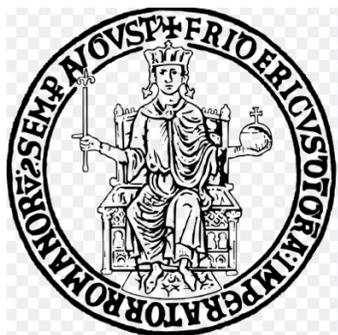


MALATTIA LINFOPROLIFERATIVA POST-TRAPIANTO

FAD SINCRONA
4 dicembre 2024

con il patrocinio di:



Caso clinico 1
Giorgia Battipaglia
Responsabile Unità Clinica Trapianti AOU Federico II

■ MALATTIA LINFOPROLIFERATIVA POST-TRAPIANTO

No COI to disclose

MALATTIA LINFOPROLIFERATIVA POST-TRAPIANTO

1982 (3 m) → Diagnosi di immunodeficienza severa combinata (SCID) con prevalente difetto delle cellule T (numero e funzione)

Terapia con ormoni timici inefficace
Nessuna precedente terapia immunosoppressiva

Trapianto allogenico di CSE midollari da sorella HLA-identica, in assenza di regime di condizionamento

CLINICAL IMMUNOLOGY AND IMMUNOPATHOLOGY 33, 123-130 (1984)

Bone Marrow Transplantation and Thymopoietin Pentapeptide Treatment in Two Infants with Immunodeficiency with Predominant T-Cell Defects¹

LUISA BUSINCO,*² P. ROSSI,* R. PAGANELLI,† ELENA GALLI,* G. DIGILIO,* PATRIZIA LULLI,‡ AND F. AIUTI†

*Departments of *Paediatrics, †Clinical Immunology, and ‡Clinical Genetics, University "La Sapienza," Rome, Italy*

Two infants with immunodeficiency with predominant T-cell defects received transplants of HLA-identical bone marrow cells along with thymopoietin pentapeptide (TP-5) treatment and no prior immunosuppressive therapy. Both patients achieved durable engraftment with early reconstitution of cell-mediated immunity. The study of cell surface antigens with monoclonal antibodies (MoAb) revealed that the early appearance of T-cell subsets defined by OKT4 and OKT8 MoAb occurred. Neither of the patients showed any signs or symptoms of graft versus host disease over a 1-year period. This experience suggests that patients with T-cell deficiency who do not benefit from thymic hormones alone can be successfully treated by bone marrow transplantation.

The association of TP-5 with bone marrow transplantation seems to induce an early and stable reconstitution and to protect against fatal post-transplant infection.

INTRODUCTION

Severe combined immunodeficiency (SCID) includes a broad spectrum of syndromes and its heterogeneity depends on various mechanisms such as enzymatic defects (e.g., adenosine deaminase (ADA) deficiency), mode of inheritance, or faulty cellular differentiation. (1, 2). At present, according to the new WHO classification, SCID should be restricted to only those infants who are severely affected with the absence of T cells and associated B-cell dysfunction. SCID occasionally occurs in the presence of a normal number of B cells (SCID with B cells) but without immunoglobulin (Ig) synthesis and antibody function (3). During recent years, less severely ill patients with predominant T-cell defects affecting B-cell function to some degree have been described; they may have almost normal

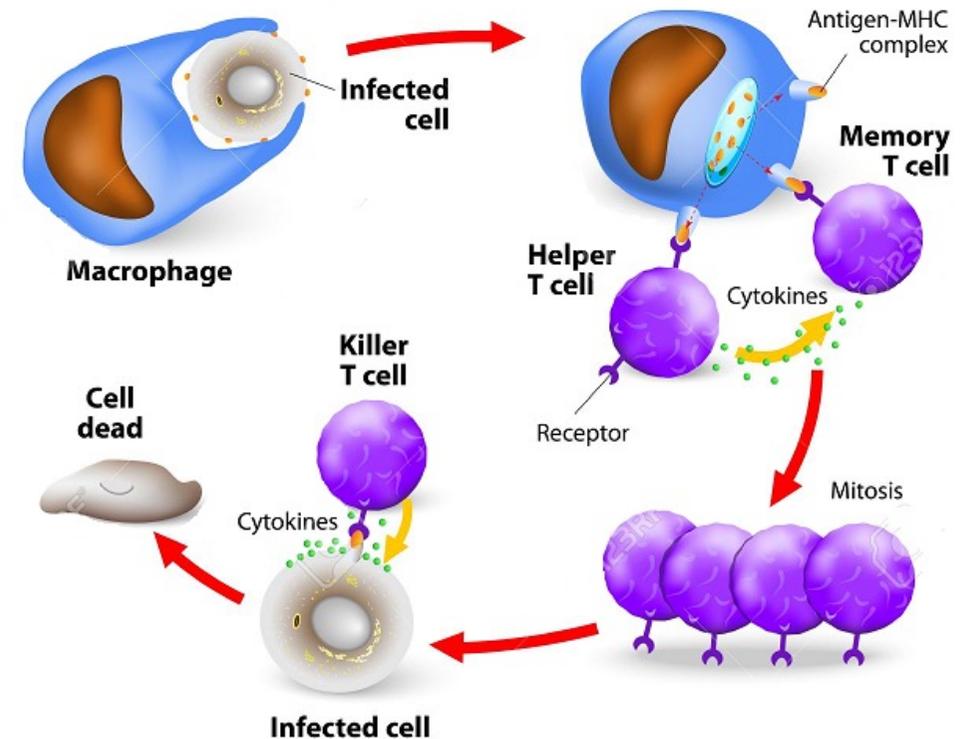
Evoluzione post-trapianto

Stabile engraftment

Rapida ricostituzione dell'immunità
cellulo-mediata

Rapida comparsa di linfociti T

No GVHD



Evoluzione in età adulta

Ottobre 2012 (30 aa): idronefrosi di grado II con evidenza alla TC di linfadenopatie intercavo-aortica e para-aorto-cavale

PET/TC: linfadenopatie captanti SUV max 8

FNAC linfonodo para-aortico: malattia linfoproliferativa B CD20+ CD22+ CD10- CD5- CD23-

Laparotomia esplorativa con annessiectomia destra, appendicectomia e biopsie linfonodali multiple: *quadro di iperplasia reattiva*

Sorveglianza

Evoluzione in età adulta

Febbraio 2015 (33 aa): episodio di ematochezia. Pratica colonscopia che mostra massa a livello del giunto retto-sigma

RMN pelvica: massa di circa 7 cm a sviluppo intra ed extraluminale e multiple linfadenopatie loco-regionali

PET/TC: iperaccumulo del tracciante a livello del lobo polmonare medio, del retto, della regione iliaca destra e perirettale destra (SUV max 7.3)

Biopsia massa perirettale: evidenza di cellule linfoidi di media taglia CD19+ con restrizione per catene leggere kappa

Sorveglianza

Evoluzione in età adulta

Luglio 2016: PET/TC con aumento dei valori di SUV max 12.6 in varie regioni sottodiaframmatiche

RMN addome: formazione a livello dello spazio retto-uterino con caratteristiche infiltrative e indissociabile dalla parete posteriore dell'utero, dal sigma e dalla transizione sigmoide-rettale e dal retto

Biopsia di massa rettale: massivo infiltrato di cellule linfoide di piccola-media taglia, talora grossa, che interessa la tonaca mucosa a tutto spessore fino alla muscularis mucosae Immunohistochimica: CD20+, CD43+, CD10-, Ciclina D1-, bcl-2-, Ki67 20%.

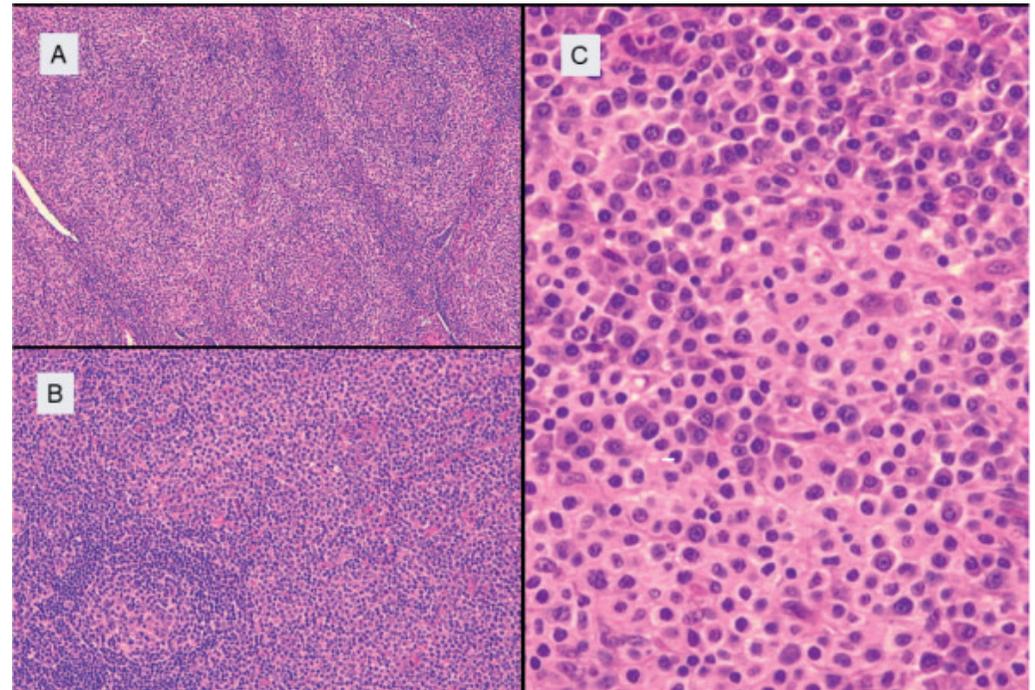
Studio emopoiesi: negativo per malattia linfoproliferativa

Diagnosi di LNH marginale

Lug-Dic 2016: R-CHOP x 6

Ottenimento RC

Complicanze: episodi infettivi ricorrenti, anche durante follow-up



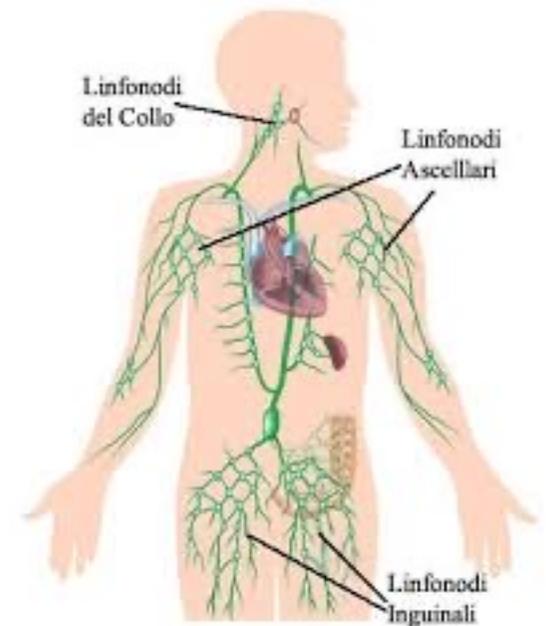
Evoluzione in età adulta

Maggio 2021: Eco delle stazioni linfonodali che mostra linfonodi con caratteristiche ecografiche patologiche a livello ascellare, sottoclaveare e inguinale destro

Biopsia linfonodo inguinale: numerose cellule linfoidi atipiche di media e grande taglia, monotone, con interspersi numerosi macrofagi. Presenti focali aree con infiltrato a piccoli linfociti e istiociti inglobanti detriti apoptotici con aspetto «a cielo stellato».

Immunoistochimica: positive per CD20, PAX5, CD79A+, CD10, Bcl6, CD43 debolmente positivo, MUM1-, c-myc + EBV+ Ki67 del 95-100%

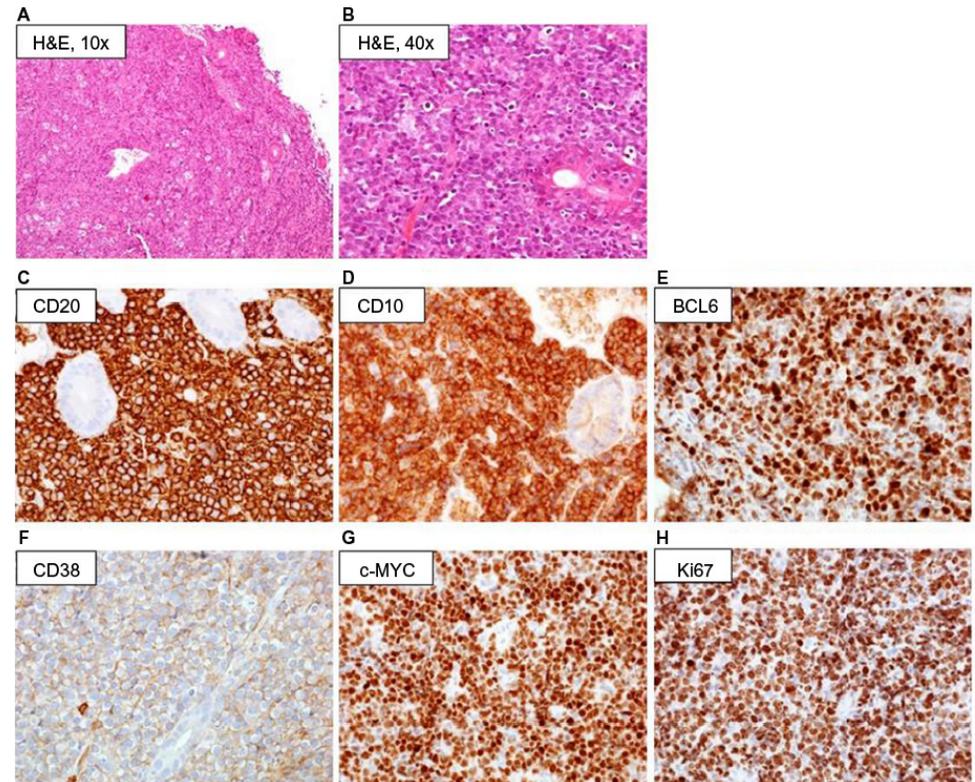
Studio emopoiesi: negativo per infiltrazione linfomatosa



Diagnosi di LNH Burkitt EBV+ (PTLD)

Lug 2021: R-CHOP I ciclo

Ago-sett 2021: HD-MTX e profilassi intratecale + R-DHAX x 2

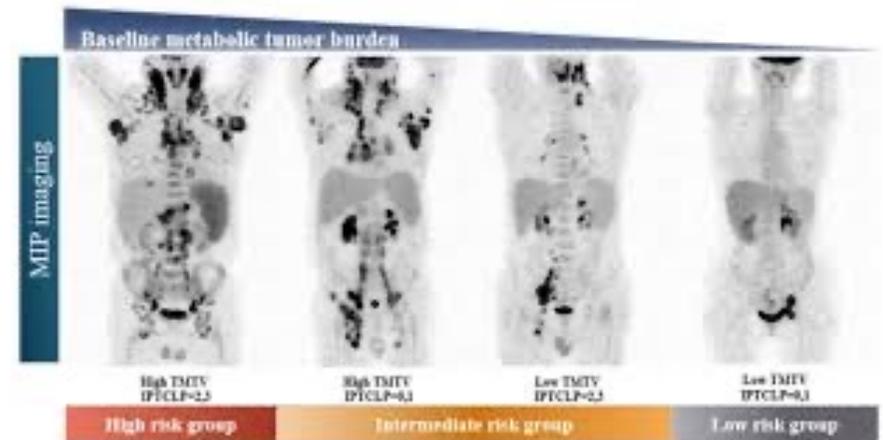


Restaging di malattia

Pratica esame chimerismo (non disponibili precedenti) su sangue e su linfonodo: 100% host, ricostituzione autologa completa

PET/TC di rivalutazione settembre 2021: persistenza di malattia sovra- e sottodiaframmatica SUV max 12.9, ma con associata e diffusa riduzione dimensioni masse nodali ed extranodali

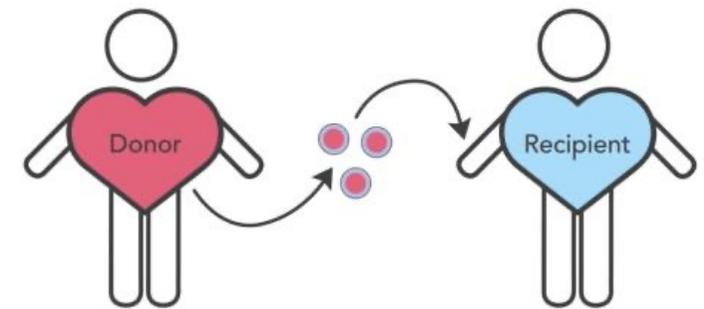
Remissione Parziale



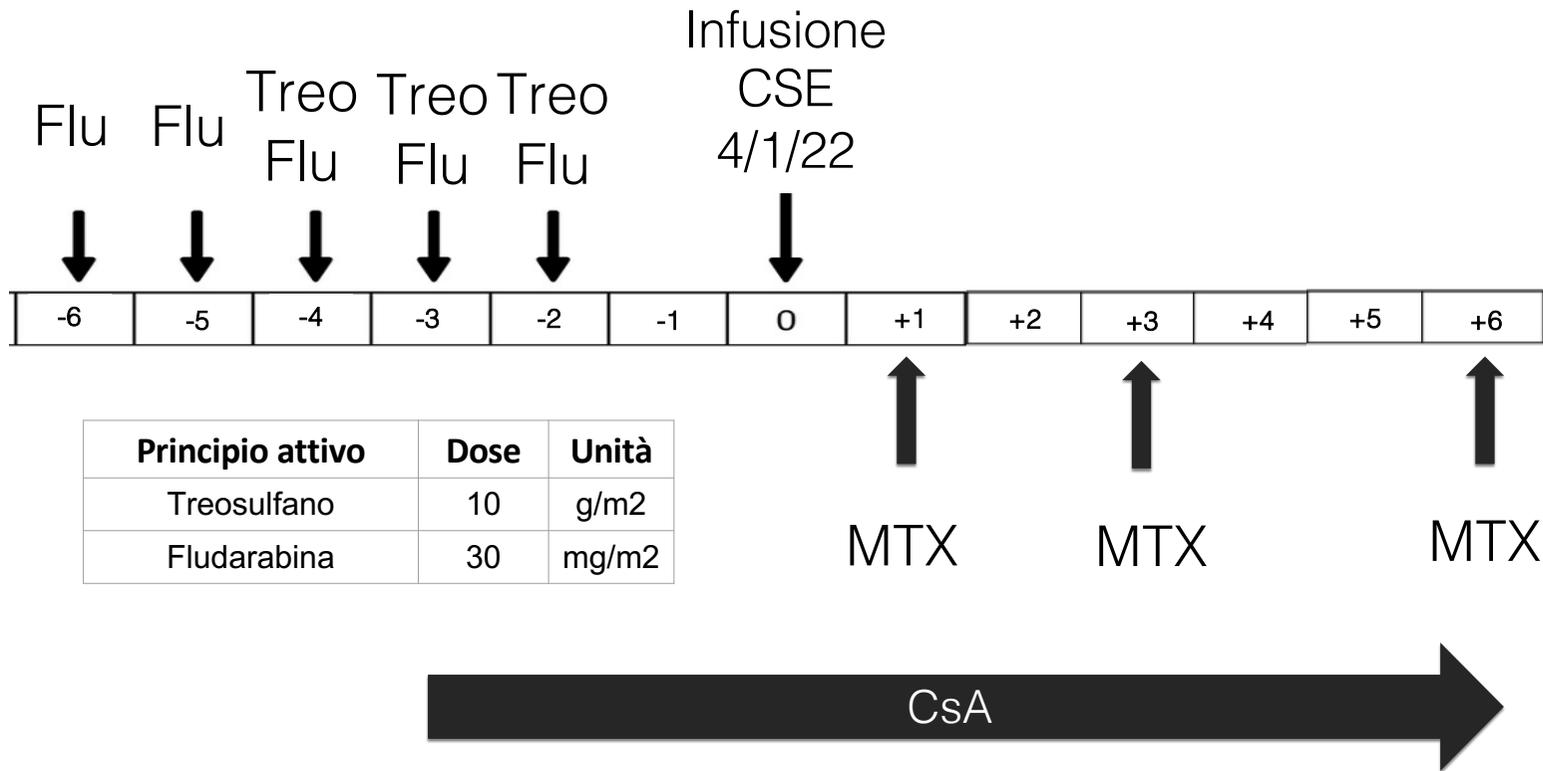
Trapianto allogenico di CSE

Dopo discussione collegiale del caso si avvia la paziente a trapianto allogenico di CSE periferiche da sorella HLA-identica (stessa donatrice)

	RICEVENTE	DONATORE
Peso	59 kg	61 Kg
Sesso	F	F
GS	0+	0+
CMV IgG	-	+
EBV IgG	+	+
Toxo IgG	+	+



Programma trapiantologico



Evoluzione post-trapianto

Complicanze in corso di degenza trapiantologica:

- FUO g-6
- Polmonite paucisintomatica a g+14, trattata con azitromicina

Attecchimento PNN g+16

Attecchimento PLT g+17

Dimissione g+23

PET/TC g30, g60, g90, g180: RC

Sospensione IST: +7 mesi

Rivalutazione di malattia post-trapianto

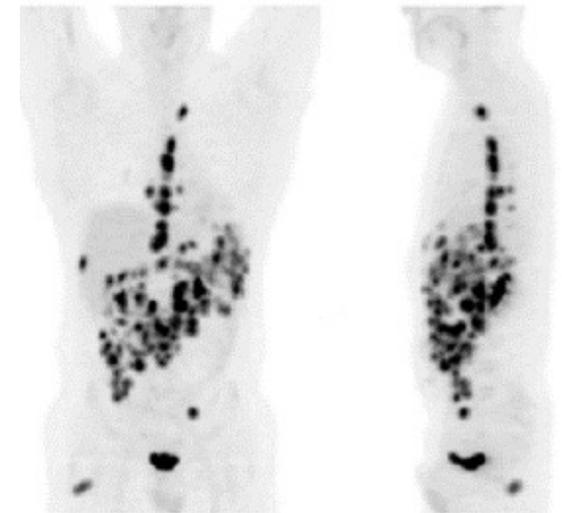
PET/TC +9 mesi: malattia metabolicamente attiva, incluse localizzazioni ala sacrale destra (SUV 10.9), linfonodi sovra e sottodiaframmatici (SUV max 23,6), ilare polmonare (SUV 23.2)

Dicembre 2022: biopsia massa mediastinica (preferenza paziente) compatibile con PTLD tipo linfoma di Hodgkin EBER+ CD30+ CD20-

Studio emopoiesi: negativo per localizzazione di malattia

Chimerismo: 100% donatore

PCR EBV: negativa



Terapia per HD-PTLD

Considerate le già praticate terapie cardiotossiche, si opta per mAb

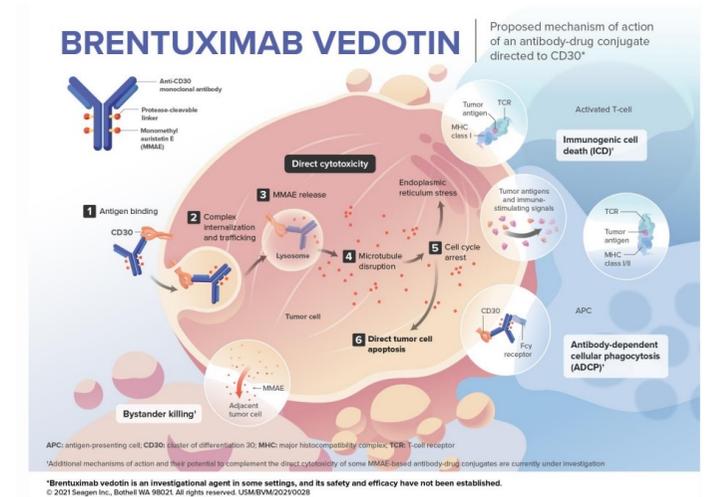
Inizia terapia con BV 1,8 mg/kg/3w, ben tollerata x 10 cicli

Rivalutazione di malattia +3 cicli, +6 cicli: RP

Rivalutazione di malattia +10 cicli: PD (localizzazioni sovra e sottodiaframmatiche)

Chimerismo: 100% donatore

PCR EBV: negativa



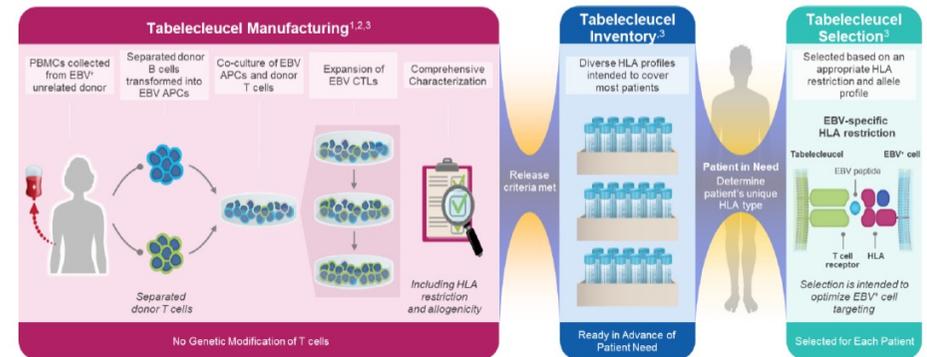
Tabelecleucel (EBV-allo)

Ottobre 2023: accesso a programma
compassionevole per tabelecleucel

12/01/2024: prima infusione in DH,
nessuna tox

19/01/2024: seconda infusione in DH,
nessuna tox

26/01/2024: terza infusione in DH,
nessuna tox



Rivalutazione di malattia

PET/TC 8/2/24: PD

Clinica: comparsa di sintomi B. PCR EBV 2658 gEq/ml

Non disponibili altri lotti di tabelecleucel compatibili.

FNAC linfonodo laterocervicale: non contributivo

Studio emopoiesi: positivo per infiltrazione di malattia

MALATTIA LINFOPROLIFERATIVA POST-TRAPIANTO



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI
FEDERICO II



Grazie per l'attenzione