

CASO CLINICO**Trapianto autologo di cellule staminali in paziente affetta da sclerosi sistemica a varietà diffusa****Autologous stem cell transplantation in patient with diffuse systemic sclerosis*A. Lo Monaco, F. Lanza¹, M. Dabusti¹, M. Padovan, R. La Corte, G. Castoldi¹, F. TrottaUnità Operativa di Reumatologia-Università degli Studi di Ferrara; ¹Istituto di Ematologia-Università degli Studi di Ferrara**SUMMARY**

Systemic Sclerosis (SSc) is a systemic disease of unknown etiology presenting with disseminated skin thickening and fibrotic impairment of various organs including lung and kidney. According to the rate and degree of skin involvement, SSc can be classified in a limited and a diffuse form, the latter showing a severe and progressive lung involvement, which is responsible for its high related morbidity and mortality along with resistance to standard therapeutic protocols.

High dose chemotherapy, followed by autologous stem cell transplantation, is a standard therapeutic regimen for haematological diseases: re-infusion of mobilised peripheral blood progenitor cells overcomes the myeloablative effect of super-maximal eradicated doses of chemotherapeutic agents. Recently, this therapeutic approach has been applied in some cases of resistant SSc and, albeit the low number of cases, it has been proven effective in early diagnosed and rapidly progressive forms of the disease showing a clinical improvement and an instrumentally detectable decrease of fibrosis extent.

We report the case of a young woman affected by diffuse SSc with a rapid progression of clinical signs and instrumentally detectable lesions who underwent a conditioning regimen with fludarabine, cyclophosphamide and anti-thymoglobulines followed by re-infusion of autologous peripheral blood stem cells.

Two years after transplantation a clinical and instrumental evidence of treatment was observed, with good control of disease evolution. The only sign of disease resumption was a slow worsening of skin involvement.

Reumatismo, 2002; 54(4):351-356

INTRODUZIONE

La Sclerosi Sistemica è una connettivite caratterizzata dal coinvolgimento fibrotico di cute ed organi interni. Tra questi il polmone è quello più frequentemente interessato con significative ripercussioni sulla sopravvivenza.

Anche se Le Roy e Medeger Jr. hanno recentemente proposto nuovi criteri classificativi, rimangono tuttora validi i criteri dell'American Rheumatism Association nel 1980, che distinguono una forma ad interessamento cutaneo limitato, coinvolgente esclusivamente le sedi acrali ed una va-

rietà diffusa dove il coinvolgimento sclerodermico riguarda anche le regioni del tronco, dell'addome ed i segmenti prossimali degli arti (1-2). Questa suddivisione rispecchia delle differenze cliniche e prognostiche, riconoscendo alla varietà diffusa solitamente un più severo coinvolgimento viscerale (polmonare, renale, cardiaco) e quindi una prognosi peggiore, con mortalità a 10 anni superiore al 50% (3).

Nonostante i diversi protocolli terapeutici utilizzati, a tutt'oggi non sono disponibili farmaci capaci di modificare significativamente il decorso della malattia che, in alcuni casi, può essere rapidamente evolutiva. Anche per questo motivo, da alcuni anni è stato proposto, per le forme più rapidamente evolutive, l'utilizzo del trapianto autologo di cellule staminali periferiche con risultati in alcuni casi incoraggianti a fronte di rischi accettabili in considerazione dei frequenti insuccessi terapeutici della terapia convenzionale (4-5).

*Lavoro premiato al XXXVIII Congresso SIR di Padova, 2001

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott. Andrea Lo Monaco, Unità Operativa di Reumatologia
Azienda Ospedaliera Università Arcispedale S. Anna
Corso della Giovecca, 203 - 44100 Ferrara - Italy
E-mail: trf@unife.it

Le esperienze in proposito sono ancora limitate, con diversi punti critici riguardanti soprattutto al selezione dei pazienti e dei protocolli trapiantologici.

Descriviamo il caso di una paziente affetta da Sclerosi sistemica a varietà diffusa, ad esordio recente e rapida progressione del quadro clinico e strumentale, sottoposta a trapianto di midollo autologo con cellule staminali periferiche.

CASO CLINICO

Donna di 30 anni, sofferente dall'età di 27 anni di fenomeno di Raynaud ingravescente associato ad ulcere digitali seguito, dopo alcuni mesi, da sclerodattilia e quadro poliartralgico. Il quadro laboratoristico si caratterizzava per la positività degli anticorpi anti-nucleo e dell'Scl70. Risultavano nella norma gli indici di flogosi, l'esame emocromocitometrico e la funzionalità renale ed epatica. Un esame spirometrico eseguito dalla paziente in questo periodo risultava nella norma (diffusione alveolo-capillare del CO pari al 66% DCO-single breath).

Inizialmente la paziente veniva posta in terapia con steroidi a basse dosi, D-penicillamina, Methotrexate e calcioantagonisti.

Dopo quattro mesi giungeva alla osservazione per un'evidente progressione del coinvolgimento cutaneo e viscerale con aggravamento del quadro articolare caratterizzato da poliartralgie e severa limitazione funzionale tanto da limitare la deambulazione. Dalla valutazione clinico-strumentale emergeva un lieve aumento della PCR (1.30 mg/dl) con velocità di eritrosedimentazione nei limiti; Skin score di 34, progredito, al momento dell'esecuzione del trapianto, sino a 40. Gli accertamenti strumentali evidenziavano i seguenti dati: discinesia esofagea di III grado, clearance alveolare compatibile con alveolite attiva (T/2 9" bilateralmente); sindrome respiratoria di tipo restrittivo con diffusione alveolo-capillare del CO pari al 42% (DCO-single breath). L'esame TC ad alta risoluzione dimostrava fini ispessimenti pleurici a carico del segmento apicale del lobo superiore di destra e del segmento postero-basale del lobo inferiore sinistro dove si osservavano inoltre aspetti a "vetro smerigliato"; risultavano nei limiti le pressioni polmonari, stimate tramite l'esame ecocardiografico, e la valutazione citologica del liquido di lavaggio bronco-alveolare.

Vista la rapida progressione del quadro clinico e

strumentale rispetto soprattutto al coinvolgimento cutaneo e polmonare, si decideva di ricorrere, ottenuto il consenso informato da parte della paziente, al trapianto autologo con cellule staminali periferiche.

La paziente, dopo sospensione della terapia in atto, veniva quindi sottoposta a regime di mobilitazione con ciclofosfamide 3g/mq e G-CSF 5ug/Kg di peso corporeo.

Il monitoraggio delle cellule staminali CD34+ nel sangue periferico è iniziato dopo 8 giorni dal termine della terapia allorchè la conta leucocitaria ha raggiunto il valore di 1000/uL e la procedura leucaferetica ha avuto inizio quando le cellule CD34+ hanno raggiunto il valore di 20/uL. Venivano quindi eseguite 4 leucaferesi effettuate con un separatore cellulare a flusso continuo modello Fresenius LS con un volume medio giornaliero processato di 9 litri. La procedura ha consentito una raccolta complessiva di 4.4×10^6 cellule CD34+ /Kg corrispondenti a 10×10^4 CFU-GM.

L'analisi citofluorimetrica sia su sangue periferico che sul prodotto leucaferetico è stata effettuata con strumento FACScan (Becton Dickinson, Milano, Italia). Per la conta dei progenitori emopoietici sono stati impiegati gli anticorpi anti-CD45 FITC ed anti-CD34 PE (HPCA-2) entrambi forniti da Becton Dickinson (Milano, Italia). L'analisi è stata condotta con strategie di gating sequenziale secondo il protocollo ISHAGE.

A distanza di 3 mesi dalla mobilitazione, la paziente veniva ricoverata presso il Centro Trapianti di Midollo Osseo dell'Istituto di Ematologia dove, dopo posizionamento di catetere venoso centrale, si sottoponeva a regime di condizionamento comprensivo di Fludarabina (30 mg/mq per 3 giorni), Ciclofosfamide (40 mg/Kg per 5 giorni) e ATG (5mg/Kg per 3 giorni). A 48 ore di distanza dall'ultima somministrazione si infondevano tutte le cellule staminali raccolte dopo rapido scongelamento a bagnomaria.

A 24 ore dall'infusione la paziente presentava spiccata bradicardia, che ha richiesto un monitoraggio elettrocardiografico, risoltasi comunque spontaneamente senza alcuna terapia specifica.

L'attecchimento dopo trapianto è avvenuto in decima giornata per i polimorfonucleati mentre la conta piastrinica non è mai scesa sotto le 50.000/uL.

Durante il periodo di aplasia midollare post-condizionamento è stata effettuata una profilassi antibiotica con ciprofloxacina, trimetoprim-sulfametozazolo e acyclovir per os. La comparsa di un episodio febbrile ha reso necessaria la somministra-

zione di antibiotici per via endovenosa (ceftriaxone, amikacina e vancomicina). Durante il periodo peri-trapiantologico è stato effettuato un monitoraggio delle sottopopolazioni linfocitarie; a 3 mesi dal trapianto si è verificata una caduta consensuale delle diverse sottopopolazioni di linfociti (CD4+CD45RA, TCD4+CD45RO+ e CD19+) con una pressochè completa ricostituzione immunologica ad un anno dal trapianto (Tab. I).

Clinicamente, circa un mese dopo il trapianto, la paziente lamentava ancora artralgie a polsi, ginocchia e caviglie alle quali si associava un modesto aumento degli enzimi muscolari successivamente ritornati nei limiti di norma.

Alla prima valutazione clinico-strumentale post-trapiantologica, avvenuta dopo circa due mesi, persistevano segni di alveolite attiva (clearance alveolare con T/2 di 7 min.) all'esame scintigrafico polmonare; la TC ad alta risoluzione documentava un'interstiziopatia polmonare con ispessimento dei setti interlobulari in sede sub-pleurica e sfumati aspetti a "vetro smerigliato"; la diffusione alveolo-capillare del CO era pari al 42,2% associata ad un quadro respiratorio di tipo restrittivo sostanzialmente invariato rispetto al controllo precedente.

A distanza di 6 mesi dal trapianto si assisteva ad un netto miglioramento dell'interessamento cutaneo (skin score 19), in particolare del coinvolgi-

mento cutaneo dei segmenti prossimali degli arti, del tronco e dell'addome. Si osservava inoltre una regressione pressochè totale della sintomatologia articolare e una riduzione degli ispessimenti interlobulari descritti nella precedente TC polmonare ad alta risoluzione, un modesto aumento della diffusione alveolo-capillare del CO (DCO 49%-single breath) e miglioramento della clearance alveolare (T/2 14 min. bilateralmente). Ancora nei limiti la stima delle pressioni polmonari. Persisteva severo fenomeno di Raynaud a mani e piedi in assenza comunque di fenomeni ulcerativi digitali (Tab. II).

All'ultima valutazione clinico-strumentale, eseguita dalla paziente presso la nostra Unità Operativa nel febbraio 2002 a distanza di circa 19 mesi dal trapianto, sebbene i dati relativi al controllo TC polmonare ad alta risoluzione, alla clearance alveolare ed i test di funzionalità respiratoria risultassero sostanzialmente invariati rispetto ai valori del Gennaio 2001, si osservava un significativo aumento dello skin-score da 19 a 27, associato ad una riferita sensazione di "impaccio" al movimento delle dita delle mani giustificato, verosimilmente, dall'incremento dell'interessamento sclerodermico di quest'ultime rispetto alla valutazione precedente. Si osservava, inoltre, la presenza di un'ulcera digitale, seppur in via di guarigione, a livello del IV dito della mano destra, in paziente con severo

Tabella I

Parametri	PRE-TMA	30 giorni POST-RM	150 giorni POST-RM	3 mesi POST-TMA	6 mesi POST-TMA	12 mesi POST-TMA
Leucociti (X10 ⁹ /L)	11.260	10.600	7.830	7.820	5.270	4.600
Hb(g/dl)	11.6	11.2	10.1	12.2	12.7	12.8
Piastrine (X10 ⁹ /L)	360	543	524	253	244	256
Linfociti (X10 ⁹ /L)	1.46	1.32	1.20	1.60	1.80	1.40
CD4 (X10 ⁹ /L) CA	0.48	-	0.41	0.22	0.19	0.45
CD4 (X10 ⁹ /L) linfociti	0.54	-	0.46	0.16	-	-
CD4/CD45RA (X10 ⁹ /L)	0.32	-	0.25	0.02	-	-
CD4/CD45RO (X10 ⁹ /L)	0.22	-	0.21	0.12	-	-
CD19 (X10 ⁹ /L)	0.11	-	0.05	0.02	-	0.19
VES (mm/h)	15	75	56	41	-	10
PCR (mg/dl)	1.2	4.3	12	1.5	-	-
CFU-GM	70				37	
BFU-E	52.3				1.5	
CFU-GEMM	2.6				41	
CFU-F	15/3x10 ⁶					
ANA	>1:640			>1:640		

Legenda: RM: regime di mobilizzazione, TMA: trapianto di midollo autologo, Hb: emoglobina, CFU-GM: colony forming unit-granulocyte, macrophage, BFU-E: burst forming unit-erythrocyte, CFU-GEMM: colony forming unit-granulocyte, erythrocyte, macrophage, megakaryocyte, CFU-F: colony forming unit-fibroblast ANA: anticorpi anti-nucleo.

Tabella II - Decorso clinico-strumentale prima e dopo il trapianto autologo di cellule staminali periferiche.

	Agosto 1999	Gennaio2000	Giugno2000	Luglio 2000 TMA	Settembre2000	Gennaio2001	Febbraio 2002
ENA	Scl-70+	-	-		Scl-70+	-	Scl-70+
App muscolo-articolare	poliartralgie	aggravamento quadro poliartralgico con limitazione della deambulazione	invariato		poliartralgie	Totale regressione del quadro articolare descritto	invariato
F. Raynaud	Con ulcere digitali	peggiorato	Stabile		Stabile	Stabile	f. Raynaud con ulcera in risoluzione IV dito mano destra
Skin score	-	34	40		29	19	27
HRCT-polm	-	Fini ispessimenti subpleurici Aspetti a "vetro smerigliato"	-		Groundglass + ispessimenti interlobulari subpleurici + bronchiolectasie lobi inferiori postero-basali	Lieve riduzione degli ispessimenti interlobulari in sede post-basale destra invariato il resto	Invariato
Clearance alveolare	-	Segni di alveolite attiva-T/2: 9' bil.	Segni di alveolite attiva-T/2: 7' bil.		Segni di alveolite attiva T/2: 7' bil.	Segni di alveolite attiva T/2: 15' bil.	Invariato
Spirometria	Q. restrittivo sbTLCO 66%)	TLC-82% - FEV182% - FEV1/VC102% - sbTLCO 59%	Q. restrittivo con valori analoghi sbTLCO 44%		Q. restrittivo con valori analoghi invariato sbTLCO 42.2%	FEV1 99% - FEV1/VC 110% - sbTLCO 49%	invariato

fenomeno di Raynaud. Da ricordare che al momento della suddetta valutazione la paziente non assumeva, per sua scelta, alcuna terapia da circa 19 mesi.

In sintesi, si è osservata una buona risposta clinico-strumentale con controllo della progressione della patologia per almeno due anni, dato che assume una certa rilevanza se si considera la rapida evoluzione della malattia osservata nei primi mesi dall'esordio. Unico elemento di ripresa della patologia risultava rappresentato sostanzialmente da un incremento graduale del coinvolgimento sclerodermico (skin-score 19->27).

DISCUSSIONE

Il trapianto autologo di cellule staminali, preceduto da terapia immunosoppressiva ad alta intensità, sta proponendosi come un possibile trattamento nei pazienti affetti da patologie autoimmuni severe non responsive alle terapie convenzionali (6-11).

Tale tecnica trova particolare applicazione in alcu-

ni disordini autoimmunitari, come la sclerosi sistemica a varietà diffusa con severo e progressivo coinvolgimento viscerale, in cui il decorso clinico è scarsamente influenzato dai protocolli terapeutici attualmente utilizzati (12-14).

Nonostante non sia ancora chiarito completamente il razionale dell'utilizzo del trapianto autologo con cellule staminali periferiche nelle malattie autoimmuni, alcuni incoraggianti risultati inducono a considerare con cautela anche questa proposta terapeutica. Le ipotesi formulate per giustificare l'utilizzo di questo presidio terapeutico riguarderebbero la possibilità, tramite la terapia immunosoppressiva ad alta intensità, di eliminare cloni linfocitari autoreattivi, ricostituendo il patrimonio immunologico attraverso la reinfusione delle cellule staminali periferiche autologhe. In questo modo si verificherebbe una sorta di "rieducazione self-tollerante", che in assenza di un elemento "trigger" verosimilmente ambientale, sarebbe responsabile delle remissioni a volte prolungate, difficilmente imputabili esclusivamente al protocollo chemioterapeutico. Tale considerazione trova confor-

to nella scarsa concordanza (circa il 30%) osservata fra gemelli singenici affetti da patologie autoimmuni (artrite reumatoide, lupus eritematoso sistemico, sclerosi multipla), dato che indicherebbe il ruolo rilevante di una *noxa patogena esogena* (fattore ambientale), associata ad un assetto genetico predisponente, nel determinare il disordine autoimmune (15). In sintesi, si verificherebbe una sorta di “*graft versus auto-immunity*” capace, in assenza dell’elemento antigenico, di resettare il reostato immunitario (16, 17).

Il caso descritto, una donna di 30 anni affetta da sclerosi sistemica di recente insorgenza (< 3 anni) a varietà diffusa, soddisfaceva i criteri per il trapianto autologo di cellule staminali proposti dal protocollo europeo (EULAR/EBMT, trial ASTIS: Autologous Stemcell Trasplantation International Scleroderma) (18). Il quadro clinico si caratterizzava inoltre per una rapida evoluzione sia dell’interessamento cutaneo sia del coinvolgimento polmonare.

Dopo un anno di follow-up si è assistito ad una regressione, clinicamente significativa, del coinvolgimento cutaneo (circa del 50%) e polmonare nonché della sintomatologia artralgica, con persistenza peraltro di un severo fenomeno di Raynaud (12). A due anni dal trapianto si è invece assistito, analogamente ad altri casi descritti in letteratura, ad un lento incremento dello skin-score comunque ancora inferiore al valore pre-trapianto, mentre l’interessamento viscerale si è mantenuto stabile seppure la paziente non assumesse alcuna terapia dalla data del trapianto (Luglio 2000).

Anche alla luce di alcune recenti acquisizioni, potrebbe assumere un certo significato prognostica-

mente favorevole, l’evidente miglioramento dello skin-score nel caso osservato, difficilmente riconducibile alla riduzione della fibrosi cutanea che, come noto, caratterizza la storia naturale di alcune forme diffuse. Vista la maggiore sopravvivenza delle forme con questo tipo di evoluzione, tale parametro potrebbe risultare utile nell’identificare subset a prognosi favorevole (19, 20). Questa interessante ipotesi conforterebbe ulteriormente, seppur con le limitazioni imposte da un follow-up limitato, la convinzione che il trapianto autologo con cellule staminali possa modificare l’evoluzione di questa patologia.

Le perplessità in merito all’applicazione di tale procedura alle patologie autoimmuni, derivano sostanzialmente dai rischi direttamente legati al trapianto (infezioni, emorragie, ospedalizzazione prolungata, mortalità); risulta quindi difficile la scelta fra una terapia convenzionale, con le sue evidenti limitazioni, ed un approccio più invasivo allo stato attuale non supportato da informazioni riguardo alla remissione a lungo termine (21, 22).

Ovviamente le condizioni cliniche sul controllo della malattia, come dimostrato recentemente da Verburg et coll. nell’artrite reumatoide, influenzano in maniera determinante la scelta, sia da parte del paziente che del medico, con una correlazione statisticamente significativa fra la decisione di intraprendere la via del trapianto e gli indici relativi all’attività di malattia e alla qualità di vita (23).

Per ridurre la mortalità che ancora penalizza questo tipo di procedura, è fondamentale una miglior definizione del tipo di protocollo terapeutico trapiantologico associato ad un’accurata selezione dei pazienti in considerazione sia del tipo di disordine

RIASSUNTO

La Sclerosi Sistemica è una patologia ad eziologia sconosciuta, caratterizzata da ispessimento cutaneo più o meno diffuso e danno fibrotico esteso a diversi organi tra cui polmone e rene. In merito al tipo di coinvolgimento cutaneo si riconosce una forma limitata ed una diffusa, quest’ultima caratterizzata da un progressivo e severo interessamento polmonare responsabile, il più delle volte, dell’elevata morbilità e mortalità che contraddistingue questa affezione nonostante i protocolli terapeutici attualmente utilizzati.

Il trapianto autologo con cellule staminali periferiche, pur in considerazione dei pochi casi aneddotici segnalati in letteratura, sembrerebbe fornire indicazioni confortanti riguardo alla risposta sia clinica che strumentale in pazienti con esordio recente di sclerosi sistemica a rapida progressione.

Viene descritta una paziente affetta da Sclerosi sistemica a varietà diffusa, con rapida progressione clinico-strumentale, sottoposta a trapianto autologo con cellule staminali periferiche.

Dopo due anni dal trapianto si è osservata una buona risposta clinico-strumentale, con controllo della progressione della malattia caratterizzata all’esordio da una rapida evoluzione. Unico elemento di ripresa di malattia risultava essere un lento aggravamento del coinvolgimento sclerodermico.

Parole chiave - Sclerosi sistemica, trapianto autologo, malattie autoimmuni.

Key words - Systemic sclerosis, autologous transplantation, autoimmune disorders.

autoimmune che dello stadio di malattia, con la finalità di ottenere protocolli sempre più specifici per patologia. Ovviamente a tali chiarimenti dovrà seguire una valutazione critica della reale efficacia, soprattutto a lungo termine, di questa procedura terapeutica.

BIBLIOGRAFIA

1. Le Roy E, Medsger Jr. TA. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2001; 28: 1573-6.
2. Subcommittee for scleroderma criteria of the American rheumatism association diagnostic and therapeutic criteria committee. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1980; 23: 581-90.
3. Ferri C, Valentini G, Cozzi F, Sebastiani M, Michelassi C, La Montagna G et al. Systemic sclerosis: demographic, clinical, and serologic features and survival in 1,012 Italian patients. *Medicine (Baltimore)* 2002; 81: 139-53.
4. Slavin S. Treatment of life-threatening autoimmune diseases with myeloablative doses of immunosuppressive agents: experimental background and rationale for ABMT. *Bone Marrow Transplant*. 1993; 12: 85-8.
5. Marmont AM, Tindall A, Gratwohl A, Vischer T. Haematopoietic precursor-cell transplants for autoimmune diseases. *Lancet* 1995; 345: 978.
6. Brunner M, Greinix HT, Redlich K, Knobl P, Smolen J, Leitner G et al.. Autologous blood stem cell transplantation in refractory systemic lupus erythematosus with severe pulmonary impairment: a case report. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1580-4.
7. Verburg RJ, Toes RE, Fibbe WE, Breedveld FC, van Laar JM. High dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation for rheumatoid arthritis: a review. *Hum Immunol* 2002; 63: 627-37.
8. Openshaw H, Nash RA, McSweeney PA. High-dose immunosuppression and hematopoietic stem cell transplantation in autoimmune disease: clinical review. *Biol Blood Marrow Transplant* 2002; 8: 233-48.
9. Marmont AM, van Lint MT, Gualandi F, Bacigalupo A. Autologous marrow stem cell transplantation for severe systemic lupus erythematosus of long duration. *Lupus* 1997; 6: 545-8.
10. Hensel M. Autologous hematopoietic stem-cell transplantation for Behcet's disease with pulmonary involvement. *N Engl J Med* 2001; 344: 69.
11. Lanza F, Dominici M, Govoni M, Moretti S, Campioni D, La Corte R et al.. Prolonged remission state of refractory adult onset Still's disease following CD34-selected autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25: 1307-10.
12. Binks M, Passweg JR, Furst D, McSweeney P, Sullivan K, Besenthal C et al.. Phase I/II trial of autologous stem cell transplantation in systemic sclerosis: procedure related mortality and impact on skin disease. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 577-84.
13. Marmont AM. Stem cell transplantation for severe autoimmune disorders, with special reference to rheumatic diseases. *J Rheumatol* 1997; 24: 13-8.
14. Martini A, Maccario R, Ravelli A, Montagna D, De Benedetti F, Bonetti F et al.. Marked and sustained improvement 2 years after autologous stem cell transplantation in a girl with systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 1999; 38: 773.
15. Musso M, Porretto F, Crescimanno A, Bondi F, Polizzi V, Scalone R. Intensive immunosuppressive therapy followed by autologous peripheral blood selected progenitor cell reinfusion for severe autoimmune diseases. *Am J Hematol* 2001; 66: 75-9.
16. Machold KP, Smolen JS. Stem cell transplantation: limits and hopes. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 548-9.
17. Burt RK, Slavin S, Burns WH, Marmont AM. Induction of tolerance in autoimmune diseases by hematopoietic stem cell transplantation: getting closer to a cure? *Blood* 2002; 99: 768-84.
18. Tindal A, Passweg J, Gratwohl A. Haematopoietic stem cell transplantation in the treatment of severe autoimmune diseases 2000. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 702-7.
19. Stehen VD, Medsger Jr. TA. Improvement in skin thickening in systemic sclerosis associated with improved survival. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2828-35.
20. Clements PJ, Hurwitz EL, Wong WK, Seibold JR, Mayes M, White B et al. Skin thickness score as a predictor and correlate of outcome in systemic sclerosis: high-dose versus low-dose penicillamine trial. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 2445-54.
21. Euler HH, Marmont AM, Bacigalupo A, Fastenrath S, Dreger P, Hoffknecht M et al.. Early recurrence or persistence of autoimmune diseases after unmanipulated autologous stem cell transplantation. *Blood* 1996; 88: 3621-5.
22. McKendry RJ, Huebsch L, Leclair B. Progression of rheumatoid arthritis following bone marrow transplantation. A case report with a 13-year followup. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 1246-53.
23. Verburg RJ, Mahabali SD, Stiggelbout AM, Sont JK, van Laar JM. High dose chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation: a study of treatment preference in patients with rheumatoid arthritis and rheumatologists. *J Rheumatol* 2002; 29: 1653-8.