

Trapianto di cellule staminali nella sclerosi sistemica

Introduzione

L'evoluzione della sclerosi sistemica può variare notevolmente da persona a persona, ma questa malattia è considerata difficile da gestire. Fino a poco tempo fa, non esisteva un trattamento che potesse trattare efficacemente la causa della malattia, nonostante alcuni progressi nel migliorare alcune complicazioni legate agli organi.

Tre studi su larga scala condotti negli Stati Uniti e in Europa hanno dimostrato al più alto livello scientifico che il trapianto di cellule staminali ematopoietiche autologhe è una forma di terapia che potrebbe chiaramente portare dei benefici ad alcuni pazienti affetti da sclerosi sistemica grave. I vantaggi di questa nuova forma di terapia non si limitano solamente ad impedire ulteriori danni bloccando l'attività della malattia e riducendo la mortalità causata dalla sclerosi sistemica, ma includono anche il miglioramento delle complicazioni cutanee e persino il miglioramento del coinvolgimento polmonare (fibrosi polmonare), rispetto ad altri trattamenti. Ciò significa che la Società europea di reumatologia sta considerando in maniera ufficiale il trapianto di cellule staminali per alcuni pazienti con sclerosi sistemica.

Che cos'è il trapianto di cellule staminali ematopoietiche e come viene eseguito?

Il trapianto di cellule staminali è stato sviluppato alcuni decenni fa per trattare alcune forme di leucemia. Nel corso del tempo, il trattamento è stato sempre più utilizzato per curare i pazienti con gravi malattie autoimmuni. In tutto il mondo, questo trattamento è stato somministrato a diverse migliaia di pazienti con malattie autoimmuni. Alcune prove sono state fatte con dei casi di sclerosi sistemica da diverso tempo, ma è solo di recente che sempre più pazienti con sclerosi sistemica sono stati trapiantati in ragione dei dati positivi.

Il trapianto di cellule staminali è una procedura complessa. L'obiettivo è quello di fermare il sistema immunitario che causa la malattia e generato dall'organismo stesso utilizzando una terapia immunosoppressiva a dosi relativamente elevate, ma temporanea, e quindi donando ("innestando") in seguito i precursori delle cellule immunitarie provenienti dal proprio corpo per poter sviluppare un nuovo sistema immunitario che impedisce il ritorno della malattia autoimmune in modo duraturo e senza alcun farmaco.

In una prima fase del trapianto di cellule staminali, i pazienti ricevono un determinato farmaco (ciclofosfamide) per infusione, che, da un lato, inibisce il sistema immunitario e che, d'altro canto, mobilita anche le cellule staminali del sangue dal midollo osseo al sangue, dove possono essere raccolti utilizzando apparecchiature che assomigliano a una macchina per la dialisi. Dopo questa fase di raccolta, le cellule staminali vengono prima congelate e il corpo può recuperare per circa 4 settimane.

Nella seconda fase, il paziente viene poi ricoverato in ospedale alcune settimane dopo la raccolta. Il paziente riceve di nuovo dei farmaci per via endovenosa; questa volta, c'è ancora del ciclofosfamide, ma in dosi più elevate, così come la globulina anti-timocita. La globulina anti-timocita distrugge le cellule immunitarie che svolgono un ruolo importante nella difesa del corpo contro le infezioni, ma sono si dirigono contro il proprio corpo nel paziente affetto da sclerosi sistemica. Questi farmaci rendono il corpo molto suscettibile alle infezioni. Per proteggere il paziente dalle infezioni, deve quindi essere ricoverato in ospedale e isolato in una stanza molto pulita per due o tre settimane.

Immediatamente dopo il secondo passaggio, il paziente riceve per infusione le proprie cellule staminali precedentemente raccolte nel sangue. Questo è chiamato "stadio del trapianto". Gli esperti parlano in questo caso di cellule staminali ematopoietiche autologhe perché le cellule

infuse provengono dal corpo del paziente ("autologo") e queste cellule staminali sono cellule del sangue ("emopoietico") e non un altro tipo di cellule staminali. Dopo l'infusione, le cellule staminali che ritrovano l'organo ematopoietico (che assicura il rinnovamento delle cellule del sangue) dove possono costruire un nuovo sistema immunitario che idealmente è in grado di impedire in modo durevole un ulteriore aumento della sclerodermia e anche combattere contro le infezioni. I primi 7-10 giorni dopo il secondo stadio sono particolarmente pericolosi, fino a quando le cellule staminali innestate si moltiplicano sufficientemente. Circa 3 o 4 settimane dopo il trapianto, il paziente può lasciare l'ospedale definitivamente.

Quali benefici può aspettarsi il paziente da un trapianto di cellule staminali ematopoietiche?

L'effetto del trapianto di cellule staminali è oggi perfettamente dimostrato in diversi studi. La pelle dei pazienti migliora in modo significativo. Questo vale anche nella funzione polmonare. I pazienti respirano meglio e la qualità della vita aumenta. Anche l'infiammazione dei piccoli vasi nei diversi organi diminuisce e i capillari precedentemente scomparsi vengono riformati. In generale, il miglioramento inizia immediatamente dopo la prima fase della procedura di trapianto di cellule staminali e l'effetto di solito continua per mesi o anni senza alcun farmaco. Va inoltre notato che gli studi hanno mostrato una netta diminuzione della mortalità causata da sclerosi sistemica e che i pazienti che hanno beneficiato di un trapianto di cellule staminali muoiono meno frequentemente e meno rapidamente a lungo termine, rispetto ai pazienti non trapiantati.

Quali sono i rischi associati al trapianto di cellule staminali?

Il trapianto di cellule staminali non è un trattamento senza rischi. È persino possibile morire durante il trattamento. Le infezioni possono manifestarsi specialmente durante le prime 2 settimane della seconda fase. Aritmie cardiache fatali sono state segnalate immediatamente dopo l'inizio del trattamento. Complessivamente, i decessi causati dal trattamento sono circa l'8% dei pazienti trattati. Tuttavia, se il paziente sopravvive nelle prime settimane che seguono il trapianto, beneficia in seguito di un chiaro vantaggio di sopravvivenza rispetto ai pazienti nei quali la sclerodermia è gestita in modo diverso. A lungo termine, questo vantaggio compensa statisticamente i rischi del trapianto di cellule staminali.

In poco meno di un terzo dei pazienti trapiantati, i segni di sclerosi sistemica possono riapparire dopo il miglioramento iniziale negli anni che seguono il trapianto e in circa il 10% dei pazienti trapiantati, il sistema immunitario trapiantato può anche innescare altre malattie autoimmuni.

Nelle donne, il trapianto di cellule staminali può causare la menopausa e i sintomi possono essere alleviati da una terapia ormonale sostitutiva. In entrambi i sessi, i farmaci utilizzati durante il trapianto di cellule staminali possono causare un'infertilità permanente. Tuttavia, è possibile crioconservare gli spermatozoi e il tessuto ovarico prima del trapianto in modo da poter realizzare il desiderio del paziente di poter avere dei figli.

Quali pazienti sono dei buoni candidati per il trapianto di cellule staminali?

È chiaro da quanto sopra che i benefici del trapianto di cellule staminali devono essere ponderati con i rischi che possono esserci. I pazienti che vengono presi in considerazione per il trapianto dovrebbero essere affetti da una grave sclerodermia con un severo coinvolgimento cutaneo diffuso. Tuttavia, gli organi interni non dovrebbero essere già gravemente colpiti in modo che l'organismo abbia riserve sufficienti per superare le complicazioni del trapianto di cellule staminali. Per lo stesso motivo, l'età dei pazienti non dovrebbe superare i 65-70 anni.

La responsabilità (e il lavoro) del medico è quindi quella di identificare i pazienti nei quali la sclerosi sistemica ha una prognosi sfavorevole tale da giustificare i rischi del trapianto di cellule staminali. D'altra parte, la decisione di procedere con il trapianto deve essere presa presto in modo che la

malattia non sia così avanzata da rendere il corpo troppo debole e quindi non in grado di sopportare il trapianto. Pertanto, i pazienti con sclerosi sistemica grave o con prognosi sfavorevole dovrebbero presentarsi rapidamente, vale a dire nei primi mesi dopo l'insorgenza della sclerosi sistemica, in un centro con esperienza nel trapianto di cellule staminali per consultare un medico. L'Ospedale universitario di Basilea è un pioniere mondiale nel trapianto di cellule staminali, per il trattamento di alcune leucemie e in particolare della sclerosi sistemica. È anche importante sottoporsi ad un esame clinico approfondito e ad un bilancio completo di tutti i sistemi organici per essere certi che il trapianto di cellule staminali sia fattibile e a basso rischio.

Riassunto

- ✓ Il trapianto di cellule staminali ematopoietiche autologhe è attualmente l'unico trattamento che ha fornito prove scientifiche di alto livello, che possa migliorare significativamente la sopravvivenza dei pazienti affetti da sclerosi sistemica e ridurre notevolmente le gravi complicazioni degli organi (come disturbi della pelle e dei polmoni).
- ✓ Dopo un trapianto di cellule staminali riuscito, la maggior parte dei pazienti non ha più bisogno di assumere altri trattamenti contro la sclerosi sistemica.
- ✓ I pazienti di età superiore ai 70 anni e i pazienti i quali hanno degli organi gravemente colpiti da sclerosi sistemica non possono più essere trapiantati.
- ✓ Il trapianto di cellule staminali non è un trattamento esente da rischi.
- ✓ I candidati al trapianto presentano una sclerosi sistemica diffusa, vale a dire una lesione cutanea che si estende anche alle parte alta delle braccia e al tronco. Dovrebbero presentarsi presto in un centro di presa a carico della sclerodermia che è stato testato per il trapianto di cellule staminali ematopoietiche per venir consigliati e informati sui vantaggi e sui rischi del trapianto.

Prof. Dr. Ulrich A. Walker

Primario
Dipartimento di reumatologia
Ospedale universitario di Basilea

Dicembre 2017