

Síndrome Oclusivo Sinusoidal S.O.S / VOD

¿Cuándo sospecharlo y como tratarlo?

Dra. Victoria Fernández de Cuevas
Victoria.fernandez @hospitalitaliano.org.ar

¿QUE ES EL SOS/VOD?



Definición:

- La **enfermedad veno-oclusiva hepática** (VOD), también conocida como **síndrome de obstrucción sinusoidal** (SOS), es una complicación **potencialmente mortal** que ocurre principalmente después del trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT), pero también se ha observado en pacientes después de acondicionamiento de intensidad reducida (RIC) y rara vez después de la exposición a drogas hepatotóxicas fuera del marco de trasplante.
- VOD / SOS es una de las principales causas de muerte en el período post-trasplante, conjuntamente con la neumonía intersticial, infecciones, y la enfermedad de injerto contra huésped (GVHD).

Incidencia y Prevalencia

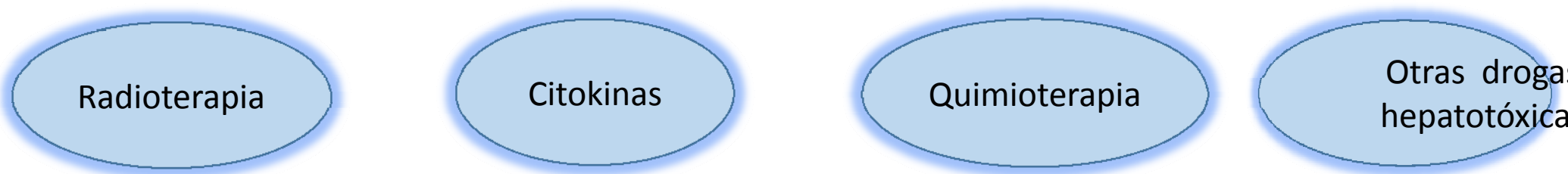
- Incidencia 0 a 40% (media de 13,7 %)
- Tx alogénico: 21 a 25 %
- Tx autólogo: 5%
- Las presentaciones moderadas/severas de VOD/SOS se caracterizan por la presencia de FMO con ascitis. Se asocia con una tasa de mortalidad superior al 80% dentro de los 100 días post Trasplante

Historia:

- 1905 PRAGA: Endoflebitis Obliterante de la vena centrolobulillar (DX SOSPECHADO: SIFILIS)
- 1954 JAMAICA en consumidores de **te de arbusto** contaminado con Alcaloide de **Pirilizidina**
- 1960 se describe su asociación con radiación ionizante (en paciente tratados por tumores pulmonares) y en esta etapa comienzan a realizarse Trasplante de Médula Osea.
- **1970 Se reportan los primeros casos de VOD en trasplantados**

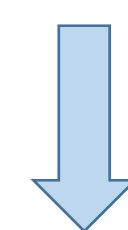
¿Por qué se produce?





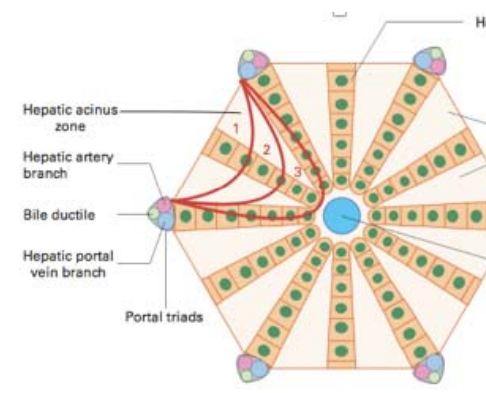
Daño y activación de la célula endotelial

Von Willebrand
Inhibidor Plasminógeno



Trombomodulina
Plasminógeno

TROMBOSIS



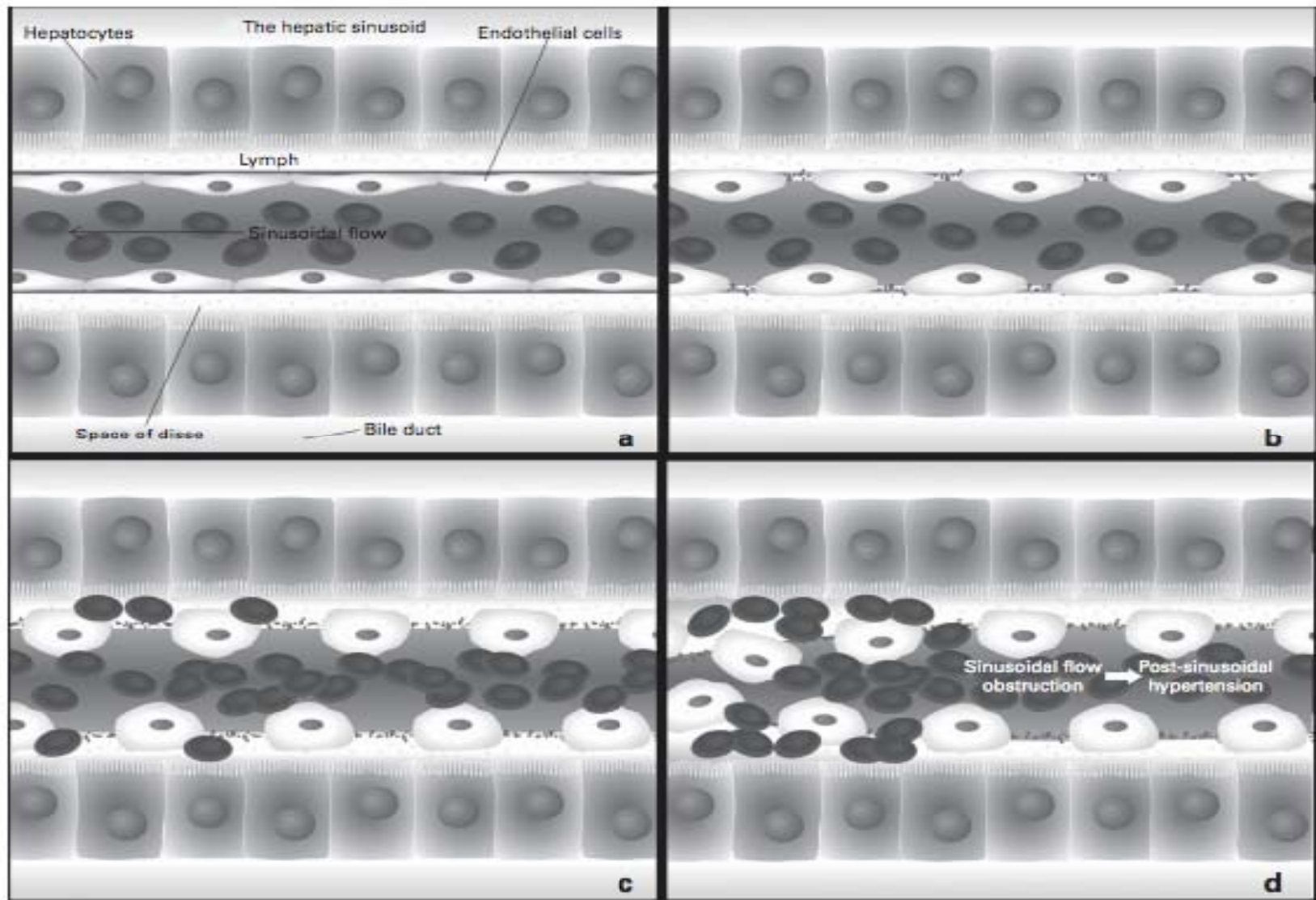


Figure 2. Sinusoidal obstruction syndrome pathogenesis. (a) Normal hepatic sinusoid; (b) sinusoidal endothelial cells damaged during conditioning round up favoring the appearance of gaps in the sinusoidal barrier; (c) RBCs, leucocytes and cellular debris penetrate into the space of Disse detaching the endothelial lining; (d) the sloughed sinusoidal lining cells embolize downstream and obstruct the sinusoidal flow (sinusoidal obstruction syndrome). Adapted from 'The role of the endothelium in the short-term complications of hematopoietic SCT' by E Carreras and M Diaz-Ricart.²

Factores de Riesgo:

RELACIONADOS AL HSCT

- ✓ Alogénico
- ✓ Donante no relacionado
- ✓ Condicionamiento mieloablativo
- ✓ Utilización BUSULFAN
- ✓ Retrasplante

FACTORES DE RIESGO PEDIATRICOS

- ✓ Linfohistiocitosis Hemofagocítica
- ✓ Adrenoleucodistrofia
- ✓ Osteopetrosis
- ✓ Edad (entre 1 -2 a)
- ✓ Bajo peso
- ✓ Leucemia mielo monocítica crónica juvenil

RELACIONADAS AL PACIENTE

- ✓ Edad
- ✓ Polimorfismo genético (GSTM 1, GSMTT 1)
- ✓ Enfermedad avanzada
- ✓ Déficit ATIII, resistencia a la activación de la proteína C
- ✓ Talasemia
- ✓ Enfermedad hepática preexistente (hepatitis, sobrecarga de hierro)
- ✓ Transaminasas > 2.5 ULN
- ✓ Bilirrubina total > 1.5 ULN
- ✓ Cirrosis
- ✓ Utilización previa de Gentuzumab
- ✓ Uso de drogas hepatotóxicas

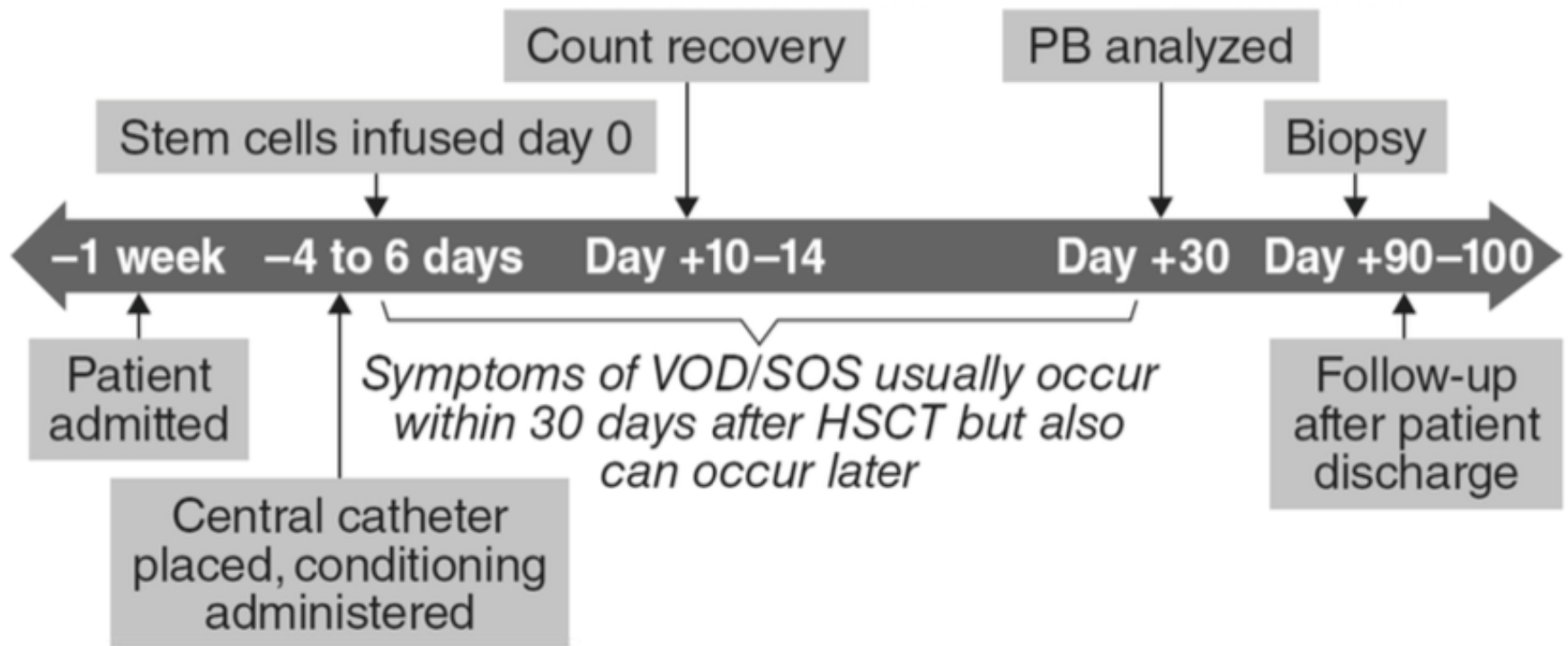
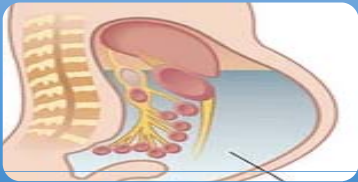


Figure 1. Timing of VOD/SOS onset in transplantation patients [6,13]. HSCT, hematopoietic stem cell transplantation; PB, peripheral blood; SOS, sinusoidal obstruction syndrome; VOD, veno-occlusive disease.

Manifestaciones Clínicas:



- Hepatomegalia dolorosa



- Ascitis, derrame pleural, infiltrado pulmonar, hipoxemia



- Ictericia (frecuentemente ausente en niños)



- Ganancia de peso (2-5%)



- Falla multiorganica (renal , respiratoria, cardiaca)

Crterios Diagn3sticos

- ✓ SEATTLE: dos criterios diagn3sticos.
- ✓ BALTIMORE: Bilirrubina > 2 mg/dl + dos criterios diagn3sticos

No atribuible a otra causa y en las primeras tres semanas posteriores al **trasplante**.

Table I. Clinical criteria for veno-occlusive disease.

Modified seattle criteria (Shulman & Hinterberger, 1992)	Baltimore criteria (Jones <i>et al</i> , 1987)
Two of the following criteria must be present within 20 d of transplant:	Bilirubin must be >34.2 $\mu\text{mol/l}$ (2 mg/dl) within 21 d of transplant and two of the following criteria must be present:
Bilirubin >34.2 $\mu\text{mol/l}$ (2 mg/dl)	Hepatomegaly
Hepatomegaly or right upper quadrant pain	Ascites
Weight gain (>2% from pre-transplant weight)	Weight gain (>5% from pre-transplant weight)

Grados de Severidad

ESCALA DE SEVERIDAD DE MC DONALD:

LEVE :

Cumple los criterios pero **no requiere tratamiento**.
Sobrevida predictiva 77 – 91% a los 100 post HSCT

MODERADO:

Requiere tratamiento pero evoluciona a la **resolución completa** (normalización de los valores de BT, resolución ascitis y recuperación del peso).

Severo:

Fallecimiento o persistencia de enfermedad > 100 días post trasplante
Falla multiorgánica
Sobrevida predictiva de 2% en los 100 días post HSCT

Proposed Grading of VOD/SOS Severity [19,44].

Endpoints	VOD/SOS Grade		
	Mild*	Moderate*	Severe†
Bilirubin (mg/dL)	2.0-3.0	3.1-5.0	>5.0
Liver function	<3 × normal	3-5 × normal	>5 × normal
Weight above baseline	2%	2.1%-5%	>5%
Renal function	Normal	<2 × normal	≥2 × normal
Rate of change, d	Slow (over 6-7 days)	Moderate (over 4-5 days)	Rapid (over 2-3 days)

* Two or more of the following.

† Or creatinine clearance ≤50%.

Biol Blood Marrow Transplant 22 (2016)

Ecografía:

- Escala de Gray- Doppler (cambios morfológicos y hemodinámicos tempranos relacionados a VOD/HTP)

Escala de GRAY

HEPATOMEGALGIA

ESPLENOMEGAGLIA

ASCITIS

ESPEJOR DE LA PARED DE LA VESICULA (>6mm)

Diámetro de la vena porta (>8mm)

Diámetro de la vena hepática (<3mm)

DOPPLER

PORTAL:

Alteración flujo portal (ausencia de las variaciones respiratorias)

Flujo hepatofugal

Índice de congestión portal > 0.1

ARTERIA:

Aumento del índice de resistencia

VENA HEPATICA:

Flujo en las para umbilicales

Flujo monofasico

Ecografía:

Hepatic Veno-occlusive Disease after Myeloablative Treatment and Bone Marrow Transplantation: Value of Gray-Scale and Doppler US in 100 Patients¹

Table 4

Statistical Comparison of Maximum Scores between Patients with and Those without HVOD

Score	Patients without HVOD (n = 75)	Patients with HVOD (n = 25)	P Value*
Gray-scale	1.6 ± 1.2	4.9 ± 1.6	<.0001
Doppler	1.7 ± 1.3	4.6 ± 1.7	<.0001
Total	3.1 ± 2.2	9.3 ± 3.4	<.0001

Note.—Data are presented as the mean ± standard deviation.

* Calculated with Student *t* test.

Biopsia transyugular/Angiografía:

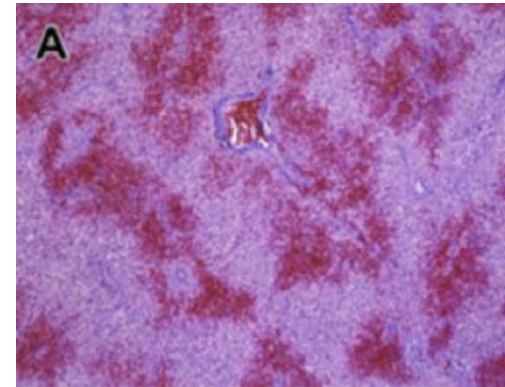
Biopsia

- Continua siendo el **Gold Standard**, por confirmar el diagnóstico.
- Limitada por la gravedad del paciente.
- Reservada a aquellos paciente con clínica dudosa.
- La mayoría de los centros no la realiza.
- **Angiografía: gradiente de presión >10 mm, especificidad del 91 %**

Biopsia:

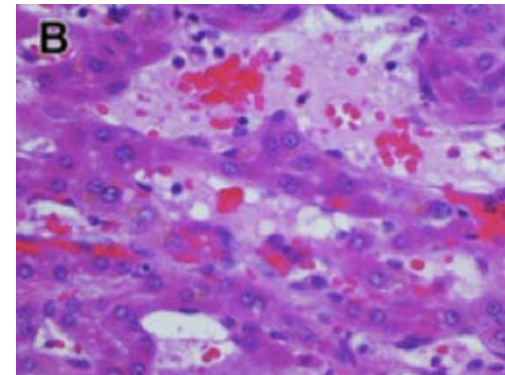
AGUDO(7 días)

Congestión y necrosis centrolobulillar
Obstrucción del flujo sinusoidal
Dissección del espacio de Dissel por los eritrocitos



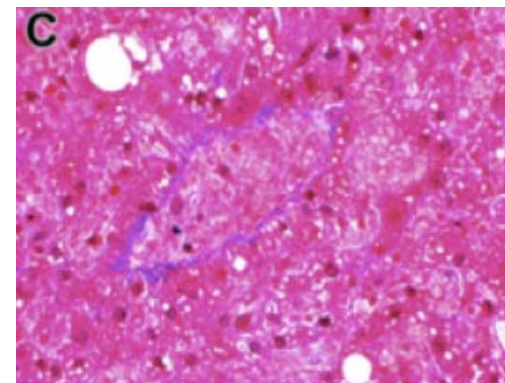
SUBAGUDO (8 A 30 dias)

Obliteración de la vena con colágeno y reticulina



CRONICA(> mes)

Fibrosis perivenular que irradia al parenquima
No se identifica la luz venular
Mínima congestión
Destrucción del parenquima



¿COMO PREVENIRLO?



Acido Ursodesoxicólico:

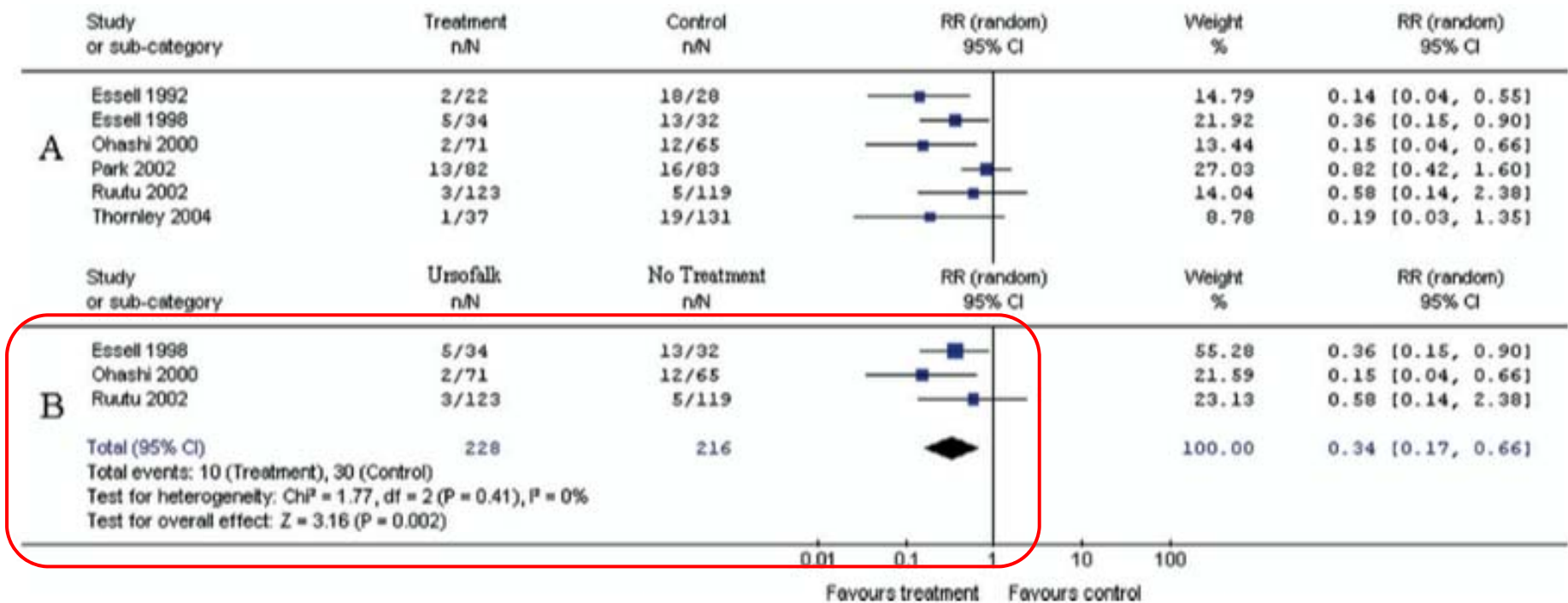


Figure 2. Forest plots of (A) hepatic veno-occlusive disease (primary outcome) in all studies and (B) pooled estimate of hepatic veno-occlusive disease from randomized trials. CI indicates confidence interval; RR, relative risk.

BCSH/BSBMT guideline: diagnosis and management of veno-occlusive disease (sinusoidal obstruction syndrome) following haematopoietic stem cell transplantation

SPECIAL REPORT

Sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease: current situation and perspectives—a position statement from the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)

- **Acido Ursodesoxicólico:**

- ✓ Disminuye la incidencia

- ✓ **Recomiendan la utilización de Acido Ursodesoxicólico en la profilaxis de VOD/SOS**

Administrar 600 mg /dia (en < 90 Kg) cada 12 hs V.O. desde el el acondicionamiento hasta el + 21-30 post HSTC. (dependiendo de la serie)

Tratamiento Preventivo:

Defibrotide:

- Polideoxuribonucleotido derivado del ADN de la mucosa intestinal porcina
- ✓ Antitrombotico
- ✓ Antiinflamatorio
- ✓ Anti isquemico .

Ventajas:

- ❖ Efecto protector sobre el endotelio dañado
- ❖ Reduce la actividad procoagulante
- ❖ Incrementa la fibrinólisis y modula la actividad plaquetaria.

Desventajas:

- ❖ Alto costo de adquisición.
- ❖ No es un producto licenciado en muchos países.
- ❖ Efecto adversos

Defibrotide for prophylaxis of hepatic veno-occlusive disease in paediatric haemopoietic stem-cell transplantation: an open-label, phase 3, randomised controlled trial.

Corbacioglu S¹, Cesaro S, Faraci M, Valteau-Couanet D, Gruhn B, Rovelli A, Boelens JJ, Hewitt A, Schrum J, Schulz AS, Müller I, Stein J, Wynn R, Greil J, Sykora KW, Matthes-Martin S, Führer M, O'Meara A, Toporski J, Sedlacek P, Schlegel PG, Ehlert K, Fasth A, Winiarski J, Arvidson J, Mauz-Körholz C, Ozsahin H, Schrauder A, Bader P, Massaro J, D'Agostino R, Hoyle M, Iacobelli M, Debatin KM, Peters C, Dini G.

- ✓ Multicéntrico 28 centros Europeos
- ✓ 356 (con trasplante alogénico con condicionamiento mieloaplásico o autólogo)
- ✓ 1 o mas factores de riesgo para VOD.

G. control 176 p

G. Defibrinotide 180 p (6,25 mg / kg E.V cada 6 hs desde el inicio de acondicionamiento hasta +30 d)

Conclusión: Sugiere que el Defibrotide **reduce la incidencia de VOD** y tiene un buen perfil de seguridad **pacientes pediátricos de alto riesgo (P=0.048)**. Sin embargo NO se observo diferencia significativa en la mortalidad al + 100 post HSCT (P=0.10)

También puede tener efectos benéficos en la reducción de la incidencia y gravedad del GHV (P=0.0046)

	Defibrotide group	Control group	Difference in risk	p value
VOD diagnosed by day 30 (intention-to treat analysis)	22/180 (12%)	35/176 (20%)	-7.7% (-15.3 to -0.1)	..
Competing-risk analysis*	13% (8-19)	20% (15-27)	..	0.0488
Kaplan-Meier analysis	13% (9-19)	20% (15-27)	..	0.0507†
VOD diagnosed by day 30 (per-protocol analysis)‡	18/159 (11%)	34/166 (20%)	-9.2 (-17.0 to -1.3)	..
Competing-risk analysis*	11% (7-17)	20% (15-28)	..	0.0225
Kaplan-Meier analysis	11% (7-18)	21% (15-28)	..	0.0234†
Median time to diagnosis, days	17.5 (0-30, 7-22)	14.0 (4-29, 8-19)	..	0.52
VOD in patients with osteopetrosis§	1/7 (14%)	4/6 (67%)	-52.4 (-98.2 to -6.6)	..
VOD by type of donor				
Allogeneic HSCT	15/180 (8%)	25/176 (14%)
Autologous HSCT	7/180 (4%)	10/176 (6%)
VOD diagnosis criteria met				
Weight gain >5%	19/180 (11%)	30/176 (17%)
Ascites	17/180 (9%)	26/176 (15%)
Hepatomegaly	19/180 (11%)	30/176 (17%)
Increased bilirubin	13/180 (7%)	22/176 (13%)
VOD by age distribution				
Infants	9/46 (20%)	11/41 (27%)	-7.3 (-25.0 to 10.5)	..
Children	10/91 (11%)	16/95 (17%)	-5.9 (-15.8 to 4.0)	..
Adolescents	3/43 (7%)	8/40 (20%)	-13.0 (-27.6 to 1.5)	..

Data are n/N (%), % (95% CI), or median (range, IQR). VOD=veno-occlusive disease. HSCT=haemopoietic stem-cell transplantation. *CIs were calculated by log transformation. Three patients in the defibrotide group and two patients in the control group were competing risks (non-VOD deaths before 30 days). †p value of log-rank test (from Kaplan-Meier analysis); nine patients in the defibrotide group and five patients in the control group were censored due to failure to proceed to transplantation, premature withdrawals, and non-VOD deaths before 30 days. ‡Per-protocol population (159 patients in the defibrotide group and 166 patients in the control group). §Patients with osteopetrosis (seven in the defibrotide group and six in the control group).

Table 2: Incidence of veno-occlusive disease up to 30 days after HSCT

	Defibrotide group (n=177)	Control group* (n=176)
Blood and lymphatic system disorders		
Coagulopathy	0	1 (1%)
Gastrointestinal disorders		
Gastrointestinal haemorrhage	2 (1%)	3 (2%)
Abdominal pain	1 (1%)	0
Haemorrhagic diarrhoea	1 (1%)	0
Haematemesis	1 (1%)	0
Mouth haemorrhage	1 (1%)	0
Nausea	1 (1%)	0
Upper gastrointestinal haemorrhage	0	1 (1%)
Vomiting	1 (1%)	0
Investigations		
Prolonged activated partial thromboplastin time	0	2 (1%)
Prolonged prothrombin time	1 (1%)	1 (1%)
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders		
Epistaxis	2 (1%)	1 (1%)
Haemothorax	1 (1%)	1 (1%)
Pulmonary haemorrhage	0	1 (1%)
Vascular disorders		
Haemorrhage	1 (1%)	1 (1%)
Microangiopathy	0	1 (1%)

Data are n (%). Related adverse events are those classified by the investigator as possibly, likely, or certainly related to study drug. *Adverse events reported for defibrotide after it was received following diagnosis of veno-occlusive disease.

Table 3: Drug-related adverse events in patients included in the safety analysis

BCSH/BSBMT guideline: diagnosis and management of veno-occlusive disease (sinusoidal obstruction syndrome) following haematopoietic stem cell transplantation

Defibrotide.

25 mg/kg/día E.V. cada 6 hs.

En la **PREVENCIÓN** de VOD (SOS) en adultos y niños sometidos a HSCT con los siguientes factores de riesgo:

- ✓ Enfermedad hepática preexistente.
- ✓ Segundo trasplante mieloablativo.
- ✓ Trasplante alogénico para la leucemia más allá de la segunda recaída.
- ✓ Acondicionamiento con regímenes que contienen busulfán.
- ✓ Tratamiento previo con gemtuzumab.
- ✓ Linfocitosis hemofagocítica, adrenoleucodistrofia o osteopetrosis.

Puede ser útil en la profilaxis de los pacientes sometidos a un trasplante autólogo utilizando acondicionamientos de alto riesgo (Regímenes Busulfán y melfalán).

Heparina:

Bone Marrow Transplant. 2006 Apr;37(7):677-86.

Use of prophylactic anticoagulation and the risk of hepatic veno-occlusive disease in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review and meta-analysis

Imran H¹, Tleyjeh IM, Zirakzadeh A, Rodriguez V, Khan SP.

Review sistematizado y un meta-análisis que incluye 12 estudios utilizando Heparina de bajo peso molecular o Heparina no fraccionada como profilaxis de SOS (2782 pacientes) concluye:

La Heparina **no reduce significativamente el riesgo de SOS.**

NO es recomendada su uso como profilaxis

Interventions for prophylaxis of hepatic veno-occlusive disease in people undergoing haematopoietic stem cell transplantation (Review)



Determinar los efectos de diversas terapias profilácticas sobre la incidencia de VOD hepática, supervivencia global, mortalidad, calidad de vida (QOL) y la seguridad de estas terapias en personas sometidas a HSCT.



Ensayos controlados aleatorios (ECA) que compararon terapias profilácticas con placebo o ningún tratamiento, o la comparación de diferentes terapias para la VOD hepática en personas sometidas a HSCT.



No hay evidencia suficiente para apoyar el uso de heparina, HBPM, defibrotide, glutamina, antitrombina III y PGE1. Se necesitan más ECA de alta calidad.

¿COMO TRATARLO?



Tratamiento:

Cuidados generales:

- Peso diario
- Balance estricto
- Control de edemas y ascitis

Tratamiento de soporte

- Diuréticos
- Diálisis
- Oxigenoterapia
- Eventual drenaje abdominal o pleural

Disminuir el tercer espacio y proteger la función renal.

LA META: Controlar el aumento del peso

FDA News Release

FDA approves first treatment for rare disease in patients who receive stem cell transplant from blood or bone marrow

Aprobó el uso de Defitelio (defibrotide sódico) para el tratamiento de adultos y niños que desarrollan **enfermedad veno-oclusiva hepática (VOD) con alteraciones renales o pulmonares adicionales después de recibir un trasplante de médula ósea (HSCT)**. Esta es la primera terapia aprobada por la FDA para el tratamiento de la VOD hepática grave.

March 30, 2022



Clinical Research: Supportive Care

Defibrotide for the Treatment of Hepatic Veno-Occlusive
Disease: Final Results From the International Compassionate-
Use Program



- 710 paciente tratados con Defibrotide por s VOD/s SOS.
- Dosis fue 10, 25, 40, 60, o 80 mg/kg/día para una media de 15 días
- La sobrevida por curva Kaplan-Meier, se estimo en 54% a los +100 días post HSCT .
- Este estudio apoya el uso de 25 mg / kg / día como dosificación recomendada para defibrotide pacientes VOD / SOS durante 14 a 21 días o hasta la resolución de los síntomas.



Defibrotide for Patients with Hepatic Veno-Occlusive Disease/Sinusoidal Obstruction Syndrome: Interim Results from a Treatment IND Study.

Richardson PG¹, Smith AR², Triplett BM³, Kernan NA⁴, Grupp SA⁵, Antin JH⁶, Lehmann L⁶, Shore T⁷, Iacobelli M⁸, Miloslavsky M⁹, Hume R⁹, Hannah AL¹⁰, Nejadnik B¹⁰, Soiffer RJ⁶; Defibrotide Study Group.

- 681 pacientes
- Se administró Defibrotide 25 mg/kg/día por un lapso mínimo de 21 días.
- **Sobrevida al +100 fue de 50.3%.**
- Estos datos apoyan el **beneficio potencial de Defibrotide en el tratamiento de una población de pacientes VOD / SOS con y sin FMO.**

Otras Alternativas

- TIPS:

- ✓ Reportado para el tratamiento de HPT con ascitis severa
- ✓ Sin reportar mejoría significativa de los resultados

- Trasplante Hepático:

- ✓ Ha sido reportado como tratamiento del SOS
- ✓ Debe ser considerado solo en pacientes con:
 - Falla hepática severa
 - Con expectativa de buenos resultados en ausencia de la hepatopatía
 - Que la etiología del trasplante sea benigna, en caso de que sea maligna debe estar completamente resuelta

Conclusiones:

- EL VOD, es una enfermedad de baja incidencia y alta mortalidad.
- Es una forma de Hipertensión portal, con características clínicas y evolutivas, diferentes de otras entidades de HTP post sinusoidal.
- Detectar los factores de riesgo y los indicadores tempranos de VOD, es fundamental para su tratamiento.
- La biopsia No debería ser un limitante para el inicio del tratamiento.
- Actualmente hay reportados series que demuestran beneficio en el uso de Defibrotide para prevenir VOD / SOS o su forma severa. Se requieren más investigaciones en este contexto.
- El peso de la evidencia publicada sugiere que debe indicarse Defibrotide en el manejo de VOD / SOS post HSCT.
- El trasplante Hepático es una alternativa terapéutica, en precisas circunstancias.

**MUCHAS GRACIAS POR SU
ATENCIÓN**

