

# Diabete, trapianto di cellule staminali e farmaci intelligenti (forse non troppo)!

Davide Rapezzi

S.C. Ematologia A.S.O. Santa Croce e Carle Cuneo

# Trapianto autologo

- Il razionale del trapianto autologo poggia sulla possibilità di raccogliere cellule ematopoietiche del paziente che verranno reinfuse dopo una chemioterapia e/o radioterapia che produce una profonda mielosoppressione
- Utile nel trattamento del mieloma multiplo e di linfomi dopo le prime linee di terapia. Mortalità a 100 giorni stimabile intorno al 5%.
- I pazienti che subiscono un trapianto di cellule staminali autologhe hanno comunque una possibilità di sviluppare complicanze legate alla terapia di condizionamento anche a distanza di anni dal trapianto

# Trapianto autologo e diabete

- Il rischio di sviluppare una endocrinopatia è in relazione alla malattia di base, ai precedenti trattamenti compresa la radioterapia, ai trattamenti post trapianto e all'età
- Importanza di un corretto follow up e di una diagnosi precoce delle endocrinopatie che necessitano trattamento
- I livelli di Insulin like growth factor (IGF) nei primi 3 mesi dal trapianto sono più bassi rispetto a soggetti normali pari età
- Generale miglioramento dei livelli di IGF a 12 mesi dal trapianto

- Iperglicemia e diminuita tolleranza al glucosio sono complicanze riconosciute della terapia con asparaginasi e steroide
- Baker KS et al 2007, Blood 109: 1765. Retrospectivo
- Diabete nel 7.6% dei pazienti totali vs 3.1% dei controlli

- 39.8% dei pazienti diabetici erano obesi (>30 Kg/mq) vs 75.5% dei controlli
- Età al follow up e BMI rappresentano fattori di rischio indipendenti.
- TBI rappresenta un rischio di oltre 3 volte di sviluppare diabete
- Maggior parte dei pazienti in trattamento dietologico o con ipoglicemizzanti orali

# Trapianto allogenico

- Il trapianto allogenico di cellule staminali (allo HCT) da un donatore familiare, da un donatore volontario o da un cordone rappresenta una terapia efficace nel trattamento di numerose patologie ematologiche altrimenti incurabili.
- Una sopravvivenza a lungo termine è diventata una attesa concreta nei riceventi di un trapianto allogenico
- Una crescente attenzione alla qualità di vita e alle complicanze successive al trapianto allogenico è diventata quindi necessaria per stabilire indicazioni e fornire validi strumenti decisionali al paziente
- Necessità di conoscere e prevenire effetti a lungo termine

# Trapianto allogenico e diabete

- Gli accidenti cardiovascolari rappresentano una complicanza precoce e tardiva di allo HCT
- Bambini e adulti sono ad alto rischio di sviluppare una sindrome metabolica, ipertensione, diabete mellito e eventi cardiovascolari in età più precoci dei soggetti normali
- Ipertensione e diabete si manifestano spesso poco dopo il trapianto con un decorso variabile da una risoluzione ad una cronicizzazione
- Tali patologie oltre a minare la qualità di vita dei pazienti possono indurre una più alta percentuale di accidenti cardiovascolari.
- L'uso di steroidi e di inibitori della calcineurina come la ciclosporina possono essere implicati nello sviluppo di tali patologie.

# Sindrome metabolica

- La sindrome metabolica è caratterizzata da obesità centrale, resistenza all'insulina, intolleranza glucidica, dislipidemia ed ipertensione e si associa con un aumentato rischio di diabete di tipo 2 e malattia cardiovascolare



# Fattori predisponenti

- Esposizione a TBI
- Età avanzata al trapianto (ruolo dei NMA cosiddetti minitrapianti)
- Alterata composizione dei tessuti che risulta in:
  - aumento della percentuale della massa lipidica (PFM)
  - diminuzione della massa magra (LBM)
- Tale situazione porta ad una diminuita clearance dello zucchero che porta poi alla:
  - Resistenza insulinica

Baker KS et al [Bone Marrow Transplant](#). 2011 Jun 6.

# GVHD

- La GVHD ovvero graft versus host disease è una malattia a eziogenesi multipla e in larga parte sconosciuta che si stabilisce dopo l'interazione fra le cellule staminali trapiantate e l'ospite
- Descritte due forme classiche: acuta (aGVHD) e cronica (cGVHD) e più recentemente una di confine detta "late onset acute GVHD".

- La aGVHD (<100 gg dal trapianto) è una sindrome clinico-patologica che colpisce cute, intestino, fegato con vari gradi di gravità sino a quadri gravissimi.
- La cGVHD (>100 gg dal trapianto) è un disordine di natura immunitaria che coinvolge più organi e compare più tardivamente. Fra le manifestazioni cliniche: l'eritema desquamante, l'assottigliamento del derma, la sclerodermia, le contratture articolari, l'alopecia, le ulcere orali, la polisierosite, le anomalie colestatiche epatiche e la sindrome secca (sindrome di Sjogren).
- Cardine della profilassi e della terapia sono gli immunosoppressori e lo steroide

# Diabete dopo trapianto

- Majhail, NS et al Biol Blood Marrow Transplant (2009) 15: 1100-1107. Retrospectivo su pazienti allotrapiantati vivi oltre un anno sottoposti a trapianto mieloablativo (MA) o non mieloablativo (NMA). Età media adulti 48 anni
- MA HCT da fratelli, volontari e cordone ombelicale ricevettero anche total body irradiation (TBI)
- NMA HCT comprendevano anche TBI, ma a basso dosaggio
- Profilassi e trattamento di GVHD con ciclosporina, MTX, micofenolato e steroide

- Diagnosi di diabete secondo i criteri dell'American Diabetes Association:
- Stratificazione in 3 gruppi:
- Nessuna esposizione allo steroide
- Dose cumulativa  $\leq 0.25$  mg/kg/die
- Dose cumulativa  $\geq 0.25$  mg/kg/die

FPG  $\geq$ 126 mg/dL (7.0 mmol/L). Fasting is defined as no caloric intake for at least 8 h.\*-

OR

2-h PG  $\geq$ 200 mg/dL (11.1 mmol/L) during an OGTT. The test should be performed as described by the WHO, using a glucose load containing the equivalent of 75 g anhydrous glucose dissolved in water.\*-

OR

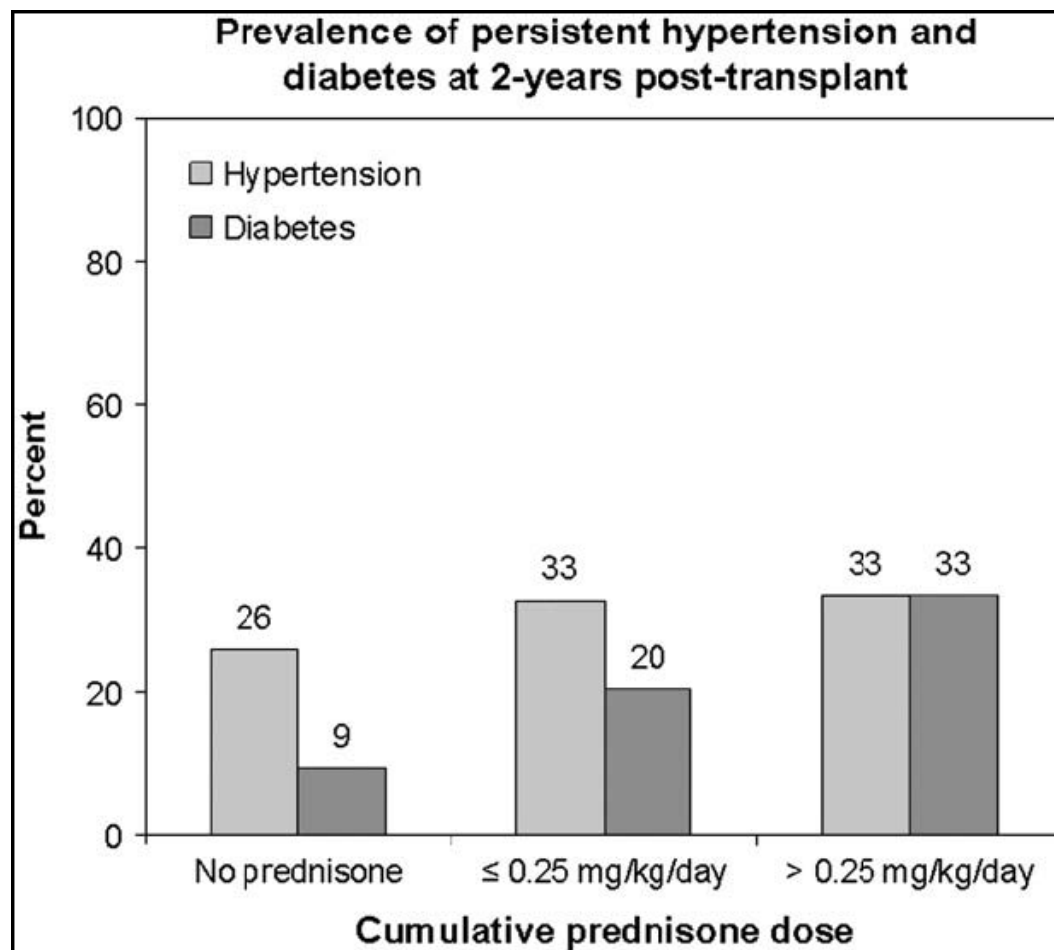
A1C  $\geq$ 6.5% (48 mmol/mol). The test should be performed in a laboratory using a method that is NGSP certified and standardized to the DCCT assay.\*-

OR

In a patient with classic symptoms of hyperglycemia or hyperglycemic crisis, a random plasma glucose  $\geq$ 200 mg/dL (11.1 mmol/L).

# Fattori di rischio

- Uso di NPT
- Tacrolimus più a rischio di ciclosporina
- Età anziana del ricevente
- Obesità
- Diabete persistente
- Esposizione alta e prolungata allo steroide





# Complicanze

- Asintomatici
- Poliuria e polidipsia
- Perdita di peso ed astenia
- Ritardo nella cicatrizzazione
- Infezioni recidivanti anche fungine

# Trattamento e follow up

- Monitoraggio della glicemia a digiuno quando presenza di agenti immunomodulanti con potenziale impatto sulla glicemia
- I pazienti con un diabete conclamato riceveranno monitoraggi regolari per complicanze microvascolari come retinopatia, nefropatia, neuropatia e pressori con un target ideale di 130/80. Rischio aumentato di accidenti cardiovascolari
- Regime dietetico ed esercizi fisici adeguati alla situazione clinica generale rappresenteranno il primo tentativo di correzione prima di passare a ipoglicemizzanti orali ed insulina

- L'insulina mancando di interazioni con altri farmaci potrà essere aggiustata per le esigenze quotidiane del paziente ed è quindi il farmaco di scelta per trattamenti acuti o nei pazienti instabili
- Pazienti che riescono possono assumere farmaci orali in assenza di controindicazioni maggiori
- Nella maggior parte dei pazienti senza anemia, varianti emoglobiniche o trasfusioni recenti una emoglobina glicosilata <del 7% è accettabile evitando il più possibile ipoglicemie

# Screening e follow up

- [www.BeTheMatch.org/Patient](http://www.BeTheMatch.org/Patient)) linee guida per i pazienti
- [www.marlow.org/md-guidelines](http://www.marlow.org/md-guidelines) linee guida per i medici
- Screening per diabete di tipo 2 indicato per tutti ogni 3 anni dopo l'età di 45 anni o in quelli con una pressione arteriosa non controllata.
- Per pazienti ad alto rischio ovvero che assumono costantemente steroide o con altri fattori di rischio non eliminabili è raccomandato uno screening a 3 mesi dal trapianto e poi ripetizione ogni 3-6 mesi
- Adeguato regime dietetico, aumento dell'attività fisica e terapia medica dovrebbero portare ad un controllo della glicata inferiore al 7%

# Immunoterapia con bloccanti dei check point immunologici

- Immunoterapia con farmaci come ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab e futuri farmaci che permettono al sistema immune di «non risparmiare da morte il tumore» attraverso attivazione di linfociti T citotossici (anti CTLA4) o bloccando il sistema antiapoptotico del tumore (anticorpi anti PD1)
- In ematologia utili strumenti per la terapia del linfoma di Hodgkin e non Hodgkin

# Immune-related adverse events (IRAEs)

- Il diabete autoimmune è una non frequente complicanza IRAEs specialmente associata con anti PD1.
- Mancano criteri per individuare soggetti più a rischio quindi attento monitoraggio di quelli iperglicemici
- Esordio spesso tumultuoso e grave
- Terapia con insulina

# Inibitori delle tirosino chinasi

- Imatinib, nilotinib, bosutinib e ponatinib sono i 4 inibitori della tirosino-chinasi bcr-abl che è il motore proliferante della leucemia mieloide cronica (LMC)
- Considerata la prognosi fantastica di LMC con questi farmaci, la prevenzione/gestione degli effetti collaterali è ormai fondamentale.
- Solo **nilotinib** sembra essere associato con un aumento generale del rischio cardiovascolare ed in particolare di sviluppare diabete tipo 2
- La classe di farmaci è in continua espansione e il meccanismo col quale possano causare diabete non è chiaro

# Conclusioni

- Il trapianto autologo ed allogenico di cellule staminali è gravato spesso da diabete. La chemioterapia e l'uso degli steroidi sono i principali agenti causali
- I nuovi farmaci immunologici e inibitori proteici sono in grado di indurre il diabete con meccanismi ancora poco chiari



- Un attento monitoraggio glicemico è consigliabile in pazienti che hanno fatto un trapianto allogenico o che iniziano farmaci innovativi e presentino fattori di rischio predisponenti (età, obesità, iperglicemia etc.)
- Una più stretta collaborazione con endocrinologi, nutrizionisti e cardiologi è ormai un requisito fondamentale per una terapia ad hoc dei nostri pazienti

**Grazie a tutti per  
l'attenzione!**