



## **Complicanze acute non infettive del bambino sottoposto a trapianto di cellule staminali emopoietiche**

Valentina Burzio, Paola Guerini, Maria Chiara Leoni, Gaia Ottonello,  
Roberto Raschetti, Marco Zecca

*Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia*

---

### ***Complicanze acute non infettive del bambino sottoposto a trapianto di cellule staminali emopoietiche***

Poche altre terapie hanno così profondamente inciso sulla storia naturale di molte patologie come il trapianto di cellule staminali emopoietiche (TCSE). In relazione alle implicazioni immunologiche che subentrano al trapianto di cellule staminali emopoietiche e alle terapie utilizzate nel suo condizionamento, si possono sviluppare una serie di complicanze, distinte in precoci o tardive in relazione al periodo di insorgenza; si definiscono complicanze precoci quelle che intervengono nei primi 100 giorni post-trapianto. Il nostro lavoro vuole rappresentare una *review* della letteratura riguardante le complicanze acute che possono insorgere in un bambino sottoposto a TCSE. Tra le principali condizioni che possono insorgere nel periodo post-TCSE si possono annoverare: *la graft versus host disease* acuta, le complicanze gastrointestinali, la malattia veno-occlusiva, la microangiopatia trombotica, la cistite emorragica e le complicanze polmonari.

### ***Non infective acute complications following haematopoietic stem cell transplantation in children***

Haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) has modified the natural history of many diseases. In connection with the immunologic implications following HCST and the conditioning therapies, there are many complications that can occur. Early complications can be defined as those developing within 100 days after transplant. Our work would represents a literature review on acute complications after HSCT in children. The most important pathological conditions post-HSCT are represented by: acute graft versus host disease, gastrointestinal complications, venous occlusive disease, haematopoietic stem cell transplant-associated microangiopathy, hemorrhagic cystitis and pulmonary complications.

---

## **Introduzione**

Poche altre terapie hanno così profondamente inciso sulla storia naturale di molte patologie come il trapianto di cellule staminali emopoietiche (TCSE) [1]. Il trapianto, infatti, ha apportato, nel corso della sua evoluzione, due sostanziali cambiamenti: ha modificato le prospettive di sopravvivenza di pazienti affetti da malattie candidate, in molti casi, ad esito infausto (per esempio, leucemie acute e cro-

niche, aplasie midollari) e ha sostanzialmente migliorato la qualità di vita associata ad alcune patologie (per esempio, anemia a cellule falciformi, talassemia major) che comportano gravi morbilità per il paziente, pur non essendo gravate da prognosi sfavorevole nel breve termine. I primi trapianti coronati da successo si ascrivono agli anni sessanta, quando Gatti *et al.* e Bach *et al.* eseguono tale procedura rispettivamente in un lattante di cinque mesi affetto da severa immunodeficienza linfopenia legata al sesso e in un bimbo di due anni affetto da sindrome di Wiskott-Aldrich. Tale tecnica, nel corso dei quarant'anni che sono trascorsi dai primi TCSE, si è progressivamente raffinata grazie a tutta una serie di innovative scoperte nel campo dell'immunologia, dell'istocompatibilità, dell'infettivologia ecc. assumendo i connotati di una vera rivoluzione terapeutica che deve ancora portare a termine tutto il suo percorso [2]; inoltre, ancora oggi, a più di trent'anni dalle prime segnalazioni sull'efficacia del trapianto, i maggiori successi e le più ampie indicazioni rimangono campo di elettiva pertinenza pediatrica [2]. Le indicazioni trapiantologiche sono suscettibili di un continuo, dinamico processo di revisione, in ottemperanza all'obbligo di avere come punto di riferimento la necessità di offrire al paziente, in ogni momento, le terapie migliori associate ai minori effetti collaterali; è necessario, infatti, alla luce del concetto fondamentale di bioetica, effettuare un'attenta e programmata verifica del bilancio costi biologici/benefici in termini di guadagno di salute [3], ovvero comparare il rischio associato alla malattia con quello legato alla procedura trapiantologica, il quale dipende dallo stadio della malattia, dall'età del paziente, dall'intervallo di tempo intercorso tra la diagnosi e il trapianto, dal tipo di donatore (fratello o soggetto non imparentato), dal sesso del donatore e da caratteristiche individuali. Nelle tabelle 1 e 2 sono indicate le patologie per le quali è stato applicato il trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche in età pediatrica.

### ***Complicanze post TCSE***

In relazione alle implicazioni immunologiche che subentrano al TCSE e alle terapie utilizzate nel suo condizionamento, si possono sviluppare una serie di complicanze, distinte in precoci o tardive in relazione al periodo di insorgenza. Pertanto, si definiscono complicanze precoci quelle che intervengono nei primi 100 giorni post-trapianto, tardive quelle che si manifestano successivamente.

Dal punto di vista patogenetico le cause principali delle complicanze precoci del TCSE sono rappresentate dall'impiego di regimi di condizionamento comprendenti farmaci chemioterapici ad alte dosi in associazione o meno a radioterapia e dai farmaci immunosoppressivi utilizzati nella profilassi o nella terapia della *graft versus host disease* (GVHD). Pertanto, nei 100 giorni che conseguono alla procedura trapiantologica, possono insorgere disordini patologici correlati a una condizione di sofferenza endoteliale e/o epiteliale dovuta alla tossicità dei regimi di condizionamento o indirettamente causata dalla produzione di citochine infiammatorie. Le manifestazioni cliniche dipendono dai tessuti coinvolti e dal tipo e grado di interessamento sistemico [6].

### ***GVHD acuta***

La reattività delle cellule immunocompetenti allogeniche contro i tessuti dell'ospite determina l'effetto GVHD. La GVHD rappresenta a tutt'oggi una delle più frequenti complicanze del trapianto di cellule staminali allogeniche, particolarmente nei casi di trapianto incompatibile [4]. Dalle diverse casistiche, per il trapianto di midollo HLA identico, l'incidenza della GVHD corrisponde a circa il 30-50%; tale incidenza aumenta al 50-80% dei casi nei trapianti da donatore non correlato (MUD, *mached unrelated donor*) o da familiari HLA parzialmente compatibili. Inoltre, non solo il tipo di trapianto (il trapianto di sangue da cordone ombelicale correla con una più bassa probabilità di incidenza della GVHD) e il grado di compatibilità donatore-ricevente influenzano l'incidenza della GVHD, ma anche il regime di profilassi impiegato e numerosi altri fattori. L'esatta identificazione della popolazione cellulare responsabile della GVHD resta poco chiara ed esistono prove che sia i linfociti T CD4+ che

CD8+ possano giocare un ruolo in questo fenomeno insieme a cellule NK, citochine, compreso l'interferone (IFN), il *tumor necrosis factor* (TNF) e il fattore stimolante le colonie granulocitiche-macrofagiche (GM-CSF). In particolare, nell'immediato post-trapianto gli alti livelli di citochine e molecole di adesione possono rendere maggiormente reattivi i linfociti T infusi verso gli antigeni HLA del ricevente e in tal modo contribuire al danno tessutale della GVHD. Nella figura 1 viene mostrato uno dei meccanismi patogenetici postulati per la GVHD: questo fenomeno immunitario si ritiene venga stimolato e accentuato dal danno indotto dai regimi chemioterapici utilizzati nella preparazione al trapianto, primariamente localizzato a livello del tratto gastrointestinale [5].

Le dosi elevate dei regimi di condizionamento al trapianto danneggiano i tessuti, in particolare a livello dell'intestino, consentendo ai lipopolisaccaridi prodotti dai batteri di raggiungere i tessuti adiacenti e la circolazione sanguigna. Questo meccanismo determina l'attivazione di cellule diverse con rilascio di citochine infiammatorie (*tumor necrosis factor*  $\alpha$ , interleuchina 1, interleuchina 6, interleuchina 12). Come parti costitutive dell'immunità innata neutrofili, macrofagi e eosinofili migrano nella sede di danno cellulare causando un'ulteriore lesione. Le cellule dendritiche, presentanti gli antigeni provenienti dalle cellule mucosali alterate, vengono attivate e migrano a livello degli organi linfoidi (in particolare nelle placche di Peyer) dove maturano. La cellula dendritica matura, a questo punto, è in grado di presentare gli antigeni alle cellule T del donatore e di indurre una risposta immunitaria con proliferazione delle cellule T allogeniche e produzione di ulteriori citochine (interleuchina 12 e interferone  $\gamma$ ); la secrezione citochinica, a sua volta, promuove l'attivazione di cellule T citotossiche e di cellule *natural killer* (NK), effettrici di un danno tissutale ancora maggiore. Infine, con la soppressione dei meccanismi di regolazione, le cellule T attivate migrano nella circolazione ematica e vanno a danneggiare altri organi, in particolare fegato e cute. Quest'ultima fase di distruzione dei tessuti bersaglio è dunque mediata da un'azione sinergica di due classi di mediatori: cellulari (propri delle cellule T e delle cellule NK) e solubili (interleuchina 12, interleuchina 1, interferone  $\gamma$  e ossido nitrico).

La GVHD acuta si manifesta mediamente intorno al 15° giorno dopo l'infusione del midollo allogenico e rispecchia il complesso meccanismo patogenetico enunciato in precedenza. Le sue caratteristiche cliniche ruotano intorno alla triade *rash* cutaneo, diarrea, disfunzione epatica (ittero colestatico). Non necessariamente tutti e tre gli organi vengono interessati, ma in relazione al livello di compromissione d'organo e alle manifestazioni cliniche, alla GVHD acuta viene dato un grado complessivo di gravità che va dal I al IV (figura 2). La sopravvivenza a lungo termine nei pazienti con GVHD di grado >II risulta inferiore al 30% [4].

#### Complicanze gastrointestinali

Gli effetti tossici legati al regime di condizionamento durante il periodo precoce post-trapianto sono rappresentati da nausea, vomito e anoressia. I meccanismi principali che li determinano sono l'effetto della chemioterapia sui centri del vomito, probabilmente gli elevati livelli di citochine e la presenza di mucosite. Inoltre, sempre entro i primi 100 giorni, sembra che la GVHD acuta intervenga nel determinare perdita dell'appetito, nausea e vomito. Possono contribuire all'insorgenza di queste complicanze precoci l'impiego degli antibiotici, della ciclosporina, della nutrizione parenterale (lipidi e alti livelli di glucosio o aminoacidi) e le infezioni virali. Il regime di condizionamento, la GVHD, gli agenti infettivi, i farmaci impiegati nella profilassi della GVHD, possono favorire l'insorgenza di altre due complicanze precoci: la mucosite e la diarrea.

#### Malattia veno-occlusiva

Il regime di condizionamento pre-trapianto è, inoltre, responsabile della malattia veno-occlusiva (VOD), una grave complicanza a carico del fegato, dovuta a un danno che interessa la zona 3 dell'acino epatico. Dal punto di vista clinico la VOD è una sindrome caratterizzata da iperbilirubine-

mia, epatomegalia dolorosa e ritenzione idrica. La sua patogenesi dovuta a un'obliterazione fibrotica delle vene epatiche terminali e delle vene sub-lobulari, dilatazione e fibrosi dei sinusoidi centrolobulari e necrosi degli epatociti della zona 3. La sindrome si può manifestare precocemente, anche prima dell'infusione stessa del midollo; tuttavia, più frequentemente, i segni di laboratorio si manifestano tra il 6° e 7° giorno post-trapianto con picco nei successivi 10 giorni, mentre i valori della bilirubina tendono a normalizzarsi dopo ulteriori 10 giorni. La mortalità per VOD in relazione alle diverse casistiche e alla gravità della condizione clinica varia dal 3 al 67% [4].

#### Microangiopatia trombotica

La microangiopatia che consegue il TCSE è tuttora una sindrome ben riconosciuta ma scarsamente definita [7]. Un elevato numero di termini, infatti, è stato impiegato per descriverla; tra questi si annoverano: porpora trombotica trombocitopenica, sindrome emolitico-uremica, microangiopatia associata al trapianto (TAM) e anemia emolitica microangiopatica. In relazione alle differenti definizioni attribuite a questa patologia, l'incidenza di TAM varia dallo 0.5% al 63.6% e il tasso di mortalità complessivo si aggira intorno al 61%. Questa patologia rappresenta una delle complicanze del TCSE correlate a danno endoteliale più severo [6]. Lo sviluppo di questa complicanza si verifica usualmente 150 giorni dopo il trapianto. A parte alcune caratteristiche che accomunano la TAM alla porpora trombotica trombocitopenica *de novo*, la TAM ne differisce per numerosi aspetti, tra cui l'assenza del deficit del fattore ADAMTS13, il profilo di manifestazioni cliniche, la scarsa risposta alla plasmaferesi e la mancanza di evidenza della formazione di microtrombi sistemici. La varietà delle presentazioni cliniche rende difficoltosi la diagnosi e il trattamento; i segni caratteristici includono l'anemia emolitica, la trombocitopenia e la disfunzione renale e/o cerebrale. In relazione ai risultati riportati dall'*International Working Group* [7], i criteri diagnostici necessari per porre diagnosi di TAM sono rappresentati da:

1. aumento della percentuale (>4%) di schistociti nel sangue periferico;
2. trombocitopenia *de novo* prolungata o ingravescente (piastrine  $<50 \times 10^9/L$  o decremento >50% della conta piastrinica precedente);
3. incremento improvviso e persistente del livello di LDH;
4. anemia con aumentato bisogno trasfusionale;
5. riduzione del livello di aptoglobina sierica.

Questi criteri hanno mostrato una sensibilità e una specificità superiori al 80%. La tabella 3 riporta gli stadi con cui la TAM può essere classificata in relazione alla sua gravità. I fattori di rischio che possono concorrere alla sua insorgenza sono rappresentati principalmente da: età al trapianto, sesso femminile, stadio avanzato della patologia di base, condizionamento non mieloablativo, alte dosi di busulfano e irradiazione totale corporea, incompatibilità HLA, uso di un donatore non correlato, sviluppo della GVHD acuta. Dal punto di vista terapeutico non esistono *clinical trials* randomizzati; le opzioni che possono essere prese in considerazione prevedono: la sostituzione della ciclosporina, tacrolimus o sirolimus, con altri farmaci immunosoppressivi, il trattamento aggressivo della GVHD o di eventuali infezioni opportunistiche, un'adeguata terapia di supporto.

Molto controverso risulta il plasma *exchange*: la percentuale di risposta è decisamente inferiore rispetto alla forma idiopatica dal momento che nella TAM non vi è un deficit immunomediato di ADAMTS13. La prognosi nella popolazione pediatrica è usualmente migliore rispetto a quella adulta. Secondo numerosi autori, i fattori di rischio correlati a un *outcome* peggiore sono rappresentati da: età  $\geq 18$  anni, Aplo-TCSE, TMA *index* (LDH/conta piastrinica)  $\geq 20$ , schistocitosi  $>5-10/hpf$ , TCSE in paziente non trattato con sirolimus e coinvolgimento renale o cerebrale [8].

### Cistite emorragica

La cistite emorragica è una condizione di sanguinamento vescicale diffuso, causa comune di morbidità dopo TCSE. Tale complicanza viene definita in relazione alla presenza di ematuria severa e LUTS (*lower urinary tract symptoms*, quali disuria, pollachiuria, urgenza) in assenza di altre patologie come il sanguinamento vaginale, la diatesi emorragica e le infezioni del tratto urinario inferiore, batteriche o micotiche [9]. Le cause potenziali di cistite emorragica sono numerose, tuttavia gli agenti chemioterapici e la terapia radiante sono responsabili della maggior parte dei casi più severi. Infatti l'uso di terapie di condizionamento al trapianto che prevedono l'impiego di agenti alchilanti quali, ad esempio, ciclofosfamide, ifosfamide o busulfano, può causare un danno all'epitelio vescicale in quanto, come organo di eliminazione, la vescica è soggetta a un contatto prolungato con le sostanze tossiche. A questo insulto si possono aggiungere gli effetti indotti dall'irradiazione totale corporea, dallo stato di T-deplezione e dall'insorgenza della GVHD, questi ultimi in grado di favorire l'effetto citopatico mucosale determinato da infezioni virali, acquisite o latenti. Dal punto di vista patogenetico, mentre la cistite emorragica correlata alla tossicità dei farmaci a livello dell'urotelio insorge precocemente dopo il TCSE, la cistite emorragica determinata da infezioni virali insorge più tardivamente, in genere dopo 30 giorni dalla procedura trapiantologica, ed è causata soprattutto da agenti quali il *polyomavirus* umano tipo BK o JC, l'adenovirus tipo 11 o dal citomegalovirus. Con l'aumento del numero di TCSE la cistite emorragica è risultata essere una complicanza frequente soprattutto nella popolazione pediatrica, dove l'incidenza riportata in letteratura varia dal 10% al 70% in relazione alla definizione clinica e al *grading* [9]. Nella figura 3 viene riportato il sistema di *grading* della cistite emorragica proposto da Droller [10] per offrire un metodo standardizzato di classificazione di tale patologia, in accordo con la letteratura. La prevenzione di tale complicanza indotta dalla ciclofosfamide si fonda su tre approcci profilattici principali, rappresentati da:

1. iperidratazione con diuresi forzata (la dose giornaliera raccomandata è 3000 ml/m<sup>2</sup>);
2. irrigazione vescicale continua (efficace, tuttavia non molto utilizzata);
3. somministrazione di mesna somministrato endovena.

Una volta stabilita la diagnosi, i principi di trattamento sono in genere uguali a fronte di agenti eziologici diversi. La terapia conservativa si fonda sull'applicazione di un'idratazione forzata associata al supporto trasfusionale piastrinico; l'uso di agenti procoagulanti (ad esempio acido aminocaproico) è controindicato perché favorisce la formazione di coaguli nella vescica. Inoltre è possibile effettuare un'irrigazione vescicale continua con soluzione fisiologica o con sostanze quali, GM-CSF o cidifovir. Altri approcci meno conservativi sono rappresentati da: embolizzazione selettiva delle arterie vescicali, cistoscopia con instillazione di formalina, cistectomia.

### Complicanze polmonari

Le complicanze polmonari si sviluppano in circa il 30-60% dei riceventi un TCSE [11]. I fattori che influenzano lo sviluppo di tali patologie includono infezioni insorte precedentemente al TCSE, terapia di condizionamento al trapianto, trattamenti immunosoppressivi, tipo di TCSE (allogenico o autologo), uso profilattico di antibiotici e tempo intercorso dalla procedura trapiantologica. Il tempo di comparsa delle principali complicanze polmonari non infettive è riportato nella figura 4. Una delle condizioni più severe che possono insorgere a livello dell'apparato respiratorio è costituita dalla polmonite idiopatica che viene definita formalmente come una polmonite interstiziale. La sua insorgenza è risultato di diversi insulti a livello polmonare: effetto tossico del regime di condizionamento, danno cellulare immunologico cellulo-mediato, produzione di citochine infiammatorie, sviluppo di infezioni polmonari nascoste. La sua incidenza varia tra 8.4% e 2.2% dopo TCSE convenzionale e allo-TCSE. Dal punto di vista clinico tale complicanza si può sviluppare dopo circa 21 giorni dal TCSE con sintomi e

segni caratteristici per polmonite (febbre, tosse, ipossiemia, crepitii, dispnea) e un lavaggio bronco alveolare negativo per patogeni batterici e non-batterici. Inoltre si connota per una mancanza di miglioramento dopo impiego di terapia antibiotica a largo spettro e per un'incidenza elevata di ulteriori complicanze quali pneumotorace, pneumomediastino, enfisema sottocutaneo e fibrosi polmonare. La prognosi è severa: il tasso di mortalità risulta, infatti, pari al 75%. L'approccio terapeutico da predisporre di fronte alla polmonite idiopatica è rappresentato da una terapia di supporto associata a profilassi e trattamento delle infezioni concomitanti. In relazione ai dati riportati da Griese [12] alcuni pazienti migliorerebbero con la terapia steroidea o con anticorpi anti-TNF (etanercept/infliximab). L'evoluzione è comunque drammatica: oltre il 50-70% dei pazienti decede per un progressivo peggioramento della funzione respiratoria; questa percentuale può raggiungere il 97% se si richiede la ventilazione meccanica.

## Tabelle e figure

**Tabella 1. Indicazioni al trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche in età pediatrica [1].**

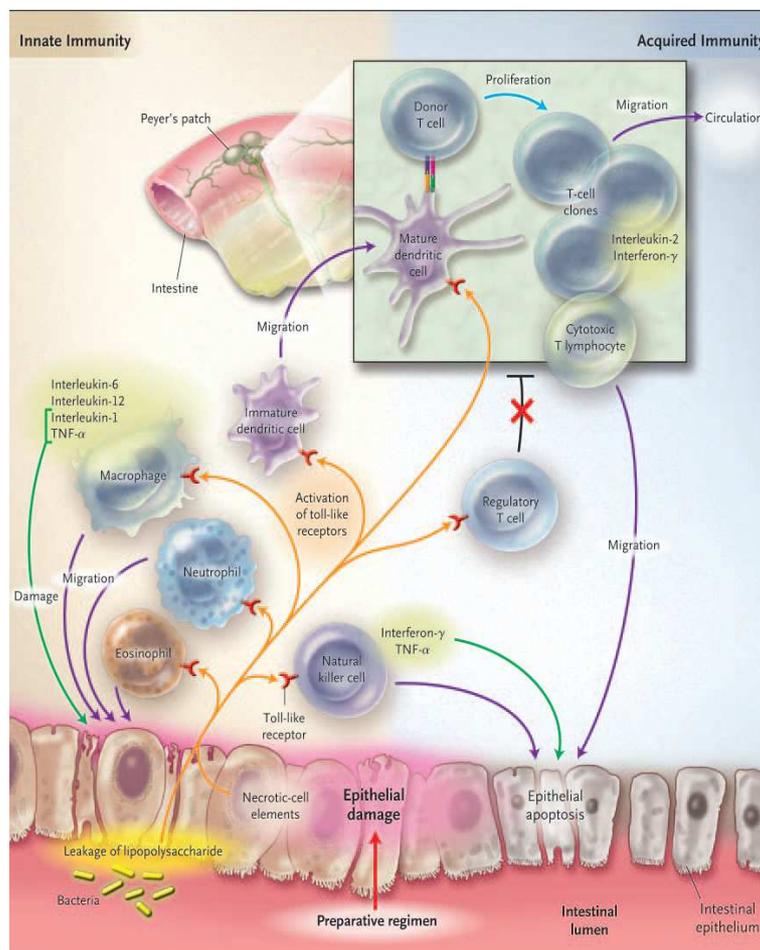
<b>Indicazioni al trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche in età pediatrica</b>
Leucemia linfoblastica acuta: <ul style="list-style-type: none"> <li>• in prima remissione (pazienti ad alto rischio di recidiva con t(9;22) o t(4;11); <i>non responder</i> alla pre-fase corticosteroidica e con immunofenotipo T, o iperleucocitosi)</li> <li>• in seconda remissione</li> <li>• in terza o successiva remissione</li> </ul>
Leucemia mieloide acuta in prima o successiva remissione
Leucemia mieloide cronica
Sindromi mielodisplastiche
Linfomi (Hodgkin e non-Hodgkin)
Selezionati tipi di tumore solido (neuoblastoma metastatico, rabdomiosarcoma refrattario alle terapie convenzionali o recidivato dopo trapianto autologo, sarcoma di Ewing ad altissimo rischio)
Anemia aplastica grave
Anemia di Fanconi
Discheratosi congenita
Anemia di Diamond-Blackfan
Talassemia major
Anemia a cellule falciformi
Immunodeficienze combinate gravi
Immunodeficienza con iper-IgM
Deficit delle proteine di adesione leucocitaria
Sindrome di Omenn
Sindrome di Wiskott-Aldrich
Sindrome di Chediak-Higashi
Sindrome di Kostmann (agranulocitosi maligna infantile)
Altre gravi granulocitopatie e/o granulocitopenie (malattia granulomatosa cronica, sindrome di Shwachman-Diamond)
X-linked lymphoproliferative disease (sindrome di Duncan)
Linfoistocitosi emofagocitica
Gravissime forme di piastrinopatia costituzionale (per es., tromboastenia di Glanzmann o sindrome di Bernard-Soulier)
Tipi selezionati di mucopolisaccaridosi e di altre malattie metaboliche lisosomi ali/perossomiali
Osteopetrosi maligna infantile
Tipi selezionati di malattie autoimmuni refrattarie ai trattamenti convenzionali e a prognosi severa

**Tabella 2. Indicazioni al trapianto autologo di cellule staminali emopoietiche in pediatria [1].**

<b>Indicazioni al trapianto autologo di cellule staminali emopoietiche in pediatria</b>	
Leucemia mieloide acuta in prima o seconda remissione	
Leucemia linfoblastica acuta in seconda remissione dopo recidiva isolata extramidollare	
Linfomi maligni recidivati o resistenti	
Neuroblastoma metastatico	
Rabdomiosarcoma metastatico	
Sarcoma di Ewing metastatico	
Selezionati tipi di malattie autoimmuni refrattarie ai trattamenti convenzionali e a prognosi severa	

**Tabella 3. Staging della TAM.**

<b>Grado 1</b>	Schistocitosi senza conseguenze cliniche
<b>Grado 2</b>	Schistocitosi + aumento della creatinemia di 1-3 volte
<b>Grado 3</b>	Schistocitosi + aumento della creatinina di 3 volte
<b>Grado 4</b>	Schistocitosi + insufficienza renale richiedente la dialisi +/- encefalopatia



**Figura 1. Meccanismo postulato nella patogenesi della GVHD [5].**

Stadio	Cute	Fegato	Intestino
+	Rash maculopapulare in <25% della superficie corporea	Bilirubina 2-3 mg/dl	Diarrea 500-1000 ml/die
++	Rash maculopapulare sul 25-50% della superficie corporea	Bilirubina 3-6 mg/dl	Diarrea 1000-1500 ml/die
+++	Eritrodermia generalizzata	Bilirubina 6-15 mg/dl	Diarrea >1500 ml/die
++++	Desquamazione e formazioni bollose	Bilirubina >15 mg/dl	Dolore o ileo

Grado della GVHD acuta				
Grado	Cute	Fegato	Intestino	Compromissione funzionale
0	0	0	0	0
I	+/+++	0	0	0
II	+ / +++	+	+	+
III	++ / +++	++ / +++	++ / +++	++
IV	+++ / ++++	+++ / ++++	+++ / ++++	+++

Figura 2. Criteri di stadiazione della GVHD acuta [4].

**Table 1** Grading system for hemorrhagic cystitis.

Grade I	Microscopic hematuria
Grade II	Macroscopic hematuria
Grade III	Macroscopic hematuria with small clots
Grade IV	Gross hematuria with clots causing urinary tract obstruction requiring instrumentation for clot evacuation

Figura 3. Grading della cistite emorragica[10].

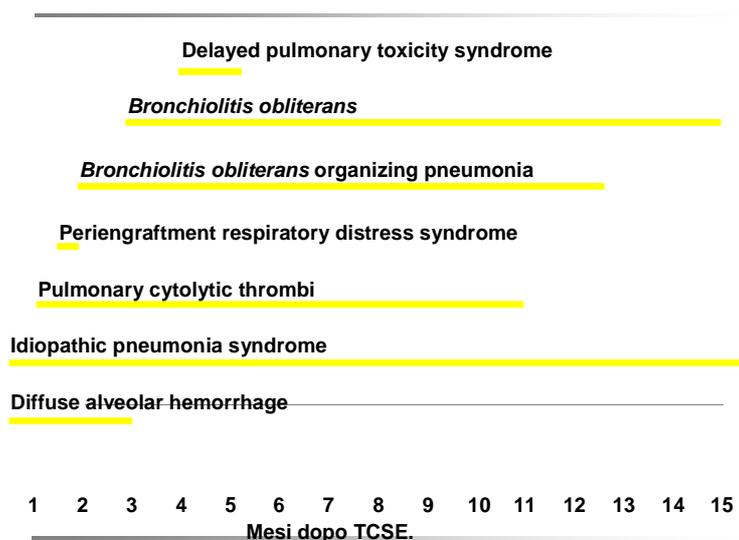


Figura 4. Tempo approssimativo di comparsa delle complicanze polmonari non infettive dopo TCSE [11].

### Bibliografia

1. Le risorse cellulari della vita. © UTET S.p.a., Torino 2005.
2. Locatelli F, Burgio GR. Transplant of haematopoietic stem cells in childhood: where we are and where we are going. *Hematologica* 1998;83:550-563.
3. Burgio GR, Locatelli F. Transplant of bone marrow and cord haematopoietic stem cells in children, revisited according to the fundamental principles of bioethics. *Bone Marrow Transplant* 1997;19:1163-1168.
4. Ematologia. © Forum Service Editore s.c.a r.l., Roma 1998
5. Copelan EA. Hematopoietic stem cell transplantation. *N Engl J Med* 2006;354:1813-1826.
6. Miano M, Faraci M, Dini G et al. Early complications following haematopoietic SCT in children. *Bone marrow transplantation* 2008;41:S39-S42.
7. Ruutu T, Barosi G, Barbui T et al. Diagnostic criteria for haematopoietic stem cell transplant-associated microangiopathy : results of a consensus process by an International Working Group. *Hematologica* 2007;92:95-100.
8. Uderzo C, Bonanomi S, Busca A et al. Risk factors and severe outcome in Thrombotic Microangiopathy after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Transplantation* 2006;82:638-644.
9. Gorczynska E, Turkiewicz D, Rybka K et al. Incidence, clinical outcome and management of virus-induced hemorrhagic cystitis in children and adolescents after allogeneic haematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005;11:797-804.
10. Droller MJ, Saral R, Santos G. Prevention of cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis. *J Urol* 1982;20(3):256-258.
11. Afessa B, Litzow MR, Tefferi A. Bronchiolitis obliterans and other late onset non-infectious pulmonary complications in hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001;28:425-434.
12. Griesse M, Rampf U, Hofmann D et al. Pulmonary complications after bone marrow transplantation in children: twentyfour years of experience in a single pediatric centre. *Pediatr Pulmonol* 2000;30:393-401.