Cistite emorragica post-trapianto: prevenzione e trattamento

Una complicanza: due fenotipi, meccanismi diversi, evidenze ancora eterogenee

Laura Cosma
Azienda Ospedale Università Padova



Disclosures of Name Surname

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

Cos'è la cistite emorragica post-HSCT (Hematopoietic stem cell transplantation)?

Una **complicanza** clinicamente rilevante del trapianto

HC = ematuria, tipicamente macroscopica associata a disuria, pollachiuria e dolore pelvico

nei casi più severi → coaguli, ostruzione urinaria e compromissione renale

Grading clinico

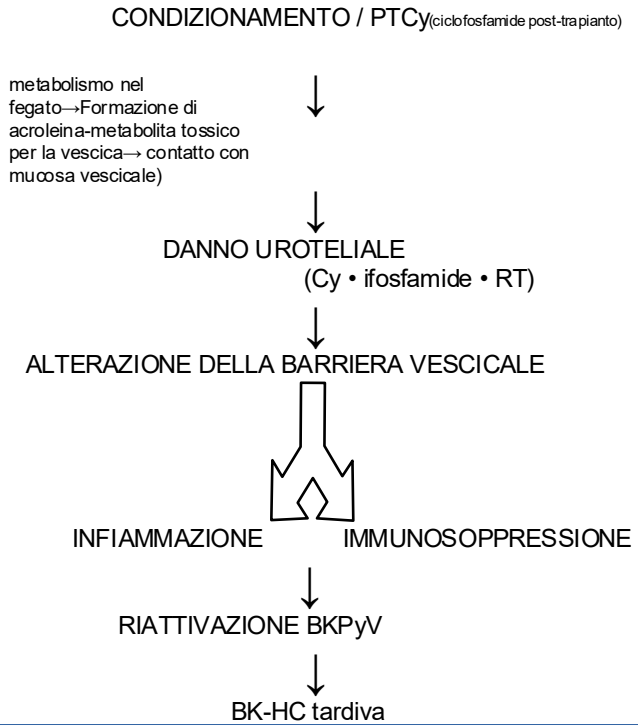
G1 → microematuria
G2 → macroematuria
G3 → macroematuria + coaguli
G4 → macroematuria + coaguli + ostruzione delle vie urinarie

Messaggio: la HC non è semplicemente ematuria: può diventare una complicanza urologica severa e prolungare significativamente la morbilità post-trapianto.

Riferimenti: Dell'Orso G, et al. Bone Marrow Transplant. 2024;59:1302–1308. Cesaro S, et al. J Antimicrob Chemother. 2018;73:12–21.

Perché si sviluppa?

Danno uroteliale + immunosoppressione + riattivazione virale



Altri possibili cofattori

- adenovirus
- GVHD/alloreattività
- trombocitopenia/coagulopatia
- CMV e altri fattori di immunosoppressione

Il BK-virus è fondamentale nella HC tardiva, ma la sua presenza da sola non spiega la malattia: la HC è il risultato dell'*interazione* tra danno uroteliale, replicazione virale e risposta dell'ospite.

ECIL e consensus AIEOP

Timing

Precoce ≠ tardiva

Due fenotipi, due meccanismi

	HC precoce	HC tardiva
Timing	durante/entro pochi giorni dal conditioning	tipicamente dall'attecchimento
Meccanismo	tossicità uroteliale	multifattoriale / virale
Trigger principale	Cy/ifosfamide± RT	BKPyV
Ruolo dell'immunità	secondario	centrale
Prevenzione	relativamente definita	non standardizzata
Trattamento	prevalentemente supportivo	supportivo ± strategie antivirali/procedurali
Evidenza	maggiore	limitata

La distinzione non è solo temporale:
cambia la fisiopatologia e cambia ciò che possiamo fare!

ECIL definisce la HC precoce quella che compare tipicamente durante o entro 48 ore dal condizionamento; la HC tardiva prevalentemente attorno all'attecchimento ed è fortemente associata alla replicazione BKPyV (Polyomavirus BK).

La Triade Diagnostica secondo ECIL:

Secondo l'ECIL (European Conference on Infections in Leukemia), per poter diagnosticare ufficialmente una cistite emorragica indotta da virus BK (BKPyV-HC) post-trapianto, devono coesistere contemporaneamente tre criteri fondamentali:

1. *Sintomi clinici* di cistite: presenza di forti disturbi urinari (come disuria, dolore sovrapubico, stranguria o pollachiuria).

2. *Ematuria macroscopica*: presenza visibile di sangue nelle urine di grado ≥ 2.

3. *Carica virale elevata nelle urine*: quantificazione del DNA del virus BK nelle urine superiore a 10^7 copie/mL (o >7 $\log_{10}$ copie/mL).

Riferimento: Cesaro S, et al. J Antimicrob Chemother. 2018;73:12–21.

BKPyV: viruria e significato clinico

Viruria da BKPyV ≠ cistite emorragica

Dopo TCSE, la ***riattivazione virale*** è ***frequente***, ma ***non sempre*** si traduce in ***malattia***.

Viruria frequente: la presenza del BKPyV nelle urine non è sufficiente per diagnosticare una cistite emorragica.

Correlazione clinica: la carica virale urinaria può rimanere elevata anche dopo il miglioramento dei sintomi.

Interpretazione integrata: sintomi, ematuria e dati virologici devono essere valutati nel loro insieme.

Distinguere la riattivazione virale dalla tossicità uroteliale è fondamentale per comprendere le diverse strategie preventive.

Riferimenti: Cesaro S, et al. J Antimicrob Chemother. 2018;73:12–21. doi:10.1093/jac/dkx324; The Natural History of BK Polyomavirus and the Host Immune Response After Stem Cell Transplantation.
PMC7819507

Prevenzione della HC precoce

Strategia relativamente consolidata

Ciclofosfamide → MESNA + idratazione + diuresi

➔ MESNA → neutralizzazione dei metaboliti uro-tossici

➔ Iperidratazione → diluizione dei metaboliti urinari

➔ Diuresi adeguata/forzata → riduzione del tempo di contatto con l'urotelio

Nel PTCy (ciclofosfamide post TCSE)

MESNA + iperidratazione/diuresi

Possibile vantaggio della somministrazione continua di MESNA, ma evidenza prevalentemente osservazionale.

Dato interessante
MESNA continuo vs intermittente:
HC 5,6% vs 27,8% HR multivariato 0,21 (95% CI 0,04–0,88)

! Studio retrospettivo
Lo studio suggerisce un possibile vantaggio della somministrazione continua, ma non consente di definire un regime universale.

Riferimenti: Arango M, Cardona D. Biol Blood Marrow Transplant. 2020;26:1492–1496. Dell'Orso G, et al. Bone Marrow Transplant. 2024;EBMT 2025

Prevenzione della HC tardiva

Qui il problema è molto più difficile

BKPyV: possiamo prevenire la HC?

Fluorochinoloni

🔴 NO

- non riducono in modo convincente la BK-HC
- favoriscono selezione di resistenze

Screening BK routinario dell'asintomatico

🔴 NON RACCOMANDATO

→ non esiste una terapia pre-sintomatica dimostrata

Cidofovir profilattico

🔴 NON RACCOMANDATO

→ efficacia preventiva non dimostrata + nefrotossicità

Quindi:

Per la BK-HC non abbiamo oggi una vera profilassi farmacologica evidence-based!

ECIL non raccomanda fluorochinoloni e non raccomanda screening sistematico dei pazienti asintomatici; il cidofovir non è supportato per un uso routinario.

Riferimento: Cesaro S, et al. J Antimicrob Chemother. 2018;73:12–21.

Quando la HC compare: da dove partiamo? Il trattamento è prima di tutto SUPPORTIVO

1. SUPPORTO

•Idratazione •Analgesia
•Antispastici •monitoraggio diuresi/funzione renale
•supporto trasfusionale
•correzione dei fattori emorragici

↓

2. CONTROLLO DEL SANGUINAMENTO/OSTRUZIONE

•Catetere •lavaggio vescicale
•irrigazione continua •rimozione dei coaguli

↓

3. HC SEVERA/REFRATTARIA

Approccio multidisciplinare

•urologo •infettivologo
•trapiantologo •eventuale terapia locale/sistemica

La terapia di **supporto** è la parte più condivisa dell'algoritmo; le strategie successive sono molto meno standardizzate.

Questo è particolarmente vero nella popolazione pediatrica. Il consensus AIEOP evidenzia proprio la scarsità di studi controllati.

E L'INFERMIERE? Previene e intercetta!

1. Prevenzione del danno uroteliale

- ➔ Verificare la corretta somministrazione di MESNA secondo prescrizione e protocollo.
- ➔ Gestire l'idratazione e la diuresi prescritte, monitorando la tolleranza clinica.
- ➔ Sorvegliare il bilancio idrico, il peso corporeo, la funzione renale e gli eventuali segni di sovraccarico.

2. Sorveglianza clinica sistematica

- ➔ Quantità, frequenza e caratteristiche delle urine; rilevazione tempestiva di micro/macroematuria.
- ➔ Ricerca attiva di disuria, pollachiuria, stranguria e dolore sovrapubico.
- ➔ Parametri vitali, bilancio idrico, peso e segni di sovraccarico.
- ➔ Identificazione dei fattori di rischio: condizionamento, trombocitopenia e immunosoppressione
- ➔ Gestire catetere e irrigazione vescicale continua (CBI), verificando pervietà e drenaggio.

3. Riconoscimento precoce e comunicazione

- ➔ Documentare le variazioni rispetto al quadro basale.
- ➔ Segnalare prontamente ematuria, dolore crescente, riduzione della diuresi e ostruzione
- ➔ Educare paziente e caregiver a riferire immediatamente sintomi urinari o cambiamenti delle urine.

La prevenzione inizia prima del sanguinamento visibile; la sorveglianza infermieristica deve proseguire anche nel periodo post-trapianto.

Riferimenti: Dell'Orso G, et al. Bone Marrow Transplant. 2024;59:1302–1308; Cesaro S. The EBMT Handbook. 8th ed. Springer; 2024, cap. 51; Nursing Management of Haemorrhagic Cystitis in Patients Undergoing Haematopoietic Stem Cell Transplantation: a Multicentre Italian Survey. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2019;11(1):e2019051.

HC tardiva/BK-HC: cosa possiamo usare? Molte opzioni, poche prove

Consensus AIEOP: esperienze pediatriche con diversi approcci

- **Cidofovir (endovenoso o intravescicale)** Antivirale che inibisce la replicazione del DNA virale-casi BK associati. Rischio nefrotossicità se ev - intravescicale esposizione sistemica limitata, ma evidenze limitate.
- **Ossigenoterapia iperbarica** Aumento ossigenazione tessuti per favorire riparazione urotelio e formazione nuovi vasi.
- **Fibrin glue (colla di fibrina)** Materiale emostatico applicato localmente che favorisce formazione di coagulo per sigillare aree sanguinanti.
- **VST (Virus-Specific T cells** - linfociti T selezionati o espansi per riconoscere antigeni del BKPyV infusi nel paziente per ripristinare una risposta immunitaria antivirale mirata)
- **PRP (Platelet-Rich Plasma** - concentrato autologo di piastrine che rilasciano fattori di crescita per favorire riparazione dei tessuti e rigenerazione della mucosa vescicale)
- **MSC (Mesenchymal stromal cells** -cellule stromali mesenchimali con proprietà immunomodulanti e potenziale effetto riparativo che riducono l'infiammazione e favoriscono la guarigione dell'urotelio. Ruolo sperimentale.

Strategia	Evidenza
Cidofovir EV	🟡 limitata
Cidofovir intravescicale	🟡 limitata
Iperbaric oxygen therapy (terapia iperbarica)	🟡 case series
Fibrin glue (colla di fibrina)	🟡 case series
Platelet-rich plasma(plasma ricco di piastrine)	🟡 esperienza preliminare
Virus-specific T cellslinfociti T specifici per virus)	🟠 promettente / sperimentale
Mesenchymal stromal cells (cellule stromali mesenchimali)	🟠 sperimentale

L'eterogeneità terapeutica riflette soprattutto l'assenza di trial comparativi e di uno standard terapeutico condiviso.

Cidofovir: il trattamento più controverso

Cidofovir: sì, no o dipende?

Perché usarlo?	- attività antivirale anti-BK - esperienza clinica accumulata - possibile riduzione di viruria/viremia
Perché essere cauti?	- studi prevalentemente retrospettivi - dosi e modalità di somministrazione non uniformi - nefrotossicità - beneficio clinico non sempre dimostrato

Il problema

Non esiste un regime universalmente accettato di dose, timing e via di somministrazione.

Il consensus AIEOP cita sia cidofovir EV sia intravescicale tra le strategie utilizzate, ma sottolinea la necessità di ulteriori evidenze; ECIL non ne supporta l'uso routinario.

Riferimenti: Cesaro S, et al. Clin Infect Dis. 2009;49:233–240. Foster JH, et al. Pediatr Transplant. 2018;22:e13141. Dell'Orso G, et al. Bone Marrow Transplant. 2024.

Conclusioni

Cistite emorragica post-trapianto: cosa portiamo a casa?

1. DISTINGUERE — Precoce ≠ tardiva

La prima è prevalentemente tossicità da condizionamento; la seconda è spesso BK-correlata e multifattoriale.

2. PREVENIRE — Per la HC precoce: MESNA + idratazione + adeguata diuresi → soprattutto con Cy/PTCy.

Per la HC tardiva: non abbiamo ancora una profilassi antivirale standard efficace.

3. TRATTARE

Le strategie avanzate — cidofovir, HOT, fibrin glue, PRP, VST — sono caratterizzate da evidenza limitata e pratica eterogenea.

4. ASSISTERE

Il **ruolo infermieristico** è centrale nella **prevenzione**, nel **monitoraggio** sistematico e nel **riconoscimento** precoce dei **segni** di complicanza, per limitare l'evoluzione verso forme severe.

5. IL GAP

La HC rimane un bisogno clinico ancora insoddisfatto: servono studi prospettici e strategie condivise.

Ruolo infermieristico CENTRALE nella prevenzione e gestione supportiva: unico aspetto davvero condiviso !

Riferimenti: Cesaro S, et al. J Antimicrob Chemother. 2018;73:12–21.; Cesaro S. EBMT Handbook. 8th ed. Springer; 2024, Ch. 51.; Dell'Orso G, et al. Bone Marrow Transplant. 2024;59:1302–1308

Grazie a tutti per l'ascolto!