

# Handbook

Fabio Ciceri, Stefano Botti, Marco Cioce





# Prefazione

GITMO oggi: la rete Nazionale dei Trapianti di Cellule Staminali Emopoietiche.....	7-8
Il nuovo “Handbook Interattivo” .....	9

# Indice

## 1. Aspetti generali

1.1. Cellula staminale, nicchia emopoietica e ambiente midollare.....	13-18
1.2. Storia del Trapianto.....	19-26
1.3. Indicazioni al Trapianto	
1.3.1. Paziente adulto.....	27-35
1.3.2. Paziente pediatrico.....	36-43
1.4. Scelta del Donatore e timing del trapianto .....	44-47
1.5. Tipizzazione HLA e istocompatibilità.....	48-52
1.6. Fonti di progenitori emopoietici.....	53-65
1.6.1. Mobilizzazione e raccolta da sangue periferico.....	66-71
1.6.2. Espianto: aspetti assistenziali .....	72-74
1.7. Eleggibilità e valutazione del rischio trapiantologico .....	75-78
1.8. Il Condizionamento	
1.8.1. Nell'adulto.....	79-83
1.8.2. Nel pediatrico.....	84-89
1.9. Il Trapianto	
1.9.1. Aspetti assistenziali del condizionamento.....	90-95
1.9.2. Il giorno “0”.....	96-98
1.9.3. Aspetti clinici nei primi 100 giorni.....	99-104
1.9.4. Il monitoraggio infermieristico nei primi 100 giorni.....	105-111
1.9.5. Aspetti clinici dopo i 100 giorni.....	112-115
1.9.6. Il monitoraggio infermieristico dopo i 100 giorni.....	116-121
1.10. Il trapianto nel bambino e nell'età evolutiva.....	122-128
1.11. Il trapianto nel paziente anziano.....	129-134
1.12. Il Trapianto in “outpatient”.....	135-138

## 2. Qualità ed elementi regolatori

2.1. Aspetti generali.....	140-144
2.2. Il Centro Nazionale Trapianti (CNT) .....	145-150
2.3. Italian Bone Marrow Donor Registry (IBMDR) .....	151-156
2.3.1. La rete mondiali dei donatori non familiari e percorso di identificazione del donatore.....	157-162
2.3.2. La gestione del donatore familiare e non familiare .....	163-167
2.4. L'accreditamento Jacie.....	168-172

### 3. Terapie di supporto

3.1. Terapie cellulari di supporto (MSC e terapie cellulari anti-virali)	174-180
3.2. Profilassi antinfettiva	181-190
3.3. Immunosoppressione	191-195
3.4. Supporto trasfusionale	196-205
3.5. Supporto psicologico	
3.5.1. nell'adulto	206-211
3.5.2. nel pediatrico ed età evolutiva	212-216
3.6. La riabilitazione	
3.6.1. nell'adulto	217-222
3.6.2. nel pediatrico	223-233

### 4. Aspetti clinici ed assistenziali trasversali

4.1. Competenze Infermieristiche Avanzate	236-244
4.2. Informare ed Educare il paziente ed i famigliari	245-250
4.3. Accessi vascolari	251-256
4.4. L'aderenza alla terapia immunosoppressiva	257-259
4.5. Isolamento protettivo	260-263
4.6. La Gestione del dolore	
4.6.1. nell'adulto	265-268
4.6.2. nel pediatrico	269-272
4.7. Graft versus Tumor	273-277
4.8. Il Microbiota e Microbioma Intestinale	278-285
4.9. Fotochemioterapia extracorporea	286-291
4.10. I Vaccini	292-296

### 5. Complicanze precoci: diagnosi, prevenzione, trattamento ed assistenza

5.1. Tossicità da farmaci	298-302
5.2. Infezioni virali, batteriche e fungine	303-308
5.3. Multi Drugs Resistant Organisms	309-314
5.3.1. Gestione assistenziale del paziente con MDRO	315-318
5.4. Neutropenia febbrile e sepsi	319-325
5.4.1. Gestione assistenziale della neutropenia febbrile e della sepsi	326-330
5.5. Graft versus Host Disease Acuta (aGvHD)	331-338
5.5.1. Aspetti dermatologici della aGvHD Acuta	339-344
5.5.2. aGvHD Gastro-intestinale: aspetti assistenziali	345-348
5.5.3. aGvHD Epatica	349-355
5.6. Sindromi emorragiche e trombotiche	356-360
5.6.1. Cistite emorragica	361-366
5.6.2. Aspetti assistenziali della cistite emorragica	367-370
5.7. Sindromi Endoteliali	371-375
5.7.1. Sinusoidal Obstruction Syndrome nell'adulto: aspetti assistenziali	376-382
5.7.2. Sinusoidal Obstruction Syndrome nel bambino: aspetti assistenziali	383-398
5.8. Malnutrizione, valutazione nutrizionale e aspetti dietetici	399-406
5.8.1. La nutrizione artificiale	407-413
5.8.2. Aspetti assistenziali	414-420
5.9. Lesioni cutanee non immunologiche: ulcere da pressione, IAD, lesioni da farmaci	421-427
5.10. Complicanze gastro-intestinali	
5.10.1. Mucosite Gastro-Intestinale	428-430
5.10.2. Mucosite Orale	431-437
5.10.3. Diarrea	438-443
5.10.4. Nausea e vomito	444-447
5.10.5. Disgeusia	448-449
5.11. La Fatigue	
5.11.1. nell'adulto	450-456
5.11.2. nel pediatrico	457-459

## 6. Complicanze tardive: diagnosi, prevenzione, trattamento ed assistenza

6.1. Infezioni virali, batteriche e fungine.....	462-467
6.2. Graft versus Host Disease Cronica.....	468-473
6.2.1. Fotoferesi e fototerapia: UVA, UVB, NB-UVB, PUVA, ECP.....	474-479
6.2.3. Aspetti dermatologici della GvHD Cronica Cutanea.....	480-489
6.2.4. Aspetti assistenziali della cGvHD Gastro-intestinale.....	490-493
6.2.5. Aspetti assistenziali della CGvHD della Mucosa orale.....	494-501
6.2.6. Aspetti assistenziali della cGvHD Genitale.....	502-509
6.2.7. Aspetti assistenziali della cGvHD Oculare.....	510-516
6.2.8. Aspetti clinici della cGvHD Polmonare.....	517-523
6.2.9. Aspetti clinici della cGvHD Muscolo-scheletrica.....	524-531
6.3 Sessualità e Fertilità.....	532-537
6.4 Qualità di vita post trapianto.....	538-541
6.5 Neoplasie secondarie.....	542-546

## 7. Oltre il trapianto di cellule staminali emopoietiche

7.1. Infusione linfociti del donatore (DLI).....	548-552
7.2. CART.....	553-561
7.3. Gene therapy & gene editing.....	562-569
7.4. Aspetti assistenziali delle terapie cellulari nel pediatrico.....	570-581
7.5. Aspetti assistenziali delle terapie cellulari nell'adulto.....	582-587

## 8. Miscellanea

8.1. Il ruolo del farmacista nel processo del trapianto.....	590-593
8.2. Aspetti etici e deontologici.....	594-598
8.3. Gestione del paziente trapiantato in terapia intensiva.....	599-603
8.4. Palliazione e fine vita nell'adulto.....	604-607
8.5. Palliazione e fine vita nel pediatrico.....	608-614



## 6.2.8 Aspetti clinici della cGvHD Polmonare

Enrico Morello<sup>1</sup>, Sabrina Arondi<sup>2</sup>, Sara Palmieri<sup>3</sup>, Federica Colnaghi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>SSD Trapianto Midollo Osseo Adulti, Comprehensive Cancer Center, ASST Spedali Civili di Brescia

<sup>2</sup>UO Pneumologia ASST Spedali Civili di Brescia

<sup>3</sup>UO Radiologia ASST Spedali Civili di Brescia

**Email address:** enrico.morello@asst-spedalicivili.it

\*Corresponding author

**Abstract:** Le manifestazioni polmonari di GVHD cronica rientrano nel gruppo delle complicanze non infettive tardive post-trapianto e rappresentano una delle principali cause di mortalità e morbilità tardiva. La GVHD cronica polmonare insorge solitamente entro 2 anni dal trapianto e può essere associata ad altre manifestazioni di GVHD cronica. Il quadro clinico della GVHD cronica polmonare è la Bronchiolitis Obliterans Syndrome (BOS) che si caratterizza per la comparsa progressiva (anche in assenza di altri segni o sintomi di GVHD cronica) di tosse non produttiva con quadro ostruttivo, dispnea e peggioramento progressivo delle prove di funzionalità respiratoria in senso ostruttivo. Radiologicamente si possono osservare infiltrati interstizio-alveolari con fenomeni di air-trapping, ispessimento bronchiale e bronchiectasie. Il principale trattamento è rappresentato dallo steroide, ma la risposta è di solito scarsa e solitamente si osserva un progressivo deterioramento della funzione respiratoria fino all'insufficienza respiratoria cronica. La Cryptogenic Organizing Pneumonia è un'altra complicanza non infettiva post trapianto che si pone in diagnosi differenziale con la BOS sebbene la sua insorgenza sia più precoce e la risposta allo steroide sia migliore con una restitutio ad integrum spesso completa. In considerazione della migliore prognosi dei pazienti trattati precocemente, si consiglia un follow-up clinico e funzionale stretto durante i primi due anni dal trapianto.

**Keywords:** Chronic GVHD, BOS, COP

### 1. Introduzione

Le complicanze polmonari rappresentano fino al 60% delle complicanze post-trapianto e sono una delle principali cause di mortalità e morbilità [1,2]. Mentre l'incidenza delle complicanze polmonari infettive si è progressivamente ridotta nel tempo, quelle non infettive hanno presentato un'incidenza sostanzialmente invariata[3]. La GVHD cronica polmonare rappresenta la principale causa di complicanze non infettive polmonari nel periodo successivo ai 100 giorni post-trapianto[4]. Spesso coesistono cause infettive e non infettive nello stesso quadro clinico e un patogeno può innescare una GVHD, ma l'esclusione di cause infettive è sempre raccomandata per incrementare l'accuratezza diagnostica[2,4].

### 2. Sintomatologia e fattori di rischio

Il corredo sintomatologico è caratterizzato dall'insorgenza di tosse, dispnea, emottisi, dolore toracico, emottisi e febbre. La comparsa di tali sintomi in base al tempo di insorgenza dal trapianto e alla presenza di fattori di rischio e concomitanti infezioni può orientare la diagnosi[5].

#### 2.1. Fattori di rischio per patologia infettiva

- Profilassi anti-infettiva e compliance del paziente
- esposizione a patogeni
- viaggi o residenza in zone endemiche (Mycobacterium tuberculosis, Coccidioides immitis, Blastomyces dermatitidis, e Histoplasma capsulatum)

- Esposizione ad animali da compagnia, cortile o fattoria
- Esposizione ad aerosol, aria condizionata, polvere/terriccio/cantieri
- Esposizione a Sars-CoV-2
- Trapianto da donatore MUD o non HLA identico
- Immunosoppressione in corso
- GVHD cronica già diagnosticata e suo trattamento
- Esposizione a fumo
- Anamnesi di BPCO

## 2.2. Fattori di rischio per patologia non infettiva

- chemioterapia pneumotossica
- anamnesi trasfusionale
- comorbidità cardio-polmonare preesistente
- aumentato rischio se disfunzione grave DLCO e FEV1<60% o moderata (66%-80%)

## 3. Iter diagnostico

### 3.1 Test iniziali

- TC torace per determinare le caratteristiche degli infiltrati, da richiedere per ricerca di eventuale air-trapping (in espirio), valutare utilizzo del mdc solo se lesioni nodulari o altre indicazioni per ridurre l'esposizione radiologica
- esami microbiologici e sierologici colturali e molecolari in siero, urine e campioni respiratori (escreato, tamponi, sierologia)
- Prove di funzionalità respiratoria
  - non indicati per la valutazione di nuovi infiltrati polmonari
  - raccomandati in caso di complicanze tardive non infettive come la sindrome da bronchiolite obliterante (bronchiolitis obliterans syndrome - BOS)
- Ecocardiografia e NT-Pro-BNP per determinare la presenza di infiltrati da insufficienza cardiaca congestizia
- Broncoscopia
  - utile e raccomandata nei pazienti clinicamente stabili con infiltrati polmonari e test di primo livello insufficienti per una diagnosi (ad esempio non risposta clinica dopo 2-3 giorni di trattamento antibiotico empirico)
  - necessaria per identificare eziologie infettive e informativa per la diagnosi differenziale per le complicanze non infettive
  - Comprende studio microbiologico, citologico e istopatologico del lavaggio broncoalveolare (BAL)
- Biopsia polmonare
  - La biopsia polmonare non è supportata da sufficienti prove ed è gravata da un aumentato rischio di morbidità e mortalità
  - la biopsia transbronchiale presenta la stessa sensibilità diagnostica del BAL, recenti dati dimostrano una soglia di sensibilità aumentata a vantaggio della biopsia in caso di sospetta infezione fungina o virale
  - La biopsia TC guidata va preferita per le lesioni periferiche, ma con un riportato aumento del rischio di pneumotorace
  - La biopsia chirurgica del polmone è associata ad un aumentato rischio di morbidità e mortalità e va considerata solo in casi selezionati.

## 3.2. Monitoraggio funzione respiratoria post-trapianto

Le prove di funzionalità respiratoria (PFR) vanno eseguite entro 2 settimane dall'inizio del condizionamento, successivamente ogni 3 mesi per i primi 2 anni e ogni 6 mesi successivamente in caso di declino della funzione. In considerazione della ridotta probabilità di sviluppare GVHD polmonare isolata dopo i 2 anni dal trapianto in caso non si sia sviluppata fino a quel momento, può essere ragionevole sospendere il monitoraggio nei pazienti asintomatici con prove respiratorie nella norma. Nei pazienti sintomatici è raccomandato riprendere il monitoraggio e soprattutto è raccomandato il monitoraggio delle PFR dopo inizio di qualsiasi trattamento: inizialmente ogni 4 settimane poi ogni 6 mesi.

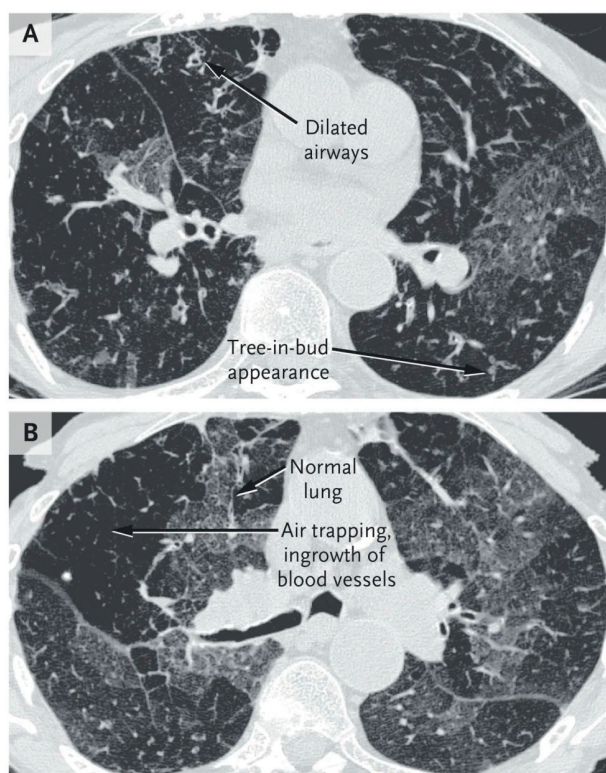
## 4. Classificazione e criteri diagnostici

### 4.1. Tempo di insorgenza

Dopo i 100 giorni le complicanze polmonari non infettive sono:

- Sindrome da Bronchiolite Obliterante (BOS)
- Cryptogenic Organizing Pneumonia (COP)
- Malattia polmonare vascolare (capitolo-)
- PTLD (capitolo-)

Le forme precoci di complicanze polmonari non infettive sono prevalentemente ascrivibili alla COP (esordio



**Figura 1 - BOS avanzata:** (A) TC assiale con immagini ottenute durante l'inspirio, vie aeree dilatate e bronchiolite con aspetto ad albero in fiore. (B) TC assiale con immagini ottenute durante l'espirio con evidenza di attenuazione dei fenomeni a mosaico: aree ipertrasparenti nel contesto di tessuto sano con air-trapping significativo. Abbreviazioni: BOS, sindrome da bronchiolite obliterante, TC, tomografia computerizzata.

	BOS	COP
<b>Esordio</b>	> +100	adi solito prima dei 100 giorni
<b>Incidenza</b>	3-11% (35% se cGVHD)	fino al 10% in URD-HSCT
<b>Contesto clinico</b>	Allo-HSCT con cGVHD	Auto- o allo-HSCT dopo recente infezione
<b>Segni e sintomi</b>	spesso asintomatica, progressiva dispnea, tosse secca, sibili. No febbre, esami ematochimici nella norma	Febbre, tosse secca, leucocitosi, incremento PCR
<b>Eziologia</b>	cGVHD	idiopatica? Indotta da infezioni o farmaci?
<b>Auscultazione</b>	Fischi, sibili, ipoventilazione	crepitii/rantoli
<b>PFR</b>	pattern ostruttivo: FEV1/FVC <70%, FEV1 <75%, DLCO ridotto	pattern restrittivo: FEV1/FVC >80%, TLC <80%, DLCO ridotto
<b>Rx Torace</b>	Normale or air-trapping	pattern alveolare o interstiziale
<b>TC Torace</b>	Ispessimento pareti bronchiali, bronchiectasie, air trapping in espirio	Infiltrati singoli o multipli a vetro smerigliato o nodulari
<b>BAL</b>	Neutrofilia	Linfocitosi, ridotto rapporto CD4/CD8
<b>Diagnosi</b>	Manifestazioni cliniche + PFTs + radiologia	necessaria biopsia polmonare (spesso non eseguita per rischio complicanze)
<b>Risposta a steroide</b>	BOS: Scarsa	>80%
<b>Prognosi</b>	BOS: sopravvivenza <20% at 5 years se non risposta a steroidi	COP: potenzialmente reversibile

**Tabella 1** comparativa (EBMT Handbook 2019)[6]  
Diagnosi differenziale tra BOS and COP

mediano a 108 giorni). La BOS insorge raramente prima dei 100 giorni, frequentemente entro i 2 anni dal trapianto, ma forme tardive sono descritte (Tabella 1). Raramente la GVHD polmonare si può presentare direttamente con quadri di fibrosi polmonare anche se spesso la fibrosi rappresenta l'evoluzione terminale della BOS.

## 5. Sindrome da bronchiolite obliterante (BOS -Bronchiolitis Obliterans Syndrome)

### 5.1 informazioni generali

La sindrome da bronchiolite obliterante è la manifestazione polmonare della GVHD cronica che si sviluppa solitamente dopo i 100 giorni dal trapianto e comunemente entro 2 anni; è la principale causa di complicanze polmonari non infettive post-trapianto[2].

### 5.2 Epidemiologia e fattori di rischio

#### 5.2.1 Incidenza/Prevalenza

La prevalenza è sottostimata per la difficoltà diagnostica. Nei dati di letteratura è tra il 5% e il 15% [2,3,7,8]

#### 5.2.2 Fattori di rischio

##### 5.2.2.1 Pre-trapianto

- FEV1/FVC ratio < 0.73
- storia di malattia polmonare [4]

##### 5.2.2.2 Trapianto-correlati

- uso di cellule staminali periferiche[4,9]
- uso di condizionamento contenente busulfano o TBI [4]
- uso di profilassi della GVHD con metotrexate [4]
- donatore non correlato, femmina, anziano [4]

##### 5.2.2.3 Post-trapianto

- GVHD cronica [4,9]
- Polmonite nei primi 100 giorni
- Infezioni virali precoci
- GVHD acuta
- Alterazioni bronchiali alla TC a 100 giorni post trapianto (micronoduli centrolobulari, pattern albero in fiore o ispessimento bronchiale) [9]
- Riduzione  $\geq$  10% nel FEV1 tra pre-HSCT e 100 giorni dopo alloHSCT

##### 5.2.2.4 Fattori di rischio demografici

- Età del ricevente (> 20 anni) [4,8,9]
- etnia non caucasica [4]

##### 5.2.2.5 Fattori di rischio clinici

- Anamnesi di infezione da CMV post trapianto[4]
- Ipogammaglobulinemia [4]
- LMC
- reflusso gastroesofageo [4]

##### 5.2.2.6 Fattori protettivi

- Uso di siero antilinfocitario [4]
- Trapianto T-depleto [3]

## 5.3 Eziopatogenesi

La BOS è una manifestazione polmonare di GVHD che è sostenuta dalle cellule T alloreattive. Non è chiaro se



il danno patogenetico sia concomitante all'esordio di GVHD o si sviluppi successivamente [3,4,9]  
 Nella sua fisiopatologia la GVHD cronica coinvolge meccanismi alloimmuni, autoimmuni, infiammazione e fibrosi: l'aspirazione di antigeni volatili o le infezioni virali possono indurre un danno dell'epitelio delle piccole vie aeree che attiva le cellule T alloreattive inducendo un infiltrato infiammatorio con abnorme risposta riparativa fino alla fibrosi. Le cellule e i mediatori coinvolti sono le T-helper follicolari, le cellule B del centro germinativo, la deposizione di alloanticorpi e fattori attivanti le cellule B [2].

## 5.4 Clinica e screening

I sintomi di esordio sono [3,4]:

- tosse secca persistente, sibili
- dispnea da sforzo
- sinusite

Ai test respiratori comparsa di ostruzione lenta e progressiva con esacerbazioni acute [2]. La progressione rapida ad insufficienza respiratoria è possibile ma rara. Insorge dopo i 100 giorni e di solito entro il 2 anno dal trapianto. Sono presenti condizioni coesistenti: di solito l'esordio coincide con la riduzione dell'immunosoppressione e successivamente alla comparsa di manifestazioni extrapolmonari di GVHD cronica. [3]

Talvolta l'insorgenza di BOS è caratterizzata da infezioni ricorrenti con bronchiectasie. Nel 20% dei pazienti si ha un riscontro asintomatico alle prove di funzionalità respiratoria [3,4]

Lo screening per la BOS è raccomandato in tutti i pazienti, anche se asintomatici, sottoposti a alloHSCT5 (BCSH/BSBMT Grade 1A)[10]: una riduzione irreversibile non spiegabile del FEV1, richiede approfondimento diagnostico perché una diagnosi precoce aumenta le possibilità di stabilizzazione o recupero funzionale.

La pletismografia può essere necessaria per identificare un difetto ventilatorio[9].

Per i pazienti ad alto rischio può essere utile uno spirometro portatile compatibilmente con le comorbidità pre-esistenti.

## 5.5 Diagnosi

### 5.5.1 Criteri diagnostici

Secondo il consensus NIH i criteri diagnostici necessari per la diagnosi sono (Tabella 2) [11]:

- FEV1VC ratio <0.7 o > al 5 percentile del previsto
- FEV1 < 75% del previsto con riduzione in meno di due anni  $\geq$  10%
- Assenza di infezioni
- Evidenza di air trapping (solo per pazienti senza manifestazioni extrapolmonari di GVHD cronica)

La conferma istopatologica (biopsia chirurgica o transbronchiale) viene applicata raramente per il rischio di complicanze.

### 5.5.2 Diagnosi differenziale

- Infezioni
- COP
- IPS

Modalità	Commento
Prove di funzionalità respiratoria	FEV1<75%; FEV1/FVC<5° percentile di CI; RV>120% o RV/TLC>120%
TC del torace	Air trapping o bronchiectasie. Utile per escludere segni di infezioni
Test del cammino	Il cambiamento nella distanza percorsa nel test del cammino può essere utilizzato per valutare l'alterazione della capacità funzionale nel corso del tempo. Non è utile per fare diagnosi di bronchilite obliterante, ma può indirizzare il paziente allo specialista pneumologo
Diagnosi definitiva di bronchiolite obliterante	NIH Consensus Development Project (riferimento anche per lo score di gravità). Si basa su score dei sintomi e FEV1 Sperimentale: Parametric response mapping (PRM)sa
TC del torace ad alta risoluzione	eseguita in inspirazione ed espirazione, per identificare difetti restrittivi od ostruttivi per coloro che non sono in grado di eseguire PFR (ad esempio pazienti pediatrici)
2014 NIH chronic GVHD score: combinazione di test e parametri clinici	Basato su FEV1 (%) e sintomi (lieve, moderato, grave)

Tabella 2. Diagnosi e trattamento della bronchiolite obliterante

- TEP
- Danno polmonare da radiazioni
- Malattia extrapolmonare (versamenti, sclerosi sottocutanea)

### 5.5.3 Prove di funzionalità respiratoria (PFR)

Le prove di funzionalità polmonare con evidenza di pattern ostruttivo ventilatorio di nuova insorgenza sono lo strumento principale diagnostico di BOS [2]. Risultati spirometrici diagnostici di BOS includono:

- FEV1VC ratio < 0.7 o 5 percentile del previsto
- FEV1 < 75% del previsto con riduzione  $\geq$  10% entro 2 anni

### 5.5.4 TC Torace

Evidenza di air-trapping è un riscontro che supporta la diagnosi di BOS soprattutto nei pazienti senza manifestazioni extra-polmonari di GVHD cronica. L'air-trapping è caratteristico di una malattia avanzata e potrebbe non essere presente nelle forme precoci 2. La TC richiede tecniche ad alta risoluzione in fase inspiratoria ed espiratoria (Figura 1) 2. Ulteriori caratteristiche possono essere l'ispessimento delle pareti bronchiali, le bronchiectasie e micronoduli centrolobulari.

### 5.5.5. BAL ed eventuale istopatologia

È raccomandato l'esame colturale (da BAL) per escludere un'eziologia infettiva (Tabella 3). Di norma non è raccomandata la biopsia per il rischio di complicanze, e qualora venga eseguita la biopsia si raccomanda la colorazione sul materiale prelevato per escludere infezioni (in particolare fungine). [3,4]

#### 5.5.5.1 Istopatologia

Caratteristiche istopatologiche della BOS possono comprendere i seguenti quadri:

- Bronchiolite linfocitica (quadro precoce)[9]
- Bronchiolite obliterativa (fase avanzata) che include: [3]
  - ispessimento della parete bronchiolare da fibrosi
  - obliterazione intraluminal fibrotica
  - riduzione del lume delle vie aeree

Si raccomanda di eseguire sempre esame colturale sul prelievo biotico e colorazioni con PAS per la ricerca di ife fungine.

### 5.5.6 Score di gravità

Lo score di gravità determina 4 livelli secondo quanto riportato dai criteri NIH [11].

Score 0	Score 1	Score 2	Score 3
Asintomatico	Sintomi lievi (dispnea dopo 1 piano o di scale)	Sintomi moderati (dispnea dopo camminata in piano)	Sintomi gravi (dispnea a riposo, Terapia con O <sub>2</sub> )
FEV1 ≥ 80%	FEV1 60%-79%	FEV1 40%-59%	FEV1 ≤ 39%
Abbreviation: FEV1, volume espiratorio forzato in un secondo			

Tabella 3. National Institutes of Health scoring criteria (2014)[11]

## 5.6 Trattamento

Obiettivo del trattamento è la prevenzione del deterioramento della funzione polmonare [2,3]

### 5.6.1 Trattamento della malattia lieve

Corticosteroidi inalatori (GAS Grade B, Level III-2), con o senza broncodilatatori (NIH Grade C, Level Ib)

### 5.6.2. Trattamento di prima linea della malattia moderata o grave

Steroidi sistemici (BCSH/BSBMT Grade 2C; GAS Grade A, Level II), ma evidenza di efficacia limitata (6 metilprednisolone 1 mg/kg o equivalente, più eventuale associazione con inibitore di calcineurina) (non più di 100 mg/die). Il trattamento va individualizzato sul rischio di effetti collaterali comprese le infezioni respiratorie. Un trattamento standard include prednisone 1-1.5 mg/kg con lento scalo in 6-12 mesi

fluticasone, azitromicina e montelukast (FAM)(NIH Grade C, Level III), ma evidenza di efficacia limitata

### 5.6.3 Trattamento di seconda o successiva linea della malattia moderata o grave

Tutti i trattamenti di salvataggio hanno prove di efficacia limitata, per pazienti con BOS grave considerare il trapianto di polmone.

- Proseguimento di inibitore di calcineurina, inibitori di mTOR, Micofenolato Mofetile se già in atto (GAS Grade C-2, Level III-1)
- Fotoferesi extracorporea (GAS Grade C-1, Level III-1)
- Dornase alfa inalatoria in pazienti con sindrome sinbronchiale o tappi di muco con sospetta disfunzione mucociliare
- Tobramicina inalatoria
- Steroidi ad alte dosi "pulsate" (10 mg/kg per 3 giorni)
- imatinib (BCSH/BSBMT Grade 2C; GAS Grade C-2, Level III-1)

### 5.6.4 Terapie di supporto

- ossigeno supplementare(NIH Grade A, Level III)
- riabilitazione polmonare NIH Grade C, Level III)
- Immunoglobuline EV se paziente ipogammaglobulinemico (BCSH/BSBMT Grade 2C; NIH Grade D, Level Ia)
- vaccinazioni contro influenza e pneumococco (BCSH/BSBMT Grade 2C)

### 5.7 Follow-up

Spirometria inizialmente dopo 2-4 settimane dall'inizio del trattamento e se risposta ogni 6 mesi 2

## 5.8 Complicanze

- Insufficienza respiratoria [4,9]
- Malattia ostruttiva polmonare grave [4]
- Infezioni respiratorie[3,5]
- Pneumotorace [12]
- Pneumomediastino [12]
- Enfisema sottocutaneo [12]

## 5.9 Prognosi

La BOS è associata ad un rischio di mortalità più elevato 5. La sopravvivenza globale a 3 anni è del 64% in una coorte di 22 pazienti sottoposti a alloHSCT [8]. Si può osservare un declino del FEV1 alla diagnosi che può stabilizzarsi nei primi mesi a prescindere dal trattamento [3,9]

### 5.9.1 Fattori prognostici negativi

- Esordio precoce (entro il 1 anno) [9]
- Capacità forzata vitale ridotta [3]
- Istologia positiva per bronchiolite costrittiva (rispetto a bronchiolite linfocitica)[3,4]

## 5.10 Prevenzione

La BOS si previene prevenendo la GVHD cronica. L'uso di ATG è associato ad un rischio ridotto di BOS dopo alloHSCT [7]. L'uso di azitromicina è sconsigliato per la profilassi per l'aumentato rischio di BOS e di recidiva di malattia ematologica. [13]

## 6. COP (Cryptogenic Organizing Pneumonia)

La COP (precedentemente BOOP - bronchiolitis obliterans-organizing pneumonia) si sviluppa comunemente nella fase tardiva post-attecchimento con un esordio mediano a 108 giorni dopo il trapianto di solito durante lo scalo dell'immunosoppressione. Può svilupparsi anche più precocemente e anche nei pazienti sottoposti a trapianto autologo.[1-3,9]

### 6.1 Epidemiologia

Prevalenza tra 0.9% e 10.3% [4]

### 6.2 Fattori di rischio/protettivi

#### 6.2.1. Fattori di rischio

- Mismatch HLA[1,4]
- Donatore femmina e ricevente maschio [1,4]
- Uso di cellule staminali da sangue periferico [1,4]
- graft-versus-host disease[1,3,9]

#### 6.2.2. Fattori protettivi

- Condizionamento mieloablativo con busulfano e fludarabina (rispetto a regimi contenenti TBI) [1,4]
- Deplezione T in vivo [3,4]

### 6.3 Eziopatogenesi

La patogenesi della COP si realizza attraverso 4 fasi infiammatorie spesso con ritorno ad integrum della struttura coinvolta.[2]

#### 1. Fase di danno alveolare

- a. Evento trigger (infezione virale o cellule allo-reattive) con danno alveolare ed edema da aumentata permeabilità
- b. Diffusione dei proteine plasmatiche nel lume alveolare con attivazione dei processi coagulativi
- c. Deposizione di fibrina e chemiotassi di cellule infiammatorie (linfociti, neutrofilii, eosinofili, plasmacellule e mastcellule)
- d. Danno alveolare con aumento della permeabilità delle giunzioni della lamina basale

#### 2. Fase proliferante

- a. formazione di corpi di Mason fibroinfiammatori
- b. Frammentazione della fibrina (macrofagi e cellule infiammatorie)
- c. attivazione e proliferazione dei fibroblasti attraverso le giunzioni della lamina basale e nei frammenti di fibrina con proliferazione e differenziazione delle cellule infiammatorie in miofibroblasti e formazione di clusters cellulari negli spazi aerei distali
- d. sostituzione delle cellule infiammatorie e della fibrina con miofibroblasti e deposizione di matrice lassa collagena
- e. proliferazione di cellule alveolari epiteliali con mantenimento degli spazi alveolar

#### 3. Fase di maturazione

- a. Corpi fibrotici alveolari composti prevalentemente da miofibroblasti aggregati come cerchi concentrici alternati da strati di collagene
- b. trasformazione in matrice connettiva composta da fibre di collagene tipo 1 con fibrille sottili di collagene e procollagene tipo III e fibronectina

### 4. Fase di risoluzione (con o senza trattamento)

a. simile alla guarigione reversibile delle ferite senza particolari sequele

### 6.4 Clinica

Presentazione clinica caratterizzata da tosse non produttiva, febbre e dispnea progressiva.

### 6.5 Diagnosi

Esclusione di infezioni con broncoscopia e BAL. Su liquido da BAL riscontro di linfocitosi e ridotto rapporto CD4:CD83

**TC torace:** addensamenti diffusi o focali con distribuzione sub pleurica e/o peribroncovasale, aree a "vetro smerigliato", "crazy paving", piccole lesioni nodulari peribronchiali, masse, ispessimento delle pareti bronchiali, ispessimento dei setti interlobari.

**PFR:** riscontro comune di pattern restrittivo lieve-moderato, DLCO ridotto, funzione polmonare normale. Pattern ostruttivo possibile ma raro

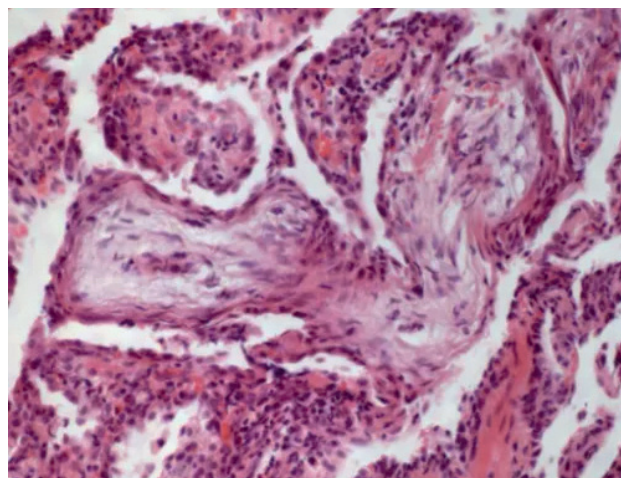
Biopsia: la diagnosi di COP richiede conferma istologica, non sempre realizzabile per il rischio di complicanze. La scelta della strategia bioptica (transbronchiale o chirurgica toracoscopica video-assistita) dipende dalle condizioni cliniche del paziente e dal rapporto rischio beneficio visto la risoluzione talora spontanea del quadro. Il quadro istologico è caratterizzato da fibroblasti e miofibroblasti inseriti nel tessuto connettivo infiammatorio nel lume degli alveoli delle vie aeree distali [2]

### 6.6. Trattamento

Il trattamento principale è costituito da steroide con l'intento di risolvere o stabilizzare il quadro clinico. Il dosaggio comune è prednisolone 0.5-10 mg/kg con lento scalo in 3-6 mesi [1,2]. Sono possibili flare-up del quadro clinico in corso di tapering.[1,3]

### 6.7 Prognosi

Sopravvivenza a 3 anni attorno al 60%3 con rischio di recidiva del 25% [14]



**Figura 2.** Cryptogenic organizing pneumonia, ingrandimento x100; Ematossilina/Eosina Theegarten D, Müller HM, Bonella F, Wohlschlaeger J, Costabel U. Diagnostic approach to interstitial pneumonias in a single centre: report on 88 cases. *Diagn Pathol* 2012;7:160

## Bibliografia

1. Ahya, V.N. Noninfectious Acute Lung Injury Syndromes Early After Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Clin Chest Med* 2017, 38, 595–606, doi:10.1016/j.ccm.2017.07.002.
2. DynaMed Pulmonary Complications of Hematopoietic Stem Cell Transplant (Allogeneic and Autologous).
3. Bergeron, A.; Cheng, G.-S. Bronchiolitis Obliterans Syndrome and Other Late Pulmonary Complications After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Clin Chest Med* 2017, 38, 607–621, doi:10.1016/j.ccm.2017.07.003.
4. Diab, M.; ZazaDitYafawi, J.; Soubani, A.O. Major Pulmonary Complications After Hematopoietic Stem Cell Transplant. *Exp Clin Transplant* 2016, 14, 259–270, doi:10.6002/ect.2015.0275.
5. Sorrow, M.L.; Maris, M.B.; Storb, R.; Baron, F.; Sandmaier, B.M.; Maloney, D.G.; Storer, B. Hematopoietic Cell Transplantation (HCT)-Specific Comorbidity Index: A New Tool for Risk Assessment before Allogeneic HCT. *Blood* 2005, 106, 2912–2919, doi:10.1182/blood-2005-05-2004.
6. Carreras E, Cooke KR. Noninfectious Pulmonary Complications. In *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies* [Internet]; Springer: Cham (CH), 2019; p. Table 52.4 ISBN doi: 10.1007/978-3-030-02278-5\_52.
7. Gazourian, L.; Rogers, A.J.; Ibang, R.; Weinhouse, G.L.; Pinto-Plata, V.; Ritz, J.; Soiffer, R.J.; Antin, J.H.; Washko, G.R.; Baron, R.M.; et al. Factors Associated with Bronchiolitis Obliterans Syndrome and Chronic Graft-versus-Host Disease after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Am J Hematol* 2014, 89, 404–409, doi:10.1002/ajh.23656.
8. Bergeron, A.; Chevret, S.; Peffault de Latour, R.; Chagnon, K.; de Margerie-Mellon, C.; Riviere, F.; Robin, M.; Mani, J.; Lorillon, G.; Socie, G.; et al. Noninfectious Lung Complications after Allogeneic Haematopoietic Stem Cell Transplantation. *Eur Respir J* 2018, 51, 1702617, doi:10.1183/13993003.02617-2017.
9. Bondeelle, L.; Bergeron, A. Managing Pulmonary Complications in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Expert Rev Respir Med* 2019, 13, 105–119, doi:10.1080/17476348.2019.1557049.
10. Dignan, F.L.; Scarisbrick, J.J.; Cornish, J.; Clark, A.; Amrolia, P.; Jackson, G.; Mahendra, P.; Taylor, P.C.; Shah, P.; Lightman, S.; et al. Organ-Specific Management and Supportive Care in Chronic Graft-versus-Host Disease. *Br J Haematol* 2012, 158, 62–78, doi:10.1111/j.1365a-2141.2012.09131.x.
11. Jagasia, M.H.; Greinix, H.T.; Arora, M.; Williams, K.M.; Wolff, D.; Cowen, E.W.; Palmer, J.; Weisdorf, D.; Treister, N.S.; Cheng, G.-S.; et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015, 21, 389–401.e1, doi:10.1016/j.bbmt.2014.12.001.
12. Carpenter, P.A.; Kitko, C.L.; Elad, S.; Flowers, M.E.D.; Gea-Banacloche, J.C.; Halter, J.P.; Hoodin, F.; Johnston, L.; Lawitschka, A.; McDonald, G.B.; et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: V. The 2014 Ancillary Therapy and Supportive Care Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015, 21, 1167–1187, doi:10.1016/j.bbmt.2015.03.024.
13. Bergeron, A.; Chevret, S.; Granata, A.; Chevallier, P.; Vincent, L.; Huynh, A.; Tabrizi, R.; Labussiere-Wallet, H.; Bernard, M.; Chantepie, S.; et al. Effect of Azithromycin on Airflow Decline-Free Survival After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant: The ALLOZITHRO Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017, 318, 557–566, doi:10.1001/jama.2017.9938.
14. Nakasone, H.; Onizuka, M.; Suzuki, N.; Fujii, N.; Taniguchi, S.; Kakahana, K.; Ogawa, H.; Miyamura, K.; Eto, T.; Sakamaki, H.; et al. Pre-Transplant Risk Factors for Cryptogenic Organizing Pneumonia/Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia after Hematopoietic Cell Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2013, 48, 1317–1323, doi:10.1038/bmt.2013.116.

---

---

## 6.2.9 Aspetti clinici della cGvHD Muscolo-scheletrica

Monica Pinto<sup>1\*</sup>, Benedetto Di Maio<sup>2</sup>

<sup>1</sup>S.C. Medicina Riabilitativa, Dipartimento dei Servizi Strategici Sanitari, Istituto Nazionale Tumori – IRCCS – Fondazione G. Pascale, Napoli, Italia

<sup>2</sup>U.O.C. Ortopedia Pediatrica, Dipartimento di Scienze Chirurgiche, AORN Santobono-Pausillipon, Napoli, Italia

Email address: m.pinto@istitutotumori.na.it \*

\*Corresponding author Monica Pintoa

---

**Abstract:** La cGvHD muscolo-scheletrica comprende sintomi e segni diagnostici come fasciti e rigidità/contratture articolari, segni e sintomi peculiari come miositi e polimiositi, ed altri segni e sintomi quali edema, crampi muscolari, artralgie oltre a complicanze comuni ad altri tipi di patologia oncologica come la perdita di massa ossea e la sarcopenia. La cGvHD muscoloscheletrica è stata sinora considerata inizialmente una complicanza rara del trapianto allogenico (Allo-HSCT), mentre recentemente si è evidenziato il suo rilievo epidemiologico, l'impatto sulla severità del quadro clinico e sulla limitazione funzionale, sulle attività di vita quotidiana e sociale ed infine sulla qualità della vita. Una diagnosi precoce ed una presa in carico riabilitativa tempestiva permettono ai pazienti di ricevere trattamenti riabilitativi, oltre che farmacologici, che possono limitare gli eventi avversi e preservare il più possibile l'autonomia personale e la vita di relazione, inclusa quella lavorativa e di studio, che sono determinanti fondamentali per una soddisfacente qualità della vita. Il Progetto Riabilitativo Individuale include i diversi programmi quali quello fisiokinesiterapico, occupazionale, ortesico, psicologico, di attività fisica, affidati ai vari professionisti sanitari (fisioterapista, terapeuta occupazionale, tecnico ortopedico, psicologo, infermiere di riabilitazione). In particolare sta avendo sempre maggiore evidenza l'importanza dell'esercizio terapeutico con programmi respiratori, di resistenza, di rinforzo muscolare e di allungamento che insieme all'esercizio aerobico ed ad utilizzo mezzi fisici, in sessioni di intensità e frequenza adatte al singolo paziente, rappresentano un elemento terapeutico fondamentale del trattamento riabilitativo sia nell'adulto che in età evolutiva.

**Keywords:** sintomi muscoloscheletrici, epidemiologia e caratteristiche, impatto funzionale, trattamento riabilitativo

---

### 1. Introduzione

La cGvHD include una componente muscolo-scheletrica che è strettamente correlata alla compromissione della performance fisica dei pazienti colpiti, allo sviluppo di ulteriori complicanze anche infettive correlate alla riduzione della mobilità ed ad una insoddisfacente qualità della vita sia nella sfera personale che sociale. Tuttavia la cGvHD muscoloscheletrica è stata sinora considerata una complicanza rara del trapianto allogene-

rico (Allo-HSCT), con incidenza variabile dal 0.54-0.55% al 2-3% [1][2] a seconda delle casistiche; questi dati di incidenza sono verosimilmente sottostimati e tale sottostima potrebbe essere attribuita alla differenza tra criteri diagnostici, criteri distintivi ma non sufficienti alla diagnosi e altre caratteristiche cliniche. Tali criteri sono stati enunciati per la prima volta nel Documento di Consenso pubblicato nel 2005 [3] e sottoposti a revisione nel Documento del 2014 [4], mentre più recentemente il Documento del 2020 è focalizzato sui nuovi aspetti

terapeutici[5]. La differenziazione dei criteri clinici del Documento del 2005 è sostanzialmente mantenuta nel documento di consenso del 2014 con l'integrazione della valutazione fotografica del Range Of Motion (ROM) attivo di alcune articolazioni (spalla, gomito, polso/dita, anca) e di una scala di severità (Severity Score 0-3) che specificamente fa riferimento all'impatto sulle Attività di Vita Quotidiana (Activities of Daily Life, ADLs ed Instrumental Activities of Daily Life, IADLs). Pur concordando sulla importanza di seguire le raccomandazioni del working group per la diagnosi ed inquadramento clinico dei quadri di GvHD acuto e cronico, all'interno delle macrocategorie individuate nel documento di consenso il coinvolgimento muscoloscheletrico nel cGvHD include più quadri clinici di quelli riportati e con evidenze fisiopatologiche sempre più definite. Oltre alla tipologia della compromissione anche la severità del danno osteoarticolare è rilevante: uno score 2 o 3 rappresenta una temibile evenienza che influisce sul funzionamento, sull'attività e sulla partecipazione alla vita sociale con un impatto significativo sulla componente fisica della loro Qualità della Vita correlata alla salute (Health Related Quality of Life, HRQoL) così come rilevato in recenti studi clinici [6] che riportano incidenze sino al 75,4% per alcuni sintomi più comuni.

Le complicanze osteoarticolari e muscolari si correlano strettamente alle manifestazioni cutanee, neurologiche e gastroentericali del cGvHD configurando quadri clinici complessi e caratterizzati dalla progressiva riduzione della mobilità ed autonomia nelle ADLs ed IADLs. La cGvHD muscoloscheletrica coinvolge la fascia e le strutture connettivali adiacenti, le articolazioni, il muscolo scheletrico con il perimio. Alla compromissione di queste strutture e di quelle di altri organi o apparati (cute, apparato gastroentericale, occhio, cavità orale e faringe, polmoni, apparato genitale), in maniera variabile da soggetto a soggetto, si correla la disabilità ad eziologia multifattoriale ed a impatto moderato-severo con ripercussioni non solo sulla autonomia personale ma anche sulla vita di relazione, sul mantenimento del ruolo sociale e sugli aspetti occupazionali e quindi sulle capacità produttive ed economiche delle persone ammalate e dei loro familiari. Una diagnosi precoce ed il trattamento riabilitativo sin dalle fasi iniziali di esordio può ritardare e/o limitare il danno muscolare ed osteoarticolare permettendo una migliore autonomia e funzionalità e quindi una più soddisfacente attività e partecipazione sociale secondo il modello biopsicosociale dell'International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) promossa dal World Health Organization (WHO) [7],[8]. La riabilitazione rappresenta sicuramente la disciplina che meglio è in grado di gestire la complessità funzionale delle diverse componenti del cGvHD e non solo di quelle muscolari ed osteoarticolari.

Obiettivo del presente capitolo è focalizzare la rilevanza e la molteplicità delle presentazioni cliniche della cGvHD muscoloscheletrica e le caratteristiche della presa in carico riabilitativa basata sulla formulazione del Progetto Riabilitativo Individuale (PRI) per ciascun paziente, secondo il Piano di Indirizzo per la Riabilitazione 2011 [9]. Il PRI è elaborato dal medico specialista in Medicina Fisica e Riabilitazione, il fisiatra, in team con gli altri medici specialisti, con i professionisti della riabilitazione e con il paziente e la sua famiglia. Il PRI prevede pro-

grammi riabilitativi differenti affidati ai diversi professionisti del team riabilitativo (psicologo, fisioterapista, terapeuta occupazionale, logopedista, tecnico ortopedico, infermiere) ed è basato sulla collaborazione tra tutti gli attori del team riabilitativo ovvero del fisiatra con gli altri specialisti (ematologo, neurologo, gastroenterologo, pediatra in età infantile), dei professionisti della riabilitazione e del paziente e caregiver. La Classificazione ICF, promossa dal WHO e prevista nel PRI, permette l'integrazione delle diverse componenti alterate dello stato di salute della persona con cGvHD creando un modello di cura e management proattivo comprensivo delle componenti individuali, familiari e sociali della malattia.

## 2. Aspetti clinici della cGvHD muscolo-scheletrica

### 2.1. Segni e sintomi

Possiamo approfondire i diversi quadri clinici muscoloscheletrici del cGvHD seguendo la classificazione dei segni e sintomi proposta nel Documento di Consenso del 2005 e sottoposta a revisione nel 2014 [4] che sono sinteticamente rappresentati in Tabella 1. In coda tratteremo aspetti muscoloscheletrici non specifici del cGvHD ma di rilievo clinico quali la perdita di massa ossea sino alla osteopenia ed alla osteoporosi e la sarcopenia.

Organo o Sede	Diagnostici	Peculiari	Altri	Comuni a GvHD acuto e cronico
Muscoli, fascia, articolazioni	Fasciti	Miositi o polimiositi (per la diagnosi è necessaria anche la biopsia)	Edema	nessuno
	Rigidità delle articolazioni o contratture secondarie a fasciti o sclerosi		Crampi muscolari	
			Artralgie ed infiammazione articolare (cronica con riacutizzazioni)	

Tabella 1. Segni clinici e sintomi diagnostici di cGvHD secondo Jagasia MH [4]

#### 2.1.1. Segni e sintomi diagnostici: fasciti

La fascite su base autoimmune è la manifestazione più caratteristica della cGvHD e si localizza frequentemente al sistema fasciale degli arti che avvolge le componenti muscolari. L'evoluzione fibrotica causa rigidità del tessuto colpito con progressiva limitazione del movimento delle articolazioni adiacenti [10]. La sclerodermia

quale localizzazione cutanea di solito precede o accompagna la fascite. La sintomatologia dolorosa non è preponderante ma può insorgere soprattutto a seguito della progressiva riduzione della mobilità articolare che innesca subentranti fenomeni di tipo artrosico con cronicizzazione del dolore. Inoltre l'evoluzione fibrotica del processo autoimmune fasciale in prossimità del decorso di alcuni nervi periferici può causare neuropatie periferiche. Le localizzazioni più tipiche sono quella del n. ulnare alla fossa antecubitale (detta Sindrome del tunnel cubitale), del n. peroneo alla testa del perone, e sindromi canalicolari come la Sindrome del Tunnel Carpale con compressione del n. mediano al polso dovuta alla progressiva contrattura in flessione dell'articolazione radiocarpica. Il dolore nel caso di compressioni nervose presenta una predominante componente neuropatica e la sintomatologia neurologica può evolvere con deficit sensitivi (parestesie, ipoestesia ed infine anestesia) sino al deficit motorio con compromissione funzionale e deformità sia da retrazioni fasciali che da perdita di tonotrofismo muscolare. Esempio caratteristico è la Fascite plantare con dolore al tallone e retrazione fibrotica della fascia plantare con l'instaurarsi di cavismo longitudinale dell'arco plantare. Infine la perdita di massa muscolare, che vedremo dipendere sia da localizzazione miositica che da riduzione del movimento attivo, può essere un potente fattore di rischio per le neuropatie da compressione laddove la ridotta massa muscolare non riesce adeguatamente a proteggere le strutture nervose da forze compressive e/o distrattive sviluppate dal tessuto connettivo fibrotico.

### 2.1.2. Segni e sintomi diagnostici: rigidità delle articolazioni e/o contratture secondarie a fasciti o sclerosi

La fascite che evolve in fibrosi con sclerosi del tessuto connettivale in corrispondenza delle articolazioni implica una limitazione del grado di movimento (Range of Motion, ROM) sia attivo che passivo. Se non è precocemente trattata, tale evento rappresenta una complicanza severa e purtroppo evolutiva del cGvHD. Infatti la limitazione del range di movimento, a prescindere dalla sua causa, innesca un processo degenerativo della cartilagine articolare, riduzione della produzione del liquido sinoviale ed una progressiva perdita di forza e trofismo dei muscoli pertinenti a quella articolazione di fatto potenziando gli effetti della sclerosi fasciale. Le articolazioni più caratteristicamente colpite sono le piccole articolazioni delle dita della mano seguite dai polsi, i gomiti, le scapolo-omerali e le anche, tutte articolazioni rappresentate anche nella scala di severità inclusa nel documento di consenso del 2014 [4]. La rigidità articolare, la retrazione fasciale post-fibrotica e la debolezza muscolare sono tutti fattori concomitanti nel determinare atteggiamenti e posture fisse in flessione delle articolazioni colpite, posture che vanno contrastate sin dalle fasi iniziali con una precoce presa in carico riabilitativa che includa fisiokinesiterapia, prescrizione di ortesi ed ausili e terapia occupazionale non solo negli adulti ma tanto di più nei bambini per l'impatto sulla evoluzione degli schemi motori, sulla immagine corporea e sulla sfera comportamentale e dell'apprendimento scolastico. Parimenti significative tali implica-

zioni nei giovani adulti in età lavorativa per le ripercussioni sul ritorno a lavoro e sul mantenimento del profilo occupazionale e stipendiale. Tutte queste alterazioni della funzione, delle attività di vita quotidiana e della partecipazione alla vita sociale sono ben rappresentate dal modello bio-psico-sociale del ICF, con quadri di severità diversa a seconda della fase di evoluzione, del numero e della localizzazione delle articolazioni colpite.

### 2.2. Segni e sintomi peculiari: miositi e polimiositi

Le miositi, a sede singola o multipla (polimiositi), rappresentano un segno peculiare della presentazione del cGvHD. Tuttavia essendo un gruppo eterogeneo di malattie acquisite del tessuto muscolare, identificate come una unica entità nosologica (da un unico codice ICD-9-CM il 729.1), per la diagnosi di cGvHD è richiesta la biopsia muscolare che mostra quadri di flogosi che coinvolgono tutte e tre le componenti del tessuto muscolare: perimisio, capillari e fibrocellule muscolari [11]. Anche l'incidenza delle miositi e polimiositi varia a seconda degli autori: in letteratura sono riportate incidenze dal 0,5% al 3-4% in pazienti con cGvHD [1] [11] ma vi sono anche studi che riportano percentuali sino al 70% [6]. Le indagini istochimiche ed immunostochimiche mostrano diversi quadri di infiltrati cellulari, frammentazione del perimisio, riduzione dei capillari, e necrosi delle fibrocellule muscolari (Figura 1). La presentazione clinica è caratteristica comprendendo debolezza simmetrica e progressiva dei gruppi muscolari prossimali degli arti ed in particolare dei muscoli scapolo-omerali, ma in molti pazienti può esservi anche debolezza dei muscoli distali degli arti. La perdita di forza muscolare è ben valutabile con la scala del Medical Research Council (Figura2) [12] e misurabile con i comuni dinamometri, in particolare la riduzione della forza di presa (hand grip) è facilmente misurabile con dinamometri manuali. La riduzione della forza muscolare poi evolve in progressiva perdita di massa muscolare sino alla sarcopenia cui contribuiscono meccanismi indiretti quali la progressiva immobilità e riduzione della stazione eretta con perdita dello stimolo antigravitario, i trattamenti prolungati ed ad alte dosi con cortisonici, la malnutrizione correlata ai disturbi gastrointestinali. Nei casi più gravi si può avere un quadro clinico simile alla Myastenia Gravis [13].

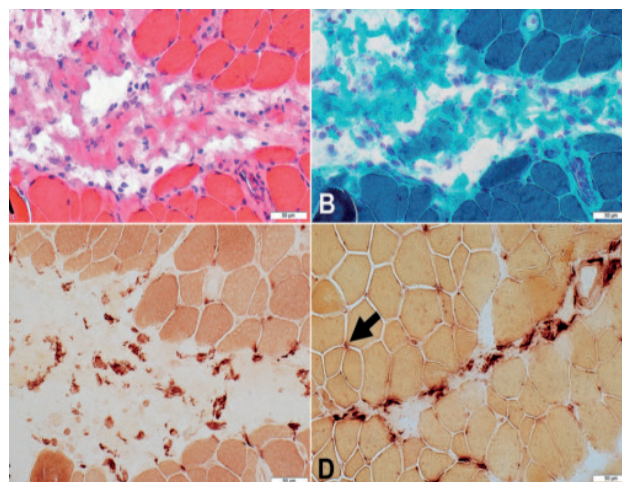


Figura 1. Sono rappresentati quattro quadri anatomopatologici con diversi colorazioni tratti da Pestronk A. [11] che evidenziano la frammentazione del perimisio e l'infiltrazione istiocitaria

Punteggio	Descrizione
0	Assenza di contrazione
1	Accenno di contrazione muscolare
2	Movimento attivo eliminando la forza di gravità
3	Movimento attivo contro la forza di gravità
4	Movimento attivo contro la forza di gravità e una resistenza
5	Forza normale

*Figura 2. La scala della forza muscolare del Medical Research Council*

Se la miopatia autoimmune resta ancora un complesso problema terapeutico, il precoce trattamento riabilitativo può limitare gli effetti secondari della riduzione del movimento e della stazione eretta. Altre presentazioni sono i crampi muscolari ed il dolore muscolare che sono comuni nei pazienti con cGvHD, con incidenze riportate del oltre il 70% [6]. Sinora sono state poco valutate le miositi a carico dei muscoli faringei che potrebbero avere un ruolo nel determinare disfagia e disfonia, anche queste temibili complicanze che hanno severe ripercussioni sull'alimentazione orale, sulla comunicazione e vita di relazione e sulla qualità della vita.

### 2.3. Altri segni e sintomi: edema, crampi muscolari, artralgie ed infiammazione articolare

#### 2.3.1. Edema

L'edema è uno tra i più frequenti effetti secondari delle neoplasie e dei trattamenti antineoplastici [14]. Consiste nell'aumento di liquido interstiziale che è maggiormente visibile a livello sottocutaneo. Pur potendo presentarsi in tutte le regioni corporee, è più frequente nei distretti declivi degli arti inferiori (piedi e caviglie, regioni pretibiali) e superiori (mani), ma anche ai genitali, al volto, all'addome. Caratteristico dell'edema recente è il segno della fovea (impronta alla digitopressione che regredisce lentamente in qualche minuto). La fovea scompare quando l'edema evolve verso la fibrosi con aumento di consistenza che, in particolare nel cGvHD, si associa alla fibrosi del sistema fasciale superficiale sotteso al sottocute. Nella Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE Version 5.0) [15], classificazione degli eventi avversi ampiamente adottata in oncologia, l'edema è classificato tra i disordini di carattere generale e condizioni locali (General Disorders and administration site conditions). L'edema nel cGvHD può riconoscere una eziologia multifattoriale oppure locale e manifestarsi in forma generalizzata o distrettuale. L'edema può essere a sua volta causa concomitante di limitazioni articolari, di compressione delle strutture muscolari e nervose sottostanti, della mobilità attiva e della deambulazione per l'aumento di peso degli arti, di complicanze cardiorespiratorie. L'edema da cause sistemiche è un edema prevalentemente localizzato agli arti e nei segmenti distali come piedi e caviglie e/o mani, è bilaterale con modeste differenze tra i due arti; invece laddove la differenza tra gli arti è significativa va sempre ricercata una specifica causa o concausa locale (soprattutto TVP). Le cause sistemiche dell'edema nel cGvHD sono spesso correlate a terapie cortisoniche

ed immunosoppressive, a disturbi idroelettrolitici come l'iponatremia da vomito, a cause cardiocircolatorie sostenute dalla cardiotoxicità di numerosi chemioterapici, alla ipomobilità ed al ridotto tono trofismo muscolare, alla malnutrizione sino alla cachessia, alla insufficienza epatica e renale. L'edema localizzato e monolaterale riconosce più frequentemente come cause le complicanze infettive sempre temibili nel cGvHD, la trombosi venosa profonda, la compressione delle strutture venose, la neuropatia periferica. Una attenta anamnesi in merito ai trattamenti effettuati, alle loro associazioni ed al danno pluridistrettuale da cGvHD corredata dall'esame EcoDoppler ArteroVenoso sono essenziali nei pazienti con edema e cGvHD. L'identificazione dei fattori di rischio e la diagnosi differenziale dell'edema rappresentano un momento fondamentale della valutazione fisiatrica. Infatti, sebbene la terapia farmacologica resti ancora sostanzialmente a carico dell'oncologo, stanno aumentando le evidenze che la terapia elastocompressiva (con tutori o con bendaggio multistrato) e l'attività fisica regolare senza o con elastocompressione (laddove prescritta) rappresentino strategie essenziali per la gestione dell'edema nel cGvHD.

#### 2.3.2. Crampi muscolari

I crampi muscolari sono contrazioni involontarie di uno o solitamente di gruppi di muscoli striati, a rapida insorgenza, dolorose e palpabili, che si risolvono spontaneamente in pochi minuti o con l'allungamento dei muscoli interessati. I crampi muscolari possono insorgere in persone sane dopo intensa attività fisica o a riposo come durante il sonno; sono anche presenti in numerose patologie neurologiche come malattie del secondo motoneurone, disordini metabolici e squilibri elettrolitici, neuropatie periferiche su base autoimmune con ipereccitabilità dei nervi colpiti. Pur essendo i crampi muscolari fenomeni estremamente fastidiosi per il dolore che evocano e la temporanea impossibilità a controllare volontariamente il muscolo colpito, la loro incidenza è stata a lungo sottostimata negli studi clinici sulle manifestazioni del cGvHD e genericamente compresa tra le manifestazioni neurologiche. Nel cGvHD i crampi muscolari non paiono correlati a squilibri elettrolitici mentre sono associati spesso con quadri di miopatia e neuropatia demielinizzante contribuendo alla progressiva riduzione dell'attività motoria nei pazienti con cGvHD. I crampi muscolari hanno un impatto significativo sulle attività dei pazienti e sulla loro QoL e sono presenti con incidenze dal 16% [16] al 70% [6] a seconda delle casistiche, rappresentando tuttora una sfida terapeutica difficile.

#### 2.3.3. Artralgie ed infiammazione articolare (cronica con riacutizzazioni)

Per artralgie si intendono dolori articolari localizzati a una o più articolazioni. Possono essere distinte due macrocategorie eziologiche ovvero quelle post-traumatiche e quelle non traumatiche. Le cause sono davvero numerosissime e possiamo sostanzialmente distinguerle in cause locali, che colpiscono una o poche articolazioni, e cause sistemiche come nel caso delle artralgie nel cGvHD, spesso pluridistrettuali ed associa-



te alla limitazione articolare da sclerosi fasciale. L'infiammazione articolare o artrite rappresenta una entità nosologica più definita dove il ruolo dell'infiammazione è eziopatogenicamente rilevante. Possono essere acute o croniche e queste ultime presentare delle riacutizzazioni, correlate a cause settiche (infezioni articolari) o a settiche. Il dolore articolare rappresenta un sintomo comune ad entrambe così come la limitazione articolare mentre l'evoluzione dipende molto dall'eziologia e quindi, anche in questo caso, dal tempestivo inquadramento diagnostico e trattamento. Il dolore articolare cronico è molto diffuso nella popolazione generale e soprattutto nella popolazione anziana laddove è sintomo caratteristico della osteoartrite. E' pertanto un sintomo aspecifico ad eziologia multifattoriale che spesso si associa a sintomi di tipo ansioso-depressivo [17][18] ed alla fatigue, influenzando negativamente sulla qualità della vita [19] e richiedendo una periodica valutazione con scale per il dolore ed una adeguata terapia sia farmacologica che riabilitativa.

## 2.4 Condizioni patologiche non specifiche

### 2.4.1. La perdita di massa ossea (osteopenia ed osteoporosi) ed aumentato rischio di frattura

La riduzione della massa ossea sino a quadri di osteopenia ed osteoporosi è una problematica sempre più evidente nei lungo-sopravvissuti a neoplasie, non solo nel cancro della mammella e prostata trattati con blocco ormonale ma anche nelle neoplasie ematopoietiche trattate con terapia cortisonica, ad alte dosi e di durata prolungata oltre i 3 mesi, come avviene nel cGvHD. Caratteristicamente la perdita di massa ossea avviene per ridotta apposizione di osso nuovo ed aumentato riassorbimento di osso vecchio, prevalendo tra i pazienti con cGvHD il meccanismo di aumentato riassorbimento. Pertanto è assolutamente motivato effettuare in questi pazienti una valutazione osteometabolica comprensiva di mineralometria ossea computerizzata (MOC DEXA) ed esami ematochimici incluso il dosaggio di vitamina D3 25OH, paratormone (PTH), glicemia, creatininemia, transaminasemia, calcemia e fosforemia, emocromo. Il trattamento farmacologico con terapia antiassorbitiva (bifosfonati, denosumab) e non farmacologico (attività fisica ed esercizio in carico) insieme al ripristino di livelli normali di vitamina D e calcio rappresentano l'approccio riabilitativo corretto in caso di osteopenia o osteoporosi e per la prevenzione delle fratture da fragilità (in particolare vertebrali, femorali, di omero e polso) nei pazienti ematologici e specificamente nel cGvHD[20] pur essendo ancora pochi studi specifici in questa popolazione di pazienti.

### 2.4.2. La Sarcopenia

La sarcopenia può essere definita come la perdita generalizzata di massa muscolare e di forza muscolare con riduzione della performance fisica e mentale dei pazienti. La perdita di massa muscolare, con un range di variabilità individuale, inizia naturalmente dopo i 50 anni ad una velocità di circa 1-2% per anno tuttavia non rappresenta un evento patologico. La sarcopenia, se ricercata correttamente, è molto presente nei pazienti

oncologici ed anche nei pazienti ematologici con cGvHD [21]. Nel caso del cGvHD più fattori contribuiscono alla sarcopenia secondaria quali l'inattività, la malnutrizione, eventuali deficit di vitamina D, in realtà in buona parte correggibili. Pertanto una valutazione attenta della massa magra mediante bioimpedenziometria, della forza muscolare sia con la scala del MRC che con un dinamometro sono una parte rilevante della valutazione fisiatrica e permette di inserire nel PRI un adeguato trattamento di esercizio terapeutico, terapia fisica e nutrizionale.

## 3. Il Progetto Riabilitativo Individuale ed il trattamento riabilitativo

### 3.1. Il Progetto Riabilitativo Individuale

Una diagnosi precoce ed una presa in carico riabilitativa tempestiva permettono ai pazienti con cGvHD di ricevere trattamenti riabilitativi che possono limitare gli eventi avversi e preservare il più possibile la resistenza allo sforzo, il ROM e la forza muscolare. Gli obiettivi di conservare l'autonomia nelle attività di cura della persona e di vita quotidiana nonché nella vita di relazione, inclusa quella lavorativa e di studio, sono determinanti fondamentali per una soddisfacente qualità della vita. Secondo il Piano di Indirizzo per la Riabilitazione 2011 [9], il Progetto Riabilitativo Individuale (PRI) è lo strumento centrale della presa in carico riabilitativa. Il PRI è formulato dal medico specialista in riabilitazione in team con gli altri medici specialisti, i professionisti della riabilitazione, il paziente e la sua famiglia. Nel PRI sono individuati gli obiettivi ed i diversi programmi dei trattamenti che contribuiscono al raggiungimento di questi obiettivi. Nel cGvHD il PRI può comprendere, a seconda del paziente, i seguenti programmi: respiratorio, motorio e neuromotorio affidati al fisioterapista; occupazionale affidato al terapista occupazionale; ortesi ed ausili affidato al tecnico ortopedico e poi al fisioterapista o al terapista occupazionale; psicologico affidato allo psicologo; logopedico affidato al logopedista ed eventuali altri peculiari programmi quale quello di drenaggio dell'edema affidato al fisioterapista, quello osteometabolico per la perdita di massa ossea affidato al medico,

Tipologie di Esercizio terapeutico nel cGvHD
• Esercizi respiratori
• Esercizi di resistenza
• Esercizi con i pesi
• Esercizi di equilibrio
• Allenamento vibratorio
• Elettrostimolazione muscolare

bolico per la perdita di massa ossea affidato al medico, il programma educativo per la cura della cute e la prevenzione delle cadute affidato all'infermiere. Anche per l'età pediatrica è prevista la formulazione del PRI con particolare attenzione alle problematiche correlate all'età evolutiva ed alla sfera dell'apprendimento scolastico e con la partecipazione del pediatra al team riabilitativo.

### 3.2. Esercizio terapeutico

L'esercizio terapeutico rappresenta uno strumento terapeutico fondamentale del trattamento riabilitativo sia nell'adulto che in età evolutiva. L'esercizio terapeutico è sviluppato in programmi diversi (respiratorio, di resistenza, di rinforzo muscolare, di allungamento e di esercizio aerobico), affidati ad uno o più fisioterapisti (Tabella 2) in sessioni di intensità e frequenza adatte al singolo paziente [22]. L'esercizio terapeutico in carico rappresenta uno stimolo importante per la conservazione della massa ossea e della massa e forza muscolare dei m. antigravitari indispensabili alla stazione eretta. Il training per l'equilibrio ha un ruolo importante insieme all'utilizzo di ausili ed ortesi per migliorare la stabilità e la sicurezza negli spostamenti in casa ed in ambiente esterno, favorendo l'autonomia personale ed il reinserimento lavorativo nei giovani adulti e scolastico nei bambini ed adolescenti. Le nuove tecnologie stanno dimostrando buone potenzialità come per l'allenamento vibratorio (Whole Body Vibration) [23] che consiste nell'effettuare gli esercizi su una pedana vibratoria. Sempre valide tecniche in uso da tempo come l'elettrostimolazione che ha ampio utilizzo per migliorare massa e forza muscolare essendosi dimostrata efficace e sicura anche in concomitanza di fasi di trattamento chemioterapico [24].

### 3.2. Ortesi e ausili

Ortesi ed ausili sono essenziali nel cGvHD muscoloscheletrico (Figura 3). Le ortesi statiche e dinamiche applicate alle regioni colpite da rigidità articolare e/o contratture permettono di conservare corretti rapporti articolari, preservano le strutture periarticolari come capsule e legamenti, riducono il dolore e possono essere associate a programmi fisiokinesiterapici ed occupazionali. Gli ausili per la deambulazione sono importanti per ridurre il rischio di caduta e preservare l'autonomia richiedendo tuttavia una corretta prescrizione in base anche alle comorbidità ed all'aderenza e persistenza

all'utilizzo. Il loro utilizzo e manutenzione richiedono un addestramento di paziente e caregiver da parte del fisioterapista o del terapeuta occupazionale a seconda dell'ausilio.

### 3.3. Terapia occupazionale, Medicina Complementare ed Alternativa, Attività Fisica

La Terapia occupazionale, la Medicina Complementare ed Alternativa, e l'Attività Fisica rappresentano, ciascuna per i suoi specifici abiti, potenti mezzi per migliorare la funzione fisica e mentale, le attività e la partecipazione sociale dei pazienti con cGvHD. In particolare la limitazione nelle attività di vita quotidiana rappresenta una problematica molto importante nel cGvHD in età infantile ed evolutiva e in età lavorativa con un forte impatto sulla sfera individuale e sociale, sul peso assistenziale e sullo svantaggio economico per pazienti e caregivers. La terapia occupazionale ha un ruolo importante nel permettere a questi pazienti di gestire e migliorare le funzioni compromesse e recuperare le attività di studio e di lavoro essenziali per una più soddisfacente qualità della vita. La Medicina Complementare ed Alternativa, l'Attività Fisica e se possibile Sportiva, adattata alla singola persona, hanno anche esse un ruolo cruciale per restituire ai pazienti chance di recupero del proprio ruolo personale e sociale e possono fare parte integrante del PRI.

### 4. Conclusioni

Nel cGvHD muscoloscheletrico così come nelle altre manifestazioni la Riabilitazione è centrale. La formulazione del Progetto Riabilitativo Individuale, comprensivo dei vari programmi necessari alla presa in carico del paziente ed affidati ai diversi professionisti, garantisce l'erogazione di cure integrate e personalizzate che possono sicuramente migliorare la funzione fisica e mentale, la performance individuale e sociale e la percezione della qualità della vita dei pazienti.







ORTESI ED AUSILI	
ORTESI ( o TUTORE) : dispositivo che si applica al corpo per migliorare una funzione o una struttura corporea ma che non sostituisce una parte anatomica mancante.	AUSILIO: dispositivo, attrezzatura o sistema tecnologico che può compensare in parte o in toto una attività limitata
<b>Tutori statici mano:</b> dispositivi utilizzati allo scopo di mettere a riposo le strutture anatomiche coinvolte, mantenere una postura corretta evitando l'instaurarsi di retrazioni muscolari e contratture articolari. 	<b>Bastoni canadesi:</b> ausilio che migliora la sicurezza nel cammino limitando il carico sugli arti inferiori 
<b>Tutori dinamici mano:</b> dispositivi utilizzati allo scopo di tutelare le strutture anatomiche funzionali al tempo stesso garantendo un range di movimento. 	<b>Bastone tripode e quadripode:</b> ausilio che migliora l'equilibrio e la sicurezza del cammino aumentando la superficie di appoggio al suolo 
<b>AFO (ankle-foot orthosis):</b> dispositivo che coinvolge due segmenti quali gamba e piede e stabilizza l'articolazione tibiotarsica in caso di paralisi del m. tibiale anteriore. 	<b>Deambulatore:</b> ausilio progettato per garantire sostegno nel cammino alle persone con ridotte capacità motorie e con scarso equilibrio. 

Tabella 2. Tipologie di esercizio terapeutico nel cGvHD

## Ringraziamenti

Si ringraziano la dott.ssa Cristina Becchimanzi, dirigente medico presso la S.C. di Ematologia Oncologica e la dott.ssa Alessandra Trocino, bibliotecaria - Referente Bibliosan, Document Delivery, Servizio di Reference dell'Istituto Nazionale Tumori – IRCCS – Fondazione G. Pascale, Napoli per il significativo contributo alla ricerca bibliografica.

## Bibliografia

[1] Oda K, Nataseko C, Ozawa S, Nishimura M, Saito Y, Yoshida F, et al. Fascitis and myositis: An analysis of muscle-related complications caused by chronic GVHD after allo-SCT. *Bone Marrow Transplant* 2009; 43:159-67

[2] Opensha H. Neurological manifestations of chronic graft versus host disease. In : Vogelsang GB, Pavletic SZ, editors, *Chronic Graft Versus Host Disease*, New York, Cambridge University Press; 2009. P.243-51.

[3] Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard JR, Lee SJ, Martin P, Chien J, Przepiorka D, Couriel D, Cowen EW, Dinndorf P, Farrell A, Hartzman R, Henslee-Downey J, Jacobsohn D, McDonald G, Mittleman B, Rizzo JD, Robinson M, Schubert M, Schultz K, Shulman H, Turner M, Vogelsang G, Flowers ME. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005 Dec;11(12):945-56. doi: 10.1016/j.bbmt.2005.09.004. PMID: 16338616

[4] Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, Williams KM, Wolff D, Cowen EW, Palmer J, Weisdorf D, Treister NS, Cheng GS, Kerr H, Stratton P, Duarte RF, McDonald GB, Inamoto Y, Vigorito A, Arai S, Dattiles MB, Jacobsohn D, Heller T, Kitko CL, Mitchell SA, Martin PJ, Shulman H, Wu RS, Cutler CS, Vogelsang GB, Lee SJ, Pavletic SZ, Flowers ME. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015 Mar;21(3):389-401.e1. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.12.001. Epub 2014 Dec 18. PMID: 25529383; PMCID: PMC4329079.

[5] Zachariah DeFilipp, Daniel R. Couriel, Aleksandr Lazaryan, Vijaya Raj Bhatt, Nataliya P. Buxbaum, Amin M. Alousi, Attilio Olivieri, Drazen Pulanic, Joerg P. Halter, Lori A. Henderson, Robert Zeiser, Ted A. Gooley, Kelli P.A. MacDonald, Daniel Wolff, Kirk R. Schultz, Sophie Paczesny, Yoshihiro Inamoto, Corey S. Cutler, Carrie L. Kitko, Joseph A. Pidala, Stephanie J. Lee, Gerard Socie, Stefanie Sarantopoulos, Steven Z. Pavletic, Paul J. Martin, Bruce R. Blazar, Hildegard T. Greinix. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: III. The 2020 Treatment of Chronic GVHD Report, *Transplantation and Cellular Therapy*, Volume 27, Issue 9, 2021, Pages 729-737, ISSN 2666-6367, <https://doi.org/10.1016/j.jtct.2021.05.004>.

[6] Zelic Kerep A, Pirls F, Steinberg S, Mitchell S, Curtis L, Holtzmann N, Goklemez S, Bilic E, Cowen E, Pichard D, Joe G, Comis L, Im A, Berger A, Parsons-Wandell L, Pulanic D, Baird K, Gress R, Pavletic S. Determinants and clinical significance of Musculoskeletal Symptoms With Chronic Graft-Versus-Host Disease. *Hemasphere*. 2022 May 31;6(6):e730. doi: 10.1097/HS9.0000000000000730. PMID: 35747858; PMCID: PMC9208866.

[7] WHO International Classification of Functioning Disability and Health, World Health Organization, Geneva 1980

[8] Rauch A, Cieza A, Stucki G. How to apply the International

Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) for rehabilitation management in clinical practice. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2008 Sep;44(3):329-42. PMID: 18762742.

[9] Piano di Indirizzo per la Riabilitazione, Rep. Atti n. 30/CSR del 10 febbraio 2011; 11A02720; G.U. Serie Generale n. 50 del 2 marzo 2011

[10] Smith SR, Haig AJ, Couriel DR. Musculoskeletal, Neurologic, and Cardiopulmonary Aspects of Physical Rehabilitation in Patients with Chronic Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015 May;21(5):799-808. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.10.019. Epub 2014 Oct 23. PMID: 25445027.

[11] Pestronk A. Chronic Graft Versus Host Myopathies: Noninflammatory, Multi-Tissue Pathology With Glycosylation Disorders. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2020 Jan 1;79(1):102-112. doi: 10.1093/jnen/nlz111. PMID: 31803918.

[12] Medical Research Council. Aids to examination of the peripheral nervous system. Memorandum no. 45. London: Her Majesty's Stationary Office; 1976.

[13] Openshaw H. Neurological Manifestations of Chronic Graft versus Host Disease. In : Vogelsang GB, Pavletic SZ, editors. *Chronic Graft versus Host Disease*. New York: Cambridge University Press 243–251.

[14] Monica Pinto. Peculiarità degli edemi e dei linfedemi nel paziente oncologico. Capitolo del trattato "La Riabilitazione in Oncologia – La presa in carico multidisciplinare e i percorsi riabilitativi diagnostico-terapeutici dei pazienti affetti da tumore", a cura di Maria Pia Schieronì, CG Edizioni medico Scientifiche, Torino 2017, pag 511-517, ISBN 978-88-7110-451-5

[15] U.S. Department Of Health And Human Services , National Institutes of Health, National Cancer Institute. CTCAE version 5.0 November 2017, General Disorders and administration site conditions:40-43. [https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm#ctc\\_50](https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_50)

[16] Herzberg PY, Heussner P, Mumm FH, Horak M, Hilgendorf I, von Harsdorf S, Hemmati P, Rieger K, Greinix H, Freund M, Lee SJ, Holler E, Wolff D. Validation of the human activity profile questionnaire in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010 Dec;16(12):1707-17. doi: 10.1016/j.bbmt.2010.05.018. Epub 2010 Jun 9. PMID: 20541028.

[17] Kraus PD, Wolff D, Grauer O, Angstwurm K, Jarius S, Wandinger KP, Holler E, Schulte-Mattler W, Kleiter I. Muscle cramps and neuropathies in patients with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and graft-versus-host disease. *PLoS One*. 2012;7(9):e44922. doi: 10.1371/journal.pone.0044922. Epub 2012 Sep 17. PMID: 23028681; PMCID: PMC3444502.

[18] Vassend O, Røysamb E, Nielsen CS, Czajkowski NO. Fatigue symptoms in relation to neuroticism, anxiety-depression, and musculoskeletal pain. A longitudinal twin study. *PLoS One*. 2018 Jun 7;13(6):e0198594. doi: 10.1371/journal.pone.0198594. PMID: 29879175; PMCID: PMC5991664.

- [19] Weis J, Tomaszewski KA, Hammerlid E, Ignacio Arraras J, Conroy T, Lanceley A, Schmidt H, Wirtz M, Singer S, Pinto M, Alm El-Din M, Compter I, Holzner B, Hofmeister D, Chie WC, Czeladzki M, Harle A, Jones L, Ritter S, Flechtner HH, Bottomley A; EORTC Quality of Life Group. International Psychometric Validation of an EORTC Quality of Life Module Measuring Cancer Related Fatigue (EORTC QLQ-FA12). *J Natl Cancer Inst.* 2017 May 1;109(5). doi: 10.1093/jnci/djw273. PMID: 28376231.
- [20] Savani BN, Donohue T, Kozanas E, Shenoy A, Singh AK, Childs RW, Barrett AJ. Increased risk of bone loss without fracture risk in long-term survivors after allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2007 May;13(5):517-20. doi: 10.1016/j.bbmt.2007.01.085. PMID: 17448910.
- [21] Ljubas Kelecic D, Lelas A, Karas I, Desnica L, Vukic T, Sabol I, Vranesic Bender D, Serventi Seiwert R, Peric Z, Durakovic N, Vitali Cepo D, Vrhovac R, Nemet D, Pavletic S, Pulanic D, Krznaric Z. Sarcopenia among patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and the impact of chronic graft-versus-host disease. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2020 Nov;146(11):2967-2978. doi: 10.1007/s00432-020-03280-0. Epub 2020 Jun 7. PMID: 32507973.
- [22] Bertz H. Rehabilitation after Allogeneic Haematopoietic Stem Cell Transplantation: A Special Challenge. *Cancers.* 2021; 13(24):6187. <https://doi.org/10.3390/cancers13246187>
- [23] Pahl A, Wehrle A, Kneis S, Gollhofer A, Bertz H. Whole body vibration training during allogeneic hematopoietic cell transplantation-the effects on patients' physical capacity. *Ann Hematol.* 2020 Mar;99(3):635-648. doi: 10.1007/s00277-020-03921-x. Epub 2020 Jan 23. PMID: 31970448; PMCID: PMC7060160.
- [24] Bewarder M, Klostermann A, Ahlgrimm M, Bittenbring JT, Pfreundschuh M, Wagenpfeil S, Kaddu-Mulindwa D. Safety and feasibility of electrical muscle stimulation in patients undergoing autologous and allogeneic stem cell transplantation or intensive chemotherapy. *Support Care Cancer.* 2019 Mar;27(3):1013-1020. doi: 10.1007/s00520-018-4390-z. Epub 2018 Aug 9. PMID: 30094730.

## 6.3 Sessualità e fertilità

**Letizia Galgano\***

<sup>1</sup>SOD Medicina trasfusionale e Terapie cellulari, Unità TMO, AOU Careggi Firenze, Italia

**Email address:** galganol@aou-careggi.toscana.it

\*Corresponding author

---

**Abstract:** Il trapianto di cellule staminali (TCSE) può alterare molti aspetti della qualità di vita di una persona tra cui la sessualità e la fertilità. Sebbene al momento della diagnosi i pazienti siano giustamente più preoccupati per la loro sopravvivenza, nel tempo cominciano ad esprimere disagi legati agli effetti collaterali del trattamento sulla loro sfera affettiva-sessuale-riproduttiva; risulta perciò necessario che il personale medico-infermieristico sia preparato a rispondere con completezza e senza imbarazzi alle domande sulla sessualità e non solo, il paziente deve essere preventivamente informato sulle opzioni per la preservazione della fertilità. Tutto questo è possibile solo attraverso percorsi multidisciplinari condivisi ed percorsi formativi che permettano ai professionisti di affrontare efficacemente tali argomenti.

**Keywords:** Sessualità, fertilità, TCSE allogeneico, disfunzione sessuale, criopreservazione

---

### 1. Introduzione

Il percorso terapeutico del paziente sottoposto a trapianto di cellule staminali emopoietiche (TCSE) prevede un trattamento chemio e/o radioterapico che può portare a conseguenze quali il danneggiamento irreversibile delle cellule germinali, disturbi dell'apparato genitale, alterazione dell'immagine corporea con interferenze sulla fertilità e la normale conduzione dell'attività sessuale; di conseguenza la preservazione della capacità riproduttiva, la gestione di eventuali disturbi dell'apparato genitale, gli aspetti legati alla sessualità diventano parte integrante del percorso di cura da affrontare insieme al paziente. Sebbene l'impatto della patologia di base sulla sessualità e fertilità non sia, almeno nella fase iniziale del trattamento, una delle principali preoccupazioni dei pazienti sottoposti a TCSE, esso diventa un importante fattore che influenza la qualità di vita dopo il trattamento, rimanendo ancora un tema poco affrontato e discusso in ambito sanitario.

### 2. Sessualità e TCSE

La sessualità è legata strettamente alla propria identi-

tà, all'autostima e alla qualità di vita degli individui; l'intimità e una vita sessuale soddisfacente possono contribuire a ridurre il disagio emotivo e migliorare le risposte del paziente ai trattamenti e alle eventuali complicanze dopo il TCSE. La definizione di sessualità è un concetto complesso che riguarda gli aspetti biologici, psicologici e culturali delle persone.[1]

Studi legati alla funzionalità sessuale mostrano che circa il 50% dei pazienti maschi e l'80% delle pazienti femmine ha difficoltà sessuali; quasi l'80% dei maschi ha disfunzioni erettili ed un calo della libido in circa il 60% dei casi, e in circa l'80% delle femmine; circa il 70% delle donne ha dolore durante il rapporto ed prova meno piacere. Si nota come negli anni le percentuali siano aumentate, ciò potrebbe essere legato ad un fenomeno di maggiore sensibilizzazione sull'argomento e conseguentemente l'aumento di dati disponibili. [2] [3] Inoltre è stata trovata una correlazione significativa, a 3 anni dopo il TCSE, tra i pazienti che avevano avuto modo di discutere con il personale sanitario circa gli effetti del trattamento sulla sessualità e il minor sviluppo di problemi di funzionamento sessuale. I problemi sessuali persistono in alcuni pazienti per molti anni; anche se in alcuni casi la ripresa dell'attività sessuale