



## ***Veno-Occlusive Disease (VOD) epatica: un caso pediatrico***

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

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

---

### ***Veno-Occlusive Disease (VOD) epatica: un caso pediatrico***

La malattia veno-occlusiva (VOD) epatica è una delle più gravi e frequenti complicanze acute del trapianto di cellule staminali emopoietiche, con un'incidenza stimata tra il 10% ed il 60%, in relazione alle caratteristiche dei soggetti, al regime di condizionamento, alla tipologia di trapianto ed ai criteri diagnostici impiegati. Clinicamente, è una sindrome caratterizzata da epatomegalia dolente, ittero, ascite, ritenzione idrica ed incremento ponderale. La patogenesi è complessa e coinvolge rilascio di citochine, danno endoteliale ed attivazione dell'emostasi, che portano ad un'obliterazione fibrotica delle venule epatiche terminali e delle vene sublobulari, dilatazione e fibrosi dei sinusoidi centrolobulari e necrosi degli epatociti della zona 3. Si distinguono diversi livelli di gravità, da forme lievi e reversibili, alla VOD severa, correlata ad un elevato tasso di mortalità per insufficienza multiorgano. Il trattamento si avvale di una terapia di prima linea specifica, che comprende Defibrotide ed attivatore tissutale del plasminogeno, associata a terapia di supporto, come diuretici, trasfusioni, plasma *expander* ed analgesia.

### ***Hepatic Veno-Occlusive Disease (VOD): a pediatric case report***

Hepatic veno-occlusive disease is one of the most severe and common complications, following hematopoietic stem cell transplantation. The incidence of VOD varies from 10% to 60% in different series, reflecting subjects' characteristics, conditioning regimen, type of transplantation and different diagnostic criteria applied. Clinically, this syndrome is characterised by presence of painful hepatomegaly, jaundice, ascites, fluid retention and weight gain. The pathogenesis is complex, involving cytokines release, endothelial injury, haemostatic activation, that lead to a fibrotic obliteration of the terminal hepatic venules and sublobular venous, sinusoidal fibrosis and dilatation and necrosis of the hepatocytes in zone 3. Severity varies from a mild, reversible disease to severe VOD, associated with an elevated rate of death for multiorgan failure. The treatment consists of a first line specific therapy, including Defibrotide and tissue-plasminogen activator, associated to supportive cares, including diuretics, transfusion, plasma expander and analgesia.

---

## Introduzione

La malattia veno-occlusiva (VOD) epatica è una delle più frequenti e temibili complicanze acute del trapianto di cellule staminali emopoietiche (TCSE) [1], che vede nella terapia mieloablativa ad alte dosi il principale determinante [2]. Si tratta di una sindrome clinica caratterizzata da rapido incremento ponderale, ritenzione idrica, ascite, epatalgia con epatomegalia ed ittero, che si verifica in genere entro il trentesimo giorno dal trapianto di cellule staminali emopoietiche (sebbene si possa riscontrare anche in seguito)[1-4]. L'incidenza della VOD è stimata tra il 5% ed il 60% dei pazienti sottoposti a TCSE, in relazione alle caratteristiche del campione di soggetti, al regime di condizionamento, alla tipologia di trapianto ed ai criteri diagnostici considerati dai vari studi. I soggetti a maggior rischio di VOD sono coloro, che presentano uno stato avanzato di malattia, un'epatopatia sottostante (conseguente ad infezioni virali, irradiazione addominale o a sovraccarico di ferro), che hanno ricevuto una nutrizione parenterale esclusiva prima del trapianto, che sono in trattamento con farmaci epatotossici (in particolare Itraconazolo, Sirolimus e Norethisterone) ed infine i soggetti sottoposti a trapianto allogenico, *unrelated o mismatched* (il trapianto T-depleto e l'autologo sono considerati a minor rischio) ed a terapia di condizionamento con busulfano e ciclofosfamide [5-6].

La patogenesi della VOD vede, infatti, coinvolti numerosi fattori [7]:

- *Chemioterapia e regimi di condizionamento*: la ciclofosfamide (CY) è frequentemente implicata nei casi di VOD: in particolare si verifica una maggior incidenza di malattia veno-occlusiva in quei pazienti che abbiano ricevuto condizionamento con CY/TBI, busulfano (BU)/CY, carmustina (BCNU)/CY/etoposide (VP-16). Questo è dovuto al fatto che la CY abbia un metabolismo complesso, molto variabile da soggetto a soggetto, per cui, coloro che la eliminano, producendo maggiori quantità di metaboliti tossici, sono più suscettibili allo sviluppo di VOD. Metodi accurati che assegnano ai singoli soggetti la dose corretta di CY, sulla base delle caratteristiche metaboliche del singolo, riducono significativamente il danno renale e ed epatico. Il BU è un altro componente dei regimi con maggior incidenza di VOD, ma non sembra di per sé essere epatotossico. Il BU sembra piuttosto indurre uno stress ossidativo, riducendo i livelli di glutazione negli epatociti e nelle cellule endoteliali dei sinusoidi, nonché favorendo la produzione di metaboliti tossici della CY. Anche la terapia con Mylotarg (Gentuzumab Ozogamicyn) può causare un danno ai sinusoidi epatici, in particolare in prossimità di un condizionamento con CY nei pazienti affetti da leucemia mieloide cronica (LMA).
- *Irradiazione totale corporea*: la frequenza di VOD severa è di circa 1% dopo condizionamento con CY/TBI 10 Gy, del 4-7% dopo CY-TBI 12-14 Gy e del 20% dopo CY/TBI >14%.
- *Danno intestinale e neutropenia*: queste due condizioni, frequentemente presenti a seguito del condizionamento, ed in particolare della TBI, favoriscono l'ingresso dei batteri nei sinusoidi epatici attraverso il flusso portale, ove, il lipopolisaccaride, grazie all'antigene CD14, si lega all'endotelio sinusoidale e stimola il rilascio di TNFalfa e IL-1b, citochine procoagulanti in grado di attivare la cascata della coagulazione. Ne deriva un deposito di fibrina nella parete delle venule epatiche, che a sua volta stimola il rilascio di citochine e fattore di von Willebrand, attivando l'adesione piastrinica.
- *Coagulazione intraepatica*: alcuni Autori identificano la VOD epatica con uno stato di diatesi trombotica da danno endoteliale a livello dei sinusoidi e delle venule epatiche centrali. Tuttavia, l'infusione di ATIII ed eparina sembra non avere alcun effetto nella profilassi della malattia, così come non sono state osservate relazioni tra condizioni genetiche protrombotiche ed insorgenza di VOD.

- *Cellule stellate e fibrosi dei sinusoidi*: nel siero dei pazienti con VOD severa, si ritrovano peptidi del procollagene ed inibitori della fibrinolisi, in accordo con l'intensa fibrosi dei sinusoidi e delle pareti delle venule, che è caratteristica delle forme letali.
- *Fattori genetici*: la variabilità nella capacità dei singoli individui di metabolizzare i farmaci o di subire danni tossici è stata analizzata in numerosi studi; è dibattuta l'associazione tra VOD e carbamil fosfato sintetasi I c.4340 → A (CPS1), fattore 5 c.1691G → A (FV di Leiden), HFE C282Y ed i geni della glutatione S-transferasi (GSTM1 e GSTT1).

La VOD epatica è anche conosciuta come Sindrome Ostruttiva dei Sinusoidi (SOS) epatici [8], in relazione proprio al danno primario prodotto, dagli agenti citotossici, sull'endotelio dei sinusoidi, a livello della zona 3 dell'acino epatico. I sinusoidi epatici si ingorgano, con aumento della pressione transparietale e dilatazione sinusoidale, edema subendoteliale e deposizione di fibrinogeno e fattore VIII sia all'interno dei sinusoidi che delle venule epatiche. Questi eventi sono seguiti da ischemia, necrosi epatocitaria, deposizione di collagene e fibrosi dei sinusoidi, che portano ad un'obliterazione sinusoidale seguita da sclerosi, fino all'occlusione delle venule epatiche. Con la progressione di questo processo, l'esteso danno intraepatico zonale determina ipertensione portale, aggravando ulteriormente la disfunzione epatica e l'ascite, fino a determinare, in alcuni casi, un'insufficienza multiorgano (MOF) fatale. La MOF rappresenta la causa di morte di più del 90% dei pazienti con VOD severa. La gravità di questa sindrome, solitamente definita retrospettivamente, varia da una forma lieve, che, di norma, è autolimitante, ad una forma moderata, che, nonostante richieda un trattamento, si risolve entro il giorno +100 dal TCSE, alla VOD severa. Dal 2002, la severità della VOD viene valutata secondo i criteri di Richardson [9]: pazienti con segni clinici di malattia veno-occlusiva progressiva, abbondante ascite e/o versamento pleurico, sono classificati di gravità moderata; ogni VOD che richieda ossigenoterapia o respirazione assistita e compunti insufficienza renale acuta o encefalopatia è classificata come severa.

## Caso clinico

### *G., 15 anni*

G. ha sempre goduto di buona salute fino al maggio 2009, quando ha iniziato a presentare febbre, tosse secca stizzosa e dolore alle spalle, soprattutto a destra, associato a comparsa di una tumefazione sottoangolomandibolare dolente, bilaterale. In considerazione del persistere di tale sintomatologia, in data 23/06/09 la ragazza è stata sottoposta ad accertamenti ematochimici e strumentali, fra cui una radiografia del torace che ha mostrato la presenza di massa mediastinica occupante mediastino medio ed anteriore, con aspetto *bulky*, a diametro trasverso di 14 cm proiettivi, in assenza di focalità parenchimali, con oblitterazione dello sfondato laterale e posteriore costofrenico destro da componente pleurica. Il giorno stesso, la paziente è stata riferita all'attenzione dell'U.O. di Oncoematologia Pediatrica della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia per il proseguimento degli accertamenti e le cure del caso. La *TC total body*, eseguita il 23/06/09, ha confermato la presenza di massa mediastinica di dimensioni 13x7x8.5 cm (rapporto massa/torace=0.60) ed ha mostrato multiple tumefazioni linfonodali patologiche alla base del collo ed in sede sovraclaveare bilateralmente, con coinvolgimento dell'*aditus* toracico e del mediastino antero-superiore, dislocazione dei vasi sovraortici, compressione della trachea e dei bronchi principali e tumefazioni linfonodali paratracheali e sottocarenali. In data 24/06/09, è stata eseguita biopsia linfonodale di linfonodo sovraclaveare destro, di consistenza duro-elastica, la cui valutazione istologica ha permesso di porre diagnosi di Malattia di Hodgkin, variante sclerosi nodulare. Nella medesima giornata è stata eseguita biopsia ossea che è risultata negativa per

localizzazione di malattia. G. ha intrapreso, pertanto, trattamento chemioterapico secondo Protocollo AIEOP LH-2004, stadio IIB (per coinvolgimento di linfonodi sovraclaveari, mediastinici e paratracheali), gruppo terapeutico 3, completando il sesto COPP-ABV in data 08/12/09 e sottoponendosi a radioterapia di consolidamento dal giorno 08/01 al 19/01/10. La *TC total body* e la PET globale corporea, effettuate il 03/03/10, sono risultate negative, documentando, quindi, una buona risposta al trattamento chemioterapico.

In data 21/04/10, G. è tornata anticipatamente a controllo, presso il *Day Hospital* Oncoematologico, per la comparsa di tumefazione parasternale sinistra di consistenza dura, dolente, non responsiva a somministrazione di antinfiammatori. Il giorno stesso, la ragazza ha eseguito *TC total body* e PET globale corporea che hanno segnalato ripresa di malattia sovradiaframmatica, in assenza di interessamento sottodiaframmatico e/o extralinfatico, mostrando presenza di diversi micronoduli nel lobo inferiore destro e nel lobo inferiore sinistro, due micronoduli nel lobo superiore sinistro, un nodulo di 0.8 cm nel segmento laterale del lobo medio e multipli linfonodi patologici in sede mediastinica. In data 23/04/10, la paziente è stata sottoposta a biopsia linfonodale laterosternale sinistra il cui esame istologico ha confermato la recidiva di malattia. La biopsia ossea bilaterale, effettuata nella stessa seduta, non ha mostrato interessamento midollare. Pertanto, come da Protocollo AIEOP LH-2004, essendosi verificata la ricaduta di malattia entro 6 mesi dal completamento del protocollo, in data 26/04/10, G. è stata sottoposta a primo ciclo di reinduzione della remissione secondo lo schema IEP.

In data 08/05/10, dopo terapia di mobilitazione con fattore di crescita granulocitario, G. è stata sottoposta a raccolta di cellule staminali emopoietiche periferiche autologhe (CD34+  $11.9 \times 10^6$ /kg). La *TC total body* eseguita in data 17/05/10 ha documentato una buona risposta alla terapia, con riduzione di almeno il 50% delle lesioni polmonari e delle lesioni parasternali a sinistra e riduzione del 25% delle altre lesioni linfonodali. Alla PET globale corporea del 20/05/10 non apparivano più evidenti le adenopatie ilo-mediastiniche e l'interessamento polmonare, mentre permaneva una debole attività a livello delle due adenopatie parasternali di sinistra. Successivamente, la ragazza è stata sottoposta ai cicli DECraL (dal 24/05/10), secondo IEP (dal 23/06/10) e DHAP (dal 17/07/10). Il 05/08/10, è stata eseguita PET di rivalutazione, che non ha documentato aree di alterata distribuzione del radiofarmaco riferibili a localizzazioni neoplastiche, caratterizzate da aumentato metabolismo glucidico, ma solo iperattività midollare riferibile a *rebound* dopo ciclo di chemioterapia. La TC del 12/08/10 non ha evidenziato patologiche adenopatie laterocervicali, con cavi ascellari e fosse sovraclaveari liberi; la nota masserella patologica nel mediastino anterosuperiore appariva risolta ed esitava tessuto verosimilmente cicatriziale; anche a livello addominale tutti i reperti rientravano nei limiti di norma. In data 24/08/10, dopo chemioterapia ad alte dosi con Thiotepa, Mitoxantrone e Melphalan, G. è stata sottoposta a primo trapianto autologo di cellule staminali emopoietiche da sangue periferico, precedentemente criopreservate (carico cellulare infuso pari a  $10.8 \times 10^6$  cellule CD34+/kg di peso corporeo); l'esame emocromocitometrico eseguito il giorno 05/09/10 (giorno +12) ha mostrato globuli bianchi (GB)  $1140/\text{mm}^3$ , con granulociti neutrofili (N) pari a  $700/\text{mm}^3$ ; l'attecchimento piastrinico (piastrine o  $\text{PLT} > 50000/\text{mm}^3$ ) si è verificato in data 07/09/10 (giorno +14). In ragione dell'indicazione ad effettuare due cicli sequenziali di chemioterapia ad alte dosi in caso di LH refrattario o recidivante, il 05/10/10 G. è stata ricoverata per essere sottoposta a ciclo BEAM (BCNU, Etoposide, ARA-C e Melphalan) ed avviata a secondo trapianto autologo di cellule staminali emopoietiche. All'ingresso in reparto la paziente si presentava apiretica, con un'obiettività nei limiti di normalità: cute rosea e mucose normoidratate; murmure vescicolare fisiologico su entrambi gli ambiti polmonari, in assenza di rumori patologici; toni cardiaci validi, ritmici, con pause apparentemente libere da soffi; addome trattabile, non dolente, né dolorabile; organi ipocondriaci in sede; stazioni linfonodali superficiali indenni; cavo orale in ordine. Principali accertamenti ematochimici pre-trapianto:

- Esame emocromocitometrico (07/10/10): GB  $1980/\text{mm}^3$ , N  $900/\text{mm}^3$ , Hb 9.3 g/dL, PLT  $199000/\text{mm}^3$ .

- Funzionalità epatica e renale (07/10/10): azotemia 7 mg/dl; creatinina 0.59 mg/dl; bilirubina totale 0.15 mg/dl; bilirubina diretta 0.00 mg/dl; colinesterasi 7652 mU/ml; GOT 32 mU/ml; GPT 39 mU/ml;  $\gamma$ -GT 25 mU/ml; LDH 134 mU/ml.
- Parametri emocoagulativi (05/10/10): protrombinemia 105%; tempo di protrombina parziale attivata 26.7 sec; INR 0.98; fibrinogeno 302.4 mg/dl, antitrombina III 113%, D-Dimero 171.
- PCR (07/10/10): 0.15 mg/dl.

La chemioterapia, secondo schema BEAM è stata intrapresa in data 06/10/10 ed il 13/10/10 sono state infuse le cellule staminali autologhe criopreservate (carico cellulare infuso pari a  $10 \times 10^6$  cellule CD34+/kg di peso corporeo del ricevente). A seguito della procedura trapiantologica, G. ha presentato tendenza alla ritenzione idrica e refrattarietà alle trasfusioni piastriniche, parzialmente controllata da trasfusioni bi-giornaliere. A partire dal 19/10 (giorno +6) la ragazza ha cominciato a manifestare dolore in ipocondrio destro, con epatomegalia apprezzabile a circa 2 cm dall'arcata costale e nei giorni successivi si è assistito alla comparsa di ittero ed ascite. Contestualmente si è osservato un rialzo progressivo dei valori sierici di transaminasi, con valori di GOT, GPT e  $\gamma$ -GT fino a, rispettivamente, 2180 mU/ml, 1306 mU/ml e 156 mU/ml in data 20/10/10 e di bilirubina, con prevalenza della componente diretta, con valori di bilirubina totale fino a 11.7 mg/dl e di bilirubina diretta fino a 8.03 mg/dl. Considerati, dunque, la ritenzione idrica, l'incremento ponderale, la presenza di ascite, l'epatomegalia con epatomegalia e valori di bilirubina totale superiore a 2 mg/dl è stato possibile porre diagnosi di malattia veno-occlusiva epatica. La diagnosi è stata confermata dall'ecografia addominale del 20/10/10: "Presenza di abbondante falda ascitica, associata a discreta epatomegalia con diffusa disomogeneità della struttura senza focalità. Vena porta con flusso invertito già nel tronco comune; vena splenica pervia e ortodromica; arteria epatica regolare; vene sovraepatiche scarsamente visibili, ad eccezione della sovraepatica media, il cui flusso è regolare". Per tale ragione, è stata tempestivamente avviata terapia con Defibrotide (30 mg/kg/die in 4 somministrazioni) e posizionato drenaggio peritoneale a caduta; come trattamento di supporto, si è reso necessario l'utilizzo di analgesici maggiori, dopamina a dosi renali, trasfusioni di plasma, globuli rossi e piastrine. In data 21/10/10, a seguito del riscontro, alla radiografia del torace, di importante versamento pleurico a destra e di saturazione dell'ossigeno ai limiti inferiori della norma, è stato posizionato drenaggio pleurico, sotto controllo ecografico, in narcosi, che ha consentito l'aspirazione di circa 1000 ml di liquido sieroso. Nei giorni seguenti il quadro clinico è progressivamente migliorato, con riassorbimento del versamento pleurico e notevole diminuzione della circonferenza addominale, nonché dell'ittero. Contestualmente, si è assistito ad una normalizzazione, dapprima, dei valori sierici di transaminasi, quindi, della bilirubinemia. L'ecografia addominale del 10/11/10 ha evidenziato minima falda ascitica peritoneale, riduzione delle dimensioni del fegato, vena porta con flusso ortodromico e vene sovraepatiche ben esplorabili e pervie. L'11/11/10 è stata sospesa la terapia con Defibrotide. In data 18/11/10 (giorno +36 dal TCSE autologo) G. non presentava più alcun segno clinico né ecografico di VOD.

## Discussione

La diagnosi di VOD si basa su criteri clinici, che includono presenza di epatomegalia dolente, ittero, ascite, ritenzione idrica ed incremento ponderale, spesso associati ad insufficienza epatica e polmonare e trombocitopenia refrattaria.

Due distinti gruppi, negli Stati Uniti, hanno proposto dei criteri clinici per la diagnosi di VOD in soggetti sottoposti a TCSE, così da precludere la necessità di una biopsia epatica: secondo gli

*Original Seattle Criteria* [1] è sufficiente che nei primi 30 giorni (20, nei *Modified Seattle criteria*) post-TCSE si verifichino almeno due condizioni tra le seguenti:

- Bilirubinemia  $\geq 2$  mg/dl;
- epatomegalia e dolore al quadrante superiore destro dell'addome;
- ascite, con o senza ingiustificato incremento ponderale  $>2\%$  del basale.

I *Baltimore Criteria* [10], richiedono invece la presenza di iperbilirubinemia  $\geq 2$  mg/dl entro il ventesimo giorno post-TCSE, associata ad almeno due delle seguenti condizioni:

- epatomegalia (solitamente dolente);
- ascite;
- incremento ponderale  $>5\%$  del basale.

Circa 4-10 giorni dopo la comparsa dei primi sintomi, si assiste infatti ad un'elevazione della bilirubinemia, nonché della concentrazione sierica dell'aspartato-aminotransferasi (GOT) e dell'alanino-aminotransferasi (GPT), che riflettono la fibrosi dei sinusoidi epatici e la necrosi epatocitaria. Anche molte altre proteine plasmatiche, quali markers endoteliali, citochine o recettori di citochine pro-infiammatorie (TNF $\alpha$ , IL-8 ed il recettore dell'IL-2), fattori di crescita endoteliale e peptidi del collagene si ritrovano in concentrazioni elevate. Risultano, invece, diminuiti i valori di proteina C, anti-trombina III e piastrine circolanti.

L'ecografia addominale rappresenta uno tra gli esami strumentali di maggior utilità a conferma della diagnosi di VOD, in quanto permette di dimostrare la presenza di epatomegalia, ascite, edema periportale e delle pareti della colecisti, nonché la riduzione del flusso venoso intraepatico. Successivamente, inoltre, consente di osservare l'aumento di diametro della vena porta, il rallentamento e l'inversione del flusso portale, la presenza di eventuale trombosi e l'incremento delle resistenze portalì. Sfortunatamente, reperti ultrasonografici molto precoci non aggiungono informazioni, dirimenti per la diagnosi, rispetto a quelle già offerte dalla clinica [11].

L'esame istologico, invece, presenta, fin dall'esordio della patologia, delle alterazioni caratteristiche, quali la dilatazione dei sinusoidi epatici, lo stravasamento ematico attraverso lo spazio di Disse, la necrosi degli epatociti perivenulari e l'allargamento della zona subendoteliale nelle vene centrali. Un reperto emorragico nella zona 2 e 3 dell'acino epatico è il risultato della distruzione dell'endotelio sinusoidale, l'inizio, quindi, della sindrome ostruttiva sinusoidale. Più tardivamente, si osserva l'attivazione e la proliferazione delle cellule stellate, l'estesa collagenizzazione dei sinusoidi e vari gradi di ostruzione del lume delle venule, per deposito di collagene alle pareti venose, che porta all'ostruzione del flusso sinusoidale. Nella VOD severa, in pazienti che sopravvivano oltre il giorno +50 dal TCSE, si può sviluppare un pattern di cirrosi inversa, con ponti fibrosi tra le venule centrali obliterate, collasso e scomparsa degli acini epatici [12].

La prevenzione della VOD epatica, in pazienti candidati a ricevere una terapia mieloablattiva, prevede, innanzitutto, un'attenta valutazione del rischio individuale: i soggetti a rischio di VOD severa, dovrebbero essere sottoposti, di preferenza, a chemioterapia convenzionale, che non comprenda il trapianto di cellule staminali emopoietiche, o a regimi di condizionamento di ridotta intensità, o che non contengano Ciclofosfamide, come, ad esempio, i cicli Busulfano-Fludarabina per il TCSE allogenico e BEAM per l'autologo. Nel caso si renda, invece, necessario un regime di condizionamento con CY/TBI, in un paziente a rischio, la dose totale di Ciclofosfamide dovrebbe essere ridotta a 90-110 mg/kg, mentre la TBI non dovrebbe superare i 12 Gy totali. Altri accorgimenti, comprendono lo studio della farmacocinetica dei chemioterapici, in particolare in corso di cicli BU/CY [13].

La profilassi farmacologica della VOD con attivatore tissutale del plasminogeno (t-PA), eparina ed antitrombina III non ha mostrato alcun beneficio [14-15], mentre risultati migliori sono stati ottenuti

con l'uso profilattico dell'acido ursodesossicolico [16]. L'unico farmaco, ad oggi, considerato realmente efficace nella profilassi e nel trattamento della malattia veno-occlusiva epatica è la Defibrotide [17-18]: si tratta di un oligonucleotide con attività antitrombotica, anti-ischemica ed anti-infiammatoria, che si lega all'endotelio vascolare, modula l'attività piastrinica, promuove la fibrinolisi, riduce la produzione e l'attività della protrombina ed i livelli circolanti dell'inibitore dell'attivatore del plasminogeno di tipo 1 (PAI-1). L'utilizzo di Defibrotide in pazienti adulti e pediatrici con VOD ha portato ad una risoluzione completa del quadro nel 36-76% dei pazienti, con una sopravvivenza al giorno +100 dal TCSE del 32-79%, in assenza di tossicità Defibrotide-associata. Il farmaco, secondo i maggiori studi pubblicati, deve essere somministrato per via endovenosa ad un dosaggio compreso tra i 20 ed i 40 mg/kg/die. La terapia di supporto comprende restrizione idrica e diuretici, nonché il mantenimento di un volume intravascolare ed una perfusione renale adeguati, attraverso l'amministrazione di plasma *expanders* e trasfusioni, associati a dopamina a basse dosi ed analgesici. In caso di versamenti sierosi concomitanti, possono rendersi necessarie anche paracentesi e toracocentesi.

Nei casi più gravi, con MOF, inevitabile è il ricorso ad emodialisi, emofiltrazione e ventilazione meccanica. Anche la terapia chirurgica con TIPS (*shunt* intravenoso transgiugulare porto-sistemico), *shunt* chirurgici o persino il trapianto di fegato, possono essere considerati. Tuttavia, solo il trapianto di fegato offre al paziente un *outcome* migliore e purtroppo, i soggetti che incorrono in VOD epatica severa sono spesso a rischio di ricaduta di malattia e non rappresentano, quindi, candidati ad alta priorità nella lista per il trapianto di fegato. La risoluzione completa della VOD è definita dalla scomparsa dei sintomi insieme al ritorno dei valori di bilirubinemia al di sotto dei 2 mg/dl.

---

### Bibliografia

1. McDonald GB, Sharma P, Matthews DE et al. Venocclusive disease of the liver after bone marrow transplantation: diagnosis, incidence, and predisposing factors. *Hepatology* 1984;4:116-122.
2. McCune JS, Batchelder A, Deeg HJ et al. Cyclophosphamide following targeted oral busulfan as conditioning for hematopoietic cell transplantation: pharmacokinetics, liver toxicity, and mortality. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007; 13:853-862.
3. Blostein MD, Paltiel OB, Thibault A et al. A comparison of clinical criteria for the diagnosis of veno-occlusive disease of the liver after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1992;10:439-443.
4. McDonald GB, Sharma P, Matthews DE et al. Hepatic veno-occlusive disease following hematopoietic stem cell transplantation. *Acta Haematol*. 2001;106:57-68.
5. Coppell JA, Richardson PG, Soiffer RJ et al. Hepatic veno-occlusive disease following stem cell transplantation: incidence, clinical course and outcome. *Biol Blood and Marrow Transplant* 2010;16:157-168.
6. Sakai M, Strasser SI, Shulman HM et al. Severe hepatocellular injury after hematopoietic cell transplant: incidence, etiology and outcome. *Bone Marrow Transplant* 2009;44:441-447.
7. McDonald GB. Hepatobiliary Complication of Hematopoietic Cell Transplantation, 40 years On. *Hepatology* 2010;51:1450-1460.
8. Deleve LD, Schulman HM, McDonald GB. Toxic injury to hepatic sinusoids: Sinusoidal Obstruction Syndrome (venoocclusive disease). *Semin Liver Dis* 2002;22:27-41.
9. Richardson PG, Murakami C, Jin Z et al. Multi-institutional use of Defibrotide in 88 patients after stem cell transplantation with severe veno-occlusive disease and multisystem organ failure: response without significant toxicity in a high-risk population and factors predictive of outcome. *Blood* 2002;100:4337-443.
10. Jones RJ, Lee KS, Bescorner WE et al. Venocclusive disease of the liver following bone marrow transplantation. *Transplantation* 1993;44:778-783.
11. Coy DL, Ormazabal A, Godwin JD et al. Imaging evaluation of pulmonary and abdominal complication following hematopoietic stem cell transplantation. *Radiographics* 2005;25:305-317.
12. Shulman HM, Fisher LB, Schoch HG et al. Venocclusive disease of the liver after marrow transplantation: Histologic correlates of clinical signs and symptoms. *Hepatology* 1994;19:1171-1180.
13. Cefalo MG, Maurizi P, Arlotta E et al. Hepatic veno-occlusive disease: a chemotherapy-related toxicity in children with malignancies. *Pediatr Drugs* 2010;12:277-284.
14. Berman SI, Lee JL, Baron AE et al. Treatment of hepatic veno-occlusive disease with recombinant human tissue plasminogen activator and heparin in 42 marrow transplant patients. *Blood* 1993; 84:724-730.

15. Haussmann U, Fischer j, Eber S et al. Hepatic veno-occlusive disease in pediatric stem cell transplantation: impact of preemptive antithrombin III replacement and combined antithrombin III/Defibrotide therapy. *Haematologica*. 2006;91:795-800.
16. Tay J, Tinmouth A, Fergusson D et al. Systematic review of controlled clinical trials on the use of ursodeoxycholic acid for the prevention of hepatic veno-occlusive disease in hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;13:206-217.
17. Chopra R, Eaton JD, Grassi A et al. Defibrotide for the treatment of hepatic veno-occlusive disease: results of the European compassionate-use study. *Br J Haematol* 2000;111:1122-1129.
18. Richardson PG, Soiffer RJ, Antin JH et al. Defibrotide for the treatment of severe hepatic veno-occlusive disease and multi-organ failure post stem cell transplantation: a multicenter, randomized, dose-finding trial. *Biol Blood and Marrow Transplant* 2010;16:1005-1017.