

CONOSCERE LA MALATTIA LINFOPROLIFERATIVA POST-TRAPIANTO (PTLD)

CHE COSA È LA MALATTIA LINFOPROLIFERATIVA POST-TRAPIANTO (PTLD)

PTLD è l'acronimo di malattia linfoproliferativa post-trapianto



La malattia linfoproliferativa post-trapianto (PTLD) è un tipo di cancro o linfoma che potrebbe manifestarsi a seguito di un trapianto di midollo osseo o di un organo. [1-2]

La PTLD è una malattia rara



La PTLD è considerata una malattia rara secondo la classificazione europea (ci sono meno di 1 in 2.000 pazienti nell'Unione Europea) [3] e colpisce solo una piccola percentuale di pazienti trapiantati.

La PTLD può essere letale



Nonostante la PTLD possa essere curata con successo se diagnosticata precocemente, la malattia può avere un impatto significativo sia a livello medico, sia a livello psicologico considerato il fatto che può progredire velocemente. [4-5] La PTLD è anche associata ad altri rischi tra cui la malattia del trapianto contro l'ospite, il rigetto dell'organo e altre infezioni.

QUALI SONO LE CAUSE DELLA PTLD

La PTLD è spesso causata da EBV

EBV è l'acronimo del virus di Epstein-Barr. Normalmente nessun sintomo insorge nei bambini, ma EBV può causare la mononucleosi (anche chiamata malattia del bacio) negli adolescenti e negli adulti. [6] EBV è anche associata ad alcuni tipi di cancro, inclusa PTLD. [6-8]



In media, il 90% della popolazione adulta a livello mondiale ha l'infezione da EBV per tutta la vita. [6]

La maggior parte delle persone ha già avuto EBV o lo avrà ma il virus rimane dormiente nelle cellule B considerato che un sistema immunitario sano (i linfociti T) lo riesce a mantenere sotto controllo. [7,9-10]

Cosa succede nei pazienti trapiantati?

I pazienti che hanno subito il trapianto di organo solido ricevono un trattamento immunosoppressivo per tutta la vita allo scopo di evitare che il loro sistema immunitario induca un rigetto dell'organo trapiantato.

Ruolo di EBV dopo trapianto: il virus EBV può essere già presente e "dormiente" nell'individuo trapiantato (adulto) oppure può essere trasmesso dal donatore d'organo (bambino). Nel primo caso essendo il paziente immunosoppresso farmacologicamente, EBV in determinate condizioni biologiche si può risvegliare provocando una riattivazione dell'infezione.

Nel secondo caso (frequente nel bambino) in cui sia il donatore a trasmettere EBV si verifica una infezione acuta molto precoce chiamata "de novo". In questo caso il virus può difficilmente essere tenuto sotto controllo in quanto i livelli di immunosoppressione nell'immediato post-trapianto sono molto alti [4,8][11]. Questo può determinare un rapido aumento delle cellule infettate dal virus EBV, causando di frequente la PTLD. [9]

Il ruolo patogenetico di EBV nello sviluppo di PTLD può essere sottostimato. Infatti, PTLD si sviluppa anche in pazienti apparentemente EBV negativi per cui a tutt'oggi sono attive le ricerche per spiegare la biologia di questa particolare PTLD. [12]

LA PTLD È UNA MALATTIA RARA DEL MIDOLLO OSSEO E DEGLI ORGANI SOLIDI TRAPIANTATI

Il rischio di sviluppare la PTLD dipende dal tipo di trapianto ricevuto



A prescindere dal tipo di trapianto, ci sono anche altri fattori che potrebbero aumentare il rischio di sviluppare la PTLD.

Grado di Immunosoppressione [10,17]

La corrispondenza tra il donatore e il paziente, specialmente nel trapianto delle cellule staminali è un aspetto molto importante perché determina il livello di immunosoppressione che è richiesto. Più il paziente è immunosoppresso, maggiore è il rischio associato di sviluppare la PTLD.

EBV sieropositività [10,17]

La PTLD potrebbe essere causata o dal fatto che il virus EBV viene riattivato nel paziente trapiantato o perché l'EBV del donatore è riattivato nel paziente ricevente. Questo determina una crescita senza controllo delle cellule nei linfonodi del paziente e in altri organi che potrebbe causare un cancro.

Età [10,17]

I bambini sotto i 10 anni e gli adulti sopra i 50 anni (nel caso di trapianto del sangue) o i 60 anni (nel caso di trapianto di un organo solido) hanno un rischio maggiore di sviluppare la PTLD.

I SINTOMI DELLA PTLD ASSOMIGLIANO A QUELLI DI ALTRE MALATTIE

I sintomi possono variare, ma generalmente includono: [4,8,10]

Noduli indolore (anche chiamati linfonodi gonfi), solitamente sul collo, sotto le ascelle o all'inguine

Fatica

Febbre

Perdita di peso non intenzionale

Sudorazione notturna

Senzazione generale di malessere

Tuttavia questi non sono sintomi specifici di PTLD ma sono molto simili a quelli di altre malattie infettive, o sintomi di un potenziale rigetto dell'organo. [4,10]

I pazienti che hanno ricevuto un trapianto dovrebbero prestare molta attenzione nel caso in cui riscontrino sintomi tra quelli sopraindicati e dovrebbero rivolgersi all'attenzione del team medico che ha effettuato il trapianto.

LA DIAGNOSI PRECOCE È UN ASPETTO CHIAVE PER ASSICURARSI UN TRATTAMENTO PERSONALIZZATO

Data la mancanza di sintomi specifici, la PTLD potrebbe essere più difficile da diagnosticare rispetto ad altre malattie.

Per stabilire una diagnosi di PTLD, il medico considererà i seguenti aspetti: [8,20]

Altri test che potrebbero essere usati per confermare la diagnosi e/o valutare l'entità della malattia sono: [8,20]



I sintomi e la cartella clinica del paziente



Una biopsia dei linfonodi o di una parte del tumore

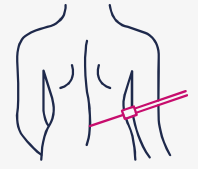
(studi al microscopio e immunofenotipizzazione per identificare dei segni specifici che potrebbero contribuire alla diagnosi)



Analisi del sangue



Test: tomografia computerizzata, tomografia a emissione di positroni o risonanza magnetica



Rachicentesi (o puntura lombare) o biopsia del midollo spinale

A seguito della diagnosi di PTLD, il medico identificherà il trattamento più indicato

Una delle strategie iniziali di trattamento più comuni per PTLD è quella di cominciare con la riduzione dell'immunosoppressione. [10,17,21,22]

Al momento non esistono cure approvate dall'EMA per PTLD, ma ci sono delle opzioni di trattamento che includono terapie di anticorpi, chemioterapia, intervento chirurgico o radioterapia o terapia con linfociti T. [7,8,17] Il paziente può discutere con il proprio team medico qual è il migliore percorso terapeutico in base alla propria

specifico situazione medica.

Nonostante la mancanza di trattamenti approvati, nuove terapie sono in fase di studi clinici. I pazienti possono contattare i propri medici per discutere l'opportunità di prendere parte a questi studi. Informazioni aggiuntive sugli studi clinici sono disponibili su [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) e [INSERIRE LINK Specifico per ITALIA su studi clinici, se possibile]

BISOGNI MEDICI NON RISOLTI PER I PAZIENTI CON PTLD E LE LORO FAMIGLIE

C'è ancora molto che rimane da fare per rispondere ai bisogni medici non risolti non solo dei pazienti con PTLD, dei loro badanti (caregivers) e delle loro famiglie, ma anche ai bisogni del personale medico. Nello specifico, particolare attenzione dovrebbe essere dedicata alle seguenti sfide:



Mancanza di sensibilizzazione sulla malattia

La PTLD è una malattia rara ma è necessario garantire che i pazienti con la PTLD e il loro team medico abbiano accesso a tutte le informazioni più recenti e aggiornate riguardo la malattia.



Le opzioni di trattamento sono limitate a seguito del fallimento della terapia di prima linea

Non esistono trattamenti approvati per la PTLD. Le alternative a disposizione dei pazienti sono limitate e per alcuni pazienti il risultato del trattamento è particolarmente negativo. C'è una grande necessità di avere delle nuove cure per i pazienti con PTLD che non rispondono positivamente alle terapie disponibili.



L'impatto fisico e emotivo per i pazienti e le loro famiglie

Per i pazienti che devono vivere l'esperienza di un trapianto e soffrono di altre malattie potenzialmente fatali, la diagnosi di PTLD porta con sé un impatto significativo a livello medico, psicologico, finanziario ed emozionale.

Questa pubblicazione è supportata da

REFERENZE BIBLIOGRAFICHE

1. E. A. Engels, R. M. Pfeiffer and J. F. J. Fraumeni, "Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients.," *JAMA*, vol. 306, pp. 1891-1901, 2011.
2. A. Kinch, E. Baecklund and C. Backlin, "A population-based study of 135 lymphomas after solid organ transplantation: The role of Epstein-Barr virus, hepatitis C and diffuse large B-cell lymphoma subtype in clinical presentation and survival.," *Acta Oncol.*, vol. 53, pp. 669-679, 2014.
3. "Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products".
4. A. W. Loren, D. L. Porter, E. A. Stadtmauer and D. E. Tsai, "Posttransplant lymphoproliferative disorder: a review," *Bone Marrow Transplantation*, vol. 31, no. 3, pp. 145-155, 2003.
5. K. Ligeti and et al., "Risk factors, diagnosis, and management of posttransplant lymphoproliferative disorder: improving patient outcomes with a multidisciplinary treatment approach," *Transplant Research and Risk Management*, vol. 9, pp. 1-14, 2017.
6. J. I. Cohen, "Epstein-Barr virus infection," *N Engl J Med*, vol. 343, pp. 481-492, 2000.
7. H. E. Heslop, "How I treat EBV lymphoproliferation," *Blood*, vol. 114, pp. 4002-8, 2009.
8. C. B. De Stefano and et al., "Management of post-transplant lymphoproliferative disorders," *British Journal of Haematology*, vol. 182, pp. 330-343, 2018.
9. O. M. Martinez and S. M. Krams, "The Immune Response to Epstein Barr Virus and Implications for Posttransplant Lymphoproliferative Disorder," *Transplantation*, vol. 101, pp. 2009-2016, 2017.
10. M. L. Gulley and W. Tang, "Using Epstein-Barr viral load assays to diagnose, monitor, and prevent posttransplant lymphoproliferative disorder," *Clinical Microbiology Reviews*, vol. 23, no. 2, pp. 350-366, 2010.
11. A. D. Hislop and G. S. Taylor, "T-Cell Responses to EBV.," *Curr Top Microbiol Immunol.*, vol. 391, pp. 325-53, 2015.
12. A. Parker and et al., "Diagnosis of post-transplant lymphoproliferative disorder in solid organ transplant recipients – BCSH and BTS guidelines," *British Journal of Haematology*, vol. 149, pp. 675-692, 2010.
13. S. M. Cockfield, "Identifying the patient at risk for post-transplant lymphoproliferative disorder," *Transpl Infect Dis*, vol. 3, pp. 70-78, 2001.
14. M. L. Nijland, M. J. Kersten, S. T. Pals, F. J. Bemelman and I. J. Ten Berge, "Epstein-Barr Virus-Positive Posttransplant Lymphoproliferative Disease After Solid Organ Transplantation: Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Management," *Transplant Direct*, vol. 2, no. 1, p. e48, 2015.
15. D. Dierickx, T. Tousseyn, X. Sagaert, S. Fieuchs, I. Wlodarska, J. Morscio and et al., "Single-center analysis of biopsy-confirmed posttransplant lymphoproliferative disorder: incidence, clinicopathological characteristics and prognostic factors," *Leuk Lymphoma*, vol. 54, pp. 2433-40, 2013.
16. M. S. Sampaio, Y. W. Cho, Y. Qazi, S. Bunnapradist, I. V. Hutchinson and T. Shah, "Posttransplant malignancies in solid organ adult recipients: an analysis of the U.S. National Transplant Database," *Transplantation*, vol. 94, pp. 990-998, 2012.
17. Z. Al-Mansour, B. P. Nelson and A. M. Evens, "Post-transplant lymphoproliferative disease (PTLD): risk factors, diagnosis, and current treatment strategies," *Curr Hematol Malig Rep*, vol. 8, pp. 173-183, 2013.
18. R. E. Curtis, L. B. Travis, P. A. Rowlings, G. Socié, D. W. Kingma, P. M. Banks and et al., "Risk of lymphoproliferative disorders after bone marrow transplantation: a multi-institutional study," *Blood*, vol. 94, pp. 2208-16, 1999.
19. J. Styczynski, L. Gil, G. Tridello and et al., "Response to rituximab-based therapy and risk factor analysis in Epstein Barr virus-related lymphoproliferative disorder after hematopoietic stem cell transplant in children and adults," *Clin Infect Dis.*, vol. 57, pp. 794-802, 2013.
20. J. Styczynski, W. van der Velden, C. P. Fox and e. al., "Management of Epstein-Barr Virus infections and posttransplant lymphoproliferative disorders in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Sixth European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-6) guidelines," *Haematologica*, vol. 101, no. 7, pp. 803-811, 2016.
21. T. E. Starzl, M. A. Nalesnik, K. A. Porter, M. Ho, S. Iwatsuki, B. P. Griffith and et al., "Reversibility of lymphomas and lymphoproliferative lesions developing under cyclosporin-steroid therapy," *Lancet*, vol. 8377, pp. 583-587, 1984.
22. M. Roschewski and W. H. Wilson, "EBV-associated lymphomas in adults. Best Practice & Research," *Clinical Haematology*, vol. 25, no. 1, pp. 75-89, 2012.