

Implante intracoronario de células progenitoras de la médula ósea en disfunción ventricular posinfarto por lupus eritematoso sistémico

JORGE C. TRAININI, NOEMÍ LAGO, GRACIELA KLEIN, JORGE MOURAS, MYRIAM ÁLVAREZ, ALCEO BARRIOS, SALVADOR CHADA, EDUARDO CREGO, MARIO BERAUDO

Recibido: 4/2004
Aceptado: 5/2004
Dirección para separatas
Jorge C. Trainini - e-mail:
jctrainini@hotmail.com

RESUMEN

El caso que se presenta trata de una paciente con diagnóstico de miocardiopatía isquémica necrótica por lupus eritematoso sistémico con infarto anterolateroapical evolucionado. Por cateterismo intracoronario se implanta, en esta zona muerta, una solución autóloga de médula ósea enriquecida con células progenitoras CD34+. En el seguimiento a los tres meses pudimos comparar restauración de viabilidad en los segmentos comprometidos.
REV ARGENT CARDIOL 2004;72:229-232.

Palabras clave

> Células madre - Cardiomioplastia celular - Regeneración cardíaca

INTRODUCCIÓN

La cardiomioplastia celular consiste en el implante de células *in situ* con el fin de inducir el crecimiento de nuevas fibras musculares y el desarrollo de angiogénesis en el miocardio lesionado. Esta facultad puede contribuir a mejorar tanto la función ventricular sistólica como diastólica y a revertir el proceso de remodelado postisquémico. El miocardio adulto es incapaz de reparar en forma efectiva su lesión después de un infarto debido a la escasez de células madre. (1, 2) Por esta razón se han diseñado estrategias de trasplante celular para el tratamiento de las miocardiopatías isquémico-necróticas y dilatadas idiopáticas con el fin de reemplazar las células perdidas con otras células que puedan realizar el trabajo cardíaco.

Son varios los trabajos que han demostrado que la utilización de células progenitoras en pacientes con infarto agudo de miocardio o miocardiopatía isquémica crónica pueden mejorar el proceso de remodelación. (3-6) Mientras que varias células donantes se han estudiado para inducir miogénesis después del infarto de miocardio, recientemente el interés se ha puesto de manifiesto en promover angiogénesis cardíaca por medio de trasplantes de células endoteliales vasculares o células progenitoras endoteliales, directamente retiradas o movilizadas desde la médula ósea.

La paciente, causa de esta publicación, presentaba disfunción ventricular posinfarto y cursaba como enfermedad subyacente lupus eritematoso sistémico (LES) con síndrome antifosfolipídico.

CASO CLÍNICO

Paciente de 19 años, sexo femenino. A los 14 años se le diagnosticó LES. Presenta crisis de hemólisis, trombocitopenia, leucopenia, manifestaciones cutáneas y articulares; recibió tratamiento con antimaláricos, glucocorticoides y azatioprina (50-75 mg) por actividad persistente del LES. Al abandonar tratamiento durante 8 meses presentó un brote intenso de actividad manifestado por alteraciones cutaneomucosas, miopatía, neumopatía intersticial, artritis, vasculitis cutánea y glomerulonefritis.

Debido a la persistencia de la afección renal, necesita 4 bolos de ciclosporina y metilprednisolona. Luego de 1 año de tratamiento intenso se compensa tras agregar danazol al tratamiento de base con hidroxycloquina y prednisona. A los 16 años presenta episodio de vasculitis cerebral y/o isquemia con afasia de expresión, disartria, temblor y excitación psicomotriz.

En junio de 2003 presenta opresión precordial intensa que persiste en forma decreciente hasta la hora. Éste es el único dato relevado compatible con el infarto agudo de miocardio diagnosticado 1 mes más tarde.

La paciente practicaba 10 horas semanales de Tae-Bo y su entrenador descubre un bajo rendimiento físico ocurrido en forma brusca. Se realiza perfusión miocárdica en reposo y esfuerzo con SPECT y PET y se le diagnosticó infarto de miocardio anterolateral extenso evolucionado con discinesia apical (Figura 1). Se confirma la presencia de niveles altos de anticuerpos anticardiolipinas IgG e IgM, anticoagulante lúpico y anti-B2-GP-I, lo cual hace presuponer el origen trombótico del evento coronario agudo secundario a la existencia de un síndrome antifosfolipídico.

El ECG muestra ritmo sinusal y una secuela anterolateral y lateral alta. La prueba ergométrica alcanzó 600 kgm, con una frecuencia máxima de 125 l/m, un ITT de 18750, un VO₂ teórico de 1470 ml/m, sin alteración ST-T y se detuvo por disnea. El PET (septiembre de 2003) halló infarto de miocardio transmural del ápex, tercio apical de segmentos

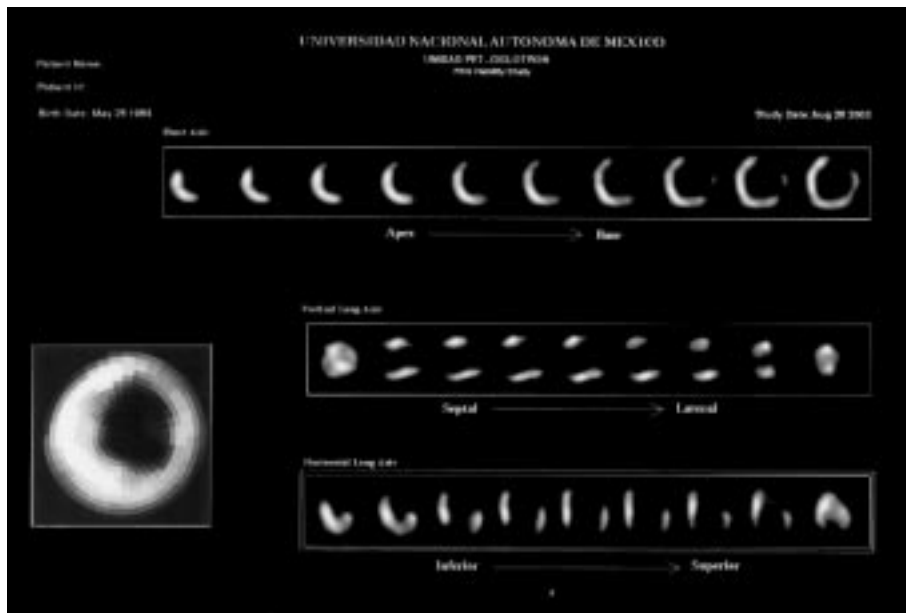


Fig. 1. PET Captación de 18-FDG. Pre-Implante de Stem Cell.

anterior y lateral, y no transmural en el tercio medio y basal de estos segmentos. La perfusión miocárdica en reposo y esfuerzo con 99 Tc sestamibi (SPECT) confirma el defecto de perfusión de los segmentos apicales anterior, lateral e inferior y de los segmentos mediales y basales anterior, anterolateral e inferolateral con aperfusión en el ápex. Mediante el análisis gatillado se revela discinesia apical e hipocinesia severa anterior y lateral con una fracción de eyección del 35%.

TRATAMIENTO

El 18/12/2003 se efectúa punción aspiración de médula ósea y su procesamiento para la obtención de células progenitoras hematopoyéticas; se obtuvo un volumen de la muestra de 50 ml.

El 19/12/2003 se realiza una cineangiografía en la que se observa permeabilidad de las arterias coronarias en sus troncos mayores, por lo que se comienza la instilación de las células madre de la médula ósea disueltas en suero autólogo. En total se instilaron 13 ml de la suspensión procesada y enriquecida por vía intracoronaria. Los datos posconcentración y separación mostraron que la solución contenía una cantidad del orden de $4,01 \times 10^8$ células, con 100% de viabilidad y un porcentaje del 0,36% de células CD34+.

El procedimiento se llevó a cabo sin complicaciones, sin que se presentaran alteraciones electrocardiográficas ni enzimáticas de relevancia. Se otorga el alta el día 23/12/03.

EVOLUCIÓN

A los tres meses del cardioimplante celular el resultado de la prueba ergométrica alcanzó 750 kgm, con una

frecuencia máxima de 183 l/m, un ITT de 27985, un VO_2 teórico de 1736 ml/m, sin alteración ST-T y asintomática. La fracción de eyección medida con SPECT (*gated*) fue del 57%.

Los territorios cardíacos comprometidos analizados por PET (Figura 2) indican mejoría evidente en la viabilidad de las porciones basales de los segmentos anterior, anterolateral e inferolateral, manifestada por mayor captación de 18-FDG, en tanto que aún es moderado el incremento de captación en los segmentos mediales. La comparación con las imágenes de perfusión muestran: 1) mejoría en la perfusión del septum apical, 2) mejoría leve en la perfusión del segmento inferoapical, 3) ligera reversibilidad en pequeñas áreas del ápex y manifiesta reversibilidad en los segmentos anterobasal, anterolateral basal y medial e inferolateral, medial y apical.

DISCUSIÓN

Hay cuatro líneas celulares que pueden ser aisladas de la médula ósea: células madre hematopoyéticas (HSC), células madre mesenquimáticas (MSC), células progenitoras adultas multipotentes (MAPC) y células progenitoras endoteliales (PEC). (7) Las MSC, también llamadas células del estroma de la médula ósea, son capaces de dar múltiples líneas celulares. Estas células pueden tener un papel potencial para el tratamiento de enfermedades degenerativas o genéticas que afecten a células de origen mesodérmico, principalmente en el campo de la regeneración de hueso, cartílago y tejido cardíaco. Las células del estroma de la médula ósea (CD133+) pueden diferenciarse en células endoteliales en el proceso de neoformación de vasos sanguíneos para profundizar el miocardio.

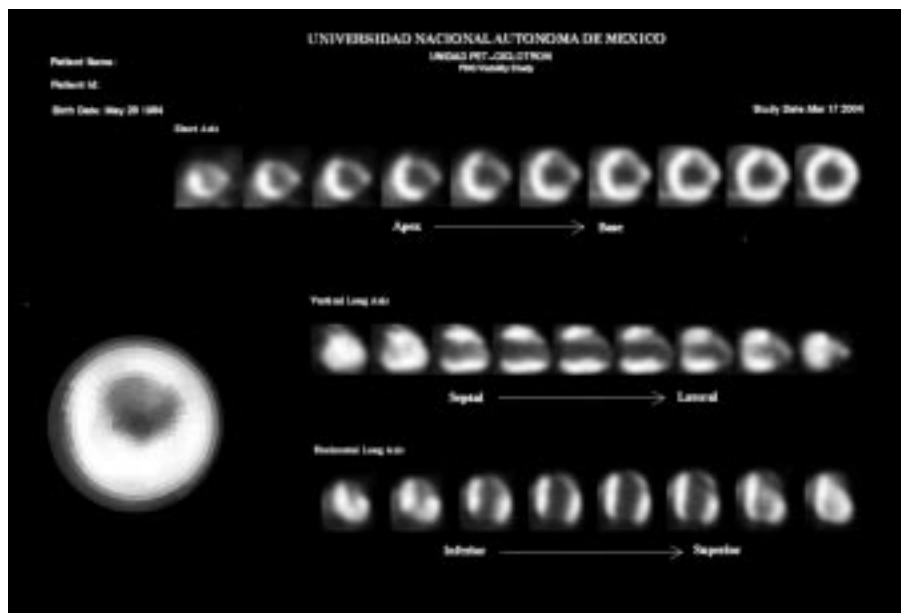


Fig. 2. PET Captación 18-FDG. Post Implante de Stem Cell.

Después del implante en una escara fibrótica miocárdica, la diferenciación de células madre en cardiomiocitos todavía no se ha establecido claramente. Los mayores problemas pendientes con este tipo celular son que, después del implante en una escara, ellas pueden diferenciarse en fibroblastos, con el riesgo de volverse “una escara dentro de una escara”. (7) De ahí la importancia del medio donde se realiza el implante. Aparentemente, en muchos estudios la transformación de las células madre se debió solamente a la fusión celular con las células parenquimatosas, dotando a dichas células madre de una función especializada.

Las células madre hematopoyéticas Lin-cKit+ injertadas en la cicatriz de un infarto ha provocado en unas pocas semanas un proceso regenerativo. (8) Esta situación se acompañó de una mejor *performance* en la función cardíaca como en la supervivencia animal. Sin embargo, permanece poco claro el origen de donde se movilizan estas células. Se supone que se hallan contenidas en el corazón con nuevas oportunidades para la regeneración cardíaca.

Las células madre endoteliales se seleccionaron de células mononucleares CD34+ en sangre periférica. Se movilizarían hacia el corazón como respuesta a una situación de isquemia desde la médula ósea contribuyendo a la neovascularización. Ellas manifiestan la proteína de superficie CD34 como asimismo el receptor 2 para el factor de crecimiento endotelial. También hay expresión del marcador CD133, el cual se identifica luego de la diferenciación.

Mientras que algunos trabajos en modelos de infarto han utilizado poblaciones de células mononucleadas no seleccionadas, otros por el contrario han utilizado fracciones enriquecidas con progenitores endoteliales. Si no hay enriquecimiento celular es dable esperar re-

sultados negativos dado el pequeño porcentaje de células pluripotentes al estar diluidas en una solución heterogénea. Las células CD34+ han mostrado en el modelo animal un aumento en la vasculogénesis en el territorio infartado como asimismo un mejoramiento en la contractilidad y una disminución del proceso apoptótico.

Si bien la presencia de vasculitis podría considerarse como la etiología de fenómenos isquémicos en estos enfermos afectados de LES, deducimos que por los datos obtenidos y la evolución de la paciente, el desencadenamiento del infarto de miocardio se debió a un fenómeno trombótico. Al momento del implante celular la actividad de su enfermedad se hallaba controlada. La literatura, si bien presenta algunas comunicaciones de vasculitis miocárdica por LES, (9) en ninguna de ellas se evidenció una patente de infarto como en el caso presentado.

El análisis de movilidad parietal que empleamos se dispuso según las normas de la Segmentación Estandarizada de la AHA. (10) Dos especialistas diferentes examinaron los resultados de nuestros estudios. Creemos que este examen segmentario es fundamental para propender a una metodología que se acerque a una evaluación cierta de la regeneración cardíaca inducida. No consideramos que las modificaciones en la capacidad funcional ni en la fracción de eyección, ambas sujetas a cambios dinámicos, puedan aceptarse como variables absolutas en el análisis de los resultados. El comportamiento del territorio individualizado isquémico-necrótico es el modelo más inflexible para demostrar una técnica que está por considerarse. Y en ella debemos ver indefectiblemente los cambios locales de movilidad y viabilidad si es que deseamos no *fracasar* como científicos ni apelar únicamente a la *novedad* para sustentar hipótesis actuales.

SUMMARY

Intracoronary implant of autologous progenitor cells of bone marrow in ventricular dysfunction postinfarct by Systemic Lupus Erythematosus

We report the case of a patient with diagnosis of ischemic-necrotic cardiomyopathy, by systemic lupus erythematosus with previous anterolateral infarct. By intracoronary catheterism we implanted in this dead zone autologous fresh bone marrow with progenitor cells CD34+. In the follow at three months up we could compare restoration of viability in the above mentioned zone, before it reached the akinetic state.

Key words: Stem cells - Cellular cardiomyoplasty - Cardiac regeneration

Agradecimientos

Se agradece la colaboración prestada en el análisis de los resultados de los Dres. Eduardo Guevara y Osvaldo Masoli.

BIBLIOGRAFÍA

1. Quaini F, Urbanek K, Beltrami AP, Finato N, Beltrami CA, Nadal-Ginard B, et al. Chimerism of the transplanted heart. *N Engl J Med* 2002;346:5-15.
2. Trainini JC, Cichero D, Bustos N. Cardioimplante celular autólogo. *Rev Argent Cardiol* 2002;70:137-42.
3. Trainini JC, Lago N, de Paz J, Cichero D, Giordano R, Mouras y col. Trasplante de mioblastos esqueléticos para reparo de necrosis miocárdica. *Rev Argent Cardiol* 2002;70:324-7.
4. Assmus B, Schächinger V, Teupe C, Britten M, Lehmann R, Dobert N, et al. Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction (TOPCARE-AMI). *Circulation* 2002;106:3009-17.
5. Trainini JC, Cichero D, Lago N, Giordano R, de Paz J, Elenchwajg B, et al. Autologous cellular cardiac-implant. *Basic Appl Myol* 2003; 13:39-44.
6. Trainini J, Lago N, de Paz J, Cichero D, Giordano R, Mouras J, et al. Myoblast transplantation for myocardial repair. *J Heart Lung Transplant* 2004;23:503-5.
7. Chachques JC, Herreros J, Trainini J. Cardiomioplastia celular. *Rev Argent Cardiol* 2003;71:138-45.
8. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, Jakoniuk I, Anderson SM, Li B, et al. Bone Marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature* 2001;410:701-5.
9. Chan YK, Li EK, Tam LS, Chow LT, Ng HK. Intravenous cyclophosphamide improves cardiac dysfunction in lupus myocarditis. *Scand J Rheumatol* 2003;32:306-8.
10. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart: a statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation* 2002;105:539-42.