GVHD oggi: Nuove frontiere terapeutiche

Alessia Margherita

Dipartimento di Oncoematologia,Terapia Cellulare, Terapia Genica e Trapianto Emopoietico
Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma



AIEOP
ASSOCIAZIONE ITALIANA EMATOLOGIA ONCOLOGIA PEDIATRICA

CONGRESSO INFERMIERISTICO AIEOP

LECCE, 13-14 ottobre 2026
HILTON GARDEN INN

Disclosures of Name Surname

Company name	Research support	Employee	Consultant	Stockholder	Speakers bureau	Advisory board	Other

GVHD (Graf-Versus-Host Disease)

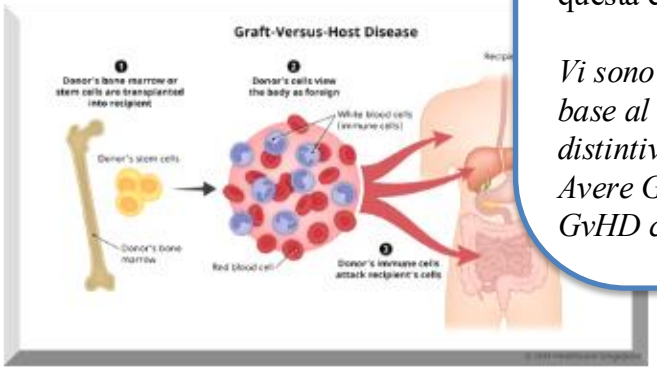
La graft versus host disease (GvHD) è una complicazione immunomediata del trapianto di cellule staminali allogeniche (HSCT).

Le condizioni perché' si determini la GvHD (criteri di Billingham) sono:

I. l'ospite deve essere incapace di rigettare il trapianto

II. il trapianto deve contenere cellule immunocompetenti

III. ci deve essere incompatibilità (HLA) fra donatore e ricevente



- **GvHD acuta classica**: insorge entro il giorno +100;
- **GvHD acuta ad esordio tardivo**: oltre il gg+100;
- **GvHD overlap** (manifestazioni di GvHD acuta e GvHD cronica);
- **GvHD cronica** (senza specificare necessariamente il tempo dal trapianto).

È necessario che vi siano sintomi e segni diagnostici della forma acuta e/o della forma cronica, per seguire questa classificazione.

Vi sono 4 diversi tipi di GvHD, che non si classificano in base al tempo dal trapianto, ma in base alle caratteristiche distintive e diagnostiche.
Avere GvHD acuta è un fattore di rischio per sviluppare la GvHD cronica.

Organi interessati:

- Cute
- Tratto gastrointestinale
- Fegato



Grado 1 (lieve)
Grado 2 (moderato)
Grado 3 (grave)
Grado 4 (mortalità)

Fattori di rischio:

- Età avanzata
- Un donatore paroso o allo-immunizzato
- Immunosopresione meno intensa
- La sieropositività al citomegalovirus del donatore o del pz

Sintomi principali comuni:

- ✓ **Pelle:** Eruzioni cutanee, rossori e vesciche sono comuni e colpiscono principalmente i palmi delle mani, le piante dei piedi e il tronco.
- ✓ **Fegato:** Enzimi epatici elevati, ittero e dolore addominale.
- ✓ **Tratto gastrointestinale:** Nausea, vomito, *diarrea* crampi addominali.

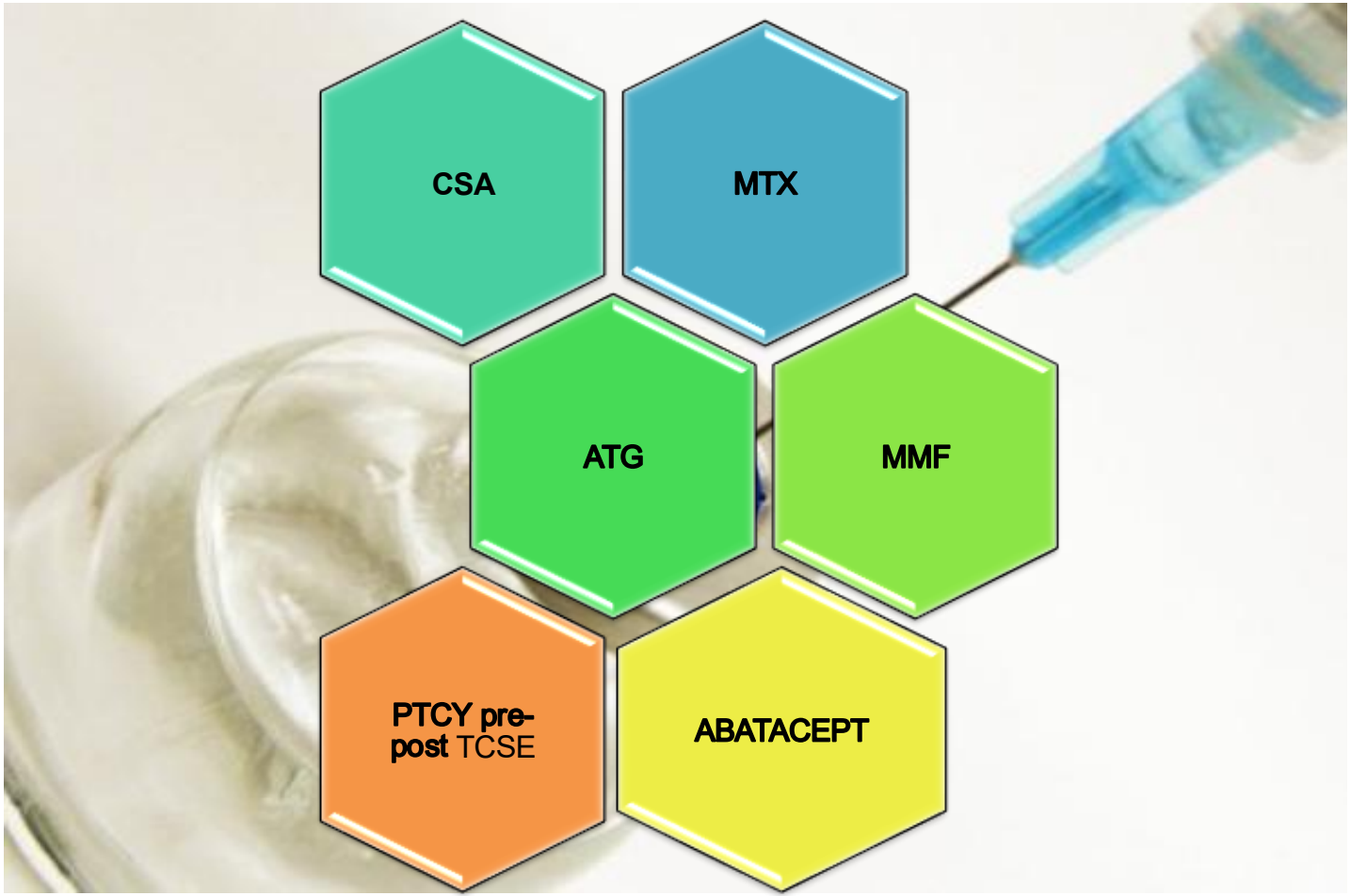
GVHD ACUTA:

- ✓ **Eruzione cutanea**: Il segno più tipico, spesso inizia come un'eruzione cutanea rossa sui palmi, sulle piante dei piedi e sul viso. Può diffondersi in altre parti del corpo.
- ✓ **Problemi gastrointestinali**: Nausea, *vomito*, diarrea e *dolore addominale* sono comuni e possono causare *disidratazione* e perdita di peso.
- ✓ **Disfunzione epatica**: Il fegato può essere interessato, causando ittero, *urine scuree* livelli elevati degli enzimi epatici.
- ✓ **stanchezza**:I pazienti manifestano estrema stanchezza, debolezza e non sono in grado di svolgere le attività quotidiane.
- ✓ **Ulcere della bocca**: Le piaghe dolorose in bocca o in gola possono rendere difficile mangiare e bere.

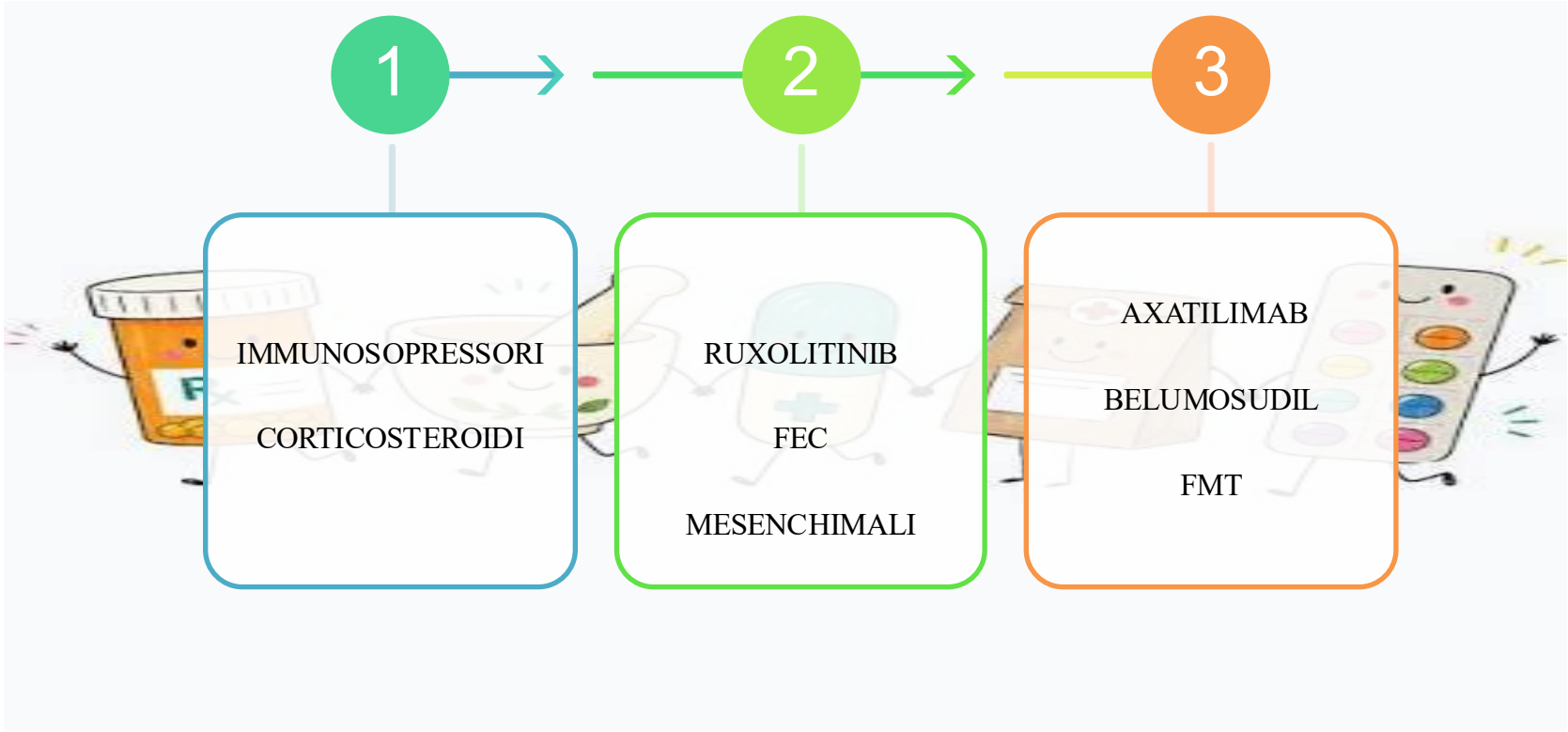
GVHD CRONICA

- ✓ **Pelle:** Ispessimento, sclerosi e alterazioni della pigmentazione.
- ✓ **Occhi:** Secchezza, irritazione e alterazioni della vista.
- ✓ **Bocca:** Ulcere orali, secchezza e sensibilità.
- ✓ **Fegato:** *L'ittero* e livelli elevati degli enzimi epatici.
- ✓ **Polmoni:** *Fiato corto* e *tosse cronica*.
- ✓ **Tratto gastrointestinale:** Simile alla GVHD acuta, malnutrizione.

Profilassi



TERAPIA


1
2
3
IMMUNOSOPRESSORI
CORTICOSTEROIDI
RUXOLITINIB
FEC
MESENCHIMALI
AXATILIMAB
BELUMOSUDIL
FMT

Effetti collaterali:
- *Cardioascolari*
- *Epatici*
- *Endocrici e ormonali*
- *Cutanei*
- *Psiche e comportamento*



IMMUNOSPRESSORI
CORTICOSTEROIDI

CSA: polipeptide ciclico che impedisce l'attivazione delle cellule T inibendo la produzione di interleuchina-2 (IL-2)
TACROLIMUS: un lattone macrolide che assomiglia molto alla ciclosporina nel meccanismo d'azione.
La combinazione di tacrolimus e metotrexato si è dimostrata superiore nel ridurre la GvHD acuta di grado II-IV quando usata come profilassi.

Corticosteroidi ad alte dosi.
Ci si può aspettare che il **metilprednisolone**, alla dose di 2 mg/kg/die, raggiunga risposte nel 40-60% dei pazienti.



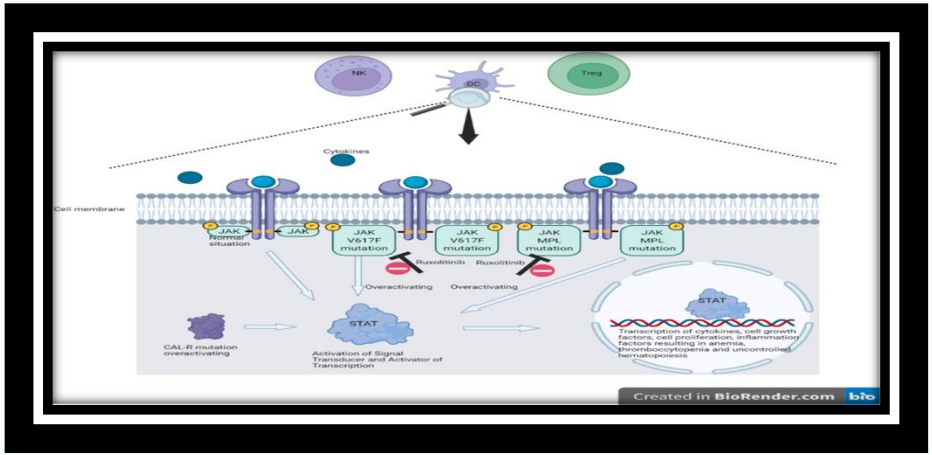
Effetti collaterali:
- *Nefrotossicità*
- *Neurotossicità*
- *Cardiovascolari e metabolici*
- *Infezioni e tumori*
- *Disturbi gastrointestinali*

RUXOLUTINIB

E’un inibitore della chinasi *JAK1* e *JAK2*. Il farmaco riduce l'attivazione e la proliferazione delle cellule immunitarie del donatore responsabili dell'attacco ai tessuti del ricevente (cute, fegato, intestino e altri organi)

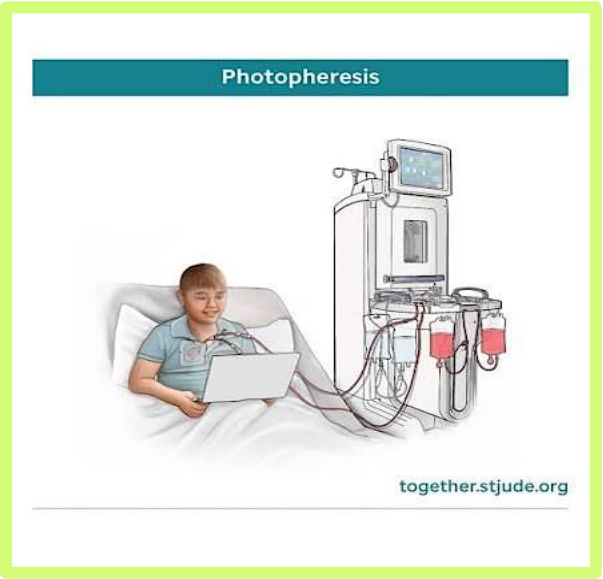
- **Tossicità ematologica** (anemia e trombocitopenia)
- **Aumento del rischio infettivo** (CMV, EBV)
- **Neutropenia**
- **Problemi gastrointestinali**
- **Sanguinametnti ed ecchimosi**
- **Alterazioni metaboliche**

Il farmaco si assume per via orale, con o senza cibo. Nei pazienti pediatrici, la posologia viene definita dal medico in considerazione di specifici parametri quali l'età, il peso corporeo o la superficie corporea.



FEC

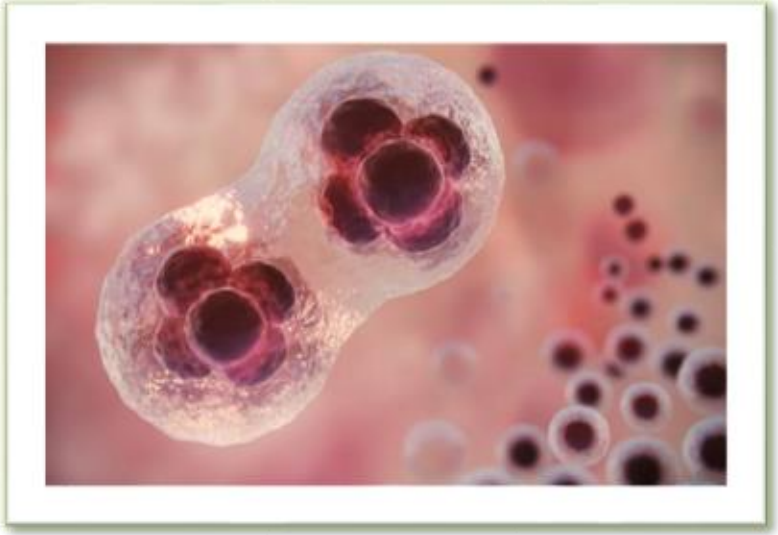
Fotochemioterapia Esofarica (Extracorporeal Photopheresis - ECP, talvolta citata come FEC): Terapia cellulare e immunomodulante indicata nel trattamento della **GVHD** (sia acuta che cronica).



- **Meccanismo:** I leucociti del paziente vengono prelevati, trattati con un farmaco fotosensibilizzante (psoralene) e raggi UVA, e poi reinfusi per indurre tolleranza immunitaria contro i tessuti dell'ospite.
- **Utilizzo:** Considerata una terapia "rescue" o di seconda linea indicata per controllare la GVHD cutanea, epatica o intestinale quando i farmaci tradizionali (steroidi, inibitori della calcineurina) non bastano.

MESENCHIMALI

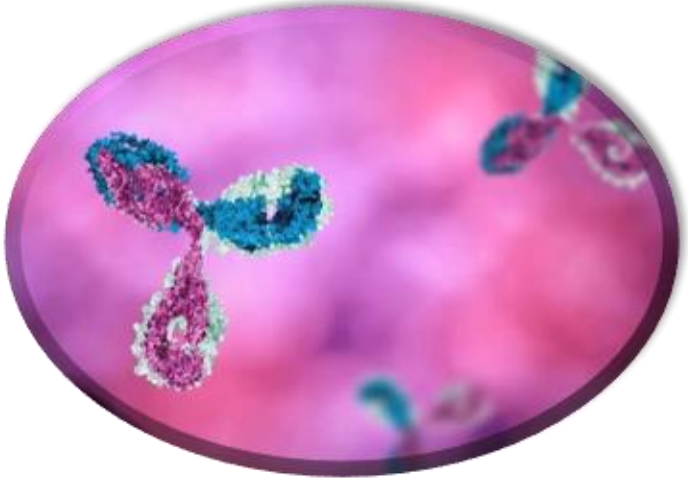
Le **cellule stromali mesenchimali (MSC, *Mesenchymal Stromal Cells*)** rappresentano una possibile terapia cellulare per la GVHD. Il loro interesse deriva soprattutto dalla capacità di **modulare la risposta immunitaria e ridurre l'infiammazione**, senza agire come un immunosoppressore convenzionale.



I principali meccanismi sono:

- **Inibizione dei linfociti T:** riduzione della proliferazione e dell'attività dei linfocitiT alloreattivi.
- **Induzione dei T regolatori (Treg):** promozione di meccanismi di tolleranzaimmunologica.
- **Modulazione delle cellule dendritiche:** riduzione della capacità di attivare ilinfociti T.
- **Riprogrammazione dei macrofagi:** possibile orientamento verso fenotipimeno pro-infiammatori.
- **Riduzione delle citochine pro-infiammatorie:** attraverso mediatori quali IDO,PGE_2, TGF-β e altri fattori immunoregolatori.
- **Riparazione tissutale:** possibile sostegno ai processi di recupero dei tessutidanneggiati.

AXATILIMAB



E’ un anticorpo monoclonale utilizzato per il trattamento della malattia cronica del trapianto contro l'ospite. Agisce bloccando il recettore del fattore stimolante le colonie-1 (CSF-1R).

somministrato tramite iniezione endovenosa.

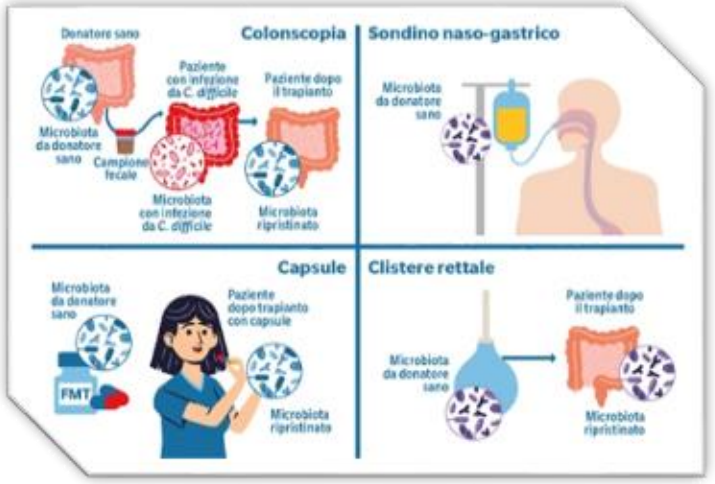
Gli effetti collaterali più comuni includono infezioni; aumento dei livelli ematici di enzimi epatici; riduzione dei livelli ematici di fosfato; basso numero di globuli rossi (anemia); dolori muscolari, ossei o articolari; aumento dei livelli ematici di enzimi pancreatici; affaticamento; aumento dei livelli ematici di calcio; aumento dei livelli ematici di un enzima muscolare;[2] aumento dei livelli ematici di un enzima osseo; nausea; mal di testa; diarrea; tosse; febbre; mancanza di respiro; e reazioni correlate all'infusione. Le reazioni correlate all'infusione sono comuni e possono essere gravi.

- **Disturbi gastrointestinali**
- **Astenia e stanchezza**
- **Infezioni**
- **Problemi respiratori**
- **Manifestazioni cutanee**
- **Dolori muscolari e articolari**
- **Gonfiore e ritenzione idrica Cefalea**
- **Rischio di sanguinamento**



Farmaco di ultima generazione per il trattamento della GVHD. E' un inibitore selettivo della proteina ROCK2 (Rho-associeted coiled-coil-containing protein kinase 2). Agisce riducendo sia a componente infiammatoria (regolando i line. T17 e aumentando le cellule T regolatori) sia il processo fibrotico, responsabile dell'ispessimento dei tessuti nella GVHD.

E' indicato nei pz adulti e adolescenti di età pari o superiore a 12aa con peso almeno di 40kg , nei casi in cui le precedenti terapie sistemiche abbiano fallito. Rappresentando un'opzione mirata per i pz refrattari o dipendenti da corticosteroidi.



FMT

Il FMT (Fecal Microbiota Transplantation) consiste nell'**introdurre materiale fecale di un donatore sano nell'intestino di un paziente** per ripristinare l'equilibrio della flora batterica (microbioma).

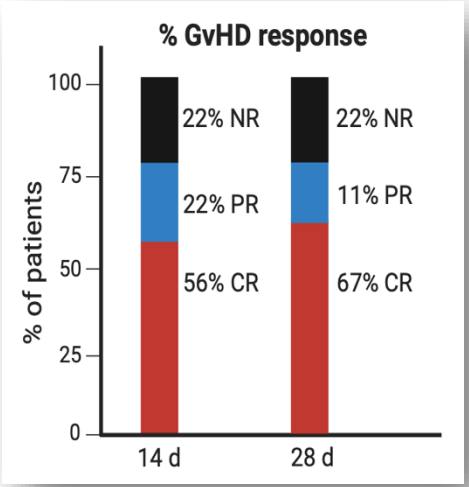
- **Come funziona:** Le feci del donatore vengono accuratamente sottoposte a screening, filtrate e somministrate tramite colonscopia, clistere, sondino naso-gastrico o capsule orali speciali.

- **Indicazioni principali:** È una terapia di provata efficacia (superiore al 90%) per il trattamento delle infezioni ricorrenti e gravi da *Clostridioides difficile*, resistenti ai normali antibiotici. È inoltre oggetto di ricerca sperimentale per patologie infiammatorie intestinali (come colite ulcerosa e Chron), sindrome del colon irritabile e disturbi metabolici

FMT per la SR-GvHD: l'esperienza retrospettiva di Bologna, Roma e Padova

Valutazione retrospettiva della sicurezza, della tollerabilità e dell'efficacia del trapianto di microbiota fecale (FMT) impiegato in regime di uso compassionevole in pazienti con GvHD intestinale refrattaria al trattamento (SR), trattati a Bologna, Padova e presso l'OPBG tra il 2018 e il 2025, con analisi concomitante del microbioma intestinale in casi selezionati.

N° PZ: 10 INFUSIONs: 23	
Center: *Roma, Bologna, Padova*	3/6/1
N°of infusion for pz , median (range)	2 (1-4)
Age, media (range)	4 (0,8-18)
Type of HTC Haplo/,MUD/Sibling/CB	3/5/0/2
Time from HTC to GVHD, median days (range)	45(18-90)
Time from HTC to FMT, median days (range)	271(64-527)
N° previous lines GVHD therapy, median (range)	4,5 (3-7)
SAE raleted to FMT	0
AE realeted to FMT n grade	4



Masetti R and Merli P 2025 unpublished data


THANK YOU FOR
your attention