

*trapianto
di midollo
osseo*





*Le immagini di copertina sono state
gentilmente concesse dalla rivista "Le Scienze":
nov. 1995, n. 327, pag. 83; nov. 1993, n. 303, pag. 52; ott. 1999, n. 374,
pag. 28; nov. 1993, n. 303, pag. 40; ott. 1991, n. 278, pag. 41; dic. 1991,
n. 280, pag. 65; nov. 1993, n. 303, pag. 30; apr. 1998, n. 356, copertina.*

trapianto di midollo osseo



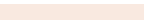
L'Associazione "NUOVI TRAGUARDI per la lotta contro le malattie del sangue" è stata costituita a Belluno nel novembre 1999 da un gruppo di persone affette da malattie ematologiche o che, comunque, hanno condiviso le sofferenze di una persona cara.

"NUOVI TRAGUARDI" è un'organizzazione non lucrativa di utilità sociale (O.N.L.U.S.) iscritta al Registro Regionale delle Associazioni di Volontariato.

Il principale obiettivo dell'Associazione è convogliare le sinergie necessarie alla creazione di un servizio specialistico di Ematologia per la provincia di Belluno. Tale servizio, aggregato ad un reparto di Medicina o di Oncologia, dovrebbe essere composto da un Day Hospital, da alcuni letti di degenza riservati ai pazienti ematologici e affiancato da un adeguato supporto diagnostico.

L'Associazione considera l'informazione parte integrante della terapia ed ha scelto, in accordo con le U.L.S.S. provinciali, di inaugurare il cammino verso il traguardo curando l'allestimento di una serie di opuscoli dedicati ai pazienti affetti da neoplasie ematologiche. Fino a quando non verrà costituito il servizio di Ematologia, gli opuscoli saranno distribuiti ai rispettivi malati a cura dei reparti in cui verrà effettuata la diagnosi.

Responsabile del progetto ed autore dei testi è il dott. Graziano Pianezze, ematologo e nostro socio. Abile e fantasiosa creatrice dei disegni è la nostra associata Marisa Viezzoli. Un ringraziamento particolare va al dott. Pietro Fabris, ematologo, per i preziosi suggerimenti e alla dott.ssa Bruna Carnielli, nostra associata, per la revisione dei testi. Si ringraziano le U.L.S.S. 1 e 2 per la puntuale collaborazione e la fiducia accordata all'Associazione, nonché la Direzione Regionale per i Servizi Sociali che ha in parte finanziato il progetto. Infine, un grazie va anche alle numerose persone, soci e non, che hanno collaborato attivamente alla realizzazione di questo importante progetto.



trapianto di midollo osseo

Indice

Premessa	pag. 6
Introduzione	pag. 7
<i>Che cos'è il trapianto di midollo?</i>	7
Trapianto allogenico	pag. 9
<i>Quali sono i pazienti candidati al trapianto allogenico?</i>	9
<i>Quali sono i metodi per eseguire un allotrapianto?</i>	10
<i>Come viene identificato il donatore?</i>	11
<i>Come viene effettuato il prelievo al donatore?</i>	15
<i>Come avviene la preparazione del paziente al trapianto?</i>	16
<i>Cosa succede alle cellule trapiantate?</i>	18
<i>Quali sono le complicazioni più frequenti del dopo trapianto e le misure adottate per prevenirle?</i>	20
<i>Qual è il decorso del dopo trapianto?</i>	27
<i>Quali sono le conseguenze a lungo termine?</i>	30
<i>C'è la possibilità che la malattia si ripresenti?</i>	32
<i>Quanto tempo è necessario per recuperare una buona qualità di vita dopo il trapianto?</i>	32
<i>Che cos'è il minitrapianto?</i>	35
Trapianto autologo	pag. 37
<i>Quali sono i pazienti candidati al trapianto autologo?</i>	37
<i>Come e quando si esegue la mobilizzazione delle cellule staminali?</i> ..	38
<i>Come avviene la raccolta delle cellule staminali?</i>	40
<i>Come sono trattate e conservate le cellule staminali?</i>	41
<i>Come avviene l'autotrapianto?</i>	42
<i>Quali sono le complicazioni più frequenti del dopo trapianto e le misure adottate per prevenirle?</i>	43
<i>Qual è il decorso del dopo trapianto?</i>	45
<i>Quali sono le conseguenze a lungo termine?</i>	46
<i>C'è la possibilità che la malattia si ripresenti?</i>	47
Per concludere	pag. 49
Glossario	pag. 51

Premessa

Questo opuscolo è indirizzato alle persone affette da una delle malattie per le quali il **trapianto di midollo** costituisce una possibilità di cura. Leucemie, linfomi, mielomi e mielodisplasie sono le neoplasie ematologiche che più spesso si avvalgono del trapianto; anche malattie ematologiche non neoplastiche od extraematologiche (neoplastiche e non) trovano indicazione per questo tipo di trattamento.

Lo scopo dell'opuscolo è aiutare il paziente e i suoi famigliari a conoscere le problematiche relative a questa procedura terapeutica e a prendere confidenza con i termini usati dal personale medico e infermieristico. Verranno spiegate le differenze fra i vari tipi di trapianto e le modalità esecutive di ciascuno; saranno descritte le complicanze immediate e tardive e il tipo di vita che il paziente potrà condurre dopo la dimissione. In questo opuscolo l'allotrapianto e l'autotrapianto, pur avendo in comune numerosi aspetti, vengono trattati separatamente allo scopo di facilitare il lettore: chi è interessato esclusivamente all'autotrapianto potrà saltare il capitolo relativo all'allotrapianto e viceversa, senza compromettere il flusso delle informazioni essenziali.

Nel corso dell'esposizione, si cercherà di evitare l'uso di termini tecnici; quando ciò non fosse possibile il Lettore troverà il termine sottolineato. Per facilitarne la comprensione, i termini sottolineati verranno spiegati nel glossario riportato alla fine dell'opuscolo. Per le informazioni attinenti la composizione e le funzioni del sangue e del midollo, si rimanda agli altri opuscoli di questa stessa collana. In questa trattazione sarà sufficiente ricordare che il **midollo osseo** è un tessuto molle situato all'interno delle **ossa piatte** (cranio, sterno, costole, vertebre e bacino) e che tutte le cellule del sangue hanno origine da un piccolo numero di cellule midollari, chiamate **cellule staminali pluripotenti**.


Introduzione

Cos'è il trapianto di midollo?

Il trapianto di midollo è una procedura terapeutica, operativamente simile ad una trasfusione di sangue, che consente di rimpiazzare le cellule staminali del paziente precedentemente distrutte da **chemioterapia ad alte dosi** e/o da **radioterapia**.



Esistono due tipi di trapianto, autotrapianto e allotrapianto; i principi sui quali si basano sono diversi, così come sono diverse le indicazioni cliniche, il tipo e la severità delle complicazioni. Le due modalità di trapianto sono invece accomunate dal fatto che offrono la possibilità di somministrare farmaci chemioterapici e/o terapia radiante a dosaggi molto superiori a quelli utilizzati nella terapia convenzionale. Per malattie quali leucemie e linfomi, all'incremento del dosaggio di farmaci chemioterapici corrisponde un aumento considerevole dell'efficacia terapeutica, grazie all'azione tossica dei farmaci sulle cellule neoplastiche. Purtroppo la tossicità non è limitata alle sole cellule neoplastiche ma si manifesta anche in quelle normali, soprattutto quelle fisiologicamente preposte ad intensa attività proliferativa come le cellule del midollo osseo. La somministrazione di uno o più farmaci ai cosiddetti dosaggi sovramassimali causa un danno irreversibile con conseguente insufficienza midollare. L'insufficienza midollare comporta la mancata produzione delle cellule del sangue indispensabili alla vita e costituisce il



limite principale allo sfruttamento dei potenziali benefici della chemioterapia. La disponibilità di cellule staminali da trapiantare subito dopo la somministrazione di dosi sovramassimali di chemio e/o radioterapia permette il superamento di questi limiti. Infatti, le cellule staminali, immesse nel torrente circolatorio per semplice infusione endovenosa, andranno ad occupare gli spazi midollari deputati alla loro maturazione ed entro pochi giorni riprenderanno la produzione delle cellule del sangue.

Quando le cellule staminali sono quelle del paziente stesso, prelevate prima della terapia sovramassimale e conservate fino al momento della reinfusione, si realizza un **autotrapianto** o trapianto autologo.

Quando le cellule staminali provengono da un organismo diverso da quello del paziente, come un fratello o un donatore non apparentato, si realizza un **allogotrapianto** o trapianto allogenico.

Trapianto allogenico

Quali sono i pazienti candidati al trapianto allogenico?

Pazienti con leucemie, linfomi e mielomi, i quali non rispondono ai trattamenti iniziali, che sono ad elevato rischio di ricaduta o che sono ricaduti dopo una prima remissione ottenuta con chemioterapia convenzionale possono beneficiare del tra-



pianto allogenico. Poiché il trapianto è gravato da un non trascurabile rischio di mortalità, i medici devono attentamente valutare alcune importanti questioni: esistono evidenze che indichino un chiaro vantaggio del trapianto allogenico rispetto ad altre forme di terapia in una data malattia e nella sua specifica fase evolutiva? E, in caso affermativo, esiste un donatore compatibile disponibile per il trapianto? Altre importanti variabili che influenzano la decisione finale sono l'età, le condizioni generali del paziente e l'eventuale presenza di fattori biologici indicativi di una cattiva prognosi.

Circa tre quarti degli individui affetti da leucemia, linfoma o mieloma hanno più di cinquant'anni. I migliori risultati dell'allogene trapianto si registrano nei bambini e, con il progredire dell'età, diventano sempre meno favorevoli. I pazienti più anziani sono

più propensi a sviluppare complicazioni, sia legate alla procedura stessa del trapianto, sia dipendenti da problemi medici preesistenti. In sintesi, il trapianto allogenico è indicato quando, in assenza di alternative terapeutiche meno pericolose, il rischio connesso alla malattia è maggiore del rischio legato al trapianto.

Recentemente sta imponendosi una nuova tecnica, chiamata “minitrapianto”, di cui si tratterà altrove in questo opuscolo. Questo tipo di trapianto prevede una chemioterapia meno pesante e può essere utilizzato con buoni risultati per la terapia di alcuni tipi di leucemie e linfomi in pazienti anziani.

Quali sono i metodi per eseguire un allotrapianto?

Esistono due metodi per eseguire un allotrapianto:

1. prelevare il sangue midollare del donatore dalle ossa del bacino e infonderlo al ricevente per via endovenosa; questa modalità è in uso da più tempo e viene indicata con la sigla **BMT** (da “Bone Marrow Transplantation”);
2. stimolare il midollo del donatore a rilasciare nel sangue periferico le cellule staminali, raccoglierle con una particolare procedura chiamata citoaferesi e infonderle al ricevente per via endovenosa; questa modalità, di più recente applicazione, viene indicata con la sigla **PBSCT** (da “Peripheral Blood Stem Cells Transplantation”).



Le due procedure differiscono per le modalità di raccolta, ma in entrambi i casi il ripopolamento midollare è dovuto alle cellule staminali pluripotenti provenienti dal midollo osseo del donatore; per questo motivo d'ora in poi, quando in questo

opuscolo si tratterà di allotrapianto in modo generico e senza precisi riferimenti alla modalità di raccolta, si intenderà riferirsi indifferentemente al BMT o al PBSCT.

Per completezza di informazione, è opportuno un accenno alla possibilità di eseguire il trapianto allogenico utilizzando un'altra fonte di cellule staminali: il sangue di **cordone ombelicale**. Nel sangue del feto la quantità di cellule staminali è molto più elevata di quanto non sia dopo la nascita. Recentemente sono state attivate alcune strutture che custodiscono in congelatore i campioni di sangue ombelicale prelevati alla nascita con il consenso della madre. Questi campioni vengono tipizzati per gli antigeni HLA e sono disponibili per pazienti che non hanno un fratello compatibile. Il limite principale è costituito dal numero piuttosto ridotto di cellule staminali che si possono recuperare, perciò tale procedura viene attualmente utilizzata per pazienti pediatrici.

Come viene identificato il donatore?

Nei casi in cui il trapianto allogenico è considerato una possibile terapia per il paziente, il primo problema che si presenta è la ricerca di un donatore idoneo.



Il successo di un allotrapianto dipende largamente dall'identità fra gli **antigeni HLA** del donatore e del ricevente. La sigla HLA sta per "Human Leukocyte Associated" ed indica un gruppo di antigeni che vengono ricercati sui leucociti tramite un esame di laboratorio chiamato "tipizzazione HLA". Gli antigeni HLA sono proteine, presenti sulla superficie esterna di molte cellule, che giocano un ruolo determinante nella di-

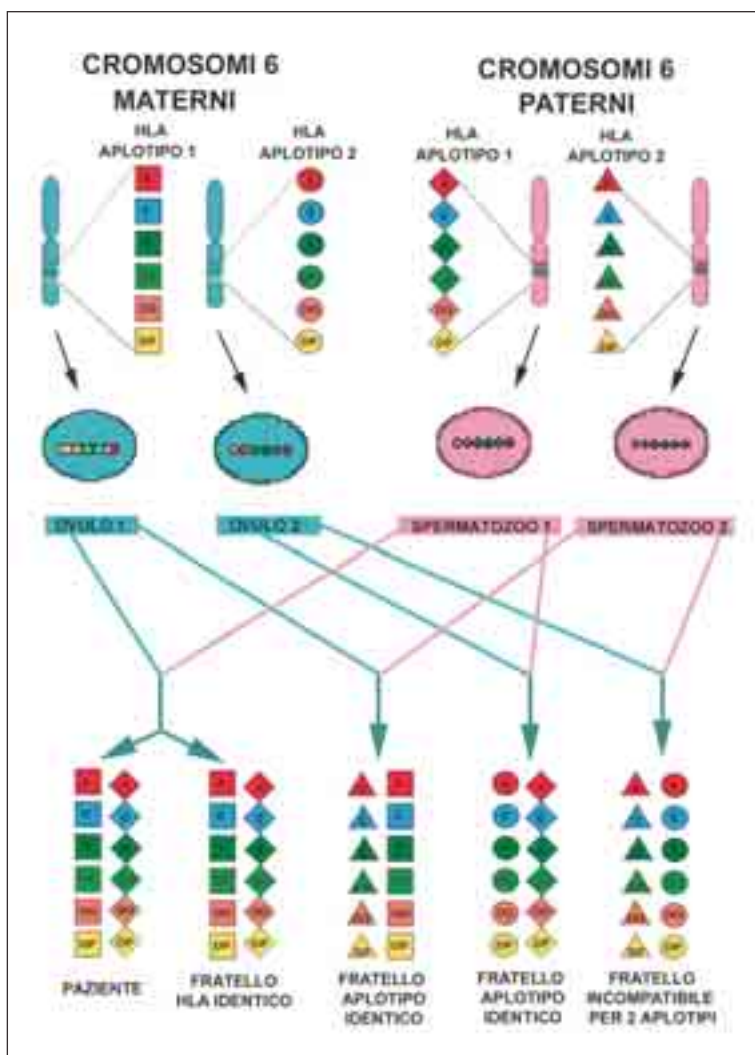


Fig. 1
 Ereditarietà degli antigeni HLA. Gli aplotipi materni e paterni sono presenti in coppia in tutte le cellule, ma si separano negli ovuli e negli spermatozoi. Il nuovo organismo che deriva dall'unione di un ovulo e uno spermatozoo avrà ancora due aplotipi, uno di origine materna e uno di origine paterna. Sono possibili quattro combinazioni diverse ed ognuna si verifica con una probabilità del 25%.

stinzione fra self e non-self attuata dal sistema immunitario. Le informazioni per la loro sintesi sono contenute in un gruppo di geni situati sul cromosoma 6 e sono trasmesse ereditariamente (*Fig. 1*). I sei antigeni principali (A, B, C, DR, DP e DQ) sono sempre presenti in coppia (due antigeni A diversi, uno ereditato dal padre e uno dalla madre, due antigeni B diversi e così via). Esistono molte varianti per ogni antigene HLA e il numero delle combinazioni possibili è talmente elevato da essere quasi unico per ciascun individuo.

La maggior parte dei Centri, effettua l'allotrapianto solo se si verifica la completa identità di almeno cinque delle sei coppie antigeniche. In generale, più alto è il numero di antigeni identici, più facilmente il midollo trapiantato viene accettato dal ricevente. Una buona identità fra antigeni HLA riduce anche il rischio del fenomeno chiamato “rigetto del trapianto verso l'ospite” o **GVHD** (“Graft Versus Host Disease”) di cui si tratterà più avanti.

La compatibilità fra fratelli per gli antigeni HLA si realizza con una probabilità del 25% e di conseguenza, data la scarsa entità dei nuclei familiari moderni, non più del 30-40% dei pazienti può ricevere il midollo osseo da un fratello o una sorella. La probabilità che si abbia identità HLA fra persone non apparentate è esigua ma cresce proporzionalmente al numero di potenziali donatori iscritti nei registri nazionali ed internazionali. Oggi, con oltre sei milioni di persone tipizzate ed iscritte nei registri di numerosi Paesi, il 25-30% dei trapianti allogenici è effettuato con midollo prelevato da donatore HLA identico non apparentato. Nei casi in cui non sia possibile trovare un donatore identico e non esistano alternative terapeutiche, l'allotrapianto viene eseguito anche con donatori incompatibili per due o più antigeni o con donatore familiare cosiddetto “aploidentico”, in cui solo uno degli antigeni di ogni coppia è uguale a quello del ricevente.

I trapianti con parziale identità HLA fra donatore e ricevente sono gravati da un rischio di mortalità più elevato e sono praticati da pochi Centri specializzati. In conclusione, in base all'identità antigenica e al tipo di donatore sono possibili cinque tipi di trapianto allogenico:

1. Trapianto da **gemello identico**: è un'eventualità rarissima. Vi è completa identità fra donatore e ricevente anche per antigeni non HLA. Teoricamente, è come se venisse eseguito un autotrapianto e manca completamente la GVHD.
2. Trapianto da **fratello HLA identico**: si ha identità degli antigeni indispensabili al buon esito del trapianto ma non di numerosi altri antigeni, cosiddetti "minori", responsabili della GVHD comunque presente in questa condizione.
3. Trapianto da donatore non apparentato HLA identico o trapianto **MUD** (da "Matched Unrelated Donor"): sono possibili sottili differenze degli antigeni HLA (non rilevabili con i metodi di indagine attuali) e sono più probabili incompatibilità per antigeni minori, quindi si può avere una GVHD più grave rispetto al caso precedente.
4. Trapianto da donatore, familiare o non apparentato, **incompatibile per più antigeni HLA**: la gravità della GVHD aumenta proporzionalmente al numero di antigeni diversi.
5. Trapianto da donatore familiare **aploidentico** (più spesso fratello, genitore o figlio): solo metà degli antigeni sono identici, uno per ciascuna delle sei coppie; una grave GVHD è la regola ed è frequente anche il fenomeno inverso, cioè il **rigetto del trapianto**.

In generale, i risultati del trapianto da donatore parzialmente compatibile o da donatore aploidentico sono tanto migliori quanto più il paziente è giovane.

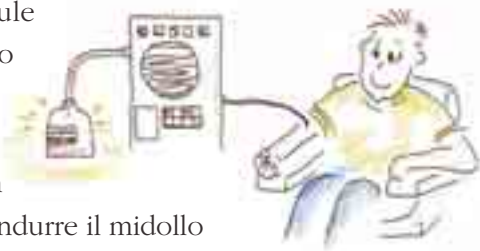
Come viene effettuato il prelievo al donatore?

Nel caso del trapianto di midollo (BMT), il sangue midollare viene prelevato dalle ossa del bacino del donatore mediante apposite siringhe, di norma in anestesia totale, a volte in anestesia spinale.




Per ottenere un numero sufficiente di cellule staminali è inevitabile prelevare una certa quantità di sangue la cui perdita, realizzandosi in poco tempo, potrebbe causare qualche effetto collaterale. Per questo motivo il donatore viene sottoposto ad uno o due salassi nelle settimane precedenti la donazione: il sangue di questi salassi viene conservato in frigorifero e restituito subito dopo il prelievo di midollo per integrare rapidamente la perdita dovuta alla donazione. Il prelievo, eseguito in sala operatoria, dura circa un'ora e richiede un breve periodo di ricovero per il donatore (due o tre giorni). Dopo la donazione può residuare dolore alla sede del prelievo, eventualmente trattabile con dei farmaci antidolorifici.

Nel caso del trapianto di cellule staminali da sangue periferico (PBSCT), il donatore, di solito un fratello del paziente, viene trattato per 3 o 4 giorni con un



farmaco che ha la capacità di indurre il midollo a rilasciare nel sangue periferico una quantità di cellule staminali molto superiore a quella già normalmente presente. Al momento opportuno, generalmente 5 o 6 giorni dopo l'inizio del trattamento, le cellule staminali vengono raccolte dal sangue periferico del donatore tramite un processo detto **citoferesi**. Il donatore viene collegato ad una speciale macchi-



na centrifuga che separa il sangue nelle sue principali componenti, recupera i globuli bianchi (che contengono anche le cellule staminali) e restituisce le altre componenti: plasma, globuli rossi e piastrine. La donazione di cellule staminali da sangue periferico dura qualche ora e non prevede anestesia generale e ricovero. Il farmaco capace di mobilizzare le cellule staminali del midollo si chiama **G-CSF** (da “Granulocyte-Colony Stimulating Factor”) o, più semplicemente, fattore di crescita granulocitario. Esso è normalmente presente nel nostro organismo, è simile ad un ormone e contribuisce, insieme a molti altri fattori di crescita, a regolare il complicato processo dell'emopoiesi. In dosi farmacologiche, più elevate di quelle fisiologiche, il G-CSF ha due azioni principali: quella appena descritta di mobilizzazione delle cellule staminali ed una seconda, sfruttata soprattutto per prevenire le infezioni, che consente l'incremento numerico dei granulociti del sangue periferico. Occorre ricordare che le cellule staminali prelevate al donatore corrispondono appena ad un millesimo di quelle che possiede. Inoltre, anche questa modesta perdita verrà ricostituita rapidamente, con lo stesso meccanismo per cui una quantità così piccola di cellule staminali trapiantate è in grado di moltiplicarsi centinaia di volte per ripopolare il midollo del ricevente.

Come avviene la preparazione del paziente al trapianto?

Generalmente, per ottenere dal trapianto la massima efficacia terapeutica, la malattia neoplastica dovrebbe essere in una fase di remissione.

Prima dell'ingresso in ospedale il paziente viene sottoposto a numerosi accertamenti volti a determinare la condizione fisica generale e lo stato psichico, onde verificare l'esistenza dei pre-

supposti necessari a permettere l'esecuzione del trapianto e delle terapie correlate. Per ridurre al minimo il rischio di sviluppare infezioni, viene inoltre eseguita un'accurata indagine sulla situazione dei denti e della bocca in generale, con le cure del caso (pulizia dei denti, cura delle carie, estrazioni). Infatti, eventuali ascessi o granulomi dentari rappresentano una sorgente di germi che possono causare gravi infezioni generalizzate nel periodo post-trapianto.



Qualche giorno prima dell'ingresso in ospedale si applica al paziente un catetere venoso centrale: si tratta di un tubicino di plastica morbida e flessibile, che viene inserito in una vena del collo, in anestesia locale. Attraverso il catetere saranno somministrati tutti i medicinali necessari, compresi i farmaci chemioterapici e la nutrizione per via endovenosa. Il catetere ha una chiusura a vite per cui, quando non è in uso, può essere chiuso e lasciato in sede fino a quando ce ne sarà nuovamente bisogno, eliminando gli inconvenienti delle numerose punture alle vene del braccio. Il paziente deve essere preparato a ricevere il trapianto tramite una chemio/radioterapia detta di **condizionamento**.

Questa terapia ha due funzioni:

1. Trattare le cellule neoplastiche residue con chemio/radioterapia sovramassimale, allo scopo di distruggerne il maggior numero possibile.
2. Inattivare il sistema immunitario del paziente per impedire il rigetto del trapianto.

La terapia di condizionamento distrugge anche le cellule midollari normali (che in questo momento sono la quasi totalità) con conseguente liberazione di spazio midollare che sarà poi oc-

cupato dalle cellule staminali del donatore e dalla loro progenie.

I regimi di condizionamento sono generalmente costituiti dall'associazione di due farmaci quali Ciclofosfamide, Busulfano, Citarabina, Etoposide, oppure dall'associazione di uno solo di questi farmaci con la radioterapia. Quest'ultima viene fra-

zionata in più dosi per ridurre al minimo gli effetti collaterali, soprattutto il danno ai polmoni, la nausea e il vomito.

Le radiazioni e i farmaci vengono somministrati al paziente durante la settimana precedente il trapianto e la durata precisa del condizionamento varia secondo il tipo di protocollo in uso e il tipo di malattia che si deve trattare. Le giornate precedenti il trapianto vengono indicate, a partire dal primo giorno in cui inizia la terapia di condizionamento, con un numero decrescente, preceduto dal segno negativo (-6, -5, ecc.) fino al giorno zero in cui avviene l'infusione delle cellule staminali. Le giornate successive al giorno dell'infusione vengono indicate con un numero crescente, preceduto dal segno positivo (+1, +2, ecc.).



Cosa succede alle cellule trapiantate?

Al giorno 0, il sangue midollare (BMT) o il prodotto della citoferesi (PBSCT) del donatore vengono trasfusi attraverso il catetere venoso centrale. L'infusione non comporta alcun disturbo ad eccezione, talvolta, di un po' di prurito ed arrossamento cutaneo, simile all'orticaria. Nell'arco di poche ore le cellule staminali riconosceranno ed occuperanno gli spazi midollari in cui



esse normalmente vivono e si moltiplicheranno, iniziando così il ripopolamento del nuovo midollo che le ospita. Dopo circa due settimane, dalle cellule staminali deriveranno, attraverso il processo di differenziazione, le prime cellule mature che si riverseranno nel sangue periferico. Sarà comunque necessario un periodo più lungo (almeno tre o quattro settimane) prima che l'attecchimento sia completo ed assicuri una produzione autonoma del normale fabbisogno di globuli rossi, globuli bianchi e piastrine.

Poiché la terapia di condizionamento sopprime le cellule del ricevente responsabili del **rigetto**, quest'ulti-



mo è un evento molto raro, almeno nei trapianti con una buona compatibilità fra donatore e ricevente. Nel midollo e nel sangue periferico del donatore sono presenti anche i linfociti T. Essi sopravvivono nel ricevente e costituiscono le cellule responsabili della “complicazione” nota come malattia da rigetto del trapianto verso l'ospite (**GVHD**). D'altra parte, i linfociti T possiedono una ben nota attività antileucemica o, più genericamente antineoplastica, definita con la sigla **GVL** (da “Graft Versus Leukemia”). La presenza della GVHD non può quindi essere considerata una complicazione indesiderata dell'allograpianto. Oggi sappiamo che la chemio/radioterapia di condizionamento da sola non è sufficiente a guarire il paziente allograpiantato: trapianti eseguiti con midollo da cui vengono eliminati i linfociti T mediante particolari tecniche di separazione, pur presentando rari problemi di GVHD, non sono capaci di guarire le leucemie perché viene a mancare l'effetto GVL.

Uno dei principali obiettivi della ricerca attuale è quello di individuare un sottogruppo distinto di linfociti T con proprietà GVL.

In altre parole, si spera di poter separare la GVL dalla GVHD, conservando gli effetti positivi della prima ed eliminando gli effetti negativi della seconda.

Quali sono le complicazioni più frequenti del dopo trapianto e le misure adottate per prevenirle?

Vale la pena di ricordare ancora una volta che, in genere, la frequenza e la gravità delle complicazioni aumentano con l'età del paziente. Circa la metà di tutti i pazienti non presenta complicazioni significative durante e dopo il trapianto. In altri casi, le problematiche che si possono incontrare sono diverse a seconda dell'intervallo dal trapianto. Fino al giorno +14 prevalgono la nausea, il vomito, la diarrea, il dolore alla bocca e la febbre. Queste manifestazioni, dovute all'effetto tossico della terapia e alla mancanza di difese immunitarie, possono trovare sollievo con opportune terapie sintomatiche (antivomito, antidolorifici, antipiretici, ecc.). In questo primo periodo si verifica anche la caduta dei capelli (e degli altri peli del corpo); in molti Centri il paziente viene invitato a presentarsi, al momento del ricovero, già rasato a zero per limitare l'impatto psicologico di un rapido cambiamento d'immagine dovuto a questo effetto della terapia. La perdita dei capelli è sempre temporanea. Dopo le prime due o tre settimane cominciano a comparire i segni della GVHD e si attenuano la febbre e i dolori alla bocca. Vedremo ora, un po' più nel dettaglio le cause e le misure che vengono adottate nei Centri di trapianto per prevenire o controllare le principali complicazioni.

Infezioni

Nelle prime due settimane dopo il trapianto, dal giorno 0 al giorno +14, il paziente va incontro ad uno stato di insufficienza midollare. Le sue cellule staminali sono state distrutte dalla terapia di condizionamento e quelle trapiantate hanno bisogno di tempo per produrre cellule mature. I globuli bianchi, specialmente i granulociti neutrofili, tanto importanti nella difesa contro le infezioni, diminuiscono progressivamente fino a scomparire o quasi. Anche le piastrine e i globuli rossi subiscono la stessa sorte ma, prima che la loro diminuzione si renda pericolosa, possono essere rimpiazzati tramite opportune trasfusioni ottenute da donatori di sangue volontari, accuratamente selezionati. A differenza di globuli rossi e piastrine, i globuli bianchi non possono essere trasfusi a causa dell'elevato rischio di GVHD acuta. Al fine di diminuire il rischio di esposizione del paziente a infezioni, vengono sempre adottate alcune importanti misure preventive:

- Isolamento del paziente in **camera sterile**: avviene già alcuni giorni prima del giorno 0 e si protrae fino alla risalita del numero di globuli bianchi. L'aria della camera sterile

viene continuamente

fatta circolare in appositi fil-

tri che rimuovono ogni tipo di impurità. L'isolamento in camera sterile ha la finalità di evitare al massimo il contatto con germi ambientali di ogni tipo, generalmente innocui ma pericolosi nelle particolari condizioni di questo periodo, in cui il paziente è senza difese.



- Scrupoloso uso di camici, **guanti e mascherina** sterili da parte dei familiari e del personale medico ed infermieristico che assiste il paziente.
- Periodici controlli dell'ambiente, di varie parti della superficie corporea e di vari liquidi biologici del paziente, eseguiti allo scopo di evidenziare precocemente l'eventuale presenza di germi indesiderati, arrivati attraverso vie diverse da quella aerea.
- Somministrazione di una **terapia antibiotica** profilattica contro i più comuni germi normalmente presenti nell'organismo, specie quelli intestinali.
- Eventuale somministrazione di **G-CSF**: come già accennato, esso stimola il midollo a produrre i granulociti neutrofili necessari a combattere le infezioni. Questo farmaco anticipa di uno o due giorni l'incremento dei neutrofili dopo il trapianto e perciò riduce il periodo di esposizione al rischio infettivo.

Nel caso in cui, nonostante tutte queste precauzioni, il paziente vada comunque incontro a qualche infezione (quasi sempre segnalata dalla comparsa di febbre) si provvede all'identificazione del germe responsabile e si intraprende subito una terapia antibiotica a largo spettro.

Fin dal giorno 0 si eseguono controlli, prima settimanali e poi bisettimanali, per scoprire precocemente un'eventuale infezione da parte di un virus chiamato **Citomegalovirus**. Questo virus è solitamente causa di un'infezione che avviene senza manifestare alcun sintomo in gran parte della popolazione (80% degli italiani). Dopo questa infezione inapparente, il virus rimane nascosto in qualche cellula del nostro organismo, senza causare alcun disturbo. Solo in caso di caduta delle difese immunitarie dell'ospite, come avviene in oc-

casione dell'allotrapianto, esso può riattivarsi ed essere causa di gravi infezioni dei polmoni, del fegato o dell'intestino. Fin dai primi giorni viene iniziata una prevenzione con un farmaco antivirale (Aciclovir) e, quando le indagini documentano l'inizio di un'infezione, si comincia una terapia vera e propria con farmaci più potenti (Ganciclovir e/o Foscarnet). A differenza delle infezioni da batteri e funghi, che sono più probabili nelle prime tre o quattro settimane del dopo trapianto, l'infezione da Citomegalovirus si manifesta più frequentemente dopo questo periodo e il rischio si prolunga per molti mesi.

Anche il virus della varicella, come il Citomegalovirus, può riattivarsi in alcuni pazienti e causare una malattia chiamata **Herpes Zoster**, meglio nota come "fuoco di Sant'Antonio"; essa compare entro il primo anno dal trapianto, viene curata con l'Aciclovir e può essere molto dolorosa.

Mucosite

Il termine significa infiammazione delle mucose. La mucosite si manifesta soprattutto a livello della bocca e del tubo digerente. Essa è dovuta alla morte delle cellule superficiali delle mucose per effetto della terapia di condizionamento, compare nei giorni immediatamente successivi al trapianto e si protrae per un periodo variabile, in genere inferiore a dieci giorni. Generalmente inizia con un fastidio alla bocca e alla gola, seguito dalla comparsa di piccole ulcere e da un aumento della produzione di saliva densa. Se le lesioni sono estese possono essere molto dolorose e rendere difficoltosa la deglutizione, per cui può diventare difficile perfino bere. Per questo motivo e a causa della perdita di appetito che si manifesta quasi invariabilmente nella prima decade dopo il tra-

pianto, il paziente riceve un adeguato apporto di liquidi e di sostanze nutritive attraverso il catetere venoso centrale. Questo tipo di nutrizione è molto efficace, non comporta perdita di peso e permette di lasciare a riposo la mucosa dell'apparato digerente lesa dall'infiammazione. Quando il paziente riprende appetito e comincia ad assumere alimenti per bocca, la nutrizione per via endovenosa viene gradualmente ridotta e sospesa.

GVHD acuta e cronica

Abbiamo già accennato al ruolo fondamentale dei linfociti T nella genesi di questo fenomeno. La GVHD raramente si manifesta prima del giorno +14; essa viene chiamata GVHD acuta se compare prima del giorno +90 e GVHD cronica se compare in seguito. La GVHD acuta si manifesta con una frequenza che varia da 20 a 80%, aumentando con l'età del paziente e con il grado di incompatibilità fra donatore e ricevente.

I bersagli preferiti della GVHD acuta sono la cute, l'intestino e il fegato.

I primi segni della forma cutanea sono costituiti generalmente da rossore e bruciore alla cute delle mani e dei piedi che può estendersi anche al tronco e all'intero corpo. Nausea, vomito, diarrea e perdita dell'appetito costituiscono i sintomi principali della forma intestinale.

Ittero e dolori addominali indicano che il bersaglio della GVHD acuta è il fegato, il quale spesso aumenta anche di volume.

La GVHD acuta può essere lieve, moderata o severa e può colpire uno, due o tutti tre i bersagli, contemporaneamente o in tempi diversi. Allo scopo di prevenire l'insorgenza del-

la GVHD vengono somministrati attraverso il catetere venoso dei farmaci che inibiscono le funzioni dei linfociti T. Questi farmaci sono detti immunosoppressori e i più usati sono la Ciclosporina e il Prednisone. Qualora, nonostante la terapia preventiva si manifesti una GVHD acuta moderata o severa, si interviene aumentando le dosi di Prednisone per riportare la situazione sotto controllo. La prevenzione e la terapia della GVHD acuta sono molto delicate: infatti, l'incremento delle dosi dei farmaci oltre un certo limite o il loro utilizzo per lungo tempo è causa di gravi effetti collaterali come l'aumento della suscettibilità alle infezioni o il diabete. Quando il paziente ricomincerà ad alimentarsi per bocca, anche la Ciclosporina e il Cortisone verranno somministrati per via orale. L'assunzione della Ciclosporina va protratta per lungo tempo, di solito fino ad un anno dal trapianto, allo scopo di prevenire l'insorgenza della GVHD cronica.



L'eventuale comparsa di una GVHD cronica avviene sempre dopo il terzo mese, raramente può insorgere per la prima volta anche dopo un anno e più dal trapianto. Essa si manifesta in circa un terzo dei pazienti, più frequentemente in quelli che hanno già avuto una GVHD acuta. Può presentarsi in varie forme, con lesioni della cute, delle congiuntive, della mucosa orale ed intestinale, dei polmoni e del fegato. Queste lesioni possono essere di diversa intensità: da sintomi di modesta entità che arrecano poco o nessun disturbo, fino a configurare una vera e propria malattia che peggiora la qualità di vita ed obbliga il paziente a sottoporsi ad ulteriori terapie.

Danni d'organo

Alcuni pazienti trapiantati possono sviluppare complicazioni che coinvolgono organi vitali quali fegato, reni, polmoni e cuore. Per questo motivo, a chi soffre di lesioni preesistenti ad uno di questi organi non può essere proposto il trapianto. La terapia di condizionamento può causare deposito di materiale fibroso nelle piccole vene del fegato di alcuni pazienti, ostruendo il flusso del sangue. Questa condizione viene chiamata malattia veno-occlusiva o **VOD** (da "Veno-Occlusive Disease") ed è causa di disfunzione del fegato di gravità variabile, più spesso reversibile ma a volte irreversibile e progressiva.

Le infezioni da virus, funghi o batteri, la GVHD acuta o cronica ed anche alcuni farmaci usati per la terapia delle infezioni possono causare danni più o meno gravi al fegato, per fortuna molto spesso reversibili. La terapia di condizionamento, alcuni antibiotici e la Ciclosporina possono causare un'**insufficienza renale** di grado variabile, quasi sempre reversibile; per questo motivo, durante il periodo di terapia intensiva, vengono effettuati numerosi controlli della funzione renale e si fa uso preventivo di un farmaco diuretico (Idroclorotiazide).

Il **danno ai polmoni** può essere causato dalle infezioni ma anche dalla terapia di condizionamento. La terapia antibiotica e il frazionamento della radioterapia costituiscono le misure preventive di questa complicazione. Ciononostante, alcuni pazienti possono subire un danno irreversibile (fibrosi polmonare) e una conseguente difficoltà respiratoria di grado variabile. I danni cardiaci da trapianto sono molto rari e di solito sono da attribuire ad un farmaco chemioterapico usato precedentemente, durante la terapia convenzionale (Doxorubicina).

Qual è il decorso del dopo trapianto?

Per conferire un ordine cronologico ai principali eventi del dopo trapianto e riassumere quanto esposto finora, verrà descritto brevemente il decorso tipico di un trapianto senza complicazioni importanti, per il periodo che va dal giorno successivo all'infusione al giorno del ritorno a casa.



Dal giorno +1 al giorno +7: settimana caratterizzata dalla progressiva diminuzione dei globuli rossi, dei globuli bianchi e delle piastrine. Il paziente riceve trasfusioni, può avere febbre, nausea, vomito e fastidio in bocca; egli riceve numerosi farmaci, sia per la prevenzione delle infezioni e della GVHD, sia per attenuare i sintomi più fastidiosi. Il paziente deve curare scrupolosamente l'igiene del proprio corpo e soprattutto l'igiene orale, con sciacqui ripetuti a base di collutorio e soluzione antifungina. In genere, il primo giorno dopo il trapianto ha inizio la nutrizione per via endovenosa; la perdita di appetito che molti pazienti accusano in questo periodo non deve quindi essere motivo di preoccupazione. Le varie terapie somministrate attraverso il catetere consentono comunque al paziente di muoversi liberamente nella stanza sterile (è consigliabile rimanere a letto il meno possibile), guardare la televisione, ricevere telefonate e leggere libri e riviste.

Dal giorno +8 al giorno +14: l'andamento di questa settimana è simile a quello della precedente, sono ancora necessarie trasfusioni, possono persistere febbre e fastidio in bocca. In qualche caso, verso la fine della settimana, i globuli bianchi

cominciano timidamente a risalire. Talvolta, quale primo segno della GVHD, compaiono rossore e prurito al palmo delle mani e alla pianta dei piedi.

Dal giorno +15 al giorno +21: in questa settimana la risalita dei globuli bianchi è l'avvenimento più importante e segnala l'attecchimento del midollo. Si afferma che il midollo ha attecchito quando l'emocromo fornisce un conteggio dei granulociti neutrofili superiore a $500/\text{mm}^3$, le piastrine e i globuli rossi saliranno più lentamente. Di solito l'arrossamento della cute delle mani e dei piedi si estende al volto e al tronco; è possibile che compaia diarrea come manifestazione di una GVHD intestinale.

Dal giorno +22 al giorno +28: l'attecchimento del midollo si consolida, aumentano ancora i globuli bianchi e le piastrine, per le quali possono non necessitare altre trasfusioni. Di solito, la somministrazione della Ciclosporina può passare dalla via endovenosa alla via orale. Se non c'è febbre è generalmente sospesa anche la terapia antibiotica per via venosa. Sono di solito necessari ancora molti prelievi di sangue, il paziente comincia lentamente a riprendere appetito e si riduce gradualmente la nutrizione per via endovenosa.

Dal giorno +29 al giorno +35: in questa settimana termina generalmente il periodo di terapia intensiva e il paziente può uscire dalla camera sterile. Bisogna ricordare che non è tanto importante uscire qualche giorno prima o qualche giorno dopo, quanto uscire completamente indipendenti dalla terapia intensiva e in buone condizioni generali. Il fastidio in bocca e i disturbi intestinali migliorano decisamente e torna anche l'appetito, per cui viene tolta l'alimentazione per via venosa. L'alimentazione per via orale è comunque soggetta a restrizioni piuttosto rigorose che vanno solitamente rispettate al-

meno fino al giorno +100: tutti i cibi devono essere ben cotti e si devono evitare numerosi alimenti pericolosi per il rischio infettivo.

Dal giorno +36 al giorno +60: tutta la terapia viene ormai somministrata per via orale, allo scopo di preparare il paziente alla dimissione dall'ospedale. Egli deve ancora assumere Ciclosporina e Prednisone per la prevenzione della GVHD, Aciclovir per prevenire l'infezione da Citomegalovirus, Cotrimossazolo per prevenire infezioni batteriche e Fluconazolo per prevenire infezioni da funghi. Il paziente deve sempre usare la mascherina e necessitano ancora numerosi controlli: è possibile che ricompaiano febbre, diarrea e arrossamento cutaneo. In questo periodo aumenta il rischio d'infezione da Citomegalovirus e, due volte alla settimana, verranno fatti controlli per svelare più precocemente possibile un'eventuale infezione. La dimissione avviene mediamente fra i giorni +40 e +50. I pazienti che risiedono nella città in cui si trova il Centro di trapianto possono finalmente tornare a casa. Quelli che vengono da altri luoghi devono trattenersi in un alloggio nelle vicinanze del Centro circa fino al giorno +100. Infatti, sia i pazienti cittadini, sia quelli provenienti da altri luoghi, devono recarsi frequentemente al Centro per sottoporsi ai controlli ed aggiustamenti terapeutici ancora necessari.

Dal giorno +61 al giorno +100: in questo periodo di "assessment" bisogna trovare la dose giusta di Ciclosporina. Nonostante un normale numero di granulociti neutrofili e la profilassi antibiotica ed antifungina, può ricomparire la febbre. Il paziente porta ancora la mascherina che lo protegge dai numerosi germi presenti nell'aria e, sempre per prevenire le infezioni, deve accuratamente evitare luoghi molto affollati (cinema, supermercati, treni, autobus, ecc.). L'accurata pulizia del cavo

orale con collutori e soluzione antifungina deve proseguire anche in questo periodo.

Dal giorno +100 in poi: il giorno +100 segna per molti pazienti il superamento della prima fase del trapianto. Questa data, settimana più settimana meno, coincide con il ritorno a casa e l'inizio di una nuova fase che si concluderà con il primo anno dal trapianto, caratterizzata da un progressivo miglioramento dello stato di salute globale. Non sono però terminati tutti i problemi: i capelli possono faticare a ricrescere, la cute può ancora essere arrossata o scura (GVHD cronica), le difese contro le infezioni migliorano ma non sono ancora pienamente efficaci, perciò vi è sempre un aumentato rischio d'infezioni, soprattutto virali. Sono ancora necessari numerosi controlli ed aggiustamenti terapeutici presso l'ambulatorio specialistico della città di residenza e, sempre meno frequentemente, presso il Centro Trapianti. Dopo un anno, la maggior parte dei pazienti comincia a stare veramente bene: la somministrazione di Ciclosporina e degli altri farmaci è sospesa e il paziente si avvia a tornare rapidamente alla sua vita abituale.

Quali sono le conseguenze a lungo termine?

GVHD cronica: in alcuni pazienti la GVHD cronica è causa di manifestazioni, non controllabili con Ciclosporina e Prednisone, che si protraggono ben oltre il primo anno dal trapianto. La cute è sempre interessata e tende a diventare scura e sottile. Le mucose (bocca, naso, vagina, ecc.) e le congiuntive sono spesso secche ed atrofiche, mentre i capelli tendono a cadere. Possono essere coinvolti l'esofago, il fegato e l'intestino; vi è un'importante perdita di peso e sono frequenti le infezioni. La terapia con Ciclosporina, Prednisone ed altri farmaci immunosop-

pressori deve essere continuata. Fra le complicazioni a lungo termine, la GVHD cronica è sicuramente quella che ha il maggior impatto negativo sulla qualità di vita del paziente; raramente può essere anche mortale.

Infertilità: il 90% dei pazienti sottoposti a trapianto diventano sterili; il desiderio sessuale e la funzione sessuale tornano comunque alla normalità. L'infertilità è più comune nei maschi; per questo motivo, se desiderano avere un figlio, sono incoraggiati a considerare la possibilità di conservare lo sperma in una banca del seme, prima dell'inizio di qualsiasi terapia. Le femmine sottoposte a trapianto presentano un arresto dei cicli mestruali; gran parte delle pazienti con meno di 25 anni può tornare ad avere cicli spontanei dopo due o più anni dal trapianto, mentre quelle d'età superiore vanno spesso incontro a menopausa precoce. Una terapia ormonale sostitutiva potrà evitare i sintomi della menopausa. Per le pazienti che lo desiderano, è possibile la conservazione di ovuli fecondati o non, prelevati prima dell'inizio di qualsiasi terapia. In ogni caso, prima di intraprendere una gravidanza dopo il trapianto è opportuno parlarne con il medico curante, poiché potrebbe essere controindicata per ragioni di salute.

Cataratta: può insorgere da tre a sei anni dopo la radioterapia eseguita per il condizionamento al trapianto. La correzione chirurgica restituisce in genere una normale capacità visiva.

Seconda neoplasia: sia per una predisposizione individuale, sia a causa dei farmaci chemioterapici e delle radiazioni, esiste la possibilità che si sviluppi una seconda neoplasia. Questo rischio è valutato intorno al 6-7% a 15 anni dal trapianto: fortunatamente, si tratta molto spesso di neoplasie cutanee curabili e quindi senza impatto sulla sopravvivenza globale del paziente trapiantato.

Osteoporosi: si tratta di una rarefazione delle ossa che le rende più fragili. Può interessare pazienti sottoposti per lungo tempo a terapia anti-GVHD con Ciclosporina e Prednisone.

Danni d'organo irreversibili: a parte la fibrosi polmonare di cui si è accennato, sono da considerarsi eccezionali.

C'è la possibilità che la malattia si ripresenti?

Il rischio esiste, tuttavia si riduce con il passare del tempo: esso è maggiore nel primo anno e diminuisce sensibilmente negli anni successivi, fino praticamente ad annullarsi. Nello sfortunato caso in cui la malattia si ripresenti, esistono ulteriori

possibilità di intervento, che vanno dall'utilizzo di un'altra chemioterapia all'infusione dei linfociti del donatore. Quest'ultima procedura, chiamata **DLI** (da "Donor Lymphocyte Infusion") sfrutta l'effetto GVL dei linfociti T del donatore già descritto in questo opuscolo. In pratica, una piccola quantità di sangue del donatore è nuovamente infusa al ricevente per via endovenosa allo scopo di ottenere un "rinforzo" dell'effetto GVL. Questa semplice procedura è spesso in grado da sola di ottenere nuovamente la completa scomparsa della malattia.



Quanto tempo è necessario per recuperare una buona qualità di vita dopo il trapianto?

In queste circostanze, la qualità di vita è generalmente considerata la risultante di quattro componenti principali: la funzione fisica, la funzione psicologica, il ruolo sociale e i sintomi legati al trattamento della malattia.

I dati raccolti dai Centri di trapianto indicano che la funzione fisica è ancora molto compromessa a tre mesi dal trapianto e che il ritorno alle condizioni pre-trapianto richiede almeno un anno. Dopo due anni, tre quarti dei pazienti tornano a tempo pieno al proprio lavoro; dopo quattro anni, solo una minima parte di loro non è ancora in grado di riprendere la propria usuale occupazione.

Nel primo anno dopo il trapianto depressione ed elevata ansietà sono molto comuni, ma vanno attenuandosi con il recupero della funzione fisica e del ruolo sociale e familiare, nonché con la graduale scomparsa degli ultimi problemi di GVHD cronica e la conseguente sospensione di ogni terapia.



A titolo esemplificativo, sembra opportuno citare integralmente un passo dell'opuscolo dedicato ai pazienti del Centro Trapianti di midollo osseo di Genova: "...Oggi (1996) abbiamo molti pazienti che hanno superato il trapianto da oltre 15 anni; la maggior parte di questi sta bene e conduce una vita normale. Abbiamo recentemente condotto un'analisi su oltre 100 pazienti trapiantati con midollo osseo allogenico: il 75% riferisce di sentirsi bene, non si preoccupa più di tanto della sua malattia, non ha cambiato gli obiettivi della sua vita, ha mantenuto le sue attività del tempo libero. Esiste una frazione dei trapianti che ha dei problemi: sono più numerosi entro due anni dal trapianto, e vanno diminuendo fra 2 e 5 anni ed ancora di più oltre 5 anni dal trapianto. In altre parole, dovete aspettarvi molti problemi, alcuni piccoli ed alcuni grandi, nei primi due anni dal trapianto. Questi problemi vanno diminuendo e, dopo 5 anni, la guarigione della malattia si accompagnerà con una qualità di vita soddisfacente...".

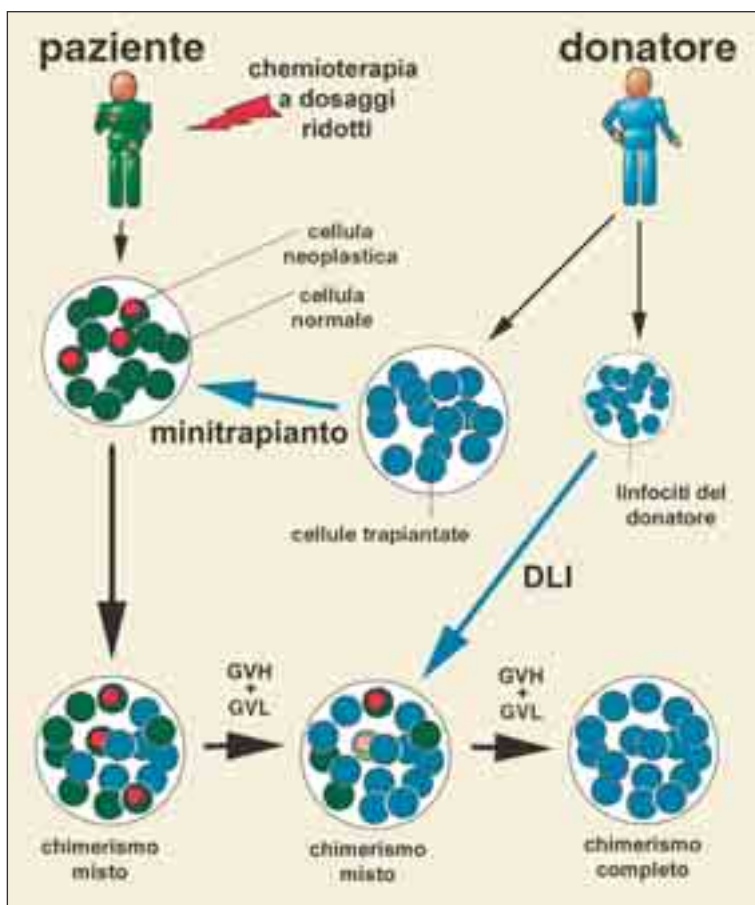


Fig. 2
 Schema riassuntivo del minitrapianto. Con il minitrapianto si realizza una condizione di chimerismo misto. Con il passare del tempo, per effetto della GVH vengono progressivamente eliminate le cellule midollari del paziente, comprese le cellule neoplastiche residue (effetto GVL). Sia la GVH sia la GVL vengono rinforzate dall'infusione dei linfociti del donatore (DLI). Dopo parecchi mesi, le cellule midollari saranno esclusivamente quelle derivanti dalle PBSC del donatore (chimerismo completo).


Che cos'è il minitrapianto?

Per minitrapianto si intende un allotrapianto in cui viene utilizzata una terapia di condizionamento a do-




saggi minori rispetto a quelli usuali, tali da non eliminare completamente le cellule midollari del paziente.

Come per il condizionamento classico, anche per il cosiddetto “minicondizionamento” si sfrutta una combinazione di farmaci chemioterapici, con o senza radioterapia; uno dei protocolli più usati prevede l’associazione di Fludarabina e Busulfano. L’intento di questo nuovo modo di eseguire un trapianto allogenico è di sfruttare al massimo l’effetto GVL dell’allogtrapianto riducendone la tossicità. Il minicondizionamento elimina una buona quota di cellule neoplastiche e sopprime il sistema immunitario del paziente prevenendo il rigetto acuto del trapianto. In pratica, nel midollo e nel sangue del paziente si crea una situazione definita “**chimerismo misto**”, ossia la convivenza di cellule emopoietiche del donatore e del ricevente. Questa convivenza è mantenuta con l’aiuto di farmaci immunosoppressori come il Prednisone e la Ciclosporina. Nella situazione di chimerismo misto, le cellule staminali del donatore e del ricevente contribuiscono equamente alla produzione di cellule mature del sangue periferico. I linfociti T del donatore riconoscono però come estranee le cellule midollari del ricevente (comprese quelle neoplastiche residue) e le eliminano progressivamente. Generalmente l’attecchimento delle cellule trapiantate è transitorio e si perde in qualche mese, a meno che, ad intervalli regolari, non si proceda all’infusione di nuovi linfociti del donatore (*Fig. 2*). Essi, eliminando gradualmente le cellule midollari normali e



neoplastiche del paziente (effetti GVH e GVL), permettono di consolidare l'attecchimento e di allontanare nello stesso tempo il rischio di una ricaduta. Alla fine del trattamento si arriva al cosiddetto “**chimerismo completo**”, in cui tutte le cellule del midollo derivano dal donatore, esattamente come nell'allogtrapianto. Nemmeno questo tipo di trapianto è tuttavia esente da rischi, in particolare legati alla possibile insorgenza della GVHD e alla predisposizione alle infezioni, anche se molto ridotti rispetto a quelli dell'allogtrapianto convenzionale.

Il minitrapianto deve essere considerato ancora una terapia sperimentale, soprattutto perché vi sono pochi dati relativi al rischio di ricaduta della malattia dall'inizio del trattamento (almeno cinque anni). Allo stato attuale delle conoscenze, esso sembra particolarmente indicato per pazienti di età superiore ai 60 anni o molto debilitati, che non potrebbero sopportare la tossicità di una classica terapia di condizionamento. Utilizzando nuovi farmaci anti-rigetto e diverse combinazioni di farmaci chemioterapici, si comincia già oggi ad intravedere la possibilità del minitrapianto in ogni fascia di età e per molte malattie ematologiche, anche non neoplastiche.



Trapianto autologo

Quali sono i pazienti candidati al trapianto autologo?

L'autotrapianto di cellule staminali è un'importante soluzione terapeutica ma, nonostante il nome, non è un trapianto: si tratta piuttosto di una procedura per raccogliere cellule staminali dal midollo o dal sangue di un paziente e rein-



fonderle allo stesso paziente dopo averlo sottoposto ad una chemioterapia sovramassimale.

L'autotrapianto deve il suo nome al fatto che, dal punto di vista procedurale, è molto simile all'allograpianto. Dal punto di vista biologico la differenza fra le due procedure è invece enorme: nell'allograpianto il midollo del paziente è sostituito da quello di un individuo immunologicamente estraneo, quindi è indispensabile una prolungata soppressione immunologica per evitare reazioni di rigetto. Nell'autotrapianto non esiste alcuna incompatibilità, non si verificano reazioni di rigetto e perciò non occorrono terapie immunosoppressive per prevenirle. Tutto questo rende conto della grande differenza fra auto ed allograpianto per quanto riguarda il rischio di gravi complicazioni collegate alla procedura.

L'autotrapianto, per essere realizzabile, richiede che il midollo del paziente non contenga cellule neoplastiche (oppure ne contenga un numero molto ridotto) e, contemporaneamente, possieda un numero sufficiente di cellule staminali normali. Nei linfomi (neoplasie che spesso non coinvolgono primitivamente il midollo) l'autotrapianto è infatti la terapia elettiva, poiché fornisce risultati sovrapponibili a quelli dell'allograpianto con una tossicità molto inferiore.

L'autotrapianto, oltre che per precisa scelta terapeutica, è utilizzato frequentemente per il trattamento di leucemie e mielomi in pazienti che hanno superato l'età per l'allograpianto o che non hanno un donatore compatibile. Inoltre, anche pazienti con neoplasie extraematologiche, come il carcinoma della mammella ad alto rischio, possono trarre beneficio da questa procedura terapeutica.

Occorre ricordare infine che, se in alcune malattie la reinfusione delle cellule staminali dopo terapia sovramassimale è l'atto conclusivo di un preciso programma terapeutico, in altri casi raccolta e conservazione sono effettuate a titolo cautelativo e la reinfusione avviene solo in caso di un'eventuale ricaduta della malattia.

Come e quando si esegue la mobilizzazione delle cellule staminali?

Come per l'allograpianto, anche per l'autotrapianto esistono due metodi per raccogliere le cellule staminali: direttamente, tramite un prelievo di sangue midollare, o indirettamente, tramite **mobilizzazione** delle cellule staminali midollari e successiva raccolta delle stesse dal sangue periferico.

Le cellule staminali del sangue periferico prendono il nome di **PBSC** (da “Peripheral Blood Stem Cells”). La loro raccolta non richiede anestesia generale e può essere eseguita in regime di Day Hospital, perciò ha ormai quasi soppiantato il vecchio prelievo di cellule staminali midollari. Il farmaco che possiede la capacità di mobilizzare le cellule staminali del midollo si chiama **G-CSF** (da “Granulocyte-Colony Stimulating Factor”) o, più semplicemente, fattore di crescita granulocitario; esso è normalmente presente nel nostro organismo, è simile ad un ormone e partecipa, unitamente a molti altri fattori di crescita, a regolare il complicato processo dell'emopoiesi. In dosi farmacologiche, più elevate di quelle fisiologiche, il G-CSF ha due azioni principali: quella appena descritta di mobilizzazione delle cellule staminali ed una seconda, sfruttata soprattutto per prevenire le infezioni, che consente l'incremento numerico dei granulociti del sangue periferico. Oltre al G-CSF, numerosi altri farmaci chemioterapici (Ciclofosfamide, Etoposide, Idarubicina, Citarabina, ecc.) sono in grado di mobilizzare le cellule staminali midollari. In seguito alla somministrazione singola o combinata di alcuni di questi farmaci, il midollo va incontro ad una fase transitoria di riduzione dell'emopoiesi, di durata e gravità variabili secondo il tipo e il numero di farmaci impiegati. Al termine dell'effetto farmacologico si assiste ad un'esuberante ripresa dell'attività midollare, cui corrisponde un considerevole incremento numerico delle PBSC. Tutti i farmaci chemioterapici capaci di mobilizzare le PBSC hanno anche un'intensa attività contro le neoplasie, perciò una combinazione di tali farmaci e il G-CSF è spesso inserita in complessi protocolli che permettono di sfruttarne appieno sia le capacità antineoplastiche sia quelle mobilizzanti.

Nella terapia di neoplasie che coinvolgono primitivamente il midollo, l'autotrapianto è maggiormente efficace quando la raccolta delle PBSC è effettuata durante lo stato di remissione della malattia. Nella condizione di remissione clinica completa di un mieloma o di una leucemia, il midollo del paziente contiene comunque un piccolo ma significativo numero di cellule neoplastiche; quanto più il numero di tali cellule è ridotto, tanto più aumenta la possibilità di successo dell'autotrapianto.

Come avviene la raccolta delle cellule staminali?

La raccolta delle PBSC sfrutta un procedimento chiamato **citoaferesi**. Esso viene effettuato dopo un periodo variabile da sette a dieci giorni dall'inizio della terapia di mobilizzazione, precisamente quando il numero di cellule staminali (controllato quotidianamente in laboratorio) raggiunge il valore de-

siderato. Durante la citoferesi il paziente è collegato ad una speciale macchina centrifuga che separa il sangue nelle sue componenti, recupera i globuli bianchi (tra cui ci sono anche le PBSC) e restituisce il plasma, i globuli rossi e le piastrine. Una seduta di citoaferesi dura 3-4 ore e i globuli bianchi recuperati contengono anche molte cellule staminali. Se, ad un controllo di laboratorio, il numero delle PBSC non risulta ancora sufficiente, il giorno successivo il paziente sarà sottoposto ad un'ulteriore seduta.



Come sono trattate e conservate le cellule staminali?

In molti casi, il prodotto della citoferesi contenente le PBSC può essere contaminato da un numero esiguo di cellule neoplastiche che, in futuro, potrebbero essere responsabili di una ricaduta della malattia. Per ovviare a questo inconveniente, sono stati messi a punto numerosi metodi per liberare il prodotto della citoferesi dalle cellule indesiderate. Questa “purificazione” o **purging** delle PBSC si ottiene grazie a procedure di laboratorio piuttosto complicate. Alcuni tipi di purging servono a recuperare le sole PBSC dal prodotto della citoferesi, lasciando globuli bianchi ed eventuali cellule neoplastiche (**selezione positiva**). Altri tipi di purging rimuovono le cellule neoplastiche dal prodotto della citoferesi (**selezione negativa**) ed altre ancora combinano una selezione positiva con una negativa. Da poco tempo (e finora solo per alcuni tipi di linfoma) è possibile effettuare un **purging in vivo** del prodotto citoferetico: uno o due giorni prima della raccolta si somministra al paziente un anticorpo in grado di riconoscere e distruggere selettivamente le cellule del linfoma. Con la disponibilità di nuovi anticorpi, specifici per particolari tipi cellulari, è facilmente prevedibile l'adozione del purging in vivo per altre malattie.

Subito dopo la raccolta e l'eventuale purificazione, le PBSC sono congelate in azoto liquido al fine di conservarle per periodi anche molto lunghi, fino al momento dell'utilizzazione. Per assicurare l'integrità delle cellule sottoposte a congelamento, si aggiunge alle PBSC una sostanza, chiamata dimetilsolfossido, che possiede un forte odore d'aglio. Poiché tale sostanza viene reinfusa insieme alle PBSC ed è molto volatile, essa conferisce all'alito del paziente questo caratteristico odore per alcuni giorni dopo l'autotrapianto.

Come avviene l'autotrapianto?

A differenza dell'allogtrapianto, in cui poche ore separano la raccolta delle cellule staminali del donatore e la successiva reinfusione al paziente, nell'autotrapianto il donatore è il paziente stesso e l'intervallo è più prolungato: la sua durata dipende sia dal tipo, sia dal momento evolutivo della malattia. Spesso, nei casi in cui la raccolta ha carattere cautelativo, la reinfusione non si rende neppure necessaria. In altri casi, fra raccolta e reinfusione delle PBSC autologhe possono intercorrere ulteriori cicli di terapia convenzionale, volti a consolidare uno stato di remissione completa della malattia.

La preparazione del paziente all'autotrapianto prevede chemioterapia a dosi sovramassimali, associata o meno a radioterapia. La radioterapia,

nei casi in cui è indicata, viene generalmente frazionata in più dosi per ridurre al minimo gli effetti collaterali, soprattutto il danno ai polmoni, la nausea e il vomito. Il tipo e la combinazione dei numerosi farmaci chemioterapici utilizzabili (Ciclofosfamide, Busulfano, Citarabina, Etoposide, ecc.) variano con il tipo di neoplasia da trattare. Qualche giorno prima di iniziare la terapia, al paziente viene applicato un catetere venoso centrale (CVC): si tratta di un tubicino di plastica morbida e flessibile che, in anestesia locale, è inserito in una vena del collo. Attraverso il catetere saranno somministrati tutti i medicinali necessari, compresi i farmaci che-



mioterapici e un'eventuale nutrizione per via endovenosa. Il catetere ha una chiusura a vite perciò, quando non è in uso, può essere chiuso e lasciato in sede fino al momento in cui ce ne sarà nuovamente bisogno, eliminando gli inconvenienti delle numerose punture alle vene del braccio.

La terapia sovramassimale dura circa una settimana e, dopo un altro paio di giorni, avviene lo scongelamento e la reinfusione, sempre attraverso il CVC, delle PBSC. Dal sangue periferico, le PBSC raggiungono il midollo osseo ormai "ripulito", per effetto della terapia sovramassimale, sia delle cellule normali sia di quelle neoplastiche residue. In meno di dieci giorni, dalle cellule staminali deriveranno le prime cellule mature che si riverseranno nel sangue periferico. Saranno comunque necessarie circa due settimane prima che l'attecchimento sia completo ed assicurarsi una produzione regolare del normale fabbisogno di globuli rossi, globuli bianchi e piastrine.

Quali sono le complicazioni più frequenti del dopo trapianto e le misure adottate per prevenirle?

Le eventuali complicazioni e gli effetti collaterali del trapianto autologo sono principalmente legati alla terapia sovramassimale e richiedono spesso, ma non sempre, il ricovero del paziente per il trattamento. Infatti, più frequentemente negli Stati Uniti e meno in Europa, i pazienti eseguono l'intera procedura in Day Hospital, pur dovendo alloggiare nelle strette vicinanze del Centro Trapianti per sottoporsi ad un accurato monitoraggio giornaliero.

Generalmente, prima di iniziare la chemioterapia, i pazienti ricevono abbondanti infusioni di liquidi per prevenire la disi-

dratazione ed eventuali danni renali. Peso, pressione, polso e temperatura sono sempre sotto stretta sorveglianza, al fine di svelare precocemente eventuali complicazioni.

Gli effetti collaterali più comuni sono nausea, vomito, diarrea, infiammazione alla bocca, arrossamento cutaneo e perdita dei capelli. Nausea e vomito vengono prevenuti od alleviati grazie alla somministrazione di appositi farmaci. La terapia di condizionamento causa la diminuzione del numero delle cellule del sangue, rilevato tramite l'emocromo; il calo dei globuli bianchi e delle piastrine è più rapido di quello dei globuli rossi.

Dopo la reinfusione delle PBSC, quando le prime cellule mature passano dal midollo al sangue periferico, si assiste ad una risalita dei globuli bianchi, dapprima un po' stentata e poi più evidente. In questo periodo, della durata di circa 10 giorni, il paziente è a rischio di **infezioni**. Anche germi "banali", innocui in condizioni normali, diventano pericolosi in questa fase di temporanea insufficienza midollare dovuta alla chemioterapia ad alto dosaggio. L'anemia e la carenza di piastrine vengono facilmente corrette tramite la trasfusione da donatori di sangue volontari accuratamente selezionati. Le misure attuate per prevenire le infezioni consistono in:

- Somministrazione di **antibiotici** profilattici contro i germi più comuni.
- Uso della **mascherina** per il paziente, di guanti sterili e mascherina per il personale che lo assiste.
- **Divieto di assumere cibi non preventivamente cotti** (ad esempio frutta fresca e verdure crude).
- **Divieto di frequentare luoghi affollati** (ad esempio autobus, cinema, teatro, ecc.).
- **Eventuale somministrazione di G-CSF**: come già accennato, questo farmaco stimola il midollo a produrre granulociti

ed accorcia di uno o due giorni il periodo di esposizione al rischio infettivo.

Nel caso in cui l'autotrapianto sia eseguito in Day Hospital, alla comparsa della febbre segue l'immediato ricovero del paziente: in reparto sarà possibile identificare il germe responsabile dell'infezione e somministrare gli antibiotici più adatti a combatterlo.

Un altro effetto della chemioterapia ad alte dosi è costituito dalla **mucosite**. Essa è dovuta alla perdita delle cellule che rivestono le mucose della bocca e dell'intestino; si manifesta prevalentemente con dolori alla bocca e difficoltà a deglutire che durano pochi giorni.

La terapia di condizionamento può infine causare danni di grado variabile, fortunatamente quasi sempre reversibili, ad organi vitali come reni, fegato, cuore e polmoni. Solo a volte il danno polmonare può essere irreversibile (fibrosi) e causare difficoltà respiratoria di grado variabile.

Qual è il decorso del dopo trapianto?

Nelle prime due settimane il paziente lamenta spesso nausea, vomito, stanchezza, fastidio in bocca e dolore alle ossa. Talvolta possono comparire febbre oppure danni renali, polmonari od epatici; questi, nel caso in cui il paziente sia seguito in Day Hospital, richiedono il pronto ricovero ed uno specifico trattamento. Può accadere che, ad un paziente dimesso dopo il trapianto eseguito da ricoverato, venga richiesto di soggiornare nelle vicinanze



del Centro ancora per una o più settimane, a seconda della velocità di recupero individuale.

In base allo schema di chemio/radioterapia ad alte dosi, alla presenza o meno di complicazioni e ai diversi protocolli adottati da ogni Centro, il paziente può tornare a casa dopo un periodo di 4-6 settimane. Di solito, pur variando molto da paziente a paziente, il tempo richiesto per un completo recupero dello stato di benessere generale non supera i tre mesi. Ovviamente, anche dopo il ritorno a casa, sono necessari ulteriori controlli e la loro frequenza varia con il momento evolutivo e con il tipo di malattia per cui è stato eseguito l'autotrapianto. La necessità di altri trattamenti farmacologici dopo il trapianto dipende dal tipo di malattia ed è spesso parte di specifici e complessi protocolli di trattamento in cui l'autotrapianto è soltanto una tappa intermedia; tali aspetti sono trattati negli opuscoli di questa collana dedicati alla singola malattia.

Quali sono le conseguenze a lungo termine?

Infertilità: il 90% dei pazienti sottoposti a trapianto diventa sterile; il desiderio sessuale e la funzione sessuale tornano comunque alla normalità. L'infertilità è più comune nei maschi; per questo motivo, se desiderano avere un figlio, vengono incoraggiati a considerare la possibilità di conservare lo sperma in una banca del seme, prima dell'inizio di qualsiasi terapia. Le femmine sottoposte a trapianto presentano un arresto dei cicli mestruali; mentre gran parte delle pazienti con meno di 25 anni può tornare ad avere cicli spontanei dopo due o più anni dal trapianto, quelle di età superiore vanno spesso incontro a menopausa precoce. Una terapia ormonale sostitutiva potrà evitare i sintomi della menopausa. Per le pazienti che lo desiderano, è pos-

sibile la conservazione di ovuli fecondati o non, prelevati prima dell'inizio di qualsiasi terapia. In ogni caso, prima di intraprendere una gravidanza dopo il trapianto è opportuno parlarne con il medico curante, perché potrebbe essere controindicata per ragioni di salute.

Cataratta: più frequente nei pazienti sottoposti anche a radioterapia, può insorgere da tre a sei anni dopo il trapianto. La correzione chirurgica restituisce in genere una normale capacità visiva.

Seconda neoplasia: sia per una predisposizione individuale, sia a causa dei farmaci chemioterapici e delle radiazioni, esiste la possibilità che si sviluppi una seconda neoplasia. Questo rischio è valutato intorno al 6-7% a 15 anni dal trapianto: fortunatamente si tratta molto spesso di neoplasie cutanee curabili, quindi senza impatto sulla sopravvivenza globale del paziente trapiantato.

Danni d'organo irreversibili: a parte la fibrosi polmonare di cui si è accennato, sono da considerarsi eccezionali.

È doveroso precisare che, nonostante i numerosi possibili effetti collaterali e complicazioni, la maggior parte dei pazienti va incontro soltanto ai disturbi meno seri e temporanei, quali la nausea, il vomito e la perdita dei capelli. L'aspettativa di una guarigione o comunque di una prolungata remissione, può aiutare il paziente a superare la sofferenza e lo sconforto che ne derivano.

C'è la possibilità che la malattia si ripresenti?

Bisogna ricordare che l'autotrapianto è una modalità terapeutica adottata in situazioni molto diverse fra loro: per alcune malattie ha una finalità eradicante, mentre per altre costituisce l'al-

ternativa ad un allotrapianto non eseguibile per limiti di età o per mancanza di donatore. Per molti linfomi, ad esempio, le percentuali di successo sono elevate, sovrapponibili a quelle dell'allotrapianto. La maggior parte dei pazienti affetti da mieloma, impossibilitati ad usufruire dell'allotrapianto a causa dell'età avanzata, trova nell'autotrapianto la miglior terapia oggi disponibile, anche se spesso non riesce ad eradicare completamente la malattia.

La risposta alla domanda è quindi la seguente: una ricaduta è sempre possibile ma poco frequente nei casi in cui l'autotrapianto costituisce la terapia di elezione, negli altri casi si assiste ad una prolungata remissione clinica ma meno frequentemente alla definitiva scomparsa dei segni laboratoristici, per cui la malattia può ripresentarsi dopo anni. L'argomento è comunque trattato più in dettaglio negli opuscoli dedicati alle singole malattie.

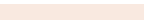


Per concludere

Negli ultimi vent'anni il trapianto di midollo è passato dal ruolo di ultimo e disperato esperimento a quello di terapia ben consolidata per trattamento e guarigione di numerose malattie ematologiche. L'esigenza di rendere ancora più sicuri ed efficaci entrambi i tipi di trapianto porta ad un rapido miglioramento tecnologico e all'introduzione di nuovi farmaci per la terapia di supporto e per la prevenzione delle complicazioni.



Una buona parte di ciò che il paziente ha letto in questo opuscolo potrà essere sorpassata fra qualche anno, ma non verrà meno lo scopo principale: fornire le basi per sollecitare e guidare le richieste di informazione che il paziente può e deve rivolgere al proprio medico curante.



Glossario

Anticorpo: gli anticorpi, chiamati anche immunoglobuline, sono prodotti dalle plasmacellule. Le plasmacellule sono linfociti B che, dopo il riconoscimento dell'antigene, vanno incontro ad una maturazione funzionale e si specializzano nella sintesi e secrezione di un anticorpo specifico. Gli anticorpi si trovano nel plasma ed hanno la funzione di legarsi a virus, batteri ed altre sostanze estranee, favorendone l'eliminazione da parte dei granulociti e dei monociti.

Antigeni: si definisce antigene qualsiasi sostanza in grado di stimolare una adeguata risposta immunitaria e cioè la produzione di uno specifico anticorpo.

Cromosoma: i cromosomi sono contenuti nel nucleo di tutte le cellule. Essi hanno la forma di bastoncini di varia lunghezza e contengono DNA e particolari proteine chiamate "istoni". Essi sono presenti in numero costante e caratteristico per ogni specie, animale o vegetale. L'Uomo possiede 22 coppie di cromosomi (definiti con i numeri arabi da 1 a 22) più una coppia di cromosomi, chiamati "sessuali", diversi fra loro nel maschio (X, Y) e uguali nella femmina (X, X). I cromosomi contengono il patrimonio genetico dell'individuo e sono presenti in coppia, essendo ereditati uno dal padre e uno dalla madre.

Emocromo: è l'esame di laboratorio che fornisce il conteggio delle cellule del sangue. Più precisamente, sono misurati il numero dei globuli rossi, dei globuli bianchi, delle piastrine e la quantità di emoglobina contenuti in un determinato volume di sangue. La formula leucocitaria, che è parte integrante dell'emocromo, fornisce il rapporto percentuale fra i principali tipi di globuli bianchi. Riportiamo di seguito i valori normali di questi conteggi:

Globuli rossi (milioni/ μ L):	<i>femmine</i> 4-5,5 <i>maschi</i> 4,5-6
Emoglobina (gr/dL):	<i>femmine</i> 12-15 <i>maschi</i> 13-16
Globuli bianchi (migliaia/ μ L):	4-10
Piastrine (migliaia/ μ L):	150-400
Granulociti neutrofili (% leucociti):	40-75
Granulociti eosinofili (% leucociti):	2-5
Granulociti basofili (% leucociti):	0-2
Monociti (% leucociti):	5-15
Linfociti (% leucociti):	15-40

Emopoiesi: è il processo che porta alla formazione delle cellule del sangue a partire dalla cellula staminale pluripotente. Tale processo si realizza attraverso la proliferazione e la differenziazione dei progenitori all'interno del midollo rosso o "emoipoietico", che significa appunto "produttore di sangue".

Gene: segmento di DNA che contiene l'informazione in codice per la sintesi di una proteina. Come i cromosomi, anche i geni esistono in due copie, una si trova nel cromosoma di origine materna ed una nel cromosoma di origine paterna. Il DNA (Acido Deossiribonucleico) è la sostanza, presente nel

nucleo di ogni cellula dell'organismo, che contiene l'informazione genetica per tutte le sue funzioni. La struttura e l'attività di tutte le cellule dipendono dalla funzione integrata di un numero enorme di proteine diverse.

Le proteine sono lunghe catene di aminoacidi legati fra loro. Ci sono solo 21 aminoacidi diversi ma la loro combinazione è in grado di produrre tutte le proteine del nostro corpo.

Il DNA è costituito da sole quattro molecole diverse, dette "nucleotidi", che sono legate fra loro in varie combinazioni per formare lunghissime catene.

La combinazione di tre nucleotidi costituisce il codice per un determinato aminoacido ed ogni aminoacido è codificato da una diversa tripletta di nucleotidi.

Granulociti: insieme ai linfociti e ai monociti, costituiscono i globuli bianchi. A loro volta, i granulociti si distinguono in tre varietà: neutrofili, basofili ed eosinofili. I neutrofili sono i più importanti per la difesa dell'organismo contro le infezioni (vedere la voce "leucociti").

Ittero: colorazione giallastra della cute dovuta ad un aumento della bilirubina nel sangue. La bilirubina è un pigmento che deriva dalla distruzione dei globuli rossi; il suo aumento nel sangue può essere causato da un'incapacità del fegato ad eliminarla attraverso la bile, oppure da un'eccessiva distruzione dei globuli rossi.

Leucociti: sinonimo di globuli bianchi. Insieme ai globuli rossi e alle piastrine costituiscono le cellule del sangue. Dal punto di vista funzionale, i leucociti possono essere suddivisi in due gruppi:

- **granulociti e monociti:** hanno la funzione di “spazzini” dell’organismo, per la capacità di inglobare e digerire al loro interno gli agenti infettivi, soprattutto batteri e funghi. Ci sono tre tipi di granulociti: i neutrofilo, che sono i più numerosi ed importanti, gli eosinofili e i basofili.
- **linfociti:** responsabili della specificità della risposta immunitaria contro un determinato agente infettivo, hanno anche il compito di riconoscere ed uccidere le cellule infette da virus. I linfociti sono suddivisi in tre tipi, in base alla loro diversa specializzazione: linfociti T, linfociti B e linfociti NK (Natural Killer).

Mucose: sono costituite dallo strato di cellule che riveste le pareti di orifizi e canali che mettono in comunicazione gli organi interni con l’ambiente esterno. Per esempio, nell’apparato digerente le mucose rivestono la bocca, l’esofago, lo stomaco e l’intestino. Le mucose integre costituiscono un’importante barriera fra l’ambiente esterno e il nostro organismo. Le cellule che costituiscono le mucose hanno una vita piuttosto breve e subiscono un continuo ricambio grazie all’intensa attività proliferativa di particolari cellule staminali. La chemioterapia è causa di un blocco temporaneo di questo ricambio e le superfici mucose diventano una porta aperta per i germi. Questi germi sono responsabili dei sintomi della mucosite ma possono anche passare facilmente nel sangue e causare infezioni generalizzate.

Salassi: sono dei prelievi di sangue piuttosto consistenti (400-500 millilitri) del tutto simili a quelli effettuati ai donatori volontari. Il sangue viene raccolto in una sacca di plastica sterile e conservato in frigorifero fino al momento della trasfusione.

Self e non-self: la capacità di riconoscere ciò che appartiene al proprio organismo (self) da ciò che è estraneo (non-self) è fondamentale per il corretto funzionamento del nostro sistema immunitario. Durante la vita fetale, nel timo si formano, in modo del tutto casuale, miliardi di linfociti T diversi, ognuno potenzialmente in grado di riconoscere uno specifico antigene, self o non-self. I linfociti T interagiscono, attraverso l'intervento delle proteine HLA, con particolari cellule che presentano loro tutti gli antigeni propri dell'organismo. Il risultato di quest'interazione è la morte di tutti i linfociti T che riconoscono antigeni self. Sopravvivono solo quei linfociti potenzialmente in grado di interagire con svariati milioni di antigeni non-self che l'individuo potrà incontrare dopo la nascita.



Stampato a cura dell'Associazione Nuovi Traguardi • Maggio 2001