



F. Locatelli  
F. Moretta  
A. Tolva  
F. Introzzi  
P. Merli

Oncoematologia Pediatrica,  
Università di Pavia,  
Fondazione IRCCS Policlinico  
San Matteo, Pavia

Prof. Franco Locatelli,  
Oncoematologia Pediatrica,  
Fondazione IRCCS Policlinico  
San Matteo, Università di  
Pavia, P.le Golgi, 2, I-27100  
Pavia, Italy.  
Tel: +39-0382-502607  
Fax: +39-0382-501251  
E-mail: f.locatelli@smatteo.pv.it

## Il trapianto di cellule staminali emopoietiche nei pazienti affetti da thalassemia major

A B S T R A C T

Il trapianto di cellule staminali emopoietiche (TCSE) rappresenta ancora oggi l'unica terapia potenzialmente curativa per i pazienti affetti da talassemia major.<sup>1</sup> Dalla sua prima applicazione, realizzatasi con successo nel dicembre del 1981 a Seattle su un paziente pediatrico italiano,<sup>2</sup> centinaia di procedure trapiantologiche sono state realizzate, impiegando come donatore principalmente un familiare HLA compatibile.<sup>1,3</sup> Attraverso il TCSE, una larga maggioranza di pazienti affetti da talassemia major hanno ottenuto l'indipendenza trasfusionale e la possibilità di ridurre il sovraccarico di ferro accumulatisi con le trasfusioni eritrocitarie, attraverso l'impiego regolare di procedure flebotomiche, usualmente intraprese a partire dai 3 mesi post-trapianto in presenza di valori di emoglobina superiori ai 10 gr/dL.

Fin dai primi anni dall'uso del TCSE, è diventato evidente che i risultati ottenibili attraverso il trattamento trapiantologico erano migliori nei soggetti pediatrici rispetto ai pazienti adulti.<sup>3-6</sup> All'interno della popolazione pediatrica è, altresì, stato

possibile identificare fattori prognosticamente rilevanti in grado di predire il rischio di complicanze associate al TCSE e la possibilità di beneficiare del medesimo. Più in dettaglio, la regolarità o meno della terapia ferrochelante, l'assenza o la presenza di epatomegalia, così come di fibrosi portale alla valutazione istologica della biopsia epatica, hanno consentito di stratificare i pazienti pediatrici in tre differenti classi di rischio, la prima delle quali prevede la presenza di tutti e 3 i parametri prognosticamente favorevoli e la terza identifica il gruppo con caratteristiche pre-trapianto predittive di peggior andamento.<sup>1,4</sup> Numerosi studi hanno consentito di identificare una possibilità di sopravvivenza libera da malattia quantificabile nell'ordine dell'85-90% per i pazienti appartenenti alla prima classe di rischio, dell'80% per i pazienti attribuibili alla seconda classe di rischio e del 65-70% per i pazienti assegnabili alla terza classe di rischio, così come per i pazienti adulti. Di converso, il rischio di mortalità trapianto-correlata aumenta progressivamente dalla prima alla terza

classe di rischio e nei soggetti adulti.<sup>1,3-7</sup>

Per tanti anni, il regime di condizionamento pre-trapianto nei soggetti affetti da talassemia major si è basato sulla combinazione di busulfano e ciclofosfamide. Recenti studi indicano la possibilità di utilizzare farmaci quali la fludarabina e il thiotepa invece della ciclofosfamide per ridurre il rischio di tossicità peri-trapiantologica e la conseguente morbilità/mortalità correlata.<sup>8,9</sup> Il treosulfano, farmaco di ancor più recente introduzione, si propone come valida alternativa all'uso del busulfano e potrebbe permettere il risparmio della fertilità dei pazienti sottoposti a TCSE per anni fortemente compromessa dall'uso del busulfano medesimo.<sup>10</sup>

Peculiarità biologica e immunologica del TCSE nei pazienti affetti da talassemia major è la possibilità che, in una proporzione di pazienti quantificabile nell'ordine del 10-15%, si instauri una condizione di chimerismo misto stabile e persistente nel tempo, in cui percentuali di emopoiesi del donatore non superiori al 20-30% permettono di ottenere una indipendenza trasfusionale dei pazienti trapiantati.<sup>11</sup> Il *setting* dei pazienti che mostrano un chimerismo misto stabile, rappresenta un formidabile campo di studio per la comprensione dei meccanismi alla base della tolleranza rispetto ad alloantigeni. Un'elucidazione di questi meccanismi potrebbe offrire rilevanti informazioni eventualmente applicabili anche all'ambito della trapiantologia di organo solido.

Per molti anni l'applicazione del TCSE è stata condizionata dalla necessità per il paziente di possedere un donatore familiare HLA-compatibile, evenienza che si verifica solamente nel 25-30% dei casi. La creazione dei registri dei donatori volontari di midollo osseo ha permesso di offrire a un'altra significativa quota di pazienti la possibilità di avere accesso alla procedura trapiantologica.

In particolare, è oggi stimabile che un donatore non consanguineo, identico a livello allelico per i loci A, B, C e DRB1 del sistema HLA, sia oggi identificabile per circa il 35-40% dei pazienti che attivano la ricerca sui vari registri internazionali dei donatori volontari di cellule staminali emopoietiche.<sup>8</sup> L'impiego di metodiche di tipizzazione ad alta risoluzione per i loci di prima e seconda classe del sistema HLA, così come l'adozione di stringenti criteri di istocompatibilità nella coppia donatore ricevente, hanno permesso di ottenere risultati in termini di guarigione del tutto sovrapponibili a quelli riportati grazie all'impiego di un donatore familiare HLA-compatibile.<sup>8,12</sup> Il tempo medio che intercorre tra l'inizio della ricerca e la realizzazione di un trapianto da donatore non consanguineo è quantificabile nell'ordine di 3-4 mesi e deve essere sottolineato come è fondamentale impiegare cellule staminali midollari invece che provenienti, dopo procedura di mobilitazione, dal sangue periferico, per ridurre il rischio di sviluppare malattia del trapianto contro l'ospite (*graft versus host disease, GVHD*) nella sua forma acuta o cronica. Un'identità allelica a livello del locus DP del sistema HLA o la presenza di disparità immunologicamente permissive, si sono dimostrate in grado di ridurre il rischio di rigetto del trapianto rispetto a quanto si osserva nelle coppie donatore/ricevente in cui le eventuali disparità alleliche non siano immunologicamente permissive.<sup>12</sup>

In anni recenti, il trapianto di progenitori emopoietici ottenuti dal sangue placentare ha rappresentato una valida alternativa rispetto all'uso del midollo osseo come sorgente di cellule staminali anche nei soggetti talassemici.<sup>9</sup> In particolare, la ridotta capacità alloreattività dei linfociti presenti nel sangue cordonale si associa ad una riduzione del

rischio di GVHD acuta o cronica. La riduzione del rischio di complicanze immunologiche post-trapianto, si è tradotta in un significativo abbattimento della mortalità trapianto correlata.<sup>9</sup> Alla luce dei risultati sopra menzionati, vi è ormai largo consenso nel suggerire la raccolta di sangue placentare per tutte le famiglie in cui vi sia un figlio affetto da talassemia major e una gravidanza di feto normale o portatore di *trait* talassemico. In una prospettiva di *counselling* genetico, non può essere sottaciuta la possibilità, che la medicina moderna attualmente offre, di ottenere mediante fecondazione *in vitro* e selezione genetica pre-impianto, degli embrioni sani e HLA-compatibili da cui sia possibile ottenere cellule staminali emopoietiche cordonali al momento della nascita.<sup>13,14</sup> Va, tuttavia, sottolineato che questa procedura non è legalmente realizzabile nel nostro Paese. Ad oggi non sono disponibili dati relativi ad un uso di sangue cordonale da donatore non consanguineo per la realizzazione di TCSE nei pazienti affetti da talassemia major.

Infine, deve essere ricordato che procedure di trapianto nei pazienti talassemici precedute da regimi di condizionamento ad intensità ridotta, non si sono dimostrate essere associate a significative probabilità di successo essendo al contrario gravate da un elevato rischio di mancato attecchimento dell'emopoiesi del donatore.<sup>1,15</sup>

---

## Bibliografia

1. Locatelli F. Reduced-intensity regimens in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for hemoglobinopathies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006;398-401.
2. Thomas ED, Buckner CD, Sanders JE, et al. Marrow transplantation for thalassemia. *Lancet* 1982; 2:227-229.
3. Lucarelli G, Galimberti M, Polchi P, et al. Bone marrow transplantation in patients with thalassemia. *N Engl J Med* 1990; 322: 417-421.
4. Giardini C, Lucarelli G. Bone marrow transplantation for beta-thalassemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 1999;13:1059-1064.
5. Lucarelli G, Galimberti M, Polchi P, et al. Marrow transplantation in patients with thalassemia responsive to iron chelation therapy. *N Engl J Med* 1993;329:840-844.
6. Lucarelli G, Clift R, Galimberti M, et al. Marrow transplantation for patients with thalassemia: results in Class 3 patients. *Blood* 1996; 87:2082-2088.
7. Lucarelli G, Galimberti M, Giardini C, et al. Bone marrow transplantation in thalassemia. The experience of Pesaro. *Ann N Y Acad Sci* 1998;850:270-275.
8. La Nasa G, Giardini G, Argioli F, et al. Unrelated donor bone marrow transplantation for thalassemia: the effect of extended haplotypes. *Blood* 2002;99:4350-4356.
9. Locatelli F, Rocha V, Reed W, et al. for the Eurocord Transplant Group CBT. Related umbilical cord blood transplantation in patients with thalassemia and sickle cell disease *Blood* 2003;101:2137-2143.
10. Ploemacher RE, Johnson KW, Rombouts EJC, et al. Addition of treosulfan to a non-myeloablative conditioning regimen results in enhanced chimerism and immunologic tolerance in an experimental allogeneic bone marrow transplant model. *Biol Blood Marrow Transplant* 2004;10:236-245.
11. Andreani M, Manna M, Lucarelli G, et al. Persistence of mixed chimerism in patients transplanted for the treatment of thalassemia. *Blood* 1996; 87:3494-3499.
12. Fleischauer K, Locatelli F, Zecca M, et al. Graft rejection after unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation for thalassemia is associated with non-permissive HLA-DPB1 disparity in host-versus-graft direction. *Blood* 2006;107:2984-2992.
13. Locatelli F, De Stefano P. Innovative approaches to haematopoietic stem cell transplantation for patients with thalassemia. *Haematologica* 2005;90:1592-1594.

*F. Locatelli et al.*

14. Burgio GR, Gluckman E, Locatelli F. Ethical reappraisal of 15 years of cord blood transplantation. *Lancet* 2003;361:250-252.
15. Iannone R, Casella JF, Fuchs EJ, et al. Results of minimally toxic non-myeloablative transplantation in patients with sickle cell anemia and  $\beta$ -thalassemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003;9:519-528.