

# TRAPIANTO DI MIDOLLO OSSEO NELLE MALATTIE AUTOIMMUNI

## Le malattie autoimmuni (AD)

Sono un gruppo di malattie accomunate da una alterata reattività del sistema immunitario che reagisce contro il proprio organismo. Il decorso clinico è generalmente di tipo cronico e molto variabile in relazione agli organi interessati e all'evoluzione clinica.

L'immunosoppressione (soppressione del sistema immunitario) è la terapia convenzionale a cui rispondono bene la maggior parte dei pazienti che presenta un quadro relativamente benigno, mentre forme più aggressive della malattia sono scarsamente controllate da successive linee di terapia.

E' da ricordare come al danno d'organo, proprio della malattia, si associa frequentemente quello derivato dagli effetti collaterali della terapia immunosoppressiva somministrata continuativamente.

## Il trapianto di cellule staminali nelle malattie autoimmuni

Il trapianto di midollo osseo è una procedura comunemente impiegata per il trattamento di gravi malattie del sangue, quali le leucemie e i linfomi.

Secondo i dati del Registro della Società Europea per il Trapianto di Midollo vengono effettuate ogni anno circa 20.000 procedure in Europa, per un totale di oltre 250.000 trapianti praticati dalla fine degli anni 70 ad oggi.

L'efficacia del trapianto nella malattia autoimmune è stata osservata sia nel modello sperimentale sia nei pazienti che effettuavano un trapianto per una malattia ematologica ed erano affetti anche da una malattia autoimmune.

I dati riportati in letteratura mostrano che **il trapianto è in grado di fornire una risposta clinica nella maggior parte dei pazienti affetti da malattie autoimmuni resistenti ai trattamenti convenzionali**; la durata della risposta è variabile soprattutto in funzione della diagnosi.

Il trapianto si conferma comunque come un'utile opzione terapeutica in pazienti con forme a cattiva prognosi. Il ruolo del trapianto deve essere consolidato mediante trial prospettici attualmente in fase di realizzazione o di pianificazione. La Società Europea Trapianti di Midollo ha recentemente emesso delle linee-guida per l'impiego del trapianto nelle malattie autoimmuni (nota 2).

## La casistica

Ad oggi in Europa sono stati effettuati circa 1500 trapianti per malattie autoimmuni, soprattutto per malattie neurologiche (sclerosi multipla), reumatologiche (sclerodermia e lupus) e gastroenterologiche (morbo di Crohn). Nella maggior parte dei casi sono state utilizzate le stesse cellule staminali del paziente (trapianto autologo), più raramente quelle di un donatore sano (trapianto allogenico) (nota 1).

Una serie di dati dimostra come il sistema immunitario si rigenera estesamente dopo il trapianto, correggendo le alterazioni che avevano comportato l'insorgenza della malattia autoimmune ("reset" del sistema immunitario) (nota3).

Dopo il trapianto la maggior parte dei pazienti ottiene una stabilizzazione della malattia, e può sospendere i trattamenti immunosoppressivi.

La possibilità di una recidiva è variabile a seconda della malattia e della tecnica

# TRAPIANTO DI MIDOLLO OSSEO NELLE MALATTIE AUTOIMMUNI

trapiantologica impiegata. In linea di massima, le maggiori probabilità di successo si ottengono nelle fasi precoci di malattia e nei pazienti in età giovanile. Nelle fasi più avanzate si ha una riduzione dell'efficacia ed un aumento della tossicità legata alla procedura.

In un'analisi retrospettiva della Società Europea Trapianti effettuata su 900 pazienti, la mortalità legata al trapianto era legata principalmente alla diagnosi (alcune malattie comportano un danno sull'organismo che aumenta la tossicità legata alla procedura) e all'esperienza del centro, verosimilmente per una maggiore dimestichezza del personale ed una migliore selezione dei pazienti idonei (nota 1). Ne consegue che quest'ultima deve essere effettuata da personale esperto e in armonia con le linee guida delle società scientifiche internazionali e le Leggi in vigore, al fine di garantire a ogni paziente una proposta terapeutica in cui sono adeguatamente valutati i rischi e i benefici.

Altrettanto importante è la corretta informazione del paziente, che deve avere la possibilità di accedere a tutte le informazioni a lui necessarie per firmare un consenso approvato dal Comitato Etico locale.

## La tecnica del trapianto

Il trapianto autologo consiste essenzialmente di 3 fasi:

**1) Fase di mobilizzazione:** le cellule staminali dal midollo osseo vengono richiamate nel sangue mediante l'associazione di chemioterapici e ormoni che regolano la produzione delle cellule del sangue. Al termine di questa fase le cellule staminali vengono raccolte con una procedura di circolazione extracorporea, sottoposte a rigorosi controlli biologici e infine congelate a  $-196^{\circ}\text{C}$ .

**2) Terapia di condizionamento:** vengono nuovamente somministrati farmaci chemioterapici per azzerare il midollo osseo e il sistema immunitario.

**3) Trapianto:** subito dopo la terapia di condizionamento, le cellule staminali del paziente vengono scongelate e reinfuse per via endovenosa, come una normale trasfusione. Le cellule tornano nel midollo osseo e lo ricostituiscono in circa due settimane dal trapianto; in questo intervallo il paziente deve rimanere in un ambiente protetto per prevenire le complicanze dell'immunosoppressione, ed essere assistito da personale specializzato.

Il paziente può essere dimesso quando i valori delle cellule nel sangue sono tornati normali.

## Il programma di trapianto per malattie autoimmuni a Careggi

L'attività di trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche nelle malattie autoimmuni severe è iniziata a Careggi nel 1998, grazie alla creazione di un network interdisciplinare di specialisti (neurologi, reumatologi, gastroenterologi) che si integravano con gli ematologi nell'attuazione del programma.

Nell'arco dei successivi 15 anni il nostro Centro ha raggiunto una considerevole visibilità sia per volume di attività (secondo i dati dell'EBMT, aggiornati al gennaio 2014, il centro di Careggi è il primo centro europeo come numero di trapianti effettuati), che per numero di pubblicazioni su riviste scientifiche (note 3, 7).

L'attività del Centro è ben integrata nelle società scientifiche europea ed americana per il trapianto di midollo, collaborando e coordinando iniziative di livello internazionale (note 2, 8, 9).

# TRAPIANTO DI MIDOLLO OSSEO NELLE MALATTIE AUTOIMMUNI

La malattia più frequentemente trattata è la sclerosi multipla, seguita dalla sclerodermia. Le peculiarità cliniche delle malattie autoimmuni richiedono lo sviluppo di competenze specifiche sia sul versante medico che su quello infermieristico; queste ultime rappresentano un valore aggiunto del Centro, in considerazione delle particolari necessità assistenziali di questi pazienti.

## Modalità di accesso al programma di trapianto

### 1) Proposta di Trapianto

La proposta di inclusione nel programma trapianti viene valutata da un team formato da un ematologo del Centro Trapianti di Midollo Osseo presso la SOD Ematologia ed uno specialista della malattia per la quale viene proposto il trapianto.

La valutazione viene effettuata sulla base della documentazione inviata dal paziente al punto di contatto [bmtms-firenze@dmsc.unifi.it](mailto:bmtms-firenze@dmsc.unifi.it)

La proposta può essere anche inviata dallo specialista di riferimento del paziente. Il team può chiedere un eventuale supplemento di documentazione per una migliore valutazione dell'indicazione e della fattibilità del trapianto.

In alcuni casi può essere richiesta una documentazione specifica quale, ad esempio, i CD della Risonanza Magnetica.

I pazienti valutati come candidabili, vengono invitati ad una visita presso il Centro Trapianti (visita collegiale).

Nel caso di pazienti residenti in aree particolarmente lontane, la valutazione può essere effettuata sulla base della sola documentazione clinica, se esauriente, e di una video-conferenza. Gli esami da effettuare possono variare sulla base della patologia del paziente e vengono comunicati al paziente a mezzo email.

### 2) Visita Collegiale

La visita Collegiale prevede la presenza del medico specialista della malattia per la quale viene proposto il trapianto (Neurologo, Reumatologo, Gastroenterologo), del medico specialista ematologo e della trial nurse del progetto.

Durante la visita di screening viene collegialmente valutata l'indicazione al trapianto di cellule staminali ematopoietiche per il paziente in esame.

Se il paziente risulta idoneo alla procedura la trial nurse richiede gli eventuali esami necessari al completamento delle screening ed effettua il controllo degli accessi venosi.

In accordo con il paziente viene elaborato un programma di massima per le procedure di mobilizzazione e trapianto.

Il paziente viene contattato per confermare le date della procedure e nel frattempo deve inviare eventuali ulteriori esami per email o fax al punto di contatto.

### 3) Visita di Revisione

La visita di Revisione viene effettuata dallo specialista del Centro Trapianti e dalla trial nurse e consiste:

- un ultimo controllo clinico prima del ricovero per la chemioterapia di mobilizzazione
- biopsia osteo-midollare
- rivalutazione del quadro generale del paziente, degli esami ematochimici e strumentali e le eventuali altre visite specialistiche svolte nella fase di screening

La visita di revisione viene normalmente effettuata due settimane prima del ricovero per

# TRAPIANTO DI MIDOLLO OSSEO NELLE MALATTIE AUTOIMMUNI

la mobilitazione; nel caso di pazienti residenti in aree particolarmente lontane, l'intervallo tra visita di revisione e terapia di mobilitazione sarà abbreviato.

## Publicazioni

1. Farge D, Labopin M, Tyndall A, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases: an observational study on 12 years' experience from the European Group for Blood and Marrow Transplantation Working Party on Autoimmune Diseases. *Haematologica* 2010;95:284-92.
2. Snowden JA, Saccardi R, Allez M, et al. Haematopoietic SCT in severe autoimmune diseases: updated guidelines of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2012;47:770-90.
3. Pfender N, Saccardi R, Martin R. Autologous hematopoietic stem cell transplantation as a treatment option for aggressive multiple sclerosis. *Curr Treat Options Neurol* 2013;15:270-80.
4. Saccardi R, Di Gioia M, Bosi A. Haematopoietic stem cell transplantation for autoimmune disorders. *Curr Opin Hematol* 2008;15:594-600.
5. Saccardi R, Kozak T, Bocelli-Tyndall C, et al. Autologous stem cell transplantation for progressive multiple sclerosis: update of the European Group for Blood and Marrow Transplantation autoimmune diseases working party database. *Mult Scler* 2006;12:814-23.
6. Mancardi G, Saccardi R. Autologous haematopoietic stem-cell transplantation in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2008;7:626-36.
7. Saccardi R, Mancardi GL, Solari A, et al. Autologous HSCT for severe progressive multiple sclerosis in a multicenter trial: impact on disease activity and quality of life. *Blood* 2005;105:2601-7.
8. Saccardi R, Freedman MS, Sormani MP, et al. A prospective, randomized, controlled trial of autologous haematopoietic stem cell transplantation for aggressive multiple sclerosis: a position paper. *Mult Scler* 2012;18:825-34.
9. Pasquini MC, Griffith LM, Arnold DL, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis: collaboration of the CIBMTR and EBMT to facilitate international clinical studies. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16:1076-83.