

Sessione 7 congiunta AIEOP/SIE – Il trapianto nell'anemia aplastica severa dell'adulto e del bambino

Aspetti critici nel trapianto dell'anemia aplastica severa del bambino

Prof. Marco Zecca

S.C. Pediatria 1 – Generale e Oncoematologia Pediatrica
Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia
Università degli Studi di Pavia

AIEOP
ASSOCIAZIONE ITALIANA EMATOLOGIA ONCOLOGIA PEDIATRICA

AIEOP MEDICI
LECCE, 12-14 ottobre 2026
HILTON GARDEN INN

Dichiarazione sul conflitto di interessi

Rapporti con soggetti portatori di interessi commerciali in ambito sanitario (ultimi due anni)

Azienda	Research support	Consulenza	Speakers' bureau	Advisory board
Amgen			X	
Clinigen		X		
Grifols			X	
Medac	X	X		X
Novartis			X	
Novo Nordisk				X
Vertex Pharmaceuticals		X		X

Gli aspetti critici: cinque questioni aperte

1. Correttezza della diagnosi.
2. Il trapianto MUD upfront può sostituire la IST in prima linea, in assenza di evidenza randomizzata?
3. Il donatore aploidentico può essere anticipato nell'algoritmo, e in quali pazienti?
4. Come prevenire e gestire graft failure e chimerismo misto, le principali cause di fallimento?
5. Quanto pesa il fattore tempo sull'esito, e come si può intervenire?

Principali IBMFS nella diagnosi differenziale dell'AAS

ASPETTO CRITICO 1/5 · CORRETTEZZA DELLA DIAGNOSI

Sindrome	Elementi clinici orientativi	Test diagnostico
Anemia di Fanconi	anomalie somatiche (radio/pollice, bassa statura, macchie caffè-latte); fino al 25–30% senza fenotipo evidente	fragilità cromosomica (DEB/MMC); NGS (FANC)
Telomeropatie / discheratosi congenita	triade mucocutanea spesso assente nelle forme criptiche; fibrosi polmonare o epatopatia in famiglia	lunghezza telomerica (flow-FISH) <1° percentile; NGS (DKC1, TERT, TERC, TINF2, RTEL1)
Deficit di GATA2	monocitopenia, deficit B/NK, infezioni da micobatteri e HPV, linfedema; esordio adolescenziale, spesso come MDS ipoplastica	NGS; citogenetica midollare (monosomia 7)
SAMD9 / SAMD9L	sindrome MIRAGE; atassia-pancitopenia; possibile remissione spontanea	NGS; monosomia 7 anche transitoria (adattamento somatico)
Shwachman–Diamond	insufficienza pancreatica esocrina, anomalie scheletriche, neutropenia prevalente	NGS (SBDS); elastasi fecale

Shimano KA et al, Pediatr Blood Cancer 2021 · Hartung HD et al, Pediatr Clin North Am 2013 · Miano M & Dufour C, Int J Hematol 2015

Percorso diagnostico pre-terapeutico in tre fasi

ASPETTO CRITICO 1/5 · CORRETTEZZA DELLA DIAGNOSI

FASE 1 — Esclusione delle forme costituzionali

anamnesi familiare approfondita ed esame obiettivo mirato · fragilità cromosomica DEB/MMC (fibroblasti nel sospetto di mosaicismo) · lunghezza telomerica flow-FISH · NGS germinale (WES nei casi dubbi)

FASE 2 — Caratterizzazione midollare e clone EPN

citogenetica e FISH (monosomia 7, del7q, +8) · istologia midollare · citofluorimetria per cloni EPN

FASE 3 — Immunogenetica

tipizzazione HLA ad alta risoluzione di paziente e famiglia contestuale alla diagnosi · avvio ricerca MUD · screening DSA · sierologie virali

Forme criptiche: Fanconi senza fenotipo (mosaicismo da reversione → ripetere su fibroblasti), telomeropatie dell'adolescente, GATA2; una risposta parziale alla IST non esclude la forma costituzionale.

Shimano KA et al, Pediatr Blood Cancer 2021 (consenso NAPAAC) · Kulasekararaj A et al, Br J Haematol 2024 · Ciurea SO et al, BMT 2018

Diagnosi di difetto costituzionale: implicazioni terapeutiche

ASPETTO CRITICO 1/5 · CORRETTEZZA DELLA DIAGNOSI

1 IST generalmente non risolutiva

Nelle insufficienze midollari costituzionali la IST non rappresenta generalmente una terapia efficace e definitiva; un trattamento inappropriato può ritardare il trapianto ed esporre il paziente a tossicità e infezioni

2 Modifica del condizionamento

nell'anemia di Fanconi ipersensibilità ad alchilanti e radiazioni → regimi a dosi ridotte; nelle telomeropatie regimi a intensità ridotta e attenzione alla tossicità polmonare ed epatica

3 Selezione del donatore familiare

screening del fratello candidato con gli stessi test del probando: esclusione di portatori silenti prima della donazione

4 Follow-up a lungo termine

sorveglianza oncologica (carcinomi squamosi nell'anemia di Fanconi) e degli organi extra-ematologici anche dopo trapianto riuscito

Kulasekararaj A et al, Br J Haematol 2024 · Miano M & Dufour C, Int J Hematol 2015 · Korthof ET et al, Bone Marrow Transplant 2013

Trapianto da donatore familiare HLA-identico (MRD)

>90%

sopravvivenza globale attesa nel bambino (registri EBMT e JPLSG)

Upfront alla diagnosi

BM

midollo osseo come sorgente: OS superiore e minore GvHD cronica rispetto a PBSC

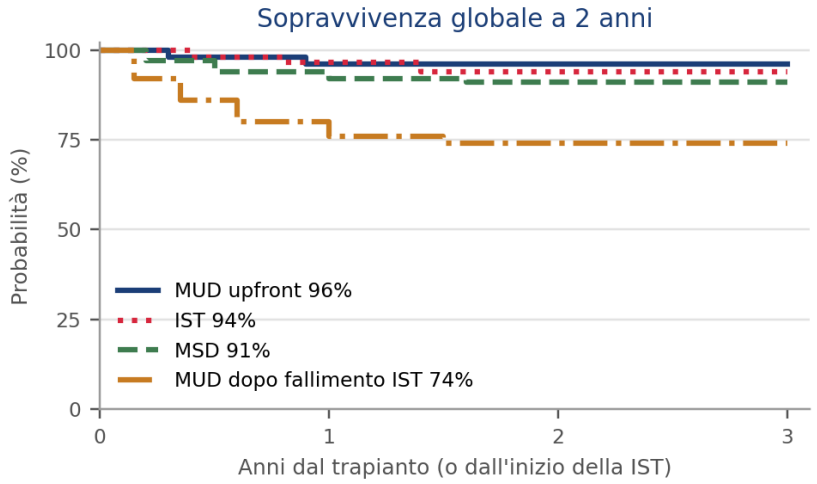
Condizionamento immunoablativo, non mieloablativo. Cy 200 mg/kg + ATG è lo standard; la fludarabina (Flu-Cy-ATG, con Cy a dose ridotta) si aggiunge in base a età del paziente, carico trasfusionale (alloimmunizzazione e rischio di rigetto) e piattaforma · sieroterapia per ridurre rigetto e GvHD · profilassi con CNI + MTX · screening del donatore familiare per forme costituzionali occulte.

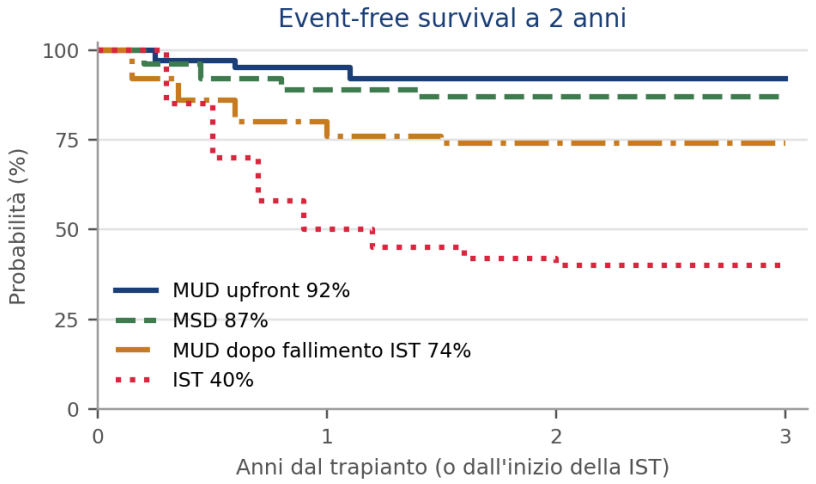
A parità di sopravvivenza globale, la failure-free survival del trapianto MRD risulta costantemente superiore a quella della IST nelle casistiche pediatriche e negli adolescenti.

Dufour C et al, Br J Haematol 2015;169:565 · Yoshida N et al, Haematologica 2014 · Dufour C et al, Haematologica 2014 · Eapen M et al, Blood 2011

OS ed EFS per strategia di prima linea: coorte UK/EBMT

ASPETTO CRITICO 2/5 · TRAPIANTO MUD UPFRONT VS IST





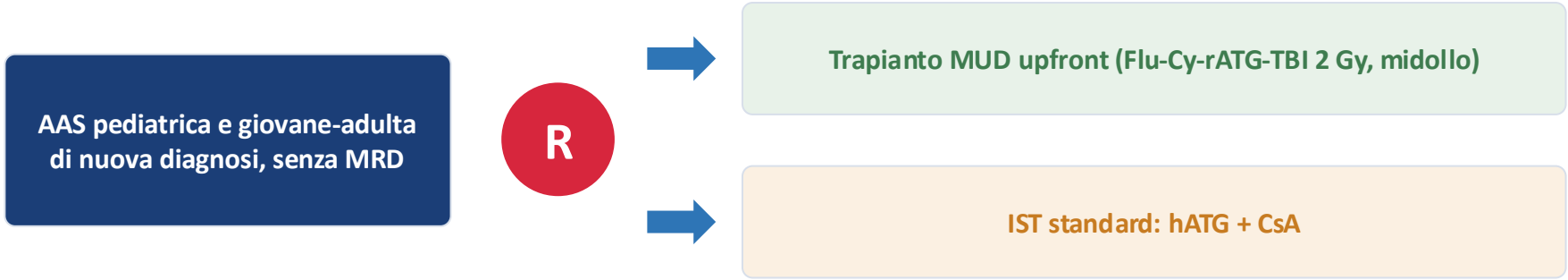
Coorte pediatrica UK/EBMT. AAS idiopatica; MUD upfront senza IST preliminare (n = 29) vs controlli storici: MSD (n = 87), IST con hATG + CsA (n = 58), MUD dopo fallimento IST (n = 24). Curve schematiche ridisegnate dai valori pubblicati a 2 anni.

Lettura. OS sovrapponibile fra le strategie (74% solo dopo fallimento della IST); **EFS 92% vs 40%. Il confronto è osservazionale**: differenze di selezione, tempo alla terapia e definizioni di evento non consentono inferenze causali certe. **Resta un segnale importante a favore della valutazione precoce del MUD**.

Dufour C et al, Br J Haematol 2015;171:585

Il confronto randomizzato in corso: TransIT (BMT CTN 2202)

ASPETTO CRITICO 2/5 · TRAPIANTO MUD UPFRONT VS IST



Razionale: i limiti dell'evidenza attuale

Le evidenze a favore del MUD upfront, pur confermate in modo indipendente (GETH-TC 2024; meta-analisi SAAWP: OR 0,31 per l'upfront), sono retrospettive: possibili bias di selezione, condizionamenti eterogenei (alemtuzumab nella coorte UK), tempi di reperimento variabili. TransIT (NCT05600426), randomizzato, è attivo ma non più aperto all'arruolamento; risultati definitivi non disponibili.

La variabile operativa è la rapidità della ricerca del donatore: quando il MUD è identificato in poche settimane, la finestra per il trapianto upfront è concreta; se la ricerca si prolunga, l'attesa non deve ritardare la IST.

Pulsipher MA et al, Pediatr Blood Cancer 2020 · Alotaibi H et al, TCT 2022 · Uria-Oficialdegui ML et al, BMT 2024 · NCT05600426

Trapianto aploidentico: piattaforme di T-deplezione

ASPETTO CRITICO 3/5 · DONATORE ALTERNATIVO

Deplezione TCRαβ+/CD19+

T-deplezione ex vivo

- attecchimento rapido, bassa incidenza di GvHD
- ricostituzione precoce γδ e NK
- richiede piattaforma GMP dedicata
- criticità principale: graft failure nelle patologie a rischio (AA, talassemia) - 30,4% nell'intera coorte non maligna della casistica prospettica sui disordini non maligni

PTCy (ciclofosfamide post-trapianto)

T-deplezione farmacologica in vivo

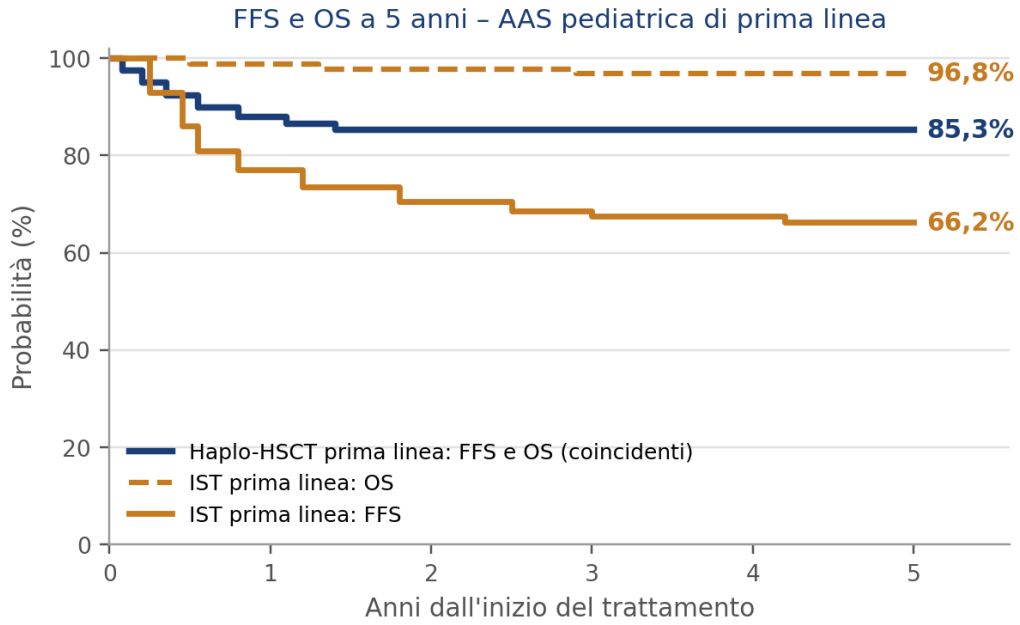
- midollo non manipolato, ampiamente trasferibile
- validata prospetticamente nel refrattario/recidivato (BMT CTN 1502)
- incidenza contenuta di GvHD acuta e cronica
- sopravvivenza ~96% nelle casistiche pediatriche e giovane-adulte più recenti

Rischio di rigetto e GvHD variano con quadro clinico, carico trasfusionale, condizionamento e piattaforma: non sono possibili estrapolazioni fra casistiche eterogenee.

Merli P et al, Blood Adv 2022 · DeZern AE et al, Blood Adv 2020; Lancet Haematol 2022 · Dionysiou M et al, Blood Adv 2026

Trapianto aploidentico: risultati clinici

ASPETTO CRITICO 3/5 · DONATORE ALTERNATIVO



Curve ridisegnate dai valori pubblicati (Yuan 2024, n = 210); nell'aploidentico FFS e OS coincidono.

Prima linea (Cina, casistica pediatrica)

FFS a 3 e 5 anni: haplo 85,3% vs IST 67,5% e 66,2% (P=0,033; 210 pazienti); **OS a 5 anni però superiore nel braccio IST** (96,8% vs 85,3%).

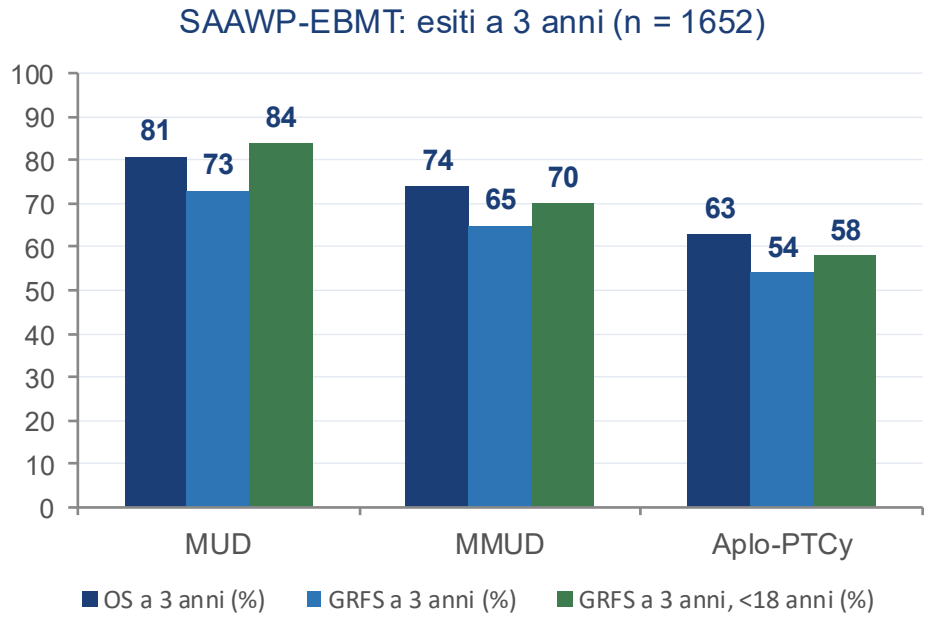
Seconda linea (USA)

- BMT CTN 1502 (fase 2, PTCy; bambini e adulti, età mediana 25 anni, IQR 10–51; refrattario/recidivato): a 1 anno OS 81% e sopravvivenza libera da graft failure 77%; GvHD minima.
- Johns Hopkins (PTCy; coorte pediatrica e giovane-adulta ≤21 anni, R/R e naive): OS 96%, GvHD-free disease-free survival 91%.

Yuan M et al, Int J Med Sci 2024;21:1027 · DeZern AE et al, Lancet Haematol 2022 · Dionysiou M et al, Blood Adv 2026

Scelta del donatore alternativo: dati comparativi EBMT

ASPETTO CRITICO 3/5 · DONATORE ALTERNATIVO



Coorte: *registro EBMT 2012–2021, primo trapianto; MUD 1.106, MMUD 340, aplo con PTCy 206. Età mediana 20 anni (IQR 11–40): il numero dei <18 anni non è riportato. Intervallo diagnosi–trapianto mediano 8,7 mesi; TBI nel 69% degli aplo.*

Montoro J et al, Blood 2024;144:323 (SAAWP-EBMT)

1

MUD come primo donatore alternativo

Quando reperibile in tempi compatibili con il quadro clinico. Il vantaggio si conferma anche nel sottogruppo <18 anni: GRFS a 3 anni 84% vs 70% (MMUD) e 58% (aplo), P<0,001

2

Rischio di graft failure primaria

HR 2,93 per MMUD e 5,15 per aploidentico rispetto al MUD (analisi multivariata): riduzione con screening DSA, condizionamento e sorgente adeguati

3

Il fattore tempo nella decisione

in pazienti selezionati la disponibilità immediata dell'aplo può prevalere sull'attesa del MUD. Ad esempio:

- vSAA con neutropenia profonda e infezione attiva o pregressa infezione fungina invasiva;
- refrattarietà piastrinica da alloimmunizzazione;
- nessun MUD 10/10 reperibile entro 2–3 mesi;
- fallimento della IST con malattia instabile.

Aploidentico in prima linea? Evidenze a confronto

ASPETTO CRITICO 3/5 · DONATORE ALTERNATIVO

Argomenti per l'anticipazione

- casistiche cinesi di prima linea: FFS superiore alla IST (85,3% vs 66–67%)
- disponibilità pressoché immediata del donatore familiare
- donatore alternativo con PTCy come terapia iniziale: risultati favorevoli anche in serie occidentali (Johns Hopkins)
- casistiche pediatriche upfront (PTCy e TCRαβ-depleto) in crescita

Argomenti per la cautela

- Nella casistica retrospettiva EBMT il trapianto aploidentico era associato a un rischio significativamente maggiore di graft failure primaria rispetto al MUD (HR 5,15, in questa coorte)
- validazione prospettica disponibile solo nel salvataggio (BMT CTN 1502)
- eterogeneità di piattaforme e condizionamenti; follow-up ancora limitato
- nella stessa coorte cinese la OS a 5 anni resta superiore con la IST (96,8 vs 85,3%)
- dati di prima linea da contesti con scarsa disponibilità di MRD e hATG

Raccomandazioni non uniformi: ASTCT 2024 suggerisce anche aplo upfront (raccomandazione condizionale, evidenza molto bassa); NAPAAC privilegia IST senza MSD. Decisione individualizzata in centri esperti.

Cheng Y et al, Clin Transplant 2018 · Yuan M et al, Int J Med Sci 2024 · DeZern AE et al, Blood 2023 · Montoro J et al, Blood 2024 · Iftikhar R et al, TCT 2024

Graft failure: definizioni armonizzate 2024

ASPETTO CRITICO 4/5 · GRAFT FAILURE E CHIMERISMO

GF primaria ANC ≥ 0,5 × 10^9/L non raggiunti entro il giorno +30 (BM/PBSC) o +42 (CB), con pancitopenia

GF secondaria declino della funzione emopoietica (Hb, piastrine, neutrofili) dopo ricostituzione avvenuta, con necessità di emocomponenti o G-CSF

Poor graft function citopenie con necessità di supporto trasfusionale e/o G-CSF, chimerismo mieloide e linfoide adeguato ed esclusione di altre cause

Rigetto graft failure dovuta a reazione immunologica da parte del ricevente

Rilevanza nell'anemia aplastica

L'AAS presenta un rischio rilevante di rigetto: sistema immunitario del ricevente integro e frequentemente alloimmunizzato dalle trasfusioni.

Nel 2024 EBMT, ASTCT, CIBMTR e APBMT hanno armonizzato le definizioni: chimerismo misto = donatore 5–95% in almeno una linea mieloide o linfoide; completo >95%. Interpretare sempre insieme alle conte e alla funzione del graft.

Kharfan-Dabaja MA et al, Transplant Cell Ther 2021;27:642 (ASTCT) · Sureda A et al, Bone Marrow Transplant 2024;59:832 (EBMT/ASTCT/CIBMTR/APBMT)

Chimerismo misto e interventi preemptive

ASPETTO CRITICO 4/5 · GRAFT FAILURE E CHIMERISMO

Chimerismo totale e linea-specifico (CD3+ e mieloide), valutato in serie insieme alle conte ematiche

A. % donatore in progressiva riduzione

Valutare il rischio di rigetto.

- Escludere cause concomitanti
- Modulare immunosoppressione
- DLI in casi selezionati: rischio GVHD

B. % donatore conservata + citopenie

Sospettare poor graft function.

- Escludere infezioni, farmaci, TMA
- Valutare boost CD34+ selezionate
- Non equivale a rigetto immunologico

Punto aperto: soglie e timing d'intervento non validati prospetticamente; la decisione si fonda sull'andamento del chimerismo, non su valori assoluti.

Secondo trapianto: indicato nella graft failure conclamata, non nel chimerismo misto stabile. Donatore diverso quando possibile (rigetto immunologico, DSA); lo stesso donatore è accettabile se la perdita del graft non è immuno-mediata. Condizionamento immunoablativo a tossicità contenuta (Flu-Cy ± sieroterapia ± TBI 2 Gy; PTCy nell'aploidentico); esito migliore se eseguito precocemente, prima di infezioni e sovraccarico trasfusionale.

Sureda A et al, Bone Marrow Transplant 2024 · Iftikhar R et al, Transplant Cell Ther 2024

Anticorpi anti-HLA donatore-specifici (DSA)

ASPETTO CRITICO 4/5 · GRAFT FAILURE E CHIMERISMO

MFI < 1.000
DSA non rilevati / a bassa intensità: valutare metodica, contesto e compatibilità

MFI 1.000 – 5.000
possibile rischio: valutare C1q/C3d, andamento, crossmatch e piattaforma

MFI > 5.000
segnale di rischio maggiore: preferire donatore senza DSA; valutazione specialistica

IL RISCHIO NON È ESPRESSO DALLA SOLA MFI

Interpretazione immunologica

- Intensità e specificità dei DSA
- Complement-binding (C1q/C3d)
- Variabilità dei test e prozone
- Crossmatch e storia trasfusionale

Decisione sul donatore

- Preferire donatore senza DSA rilevanti
- Stimare rischio in base alla piattaforma
- Se inevitabili, strategia di desensibilizzazione condivisa
- Ricontrollare DSA prima del TCSE

MFI 1.000 / 5.000: soglie orientative, non cut-off universali né algoritmo automatico.

Ciurea SO et al, Bone Marrow Transplant 2018 · ASTCT consensus, Transplant Cell Ther 2024

Preparazione al trapianto e condizionamento

ASPETTO CRITICO 5/5 · IL FATTORE TEMPO, PRIMA DEL TRAPIANTO

1

Politica trasfusionale

approccio restrittivo con soglie definite; emocomponenti leucodepleti e irradiati, da donatori non familiari; registrazione del carico trasfusionale (unità, alloimmunizzazione, refrattarietà), che condiziona rischio di rigetto e scelta del regime

2

Prevenzione delle infezioni

profilassi antifungina attiva sulle muffe nella neutropenia severa; controllo delle infezioni attive prima del condizionamento; screening sierologico e virologico (CMV, EBV, HBV, HCV, HIV); sorveglianza delle colonizzazioni multiresistenti

3

Sovraccarico marziale

ferritina e, nel pluritrasfuso, RM T2* epatica; chelazione per valori persistentemente elevati; prosecuzione dopo l'attecchimento (chelazione o salassi) per ridurre tossicità epatica e rischio infettivo

4

Timing

tipizzazione HLA ad alta risoluzione di paziente e familiari alla diagnosi; ricerca MUD contestuale, con obiettivo di trapianto entro 2–3 mesi; screening DSA se mismatched o aplo; counselling e preservazione della fertilità prima del condizionamento. GETH-TC: mediana diagnosi–trapianto 112 giorni, OS 100%, EFS 94,7% (coorte mista SAA/RCC)

Condizionamento e sorgente: MRD: Cy 200 mg/kg + ATG, o Flu-Cy-ATG in base a età, carico trasfusionale e piattaforma · MUD/MMUD: Flu-Cy-ATG ± TBI 2 Gy (backbone EBMT-SAAWP), alemtuzumab in alcuni protocolli · aploidentico: Flu-Cy-ATG-TBI 2 Gy con PTCy, o piattaforme TCRαβ/CD19-deplete · midollo osseo preferito in tutte le piattaforme: minore GvHD cronica (ASTCT 2024)

Bacigalupo A et al, Haematologica 2010 · Eapen M et al, Blood 2011 · Kulasekararaj A et al, Br J Haematol 2024 · Uria-Oficialdegui ML et al, BMT 2024

Dopo il trapianto: effetti tardivi e qualità di vita nel bambino

ASPETTO CRITICO 5/5 · IL FATTORE TEMPO, DOPO IL TRAPIANTO

1 **GvHD cronica**
principale determinante di qualità di vita e mortalità tardiva: midollo osseo come sorgente, sieroterapia e profilassi adeguata ne riducono il rischio

2 **Gonadi e fertilità**
regimi Cy e Flu-Cy-ATG meno gonadotossici dei mieloablativi, ma rischio non nullo (TBI, età puberale): counselling sistematico e preservazione della fertilità prima del condizionamento

3 **Crescita, tiroide, metabolismo**
sorveglianza endocrina e metabolica programmata, in particolare dopo TBI e steroidi prolungati; gestione del sovraccarico marziale residuo

4 **Secondi tumori e transizione**
rischio contenuto con i regimi non mieloablativi, aumentato da radiazioni e forme costituzionali non riconosciute; follow-up strutturato e transizione all'età adulta (survivorship passport)

Nel bambino l'esito si misura su decenni: regime di condizionamento, sorgente di cellule staminali e profilassi della GvHD vanno scelti anche in funzione degli effetti tardivi, non solo dell'attecchimento.

Buchbinder D et al, Biol Blood Marrow Transplant 2012 · Sanders JE et al, Blood 1996 · Samarasinghe S et al, Br J Haematol 2012 · Kulasekararaj A et al, Br J Haematol 2024

Conclusioni: cinque risposte alle cinque questioni

SINTESI DEGLI ASPETTI CRITICI NEL BAMBINO

1. **Diagnosi corretta prima di ogni scelta: escludere le insufficienze midollari costituzionali**
   Fanconi senza fenotipo fino al 25–30%; telomeropatie criptiche, GATA2, SAMD9/9L; DEB/MMC, telomeri, NGS germinale e HLA alla diagnosi

2. **MUD upfront: opzione di prima linea se il donatore 10/10 è reperibile in tempi brevi**
   EFS a 2 anni 92% vs 40% con IST (UK/EBMT); GETH-TC: OS 100%, EFS 94,7%; il confronto resta osservazionale, TransIT darà la risposta

3. **Aploidentico: efficace nel salvataggio e opzione upfront in casi selezionati, secondo piattaforma ed esperienza del centro**
   OS a 1 anno 81% (BMT CTN 1502), 96% (Johns Hopkins); GF primaria HR 5,15 vs MUD (EBMT); GRFS <18 anni 84% MUD vs 58% aplo

4. **Graft failure: distinguere rigetto progressivo e poor graft function, con percorsi diversi**
   Chimerismo CD3+ e mieloide in serie; definizioni armonizzate 2024; DSA oltre la sola MFI nel trapianto HLA-incompatibile

5. **Tempo: tipizzazione HLA e ricerca del donatore alla diagnosi, piano di seconda linea precoce**
   GETH-TC: mediana diagnosi–trapianto 112 giorni; nel bambino l'esito si misura su decenni: regime e sorgente contano a lungo termine

Grazie per l'attenzione