

D. Baronciani
 C. Depau
 M. Pettinau
 F. Zaccheddu
 F. Pilo
 C. Targhetta
 C. Cogoni
 E. Angelucci

Struttura Complessa di
 Ematologia, Centro Trapianto
 di Cellule Staminali
 Emopoietiche, Ospedale
 Oncologico di riferimento
 regionale "Armando
 Businco", Cagliari, Italy

La mucosite orale



Introduzione

La mucosite è una complicanza che colpisce approssimativamente il 35-40% dei pazienti che ricevono chemio-radioterapia,¹ ma la sua frequenza può essere più alta nei pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali emopoietiche.

La mucosite è il risultato degli effetti sistemici degli agenti citotossici chemioterapici e degli effetti locali delle radiazioni sulla mucosa orale. L'infiammazione della bocca si manifesta inizialmente con eritema della mucosa e sensazione di bruciore e successivamente con comparsa di ulcerazioni. Soggettivamente i pazienti lamentano dolore anche molto severo, incapacità ad alimentarsi, bere, deglutire ed anche parlare. In casi estremi e fortunatamente rari la severa ostruzione a livello faringeo, causata dall'edema e dalla formazione di "pseudomembrane infiammatorie", può richiedere una tracheotomia d'urgenza. Il danno mucoso si può estendere dal cavo orale al faringe e all'intero tratto gastro-intestinale. Inoltre la rottura della barriera mucosa dovuta alle ulcerazioni è un fattore di rischio per infezioni secondarie (batteriche, fungine e virali) che, nel paziente neutropenico come quello ematologico o sottoposto a trapianto di cellule staminali emopoietiche, possono diven-

tare sistemiche e mettere a rischio la vita.²

Etiologia e fattori di rischio

Numerosi fattori influenzano l'estensione e la severità della mucosite; farmaci utilizzati, dosi, modalità, via e frequenza di somministrazione, tollerabilità individuale.³

Agenti chemioterapici DNA ciclo-specifici (come bleomicina, cisplatino, 5FU, metotrexate) sono più stomatotossici di quelli non fase specifici.⁴ Inoltre certi farmaci che vengono secreti nella saliva (metotrexate, etoposide) aumentano in tal modo la loro tossicità sulle mucose. Tra i farmaci quelli più frequentemente associati a mucosite sono: citosina arabinoside, doxorubicina, etoposide, 5FU, metotrexate.

Anche la *Total Body Irradiation* (TBI) nei regimi di condizionamento pre-trapianto è considerata fattore di rischio.

La presenza di patologie preesistenti del cavo orale sembra aumentare il rischio di mucosite indotta da chemioterapia. Condizioni dentali come malattia periodontale, carie, scarsa igiene orale sono associate ad un aumentato rischio di stomato-tossicità. Trattamenti radianti su capo e collo inducono un aumentato rischio di mucosite alterando

direttamente la mucosa orale e altre strutture come le ghiandole salivari e l'osso.

Altri fattori legati al paziente sono età (i pazienti giovani sembrano essere a più alto rischio per l'elevata proliferazione dell'epitelio), decadimento delle condizioni generali, patologia di base, conta dei neutrofili, utilizzo dei fattori di crescita.⁵

Patobiologia

Il meccanismo patobiologico alla base del danno della mucosa orale è complesso. Sono stati individuati alcuni stadi per riassumerlo:

1) Inizio: la chemio-radio terapia danneggia il DNA, sia con meccanismo diretto che attraverso la formazione di ROS (reactive oxygen species).

2) Produzione di segnali di messaggio: il danno iniziale attiva la trascrizione di un fattore nucleare κ -B che induce la produzione di proteine biologicamente attive fra cui le citochine proinfiammatorie.

3) Amplificazione del segnale: le citochine pro-infiammatorie si accumulano e danneggiano i tessuti direttamente e indirettamente. Questa fase precede la mucosite clinica.

4) Ulcerazione: perdita della integrità mucosa con comparsa di lesioni clinicamente dolenti e possibilità di colonizzazione batterica.

5) Guarigione: la cicatrizzazione inizia quando l'insulto è superato e (nel paziente ematologico) quando si risolve la neutropenia.

Manifestazioni cliniche

Clinicamente la mucosite è molto eterogenea: da un lieve bruciore del cavo orale ad un dolore severo, urente, che impedisce qualsiasi introduzione di cibo e bevande, ed anche la capacità di parlare.

Le forme severe, pseudomembranose, sono a rischio d'infezioni secondarie anche gravi. La relazione fra mucosite e sepsi batteriche è stata anche riportata in letteratura in pazienti sottoposti a trapianto autologo.⁶

Nei casi più severi i pazienti necessitano di Nutrizione Parenterale Totale (NPT) e di terapia analgesica con oppiacei.

La severità della mucosite è stata valutata con vari sistemi di *grading* che considerano sia dati oggettivi che soggettivi: WHO criteria, National Cancer Institute Common Toxicity Criteria, University of Nebraska Oral Assessment Score.⁷

Trattamenti preventivi

Visto l'importante impatto che la mucosite orale può avere per il paziente, è fondamentale cercare di prevenirla con ogni mezzo; attualmente numerosi interventi sono disponibili, ma nessuno di loro è stato validato in modo definitivo. I diversi trattamenti preventivi utilizzati possono essere categorizzati nei seguenti modi.

Protocolli di cura orale preventiva

Un'accurata visita del cavo orale è importante prima di qualsiasi trattamento chemioterapico. Sebbene i dati disponibili siano limitati sembra che una cura profilattica orale preventiva diminuisca l'incidenza delle complicanze orali della chemioterapia. Questi trattamenti includono sia le tipiche cure dentali per eliminare le carie e le patologie gengivali, sia la minuziosa pulizia della cavità orale nonché estrazioni dentarie se necessario.

Interventi che riducono la tossicità sulle mucose dei farmaci chemioterapici

Gli interventi usati per minimizzare la tossicità sulla mucosa includono la crioterapia e

gli sciacqui del cavo orale con varie sostanze (allopurinolo, benzidamide idrocloridrato, corticosteroidi, camomilla ecc).⁸

La crioterapia consiste nel raffreddamento rapido del cavo orale usando cubetti di ghiaccio durante l'infusione dei farmaci citotossici (in particolare quelli a breve emivita come il 5FU); la vasocostrizione locale indotta riduce il flusso sanguigno limitando la quantità di farmaco che raggiunge le membrane mucose e quindi l'attività citotossica.⁹

Agenti immunomodulanti

Fattori stimolanti le colonie di granulociti macrofagi (GM-CSF) e fattori stimolanti le colonie di granulociti (G-CSF) sono citochine che stimolano l'emopoiesi e modulano le funzioni dei leucociti. Benché non siano stati dimostrati effetti benefici usando sciacqui contenenti GM-CSF, i risultati di un altro studio dimostravano una ridotta incidenza e severità della mucosite utilizzando G-CSF.

Anche la somministrazione di Immunoglobuline umane, conferendo immunità passiva, può ridurre la severità della mucosità.

Antisetici topici

La lidocaina viscosa e la xilocaina per gli sciacqui buccali sono raccomandate per i pazienti il cui dolore da mucosite è molto severo, ma non ci sono evidenze che ne supportino l'uso di routine.

Antisetici

Una vasta gamma di soluzioni antisetiche è variamente utilizzata: Clorexidina, Iodio povidone, Acqua ossigenata (Perossido d'idrogeno).

Sembra comunque che la cura sistematica del cavo orale sia più importante dello specifico agente utilizzato per risciacquare la bocca.

Antibatterici, antimicotici, antivirali

Molti protocolli di cura orale includono l'uti-

lizzo di una profilassi antibatterica, antimicotica e antivirale. Gli agenti più utilizzati a questo scopo sono clotrimazolo, nistatina e acyclovir.

Barriera della mucosa

Alcuni agenti sono utilizzati per fungere da barriera per la mucosa; tra questi il sucralfato che non essendo assorbito, si lega elettrostaticamente alle ulcere gastriche agendo come barriera alle sostanze irritanti. Il suo utilizzo nella mucosite orale deve però essere convalidato.

Citoprotettori

Betacarotene (provitamina A), vitamina E, pentossifillina hanno proprietà citoprotettive e sono stati utilizzati nei pazienti neoplastici per migliorare la mucosite.

Stimolanti delle mucose

Alcune sostanze in grado di promuovere la proliferazione delle cellule epiteliali sono state valutate per il trattamento delle mucositi. Fra queste il Palifermin, un fattore di crescita ricombinante dei cheratinociti che stimola la proliferazione e la differenziazione delle cellule epiteliali, incluse quelle del tratto gastrointestinale. L'efficacia del palifermin endovenosa come profilassi della mucosite è stata dimostrata inizialmente in un trial multicentrico a doppio cieco in cui 212 pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali emopoietiche per patologie ematologiche maligne erano assegnati a ricevere o palifermin o placebo. Il gruppo di pazienti riceventi palifermin mostrò una riduzione significativa dell'incidenza della mucosite severa e della sua durata.¹⁰ Poiché il palifermin ha dimostrato di ridurre l'incidenza di mucositi anche in altri trial, linee guide di pratica clinica suggeriscono il suo utilizzo in pazienti ematologici che ricevono alte dosi di chemioterapia.¹¹

Anche la Terapia con Laser a bassa energia (helium neon laser) induce la proliferazione delle cellule della mucosa, riducendo la severità della mucosite in pazienti sottoposti a regimi di condizionamento pre-trapianto.¹² Nonostante questo trattamento sia citato e raccomandato nelle linee guida, esso richiede personale e strutture altamente specializzate che ne limitano l'utilizzo.

Trattamento della mucosite già stabilizzata

Il trattamento della mucosite si basa sulla terapia di supporto volta al controllo dei sintomi. Igiene del cavo orale, protettori della mucosa, analgesici topici e sistemici sono utilizzati con risultati variabili.

Quando il dolore è molto severo da richiedere un'analgesia sistemica la morfina rimane il farmaco oppioide di prima scelta per la sua efficacia e facile gestione.

Bibliografia

1. Sonis ST. The pathobiology of mucositis. *Nat Rev Cancer* 2004;4:277.
2. Dreizen S, Bodey GP, Valdivieso M. Chemotherapy associated oral infections in adults with solid tumors. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1983;55:113.
3. Epstein JB, Schubert MM. Oropharyngeal mucositis in cancer therapy. Review of pathogenesis, diagnosis, and management. *Oncology* 2003;17:1767.
4. Peterson DE, Schubert MM. Oral toxicity. In: *The Chemotherapy Source Book*. 3rd edition., Perry MC editor, Williams and Wilkins, Baltimore, 2001.
5. Barasch A, Peterson DE. Risk factors for ulcerative oral mucositis in cancer patients; unanswered questions. *Oral Oncol* 2003;39:91.
6. Ruescher TJ, Sodeifi A, Scrivani SJ, Kaban LB, Sonis ST. The impact of mucositis on α -hemolytic streptococcal infection in patients undergoing autologous bone marrow transplantation for hematologic malignancies. *Cancer* 1998;82:2275-81.
7. National Cancer Institute Common Toxicity Criteria available online at www.ctep.cancer.gov/forms/CTCAEv3.pdf (October 2005)
8. Dozono H, Nakamura K, Motoya T, Nakamura S, Shinmura R, Miwa K, et al. Prevention of stomatitis induced by anti-cancer drugs. *Gan To Kagaku Ryoho* 1989;16:3449-51.
9. Mahood DJ, Dose AM, Loprinzi CL, Veeder MH, Athmann LM, Therneau TM, et al. Inhibition of fluorouracil-induced stomatitis by oral cryotherapy. *J Clin Oncol* 1991;9:449-52.
10. Spielberger R, Stiff P, Bensinger W, Gentile T, Weisdorf D, Kewalramani T, et al. Palifermin for oral mucositis after intensive therapy for hematologic cancers. *N Engl J Med* 2004;351:2590-8.
11. Keefe DM, Schubert MM, Elting LS, Sonis ST, Epstein JB, Raber-Durlacher JE, et al. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. Mucositis Study Section of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer and the International Society for Oral Oncology. *Cancer* 2007;109:820.
12. Cowen D, Tardieu C, Schubert M, Peterson D, Resbeut M, Faucher C, et al. Low energy helium neon laser in the prevention of oral mucositis in patients undergoing bone marrow transplant: results of a double blind randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38:697-703.

L. Orlando¹
A. Piredda¹
M. Ritella²

¹Istituto Europeo di Oncologia, Milano;
²Ospedale Niguarda, Milano, Italy

Prevenzione delle infezioni del cavo orale



Introduzione

La mucosite è una delle più comuni e severe complicanze orali del trapianto di cellule staminali ematopoietiche (Stephen *et al.* 1990; Schubert *et al.* 1998), ed è associata ad un'elevata morbilità.

Questa patologia ha un'origine multifattoriale e viene definita come un "assottigliamento epiteliale associato a intenso eritema, ulcere, dolore, sanguinamento e aumentato rischio di contrarre infezioni". La mucosite si presenta con maggior frequenza nella fase di condizionamento e di attecchimento del trapianto (Wingard *et al.* 1991; McGuire *et al.* 1993; Pico *et al.* 1998; Ruescher *et al.* 1998; Elad *et al.* 1999; Peterson 1999). La mucosa orale in condizioni di normalità funge da complessa barriera fisica e chimica alla penetrazione di agenti patogeni. L'epitelio di rivestimento della mucosa è caratterizzato da un elevato turn-over e l'elevata citotossicità nei confronti dei tessuti ad elevato turn-over dei farmaci antineoplastici spiega l'elevata sensibilità delle mucose orali nei confronti di questi farmaci. L'alterazione di questa barriera espone i pazienti ad un'elevata probabilità di contrarre infezioni locali e sistemiche. L'incidenza generale, che risulta essere del 30-40% di tutti i soggetti trattati, rag-

giunge tassi dell'80% nei pazienti sottoposti chemioterapia ad alte dosi nel trapianto di cellule staminali (National Cancer Institute 2004). Le problematiche associate alla mucosite del cavo orale compromettono in maniera importante la qualità della vita del paziente e possono interferire con la gestione della malattia primaria. Attualmente, non sono disponibili terapie autorizzate per la prevenzione della mucosite da radio-chemioterapia e il suo trattamento si basa essenzialmente su terapia di supporto volta a limitarne i sintomi (analgesici e nutrizione parenterale) e per la prevenzione delle infezioni (profilassi antibiotica).

Questo elaborato ha l'obiettivo di fornire una panoramica generale sugli aspetti fisiopatologici che caratterizzano la mucosite orale ma soprattutto si focalizza sul ruolo dell'infermiere nella prevenzione delle infezioni del cavo orale, con particolare riferimento all'igiene del cavo orale, all'educazione al paziente ed alla valutazione e monitoraggio della cavità orale e dei sintomi ad essi associati.

Definizione di mucosite orale

Storicamente il termine *mucosite orale* e *stomatite* sono stati usati dalla letteratura in modo intercambiabile, ma non riflettono lo stesso processo. La definizione

di mucosite orale è emersa verso la fine degli anni '80 per descrivere l'infiammazione della mucosa della bocca indotta dagli agenti chemioterapici e dalle radiazioni. La stomatite invece, si riferisce a qualsiasi condizione infiammatoria, per definizione della bocca, includendo le mucose, la dentizione e il periodo (www.cancer.gov).

Biopatologia del processo lesivo

La mucosite orale è un processo biologico complesso, chiarito solo di recente. Infatti, si pensava che i danni della chemio e radioterapia coinvolgessero solo le cellule basali epiteliali causando la perdita della capacità di rinnovamento dell'epitelio, con conseguente assottigliamento del tessuto, atrofia e ulcerazione. Questo processo era diviso in quattro fasi: infiammatoria o vascolare, epiteliale, ulcerativa e guarigione (Sonis ST, 1998). Sulla base delle nuove conoscenze molecolari e istologiche e, con la guida di altri esperti in oncologia e salute orale, il dr. St. Sonis ha sviluppato recentemente un nuovo modello di cinque fasi, in cui si evidenzia che non solo l'epitelio, ma l'interazione di tutti gli elementi della mucosa, compresa la matrice extracellulare, contribuiscono a creare il danno lesivo. Questo modello, oltre ad aiutare la comprensione del processo biopatologico, serve da base per la spiegazione logica degli interventi terapeutici, e la sua applicazione ha inoltre favorito lo sviluppo della ricerca di nuovi trattamenti sia per quanto riguarda la prevenzione sia per la cura. Le fasi del processo biopatologico si distinguono in: inizio, iper-regolazione e generazione del messaggio, amplificazione del segnale, ulcerazione, guarigione come evidenziato nella Figura 1.

Clinicamente, i cambiamenti a carico della mucosa orale sono visibili tipicamente 5-10 giorni dopo il trattamento mieloablato

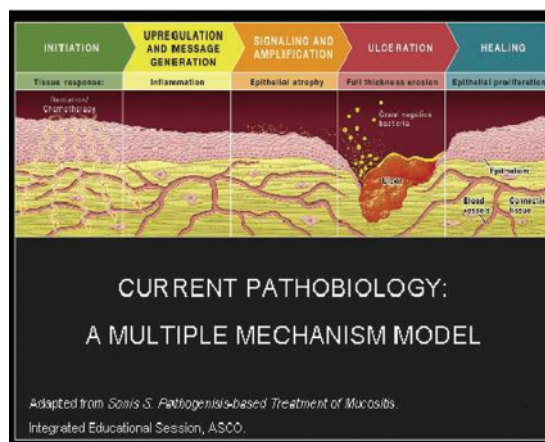


Figura 1. Patobiologia della Mucosite. (Adattata da Sonis S. "Pathogenesis-based Treatment of Mucositis" e integrata dalla Sessione Educativa, ASCO)

(Schubert *et al.* 1993).

Inizialmente, la mucosa appare atrofica ed insorge un intenso eritema, l'atrofia evolve in ulcerazioni che tendono ad aggravarsi 7-11 giorni dopo il trapianto. Le ulcere si localizzano quasi esclusivamente a livello delle mucose non cheratinizzate: il pavimento orale, le mucose geniene, le mucose labiali e la lingua sono le sedi più frequentemente colpite (Blijlevens *et al.* 2000).

La mucosite può essere accompagnata da sanguinamento al cavo orale soprattutto durante la fase di trombocitopenia grave indotta dalla mielodepressione. I processi di guarigione a carico della mucosa orale tendono a comparire dopo circa due settimane. I siti che sembrano essere più colpiti, includono la superficie laterale e ventrale della lingua, la mucosa labiale e quella buccale (Walter *et al.* 1995).

Scale di valutazione

Un buon sistema di valutazione deve rispondere ad almeno due criteri: la validità, cioè la capacità di valutare il fenomeno per cui è stato

Tabella 1. Scala di valutazione WHO.

Grado	Parametri
Grado 0	Nessun sintomo,
Grado 1	Lieve fastidio±eritema, nessuna ulcerazione
Grado 2	Eritema, edema o ulcere dolorose ma i cibi solidi sono tollerati
Grado 3	Eritema, edema o ulcere; non è possibile alimentarsi con cibi solidi
Grado 4	La mucosite è così estesa che l'alimentazione orale è impossibile (necessità di supporto parenterale o entrale)

Tabella 2. Scala di valutazione NCI-CTCI.

Grado	Parametri
Grado 0	Nessun sintomo
Grado 1	Eritema della mucosa; pochi sintomi, dieta normale
Grado 2	Ulcere sparse o pseudomembrana; fase sintomatica ma la deglutizione e l'alimentazione è ancora possibile
Grado 3	Ulcere confluenti o pseudomembrane; sanguinamenti al minimo trauma; fase sintomatica, incapacità ad un'adeguata alimentazione e idratazione orale
Grado 4	Severe ulcerazioni, necrosi tissutale, sanguinamenti spontanei, sintomi associati a conseguenze minacciose per la vita
Grado 5	Morte relativa a tossicità

predisposto e la *riproducibilità*, cioè la possibilità che tutti gli utilizzatori valutino lo stesso fenomeno in modo univoco. Per la valutazione della mucosite sono comunemente usate delle scale per descrivere la stomatotossicità risultante dai differenti trattamenti antitumorali. Questi strumenti comprendono quattro o cinque punti per descrivere lo stato della bocca rispetto alle mucose, la capacità funzionale rispetto all'alimentazione e la severità del

dolore. A partire dalla scala elaborata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (scala WHO)¹ nel 1979, diversi sistemi similari sono stati sviluppati da gruppi e istituzioni di ricerca sul cancro. Il National Cancer Institute ha generato tre sistemi diversi di classificazione (NCI-CTC)² per i diversi tipi di trattamento: chemioterapia convenzionale, ad alta dose associata al trapianto della cellule staminali e radioterapia.

Una seconda categoria di classificazione valuta sintomi oggettivi e funzionali utilizzando un numero maggiore di parametri relativi alle lesioni orali, alla funzionalità della bocca e alle complicazioni correlate, come ad esempio la OAG.³ Invece, nella scala di Tardieu⁴ si utilizzano 16 parametri e il dolore viene analizzato mediante una scala analogico-visiva (VAS) con un punteggio che va da 1 a 10. Questa seconda categoria di scale, pur più sensibile nel valutare i cambiamenti della mucosa e le capacità funzionali del paziente, risulta essere più complessa rispetto alla prima e richiede più esperienza e più tempo alle infermiere. Anche se nessun sistema è universalmente accettato, le classificazioni più comunemente usate sono la WHO e l'NCI-CTC; in circa 400 studi analizzati, durante il lavoro di ricerca delle evidenze per lo sviluppo delle linee guida, è stato valutato che la maggior parte degli studi hanno utilizzato le scale di valutazione NCI (43%) o WHO (38%)⁵.

Protocolli di cura orale

Le evidenze scientifiche sostengono che protocolli di cura orale, che includono l'educazione del paziente per una pulizia sistemica dei denti e delle mucose con una soluzione non traumatizzante, sia la pratica migliore al momento, insieme a una valutazione costante del cavo orale, ma è necessaria ulteriore ricerca per identificare gli agenti, i dispositivi e i

programmi ottimali (Eilers J., 2004). Essendo la cura orale una pratica integrale del nursing, le associazioni infermieristiche e alcune istituzioni hanno elaborato dei modelli di protocolli di cura orale, nel tentativo di uniformare i comportamenti, responsabilizzare i professionisti e dare una risposta più efficace ai problemi assistenziali del paziente con la mucosite. I vari modelli di protocollo hanno come obiettivo comune la promozione e la cura della salute orale, per ridurre la severità dei danni e limitare le infezioni opportunistiche che si determinano sulla mucosa danneggiata.

Per raggiungere questi risultati, tutti i pazienti devono essere muniti di strumenti di conoscenza sui segni e i sintomi della mucosite, ed essere educati alla cura sistematica del cavo orale e a una nutrizione adeguata. In particolare, nelle situazioni con pazienti ad alto rischio (trapianto staminali e radioterapia collo/testa) sono stati elaborati dei protocolli di cura orale come componenti essenziali dei programmi sia di prevenzione sia di gestione della mucosite. In questi protocolli gli interventi infermieristici devono includere: l'educazione sanitaria del paziente sulla cura di sé; l'individuazione dei pazienti ad alto rischio; la valutazione e monitoraggio della mucosite; la gestione dei sintomi e delle complicanze.

Promozione della cura di sé e informazione al paziente

L'igiene orale ha la funzione di prevenire la formazione della placca batterica sui denti e sulla lingua contribuendo a mantenere l'integrità delle mucose e prevenire le infezioni.

Gli esperti dichiarano che una corretta igiene orale di base durante la terapia antineoplastica ha lo scopo di ridurre l'effetto della flora microbica orale, il dolore, i sanguinamenti e prevenire le infezioni. Inoltre, il mantenimento di una buona igiene orale può ridurre il rischio

di complicazioni dentali, compresa la carie e la gengivite. Per questi motivi si può affermare che la cura e la protezione della bocca sono un obiettivo prioritario prima e durante il trattamento antitumorale. Un programma specifico di auto-cura della bocca *Pro-Self Mouth Aware*,⁶ elaborato per ridurre l'incidenza della mucosite chemioterapia-indotta, si basa su tre dimensioni: le informazioni didattiche, le esercitazioni di auto-cura per sviluppare l'abilità del paziente, il supporto infermieristico. La cura orale dovrebbe iniziare almeno due settimane prima della terapia e continuare durante tutto il trattamento, ponendo attenzione all'informazione sulla mucosite, alla formazione e all'aderenza della persona alla cura. Le istruzioni da dare al paziente e ai familiari per la protezione della bocca vertono su cinque punti fondamentali: profilassi dentale, pulizia dei denti, sciacqui, alimentazione e stili di vita, valutazione della bocca.

Profilassi dentale

Prima di iniziare il trattamento bisognerebbe eseguire un'attenta valutazione dello stato orale per eliminare i focolai infettivi, programmare l'estrazione degli elementi dentari compromessi, otturare gli elementi dentari con carie dello smalto, riadattare le protesi rimovibili incongrue (Denarosi F., *et al.*, 2002). Le malattie dentali o orali preesistenti aumentano il rischio di complicazioni settiche, in particolare modo nei pazienti neutropenici; in aggiunta, i denti o i dispositivi orali non in buone condizioni possono creare piccoli traumi ai tessuti orali aumentando il rischio di mucositi. Per i soggetti immunocompromessi o piastrinopenici i trattamenti dentali dovrebbero essere programmati con la consultazione dell'oncologo.

La pulizia dei denti

La pulizia dei denti deve essere delicata e applicata a tutta la superficie del dente sia interna sia esterna, e comprendere anche le

gingive; deve essere eseguita per almeno 90 secondi dopo ogni pasto (sempre dopo la colazione e prima di andare a dormire). Le spazzole devono essere morbide (si possono ammorbidire immergendole in acqua calda); in caso di pulizia dolorosa o in pazienti piastrinopenici, si può utilizzare un attrezzo morbido di spugna o un tampone di garza (anche se non sono equivalenti allo spazzolino in quanto non rimuovono la placca).

Occorre spazzolare anche la lingua per rimuovere i batteri e rinfrescare l'alito. Le istruzioni per i portatori di dentiera includono: la rimozione della dentiera ogni volta che viene praticata l'igiene orale, la pulizia e l'immersione in soluzioni a base di acqua e disinfettante da cambiare quotidianamente. In caso di danneggiamento delle mucose viene consigliato di usare la dentiera solo per alimentarsi.

Gli sciacqui

Gli sciacqui sono un capitolo importante nella cura orale. Vanno effettuati dopo ogni pulizia dei denti e almeno quattro volte al giorno (soprattutto dopo i pasti e prima di coricarsi) durante tutto il trattamento chemioterapico. Possono essere eseguiti con l'utilizzo di acqua semplice o con soluzioni neutre (soluzione fisiologica, sale e bicarbonato di sodio); in presenza di mucosite il loro uso va intensificato. Sono da evitare i colluttori a base di alcool perché tendono a disidratare la mucosa orale e possono provocare dolore o ustioni in presenza di ulcere.

Alimentazione e stile di vita

La dieta deve garantire l'introito di alimenti proteici per consentire la rigenerazione dei tessuti, ma il cibo deve essere di consistenza morbida per non traumatizzare e irritare le mucose. Il mantenimento di un adeguato apporto calorico è un obiettivo fondamentale che deve essere garantito anche in presenza di mucosite orale. Devono essere evitati gli alimenti ruvidi

o duri, perché traumatizzanti per le mucose e i cibi caldi e speziati perché potenzialmente irritanti. Per lo stesso motivo bisogna evitare l'assunzione di alcool e il consumo di tabacco, quest'ultimo può contenere funghi e batteri e quindi aggravare lo stato della mucosa. Si consiglia di bere molta acqua e liquidi in generale (1.500 mL/die) per garantire l'idratazione. Gli alimenti vanno consumati a temperatura ambiente o fredda. Per proteggere le labbra e mantenerle ben idratate vanno applicate frequentemente sostanze emollienti (esempio burro cacao, vaselina).

Valutazione della bocca

Insieme alla cura di sé il paziente dovrebbe essere educato a esaminare giornalmente la bocca con uno specchio, a saper differenziare le situazioni normali e non, in modo da notificare tempestivamente i cambiamenti al personale sanitario di riferimento. Importante anche che il paziente sia informato sulle possibili alterazioni di alcune funzioni come masticare, deglutire e comunicare e che venga tranquillizzato e indirizzato a medici e infermieri per la gestione del dolore.

Conclusioni

Dai numerosi articoli in letteratura si evince che, nonostante l'interesse diffuso per la prevenzione e il trattamento della mucosite e l'utilizzo di una vasta gamma di agenti, al momento attuale manca una strategia di cura veramente efficace. Molte terapie non vengono considerate nelle linee guida perché gli studi effettuati non rispondevano agli standard stabiliti (errori metodologici o dei sistemi di valutazione) o perché non si sono raggiunte prove sufficienti per sostenere una raccomandazione a favore o contro. La maggior parte dei trattamenti sono volti ad alleviare i sintomi, alla prevenzione delle complicanze e alla promozione

della guarigione e comprendono principalmente: misure di igiene orale intensificate, crioterapia, cure palliative e controllo del dolore con l'utilizzo di analgesici locali o sistemici. Alcuni pazienti sono ad alto rischio di complicazioni orali. L'identificazione di questi pazienti, prima dell'inizio del trattamento, è molto importante per programmare gli interventi e rispondere in maniera appropriata ai loro bisogni. Il ruolo dell'infermiere nella prevenzione delle infezioni è fondamentale, in quanto è il professionista a più stretto contatto con il paziente ed è in grado di valutare e riconoscere tempestivamente segni e sintomi della MO e di valutare i rischi intervenendo con strategie preventive (Keefe DM, 2007). Inoltre l'infermiere ha un ruolo importante nell'aiutare il paziente a sviluppare la consapevolezza della cura di sé stesso. Infatti, quando i pazienti sono provvisti di strumenti adatti quali una corretta informazione sulla mucosite, sulle possibili complicanze e sulle misure preventive da mettere in atto, hanno più capacità di controllo e sono più inclini ad assumersi la responsabilità della cura di se stessi (Larson *et al.*, 1998).

Bibliografia

- Avritscher EB, et al. Scope and Epidemiology of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis, *Seminars in Oncology Nursing* 2004;20:3-10.
- Baekgaard L, Sautter T. Si deve usare la clorexidina nelle mucositi secondarie al trattamento antitumorale? *Oncology Nurses Oggi* 1997;2:21-23.
- Barasch A, Peterson DE, 2002. Risk factor for ulcerative oral mucositis in cancer patients: unanswered questions. *Oral Oncology* 2003;39:91-100.
- Beck Susan. 1999, *Cancer Symptom Management*, Cancer Source, 2nd ed., 2000, 328-343
- Blijlevens NM, Donnelly JP, De Pauw BE. Mucosal barrier injury: biology, pathology, clinical counterparts and consequences of intensive treatment for haematological malignancy: an overview. *Bone Marrow Transplant* 2000;25:1269-78.
- Braun CG. Clinical consequences of oral mucositis, *Semin Oncol Nurs* 2004;20:16-20.
- Cheng KK, Molassiotis A, Chang AM et al. Evaluation of an oral care protocol intervention in the 8. prevention of chemotherapy-induced oral mucositis in paediatric cancer patients. *Eur J Cancer* 2001;37:2056-63.
- Denarosi F, Bez C, Carassi A. Prevenzione e trattamento della mucosite orale da chemio e radioterapia. *Minerva Stomatologia* 2002;51173-86.
- Dodd MJ, Miaskowsky C, et al. The PRO-SELF® Mouth Aware: An effective approach for reducing chemotherapy-induced mucositis, *Cancer Nursing* 1998;21:263-8.
- Elting LS. Oral mucositis. *Oncology Supportive Care* 2003;3:1-37
- Eilers J. Nursing Interventions and supportive care for the prevention and Treatment of oral mucositis associated with cancer treatment, *Oncology Nursing Forum* 2004;31:4 Supplement:i13-38
- Elad S, Garfunkel AA, Enk CD, Galili D, Or R. Ultraviolet B irradiation: a new therapeutic concept for the management of oral manifestations of graft-versus-host disease. *Oral Surg. Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999;88:444-50.
- Epstein JB. Assessment and measurement of oral mucositis, *Semin Oncol Nurs* 2004;20:22-9.
- Larson PJ et al. Randomized clinical trial of chlorhexidine versus placebo for prevention of oral mucositis in patient receiving chemotherapy, *Oncology Nursing Forum* 1996;23:921-7.
- McGuire DB, Rubenstein EB, Peterson DE. Evidence-Based Guidelines for Managing Mucositis, *Seminars in Oncology Nursing* 2004;20:59-66.
- McGuire DB. Barriers and strategies in implementation of oral care standards for cancer patient, *Supportive Care in Cancer* 2003;11:435-41.
- Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC). Summary of Evidence-based Clinical Practice Guidelines for Care of Patients with Oral and Gastrointestinal Mucositis 2005. http://www.mascc.org/media/Resource_centers/Guidelines_mucositis.doc
- Jones JA, Avritscher EB, Cooksley CD et al. Epidemiology of treatment-associated mucosal injury after treatment with newer regimens for lymphoma, breast, lung, or colorectal cancer. *Supportive Care in Cancer* 2006;14:505-15.
- Peterson Douglas E. Research advances in oral mucositis, *Curr Opin Oncol* 1999;11:261-6.
- Pico JL, et al. Mucositis: its occurrence, consequences and treatment in the oncologist setting, *Oncologist* 1988;6:446-51.
- Rutledge D, et al. Mucositis. *Oncology Nursing Society* 2005;20:1-8.
- Ruescheer TJ, Sodeifi A, Scrivani SJ, Kaban LB, Sonis ST. The impact of mucositis on alpha-hemolytic streptococcal infection in patients undergoing autologous bone marrow transplantation for hematologic malignancies. *Cancer* 1998;82:2275-81.
- Sabbi V. Prevenzione e trattamento della mucosite orale nei pazienti neoplastici. *Best Practice* 1998;2:1-5.
- Salgarello MC. Le evidenze scientifiche nella prevenzione e nel trattamento della mucosite da chemio e radioterapia. Assistenza infermieristica e ricerca. 2003;22:95-104.
- Sonis ST. Mucositis as a biological process: a new Hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. *Oral Oncol* 1998;34:39-43.
- Sonis ST. The Pathobiology of Mucositis. *Nat Rev Cancer* 2004;4:277-84.
- Sonis ST, Elting LS, Keefe D. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, 30. measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer* 2004;100:1995-2025.
- Schubert MM, Epstein JB, Lloid ME, Cooney E. Oral infections due to cytomegalovirus in immunocompromised patients. *J Oral Pathol Med* 1993;22:268-73.
- Schubert MM, Peterson DE, Flournoy N, Meyers JD, Truelove EL. Oral and pharyngeal herpes simplex virus infection after allogeneic bone marrow transplantation: analysis of factors associated with infection. *Oral Surg. Oral Med Oral Pathol* 1998;70:286-93.
- Spielberger R. Palifermin for oral mucositis after intensive therapy for hematologic cancers. *N Engl J Med* 2004; 351:2590-8.
- Stephen KW, Saxton CA, Jones CL, Ritchie JA, Morrison T. Control of gingivitis and calculus by a dentrifice contain-

- ning a zinc salt and triclosan. *Journal of Periodontology* 1990;61:674-9.
- Wingard JR, Niehaus CS, Peterson DE, Jones RJ, Piantadosi S, Levin LS, et al. Oral mucositis after bone marrow transplantation. A marker of treatment toxicity and predictor of hepatic veno-occlusive disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991;72:419-24.
- ¹WHO, World Health Organization.
- ²NCI-CTC, National Cancer Institute - Common Toxicity Criteria.
- ³OAG, Oral Assessment Guide, elaborata da Eilers et al., nel 1988.
- ⁴Tardieu Quantitative Scale of Oral Mucositis per HSCT (Hematopoietic Stem Cell Transplantation), Tardieu et al., 1996.
- ⁵Dati riportati dalle Linee Guida MASCC/ISOO sulle Mucositi, "Perspectives on Cancer Therapy-Induced Mucosal Injury" pubblicati in *Cancer*, 2004, col.100, Issue S9, pag. 2002.
- ⁶The Pro-Self (C) Mouth Aware program: an effective approach for reducing chemotherapy-induced mucositis", Dodd, Miaskowski, et al., *Cancer Nursing*, 1998;21:263-8.

M.C. Tirindelli

Università Campus
BioMedico di Roma, Italy

La cistite emorragica nel trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche



Introduzione

La cistite emorragica (CE) è una complicanza maggiore correlata al trapianto di cellule staminali ematopoietiche (TCSE), in particolare al trapianto allogenico, caratterizzata dalla presenza di ematuria macroscopica continua che insorge in assenza di malattie ginecologiche, urologiche o infezioni batteriche e fungine dell'apparato genito-urinario.^{1,2} Con sintomi che si esprimono con ematuria isolata fino a quelli propri dell'insufficienza renale, la CE compromette in modo significativo la qualità di vita dei pazienti, prolunga di settimane o mesi la loro ospedalizzazione ed in alcune forme di tipo intrattabile può costituire causa diretta di mortalità.

I pazienti sottoposti a trapianto allogenico di CSE sono particolarmente esposti al rischio di sviluppare CE. Tuttavia le discrepanze nel definire i criteri diagnostici della CE sono in parte responsabili della variabilità nella sua incidenza, che viene riportata tra 10 e 40%. Il tipo di sorgente delle CSE per il trapianto, il regime di condizionamento al trapianto e la presenza di graft versus host disease (GVHD) sono stati identificati come i fattori maggiormente implicati nell'insorgenza della CE post-trapianto.¹⁻⁴ La riattivazione dei polioma-virus, BK-virus, JC-

virus, la GVHD di grado >2, il trapianto da donatore volontario non correlato o da sangue di cordone ombelicale, l'età del paziente >28 anni sono stati identificati come fattori di rischio significativamente correlati ad una elevata incidenza di CE con segni clinici di grado >2.¹⁻⁸

Sono descritte due forme cliniche di CE post-trapianto: 1) la forma precoce che insorge nella prima settimana dal trapianto e che generalmente è attribuita all'effetto tossico diretto sulla mucosa vescicale dei trattamenti chemio-radioterapici impiegati nei regimi di condizionamento al trapianto; 2) la forma tardiva che insorge dopo 10 giorni o più dal trapianto e che può perdurare per settimane o mesi (*Leung, 2005*).

Sulla base della severità dell'ematuria, la CE può essere classificata in 4 gradi: grado 1, con ematuria microscopica; grado 2, con ematuria macroscopica; grado 3, con ematuria macroscopica e coaguli, che richiede supporto trasfusionale; grado 4 con ematuria macroscopica con coaguli e insufficienza renale.^{2,3}

Ad oggi il trattamento della cistite emorragica non è stato ancora standardizzato e sulla base della gravità dei sintomi clinici varia dalla iperidratazione fino alla cistectomia totale nelle forme intrattabili.^{4,9-20}

La cistite emorragica post-trapianto di cellule staminali ematopoietiche

Le caratteristiche clinico-patologiche ed i fattori prognostici della CE post TCSE variano in relazione alla sua insorgenza precoce (pre-attecchimento) o tardiva (post-attecchimento). La CE precoce è correlata principalmente alla tossicità diretta della chemio/radioterapia sulla mucosa vescicale. Ciclofosfamide, ifosfamide, busulfano e la precedente irradiazione pelvica sono maggiormente responsabili del danno dell'urotelio. In particolare per il metabolita acroleina della ciclofosfamide è stata dimostrata un'elevata tossicità diretta sull'urotelio, che può essere efficacemente controllata nella maggior parte dei casi dall'impiego del 2-mercaptoetano-sulfonato (MESNA). La CE pre-attecchimento è generalmente lieve, limitata nel tempo e rispondente alla terapia medica. La CE post-attecchimento è al contrario una complicanza maggiore e spesso refrattaria ai trattamenti. Insorge entro un mese dall'attecchimento dei neutrofili e può perdurare da qualche settimana a 4-6 mesi. Numerosi studi retrospettivi hanno esaminato i fattori di rischio associati alla insorgenza e gravità della CE tardiva. Questi studi però si differenziano per la definizione di CE e per i protocolli terapeutici del TCSE, pertanto un confronto diretto dell'incidenza dei fattori di rischio esaminati ed il loro impatto sulla gravità della CE tardiva non risultano uniformemente concordi. Tuttavia, l'impiego del busulfano ed i regimi di condizionamento mieloablativo, il trapianto allogenico come fonte di CSE, il trapianto da donatore compatibile non correlato (MUD) e la GVHD, sono associati ad un aumentato rischio di CE tardiva. La presenza di numerosi fattori di rischio indica come la CE sia da considerare come una malattia a patogenesi multifattoriale, per la quale ad oggi non è stato ancora chiaramente definito quale fattore di

rischio sia più rilevante dal punto di vista prognostico. In tale ottica la frequente identificazione nelle urine di pazienti con CE di agenti virali, tra cui il BK virus risulta essere il più frequente, suggeriscono che all'infezione virale possa essere attribuito un ruolo rilevante nella patogenesi di tale patologia.

Virus BK e cistite emorragica

La correlazione tra BKV e CE è stata ipotizzata dal 1976, quando particelle virali simili ai papovavirus sono state riscontrate nelle urine di pazienti con CE. Da allora, le indagini diagnostiche, con l'impiego di tecniche immunoenzimatiche fino alle attuali e più sensibili metodiche di indagine molecolare (PCR), hanno consentito di dimostrare la presenza di BKV nel siero e nelle urine dei pazienti. Il riscontro di BK viruria in pazienti immunocompromessi in assenza di sintomi urinari pone il quesito se la presenza di BKV sia l'espressione di uno stato di riattivazione virale correlato alla condizione di immunosoppressione o possa essere considerato come un fattore di rischio per l'insorgenza della CE. Infatti circa il 50-100% dei pazienti riceventi il TCSE presentano una viruria positiva per BK, e solo il 5-40% dei pazienti sottoposti a trapianto sviluppano una CE post-trapianto. Al fine di stabilire una relazione causale tra BKV e CE è necessario che si verifichino alcune condizioni specifiche: la concentrazione virale sia correlata all'insorgenza della CE post-trapianto, in particolare livelli di viruria >10⁴-10⁵ copie BKV /mL risultano significativi per lo sviluppo di CE; incrementi significativi di viruria BK generalmente precedano l'insorgenza dei sintomi di CE; la riduzione dell'infezione da BKV possa determinare una riduzione della presenza e severità dei sintomi di CE tardiva.

Alloimmunità e cistite emorragica

L'osservazione che non tutti i pazienti con BK viruria manifestino la CE fa ritenere che la positività di viruria BK non sia di per sé una condizione sufficiente per lo sviluppo della CE (Bedi, 1995; Azzi, 2000; Seber, 1999). La GVHD e la presenza di mutazioni specifiche del BKV sono state correlate con una maggiore incidenza di CE e i pazienti con tali caratteristiche spesso eliminano nelle urine un'elevata concentrazione di BKV rispetto ai pazienti asintomatici per CE. Inoltre pazienti con CE mostrano un'elevata concentrazione di BKV nelle urine, associata alla presenza di GVHD, prima o nella fase di insorgenza della CE. Queste osservazioni consentono di ritenere che le reazioni alloimmuni del ricevente siano un importante fattore causale per la CE. A favore di questa ipotesi è l'osservazione comune che l'incidenza della CE tardiva sia molto rara nei pazienti sottoposti a trapianto autologo di CSE (Bogdanovic 1996) e più frequente nei pazienti sottoposti a trapianto allogenico da donatore non correlato rispetto al trapianto correlato¹ ed in particolare quando esso venga condizionato con regimi mieloablativi rispetto a quelli ad intensità ridotta (Yamamoto, 2003 e Giraud, 2006). Leung et al, 2005) hanno proposto un modello di patogenesi della CE tardiva suddiviso in 3 fasi. Nella prima fase, durante il regime di condizionamento, l'impiego di chemio/radioterapia provoca il danno dell'urotelio. La conseguente rigenerazione-riparazione dell'urotelio rappresenta il substrato per la replicazione virale del BKV (Hirsh, 2003). L'effetto immunosoppressivo dei regimi di condizionamento riduce la reattività cellulare immune specifica. Questo favorisce la replicazione virale. Nella seconda fase la replicazione virale incontrollata del BKV determina un effetto citopatico con rilascio dei virus nella vescica documentato dall'aumento dei livelli di viruria BK. Nella fase finale, la ricostituzio-

ne ematopoietica, successiva all'attecchimento delle CSE del donatore, determina il ripristino dell'immunità specifica anti-BKV da parte dei linfociti T del donatore. Le cellule immuno-competenti del donatore sviluppano una reazione immune contro gli antigeni virali presenti sulle cellule dell'urotelio. Questa reazione immune, che può essere o meno parte di una reazione sistemica da GVHD, provoca un danno esteso della mucosa vescicale e l'insorgenza dei sintomi di CE. Il modello proposto rientra quindi nell'ambito delle patologie da immunoricostruzione, in cui i sintomi acuti della malattia, correlata alla preesistente infezione virale, si manifestano nel momento in cui avviene la ricostituzione immunologica nel ricevente.

Ruolo di altri agenti virali nella cistite emorragica post-trapianto di cellule staminali ematopoietiche

Accanto al BKV, altri virus sembrano concorrere all'insorgenza della CE. Nei pazienti pediatrici gli adenovirus (AD) sono causa di CE acuta. Alcuni studi nella popolazione giapponese hanno correlato la CE post-trapianto all'infezione da AD, in relazione alla più alta incidenza di tale virus riscontrata nei campioni urinari testati. Studi prospettici hanno successivamente dimostrato che mentre la presenza di BKV è significativamente associata a CE, non è stata riscontrata nessuna correlazione statisticamente significativa tra AD e CE nel trapianto. È stata invece proposta un'associazione tra BKV e riattivazione virale di Cytomegalovirus (CMV) in pazienti sottoposti a TCSE. Infatti l'escrezione urinaria del BKV può precedere quella del CMV, la cui replicazione viene attivata dall'antigene BKV-T, che determina una transattivazione trascrizionale eterologa sul promoter IE del CMV (Kristoffersen, 1997). Saranno necessari studi

prospettici per chiarire il significato e la relazione temporale delle concentrazioni urinarie di CMV e BKV, durante il trapianto ed il loro ruolo nella CE.

Profilassi della cistite emorragica post-trapianto di cellule staminali ematopoietiche

La CE precoce nei pazienti sottoposti a regimi di condizionamento con ciclofosfamide può essere prevenuta, nella maggioranza dei casi, dall'impiego del MESNA e dall'iperidratazione ed iperdiuresi (Hadjiabaie, 2008). Alcuni autori hanno indicato il MESNA come un fattore di rischio per l'insorgenza della CE precoce (Tsuboi, 2003), mentre in altri studi clinici MESNA non ha influenzato in maniera significativa l'insorgenza di CE severa (Seber, 1999) né è stato in grado di prevenire in ogni caso l'insorgenza di CE tardiva. Recenti studi su modelli animali (Yildirim, 2004; Morais, 1999) hanno comunque confermato l'utilità di MESNA in combinazione con iperidratazione e tale trattamento è generalmente accettato nella profilassi della CE. Un efficace regime di profilassi per la CE tardiva, invece, non è stato ancora ad oggi definito. Poiché gli agenti virali quali BKV, JCV, AD, CMV e recentemente il Simian virus 40 sono stati riconosciuti come fattori di rischio rilevanti nella patogenesi della CE tardiva è stato ipotizzato che l'impiego di farmaci antivirali sarebbe potuto risultare efficace nella sua prevenzione. Il cidofovir inibisce la replicazione del BKV *in vitro* ed *in vivo* (Leung AYH, 2005), ma a causa della mielotossicità e nefrotossicità, il suo uso profilattico nella CE non è stato estensivamente applicato. Leung *et al.* hanno valutato che i chinolonici, in particolare la levofloxacina, mostrano una moderata inibizione della replicazione del BKV *in vitro*, sebbene non siano farmaci antivirali. Il loro impiego nella profilassi della CE tardiva deve quindi essere valutato in studi

clinici randomizzati così come quello dei derivati dell'acido retinoico e l'acido nalidixico.

Terapia della cistite emorragica post trapianto di cellule staminali ematopoietiche

La CE tardiva rimane una complicanza maggiore postTSCE, per la quale ad oggi il trattamento non è stato ancora standardizzato in particolare nelle forme severe di grado >2. La patogenesi multifattoriale della malattia rende complessa e variabile la strategia terapeutica da adottare. I pazienti che presentano sintomatologia dolorosa ed ematuria necessitano di un attento monitoraggio diagnostico che preveda l'esame microscopico e citologico delle urine, gli esami colturali e virologici sul sangue e sulle urine, lo studio coagulativo e la conta delle piastrine. I pazienti che presentano un'ematuria microscopica (grado 1) possono essere osservati. L'ematuria macroscopica (grado 2) prevede l'iperidratazione, l'irrigazione vescicale per prevenire la formazione dei coaguli ed il supporto trasfusionale, associati alla somministrazione di analgesici maggiori e di misoprostol per la protezione della mucosa uroteliale. In caso di CE di grado >2 o persistenza dei sintomi per un tempo superiore a 7 giorni la diagnostica strumentale ecografica e tomografica ed il consulto con l'urologo risultano necessari per valutare l'opportunità di procedere all'esecuzione della cistoscopia effettuando la rimozione dei coaguli e la cauterizzazione delle ulcerazioni mucose sanguinanti. In tutti i pazienti con CE severa di grado >2 è necessaria la correzione della trombocitopenia e delle alterazioni coagulative per migliorare il controllo dell'ematuria. Sono inoltre da prevenire le complicanze causate dalla prolungata immobilizzazione e spesso si rende necessario il supporto psicologico a causa della demoralizzante esperienza per il paziente di una protratta cateterizzazione

vescicale. Numerosi approcci terapeutici sono stati tentati nei pazienti con CE refrattaria ai trattamenti convenzionali. Tra questi l'impiego della formalina,⁹ prostaglandine E2,¹¹ ossigeno iperbarico,¹² somministrazione di fattore VII ricombinante,¹⁴ estrogeni,¹⁶ cidofovir,^{17,18} vidarabina, ribavirina, ganciclovir, instillazioni intravesicali con sodio ialuronato¹⁹ (Han, 2008), GM-CSF endovescicale (Vela-Ojeda J, 1999) e più recentemente l'infusione di cellule staminali mesenchimali (Ringden, 2007), sono stati utilizzati con risultati non sempre riproducibili, poichè legati all'esperienza del singolo centro trapianto.

Molte delle terapie descritte sono costose ed in alcuni casi complicate da rilevanti effetti collaterali come fibrosi vescicale, incontinenza urinaria, tossicità renale o neurologica. Le procedure terapeutiche invasive come la folgorazione, l'embolizzazione delle arterie vescicali,^{13,15} la nefrotomia, la resezione ureterale e la cistectomia parziale o totale sono state proposte come ultima risorsa terapeutica in pazienti gravemente debilitati con CE refrattaria o intrattabile.²⁰ La colla di fibrina (CF), un agente emostatico derivato dal plasma umano e largamente impiegato in chirurgia per il controllo delle emorragie e per le sue proprietà adesive ai tessuti, è stato impiegato anche in ambito urologico con risultati favorevoli.²¹ Essendo derivato dal plasma umano è un prodotto biocompatibile, bioassorbibile e non è associato ad infiammazione, fibrosi o necrosi tessutale. In letteratura sono stati descritti due pazienti con CE refrattaria in cui l'impiego della CF è risultata efficace per il controllo della CE post TCSE.^{22,23} In uno studio pilota condotto nella nostra istituzione per RTN (Rome Transplant Network) in 221 pazienti sottoposti a TCSE, 5 di essi, affetti da CE refrattaria di grado >3, profondamente immunodepressi dopo TCSE allogenico, sono stati sottoposti a trattamento con CF sulla mucosa vescicale, mediante applicazione per via endoscopica in corso di

cistoscopia. Una risposta completa è stata ottenuta in tre pazienti, parziale in un paziente, assente nell'ultimo paziente il cui decorso clinico è stato gravemente complicato da GVHD acuta e insufficienza multiorgano. I risultati ottenuti, da confermare in una serie più ampia di pazienti, hanno dimostrato che tale procedura terapeutica, secondo le modalità di applicazione per via endoscopica utilizzate, potrebbe dimostrarsi una valida alternativa per il trattamento della CE tardiva, poiché semplice e poco invasiva in pazienti fragili. Il suo impiego, in una fase precoce dall'insorgenza della CE tardiva di grado 1-2, potrebbe risultare efficace nel controllo tempestivo dell'ematuria e nel prevenire l'estensione del danno della mucosa vescicale sostenuto dagli agenti virali e dalla GVHD. Studi prospettici in un'ampia serie di pazienti potrebbero consentire di valutarne l'impatto sulla riduzione dei tempi di ospedalizzazione, del fabbisogno trasfusionale, del costo dei trattamenti e sul miglioramento della qualità di vita del paziente.²⁴

Bibliografia

1. El-Zimaity M, Saliba R, Chan K, Shahjahan M, Carrasco A, Khorshid O, et al. Hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: donor type matters. *Blood* 2004;103:4674-80.
2. Leung AY, Mak R, Lie AK, Yuen KY, Cheng VC, Liang R, et al. Clinicopathological features and risk factors of clinically overt haemorrhagic cystitis complicating bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2002; 29:509-13.
3. Seber A, Shu XO, Defor T, Sencer S, Ramsay N. Risk factors for severe hemorrhagic cystitis following BMT. *Bone Marrow Transplant* 1999;23:35-40.
4. Trotman J, Nivison-Smith I, Dodds A. Haemorrhagic cystitis: incidence and risk factors in a transplant population using hyperhydration. *Bone Marrow Transplant* 1999;23:797-801.
5. Fioriti D, Videtta M, Mischitelli M, Degener AM, Russo G, Giordano A, et al. The human polyomavirus BK: Potential role in cancer. *J Cell Physiol* 2005;204:402-6.
6. Giraud G, Bogdanovic G, Priftakis P, Remberger M, Svahn BM, Barkholt L, et al. The incidence of hemorrhagic cystitis and BK-viruria in allogeneic hematopoietic stem cell recipients according to intensity of the conditioning regimen. *Haematologica* 2006;91:401-4.
7. Kwak EJ, Vilchez RA, Randhawa P, Shapiro R, Butel JS, Kusne S. Pathogenesis and management of polyomavirus infection in transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2002; 35:1081-7.
8. Cheuk DK, Lee TL, Chiang AK, Ha SY, Lau YL, Chan GC. Risk factors and treatment of hemorrhagic cystitis

- in children who underwent hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Int* 2007;20:73-81.
9. Kumar S, Rosen P, Grabstald H. Intravesical formalin for the control of intractable bladder hemorrhage secondary to cystitis or cancer. *J Urol* 1975;114:540-3.
 10. Kennedy C, Snell ME, Witherow RO. Use of alum to control intractable vesical haemorrhage. *Br J Urol* 1984; 56:673-5.
 11. Laszlo D, Bosi A, Guidi S, Saccardi R, Vannucchi AM, Lombardini L, et al. Prostaglandin E2 bladder instillation for the treatment of hemorrhagic cystitis after allogeneic bone marrow transplantation. *Haematologica* 1995;80: 421-5.
 12. Hughes AJ, Schwarzer AP, Millar II. Hyperbaric oxygen in the treatment of refractory haemorrhagic cystitis. *Bone Marrow Transplant* 1998;22:585-6.
 13. Giné E, Rovira M, Real I, Burrel M, Montaña J, Carreras E, et al. Successful treatment of severe hemorrhagic cystitis after hemopoietic cell transplantation by selective embolization of the vesical arteries. *Bone Marrow Transplant* 2003;31:923-5.
 14. Karimi M, Zakerinia M, Khojasteh HN, Ramzi M, Ahmad E. Successful treatment of cyclophosphamide induced intractable hemorrhagic cystitis with recombinant FVIIa (NovoSeven) after allogeneic bone marrow transplantation. *J Thromb Haemost* 2004;2:1853-5.
 15. Palandri F, Bonifazi F, Rossi C, Falcioni S, Arpinati M, Giannini MB, et al. Successful treatment of severe hemorrhagic cystitis with selective vesical artery embolization. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35:529-30.
 16. Heath JA, Mishra S, Mitchell S, Waters KD, Tiedemann K. Estrogen as treatment of hemorrhagic cystitis in children and adolescents undergoing bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2006;37:523-6.
 17. Bridges B, Donegan S, Badros A. Cidofovir bladder instillation for the treatment of K hemorrhagic cystitis after allogeneic stem cell transplantation. *Am J Hematol* 2006;81:535-7.
 18. Savona MR, Newton D, Frame D, Levine JE, Mineishi S, Kaul DR. Low-dose cidofovir treatment of BK virus-associated hemorrhagic cystitis in recipients of hematopoietic stem cell transplant. *Bone Marrow Transplant* 2007;39:783-7.
 19. Miodosky M, Abdul-Hai A, Tsirigotis P, Or R, Bitan M, Resnick IB, et al. Treatment of post-hematopoietic stem cell transplantation hemorrhagic cystitis with intravesicular sodium hyaluronate. *Bone Marrow Transplant* 2006; 38:507-11.
 20. Koc S, Hagglund H, Ireton RC, Perez-Simon JA, Collins SJ, Appelbaum FR. Successful treatment of severe hemorrhagic cystitis with cystectomy following matched donor allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2000;26:899-901.
 21. Shekarriz B, Stoller ML. The use of fibrin sealant in urology. *J Urol* 2002;167:1218-25.
 22. Purves JT, Graham ML, Ramakumar S. Application of fibrin glue to damaged bladder mucosa in a case of BK viral hemorrhagic cystitis. *Urology* 2005;66:641-3.
 23. Ouwenga MK, Langston MD, Campbell SC. Use of fibrin sealant in recalcitrant hemorrhagic cystitis. *J Urol* 2004;172:1348.
 24. Tirindelli MC, Greco R, Marchesi F, Gabbrielli A, Avvisati G. Fibrin glue for endoscopic gastrointestinal bleeding in patients with impaired haemostasis. *Transfus Med* 2008;18:207-8.



G. Gargiulo

Programma T.C.S.E.
U.O.C. di Ematologia,
Azienda Ospedaliera
Universitaria "Federico II"
Napoli, Italy

Studio osservazionale sulla gestione del catetere vescicale in corso di cistite emorragica nel trapianto di cellule staminali emopoietiche

L'introduzione di un catetere vescicale (CV) in corso di trapianto di cellule staminali emopoietiche (TCSE) può rendersi necessaria per diversi obiettivi assistenziali:

- 1) Evacuativo
 - a. Per ritenzione urinaria da ostruzione acuta o cronica delle vie urinarie;
 - b. Per decompressione della vescica;
 - c. Nell'incontinenza urinaria grave (nel caso non sia possibile usare metodi alternativi, come i condom o i pannoloni).
- 2) Diagnostico
 - a. Per un monitoraggio accurato della diuresi, in particolare nei pazienti critici (shock, coma, alterazione dello stato di coscienza);
 - b. Per verificare le cause di oliguria/anuria.
- 3) Terapeutico
 - a. Per l'introduzione di sostanze farmacologiche;
 - b. Per irrigazioni vescicali, in caso di piuria e particolarmente in caso di macroematuria per evitare il tamponamento vescicale.
- 4) Preventivo
 - a. Per l'irrigazione vescicale continua per ridurre il rischio di cistite emorragica (CE) da antiblastici (in particolare ciclofosfamide ed ifosfosfamide).

I CV per posizionarsi in vescica devono attraversare l'uretra superando i normali sistemi di difesa dell'organismo. I principali rischi connessi ai CV sono le infezioni delle vie urinarie (IVU), che costituiscono il 20-40% di tutte le infezioni ospedaliere. Nell'80% dei casi le IVU sono associate proprio all'uso del catetere vescicale. Altre potenziali complicanze sono rappresentate da uretriti, stenosi uretrali, ematuria, perforazione vescicale e occlusione del catetere con blocco del flusso urinario. È evidente che per un paziente sottoposto a TCSE il rischio che si verifichino complicanze è sicuramente più alto in considerazione di diversi fattori predisponenti quali l'immunodepressione, l'alterazione dei meccanismi di riparazione tissutale, la piastrinopenia.

Le principali raccomandazioni per una corretta gestione del CV sono:

- l'impiego di tecniche asettiche per l'introduzione del CV;
- la scelta del CV più appropriato (materiale, calibro, numero di vie) in riferimento all'età, al tempo di permanenza programmato, alla patologia del paziente;
- l'adozione di un sistema "a circuito chiuso" per il drenaggio dell'urina (sacca di raccolta sterile con valvola antireflusso e rubinet-

Tabella 1. Studio osservazionale sugli interventi per la prevenzione e il trattamento della CE nel TCSE (Programma Trapianti Az. Osp. Careggi - Firenze, 2006).

	<i>N. programmi che attuano l'intervento</i>	<i>%</i>	<i>Programmi Adulti</i>	<i>Programmi Pediatrici</i>
Interventi adottati durante il condizionamento per la prevenzione della cistite emorragica				
Iperidratazione	34	94	24	10
Alcalinizzazione delle urine	23	64	17	6
Infusione di Mesna	35	97	25	10
Posizionamento catetere vescicale	9	25	7	2
Profilassi con antibiotici chinolonici (ciprofloxacina, levofloxacina)	18	50	15	3
Lavaggi vescicali continui	2	5.5	2	0
Interventi in corso di cistite emorragica				
Posizionamento catetere vescicale	29	80	21	8
Lavaggi vescicali continui	29	80	22	7
Estrogeni	2	5.5	2	0
Infusione di cidofovir sistemico	8	22	5	3
Infusione di prostaglandine intravescicale	6	16	4	2
Infusione di fattore VII	2	5.5	2	0
Ossigenoterapia iperbarica	10	27	5	5
Acido Tranexamico sistemico	1	2.7	1	0
Iperidratazione	3	8.3	1	2
Terapia antivirale in casi selezionati	2	5.5	1	1

to distale per lo svuotamento) per evitare frequenti disconnessioni al catetere che rappresentano un rischio di contaminazione batterica;

- un'accurata igiene perineale e del meato urinario;

- la massima igiene nelle varie procedure di gestione del CV (lavaggio mani, uso di guanti);

- la registrazione accurata degli interventi praticati per la gestione del CV;

- la rimozione del CV appena sono superate le condizioni che ne hanno reso necessario l'impiego (la cosiddetta ginnastica vescicale pre-rimozione è sconsigliata sia per l'inefficacia sulla muscolatura vescicale che per l'aumento della carica batterica vescicale);

- la formazione continua degli operatori e dei caregivers.

È opportuno che ciascun Programma Trapianti Cellule Staminali Emopoietiche (PT) disponga di protocolli e procedure per la gestione del CV conformi alle diverse Linee Guida specifiche e di comprovata efficacia

predisposte da organismi quali il CDC di Atlanta e l'Istituto Superiore di Sanità. La CE è uno degli scenari assistenziali più complessi in corso di TCSE.

I principali fattori di rischio sono:

(i) l'impiego nella terapia di condizionamento di ciclofosfamide ad alte dosi (con effetti tossici prodotti dai metaboliti sui tessuti vescicali), come unico farmaco o in associazione ad altri chemioterapici (thiotepa o busulfano) o a radioterapia estesa - *Total Body Irradiation* (TBI);

(ii) infezioni delle vie urinarie in particolare da virus quali citomegalovirus, papovavirus (BK virus) e adenovirus.

In letteratura sono presenti numerose pubblicazioni relative alle diverse modalità di trattamento della CE, mentre sono poche quelle mirate alla gestione del CV in corso di CE nel TCSE. Molto spesso l'approccio è quindi prevalentemente empirico e basato sulle raccomandazioni generali per la gestione del CV.

Nel 2006 il PT dell'Azienda Ospedaliera

Tabella 2. Studio osservazionale sugli interventi per la gestione del CV in corso di CE nel TCSE (Programma Trapianti A.O.U “Federico II”, Napoli, 2008).

<i>Interventi per la gestione del catetere vescicale in corso di Cistite Emorragica</i>	<i>N. dei programmi che attuano l'intervento</i>	<i>%</i>	<i>N. Programmi Adulti e Misti</i>	<i>N. Programmi Pediatrici</i>
Documentazione disponibile per la gestione del CV				
Linee guida	11	21	9	2
Protocolli	19	36.5	17	2
Procedure	25	48	21	4
Documentazione disponibile per la gestione del CV in corso di CE				
Linee guida	9	17	7	2
Protocolli	9	17	7	2
Procedure	17	32	14	3
Tipologia di CV impiegato come prima scelta				
a tre vie	34	65	33	1
a due vie	17	32	11	6
Foley	37	71	29	8
Couvelaire	7	13	7	0
Dufour	1	2	1	0
Sistema di raccolta standard				
a circuito chiuso	42	80.8	38	4
a circuito aperto	10	19.2	8	2
Sistema di raccolta in corso di CE				
Circuito chiuso con sacca da 2.000 ml	29	55	25	4
Circuito aperto con sacca da 2.000 ml	7	42	5	2
Circuito aperto con sacca da 5.000 ml	15	28.8	14	1
Inserimento CV prevalentemente da parte di				
Infermiere	33	63.5	28	5
Urologo	19	36.5	16	3
Intervento principale in caso di ostruzione del CV				
Lavaggio con siringa da 50 ml. di sol. fisiologica	48	92	40	8
Sostituzione	3	5	3	0
Altri interventi	1	2	1	0
Somministrazione terapia antidolorifica				
Di routine	14	26	11	3
Solo al bisogno	36	69	31	5
Timing inserimento CV				
Appena compare macroematuria	10	19	10	0
Dopo 24 – 48 di macroematuria	17	32	16	1
Solo in presenza di coaguli che bloccano la minzione	21	40	16	5
Richiesta di consulenza urologica				
sempre	23	44	23	0
in caso di difficoltà nell'inserimento del CV	19	36	16	3
solo in caso di ostruzioni frequenti del CV	8	15	5	3

Careggi di Firenze ha condotto uno studio osservazionale sugli interventi promossi per la prevenzione e il trattamento della CE nel TCSE. I PT partecipanti allo studio sono stati 36 di cui 26 per pazienti adulti e 10 per pazienti pediatrici. I trattamenti preventivi maggior-

mente impiegati sono risultati l'iperidratazione, l'infusione di Mesna e l'alcalinizzazione delle urine, mentre quelli adottati in corso di CE sono risultati il posizionamento di un CV e l'irrigazione vescicale continua.

Nel mese di maggio del 2008 la sezione

infermieristica del GITMO – Gruppo Italiano Trapianti Midollo Osseo - ha condotto uno studio osservazionale sulla gestione del CV in corso di CE, coordinato dal PT dell’AOU “Federico II” di Napoli. Obiettivi dello studio sono stati: 1. conoscere l’approccio dei diversi Programmi Trapianto verso la CE; 2. verificare la presenza di linee guida, procedure e protocolli per la gestione del CV nei PT sia in scenari assistenziali di “routine” che in corso di CE.

(iii) PT per la gestione del CV in corso di CE. Lo studio è stato realizzato attraverso un questionario con dieci domande a risposta chiusa, prevedendo la possibilità di evidenziare ulteriori osservazioni complementari. Molti PT hanno comunicato che i casi di CE sono diminuiti nel corso degli ultimi anni; alcuni, in particolare quelli dedicati esclusivamente agli autotrapianti, hanno comunicato di aver avuto rare o nessuna esperienze di CE. Due PT Pediatriche hanno sottolineato la difficoltà nel reperire CV a tre vie di calibro adeguato ai loro pazienti. Tre PT non hanno indicato nessuna risposta per i punti del questionario per i quali non disponevano di dati consolidati; pertanto alcuni report risultano incompleti.

Su 84 PT invitati a partecipare allo studio ne hanno aderito 52 (62%) di cui 34 dedicati esclusivamente a pz. adulti (65.3%), 8 pediatriche (15.3%) e 10 misti (19.2%).

Trentasei PT (69%) effettuano auto e allo trapianti, inclusi quelli MUD, 10 (19%) sia auto che allo-trapianti, 6 (11.5%) solo auto-trapianti. I risultati del questionario hanno evidenziato che:

1. riguardo la disponibilità di documentazione per la gestione “routinaria” del CV, 11 PT (21%) dispongono di Linee Guida specifiche, 19 (36.5%) di protocolli, 25 (48%) di procedure;

2. per la gestione del CV in corso di CE 9 PT (17%) dispongono di Linee Guida specifiche,

9 (17%) di protocolli, 17 (32%) di procedure;

3. per il trattamento della CE 34 PT (65%) impiegano un CV a tre vie, 17 (32%) a due vie, 1 non risponde. Il CV maggiormente adottato risulta il Foley a tre vie, scelto da 37 PT (71%); 7 (13%) impiegano un Couvelaire, (CV rigido o semirigido con becco a punta di flauto e due fori laterali, particolarmente raccomandato in caso di grave macroematuria); 1 adotta il Dufour, (CV semirigido, con punta curvata di 30°, a becco di flauto con 2 fori laterali contrapposti, particolarmente indicato in caso di grave macroematuria e inserimento difficoltoso), 1 PT un modello non specificato, mentre 6 non hanno risposto;

4. il sistema più diffuso per la raccolta routinaria dell’urina è quello a circuito chiuso, in uso in 42 PT (80.8%). Tale sistema è fortemente raccomandato da tutte le linee guida per la riduzione del rischio di contaminazione batterica derivante dalle ripetute disconnessioni della sacca di raccolta dal CV, manovra frequente nel sistema a circuito aperto, impiegato da 10 PT (19.2%);

5. in corso di CE, 29 PT (55%) adottano il sistema di raccolta a circuito chiuso con sacca da 2.000 mL 22 (42%) il sistema a circuito aperto; di questi 7 (13%) impiegano sacche da 2.000 mL, mentre 15 (28.8%) adottano una sacca di raccolta da 5.000 mL;

6. il CV viene inserito prevalentemente dall’infermiere in 33 PT (63.5%), mentre in 19 (36.5%) dall’urologo;

7. uno dei problemi più frequenti in corso di CE è l’ostruzione del CV, causata dalla presenza di coaguli o frustoli che impediscono il drenaggio, causando forti dolori ai pazienti; tale complicanza richiede un intervento immediato ed efficace. Nello studio, 48 PT (92%) eseguono lavaggi con soluzione fisiologica tramite una siringa da 50 mL con cono da catetere direttamente nel CV (tale manovra va praticata con una certa pressione per poter creare un

“vortice” in grado di rimuovere i coaguli dai fori di drenaggio e poterli aspirare attraverso la stessa siringa), 3 PT (5%) procedono invece alla sostituzione del CV; 1 (3%) interrompe temporaneamente l’irrigazione;

8. in corso di CE può essere presente dolore, causato da spasmi, ostruzioni o bruciore a livello vescicale. Quattordici PT (26%) avviano di routine una terapia con antidolorifici, mentre 36 (69%) solo al bisogno;

9. il timing dell’inserimento del CV non evidenzia nessuna scelta prevalente: 10 PT (19%) applicano il CV appena compare macroematuria, 17 (32%) dopo 24-48 di macroematuria, 21 (40%) solo in presenza di coaguli che ostacolano la minzione;

10. per la gestione della CE, 23 PT (44%) richiedono sempre una consulenza urologica, 19 (36%) solo in caso di difficoltà nell’inserimento del CV, 8 (15%) in presenza di ostruzioni frequenti del CV.

Conclusioni

La CE è percepita dagli infermieri come una complicanza di estrema complessità, ma sempre meno frequente, in particolare negli auto-trapianti. Gli interventi preventivi maggior-

mente adottati (iperidratazione, infusione di Mesna, alcalinizzazione delle urine) sembrano dimostrare una loro efficacia, seppure da verificare ulteriormente. Larga parte dei PT osserva le principali raccomandazioni per la gestione routinaria del CV, mentre la scarsa diffusione di protocolli e procedure potrebbe essere alla base delle evidenti differenze fra i diversi interventi attuati per la gestione del CV nella CE. È opportuno quindi che ciascun PT elabori un protocollo specifico per la CE, considerando anche che il continuo turn-over del personale infermieristico potrebbe disperdere la fondamentale esperienza sviluppata sul campo.

Bibliografia

1. Gestione del catetere vescicale, Dossier ECCE – INFAD, 2008.
2. Epic2: National Evidence-Based Guidelines for Preventing Healthcare-Associated Infections in NHS Hospitals in England. *J Hosp Infect* 2007;65S:S1–S64.
3. Protocollo per la prevenzione, la diagnosi e la terapia delle infezioni delle vie urinarie associate ai cateteri vescicali, Istituto Superiore di Sanità. 2003.
4. Recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee and the ICPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force, C.D.C. Atlanta – U.S.A. 2002.
5. Linee Guida sul cateterismo vescicale Ass. Infermieri Urologia Osp Masson 2001.
6. Gestione del catetere vescicale, Best Practice, Volume 4, Issue 1. 2000.



C. Uderzo

Direttore del Programma
Trapianto di Midollo, Centro
Trapianto di Midollo Osseo,
Clinica Pediatrica
dell'Università di Milano-
Bicocca, Ospedale S. Gerardo
di Monza, Italy

Microangiopatia trombotica dopo trapianto di cellule staminali emopoietiche: aspetti patogenetici, clinici e terapeutici

Introduzione

Nonostante i continui successi del trapianto di cellule staminali emopoietiche (TCSE) nel trattamento di un largo numero di disordini emopoietici nell'ambito di malattie maligne e non maligne, la microangiopatia trombotica (MAT) rimane una delle più severe e frequenti complicanze post-TCSE.¹

Il danno endoteliale indotto da molti fattori come i regimi di condizionamento, la tempesta citochinica post-trapianto, la graft-versus-host disease (GVHD), l'uso di alcuni agenti immunosoppressivi ed infine alcune infezioni mediate dal Cytomegalovirus o da organismi fungini, sembrano essere tra i più importanti fattori patogenetici della MAT.^{2,3}

L'incidenza della MAT^{1,4} varia considerevolmente a seconda degli studi, ma sembra più elevata (5-60%) nei riceventi di allotrapianto che nei pazienti autotrapiantati (3-20%) con un incremento legato alla maggior complessità dei TCSE eseguiti negli ultimi dieci anni. Oltre alla considerevole incidenza della MAT, la maggior parte degli autori ne sottolinea la gravità con una mortalità che varia dal 30 al 70%.¹

Patofisiologia della MAT

Il processo patologico della MAT è caratterizzato dalla presenza di un largo numero di trombi ialini prevalentemente composti da aggregati piastrinici presenti nel microcircolo di numerosi organi. Nel 1924 Moschowitz descrisse per primo nei particolari questa malattia in un paziente,⁵ ma solo successivamente ne è stata sottolineata la possibile patogenesi caratterizzata da un danno endoteliale che, assieme all'attivazione piastrinica, sembra essere uno dei fattori più precocemente connesso alla MAT o alla sindrome emolitico-uremica (SEU) che, in passato, è stata associata anche ad eclampsia in gravidanza, tumori, danni da farmaci, lupus sistemico, sclerosi sistemica, ipertensione maligna.⁶ Il processo principale della MAT è di fatto contraddistinto da un danno endoteliale cui segue un severo consumo piastrinico che induce un danno delle cellule eritroidi con formazione di microtrombi o di prodotti di fibrina che ostruiscono il microcircolo.

La possibilità di un associato grave deficit della metalloproteasi ADAMTS 13 (enzima in grado di lisare i cosiddetti "ultralarge Von

Willebrand factors” provenienti dal danno endoteliale) o una sua inibizione così come si verifica nelle forme di MAT idiopatiche dove la terapia con prodotti del plasma atta a sostituire la carenza di ADAMTS 13 sembra utile, non è stata provata nei pazienti affetti da MAT sottoposti sia ad allo che ad autotrapianto.⁶ Recentemente due studi prospettici sull’attività di ADAMTS 13 nei pazienti trapiantati hanno messo in evidenza, anche se raramente, una diminuzione severa e protratta di questa proteasi dopo il regime di condizionamento.⁶ Solo uno dei 74 pazienti segnalati ebbe un valore di ADAMTS 13 inferiore al 10% e questo paziente fu l’unico dei 5 riportati a presentare una MAT. In conclusione il deficit di ADAMTS 13 nei soggetti trapiantati non può essere il componente principale nella patofisiologia della MAT post-trapianto. Per tale motivo la MAT post-trapianto può assomigliare a volte più ad una SEU che ad una classica microangiopatia idiopatica.

Fattori di rischio che possono influenzare l’insorgenza ed il decorso della MAT

L’età, il sesso dei pazienti, il tipo di sorgente di cellule staminali, il tipo di compatibilità HLA del donatore ed il grado di GVHD sono stati recentemente indagati nell’ambito dei fattori di rischio più frequentemente in grado di condizionare l’insorgenza ed il decorso della MAT.⁷ Anche la ciclosporina A con il suo effetto citotossico sulle cellule endoteliali con attivazione contemporanea della proteina C e la formazione di complessi trombina/trombomodulina⁴ o l’aumentato rilascio di tromboplastina da cellule endoteliali mononucleate, è sembrata essere uno dei fattori causali importanti nella patogenesi della MAT. A fronte di tali meccanismi, il ruolo della ciclosporina o di altri agenti immunosoppressivi come l’FK 506 nel dare inizio alla MAT, rimane controverso.

Anche l’irradiazione totale corporea (TBI) ed i suoi effetti vascolari sistemici con degenerazione endoteliale cellulare, vasocostrizione, effetti protrombotici ed alterazione della produzione di PGI-2, può inoltre contribuire all’insorgenza della MAT.⁶

Alcune segnalazioni sostengono inoltre il ruolo delle citochine come l’IFN- γ ed il TNF- α nell’esaltare l’espressione degli antigeni MHC di classe II nei confronti delle cellule endoteliali comportando alla fine un danno endoteliale nel corso della GVHD e costituendo il “primum movens” della MAT.⁸ Un recente studio retrospettivo di Martinez⁹ arriva a concludere che la MAT rappresenta una particolare forma di GVHD. Anche l’attivazione macrofagica nella fase iniziale di attecchimento, la presenza di cellule dendritiche e di linfociti della linea B stimolati da agenti infettivi, sono responsabili infine della produzione di interleuchina 12. Questa citochina proinfiammatoria è stata riconosciuta come un potente attivatore delle cellule natural killer e delle T-cells e quindi dei fattori di permeabilità vascolare. L’aumento di IL-12 nella fase di precoce ripresa dell’emopoiesi post-trapianto potrebbe condurre ad una rapida insorgenza della MAT.¹⁰

In un nostro studio retrospettivo⁷ abbiamo sottolineato il ruolo dei più rilevanti fattori di rischio che possono influenzare l’insorgenza (Tabella 1) ed il decorso (Tabella 2) della MAT in 539 pazienti trapiantati studiati mediante criteri diagnostici omogenei.

Criteri diagnostici per la MAT post-trapianto

Molti autori hanno sostenuto in passato la difficoltà nel porre la diagnosi di MAT post-TCSE.^{1,6,7,11,12} Una recente review di George ha evidenziato come 38 diversi criteri diagnostici sono stati utilizzati per la diagnosi di MAT in ben 35 studi.¹ Questa difficoltà era basata

Tabella 1. Fattori che influenzano l'insorgenza della MAT mediante analisi multivariata.⁷

	N°	Rischio relativo	p value
Adulti/bambini	333/204	1.04	0.89
Maschi/femmine	232/307	1.893	0.02
Donatore allo familiare (6/6 – 5/6 AG)	314	0.528	0.03
Donatore allo non familiare+aplo	225		
TBI-SI/NO	258/281	0.420	0.041
GVHD acuta- </> II°	318/202	0.286	<0.0001

Tabella 2. Fattori che influenzano il decorso della MAT mediante analisi multivariata.⁷

	N°	Rischio relativo	p value
Adulti/Bambini	37/27	8.242	0.09
Maschi/Femmine	29/35	0.579	0.44
Donatore familiare/ non familiare+aplo	28/36	7.585	0.0187
TMA index			
<20	13	4.703	
≥20	39		
>100	12		
LDH </> II°	23/41	1.347	0.67
GVHD </> II°	22/42	0.471	0.32
Stop ciclosporina	14/50	1.459	0.687
Condizionamento intensità ridotta	4/60	2.271	0.538

anche sul fatto che molte complicanze della fase post-trapianto possono concorrere nel rendere problematica o confondere la diagnosi di MAT. Nel nostro studio policentrico⁷ un rapido incremento dell'enzima LDH (indice di emolisi) assieme ad una evidente diminuzione dei valori di Emoglobina e della conta piastrinica in pazienti con precedente buon attecchimento di tutte le serie emopoietiche, sembrano costituire il primo fondato sospetto di MAT e contemporaneamente dovrebbero stimolare il medico trapiantologo a cercare altri specifici segni clinici o di laboratorio utili alla diagnosi di microangiopatia.

Tabella 3. Diagnosi di MAT.^{13,14}

Presenza contemporanea di:

- 1) Aumentata percentuale di "schistociti" (>4%) con o senza presenza di eritroblasti nel sangue periferico
- 2) Prolungata, rapida e progressiva discesa della conta piastrinica (<50.000/L)
- 3) Diminuzione rapida del valore di emoglobina (in assenza di gravi episodi emorragici)
- 4) Possibile presenza contemporanea di danno neurologico o renale (senza altre spiegazioni)
- 5) COOMBS diretto/indiretto negativo

Due differenti comitati scientifici internazionali^{13,14} hanno cercato recentemente di meglio definire come eseguire in pratica la diagnosi di MAT (Tabella 3), arrivando a conclusioni simili a quanto rilevato dal nostro studio.⁷ L'unica lieve differenza dei criteri adottati dalla Commissione Europea¹⁴ rispetto a quelli della Commissione Americana¹³ ed ai nostri,⁷ riguardava l'aumento del livello di aptoglobina nei pazienti affetti da MAT post-TCSE. A nostro avviso un relativo aumento dei livelli di aptoglobina post-trapianto può essere spesso solo espressione di una fase infiammatoria in atto (GVHD, infezioni ad esempio) e non indice di emolisi come si verifica nella MAT.

Nel panorama complesso dei criteri da adottare per la diagnosi di MAT noi vorremmo fortemente sottolineare come l'esordio della MAT con tutto il suo corredo sintomatologico (segni di emolisi, diatesi emorragica, piastrinopenia, crisi convulsive, insufficienza renale, insufficienza epatica, insufficienza respiratoria) si verifici prevalentemente nei primi 100 giorni post-TCSE e come il decorso sia spesso concomitante ad altre complicanze che possono mascherare la microangiopatia stessa. Tuttavia, al minimo sospetto di MAT i medici dei centri trapianto dovrebbero adottare i criteri clinici e di laboratorio sopra citati in modo da giungere rapidamente alla diagnosi ed ini-

ziare il più presto possibile la terapia ad oggi più accreditata. Questo atteggiamento porterà ad un controllo rapido della microangiopatia prima che si instaurino le complicanze più severe della stessa.

Trattamento

“Più presto, è meglio”, questo è l'imperativo. In sintesi, nonostante manchino evidenze dal punto di vista sperimentale, pensiamo che un trattamento tardivo della MAT possa dare inizio ad una cascata di eventi negativi in organi dove il microcircolo vascolare può esser sede di danni a volte irreversibili (sistema nervoso centrale, reni, fegato, polmoni). Come sottolineato nel sottocapitolo “Patofisiologia” di questo articolo, non ci sono le basi per un trattamento con plasmferesi o supporto con plasma nei pazienti affetti da MAT dopo TCSE, tanto che ogni potenziale efficacia non è distinguibile dal non provato beneficio che si ottiene sospendendo il trattamento immunosoppressivo con ciclosporina o essere analoga a spontanee remissioni della MAT.¹⁵

La mortalità della MAT dopo trattamento con plasmferesi è superiore all'80% rispetto al 20% dei pazienti con MAT idiopatica sottoposti a questa procedura terapeutica. Inoltre non vanno dimenticate le numerose complicanze associate alla plasmferesi in pazienti a rischio come i soggetti trapiantati (infezioni sistemiche, trombosi, emorragie, pneumotorace, tamponamento cardiaco, ipossia, ipotensione, anafilassi).

Alcuni autori hanno riportato un certo beneficio dal trattamento con alte dosi di Immunoglobuline aspecifiche con o senza associazione di corticosteroidi.

Pazienti affetti da severa GVHD trattata con successo dopo infusione di anticorpo monoclonale anti-CD25 hanno avuto anche una discreta regressione dell'associata MAT.⁶

Un effetto immunomodulatore da parte del

Rituximab potrebbe essere alla base di una ancora non ben provata efficacia di tale farmaco nei confronti della MAT post-trapianto.

Considerata l'efficacia del defibrotide, farmaco antitrombotico ed antifibrinolitico, nel trattamento della malattia venooclusiva epatica post-TCSE dove esiste un danno endoteliale, alcune segnalazioni di favorevole risposta a tale polideossiribonucleotide nei pazienti trapiantati affetti da MAT, sono state recentemente tra le più incoraggianti. Nella nostra esperienza⁷⁻¹⁶ il trattamento con defibrotide è stato favorevole in più del 60% dei casi con MAT severa, soprattutto se instaurato nei primi 10 giorni dall'insorgenza della complicanza microangiopatica e se con dosi adeguate (dose d'attacco: 40-60 mg/kg/giorno/via endovenosa per almeno 15 giorni; dose di mantenimento: 20-30 mg/kg/giorno anche via orale in assenza di malassorbimento intestinale, per almeno due-tre mesi). Effetti collaterali di rilievo non sono stati da noi segnalati se si eccettuano minimi sanguinamenti in pazienti chiaramente piastrinopenici. Tali fenomeni emorragici si sono per altro dimostrati prontamente reversibili con la sospensione del farmaco.

Ovviamente l'impiego del defibrotide dovrà esser consolidato da studi controllati/randomizzati su vaste casistiche prima di essere considerato di sicuro successo nel trattamento della MAT post-trapianto.

In aggiunta ai suddetti agenti terapeutici, esiste oggi⁶ tutta una serie di composti già utilizzati in altre patologie per attenuare gli effetti negativi del danno endoteliale durante il TCSE. Si possono citare in questo contesto le statine che riducono la risposta infiammatoria endoteliale nell'ischemia miocardica, l'iloprost, un analogo delle prostacicline che è stato dimostrato ridurre i marcatori plasmatici del danno endoteliale nel corso di artrite reumatoide, gli antagonisti dei recettori endoteliali come il Bosentan che *in vitro* si è dimostrato efficace nel migliorare il danno microvascolare indotto da ciclosporina.

Conclusione

La MAT post-trapianto di CSE va ritenuta una delle più frequenti e temibili complicanze presenti nei primi mesi dopo tale importante procedura terapeutica.

Tra i maggiori commenti nel contesto della MAT post-TCSE, ci sembra utile sottolineare che oggi è mandatorio individuare quali fattori (GVHD, tipo di donatore di cellule staminali, tipo di condizionamento, sesso, età dei riceventi) possono predire in anticipo quali pazienti sono più a rischio di MAT. Accanto a tale possibilità vanno aggiunti gli straordinari progressi nell'ambito diagnostico, tanto da poter affermare che nell'epoca attuale non è più possibile confondere la MAT con altre complicanze precoci post-TCSE. Tale atteggiamento è di grande vantaggio perché consente di iniziare il più presto possibile il trattamento più adeguato impedendo alla MAT di proseguire inesorabilmente sino alla cosiddetta "Multiorgan failure". Da ricordare anche che una inadeguata terapia della MAT implica una frequente recidiva della stessa.

Altra acquisizione importante, in parte derivata dal nostro personale contributo, è la possibilità di predire, in base a determinati fattori di rischio (età adulta, diversa compatibilità donatore/ricevente ...) il destino dei pazienti con MAT. Tutte queste conoscenze dovrebbero orientare i clinici ad un approccio sempre più omogeneo sia nella diagnosi che nella terapia della MAT.

Compito del presente e non del futuro è quello di approntare protocolli di studio policentrici in modo da ottenere le migliori conoscenze possibili nella prevenzione o nella terapia di un così grave complicanza.

Bibliografia

1. George JN, Li X, Mc Minn JR et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome following allogeneic HPC transplantation: a diagnostic dilemma. *Transfusion* 2004;44:294-304.
2. Takatsuka H, Wakae T, Mori A et al. Endothelial damage caused by cytomegalovirus and human herpes-6. *Bone Marrow Transplant* 2003;31:475-9.
3. Fukuda T, Boeckh M, Carter RA et al. Risks and outcomes of invasive fungal infections in recipients of allogeneic stem cell transplantation after nonmyeloablative conditioning. *Blood* 2003;101:407-9.
4. Busca A, Uderzo C. Bone marrow transplant associated thrombosis microangiopathy. *Hematology* 2000;5:53-67.
5. Moschowitz E. Hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries: a hitherto undescribed disease. *Proc NY Pathol Soc* 1924;24:21-4.
6. Batts ED, Lazarus HM. Diagnosis and treatment of transplantation-associated thrombosis microangiopathy: real progress or are we still waiting? *Bone Marrow Transplant* 2007;40:709-719.
7. Uderzo C, Bonanomi S, Busca A et al. Risk factors and severe outcome in thrombotic microangiopathy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transplantation* 2006;82:638-44.
8. Manetti R, Gerosa F, Giudizi MG et al. Interleukin 12 induces stable priming for interferon γ (IFN- γ) production during differentiation of human T helper (Th) cells and transient IFN-gamma production in established Th2 cell clones. *J Exp Med* 1994;179:1273-83.
9. Martinez MT, Bucher Ch, Stussi G et al. Transplant associated microangiopathy (TAM) in recipient of allogeneic hematopoietic stem cell transplants. *Bone Marrow Transplant* 2005;36:993-1000.
10. Matsumoto K, Ohi H, Kanmatsuse K. Interleukin 12 upregulates the release of vascular permeability factor by peripheral blood mononuclear cell from patients with lipid nephrosis. *Nephron* 1998;78:403-9.
11. Ruutu T, Hermanns J, Niederwieser D et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura after allogeneic stem cell transplantation: a survey of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Br J Haematol* 2002;118:1112-9.
12. Uderzo C, Fumagalli M, De Lorenzo P et al. Impact of thrombotic thrombocytopenic purpura on leukemic children undergoing bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2000;26:1005-9.
13. Ho VT, Cutler C, Carter S et al. Blood and Marrow Transplant Toxicity Committee Consensus Summary: Thrombosis Microangiopathy after Hematopoietic stem cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005;11:571-5.
14. Ruutu T, Barosi G, Benjamin RJ et al. Diagnostic criteria for hematopoietic stem cell transplant associated microangiopathy (TAM): results of a consensus process by an International Working Group. *Haematologica* 2007;92:95-100.
15. Teruya J, Styler M, Verde S et al. Questionable efficacy of plasma exchange for thrombotic thrombocytopenic purpura after bone marrow transplantation. *J Clin Apheresis* 2001;16:169-75.
16. Corti P, Uderzo C, Tagliabue A et al. Defibrotide as promising treatment for thrombotic thrombocytopenic purpura in patients undergoing bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2002;29:542-4.