

Complicanze trapiantologiche: la VOD nel TCSE

Moderatori: A. Bosi (Firenze) e C. Favre (Firenze)

Adulto: Casi Clinici
S. Guidi (Firenze)



Conclusioni



Pediatico: Prevenzione e Terapia
V. Tintori (Firenze)



Gestione Clinica del paziente con VOD/SOS:
Cosa c'è di nuovo?
M. Menconi (Pisa)

Complicanze trapiantologiche: la VOD nel TCSE

Moderatori: A. Bosi (Firenze) e C. Favre (Firenze)

Adulto: Casi Clinici
S.Guidi (Firenze)



Conclusioni



Pediatrico: Prevenzione e Terapia
V. Tintori (Firenze)



Gestione Clinica del paziente con VOD/SOS:
Cosa c'è di nuovo?
M. Menconi (Pisa)

CONFLITTO DI INTERESSI E CONTATTI

Nessun conflitto di interessi da dichiarare in relazione al presente intervento

Dott.ssa Mariacristina Menconi – U.O. Oncoematologia pediatrica AOUP
Corrispondenza: m.menconi@ao-pisa.toscana.it

Sindrome clinica derivante da OSTRUZIONE NON TROMBOTICA dei sinusoidi epatici ed ALTERAZIONE DEL PROFILO COAGULATIVO causate da un danno alle cellule endoteliali dell'acino epatico.

Ad oggi la si sta inquadrando come una disfunzione endoteliale sistemica ad espressività prevalentemente epatica



Adattata da Corbacioglu, S. et al. Diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in pediatric patients: a new classification from the European society for blood and marrow transplantation. Bone Marrow Transplant. 53, 138 (2017)



Meccanismi patogenetici

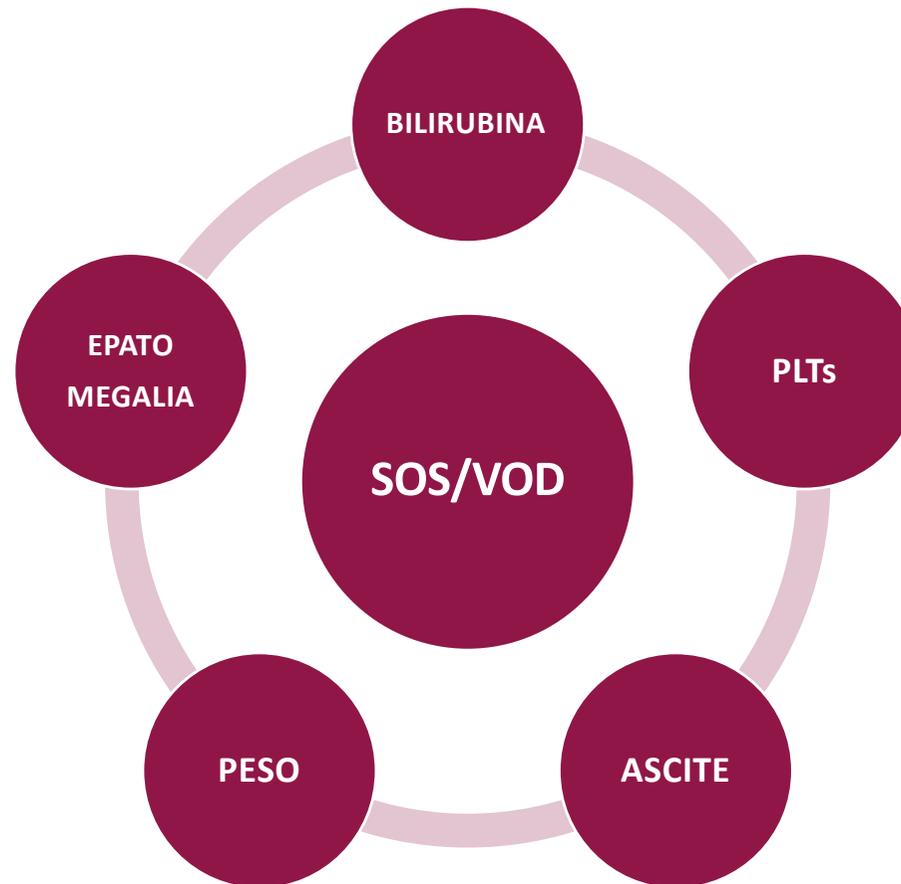
PATOLOGIA ESTREMAMENTE DINAMICA



Adattata da Mohty, M. et al. Sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease: current situation and perspectives—a position statement from the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Bone Marrow Transplant. 50, 781 (2015).

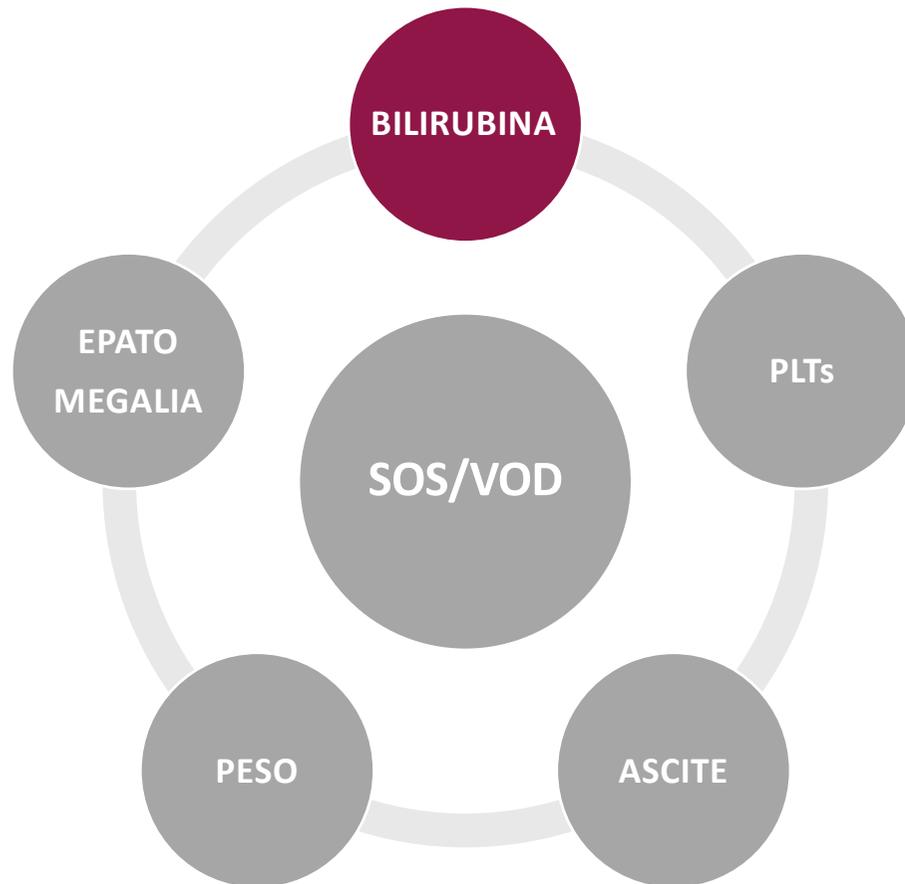


I 5 cardini della diagnosi





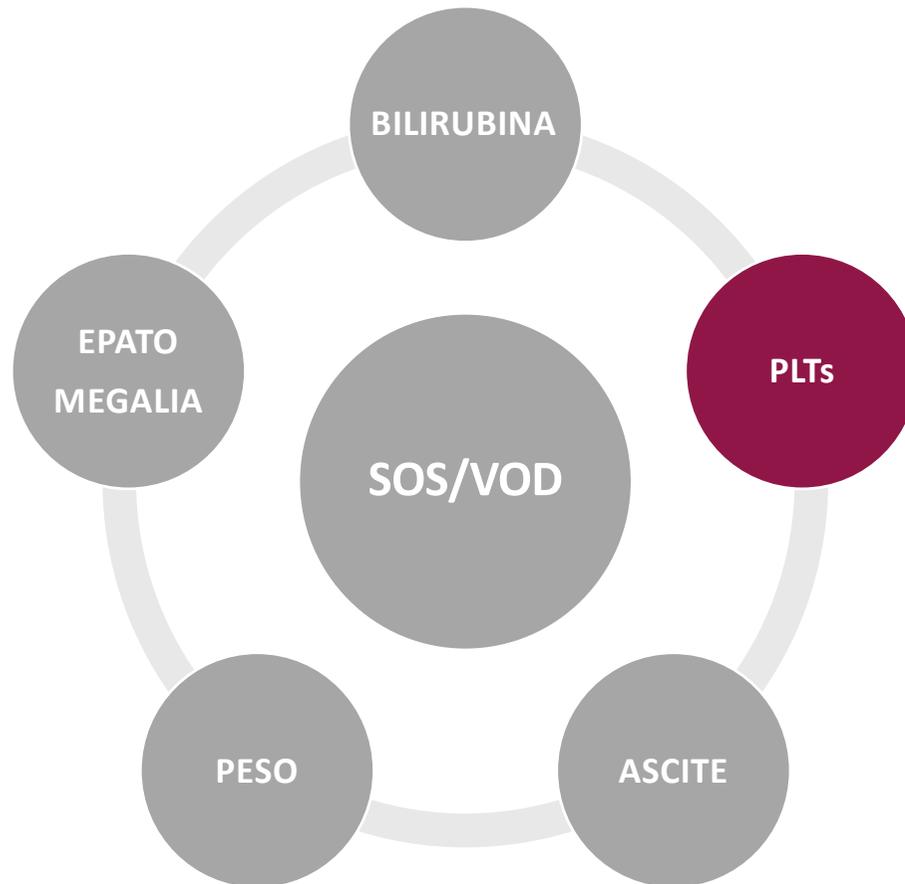
I 5 cardini della diagnosi



- **Essenziale per la diagnosi secondo i criteri di Baltimora, ripresa dai criteri EBMT sia adulti che pediatrici , anche se in termini diversi**
- **Ha il vantaggio di rappresentare un marker obiettivo ed operatore indipendente**



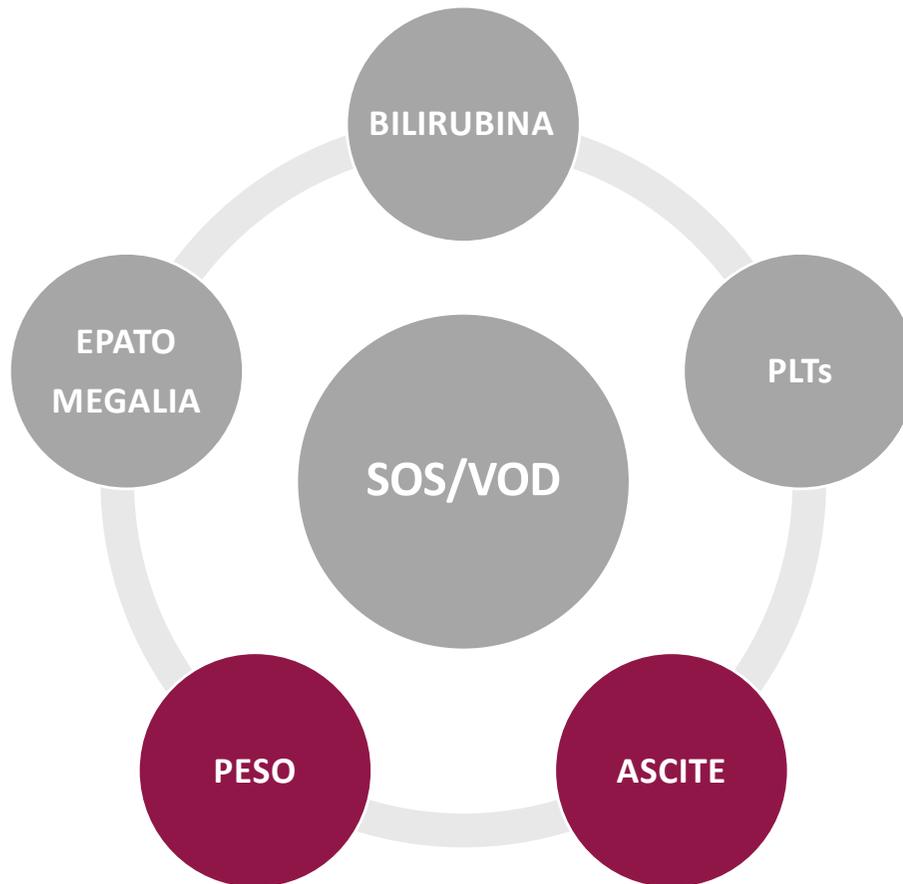
I 5 cardini della diagnosi



- La PIASTRINOPENIA è un aspetto cardine della patogenesi della SOS/VOD poiché riflette il danno endoteliale
- Difficile da valutare nella fase pancitopenica post-TCSE
- Molte cause diverse e concomitanti possono dare piastrinopenia (sepsi, TAM)



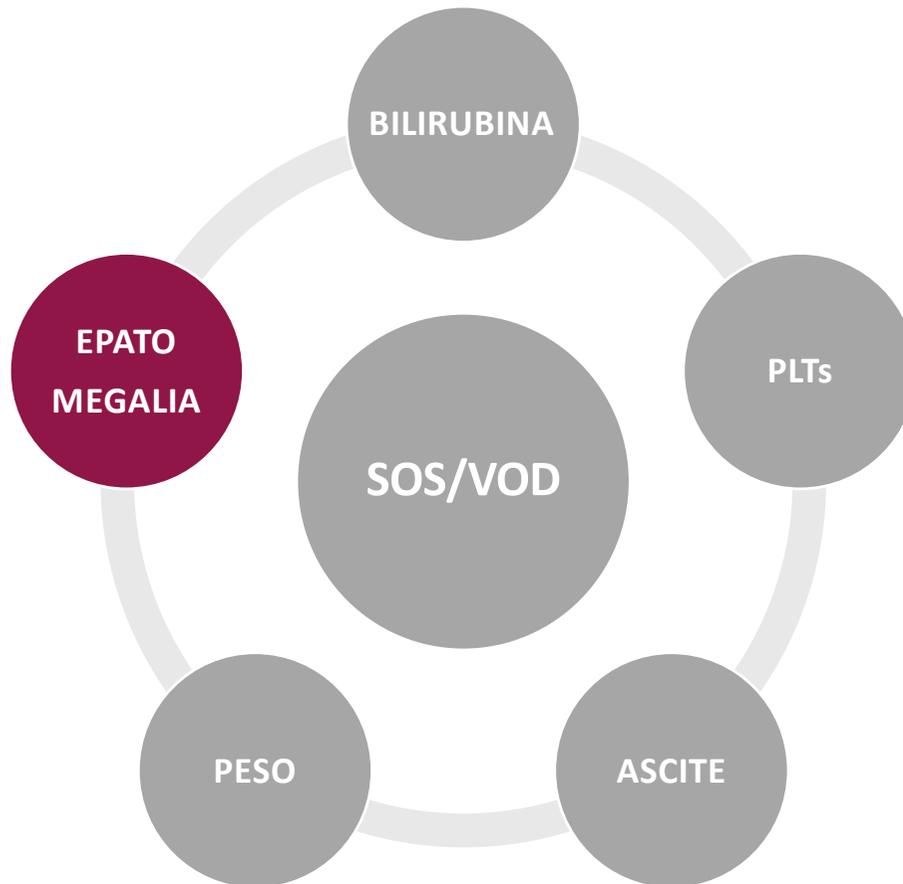
I 5 cardini della diagnosi



- **Aspetti fondamentali che meritano attenta valutazione infermieristica (necessaria formazione delle infermiere, lavoro in team cruciale)**
- **Cut-off del peso proposti variabili (in genere 2-5% negli adulti)**
- **Valori rigidi mal si applicano in campo pediatrico, specie negli infanti**
- **Una singola misurazione del peso non riflette quello che è lo stato «dinamico» della patologia, stretto monitoraggio necessario**
- **Ascite meglio se valutata con imaging, attenzione alle diagnosi differenziali**



I 5 cardini della diagnosi



- Epatomegalia DOLENTE è un segno tipico ma non specifico di SOS/VOD
- Non deve essere necessariamente presente un dolore franco in ipocondrio destro ma più frequentemente si riscontrano:
 - Sensazione di peso
 - Dolore diffuso
 - Possibili disturbi simil-dispeptici
- Valutazione infermieristica attenta a questi sintomi



Criteria per pazienti adulti: prospettiva «storica»

Criteria	Giorno max	Bilirubina ≥2 mg/dL	Epatomegalia dolente	Aumento peso	Ascite	Numero criteri necessari
Seattle (McDonald <i>et al</i> , 1984)	+30	Si	Si	Si	Si	2
Seattle modificati (McDonald <i>et al</i> , 1993)	+20	Si	Si	2%		2
Baltimora (Jones <i>et al</i> , 1987)	+21	Si	Si	5%	Si	Bilirubina e 2 criteri

Elaborata sulla base di Mohty, M. et al. Sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease: current situation and perspectives—a position statement from the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant.* 50, 781 (2015) e Carreras E. How I manage sinusoidal obstruction syndrome after haematopoietic cell transplantation. *Br. J. Haematol.* 2015.



Criticità dei criteri classici per pazienti adulti

Positività a due criteri di Seattle: SOS/VOD non confermata nel 42% dei casi dagli studi emodinamici

Positività a due criteri di Baltimora : SOS/VOD non confermata nel 9% dei casi dagli studi emodinamici

Nessuno considera uno sviluppo tardivo (dopo +21) non infrequenti nei condizionamenti BuMel o con Thiotepa

Ad oggi disponibile trattamento efficace se tempestivo, non si può «perdere» la diagnosi



Criteri EBMT 2015 per pazienti adulti

Considerazione preliminare: raramente tardiva o anitterica

SOS/VOD Classica

Entro 21 giorni da TCSE, bilirubina >2mg/dL e almeno due tra:

- Epatomegalia dolente
- Ascite
- Aumento peso di almeno 5%

SOS/VOD Tardiva

Oltre 21 giorni da TCSE se rispetta criteri per SOS/VOD classica o se vi è evidenza istologica di SOS/VOD

Oltre 21 giorni da TCSE in presenza di un sospetto ecografico o emodinamico associato ad almeno due tra:

- Bilirubina >2 mg/dL
- Epatomegalia dolente
- Ascite
- Aumento peso di almeno 5%

Adattata da Mohty M, Malard F, Abecassis M, et al. Revised diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in adult patients: a new classification from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Bone Marrow Transplant. 2016;51:906



Criteria diagnostici pediatrici: prospettiva «storica»

Criteria	Giorno max	Bilirubina ≥2 mg/dL	Epatomegalia dolente	Aumento peso	Ascite	Numero criteri necessari
Seattle (McDonald <i>et al</i> , 1984)	+30	Si	Si	Si	Si	2
Seattle modificati (McDonald <i>et al</i> , 1993)	+20	Si	Si	2%		2
Baltimora (Jones <i>et al</i> , 1987)	+21	Si	Si	5%	Si	<u>Bilirubina</u> e 2 criteri
Pediatrici (Corbacioglu <i>et al</i> , 2012)	+30	Si	Si	5%	Si	2

Elaborata sulla base di Mohty, M. et al. Sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease: current situation and perspectives—a position statement from the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Bone Marrow Transplant. 50, 781 (2015) e Carreras E. How I manage sinusoidal obstruction syndrome after haematopoietic cell transplantation. Br. J. Haematol. 2015.



Criticità dei criteri «classici» pediatrici

Difficile dare una percentuale esatta dell'aumento di peso nei bambini, specie negli infanti. Meglio valutare andamento qualitativo, al massimo soglia cambiamento al 5%

Presentazione diversa dall'adulto

Trombocitopenia, se sono state escluse altre cause, è un parametro molto sensibile, specie nella popolazione pediatrica



Criteri per pazienti pediatrici EBMT 2018

Considerazione preliminare: anitterica (30%) tardiva (20%), se itterica spesso associata a fattori di rischio, incidenza estremamente più elevata rispetto all'adulto (fino x4 con criteri di Seattle o Baltimora)

SOS/VOD Pediatrica

Nessuna limitazione temporale e presenza di almeno due tra:

- Trombocitopenia da consumo refrattaria* e non altrimenti spiegata
- Aumento persistente per almeno 3 giorni della bilirubina sopra i valori basali o aumento oltre i 2 mg/dl in massimo 72 ore
- Epatomegalia dolente**
- Ascite
- Aumento peso di almeno 5% o aumento di peso per 3 giorni consecutivi non altrimenti spiegato e refrattario ai diuretici

* Refrattaria se servono più unità piastriniche rispetto a quanto previsto dal protocollo istituzionale ** Valutata rispetto ad un momento basale, imaging (US o TC) meglio che sola clinica.

Adattata da Corbacioglu, S. et al. Diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in pediatric patients: a new classification from the European society for blood and marrow transplantation. Bone Marrow Transplant. 53, 138 (2017)



Considerazioni sui criteri diagnostici

- La diagnosi è CLINICA e NON ESISTONO ad oggi dei MARCATORI SPECIFICI della malattia nonostante i diversi studi
- I criteri diagnostici proposti dall'EBMT NON sono stati ancora validati in modo PROSPETTICO
- Sempre considerare le DIAGNOSI DIFFERENZIALI e le possibili COMORBIDITÀ (ad esempio il fatto di aver sviluppato una SOS/VOD non esclude che vi possa essere anche una GVHD epatica)
- Farsi aiutare da metodiche di IMAGING ove possibile, in generale NON esistono parametri SPECIFICI ma si parla di parametri SUGGESTIVI, che possono guidare il clinico nelle scelte
- Discusso il ruolo della biopsia durante Hepatic Venous Pressure Gradient ma NON BIOSPIA TRANSCUTANEA per via del rischio di sanguinamento



Considerazioni sui criteri diagnostici: imaging

Metodica	Logistica	Capacità d. diff.	Uso attuale
Ecografia	+++	+	+++

Molti studi hanno valutato l'applicazione di questa metodica, aspetti comuni nella SOS/VOD sono: epatomegalia, splenomegalia, ispessimento della colecisti e molti altri

- Associati in UNIVARIATA ma non specifici se considerati singolarmente poiché si possono ritrovare anche nella GVHD seppur più raramente ed in modo più isolato

Indice di resistenza intraepatico risultati contrastanti, per alcuni autori $>0,75$ suggestivo SOS/VOD (GVHD spesso $<0,70$)

- Non correla con severità
- Può tornare a valori basali in due situazioni (opposte): risoluzione del quadro oppure comparsa di flusso epatofugo

Flusso epatofugo più specifico ma molto tardivo, presente solo nel 18% dei pazienti

Per questo motivo, nel tentativo di aumentare sensibilità e specificità della metodica, sono stati valutati diversi SCORE

Adattata da Mahgerefteh SY, Sosna J, Bogot N, et al. Radiologic Imaging and Intervention for Gastrointestinal and Hepatic Complications of Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Radiology. 2011



Considerazioni sui criteri diagnostici: imaging

Metodica	Logistica	Capacità d. diff.	Uso attuale
Ecografia	+++	+	+++

Recentemente è stato proposto lo score HokUS-10 che rispetto a US-17 migliora la sensibilità, specificità (100% e 95,8% se 5 PUNTI) e tempo di esecuzione (15')

Parametro	Descrizione	Punti
Diametro verticale lobo sx	≥ 70 mm	1
Diametro verticale lobo dx	≥ 110 mm	1
Ispessimento colecisti	≥ 6 mm	1
Diametro vena porta	≥ 12 mm	1
Diametro vene para-ombelicali	≥ 2 mm	2
Ascite	lieve	1
	Moderata/Severa	2
Velocità vena porta	< 10 cm/sec	1
Direzione flusso vena porta	Congestione/Epatofugo	1
Segnale doppler para-ombelicale	Si	2
Indice di resistenza intraepatico	≥ 0,75	1

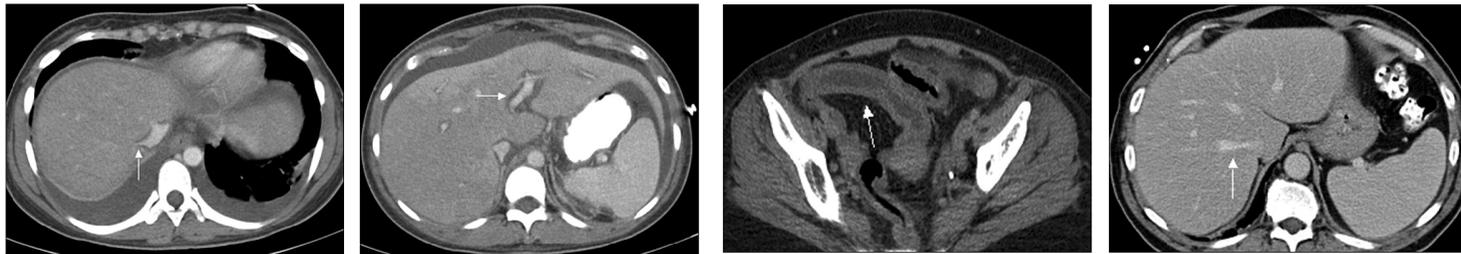
Adattata da Nishida M, Kahata K, Hayase E, et al. Novel Ultrasonographic Scoring System of Sinusoidal Obstruction Syndrome after Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Biol. Blood Marrow Transplant. 2018;24(9):1896–1900

Considerazioni sui criteri diagnostici: imaging

Metodica	Logistica	Capacità d. diff.	Uso attuale
TC con mdc	+/-	+	+/-

Può essere utile nell'aiutare la diagnosi differenziale tra SOS/VOD e GVHD, presentando quadri più SUGGESTIVI dell'una o dell'altra condizione:

- **SOS/VOD: edema periportale, ascite e vena epatica destra di diametro ridotto (<0,45 cm)**
- **GVHD: ispessimento parete intestinale (N.B. criteri TC di Brodoefel per la severità della GVHD)**



SOS/VOD

GVHD

Adattata da Erturk SM, Mortelé KJ, Binkert C a, et al. CT features of hepatic venoocclusive disease and hepatic graft-versus-host disease in patients after hematopoietic stem cell transplantation. AJR. Am. J. Roentgenol. 2006



Considerazioni sui criteri diagnostici: esami invasivi

Metodica	Logistica	Capacità d. diff.	Uso attuale
HVPG + BX	---	+	+/-

Utilizzo controverso, estremamente dipendente in base al centro, richiede equipe esperta e strutture adeguate:

- Solo in pazienti ADULTI, per alcuni autori fa parte dell'approccio «standard»
- In alcune realtà circa il 10% dei pazienti sottoposti a TCSE va incontro ad HVPG ± BX

Approccio dimostrato SICURO per il rischio di sanguinamento (tasso di complicanze maggiori attorno al 1%)

Possibilità di misurare il gradiente epatico

- >10 mmHg sensibilità 52% specificità 91%
- >15/20 mmHg associato a scarsa prognosi

Possibili biopsie multiple:

- Importante eseguire BX multiple perché anche nelle forme severe solo il 15-30% del parenchima può avere necrosi centrolobulare
- Problemi comuni sono BX non sempre adeguate e necessità patologo esperto disponibile

Adattata da Mahgrefteh SY, Sosna J, Bogot N, et al. Radiologic Imaging and Intervention for Gastrointestinal and Hepatic Complications of Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Radiology. 2011



Prospettive future sulla diagnosi: misure elastografiche

Si sta valutando la misurazione con il Fibroscan all'interno del trial prospettico multicentrico italiano ELASTOVOD (NCT03426358) che indaga il ruolo diagnostico della misurazione della «stiffness» epatica nella diagnosi precoce di SOS/VOD in bambini e adulti sottoposti a TCSE

Alcuni report danno risultati promettenti in quanto sembrano esserci dei cambiamenti precoci associati a SOS/VOD

Precedenti esperienze con metodica ARFI hanno dimostrato un netto aumento della «shear wave velocity» nella SOS/VOD (SWV 2,61 vs 1,22)

Buona adattabilità della metodica sul piano logistico

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03426358>

Dietrich CF, Trenker C, Fontanilla T, et al. New Ultrasound Techniques Challenge the Diagnosis of Sinusoidal Obstruction Syndrome. *Ultrasound Med. Biol.* 2018;44(11):2171–2182.



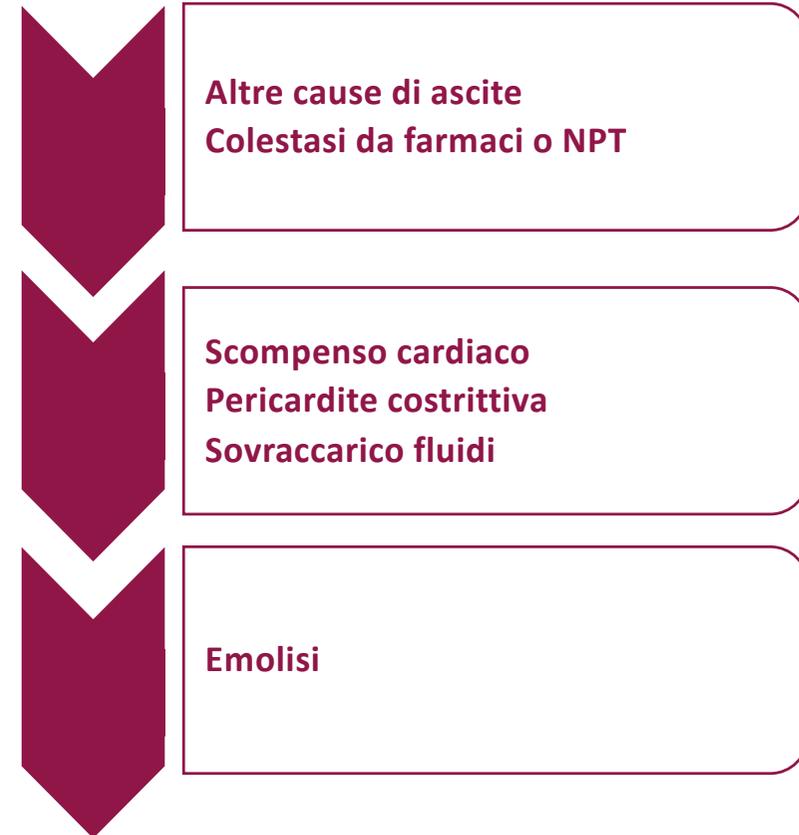
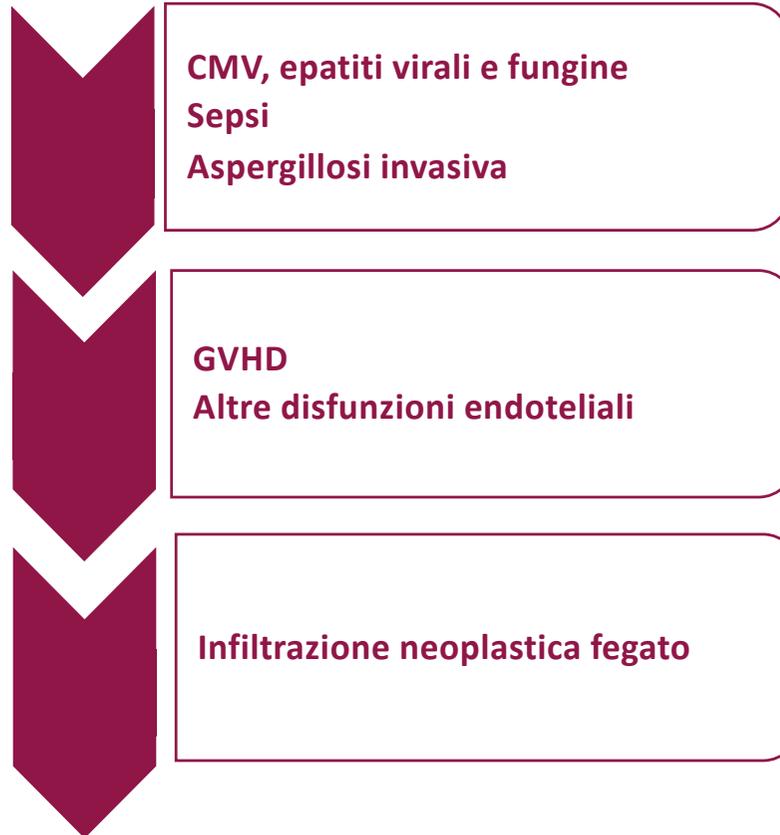
Prospettive future sulla diagnosi: marcatori

Ad oggi NON esistono biomarcatori SPECIFICI per la diagnosi nonostante i diversi tentativi fatti

Adattata da Mohty M, Malard F, Abecassis M, et al. Revised diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in adult patients: a new classification from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2016;51:906



Altre considerazioni sulla diagnosi: principali diagnosi differenziali



Adattata da Carreras E. How I manage sinusoidal obstruction syndrome after haematopoietic cell transplantation. Br. J. Haematol. 2015



Altre considerazioni sulla diagnosi: diversi criteri diagnostici, diversa incidenza

Criteri	Incidenza adulti
Criteri di Seattle	17,3%
Criteri di Baltimora	9,6%

Oggi diversa prospettiva, con l'introduzione dei criteri EBMT probabilmente l'incidenza media è del 14% con un range ampio (0-60%) in relazione ai FATTORI DI RISCHIO

Visto che i criteri EBMT sono pensati per essere molto sensibili, si preferisce valutare l'incidenza delle forme severe/molto severe poiché sono più rilevanti dal punto di vista prognostico e terapeutico

Recente analisi retrospettiva su pazienti pediatrici AIEOP dimostra incidenza cumulativa di forme SEVERE/MOLTO SEVERE di SOS/VOD del 2%

Coppell JA, Richardson PG, Soiffer R, Martin PL, Kernan NA, Chen A et al. Hepatic veno-occlusive disease following stem cell transplantation: incidence, clinical course, and outcome. Biol Blood Marrow Transplant 2010; 16: 157–168

Faraci M. et al. SINUSOIDAL OBSTRUCTION SYNDROME / VENO-OCCLUSIVE DISEASE AFTER AUTOLOGOUS OR ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION IN CHILDREN: a retrospective study of the AIEOP-HSCT (Italian Hematology-Oncology Association-Hematopoietic Stem Cell transplantation) Group. Biol. Bone Marrow Transplantation 2018 S1083-8791(18)30594-9. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.09.027. [Epub ahead of print]



Altre considerazioni sulla diagnosi: cosa vuol dire fare diagnosi SOS/VOD?

- **Aver fatto diagnosi di una sindrome relativamente rara, dall'evoluzione incerta e potenzialmente grave**
- **Aver escluso altre diagnosi differenziali o comunque aver identificato la patologia nell'ambito di altre condizioni concomitanti**
- **Essere pronti ad affrontare altre disfunzioni endoteliali a diversa espressività (TMA, PRES e altre)**
- **Valutare la rimodulazione della terapia profilattica e di supporto:**
 - **GVHD: sospendere/rimodulare CSA, modulazione terapia tacrolimus/sirolimus (attenzione ai picchi dei farmaci immunosoppressori)**
 - **Valutare interazione tra farmaci, specialmente antifungini**
 - **Attenzione ai farmaci potenzialmente epatotossici**



Premessa

- Prima di trattare identificare il GRADO DI SEVERITÀ, molte forme lievi tendono a risolversi spontaneamente ($\approx 70\%$)
- Per le forme SEVERE è fondamentale trattamento TEMPESTIVO con DEFIBROTIDE (DF) e terapia di supporto (se ritardato di 2 giorni peggioramento della prognosi)
- INSORGENZA precoce o tardiva NON modifica la PROGNOSI, unico fattore che guida la PROGNOSI è la presenza di MOF o forma severa/molto severa (mortalità storica 80%, probabilmente oggi molto più bassa, attorno al 20-40%)

Adattata da Carreras E. How I manage sinusoidal obstruction syndrome after haematopoietic cell transplantation. Br. J. Haematol. 2015 e Richardson PG, Smith AR, Triplett BM, et al. Earlier defibrotide initiation post-diagnosis of veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome improves Day +100 survival following haematopoietic stem cell transplantation. Br. J. Haematol. 2017;



Criteri severità adulti EBMT 2015

	Lieve	Moderata	Severa	MOF
Tempo trascorso dai primi sintomi clinici	>7	5-7	≤4	qualsiasi
Bilirubina (mg/dL)	≥2 e <3	≥3 e <5	≥5 e <8	≥8
Bilirubina cinetica		x2 in 48 ore		
Transaminasi	≤x2	>x2 e ≤x5	>x5 e ≤x8	>x8
Aumento di peso	<5%	≥5% e <10%		≥10%
Funzionalità renale (rispetto basale pre-TCSE)	<x1.2	>x1.2 e ≤x1.5	>x1.5 e ≤x2	>x2
Segni di MOF o danno multi organo	No	No	No	Si
Presenza di 2 fattori di rischio per SOS/VOD	No	Si		

- **Grado determinato da caratteristica con grado maggiore**
- **Il tempo trascorso viene valutato retrospettivamente ed è dato dall'intervallo tra il momento in cui i sintomi soddisfano appieno i criteri di SOS/VOD e il momento in cui sono insorti**
- **Pazienti la cui bilirubina sale da 3 mg/dL a 6 mg/dL in meno di 48 ore hanno una prognosi peggiore, per questo motivo viene introdotta la cinetica**
- **Non ancora validati in modo prospettico**

Adattata da Mohty M, Malard F, Abecassis M, et al. Revised diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in adult patients: a new classification from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Bone Marrow Transplant. 2016;51:906



Criteria di severità pediatrici EBMT 2018

	Lieve	Moderata	Severa	MOF
AST/ALT/GLDH	<2x	2x-5x	>5x	
Trombocitopenia refrattaria (in giorni)	≤3	3-7	>7	
Bilirubina (mg/dL)	<2		≥2	
Bilirubina cinetica				x2 in 48 ore
Ascite	minima	moderata	paracentesi	
Coagulazione	normale	normale	alterata	somministrazione fattori coagulazione necessaria
VFG (ml/min)	89-60	59-30	29-15	<15
Uso ossigeno (l/min)	<2	>2	ventilazione meccanica	
SNC	normale	normale	normale	alterazioni cognitive

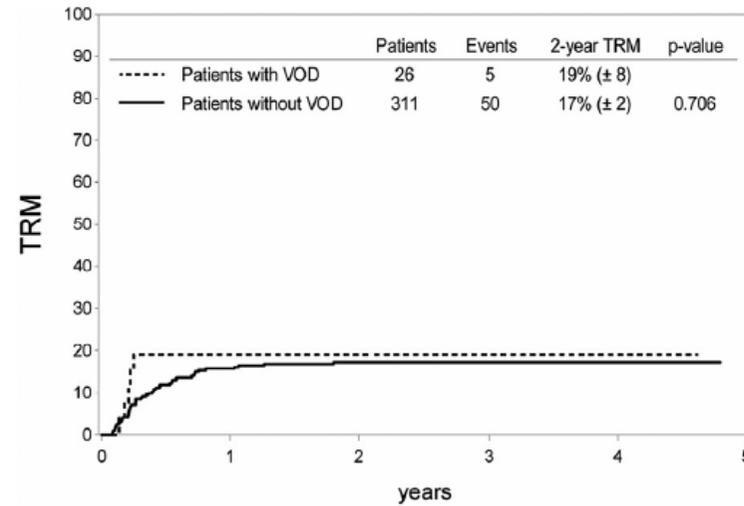
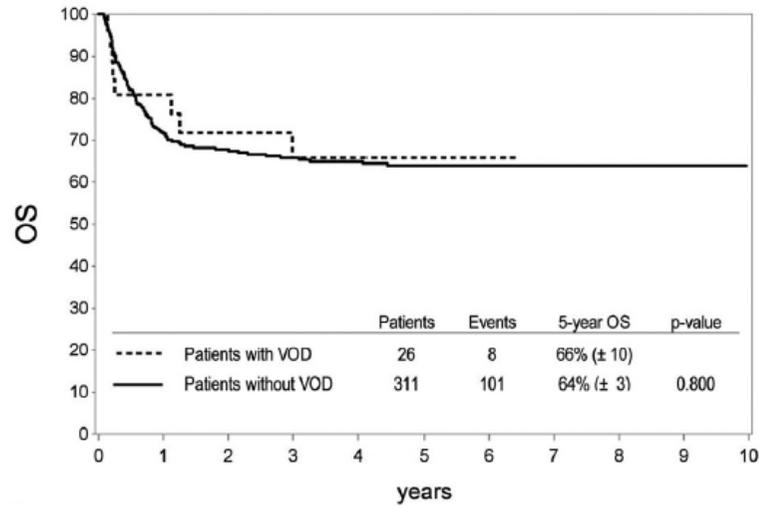
- Il grado di severità viene definito dalla caratteristica con il grado maggiore
- Ove possibile utilizzare valutazione GLDH oltre che AST/ALT, usare l'imaging per valutare l'ascite
- Non ancora validati in modo prospettico
- Eccessivo considerare una bilirubina >2 mg/dL come forma severa?

Adattata da Corbacioglu, S. et al. Diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in pediatric patients: a new classification from the European society for blood and marrow transplantation. Bone Marrow Transplant. 53, 138 (2017)



Altre considerazioni sulla severità: quale impatto sugli outcomes del TCSE?

ASPETTO ESTREMAMENTE CONTROVERSO



NESSUN EFFETTO?

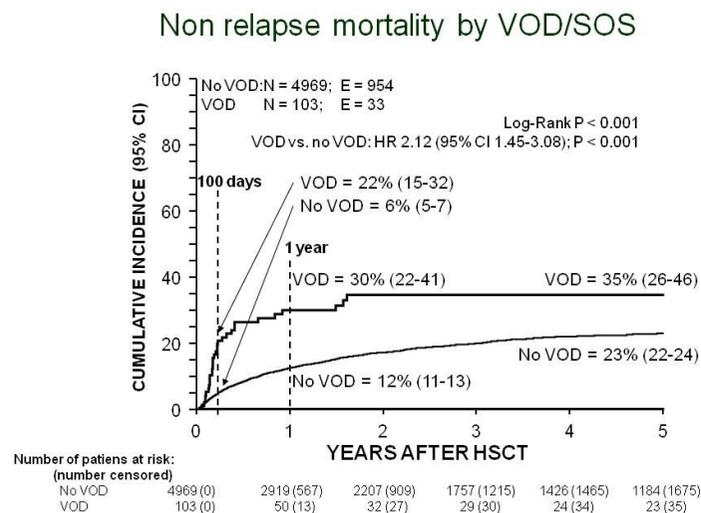
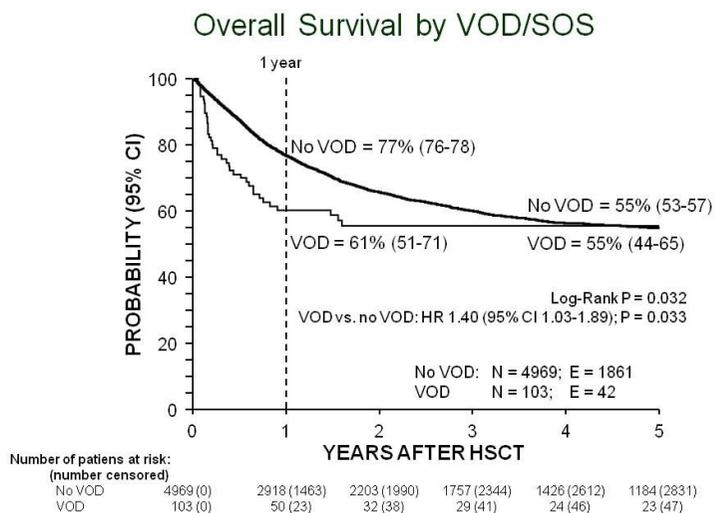
- Singolo centro, esperienza limitata ed eterogena nel tempo
- Pazienti adulti e pediatrici, nessuna stratificazione della severità, nessuna stratificazione del rischio di insorgenza

Adattata da Adattata da Pchler H, Horner K, Engstler G, et al. Cost-Effectiveness of Defibrotide in the Prophylaxis of Veno-Occlusive Disease after Pediatric Allogeneic Stem Cell Transplantation. Biol. Blood Marrow Transplant. 2017;23(7):1128–1133



Altre considerazioni sulla severità: quale impatto sugli outcomes del TCSE?

ASPETTO ESTREMAMENTE CONTROVERSO



NESSUN EFFETTO SU OS A LUNGO TERMINE MA RELAZIONE CON NRM?

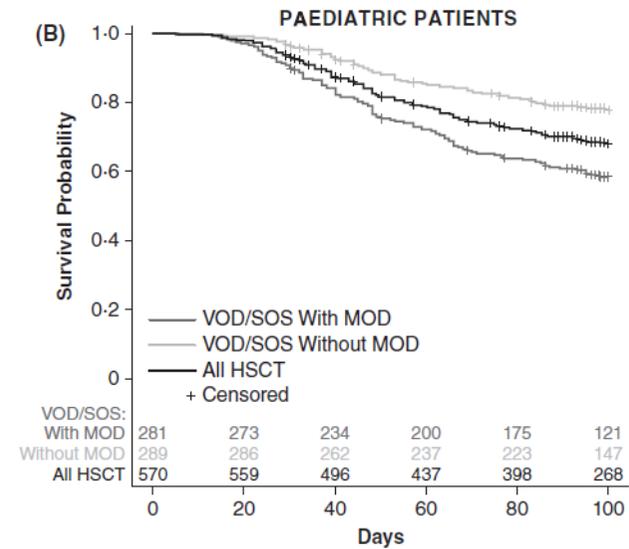
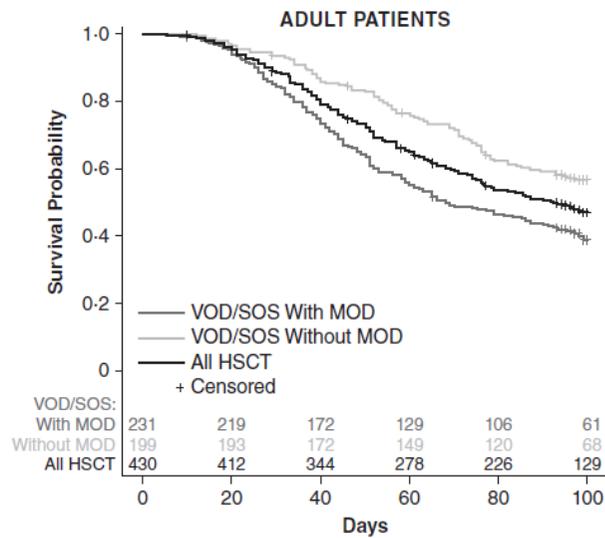
- Valutazione AIEOP retrospettiva pediatrica multicentrica solo forme severe/molto severe
- Effetto a 5 anni mitigato da altre cause, differenti trattamenti non comparabili tra loro, ampio intervallo di tempo di inclusione → valutazione prospettica necessaria

Adattata da Faraci M. et al. SINUSOIDAL OBSTRUCTION SYNDROME / VENO-OCCLUSIVE DISEASE AFTER AUTOLOGOUS OR ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION IN CHILDREN: a retrospective study of the AIEOP-HSCT (Italian Hematology-Oncology Association-Hematopoietic Stem Cell transplantation) Group. Biol. Bone Marrow Transplantation 2018 S1083-8791(18)30594-9. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.09.027. [Epub ahead of print]



Altre considerazioni sulla severità: quale impatto sugli outcomes del TCSE?

ASPETTO ESTREMAMENTE CONTROVERSO



PROBABILE QUADRO NELL'ERA MODERNA DEL TCSE E TRATTAMENTO CON DEFIBROTIDE

Risultati dello studio T-IND con trattamento con DF

Adattata da Kernan NA, Grupp S, Smith AR, et al. Final results from a defibrotide treatment-IND study for patients with hepatic veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome. Br. J. Haematol. 2018



Andrea, 3 anni

Esordio



- **Febbre e massa addominale**
- **Eco: massa 6 x 3.5 cm in loggia renale destra, policiclica e microcalcificazioni, determina idronefrosi**
- **Hb: 10 g/dL**
- **VES: 120 mm/h**



Andrea, 3 anni

Esordio

Diagnosi



Sospetto diagnostico: neuroblastoma

- ENS, acido vanilmandelico e omovanillico
- TC torace e addome + biopsia della lesione



Neuroblastoma del1p36 MYCN -



Andrea, 3 anni



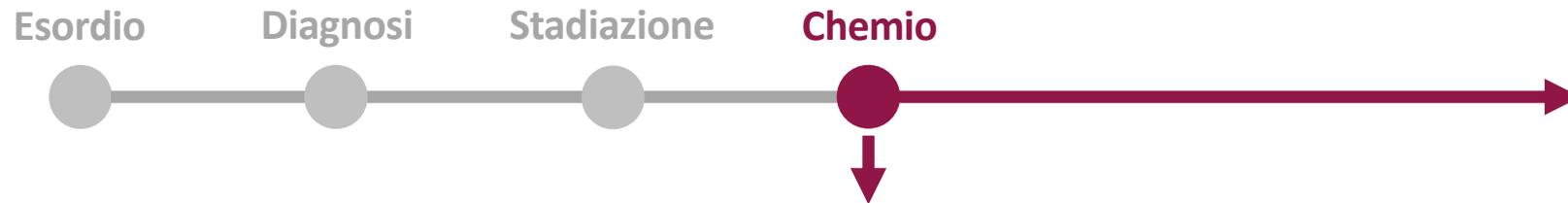
Stadiazione INSS

- **MIBG: captazione in sede retroperitoneale ed evidenza di malattia a livello osseo**
- **BOM: infiltrazione di neuroblasti**

SIOPEN NB ALTO RISCHIO



Andrea, 3 anni

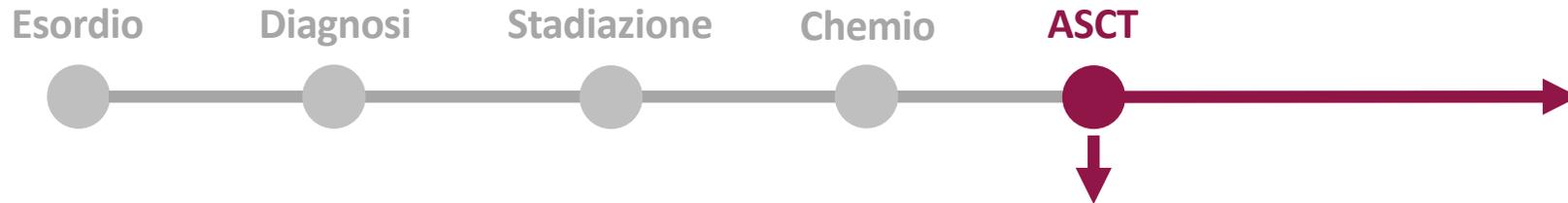


SIOPEN HR-NBL 1

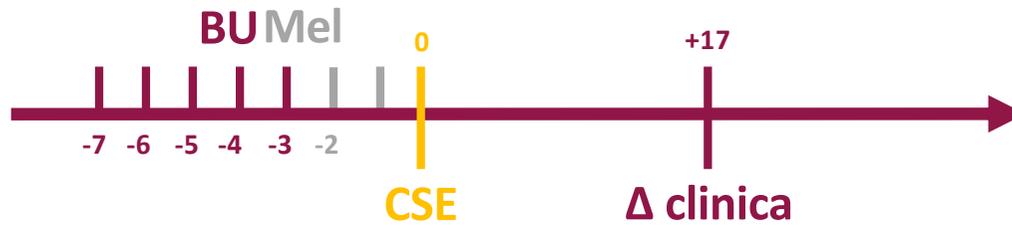
- **COJEC+TVD**
- **Raccolta CSE per trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche (ASCT)**
- **Megaterapia e ASCT**



Andrea, 3 anni

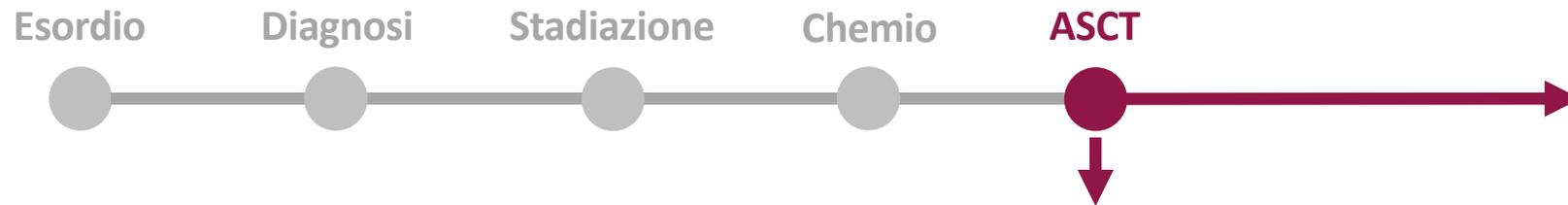


Andamento ASCT





Andrea, 3 anni



Andamento ASCT

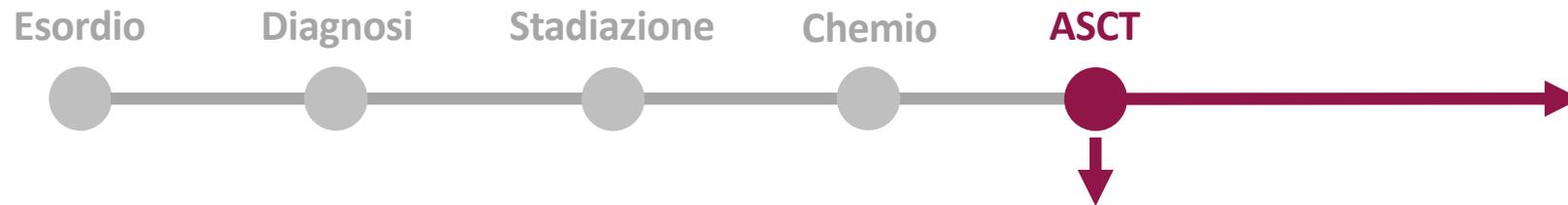
- **Peso corporeo (↑↑)**
- **Epatomegalia dolente**
- **AST 78 U/L e ALT 42 U/L**
- **INR 1,54 attività 47% ATIII 76%**
- **PLT 19.000**



ECO addome



Andrea, 3 anni



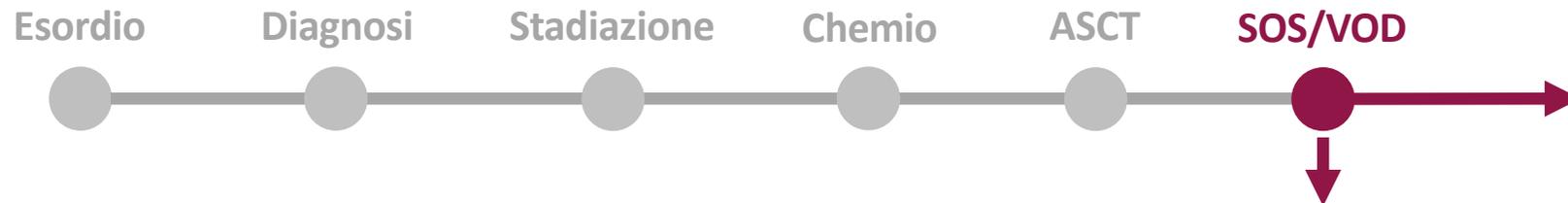
Andamento ASCT

ECO addome

- **abbondante versamento endoperitoneale in regione pelvica e nelle docce paracoliche**
- **fegato iperecogeno e di dimensioni aumentate**
- **albero portale nella norma con vene sovraepatiche visualizzabili anche se di calibro leggermente ridotto**



Andrea, 3 anni



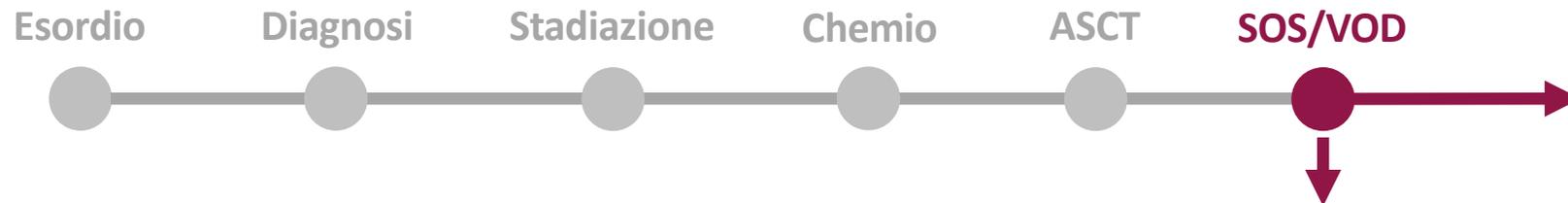
Diagnosi in accordo a criteri di Seattle

Almeno 2 dei seguenti entro 20 giorni dal TCSE

- Iperbilirubinemia totale >2 mg/dL
- Epatomegalia e dolore in ipocondrio destro
- Ascite o acquisto di peso $>2\%$ rispetto al basale



Andrea, 3 anni



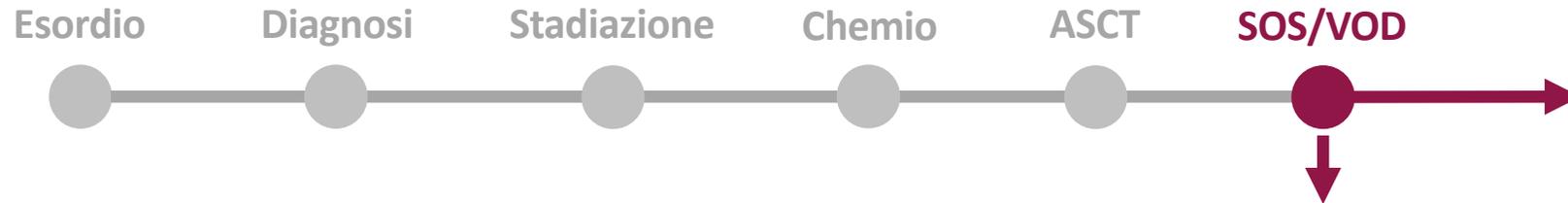
Diagnosi in accordo a criteri di Seattle

Almeno 2 dei seguenti entro 20 giorni dal TCSE

- Iperbilirubinemia totale >2 mg/dL
- Epatomegalia e dolore in ipocondrio destro
- Ascite o acquisto di peso $>2\%$ rispetto al basale



Andrea, 3 anni



Terapia

- **Supporto emodinamico (diuretici valutazione bilancio idroelettrolitico)**
- **Trasfusione concentrato PLT**
- **ATIII**

Defibrotide 25 mg/Kg/die per 21 giorni

Risoluzione completa il giorno +28



Andrea, 3 anni

ALLA LUCE DEI NUOVI CRITERI EBMT, AVREMMO FATTO LO STESSO DIAGNOSI?

SOS/VOD Pediatrica

Nessuna limitazione temporale e presenza di almeno due tra:

- Trombocitopenia da consumo refrattaria* e non altrimenti spiegata
- Aumento persistente per almeno 3 giorni della bilirubina sopra i valori basali o aumento oltre i 2 mg/dl in massimo 72 ore
- Epatomegalia dolente**
- Ascite
- Aumento peso di almeno 5% o aumento di peso per 3 giorni consecutivi non altrimenti spiegato e refrattario ai diuretici



Andrea, 3 anni

ALLA LUCE DEI NUOVI CRITERI EBMT, AVREMMO FATTO LO STESSO DIAGNOSI?

SOS/VOD Pediatrica

Nessuna limitazione temporale e presenza di almeno due tra:

- Trombocitopenia da consumo refrattaria* e non altrimenti spiegata
- Aumento persistente per almeno 3 giorni della bilirubina sopra i valori basali o aumento oltre i 2 mg/dl in massimo 72 ore
- Epatomegalia dolente**
- Ascite
- Aumento peso di almeno 5% o aumento di peso per 3 giorni consecutivi non altrimenti spiegato e refrattario ai diuretici

SI!



Andrea, 3 anni

ALLA LUCE DEI NUOVI CRITERI EBMT, CHE GRADO DI SEVERITÀ?

	Lieve	Moderata	Severa	MOF
AST/ALT/GLDH	<2x	2x-5x	>5x	
Trombocitopenia refrattaria (in giorni)	≤3	3-7	>7	
Bilirubina (mg/dL)	<2		≥2	
Bilirubina cinetica				x2 in 48 ore
Ascite	minima	moderata	paracentesi	
Coagulazione	normale	normale	alterata	somministrazione fattori coagulazione necessaria
VFG (ml/min)	89-60	59-30	29-15	<15
Uso ossigeno (l/min)	<2	>2	ventilazione meccanica	
SNC	normale	normale	normale	alterazioni cognitive



Andrea, 3 anni

ALLA LUCE DEI NUOVI CRITERI EBMT, CHE GRADO DI SEVERITÀ?

	Lieve	Moderata	Severa	MOF
AST/ALT/GLDH	<2x	2x-5x		>5x
Trombocitopenia refrattaria (in giorni)	≤3	3-7		>7
Bilirubina (mg/dL)		<2		≥2
Bilirubina cinetica				x2 in 48 ore
Ascite	minima	moderata		paracentesi
Coagulazione	normale	normale	alterata	somministrazione fattori coagulazione necessaria
VFG (ml/min)	89-60	59-30	29-15	<15
Uso ossigeno (l/min)	<2	>2		ventilazione meccanica
SNC	normale	normale	normale	alterazioni cognitive

Moderata/Severa (l'alterazione sulla coagulazione probabilmente si deve anche ad altri fattori non solo SOS/VOD per cui la consideriamo più come una forma «moderata»)



Andrea, 3 anni

POTEVAMO ASPETTARCI L'INSORGENZA DI SOS/VOD IN QUESTO PAZIENTE?

SI!

Presentava multipli fattori di rischio!

Ampio dibattito su quale sia il peso dei vari fattori di rischio, tuttavia i pazienti con neuroblastoma che fanno ASCT con BuMel hanno un'incidenza di SOS/VOD del 31%, decisamente superiore alla media degli ASCT anche pediatrici

Vari fattori di rischio identificati tra cui, classicamente, il busulfano. Nonostante il passaggio al Busulfano EV l'incidenza non è diminuita ma ci sono evidenze contrastanti in tre importanti analisi multivariate



Andrea, 3 anni

POCHE ANALISI MULTIVARIATE E SPESSO ETEROGENEE NEI CAMPIONI

Studio	Età	Peso	Sesso	Patologia	Uso Bu	PK Bu	Take N
Faraci et al. (2018)	< 2aa	Non valutato	F	Solo HLH	Si	Non valutato	Non valutato
Schechter et al. (2018)	<3aa	No	No	Non applicabile*	Non applicabile**	No	Si
Philippe et al. (2018)	<3aa	<9Kg	No	No	Non applicabile**	Si	Non valutato

*Studio su pazienti affetti da neuroblastoma ** Tutti i pazienti hanno ricevuto Busulfano nel condizionamento

SI POTEVA ATTUARE UNA PROFILASSI FARMACOLOGICA?



1. Faraci M. et al. SINUSOIDAL OBSTRUCTION SYNDROME / VENO-OCCLUSIVE DISEASE AFTER AUTOLOGOUS OR ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION IN CHILDREN: a retrospective study of the AIEOP-HSCT (Italian Hematology-Oncology Association-Hematopoietic Stem Cell transplantation) Group. Biol. Bone Marrow Transplantation 2018 S1083-8791(18)30594-9. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.09.027. [Epub ahead of print]
2. Schechter T, Perez-Albuerne E, Lin TF, et al. Veno-occlusive disease after high-dose busulfan–melphalan in neuroblastoma. Bone Marrow Transplant. 2018;
3. Philippe M, Neely M, Rushing T, et al. Maximal concentration of intravenous busulfan as a determinant of veno-occlusive disease: a pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis in 293 hematopoietic stem cell transplanted children. Bone Marrow Transplant. 2018



Take Home Message

1. **SOS/VOD è una sindrome relativamente rara, dinamica e dall'evoluzione incerta, che può condizionare sfavorevolmente l'esito del TCSE**
2. **La base patogenetica è rappresentata dall'ostruzione dei sinusoidi su base non trombotica e sull'alterazione del sistema coagulativo**
3. **SOS/VOD può presentarsi in un contesto clinico complesso, anche in associazione ad altre patologie endoteliali o alla GVHD, rendendone difficile la diagnosi tempestiva**
4. **Per la diagnosi e la severità valutare in base ai criteri EBMT anche se non ancora validati in modo prospettico, sempre escludere altre differenziali**
5. **Avvalersi delle metodiche di imaging ed in particolar modo dell'ecografia per la valutazione del paziente. Considerare altre metodiche se necessario**
6. **Porre attenzione ai fattori di rischio, essi nel paziente adulto rientrano anche nella valutazione della severità**



BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

1. Corbacioglu, S. et al. Diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in pediatric patients: a new classification from the European society for blood and marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 53, 138 (2017)
2. Mohty, M. et al. Sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease: current situation and perspectives—a position statement from the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant.* 50, 781 (2015) e https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20131018126736/anx_126736_it.pdf
3. Nishida M, Kahata K, Hayase E, et al. Novel Ultrasonographic Scoring System of Sinusoidal Obstruction Syndrome after Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2018;24(9):1896–1900
4. Erturk SM, Mortelé KJ, Binkert C a, et al. CT features of hepatic venoocclusive disease and hepatic graft-versus-host disease in patients after hematopoietic stem cell transplantation. *AJR. Am. J. Roentgenol.* 2006
5. Shulman HM, Gooley T, Dudley MD, Kofler T, Feldman R, Dwyer D, McDonald GB. Utility of transvenous liver biopsies and wedged hepatic venous pressure measurements in sixty marrow transplant recipients. *Transplantation.* 1995;59:1015–1022
6. Dalle J-H, Giralt SA. Hepatic Veno-Occlusive Disease after Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Risk Factors and Stratification, Prophylaxis, and Treatment. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2015
7. Dignan FL, Wynn RF, Hadzic N, et al. BCSH/BSBMT guideline: diagnosis and management of veno-occlusive disease (sinusoidal obstruction syndrome) following haematopoietic stem cell transplantation. *Br. J. Haematol.* 2013;163(4):444–457
8. Carreras E. How I manage sinusoidal obstruction syndrome after haematopoietic cell transplantation. *Br. J. Haematol.* 2015
9. Ichler H, Horner K, Engstler G, et al. Cost-Effectiveness of Defibrotide in the Prophylaxis of Veno-Occlusive Disease after Pediatric Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2017;23(7):1128–1133
10. Faraci M. et al. SINUSOIDAL OBSTRUCTION SYNDROME / VENO-OCCLUSIVE DISEASE AFTER AUTOLOGOUS OR ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION IN CHILDREN: a retrospective study of the AIEOP-HSCT (Italian Hematology-Oncology Association-Hematopoietic Stem Cell transplantation) Group. *Biol. Bone Marrow Transplantation* 2018 S1083-8791(18)30594-9. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.09.027. [Epub ahead of print]



Grazie dell'attenzione



Questa foto di Autore sconosciuto è concesso in licenza da CC BY-SA-NC

Complicanze trapiantologiche: la VOD nel TCSE

Moderatori: A. Bosi (Firenze) e C. Favre (Firenze)

Adulto: Casi Clinici
S.Guidi (Firenze)



Conclusioni



Pediatrico: Prevenzione e Terapia
V. Tintori (Firenze)



Gestione Clinica del paziente con VOD/SOS:
Cosa c'è di nuovo?
M. Menconi (Pisa)