve restaura o repertório de células B e aumenta a diversidade de anticorpos. Foi demonstrada alguma normalização dos perfis de expressão genética, que favorecem a restauração da tolerância imunológica após a conclusão da reconstituição imune, 2 anos após o AHSCT. MAIT, célula T invariante associada à mucosa; NK, natural killer. Adaptado de Muraro PA, et al. Nat Rev Neurol. 2017;13:391-405.<sup>23</sup>



**Figura 2.** Mecanismo de ação proposto para explicar o efeito terapêutico do transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas (AH-SCT) na esclerose múltipla. Após o AHSCT verifica-se uma diminuição da resposta de células T pró-inflamatórias efectoras, incluindo a produção de IL-17, uma depleção de células MAIT e diminuição de microRNAs inflamatórios (miR-142-3p, miR-155 e miR-16), com conseqüente aumento das células reguladoras T e NK, e aumento da expressão de recetores de checkpoint imunológicos e moléculas reguladoras, como CTLA-4, GITR, PD-1 e TGF-b1. Outro aspeto relevante diz respeito ao aumento dos níveis circulantes de células T CD8+/CD28-/CD57+. miR, microRNAs; IL-17, interleucina-17; MAIT, célula T invariante associada à mucosa; NK, natural killer; CTLA-4, proteína 4 associada ao linfócito T citotóxico; GITR, proteína relacionada com o recetor do fator de necrose tumoral induzida por glicocorticóides; PD-1, proteína de morte celular programada 1; TGF-b1, fator de crescimento transformador-b-1. Adaptado<sup>23,29,30,32</sup>

efeito terapêutico através de “reiniciação imunológica” e mecanismos subsequentes, nomeadamente a renovação do repertório e aumento da diversidade de células T e a reativação tímica.<sup>30,50</sup> Também existem alterações na proporção relativa dos subconjuntos de células T e B, aumento das populações reguladoras T e NK, redução das populações pró-inflamatórias,<sup>31,51</sup> mudanças na expressão genética com *downregulation* de microRNAs associados à doença, e aumento da expressão de receptores de *checkpoint* imunológicos e moléculas reguladoras, como CTLA-4, GITR, PD-1 e TGF- $\beta$ 1,<sup>23,52</sup> conforme exemplificado nas **Figs. 1 e 2**.<sup>38,53</sup>

## Estudos Desenvolvidos

A maioria dos estudos publicados foram ensaios clínicos de fase II/III ou coortes observacionais, com avaliação da eficácia através da comparação da atividade da doença antes e após o transplante.<sup>7-9,16,17,54-56</sup> De seguida, serão apresentados os principais estudos publicados recentemente, podendo ser consultados os resultados clínicos e imagiológicos na **Tabela 2**.

Burt *et al* desenvolveram um ensaio prospetivo e aleatorizado, incluindo apenas doentes com EMSR, submetidos a AHSCT (CyC-ATG) ou DMT (melhor terapêutica disponível), com taxas de NEDA-3 de 78,5% (vs 2,97% com DMT), após 5 anos.<sup>8</sup> Nash *et al* desenvolveram um estudo de fase II prospetivo, de braço único, incluindo doentes com EMSR submetidos a AHSCT (BEAM-ATG), verificando-se taxas de NEDA-3 de 69,2%, após 5 anos.<sup>9,57</sup> Atkins *et al* desenvolveram um ensaio clínico de fase II prospetivo, de braço único, que incluiu doentes com esclerose múltipla secundária progressiva (EMSP) e EMSR, submetidos a AHSCT (Bu-CyC-ATG), verificando-se taxas de NEDA-3 de 69,6%, após 3 anos.<sup>7</sup> Moore *et al* desenvolveram um estudo de fase II prospetivo, de braço único, incluindo doentes com EMSR e EMSP, submetidos a AHSCT (BEAM-ATG), verificando-se taxas de NEDA-3 de 60% (70% para EMSR), após 3 anos.<sup>17</sup> Casanova *et al* publicaram um estudo observacional e retrospectivo, que incluiu doentes com EMSR e EMSP, submetidos a AHSCT (BEAM-ATG), verificando-se taxas de NEDA-3 de 54,8% (72,7% EMSR vs 11,1% EMSP), ao longo do seguimento (média de 8,4 anos).<sup>58</sup> Boffa *et al* desenvolveram um estudo observacional e retrospectivo que incluiu doentes com EMSR, comparando AHSCT (BEAM-AT) com alemtuzumab,

verificando-se taxas de NEDA-3 de 75% no grupo AHSCT (vs 56% com alemtuzumab), após 5 anos.<sup>55</sup> Mariottini *et al* realizaram um estudo observacional e retrospectivo, que incluiu doentes com EMSR, submetidos a AHSCT (BEAM-ATG), verificando-se taxas de NEDA-3 de 42% e 30%, após 5 e 10 anos respetivamente.<sup>56</sup> Por fim, Zhukovsky *et al* realizaram um estudo observacional e retrospectivo, que incluiu doentes com EMSR, no qual compararam AHSCT (CyC-ATG), com alemtuzumab, verificando-se taxas de NEDA-3 de 88% no grupo AHSCT (vs 37% com alemtuzumab), após 3 anos.<sup>54</sup>

No geral, o ASCHT pode suprimir totalmente a atividade da doença em 70%-92% dos casos, aos 2 anos, uma taxa superior à das atuais terapêuticas aprovadas, podendo ser considerado uma alternativa potencialmente mais eficaz em doentes selecionados.<sup>2</sup>

Evidências emergentes sobre esta abordagem indicam que o melhor perfil benefício/risco pode ser obtido em doentes com EMSR,<sup>2,59</sup> conforme demonstrado pelos estudos que usaram um regime BEAM-ATG, onde se verificaram taxas mais altas de NEDA-3 nos que incluíram apenas doentes com EMSR (Nash - 69%, Boffa - 75%), do que nos que incluíram também EMSP (Casanova - 55%, Moore - 60%),<sup>9,17,55,58</sup> embora também estes tenham demonstrado algum benefício.<sup>7,17,58</sup> Como o regime de condicionamento CyC-ATG não foi usado para tratar doentes com EMSP, não é possível estabelecer essas comparações. No entanto, tanto o estudo de Burt como o de Zhukovsky usaram esse protocolo em doentes com EMSR, e alcançaram valores de NEDA-3 superiores (78,5% e 88%, respetivamente), em comparação com DMTs, incluindo alemtuzumab (2,97% e 37%, respetivamente).<sup>8,54</sup>

### a. Impacto na atrofia cerebral

Nos estudos de Nash e de Atkins, a atrofia cerebral agravou significativamente nos primeiros 6 meses após AHSCT, estabilizando após o terceiro<sup>9</sup> e segundo ano, respetivamente.<sup>7</sup> O mesmo agravamento inicial também se verificou na coorte de Mariottini *et al*, porém 55% dos doentes tiveram taxas de atrofia semelhantes a controlos saudáveis.<sup>56</sup> No estudo de Moore *et al*, foi utilizado um método alternativo para estimar a atrofia cerebral, com 75% dos participantes a evidenciarem valores de mudança abaixo do limiar patológico após AHSCT.<sup>17,60</sup>

Atendendo à ausência de padronização das técnicas de medição da atrofia cerebral, torna-se difícil a com-

**Tabela 2.** Dados demográficos, protocolos e eficácia clínica/imagiológica dos estudos relativos ao AHSCT, publicados entre 2016 e 2020, com mais de 20 participantes.

Estado	Tipo de estudo	Dados demográficos			Protocolo			Resultados				
		N.º Doentes	Idade (média/mediana, anos)	% EMSR	Mobilização	Seleção ex-vivo	Regime de condicionamento	Follow-up (média/mediana, anos)	% Livre de surtos	% Livre de atividade na RM	% Livre de progressão	% NEDA-3
Burt <sup>8</sup>	Fase III	52	34 (18-54)	100%	CyC (2 g/m <sup>2</sup> ) GCSF (5-10 µg/kg/d x 4)	Não	CyC-ATG	2,8	85,0%	NA	90,0%	78,5% aos 5 anos
Nash <sup>9</sup>	Fase II	24	37 (IQR 31-42)	100%	GCSF (16 µg/kg/d x 4)	CD34+	BEAM-ATG	5,2	86,9%	86,3%	91,3%	69,2% aos 5 anos
Atkins <sup>7</sup>	Fase II	24	34 (24-25)	50%	CyC (4,5 g/m <sup>2</sup> ) GCSF (10 µg/kg/dx10)	CD34+	Bu-CyC-ATG	6,7	100,0%	100,0%	69,6%	69,6% aos 3 anos
Moore <sup>17</sup>	Fase II	35	37 (21-55)	57%	CyC (2 g/m <sup>2</sup> ) GCSF (10 µg/kg/dx10)	Não	BEAM-ATG	3	90,0%	86,0%	73,0%	60% aos 3 anos
Casanova <sup>58</sup>	Observacional	38	36,7 (+/- 9,1)	71%	CyC (4 g/m <sup>2</sup> ) GCSF (5 µg/kg/d até colheita)	Não	BEAM-ATG	8,4	68,0%	94,0%	77,0%	54,8%
Boffa <sup>55</sup>	Observacional	25	32 (+/- 9,9)	100%	CyC (4 g/m <sup>2</sup> ) GCSF (5 µg/kg)	Não	BEAM-ATG	4,2	84,0%	85,0%	88,0%	75% aos 5 anos
Mariottini <sup>56</sup>	Observacional	26	37 (27-58)	0%	CyC (4 g/m <sup>2</sup> ) GCSF (5-12 µg/kg/d até colheita)	Não	BEAM-ATG	8,25	100,0%	100,0%	30,0%	30% aos 10 anos
Zhukovsky <sup>54</sup>	Observacional	69	30 (IQR 26-37)	100%	CyC (2 g/m <sup>2</sup> ) GCSF (5-10 µg/kg/d x 6-7)	Não	CyC-ATG	2,8	93,0%	93,0%	97,0%	88% aos 3 anos

AHSCT, transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas; ATG, soro anti-timocitário; BEAM, carmustina, etoposide, ara-citarabina e melfano; Bu, busulfano; CyC, ciclofosfamida; GCSF, fator estimulador de colónias de granulócitos (filgrastim); IQR, interquartil; NEDA, sem evidência de atividade de doença, EMSR, esclerose múltipla surto-remissão; RM, ressonância magnética

Adaptado de Bose G, et al. J Neurol Sci. 2021;421:117324.<sup>21</sup>

paração dos dados obtidos. De qualquer forma, parece existir um agravamento imediato na atrofia cerebral, sobretudo nos primeiros 6 meses após o AHSCT, que tende a estabilizar apenas após 3 anos.<sup>7,9,17,56,60</sup>

Foram propostas explicações para esta perda de volume cerebral observada logo após AHSCT: “pseudo-atrofia”, ou seja, perda de volume pela redução do edema após resolução da inflamação no parênquima cerebral; degeneração do tecido cerebral em continuidade a um processo já presente antes do tratamento; ou aceleração da atrofia pela neurotoxicidade associada ao transplante.<sup>61</sup>

No sentido de esclarecer este processo, o estudo de Lee et al revelou que imediatamente após o transplante, se verificou uma aceleração da atrofia cerebral, provavelmente associada à toxicidade relacionada com o tratamento. A velocidade de atrofia foi diminuindo ao

longo de 2,5 anos, para valores semelhantes aos esperados no envelhecimento normal, sugerindo que a interrupção da atividade inflamatória na EM pode reduzir a degeneração e a atrofia secundária. Não houve evidência de que a resolução do edema tenha contribuído para a perda de volume.<sup>61</sup>

## b. Impacto em biomarcadores séricos e do líquido cefalorraquidiano

Os biomarcadores clássicos do LCR na EM, são as bandas oligoclonais (BOC) e o índice de imunoglobulina G (IgG).<sup>62</sup>

O estudo retrospectivo de Larsson et al demonstrou que 1500 dias após AHSCT, as BOC permaneceram detetáveis em 50% dos doentes, embora com redução progressiva do índice de IgG.<sup>62</sup> A persistência de BOC foi igualmente demonstrada pelo grupo de Nash, no qual 2 anos após o AHSCT, as BOC permaneceram detetáveis

em 75% dos doentes. Simultaneamente, verificou-se uma redução dos níveis de IgG no LCR.<sup>9</sup> Desta forma, concluiu-se que a síntese de imunoglobulina intratecal, reduziu e estabilizou após o tratamento, enquanto as BOC persistiram detetáveis numa porção significativa de doentes, questionando o eventual valor prognóstico a longo prazo deste marcador.<sup>62</sup>

Os neurofilamentos (NfL) são os novos biomarcadores da EM e podem relacionar-se temporalmente tanto com a atividade da doença, como com atrofia cerebral a longo prazo.<sup>63-66</sup>

Thebault *et al* avaliaram o efeito do AHSCT nos níveis de NfL, verificando que os níveis basais de NfL em doentes com EM eram significativamente elevados em relação aos controlos saudáveis, tanto no soro como no LCR. Após AHSCT, os níveis de NfL pré-tratamento foram reduzindo no soro e no LCR e, aos 12 meses, apresentavam valores semelhantes aos controlos. Os níveis séricos e no LCR de NfL estavam altamente correlacionados.<sup>67</sup> Também Larsson *et al.* mostraram que os níveis de NfL no LCR permanecem inicialmente elevados, desaparecendo ao fim 1500 dias de seguimento, o que indica uma possível toxicidade inicial após o transplante, seguida de estabilidade.<sup>62</sup> Foi ainda demonstrada a associação de níveis basais persistentemente mais elevados de NfL, após AHSCT, a piores resultados em parâmetros como o EDSS, cognição, qualidade de vida e alterações na RM.<sup>67</sup> Assim, os neurofilamentos refletem tanto a resposta ao tratamento, como a gravidade da doença.<sup>66</sup>

### c. Impacto na cognição, fadiga e qualidade de vida

No ensaio de Burt *et al*, os doentes após AHSCT mostraram uma melhoria das pontuações no primeiro ano para o *Multiple Sclerosis Functional Composite* (MSFC) bem como das pontuações do *9-Hole-Peg Test* e do *Timed-25-Foot-Walk*, contrariamente aos resultados do grupo DMT.<sup>8</sup> No estudo de Nash *et al*, o MSFC e a *Multiple Sclerosis Impact Scale-29* melhoraram significativamente até ao terceiro ano, deixando esta melhoria de ser estatisticamente significativa a partir do quinto ano pós-transplante.<sup>9</sup> Atkins *et al* relataram o impacto da fadiga nos três anos após AHSCT, através da *Fatigue Impact Scale* (FIS) e da FIS-modificada, revelando melhorias significativas em todos os domínios logo nos primeiros seis meses (redução de 36%), permanecendo relativamente constante nos três anos seguintes.<sup>7,68</sup> Moore *et al*, avaliaram a qualidade de vida através da *Multiple Sclerosis Qua-*

*lity of Life-54*. Nos doentes com EMSR, verificou-se uma melhoria dos scores de saúde física e mental, durante três anos após AHSCT. Nos doentes com EMSP, os scores de saúde mental também melhoraram nos primeiros três anos de acompanhamento, enquanto os scores de saúde física apenas melhoraram no primeiro ano.<sup>17</sup>

O estudo de Giedraitiene *et al*, direcionado à avaliação da cognição após AHSCT, veio reforçar a noção de melhoria da mesma a longo prazo. Neste estudo, através da *Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis*, foram analisados os três domínios cognitivos. A pontuação do *Symbol Digit Modality Test* foi ligeiramente menor no 3º mês (estatisticamente não significativo), e maior ao fim do 12º mês. Também a pontuação do *Brief Visuospatial Memory Test-Revised*, foi ligeiramente menor no 3º mês (estatisticamente não significativo), e ao 12º mês não diferia muito do pré-transplante. A pontuação do *California Verbal Learning Test Second-Edition* foi significativamente mais favorável ao 12º mês após AHSCT do que antes do tratamento. Os autores comparam este impacto negativo a curto prazo na cognição, com o observado em situações de utilização de quimioterapia, comumente chamado “chemobrain”, e que também parece diluir-se a longo prazo.<sup>69</sup>

Em suma, o AHSCT demonstrou melhorias a longo prazo na fadiga, cognição e qualidade de vida.<sup>69</sup>

### d. Avaliação da segurança - mortalidade e morbilidade

Uma das principais preocupações ao realizar AHSCT é o risco de EAs associados.<sup>21,70</sup>

Na maioria dos estudos publicados e planeados foram critérios de exclusão para esta terapêutica quaisquer comorbilidades que impedissem a administração segura do AHSCT, pois aumentavam o risco de mortalidade relacionada com o tratamento (TRM). Ainda assim, mesmo na ausência destas condicionantes e perante o “doente ideal”, o AHSCT é um tratamento de risco que apresenta problemas de segurança tanto pela toxicidade imediata, como pela supressão imunológica a longo prazo.<sup>5</sup>

Independentemente do protocolo, os estudos indicam que logo após AHSCT os EAs imediatos mais comuns dizem respeito à toxicidade, alergias, febre neutropénica, reativações virais, infeção de órgãos (potencial para sépsis), sendo mais frequentes do que com DMT de alta eficácia, como o alemtuzumab. Contudo, o risco mais preocupante é o TRM, que ocorreu apenas

num doente submetido a um protocolo de alta intensidade, motivando alteração na dose do bussulfano.<sup>54,55</sup>

A longo prazo, a malignidade e a autoimunidade secundária (sobretudo tiroidite) são os principais efeitos adversos do AHSCT, e foram relatadas em 3,2% e 5%, respetivamente, que mesmo assim é menor do que as taxas relatadas para alemtuzumab.<sup>14</sup>

Nas mulheres, o risco de menopausa prematura e infertilidade também são questões relevantes. Este risco é dependente da idade da paciente e da intensidade do regime de condicionamento.<sup>71</sup> No entanto, é possível conceber após o transplante.<sup>72</sup> A fertilidade masculina parece ser menos prejudicada.<sup>5</sup>

Desde 1995, registos como o EBMT entre outros, permitiram uma análise dos dados, de forma a orientar estudos com uma melhor interpretação dos resultados. Desta forma, Sormani *et al*, demonstrou que o TRM diminuiu ao longo do tempo, de 3,6% antes de 2005 para 0,3% após 2005.<sup>2</sup> Também Muraro demonstrou que o TRM reduziu de 7,3% entre 1995 e 2000, para 0,7% entre 2008 e 2016 e, finalmente, 0,2% nos estudos mais recentes.<sup>5,14,73</sup> Fatores associados à mortalidade incluem a idade avançada, EDSS basal mais elevada, curso progressivo da doença e regimes de alta intensidade (TRM 3,13% vs 0,97% respetivamente para intensidade alta versus baixa-intermediária).<sup>2,14,74</sup> Neste sentido, a seleção criteriosa dos doentes conduz a uma melhoria do perfil de segurança.<sup>5</sup>

## Recomendações Atuais

A publicação dos resultados obtidos com a utilização de ASCHT tem permitido aumentar o conhecimento

acerca desta alternativa terapêutica, possibilitando o correto desenho de futuros *randomized controlled trials* (RCT), fundamentais para determinar a seleção do “paciente ideal”.

As últimas recomendações do EBMT<sup>5</sup> sugerem que idealmente o AHSCT deve ser oferecido a:

- Doentes com EMSR “altamente ativa” (pelo menos 2 surtos clínicos, ou um surto clínico e lesões Gd+ ou novas lesões T2, nos 12 meses anteriores), apesar do uso de uma ou mais DMT aprovada. As evidências destacam o potencial deste tratamento em doentes com EDSS inferior ou igual a 5,5, com menos de 45 anos e duração da doença inferior a 10 anos.<sup>1,5</sup>
- Doentes com EM “maligna” que desenvolveram incapacidade grave (agravamento da EDSS) nos últimos 12 meses, mesmo antes de falhar um curso completo de DMT.<sup>5,75-77</sup> Este facto foi corroborado pelo estudo EXPAND.<sup>78</sup>
- Doentes com EMSP ou EM primária progressiva (EMPP), com atividade inflamatória evidente e progressão de incapacidade documentada nos 12 meses anteriores.<sup>5</sup>

## Perspetivas Futuras

Embora seja claro que a atividade clínica e da ressonância magnética em doentes com EMSR “altamente ativa” pode ser suprimida com o uso de AHSCT, ainda não há estudos prospetivos aleatorizados de fase III que demonstrem a eficácia do AHSCT em comparação com as terapias convencionais.<sup>5,79</sup> Desta forma, permanece a necessidade de realizar mais estudos comparativos

**Tabela 3.** Desenho dos futuros RCT relativos ao AHSCT na esclerose múltipla.

Estudo	Tipo de estudo	País	Regimes de Condicionamento	Fármaco a comparar	Tamanho da amostra	Idade (anos)	Forma de EM	EDSS Base
RAM-MS <sup>81</sup>	Fase III RCT	Dinamarca, Suécia, Noruega, Holanda	CyC+ATG	Alemtuzumab, ocrelizumab, cladribina	100	18-50	EMSR	0,0-5,5
BEAT-MS <sup>82</sup>	Fase III RCT	Estados Unidos, Reino Unido	BEAM+ATG	Alemtuzumab, ocrelizumab, natalizumab, rituximab	156	18-55	EMSR EMSP	2,0-5,5
STAR-MS <sup>83</sup>	Fase III RCT	Reino Unido	CyC+ATG	Alemtuzumab, ocrelizumab	198	16-55	EMSR	0,0-6,0
COAST <sup>80</sup>	Fase II RCT	Alemanha	CyC+ATG	Alemtuzumab, ocrelizumab	50	18-55	EMSR	0,0-6,0

RCT, *randomized clinical trials*; ATG, soro anti-timocitário; BEAM, carmustina, etoposide, ara-citarabina e melfano; CyC, ciclofosfamida; EMSR, esclerose múltipla surto-remissão; EMSP, esclerose múltipla secundária progressiva; EM, esclerose múltipla; EDSS, *expanded disability status scale*

Adaptado de Sharrack B, *et al*. Bone Marrow Transplant. 2020;55:283-306.<sup>5</sup>

entre AHSCT e outras terapias de alta eficácia. Ensaios clínicos atuais (COAST,<sup>80</sup> RAM-MS,<sup>81</sup> BEAT-MS,<sup>82</sup> STAR-MS<sup>83</sup>), projetados para responder a essas e outras questões, estão resumidos na **Tabela 3**.

São também necessários mais RCT para avaliar o benefício terapêutico de AHSCT em EMSP e EMPP com evidência de inflamação significativa.<sup>5,79</sup>

## Conclusão

O AHSCT tem evoluído consideravelmente como estratégia de tratamento, em paralelo com o crescente conhecimento da doença e a evolução do arsenal terapêutico.

Mais recentemente, a crescente especialização dos centros de transplante, o aperfeiçoamento dos protocolos e a melhor seleção de doentes permitiram a obtenção de excelentes resultados. O perfil do candidato “ideal” foi recentemente delineado e a “janela de oportunidade terapêutica” ideal situa-se nas fases iniciais da doença, quando a inflamação é predominante e o nível de incapacidade é baixo. Nesta fase, os prováveis benefícios da utilização de AHSCT num doente refratário a terapêuticas de elevada eficácia ultrapassam os riscos associados, e uma melhoria da incapacidade é relatada numa proporção considerável de doentes. ■

### Contributorship Statement / Declaração de Contribuição

MFG : Desenho e execução do estudo, elaboração do manuscrito e aprovação final

CN, IS, IC : Desenho e execução do estudo e aprovação final.

### Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

Suporte Financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa ou bolsa.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

### Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Support: This work has not received any contribution grant or scholarship.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

## References / Referências

1. Das J, Sharrack B, Snowden JA. Autologous hematopoietic stem-cell transplantation in neurological disorders: current approach and future directions. *Expert Rev Neurother*. 2020;20:1299-313. doi: 10.1080/14737175.2020.1820325.
2. Sormani MP, Muraro PA, Schiavetti I, Signori A, Laroni A, Saccardi R, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis A meta-analysis. *Neurology*. 2017;88:2115-22.
3. Rotstein DL, Healy BC, Malik MT, Chitnis T, Weiner HL. Evaluation of no evidence of disease activity in a 7-year longitudinal multiple sclerosis cohort. *JAMA Neurol*. 2015;72:152-8.
4. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis - a review. *Eur J Neurol*. 2019;26:27-40. doi: 10.1111/ene.13819.
5. Sharrack B, Saccardi R, Alexander T, Badoglio M, Burman J, Farge D, et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation and other cellular therapy in multiple sclerosis and immune-mediated neurological diseases: updated guidelines and recommendations from the EBMT Autoimmune Diseases Working Party (ADWP) and the Joint Accreditation Committee of EBMT and ISCT (JACIE). *Bone Marrow Transplant*. 2020;55:283-306. doi: 10.1038/s41409-019-0684-0.
6. Fassas A, Anagnostopoulos A, Kazis A, Kapinas K, Sakellari I, Kimiskidis V, et al. Peripheral blood stem cell transplantation in the treatment of progressive multiple sclerosis: first results of a pilot study. *Bone Marrow Transplant*. 1997;20:631-8. doi: 10.1038/sj.bmt.1700944.
7. Atkins HL, Bowman M, Allan D, Anstee G, Arnold DL, Bar-Or A, et al. Immunoablation and autologous haemopoietic stem-cell transplantation for aggressive multiple sclerosis: a multicentre single-group phase 2 trial. *Lancet*. 2016;388:576-85.
8. Burt RK, Balabanov R, Burman J, Sharrack B, Snowden JA, Oliveira MC, et al. Effect of Nonmyeloablative Hematopoietic Stem Cell Transplantation vs Continued Disease-Modifying Therapy on Disease Progression in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321:165-74.
9. Nash RA, Hutton GJ, Racke MK, Popat U, Devine SM, Steinmiller KC, et al. High-dose immunosuppressive therapy and autologous HCT for relapsing-remitting MS. *Neurology*. 2017;88:842-852.
10. Mancardi GL, Sormani MP, di Gioia M, Vuolo L, Gualandi F, Amato MP, et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation with an intermediate intensity conditioning regimen in multiple sclerosis: The Italian multicentre experience. *Mult Scler*. 2012;18:835-42. doi: 10.1177/1352458511429320.
11. Burman J, Iacobaeus E, Svenningsson A, Lycke J, Gunnarsson M, Nilsson P, et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for aggressive multiple sclerosis: The Swedish experience. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85:1116-21. doi: 10.1136/jnnp-2013-307207.
12. Curro D, Vuolo L, Gualandi F, Bacigalupo A, Roccatagliata L, Capello E, et al. Low intensity lympho-ablative regimen followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation in severe forms of multiple sclerosis: A MRI-based clinical study. *Mult Scler*. 2015;21:1423-30.
13. Chen B, Zhou M, Ouyang J, Zhou R, Xu J, Zhang Q, et al. Long-term efficacy of autologous haematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis at a single institution in China. *Neurol Sci*. 2012;33:881-6.
14. Muraro PA, Pasquini M, Atkins HL, Bowen JD, Farge D, Fassas A, et al. Long-term outcomes after autologous hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis. *JAMA Neurol*. 2017;74:459-69.
15. Shevchenko JL, Kuznetsov AN, Ionova TI, Melnichenko VY, Fedorenko DA, Kurbatova KA, et al. Long-term outcomes of autologous hematopoietic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning in multiple sclerosis: physician's and patient's perspectives. *Ann Hematol*. 2015;94:1149-57.
16. Mancardi GL, Sormani MP, Gualandi F, Saiz A, Carreras E, Merelli E, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis A phase II trial. *Neurology*. 2015;84:981-8. doi: 10.1212/WNL.0000000000001329.
17. Moore JJ, Massey JC, Ford CD, Khoo ML, Zanders JJ, Hendrawan K, et al. Prospective phase II clinical trial of autologous haematopoietic stem cell transplant for treatment

- refractory multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019;90:514-21. doi: 10.1136/jnnp-2018-319446.
18. Snowden JA, McGrath E, Duarte RF, Saccardi R, Orchard K, Worel N, et al. JACIE accreditation for blood and marrow transplantation: Past, present and future directions of an international model for healthcare quality improvement. *Bone Marrow Transplant*. 2017;52:1367-71. doi: 10.1038/bmt.2017.54.
  19. Saccardi R, Gualandi F. Hematopoietic stem cell transplantation procedures. *Autoimmunity*. 2008;41:570-6.
  20. Snowden JA, Saccardi R, Allez M, Ardizzone S, Arnold R, Cervera R, et al. Haematopoietic SCT in severe autoimmune diseases: Updated guidelines of the European group for blood and marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47:770-90. doi: 10.1038/bmt.2011.185.
  21. Bose G, Freedman MS. Recent advances and remaining questions of autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2021;421:117324. doi: 10.1016/j.jns.2021.117324.
  22. Atkins HL, Freedman MS. Hematopoietic stem cell therapy for multiple sclerosis: top 10 lessons learned. *Neurotherapeutics*. 2013;10:68-76. doi: 10.1007/s13311-012-0162-5.
  23. Muraro PA, Martin R, Mancardi GL, Nicholas R, Sormani MP, Saccardi R. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for treatment of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2017;13:391-405. doi: 10.1038/nrneurol.2017.81.
  24. Nash RA, Bowen JD, McSweeney PA, Pavletic SZ, Maravilla KR, Park MS, et al. High-dose immunosuppressive therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation for severe multiple sclerosis. *Blood*. 2003;102:2364-72.
  25. Samijn JPA, te Boekhorst PAW, Mondria T, van Doorn PA, Flach HZ, van der Meché FGA, et al. Intense T cell depletion followed by autologous bone marrow transplantation for severe multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77:46-50. doi: 10.1136/jnnp.2005.063883.
  26. Snowden JA, Badoglio M, Labopin M, Giebel S, McGrath E, Marjanovic Z, et al. Evolution, trends, outcomes, and economics of hematopoietic stem cell transplantation in severe autoimmune diseases. *Blood Adv*. 2017;1:2742-55.
  27. Alexander T, Bondanza A, Muraro PA, Greco R, Saccardi R, Daikeler T, et al. SCT for severe autoimmune diseases: Consensus guidelines of the European Society for Blood and Marrow Transplantation for immune monitoring and biobanking. *Bone Marrow Transplant*. 2015;50:173-80. doi: 10.1038/bmt.2014.251.
  28. Massey JC, Sutton IJ, Ma DDF, Moore JJ. Regenerating immunotolerance in multiple sclerosis with autologous hematopoietic stem cell transplant. *Front Immunol*. 2018;9:410. doi: 10.3389/fimmu.2018.00410.
  29. Muraro PA, Robins H, Malhotra S, Howell M, Phippard D, Desmarais C, et al. T cell repertoire following autologous stem cell transplantation for multiple sclerosis. *J Clin Invest*. 2014;124:1168-72.
  30. Muraro PA, Doue DC, Packer A, Chung K, Guenaga FJ, Cassiani-Ingoni R, et al. Thymic output generates a new and diverse TCR repertoire after autologous stem cell transplantation in multiple sclerosis patients. *J Expl Med*. 2005;201:805-16.
  31. Abrahamsson S, Angelini DF, Dubinsky AN, Morel E, Oh U, Jones JL, et al. Non-myeloablative autologous haematopoietic stem cell transplantation expands regulatory cells and depletes IL-17 producing mucosal-associated invariant T cells in multiple sclerosis. *Brain*. 2013;136:2888-903.
  32. Darlington PJ, Touil T, Doucet JS, Gaucher D, Zeidan J, Gauthat D, et al. Diminished Th17 (not Th1) responses underlie multiple sclerosis disease abrogation after hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Neurol*. 2013;73:341-54.
  33. Sun W, Popat U, Hutton G, Zang YCQ, Krance R, Carrum G, et al. Characteristics of T-cell receptor repertoire and myelin-reactive T cells reconstituted from autologous haematopoietic stem-cell grafts in multiple sclerosis. *Brain*. 2004;127:996-1008. doi: 10.1093/brain/awh117.
  34. Burt RK, Padilla J, Begolka WS, Dal Canto MC, Miller SD. Effect of Disease Stage on Clinical Outcome After Syngeneic Bone Marrow Transplantation for Relapsing Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. *Blood*. 1998;91:2609-16.
  35. Burman J, Fransson M, Tötterman TH, Fagius J, Mangsbo SM, Loskog ASI. T-cell responses after haematopoietic stem cell transplantation for aggressive relapsing-remitting multiple sclerosis. *Immunology*. 2013;140:211-9.
  36. Arruda LC, de Azevedo JT, de Oliveira GL, Scortegagna GT, Rodrigues ES, Palma PVB, et al. Immunological correlates of favorable long-term clinical outcome in multiple sclerosis patients after autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Immunol*. 2016;169:47-57.
  37. Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. Vol. 15, *Nature Reviews Immunology*. *Nat Rev Immunol*. 2015;15:545-58. doi: 10.1038/nri3871.
  38. Arruda LCM, Lorenzi JCC, Sousa APA, Zanette DL, Palma PVB, Panepucci RA, et al. Autologous hematopoietic SCT normalizes miR-16, -155 and -142-3p expression in multiple sclerosis patients. *Bone Marrow Transplant*. 2015;50:380-9. doi: 10.1038/bmt.2014.277.
  39. Autran B, Leblond V, Sadat-Sowti B, Lefranc E, Got P, Sutton L, et al. A Soluble Factor Released by CD5fCD57+ Lymphocytes From Bone Marrow Transplanted Patients Inhibits Cell-Mediated Cytotoxicity. *Blood*. 1991;77:2237-41.
  40. Mollet L, Sadat-Sowti B, Rg Duntze J, Leblond V, Bergeron F, Calvez V, et al. CD8 hi CD57 T lymphocytes are enriched in antigen-specific T cells capable of down-modulating cytotoxic activity. *Int Immunol*. 1998;10:311-23. doi: 10.1093/intimm/10.3.311.
  41. Kebir H, Ifergan I, Alvarez JI, Bernard M, Poirier J, Arbour N, et al. Preferential recruitment of interferon- $\gamma$ -expressing TH17 cells in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2009;66:390-402.
  42. Baltimore D, Boldin MP, O'Connell RM, Rao DS, Taganov KD. MicroRNAs: New regulators of immune cell development and function. *Nat Immunol*. 2008;9:839-45. doi: 10.1038/ni.f.209.
  43. Paraboschi EM, Soldà G, Gemmati D, Orioli E, Zeri G, Benedetti MD, et al. Genetic association and altered gene expression of mir-155 in multiple sclerosis patients. *Int J Mol Sci*. 2011;12:8695-712. doi: 10.3390/ijms12128695.
  44. Murugaiyan G, Beynon V, Mittal A, Joller N, Weiner HL. Silencing MicroRNA-155 Ameliorates Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. *J Immunol*. 2011;187:2213-21.
  45. Waschbisch A, Atiya M, Linker RA, Potapov S, Schwab S, Derfuss T. Glatiramer acetate treatment normalizes deregulated microRNA expression in relapsing remitting multiple sclerosis. *PLoS One*. 2011;6:e24604. doi: 10.1371/journal.pone.0024604.
  46. Keller A, Leidinger P, Steinmeyer F, Stähler C, Franke A, Hemmrich-Stanisak G, et al. Comprehensive analysis of microRNA profiles in multiple sclerosis including next-generation sequencing. *Mult Scler*. 2014;20:295-303. doi: 10.1177/1352458513496343.
  47. Feng X, Petraglia AL, Chen M, Byskosh P v, Boos MD, Reder AT. Low expression of interferon-stimulated genes in active multiple sclerosis is linked to subnormal phosphorylation of STAT1. *J Neuroimmunol*. 2002;129:205-15.
  48. Huang B, Zhao J, Lei Z, Shen S, Li D, Shen GX, et al. miR-142-3p restricts cAMP production in CD4+CD25- T cells and CD4+CD25+ TREG cells by targeting AC9 mRNA. *EMBO Rep*. 2009;10:180-5.
  49. Liu X, Robinson SN, Setoyama T, Tung SS, D'Abundo L, Shah MY, et al. FOXP3 is a direct target of miR15a/16 in umbilical cord blood regulatory T cells. *Bone Marrow Transpl*. 2014;49:793-9.
  50. Abrahamsson S, Muraro PA. Immune re-education following autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Autoimmunity*. 2008;41:577-84.
  51. Karnell FG, Lin D, Motley S, Duhon T, Lim N, Campbell DJ, et al. Reconstitution of immune cell populations in multiple

- sclerosis patients after autologous stem cell transplantation. *Clin Exp Immunol.* 2017;189:268-78. doi: 10.1111/cei.12985.
52. Darlington PJ, Stopnicki B, Touil T, Doucet JS, Fawaz L, Roberts ME, et al. Natural killer cells regulate Th17 cells after autologous hematopoietic stem cell transplantation for relapsing remitting multiple sclerosis. *Front Immunol.* 2018;9:834. doi: 10.3389/fimmu.2018.00834.
  53. Sousa A de PA, Malmegrim KCR, Panepucci RA, Brum DS, Barreira AA, dos Santos AC, et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation reduces abnormalities in the expression of immune genes in multiple sclerosis. *Clin Sci.* 2015;128:111–20.
  54. Zhukovsky C, Sandgren S, Silfverberg T, Einarsdottir S, Tolf A, Landtblom AM, et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation compared with alemtuzumab for relapsing-remitting multiple sclerosis: An observational study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2021;92:189-94. doi: 10.1136/jnnp-2020-323992.
  55. Boffa G, Lapucci G, Sbragia E, Valardo R, Raiola AM, Currò D, et al. Aggressive multiple sclerosis: a single-centre, real-world treatment experience with autologous haematopoietic stem cell transplantation and alemtuzumab. *Eur J Neurol.* 2020;27:2047–55. doi: 10.1111/ene.14324.
  56. Mariottini A, Filippini S, Innocenti C, Forci B, Mechi C, Barilaro A, et al. Impact of autologous haematopoietic stem cell transplantation on disability and brain atrophy in secondary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2021;27:61-70. doi: 10.1177/1352458520902392.
  57. Nash RA, Hutton GJ, Racke MK, Popat U, Devine SM, Griffith LM, et al. High-dose immunosuppressive therapy and autologous hematopoietic cell transplantation for relapsing-remitting multiple sclerosis (HALT-MS): A 3-year interim report. *JAMA Neurol.* 2015;72:159–69. doi: 10.1001/jama-neurol.2014.3780.
  58. Casanova B, Jarque I, Gascón F, Hernández-Boluda JC, Pérez-Miralles F, de la Rubia J, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in relapsing-remitting multiple sclerosis: comparison with secondary progressive multiple sclerosis. *Neurol Sci.* 2017;38:1213-21. doi: 10.1007/s10072-017-2933-6.
  59. Sormani MP, Muraro PA, Saccardi R, Mancardi G. NEDA status in highly active MS can be more easily obtained with autologous hematopoietic stem cell transplantation than other drugs. *Mult Scler.* 2017;23:201-4. doi: 10.1177/1352458516645670.
  60. Dwyer MG, Hagemeyer J, Bergsland N, Horakova D, Korn JR, Khan N, et al. Establishing pathological cut-offs for lateral ventricular volume expansion rates. *Neuroimage Clin.* 2018;18:494-501. doi: 10.1016/j.nicl.2018.02.009.
  61. Lee H, Narayanan S, Brown RA, Chen JT, Atkins HL, Freedman MS, et al. Brain atrophy after bone marrow transplantation for treatment of multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2017;23:420-31. doi: 10.1177/1352458516650992.
  62. Larsson D, Åkerfeldt T, Carlson K, Burman J. Intrathecal immunoglobulins and neurofilament light after autologous haematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2020;26:1351-9. doi: 10.1177/1352458519863983.
  63. Chitnis T, Gonzalez C, Healy BC, Saxena S, Rosso M, Barro C, et al. Neurofilament light chain serum levels correlate with 10-year MRI outcomes in multiple sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol.* 2018;5:1478–91. doi: 10.1002/acn3.638.
  64. Novakova L, Zetterberg H, Sundström P, Axelsson M, Khademi M, Gunnarsson M, et al. Monitoring disease activity in multiple sclerosis using serum neurofilament light protein. *Neurology.* 2017;89:2230–7.
  65. Cantó E, Barro C, Zhao C, Caillier SJ, Michalak Z, Bove R, et al. Association between Serum Neurofilament Light Chain Levels and Long-term Disease Course among Patients with Multiple Sclerosis Followed up for 12 Years. *JAMA Neurol.* 2019;76:1359–66.
  66. Thebault S, Abdoli M, Fereshtehnejad SM, Tessier D, Tabard-Cossa V, Freedman MS. Serum neurofilament light chain predicts long term clinical outcomes in multiple sclerosis. *Sci Rep.* 2020;10:10381. doi: 10.1038/s41598-020-67504-6.
  67. Thebault S, Tessier DR, Lee H, Bowman M, Bar-Or A, Arnold DL, et al. High serum neurofilament light chain normalizes after hematopoietic stem cell transplantation for MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2019;6:e598. doi: 10.1212/NXI.0000000000000598.
  68. Bose G, Atkins HL, Bowman M, Freedman MS. Autologous hematopoietic stem cell transplantation improves fatigue in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2019;25:1764-72. doi: 10.1177/1352458518802544.
  69. Giedraitiene N, Kizlaitiene R, Peceliunas V, Griskevicius L, Kaubrys G. Selective cognitive dysfunction and physical disability improvement after autologous hematopoietic stem cell transplantation in highly active multiple sclerosis. *Sci Rep.* 2020;10:21286. doi: 10.1038/s41598-020-78160-1.
  70. Cancer Institute N. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 [Internet]. 2017. [cited 2022 Jan 16]. Available from: <https://www.meddra.org/>
  71. Guida M, Castaldi MA, Rosamilio R, Giudice V, Orio F, Selleri C. Reproductive issues in patients undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation: an update. *J Ovarian Res.* 2016;9:72. doi: 10.1186/s13048-016-0279-y.
  72. 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 Transplant.* 2015;50:216-20. doi: 10.1038/bmt.2014.248.
  73. Saccardi R, Kozak T, Bocelli-Tyndall C, Fassas A, Kazis A, Havrdova E, et al. Autologous stem cell transplantation for progressive multiple sclerosis: Update of the European Group for Blood and Marrow Transplantation autoimmune diseases working party database. *Mult Scler.* 2006 ;12:814–23.
  74. Ge F, Lin H, Li Z, Chang T. Efficacy and safety of autologous hematopoietic stem-cell transplantation in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci.* 2019;40:479–87.
  75. Alix JJP, Blackburn DJ, Sokhi D, Craven I, Sharrack B, Snowden JA. Autologous hematopoietic stem cell transplantation following pulsed cyclophosphamide in a severely disabled patient with malignant multiple sclerosis. *J Neurol.* 2013;260:914-6. doi: 10.1007/s00415-012-6796-8.
  76. Das J, Snowden JA, Burman J, Freedman MS, Atkins H, Bowman M, et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation as a first-line disease-modifying therapy in patients with 'aggressive' multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2021;27:1198-204. doi: 10.1177/1352458520985238.
  77. Mancardi GL, Murialdo A, Rossi P, Gualandi F, Martino G, Marmont A, et al. Autologous stem cell transplantation as rescue therapy in malignant forms of multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2005;11:367–71.
  78. Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, Fox RJ, Giovannoni G, Gold R, et al. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet.* 2018;391:1263–73.
  79. Das J, Sharrack B, Snowden JA. Autologous haematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: a review of current literature and future directions for transplant haematologists and oncologists. *Curr Hematol Malig Rep.* 2019;14:127-35. doi: 10.1007/s11899-019-00505-z.
  80. Ocrelizumab or Alemtuzumab Compared With Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Multiple Sclerosis - a Phase-2 Randomised Controlled Trial - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2022 Jan 16]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04971005?id=NCT04047628+OR+NCT04971005+OR+NCT05029206+OR+NCT03113162+OR+NCT03477500+OR+NCT00>

716066&draw=2&rank=2&load=cart

- 81.** RCT Comparing Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation Versus Alemtuzumab in MS. ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2022 Jan 16]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03477500?id=NCT04047628+OR+NCT04674280+OR+NCT04971005+OR+NCT05029206+OR+NCT03113162+OR+NCT03477500+OR+NCT0716066&draw=2&rank=5&load=cart>
- 82.** Best Available Therapy Versus Autologous Hematopoietic

Stem Cell Transplant for Multiple Sclerosis (BEAT-MS). ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2022 Jan 16]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04047628?id=NCT04047628+OR+NCT04674280+OR+NCT04971005+OR+NCT05029206+OR+NCT03113162+OR+NCT03477500+OR+NCT00716066&draw=2&rank=4&load=cart>

- 83.** Clinical Trials Register [Internet]. [cited 2022 Jan 16]. Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2019-001549-42/GB>