
S5.5

**ASPETTI PATOGENETICI E
MONITORAGGIO CLINICO
DELLE LINFOPROLIFERAZIONI
EBV-CORRELATE
DEL PAZIENTE TRAPIANTATO**
Dolcetti R.

*Unità Operativa di Immunovirologia e Bioterapie.
Dip. della Ricerca Pre-Clinica ed Epidemiologica,
Centro di Riferimento Oncologico -
I.R.C.C.S., Istituto Nazionale Tumori, Aviano (PN).*

Le linfoproliferazioni post-trapianto (PTLD) EBV-correlate comprendono uno spettro di disordini iperproliferativi prevalentemente a carico dei linfociti B, che variano da condizioni benigne policlonali a quadri francamente maligni. Le alterazioni delle risposte immuni T cellulari nei confronti di EBV indotte dalla terapia immunosoppressiva sono alla base della complessa patogenesi dei PTLT. Ciò è sottolineato anche dai fattori di rischio che favoriscono lo sviluppo di tali disordini: la sieronegatività per EBV (in particolare in presenza di un donatore EBV-sieropositivo), lo sviluppo di un'infezione primaria da EBV (o riattivazioni occasionali del virus), elevati livelli di immunosoppressione farmacologica, presenza di malattia da CMV e la giovane età. Le evidenze finora ottenute indicano comunque che, oltre all'immunosoppressione, altri fattori sono necessari per lo sviluppo dei PTLT. Tra questi sembrano di rilevanza patogenetica alcuni fattori microambientali, quali la frequente presenza di un'abbondante infiltrazione di linfociti T CD4+, particolarmente delle forme ad insorgenza precoce, e l'elevata produzione locale di IL-6. Recentemente è stato inoltre dimostrato come concentrazioni fisiologiche di glucocorticoidi, ma non altri ormoni steroidei, promuovano direttamente la proliferazione di cellule B immortalizzate da EBV. Infine, alterazioni genetiche, in particolare a carico dei geni p53, c-myc e N-ras, sono state associate all'evoluzione di forme policlonali di PTLT verso quadri francamente monoclonali ed altamente aggressivi.

Nella maggior parte dei casi, le cellule di PTLT esprimono un pattern di latenza virale che comprende tutti gli antigeni della fase latente, mentre si ritiene che solo una piccola frazione di tali cellule presenti caratteristiche fenotipiche compatibili con una replicazione di EBV. Dato che l'espressione di alcuni oncogeni virali quali LMP-1 ed EBNA-2 è in grado di promuovere direttamente la proliferazione dei linfociti B, ciò spiega come l'EBV rivesta un ruolo diretto nella patogenesi del PTLT. Tuttavia, occorre sottolineare come l'espressione dei vari antigeni di EBV sia spesso eterogenea nell'ambito dello stesso caso, non essendo infre-

quente il riscontro di sottopopolazioni di cellule con pattern di latenza più ristretti. In tali casi, è probabile che siano intervenute alterazioni genetiche o epigenetiche in grado di rendere non più necessaria l'espressione di oncogeni virali per il mantenimento del fenotipo trasformato.

Il monitoraggio del carico del DNA di EBV nel siero/plasma o nelle cellule mononucleate circolanti dei pazienti trapiantati si è dimostrato un supporto molto utile ai fini predittivi e diagnostici, migliorando notevolmente la gestione clinica. Tuttavia, molto rimane ancora da fare in termini di standardizzazione delle metodiche di indagine utilizzate, ed in particolare per ciò che riguarda la tipologia e la quantità del materiale biologico di partenza, l'identificazione di standard quantitativi di riferimento e la definizione di valori soglia di significato clinico. Occorre inoltre sottolineare il fatto che elevati carichi di EBV non sempre sono indicativi dello sviluppo di PTLT e che tali linfoproliferazioni possono insorgere anche in assenza di un concomitante incremento della quantità del DNA di EBV circolante. Ciò suggerisce come la sola determinazione del carico di EBV non sia sufficiente a predire il rischio di PTLT. Appare quindi evidente come sia necessario integrare la quantificazione del carico di EBV con altri parametri, prevalentemente di natura immunologica, al fine di poter meglio valutare l'equilibrio dinamico esistente tra l'EBV e il sistema immunitario dell'ospite trapiantato. Ciò consentirà di definire con maggior precisione tempi, tipologie e modalità degli interventi terapeutici a livello del singolo paziente, particolarmente di quelli che prevedono l'infusione di linfociti T citotossici EBV-specifici.

S5.6

**L'IMPORTANZA DEL LABORATORIO
DI MICROBIOLOGIA E VIROLOGIA
NELLE STRATEGIE DI CONTROLLO
DELLE INFEZIONI NEI PAZIENTI
TRAPIANTATI D'ORGANO**
Lazzarotto T.

*U.O. di Microbiologia, Laboratorio di Virologia,
Policlinico S.Orsola Malpighi,
Università degli Studi di Bologna, Bologna.*

Il trapianto d'organo è oggi l'unica cura che permette la sopravvivenza per patologie terminali a carico di organi vitali quali cuore, fegato, polmone e pancreas o il miglioramento della qualità di vita (trapianto di rene nei pazienti dializzati, di intestino per chi si nutre solo per via endovenosa).

Il rigetto e le infezioni sono i due principali e complessi fattori che condizionano l'evoluzione clinica del

trapianto, a breve e a lungo termine, e sono due processi intimamente associati e interdipendenti.

Il rischio di infezione nel soggetto ricevente l'organo è determinato dall'interazione tra l'esposizione a sorgenti infettive ambientali e lo stato funzionale del sistema immunitario, a sua volta frutto di un complesso equilibrio tra diversi fattori quali il tipo, la dose e la durata della terapia immunosoppressiva impiegata per il trattamento del rigetto, la comorbidità e la presenza di disturbi metabolici.

Le sorgenti di infezione possono essere di tipo endogeno, in particolare dovute al ruolo patogeno che possono assumere i microrganismi saprofiti presenti a livello della cute e mucose, e di tipo esogeno da ricercare nell'organo trapiantato, nella trasfusione di sangue ed emoderivati e nell'ambiente.

Le complicanze infettive si possono presentare a carico di vari organi ed apparati e la maggior parte di esse avvengono nei primi mesi post-trapianto. Gli agenti eziologici patogeni, sia convenzionali che opportunistici, sono prevalentemente di natura batterica (ad origine sia ospedaliera che comunitaria) e virale, ma per la loro gravità particolare attenzione viene anche data ad alcune complicanze fungine e protozoarie.

La diagnostica di laboratorio permette nella maggior parte dei casi di interpretare e orientare correttamente i segni e i sintomi che la medicina clinica e strumentale evidenzia nei pazienti.

Quindi la prevenzione, la diagnosi appropriata e tempestiva, unite ad una gestione ottimizzata delle complicanze infettive, costituiscono i principali obiettivi della medicina di laboratorio dei trapianti con la finalità di ridurre la mortalità non correlata a recidiva della malattia di base.

Con il progredire delle conoscenze e della ricerca nella diagnosi precoce e nella terapia precoce delle infezioni, l'intervallo tra l'espressione clinica di una malattia da infezione e la sua diagnosi si è gradualmente modificato a tal punto che la diagnostica di laboratorio si è resa indispensabile nell'ottenere informazioni circa i fattori di predittività per la comparsa di infezione e di malattia, i fattori per il controllo della progressione della malattia e quindi i fattori che permettano di controllare l'efficacia delle terapie o di rivelare precocemente l'eventuale insuccesso.

Il perfezionamento tecnico delle metodiche di laboratorio ha portato una vera e propria rivoluzione nei metodi diagnostici rendendo sempre più necessario migliorare le potenzialità della ricerca nel settore.