

INTRODUZIONE

Una guida per il bambino e la sua famiglia

Non scorderò mai il giorno che per la prima volta ho sentito le parole: TRAPIANTO di MIDOLLO. Ho avuto la sensazione di essere appena stato lanciato su uno strano pianeta, dove nessuno parlava la mia lingua. Credevo di essermi, anche se con difficoltà, adattato alla patologia di mio figlio, quando mi è stato detto che avrebbe dovuto sottoporsi ad un trapianto di cellule staminali. I termini medici che venivano usati per descrivermi il trapianto erano completamente nuovi e niente aveva senso. Perciò quando venne il momento di fare domande, anche se ne avevo a centinaia, non riuscii a farne nemmeno una. Ero confuso e sconcertato, ma una cosa l'avevo capita: il trapianto non sarebbe stata un'esperienza facile, ma era l'opportunità migliore che potesse essere proposta a mio figlio per guarire, non solo per ottenere una remissione dalla malattia ma la guarigione" (la famiglia di un bambino).

Non c'è dubbio: il Trapianto di Cellule Staminali Emopoietiche è una terapia estremamente complessa ed articolata e cercare di capire può essere difficile. Questo libretto è stato preparato proprio per aiutare a capire il trapianto di Cellule Staminali Emopoietiche, i termini medici ed i problemi da affrontare. Ci si può sentire spaventati, confusi ed incerti, ma si deve sapere che tutte le informazioni che si acquisiscono cominceranno ad avere un senso solo a mano a mano che il tempo passa.

^

CELLULE STAMINALI EMOPOIETICHE (CSE)

Cosa sono le CELLULE STAMINALI EMOPOIETICHE?

LE CELLULE STAMINALI EMOPOIETICHE sono una piccola popolazione di Cellule Madri contenute nel Midollo Osseo (MO), nel Sangue Periferico (SP) e nel Sangue di Cordone Ombelicale (SCO) in grado di:

Automantenersi:

generare cioè cellule uguali a se stesse, tali da assicurare indefinitamente la funzionalità del sistema emopoietico

Maturare:

produrre cellule figlie specializzate nello svolgimento di funzioni specifiche, Globuli Rossi, Globuli Bianchi, Piastrine.

Pertanto MO, SP, SCO, contenendo CSE in grado di automantenersi, differenziarsi e maturare lungo tutte le linee emopoietiche, sono correntemente utilizzati come SORGENTI di CSE nelle terapie trapiantologiche: una volta reinfuse, dopo adeguata preparazione del ricevente, sono in grado di assicurare una ricostituzione precoce, stabile e duratura della funzione emopoietica.

Cosa è un TRAPIANTO di CELLULE STAMINALI EMOPOIETICHE?

Il trapianto di CSE consiste nella sostituzione dei progenitori del sangue del ricevente, malati o non correttamente funzionanti, con le CSE SANE di un donatore. È una procedura terapeutica che nel corso degli ultimi decenni è stata impiegata in tutto il mondo con sempre maggiore frequenza, fino a diventare parte integrante del trattamento di numerose patologie ematologiche neoplastiche e non. Obiettivo del Trapianto è sconfiggere la malattia di base del ricevente rendendone possibile la guarigione.

Quanti tipi di TRAPIANTO esistono?

In base al:

- 1) tipo di donatore
 - 2) sorgente delle cellule staminali da trapiantare
- si possono identificare tipi diversi di Trapianto.

1. TIPO di DONATORE

a) TRAPIANTO AUTOLOGO o AUTOTRAPIANTO

donatore e ricevente sono la stessa persona. Le CSE vengono prelevate dopo la terapia, in un momento "ottimale" della malattia di base, durante la fase di remissione completa, e reinfuse al paziente al momento del trapianto.

b) TRAPIANTO ALLOGENICO o ALLOTTRAPIANTO:

donatore e ricevente sono due persone distinte. si identificano tipi differenti di TRAPIANTO ALLOGENICO in base al tipo di donatore:

- **singeno da fratello-gemello mono-ovulare**, geneticamente identico
- **da donatore intra-familiare HLA identico**, in genere fratello o sorella,
- **da donatore volontario non familiare**, HLA identico o parzialmente compatibile, identificato mediante una ricerca sul Registro Nazionale (IBMDR, Italian Bone Marrow Donor Registry) ed Internazionale dei Donatori di Midollo (BMDWW, Bone Marrow Donors World Wide)
- **da donatore intra-familiare** non perfettamente compatibile o aploidentico

2. SORGENTI di CELLULE STAMINALI EMOPOIETICHE

a) MIDOLLO OSSEO (MO)

Le CSE possono essere prelevate dal Midollo Osseo localizzato nella parte interna di tutte le ossa

Il PRELIEVO, detto anche ESPIANTO DI MIDOLLO, viene effettuato attraverso aspirazioni midollari multiple dalle creste iliache posteriori in anestesia generale o epidurale

La procedura è identica a quella effettuata durante un semplice aspirato midollare con la differenza che la quantità di sangue midollare prelevato con molte punture è superiore (circa 3-5 ml per ogni aspirazione)

La quantità totale di sangue midollare che viene prelevata a fini trapiantologici è pari a circa 10-15 ml/kg di peso corporeo del ricevente, sempre nel rispetto del peso corporeo del donatore

Si tratta di una precisazione indispensabile in quanto con relativa frequenza, nei trapianti allogenici, si riscontrano disparità di peso Donatore - Ricevente a svantaggio del donatore. Il prelievo comporta un'inevitabile perdita di sangue, pertanto durante la procedura può essere necessario effettuare una trasfusione di Globuli Rossi.

Per tale ragione nei giorni precedenti la procedura, là dove possibile, sono previste una o più sedute di PREDEPOSITO di sangue intero per AUTOTRASFUSIONE (donazione di sangue da riutilizzare per sé stessi) da reinfondere durante l'espianco.

Il prelievo ha una durata di circa 60 minuti ed in genere necessita di un ricovero ospedaliero di 48-72 ore solo per motivi anestesiológicos.

Al termine dell'anestesia può rimanere un modesto "indolenzimento" della parte che si risolve in pochi giorni.

b) SANGUE PERIFERICO (SP)

In alternativa le CSE possono essere prelevate da Sangue Periferico(SP) con una o più sedute di AFERESI tramite un separatore cellulare

Il prelievo viene effettuato da vene periferiche di calibro adeguato o più frequentemente, soprattutto in età pediatrica, tramite il posizionamento di un Catetere Venoso Centrale

Il separatore cellulare divide le CSE dalle altre componenti del sangue, sfruttando la forza centrifuga. Le CSE vengono raccolte in una sacca sterile, mentre la parte non utilizzata ritorna al paziente o al donatore
La procedura dura circa tre/quattro ore ed è del tutto analoga a quanto avviene per la donazione di piastrine o di plasma, non necessita di alcun tipo di anestesia. Rispetto alle cellule staminali prelevate da MO, quelle ottenute mediante leucaferesi permettono una ricostituzione ematopoietica più rapida

In condizioni normali, le CSE presenti nel SP rappresentano appena lo 0,1% delle cellule circolanti
Pertanto nei giorni precedenti la raccolta, il donatore è sottoposto ad un cosiddetto "PROTOCOLLO di MOBILIZZAZIONE" finalizzato ad incrementare il numero di CSE circolanti nel sangue.

Nel Trapianto Autologo la MOBILIZZAZIONE è generalmente costituita da un ciclo di chemioterapia ad alte dosi associata alla somministrazione di un fattore di crescita stimolante la produzione dei Globuli Bianchi (G-CSF)

La chemioterapia è in grado di provocare una temporanea aplasia profonda; nel momento della ripresa midollare, e per un breve periodo di 24-48 ore, passano in circolo una quantità elevata di progenitori emopoietici che possono essere prelevati a scopo autotrapiantologico

Le CSE raccolte vengono conservate in modo adeguato, in genere tramite criopreservazione fino al momento della reinfusione.

Nel Trapianto Allogenico la MOBILIZZAZIONE del donatore sano avviene attraverso l'impiego del solo fattore di crescita somministrato per 4-5 giorni consecutivi.

c) SANGUE di CORDONE OMBELICALE (SCO)

Il Cordone Ombelicale che lega il neonato alla madre, da sempre considerato "materiale a perdere", contiene una significativa quota di CSE la cui capacità di replicazione e differenziazione verso le diverse linee cellulari emopoietiche, è superiore a quella delle corrispondenti cellule midollari e periferiche anche se in assoluto il numero di cellule nucleate è nettamente inferiore. Il prelievo di SCO avviene, senza alcun rischio per la mamma o per il bambino, al termine del parto, poco prima del secondamento, quando il bambino è nato ed il cordone è già stato reciso.

Dopo il taglio del cordone ombelicale, un operatore esperto preleva con un ago dalla vena ombelicale il sangue rimasto nel cordone e nella placenta, che viene raccolto in una sacca sterile.

Perché sia utilizzabile a fini trapiantologici, la quantità di sangue prelevata deve essere di almeno 60 ml .

L'unità raccolta viene inviata alla "Banca del Sangue del Cordone" presso la quale, nelle 24 ore successive si procede, secondo standard di qualità prestabiliti, all'effettuazione di una serie di test di qualificazione biologica e controlli microbiologici di sterilità

Se valutata idonea, l'unità viene congelata e conservata in speciali contenitori in azoto liquido a -196° .

I dati relativi vengono inseriti nel Registro Internazionale delle Banche di Sangue di Cordone Ombelicale.

Dopo sei mesi la neo-mamma viene sottoposta a un esame di controllo che non è altro che un prelievo di sangue necessario per garantire la sicurezza del cordone donato. La madre deve, inoltre, fornire un certificato del pediatra che attesti lo stato di salute del bambino.

L'impiego delle CSE di SCO è attualmente previsto solo in ambito Allogenico.

I principali vantaggi legati all'impiego delle CSE da SCO sono rappresentati dalla:

- assenza di rischi legati a procedure invasive di prelievo per la madre e per il neonato assenza di rischi legati al rifiuto della donazione (evenienza possibile nel momento in cui viene proposta la procedura di espianto) - pronta disponibilità alla richiesta (3-4 settimane). Il tempo richiesto per identificare un donatore di midollo osseo compatibile è di 3-4 mesi ridotto rischio di complicanze immuno-mediate. Nell'ambito dei trapianti allogenici, come vedremo successivamente, particolare importanza rivestono le complicanze immunologiche essenzialmente rappresentate dalla cosiddetta REAZIONE del TRAPIANTO contro L'OSPITE o GRAFT versus HOST DISEASE (GvHD).

L'elevato grado di immaturità immunologica delle CSE presenti nel SCO si traduce in una ridotta capacità delle stesse di esercitare un'aggressione immunologica nei confronti dei tessuti del ricevente e pertanto in una ridotta incidenza di GvHD acuta e cronica.

- minore importanza del livello di compatibilità HLA Donatore/Ricevente e conseguente possibilità di impiego anche in situazioni di non consanguineità e/o di parziale compatibilità HLA Donatore/Ricevente.

Gli svantaggi sono invece essenzialmente rappresentati dal

- numero limitato di cellule a differenza del midollo osseo che ne contiene un numero pressoché illimitato.

Questo fa sì che, al momento, il trapianto da sangue placentare sia una strategia impiegata con successo soprattutto in pazienti di età pediatrica e raramente in soggetti con un peso corporeo superiore ai cinquanta chilogrammi.

^

TRAPIANTO AUTOLOGO - TRAPIANTO ALLOGENICO

Cosa hanno in comune le due procedure?

1. IL REGIME di CONDIZIONAMENTO pre-TRAPIANTO.

Per eradicare la malattia di base e "creare lo spazio" all'interno delle cavità midollari, necessario alle CSE che verranno infuse, tutti i pazienti devono essere sottoposti ad un TRATTAMENTO INTENSIVO CHEMIO/RADIOTERAPICO che utilizza dosi particolarmente elevate, definite "SOVRAMASSIMALI", queste sono in grado, diversamente da quanto avviene con le chemioterapie convenzionali, di provocare un danno irreversibile a carico dei progenitori delle cellule del sangue del ricevente, tale da non consentire quasi mai un recupero ematologico spontaneo.

Tramite il regime di condizionamento si perseguono 3 scopi fondamentali

- "eradicare" o meglio eliminare il più possibile le CSE malate del paziente

- creare un ambiente favorevole alle CSE sane che verranno infuse

- immunosopprimere il ricevente: cioè annientare le difese immunitarie del paziente, in modo da consentire alle nuove CSE di attecchire senza venire distrutte dal sistema immunitario.

Tale aspetto è di importanza cruciale nel trapianto allogenico.

Esistono tipi diversi di condizionamento, ognuno con farmaci diversi e dosi diverse, scelti in base alla patologia di base ed al tipo di trapianto da effettuare

Anche la durata del regime di condizionamento è diversa.

2. L'INFUSIONE delle CSE

A 24-48 ore dal termine del condizionamento le CSE vengono infuse attraverso il catetere venoso centrale come una trasfusione di sangue. Le CSE raggiungono così le cavità midollari svuotate per effetto del Regime di Condizionamento, ed attecchiscono per poi ricostituire un midollo osseo normale

Il giorno della infusione è il GIORNO del TRAPIANTO o cosiddetto GIORNO 0

3. L'APLASIA MIDOLLARE

In coincidenza con la infusione delle CSE o subito dopo inizia il cosiddetto periodo di PANCITOPENIA PERIFERICA ed APLASIA MIDOLLARE

E' un periodo particolarmente delicato e problematico, molto simile a quello che si presenta dopo un ciclo di chemioterapia convenzionale, caratterizzato da valori di globuli bianchi, piastrine e globuli rossi estremamente bassi.

La durata dell'aplasia è diversa da caso a caso ed è influenzata da vari fattori: tipo di malattia, fase di malattia, tipo di condizionamento ricevuto ma soprattutto tipo di Trapianto e sorgente di CSE impiegate.

Durante l'aplasia il paziente non è in grado di produrre globuli bianchi, globuli rossi e piastrine; è pertanto esposto ad un elevato rischio infettivo ed emorragico che rende necessario

1) instaurare una profilassi ed una terapia antibatterica, antivirale e antifungina ad ampio spettro

2) somministrare, in base alla sintomatologia emorragica, concentrati piastrinici e farmaci coagulanti fino al momento in cui, nel contesto della ricostituzione ematologica, i progenitori (CSE) maturano e danno luogo ad un numero sufficiente di piastrine

4. La RICOSTITUZIONE EMATOLOGICA

L'aplasia midollare termina quando le CSE infuse, in grado da sole di trovare la strada per colonizzare le cavità midollari vuote, cominciano a proliferare, maturano e si differenziano in globuli bianchi, piastrine e globuli rossi.

Si definisce "ATTECCHIMENTO" il periodo in cui nel sangue periferico i Neutrofili superano stabilmente il valore di 500/mmc e le Piastrine di 25.000/mmc, livelli ancora ridotti ma indicativi di ripresa midollare, in quanto la presenza di cellule mature nel sangue periferico riflette l'attività dei loro precursori (CSE) nel midollo osseo

La completa autonomia dalle trasfusioni di globuli rossi e piastrine varia da caso a caso potendo a lungo oscillare su valori intermedi.

Per la dimissione non è indispensabile attendere che tutti i valori siano completamente risaliti: è sufficiente un numero di Neutrofili >1000/mmc; e di Piastrine > 50.000/mmc

- Dopo la dimissione è necessario sottoporsi, per un periodo di tempo variabile a periodici controlli in regime di Day Hospital per valutare la completa ricostituzione ematologica.
5. La MORTALITÀ da TRAPIANTO

Si parla di MORTALITÀ da TRAPIANTO o TRANSPLANT RELATED MORTALITY (TRM) quando si fa riferimento all'insieme delle complicanze che insorgono successivamente all'infusione delle CSE, che non sono riconducibili alla patologia di base, che possono porre a rischio la vita del paziente. Si tratta di eventi avversi legati:

1. alla tossicità su tutti i tessuti e gli organi indotta dal regime di condizionamento pre-trapianto. In rapporto al tipo di trattamento impiegato, queste complicanze possono coinvolgere tutti gli organi ed apparati con livelli diversi di gravità. Manifestazioni relativamente frequenti sono: la mucosite orale e gastro-intestinale, la malattia epatica veno-occlusiva, la cistite emorragica, il danno vascolare endoteliale diffuso, la microangiopatia trombotica, l'insufficienza respiratoria e cardiaca acuta, il danno neurologico.
2. alla durata e profondità dell'aplasia midollare (infezioni, emorragie)
3. al conflitto immunologico che, nel Trapianto Allogeneico, si instaura tra le cellule del donatore e quelle del ricevente (Malattia del Trapianto contro l'Ospite-Rigetto)

Cosa differenzia le due procedure?

Descriveremo dapprima il TRAPIANTO AUTOLOGO; successivamente parleremo del TRAPIANTO ALLOGENICO soffermandoci su ciò che lo "caratterizza e differenzia" dal Trapianto Autologo.

^

II TRAPIANTO AUTOLOGO

Obiettivi

Il trapianto autologo di CSE consiste in una chemio e/o radioterapia ad alte dosi associata alla reinfusione delle CSE del paziente, che è al contempo donatore e ricevente, le CSE vengono raccolte e congelate in un momento ottimale della malattia prima della terapia. Alcune neoplasie ematologiche sono sensibili alla chemio-radioterapia con un effetto dose-dipendente: aumentando il dosaggio dei farmaci si ha un incremento dell'efficacia. Tuttavia non è possibile incrementare le dosi dei farmaci antitumorali oltre un certo limite in quanto dosaggi troppo elevati provocano aplasie midollari gravi o addirittura irreversibili. Il problema della tossicità midollare viene superato dal trapianto autologo di CSE che consente di utilizzare chemio-radioterapie a dosaggi molto elevati in modo da aumentare la probabilità di eradicare la malattia e quindi di favorire la guarigione.

Indicazioni

Vengono trattate con l'infusione di CSE autologhe alcune neoplasie ematologiche che hanno la caratteristica di essere sensibili al trattamento chemio-radioterapico.

Procedura

Una volta stabilita l'indicazione e l'eleggibilità del paziente ad essere sottoposto ad una procedura di Trapianto Autologo, viene eseguita la raccolta delle CSE autologhe

Regime di condizionamento

Il paziente viene quindi avviato a terapia "sovramassimale", il cosiddetto regime di condizionamento, dopo il quale le cellule staminali, precedentemente raccolte dal paziente stesso e conservate vengono reinfuse.

Infusione di CSE

A 24-48 ore dal termine del condizionamento, il GIORNO 0 o giorno del TRAPIANTO le cellule staminali congelate vengono portate dal laboratorio al reparto di degenza, vengono scongelate con un sistema che ricorda il cosiddetto "bagno-maria" e vengono reinfuse tramite catetere venoso centrale.

Il tutto deve avvenire in tempi abbastanza rapidi in modo che le cellule tornino nell'organismo del paziente subito dopo essere state scongelate senza che si danneggino

Durante e dopo la reinfusione si possono avere alcuni disturbi: cefalea, nausea, vomito, piccole coliche addominali.

Purgino

Il principale limite del Trapianto Autologo è che le cellule staminali che vengono raccolte e poi reinfuse, appartenendo al paziente stesso, possono essere contaminate dalla malattia e quindi, una volta ricostituito il midollo, vi può essere una recidiva dovuta alla infusione anche di cellule malate. Per ridurre il più possibile la contaminazione tumorale delle cellule staminali raccolte per il trapianto, sono state elaborate tecniche di "ripulitura" ("purgino") farmacologiche o immunologiche che, in laboratorio, distruggono le CSE malate o selezionano le CSE sane da reinfondere. Si tratta di procedure molto complesse che a volte determinano la distruzione anche di parte delle CSE sane; possono essere applicate solo in alcune patologie e casi particolari e non garantiscono la completa eliminazione delle cellule malate.

^

TRAPIANTO AUTOLOGO

Il Trapianto Autologo nell'ambito delle Leucemia Acuta Linfocitica trova un'indicazione estremamente limitata e circoscritta ad un piccolo gruppo di pazienti con recidiva extra-midollare isolata o midollare tardiva (=6 mesi dall'interruzione della chemioterapia "front line") in assenza di un donatore intra-familiare familiare HLA compatibile, per i quali non sia fattibile o indicata la realizzazione di un Trapianto da donatore alternativo.

Per quanto riguarda le Leucemia Acute Mieloidi in prima remissione completa, si tratta invece di una "procedura" ampiamente utilizzata come terapia di consolidamento post-remissionale.

Nonostante la maggior parte degli studi che mettono a confronto i risultati del Trapianto Autologo e della Chemioterapia, in termini di sopravvivenza libera da

malattia, sono contrastanti e numerose sono le casistiche che dimostrano una sostanziale equivalenza tra le due strategie di consolidamento. Attualmente il Trapianto Autologo trova un'indicazione assoluta solo nel trattamento dei pazienti con LAM ad alto rischio in prima remissione completa che non dispongono di un donatore intra-familiare HLA compatibile. In questo ambito, i risultati dell'esperienza Italiana del gruppo AIEOP sono sostanzialmente in linea con quelli riportati dai più importanti studi europei e nord-americani e mostrano una sopravvivenza libera da malattia a 5 anni del 25% con una mortalità da trapianto a 100 giorni è <5%.

^

IL TRAPIANTO ALLOGENICO

La differenza fondamentale tra un TRAPIANTO AUTOLOGO ed TRAPIANTO ALLOGENICO di CSE è che nel Trapianto Allogeno il paziente riceve le CSE da un donatore sano riconosciuto idoneo.

II DONATORE e la TIPIZZAZIONE HLA

Individuare un donatore di CSE idoneo per poter procedere al TRAPIANTO significa tipizzare sia donatore che ricevente, ovvero verificare, con tecniche di biologia molecolare, che le cellule dell'uno e dell'altro siano HLA compatibili, cioè presentino gli stessi antigeni di istocompatibilità.

I geni che determinano la compatibilità tissutale sono raggruppati in un complesso cromosomico che prende il nome di complesso maggiore di istocompatibilità, nell'uomo siglato come HLA, "Human Leukocyte Antigen", e localizzato sul braccio corto del cromosoma 6.

I prodotti dei geni HLA, conosciuti come "antigeni HLA", sono espressi sulla superficie delle cellule. Grazie a tali antigeni i linfociti di ogni individuo "tollerano" le cellule del proprio organismo, mentre riconoscono come estranee le cellule che portano antigeni HLA diversi, cioè provenienti da un individuo diverso, e si attivano contro di esse provocando reazioni citotossiche.

Di conseguenza è evidente come il pre-requisito di fondamentale importanza per il successo del trapianto allogeno sia che ricevente e donatore abbiano un sistema HLA il più possibile simile, in modo da limitare il rischio di Rigetto (i linfociti del paziente distruggono le cellule del donatore) e di Malattia del Trapianto contro l'Ospite (i linfociti del donatore aggrediscono i tessuti del ricevente provocando il quadro della cosiddetta GvHD).

II RIGETTO

Il fenomeno del Rigetto, analogamente a quanto si verifica nei trapianti d'organo, si instaura quando le cellule midollari del donatore, riconosciute come estranee, vengono attaccate e distrutte dalle cellule del sistema immunitario del ricevente.

Per evitare questa eventualità, si sottopone il paziente ad un trattamento immunosoppressivo volto ad annientare le difese immunitarie del paziente stesso in attesa che le cellule staminali del donatore attecchiscano e rigenerino il sistema emolinfopoietico.

La REAZIONE del TRAPIANTO contro L'OSPITE (GRAFT versus HOST DISEASE - GvHD):

Al momento del Trapianto, insieme alle CSE del donatore vengono infuse anche le cellule responsabili della sorveglianza immunologia.

Le cellule immunologicamente competenti (linfociti) del donatore, anche nei trapianti intrafamiliari perfettamente compatibili, riconoscono come parzialmente estranei alcuni tessuti dell'organismo ricevente, si attivano e li aggrediscono innescando la cosiddetta REAZIONE del TRAPIANTO contro L'OSPITE o GRAFT versus HOST DISEASE (GvHD) che dal punto di vista immunologico rappresenta l'effetto inverso del Rigetto d'organo.

In rapporto al momento in cui si manifesta e alle sue caratteristiche cliniche si distinguono due forme di GvHD una forma acuta e una forma cronica.

Si definisce acuta la reazione che compare entro i primi 100 giorni dal trapianto .

Gli organi prevalentemente interessati sono: cute, fegato, intestino.

Le principali manifestazioni cliniche sono rappresentate dalla comparsa di febbre, dermatite esfoliativa; epatite con iperbilirubinemia; nausea, vomito, diarrea e dolore addominale

La GvHD che compare dopo i 100 giorni dal trapianto si definisce cronica, riconosce meccanismi patogenetici più complessi, e provoca sostanzialmente quadri clinici molto simili a quelli delle malattie autoimmuni (sclerodermia, sindrome secca, ecc)

Per prevenire e ridurre l'incidenza della GvHD si somministra un farmaco immunosoppressore, la Ciclosporina, in grado di mantenere "quiescenti" i linfociti del donatore, evitando lo scatenarsi di reazioni severe contro i tessuti dell'ospite.

Si tratta comunque di reazioni ben note che nella maggior parte dei casi vengono controllate dalla terapia specifica immunosoppressiva combinata.

Nell'ambito delle empatie maligne, la GvHD rappresenta anche un cardine essenziale della procedura trapiantologica in quanto, attraverso i sofisticati meccanismi della competenza immunologia, rende possibile l'aggressione e la distruzione anche di eventuali cellule neoplastiche sfuggite ai trattamenti chemioterapici e ai farmaci utilizzati nel regime di condizionamento pre-trapianto, contribuendo così a combattere la malattia (Reazione contro la Malattia dell'Ospite). Bisogna pertanto fare in modo di controllare e monitorizzare la GvHD che ci aiuta ad aggredire le residue cellule leucemiche ma che può anche causare gravi ed irreparabili danni.

IL RISCHIO INFETTIVO

Il paziente avviato al TRAPIANTO allogeno è un individuo fortemente immunodepresso, in particolare nella fase di aplasia midollare dopo il regime di condizionamento, ma anche in seguito, sia per la terapia adottata come profilassi della GVHD, sia per l'immaturità del nuovo sistema immunitario nei primi mesi dopo il trapianto.

Per ridurre l'incidenza di infezioni si rende quindi indispensabile una terapia di profilassi antibatterica, antivirale e antifungina che inizia contemporaneamente alla chemioterapia di condizionamento e termina quando il paziente diventa immunocompetente, cioè quando le cellule del nuovo sistema immunitario diventano capaci di difendere autonomamente l'organismo dalle infezioni.

Nella prevenzione delle infezioni sono di fondamentale importanza alcune norme comportamentali ed igieniche che vanno rigorosamente osservate sia dal personale sanitario che dal paziente, come l'utilizzo di materiale mono-uso, il lavaggio sistematico delle mani, il ricovero del malato in camera singola nel rispetto delle norme di isolamento.

LA RICOSTITUZIONE EMATOLOGICA

(nel trapianto autologo ed allo genico)

Ricordiamo ancora una volta che l'aplasia midollare termina quando le CSE infuse iniziano a proliferare, maturano e si differenziano nelle cellule delle tre linee emopoietiche e ricordiamo che per convenzione si definisce "ATTECCIMENTO" il periodo in cui nel sangue periferico i Neutrofili superano stabilmente il valore di 500/mmc e le Piastrine di 25.000/mmc

Nel Trapianto Autologo sono tuttavia le indagini di citogenetica e di biologia molecolare che documentano in modo definitivo lo stato ed il grado dell'attecchimento, ovvero la percentuale delle cellule del donatore presenti nel midollo osseo del ricevente.

Nel Trapianto Autologo i tempi di ricostituzione ematologica variano in rapporto al tipo di CSE trapiantate:

- 9-12 giorni nel Trapianto di CSE da Sangue Periferico
- 18-22 giorni nel Trapianto di CSE da Midollo Osseo
- Nel Trapianto Allo genico di CSE da Sangue Periferico e da Midollo Osseo i tempi di ricostruzione sono sovrapponibili a quelli sopraindicati per il Trapianto Autologo.

Nel Trapianto Allo genico di CSE da Sangue di Cordone Ombelicale la mediana di attecchimento è compresa tra i 25 e i 35 giorni. In particolare, per quanto riguarda il trapianto di CSE da Sangue di Cordone Ombelicale, dobbiamo ricordare che numero di CSE presenti è limitato. Questo può tradursi in un prolungato periodo di profonda aplasia midollare, in un rischio significativo di non attecchimento e/o di perdita di attecchimento intesa come progressiva riduzione dei valori dell'emocromo dopo una fase di transitorio recupero midollare. In questo tipo di trapianto, a scopo precauzionale, nel periodo che precede l'inizio del regime di condizionamento al trapianto, è bene effettuare la crio-preservation autologa (back-up o rescue) delle CSE prelevate da MO o da SP. Queste potrebbero dover essere reinfuse al paziente in caso di mancato attecchimento o di perdita di attecchimento delle CSE allogeniche. Si tratta di una decisione terapeutica estremamente complessa ed articolata, ogni caso deve essere valutato singolarmente e discusso con il team medico che segue il bambino.

NORME IGENICO-COMPORMENTALI

Nel corso il Trapianto Allogenico in ragione della profonda immunodeficienza in cui si trova il paziente è indispensabile ricoverare il bambino in "camera a bassissima carica batterica" assicurata da un sofisticati sistemi di purificazione dell'aria attraverso filtri che la rendono virtualmente priva di microbi (isolamento protetto)

L'accesso è regolato in modo severo dai medici e dagli infermieri.

E' necessario prendere precauzioni simili a quelle utilizzate per mantenere sterili le camere operatorie.

Accanto al bambino di volta in volta potrà essere presente un solo genitore ed i cambi tra genitori saranno consentiti con cadenza non inferiore alle 24 ore, salvo situazioni particolari che verranno valutate singolarmente.

Non è possibile stazionare all'esterno delle stanze di degenza se non per motivi indispensabili.

Non sono ammesse visite all'interno dell' Unità Operativa di Trapianto, i visitatori potranno comunque comunicare con i piccoli pazienti tramite circuiti video ed audio posizionati all'esterno del reparto.

Chiunque entri nelle camere sterili dovrà lavare accuratamente le mani utilizzando appositi dispositivi di disinfezione messi a disposizione nella zona filtro antistante la stanza di degenza, dovrà indossare divisa e camice sterile, guanti, cuffia e mascherina, soprascarpe.

Il numero degli oggetti che si possono portare all'interno della stanza è limitato.

Gli ambienti vengono mantenuti in condizioni di sicurezza sterilizzando tutto quanto vi deve entrare: medicinali, attrezzature, cibo, giochi.

Nei giorni precedenti il ricovero il Capo-Sala del Reparto Trapianti avrà modo di incontrare la famiglia del bambino e, nel corso di un primo colloquio informativo, consegnerà una brochure che, nel dettaglio, fornirà la maggior parte delle informazioni utili a rendere più agevole la permanenza presso il reparto stesso nel rispetto di norme e regole finalizzate alla massima protezione del piccolo paziente.

Nel corso del Trapianto Autologo non è indispensabile il ricovero in isolamento protetto. Il bambino potrà essere ricoverato presso l'Unità Operativa di Ematologia dove le stanze sono comunque fornite di particolari dispositivi per la filtrazione dell'aria.

Durante il periodo di aplasia midollare dovranno comunque essere rispettate le stesse precauzioni consigliate nel corso dei trattamenti chemioterapici di Induzione alla Remissione Completa della patologia neoplastica di base.

QUALITÀ DI VITA

Il Trapianto Allogenico di CSE è un trattamento intensivo che si propone la guarigione di pazienti affetti da malattie ematologiche gravi. Per ottenere tale obiettivo il paziente deve però pagare un prezzo elevato in termini di lunghe ospedalizzazioni e di alto rischio di morbidità e mortalità conseguenti alla severità della terapia impiegata.

Superata la fase clinica in cui il Trapianto Allogenico viene eseguito tecnicamente, il paziente deve attraversare un'ulteriore fase estremamente delicata dal punto di vista fisico e psicologico con inevitabili ripercussioni sulla vita affettiva, sociale e scolastica, la cui frequenza e gravità dipendono dall'età (infanzia - adolescenza), dalle condizioni cliniche del paziente al momento del trapianto e dal tipo stesso di Trapianto Allogenico eseguito.

In particolare, data la necessità di supporto trasfusionale, la suscettibilità alle infezioni, gli effetti collaterali della terapia immunosoppressiva, la possibilità di sviluppare una GvHD o una recidiva di malattia, il paziente trapiantato viene seguito in regime di Day Hospital con frequenti controlli clinici e di laboratorio per un arco di tempo estremamente variabile in rapporto al tipo di trapianto ed al tipo di complicanze da affrontare.

Il periodo di osservazione in DH non potrà comunque inferiore essere ai 6 mesi per il Trapianto Autologo e ai 12 mesi per il Trapianto Allogenico.

In età pediatrica, la somministrazione di dosi sovramassimali di chemio/radio terapia per patologia neoplastica, può influire sulla normale evoluzione del bambino condizionandone lo sviluppo futuro in una percentuale di casi estremamente variabile a seconda del regime di condizionamento impiegato e del tipo di trattamento chemio/radio terapeutico effettuato prima del trapianto.

E' pertanto necessario seguire il paziente nel tempo assicurandogli tutta l'assistenza ed il supporto attualmente disponibile per migliorarne la qualità di vita con un accrescimento il più possibile vicino al normale.

Le alterazioni endocrinologiche più frequenti interessano la produzione dell'ormone della crescita, la funzione tiroidea, la funzione gonadica.

E' necessario ricordare che un effetto collaterale molto frequente del regime di condizionamento è la compromissione dell'attività riproduttiva. Le cellule del testicolo e dell'ovaio deputate alla produzione delle cellule germinali (cellule uovo nella donna e spermatozoi nell'uomo) sono molto sensibili ai farmaci ed alle radiazioni e vengono danneggiate in modo quasi sempre irreversibile, per cui la grande maggioranza dei pazienti sottoposti a trapianto (sia esso autologo o allogenico) divengono sterili. Il concetto di sterilità implica l'impossibilità a generare figli naturali mentre l'attività sessuale rimane inalterata.

Solo una piccola percentuale delle pazienti che ricevono il trapianto fanno eccezione a questa regola e saranno in grado di procreare figli naturali. Il recupero della funzione gonadica si verifica in circa il 10% delle donne (con una possibilità di gravidanza del <2%) e nel 20% degli uomini.

Un numero elevato di pazienti dopo Trapianto sperimenta comunque una buona qualità di vita anche se, per le emopatie maligne, il rischio di recidiva persiste, diminuendo progressivamente nei 5 anni successivi al Trapianto. Solo allora si può parlare di guarigione definitiva.

^

I RISULTATI

TRAPIANTO ALLOGENICO

Analizzando le varie casistiche descritte in letteratura relative al Trapianto Allogenico da donatore intra-familiare HLA-identico, nelle Leucemie Acute Linfoidi ad alto rischio di recidiva si registra una sopravvivenza libera da malattia a cinque anni del 70% circa nei pazienti trapiantati in prima remissione completa, i risultati sono molto meno brillanti nei trapianti effettuati in una fase più avanzata di malattia.

Ricordiamo che per sopravvivenza libera da malattia s'intende la percentuale di pazienti vivi e senza malattia valutata ad intervalli di tempo variabili dal momento della diagnosi.

Nelle Leucemie Acute Mieloidi ad alto rischio i risultati si avvicinano molto a quelli ottenuti nelle LAL in fase precoce di malattia con una sopravvivenza a cinque anni compresa tra il 50% e il 60%, rimangono deludenti i risultati nei pazienti trapiantati in recidiva.

La mortalità da trapianto allo genico da intrafamiliare HLA - identico, relativa ai primi 100 giorni post-trapianto, è compresa tra il 5 ed il 9% e risulta prevalentemente legata a problematiche infettive ed alla GvHD acuta.

Nel Trapianto Allogenico da donatore intra-familiare parzialmente HLA-identico o Aploidentico, è documentata una sopravvivenza a due anni del 48% circa nei pazienti con Leucemia Acuta Mieloidi e del 46% nei pazienti con Leucemia Acuta Linfoidi trapiantati in remissione completa.

Anche in questo tipo di trapianto la fase di malattia influenza significativamente i risultati.

La mortalità da trapianto in questo caso è del 20-25% a 100 giorni ed è prevalentemente legata ai problemi infettivi ed alla tossicità extra-ematologica.

Nei Trapianti di CSE da Midollo Osseo e da Sangue di Cordone Ombelicale da donatore non correlato, nelle Leucemie Acute del bambino complessivamente considerate, la sopravvivenza libera da malattia, a due anni, è rispettivamente del 49% e del 35% con una mortalità da trapianto nel Trapianto di CSE da Midollo Osseo del 19% (prevalentemente legata ad un'elevata incidenza di GvHD acuta) e nel Trapianto di CSE da Sangue di Cordone Ombelicale del 30% (prevalentemente legata ad un ritardo di attecchimento e ad una conseguente elevata incidenza di complicanze infettive).

^