

● ● ● ● ● ● **L'esperienza clinica dell'uso
di defibrotide nel trattamento
della malattia veno-occlusiva
(VOD) epatica severa**

CASI CLINICI

L'esperienza clinica dell'uso di defibrotide nel trattamento della malattia veno-occlusiva (VOD) epatica severa

CASI CLINICI

ISBN 978-88-6756-620-4

ISSN 2035 0236

Redazione

<https://www.springerhealthcare.it/redazione/>

Produzione

<https://www.springerhealthcare.it/produzione/>

Indirizzo WEB

<https://www.springerhealthcare.it/journal/current-therapeutics/>

Indirizzo e-mail

shcmilan@springer.com



Communications

Via Decembrio, 28
20137 Milano
www.springerhealthcare.it

© 2021 Springer Healthcare Italia S.r.l.

Current Therapeutics. Registrazione del tribunale di Milano n. 473 del 7 agosto 1997.

Direttore responsabile: Giuliana Gerardo.

Finito di stampare nel mese di marzo 2021 da GEMMAGRAF 2007 SRL – Roma.

Pubblicazione fuori commercio riservata alla Classe Medica.

Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue. Nessuna parte di questa pubblicazione potrà essere riprodotta o trasmessa in qualsiasi forma o per mezzo di apparecchiature elettroniche o meccaniche, compresi fotocopiatura, registrazione o sistemi di archiviazione di informazioni, senza il permesso scritto da parte di Springer Healthcare Italia. Springer Healthcare Italia è disponibile al riconoscimento dei diritti di copyright per qualsiasi immagine utilizzata della quale non si sia riusciti a ottenere l'autorizzazione alla riproduzione.

Nota di Springer Healthcare Italia: nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto di questa pubblicazione, Springer Healthcare Italia non sarà ritenuta responsabile di ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché di eventuali errori, omissioni o inesattezze nella stessa.

La presente pubblicazione non è *peer reviewed*.

Tutte le opinioni espresse nella presente pubblicazione rispecchiano quelle degli Autori e non necessariamente quelle di Springer Healthcare Italia o *Jazz Pharmaceuticals*.

L'eventuale uso dei nomi commerciali ha soltanto lo scopo di identificare i prodotti e non implica suggerimento all'utilizzo.

Ogni prodotto menzionato deve essere usato in accordo con il Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto fornito dalle Case Produttrici.

Questa pubblicazione è stata realizzata con il contributo educativo non condizionante di *Jazz Pharmaceuticals*.

L'esperienza clinica dell'uso di defibrotide nel trattamento della malattia veno-occlusiva (VOD) epatica severa

CASI CLINICI

Indice

Ipert bilirubinemia e malattia veno-occlusiva epatica: un'equazione non sempre facile <i>Simone Cesaro</i>	3
L'importanza della diagnosi differenziale al fine di un intervento terapeutico precoce <i>Francesco Zallio</i>	6
Malattia veno-occlusiva epatica associata a polmonite dopo allotrapianto di midollo osseo <i>Francesca Elice, Carlo Borghero, Marco Ruggeri</i>	11
Defibrotide nella rapida risoluzione di una malattia veno-occlusiva epatica severa post-trapianto aploidentico in un caso di leucemia linfoblastica acuta B Ph1+ precedentemente trattata con inibitori delle tirosin-chinasi (TKIs) <i>Vincenzo Federico, Michelina Dargenio, Annarita Messa, Nicola Di Renzo</i>	14
Diagnosi tempestiva di malattia veno-occlusiva epatica o sindrome da ostruzione dei sinusoidi (VOD/SOS) in un bambino affetto da Sarcoma di Ewing e sottoposto a trapianto autologo di cellule staminali emopoietiche <i>Katia Perruccio</i>	19

●●●●● Iperbilirubinemia e malattia veno-occlusiva epatica: un'equazione non sempre facile

Simone Cesaro

*Oncoematologia Pediatrica, Dipartimento della Donna e del Bambino,
Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona*

La malattia veno-occlusiva (VOD) epatica, nota anche come sindrome ostruttiva sinusoidale, è una complicanza precoce del trapianto di cellule staminali emopoietiche e in genere compare entro i primi 21-28 giorni dal trapianto. L'incidenza pediatrica è variabile tra il 7% e il 27% nel trapianto allogenico, mentre è inferiore al 6% nel trapianto autologo^[1,2]. La variabilità dell'incidenza è legata ai molteplici fattori di rischio che sono associati alla comparsa della VOD: fattori legati al paziente (tipo di malattia di base, età, polimorfismi genetici dei sistemi enzimatici di detossificazione epatica, trattamenti precedenti, presenza di epatite virale, epatopatia tossica, cirrosi, emosiderosi), fattori legati alla malattia (interessamento epatico della malattia, neuroblastoma, istiocitosi emofagocitica, osteopetrosi, stato di remissione pre-trapianto), e fattori legati al trapianto (tipo di donatore, tipo di condizionamento, tipo di manipolazione delle cellule staminali, identità HLA donatore/ricevente, T-deplezione, numero di trapianti)^[2]. La comparsa della VOD ha un impatto sull'esito finale del trapianto, che è diverso in rapporto alla sua gravità; infatti, le forme lievi si risolvono spontaneamente, le forme moderate determinano in genere prolungamento del ricovero e richiedono una terapia medica di supporto (diuretici, albumina, analgesici, trasfusione di piastrine e sangue), mentre le forme severe o molto severe, oltre a richiedere cure intensive e prolungate, possono evolvere nell'insufficienza multiorgano (*multiorgan failure*, MOF), ovvero insufficienze d'organo multiple di polmone, fegato, rene e cervello, a cui si associa una mortalità che può arrivare fino all'80%. In uno studio retrospettivo pediatrico su 5072 trapianti l'incidenza delle forme gravi o molto gravi

di VOD è risultata del 2%, mentre la mortalità attribuibile alla VOD è stata del 15,5%. La sopravvivenza a 1 anno dal trapianto era significativamente inferiore nei pazienti con VOD rispetto ai pazienti che non avevano sviluppato VOD, mentre la mortalità non dovuta a recidiva a 1 anno e a 5 anni dal trapianto era superiore nei pazienti con VOD rispetto ai pazienti senza VOD^[3]. Questi dati confermano l'importanza dei provvedimenti atti a ridurre il rischio di VOD, come l'uso di farmaci meno epatotossici nel condizionamento, la risoluzione delle cause di epatopatia prima del trapianto, le strategie di diagnosi tempestiva al fine di attuare il trattamento con defibrotide prima di arrivare a una grave compromissione d'organo. In uno studio pediatrico è stato osservato che il trattamento con defibrotide era stato iniziato in media entro 1 giorno dalla diagnosi di VOD nei pazienti responsivi, mentre nei pazienti non responsivi il trattamento era stato iniziato dopo 5,5 giorni dalla diagnosi di VOD^[4]. Questo dato è stato confermato recentemente in uno studio su 681 pazienti (studio T-IND) in cui il defibrotide era stato somministrato in pazienti con diagnosi di VOD secondo i criteri clinici o la biopsia epatica. La sopravvivenza a 100 giorni dopo il trapianto risultava progressivamente minore all'aumentare dell'intervallo tra la diagnosi di VOD e l'inizio della terapia con defibrotide, sia nei pazienti senza MOF sia in quelli con MOF^[5]. La diagnosi precoce di VOD rappresenta una sfida ancora aperta, in quanto ad oggi non vi sono esami o test diagnostici in grado di confermare il sospetto clinico; la diagnosi si basa, pertanto, sulla presenza della triade clinica, variamente combinata: epatomegalia e/o epatalgia, aumento del peso del 2-5% e/o ascite e iper-



bilirubinemia. Il problema di fondo è che questi segni non sono sempre tutti presenti e soprattutto possono non comparire nello stesso momento. In particolare, è noto che l'aumento della bilirubina può essere un segno tardivo o talvolta può essere assente, soprattutto in età pediatrica. Questo comporta che, usando la classificazione di Baltimora in cui la diagnosi di VOD si basa sulla presenza di iperbilirubinemia (≥ 2 mg/dl) e almeno 2 dei 3 dei sintomi clinici caratteristici, quali aumento del peso del 5%, ascite, epatomegalia, la diagnosi è più specifica (meno falsi positivi) ma potenzialmente meno sensibile (più falsi negativi). Al contrario, usando i criteri di Seattle, che prevedono la presenza di 2 dei 3 criteri clinici fondamentali (iperbilirubinemia, ascite/aumento del peso del 2% per gli adulti o del 5% per i bambini ed epatomegalia/epatalgia), la diagnosi è certamente più sensibile (meno falsi negativi) ma rischia di includere forme di epatotossicità aspecifiche non dovute a VOD (più falsi positivi)^[6]. Infatti, in uno studio retrospettivo pediatrico su 794 pazienti trapiantati, l'incidenza di VOD è stata del 2,1%, pari a 17 pazienti. La diagnosi di VOD era basata su almeno 2 dei criteri clinici, cioè aumento del peso del 5% ed epatomegalia; è significativo che 5 dei 17 pazienti (29%), tutti con diagnosi certa di VOD per la presenza dell'inversione del flusso portale all'esame ecografico, avessero una forma anitterica di VOD grave associata a MOF^[7]. In un'indagine eseguita tra i medici di 74 centri trapianto di Stati Uniti, Canada, Australia, e Inghilterra, il 40% dei 155 rispondenti dichiarava di non aver mai fatto diagnosi di VOD anitterica^[8]. Queste osservazioni sono confermate da una recente analisi retrospettiva eseguita sui pazienti arruolati nello studio T-IND. In questo programma i criteri di accesso erano basati inizialmente sulla diagnosi di VOD secondo i criteri di Baltimora e quindi sulla presenza obbligatoria di valori di bilirubina ≥ 2 mg/dl. Successivamente lo studio è stato emendato per permettere l'inclusione dei pazienti con diagnosi di VOD secondo i criteri di Seattle, in cui il riscontro di iperbilirubinemia non era obbligatorio. Nel gruppo di 803 pazienti arruolati dopo l'emendamento, 181 pazienti (23%) non presentavano iperbilirubinemia. Questi rappresentavano il 50% di tutti i pazienti diagnosticati secondo i criteri di Seattle (165/331) e il 70% dei pazienti per i quali la diagnosi era stata fatta tramite biopsia (16/23). La diagnosi di VOD anitterica veniva riportata nel 29% delle diagnosi di VOD pediatrica ma era

presente anche nel 15% delle diagnosi di VOD del paziente adulto^[9]. La peculiarità del paziente pediatrico ha portato alla modificazione dei criteri di diagnosi e di gravità della VOD nelle recenti linee guida della *European Society for Blood and Marrow Transplantation* (EBMT). I nuovi criteri diagnostici clinici sono 4, per l'aggiunta ai classici 3 (iperbilirubinemia, epatomegalia, aumento del peso/ascite) del criterio di refrattarietà alla trasfusione di piastrine. Questo è un segno clinico molto precoce e può anticipare la comparsa degli altri segni indicati come criteri. Inoltre, la diagnosi clinica può essere posta quando sono presenti almeno 2 di questi criteri in qualsiasi momento post-trapianto, per non escludere la diagnosi delle forme tardive che compaiono dopo il giorno +21 dal trapianto e che rappresentano circa il 20% delle forme di VOD. Viene raccomandata la valutazione ecografica del paziente al basale e alla diagnosi di VOD, per documentare oggettivamente la presenza di epatomegalia e di ascite. Tra i criteri usati per definire la gravità della VOD, l'iperbilirubinemia con valori >2 mg/dl è impiegata solo per le forme molto gravi, mentre la sua assenza non esclude la classificazione della VOD come lieve, moderata o grave^[10]. Questo è molto importante, perché il riscontro di iperbilirubinemia usato come criterio per iniziare un trattamento con defibrotide espone il paziente con VOD anitterica al rischio di non essere trattato adeguatamente o di essere trattato in ritardo nei casi in cui l'iperbilirubinemia compaia tardivamente. Questo rischio persiste nel paziente adulto, in quanto le forme anitteriche sono meno frequenti e non sono incluse nei criteri diagnostici. La recente revisione dei criteri diagnostici dell'EBMT mantiene infatti l'iperbilirubinemia assieme al riscontro di almeno 2 dei 3 segni clinici (epatomegalia dolente, aumento del peso del 5%, ascite) come criterio per porre la diagnosi di VOD nei primi 21 giorni dopo il trapianto, mentre la diagnosi delle forme tardive di VOD richiede solo 2 dei 4 criteri clinici (iperbilirubinemia, aumento del peso del 5%, epatomegalia dolente, ascite) purché vi siano segni ecografici o emodinamici di VOD. Nella definizione di gravità della VOD l'iperbilirubinemia è inclusa in tutte le forme: lieve, moderata, severa e molto severa^[2]. Ciò si accorda col fatto che i pazienti con iperbilirubinemia, rispetto agli altri, hanno una sopravvivenza inferiore (54% vs 87%), un'incidenza di MOF maggiore (41% vs 26%) e una frequenza di effetti collaterali legati al trattamen-

to maggiore, ma espone il paziente adulto al rischio di sottotrattamento delle forme anitterriche o con ittero tardivo^[10].

L'introduzione di nuovi metodi diagnostici o di marcatori specifici per la VOD potrà essere un valido ausilio per la diagnosi, soprattutto nelle forme in cui la presentazione clinica non è completa e un segno caratteristico come l'iperbilirubinemia non è presente.

L'alterazione della coagulazione in senso protrombotico, in particolare l'aumento del PAI-1, si è dimostrata un marcatore sensibile e precoce per la diagnosi di VOD, ma il suo utilizzo clinico nel guidare le scelte terapeutiche è complicato dalla difficoltà di esecuzione in tempo reale^[11]. Fra le varie tecniche strumentali disponibili, l'elastografia epatica per la misurazione della rigidità

parenchimale è una metodica molto promettente, in quanto associa facilità di esecuzione, non invasività e buona sensibilità anche nella diagnosi precoce di VOD. Vari studi sono in corso per la sua validazione^[12].

In conclusione, l'iperbilirubinemia è sempre stata considerata parte delle manifestazioni cliniche della VOD, ma i dati più recenti mostrano che essa può non esser presente in circa un quinto dei casi. Inoltre essa non costituisce un segno precoce, perciò attendere l'alterazione di tale parametro può ritardare il trattamento specifico. Per formulare la diagnosi di VOD bisogna essere in presenza di un elevato sospetto clinico; ai fini del trattamento precoce è importante analizzare l'evoluzione dei sintomi in modo dinamico, su base giornaliera, ed effettuare opportune indagini strumentali.

Bibliografia

1. Corbacioglu S, Cesaro S, Faraci M, et al. Defibrotide for prophylaxis of hepatic veno-occlusive disease in paediatric haemopoietic stem-cell transplantation: an open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;379(9823):1301-1309.
2. Mohty M, Malard F, Abecassis 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*. 2015;50(6):781-789.
3. Faraci M, Bertaina A, Luksch R, et al. Sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease after autologous or allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children: a retrospective study of the Italian Hematology-Oncology Association-Hematopoietic Stem Cell Transplantation Group. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(2):313-320.
4. Corbacioglu S, Greil J, Peters C, et al. Defibrotide in the treatment of children with veno-occlusive disease (VOD): a retrospective multicentre study demonstrates therapeutic efficacy upon early intervention. *Bone Marrow Transplant*. 2004;33(2):189-195.
5. Richardson PG, Smith AR, Triplett BM, et al. Defibrotide for patients with hepatic veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome: interim results from a treatment IND Study. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017;23(6):997-1004.
6. Mahadeo KM, Bajwa RPS. Hepatic veno-occlusive disease in children after hematopoietic stem cell transplantation. *J Pediatr Intensive Care*. 2014;3(3):183-193.
7. Myers KC, Dandoy C, El-Bietar J, Davies SM, Jodele S. Venous-occlusive disease of the liver in the absence of elevation in bilirubin in pediatric patients after hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(2):379-381.
8. Skeens MA, McArthur J, Cheifetz IM, et al. High variability in the reported management of hepatic veno-occlusive disease in children after hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(10):1823-1828.
9. Corbacioglu S, Kernan NA, Pagliuca A, Ryan RJ, Tappe W, Richardson PG. Incidence of anicteric veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome and outcomes with defibrotide following hematopoietic cell transplantation in adult and pediatric patients. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020;26(7):1342-1349.
10. Corbacioglu S, Carreras E, Ansari M, 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*. 2018;53(2):138-145.
11. Sartori MT, Cesaro S, Peruzzo M, et al. Contribution of fibrinolytic tests to the differential diagnosis of veno-occlusive disease complicating pediatric hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;58(5):791-797.
12. Ravaioli F, Colecchia A, Alemanni LV, et al. Role of imaging techniques in liver veno-occlusive disease diagnosis: recent advances and literature review. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;13(5):463-484.



L'importanza della diagnosi differenziale al fine di un intervento terapeutico precoce

Francesco Zallio

Unità Trapianti Midollo, Ematologia, Azienda Ospedaliera Nazionale SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Alessandria

Dati del paziente

Paziente di 56 anni, sesso femminile.

Anamnesi patologica remota, prossima ed esame obiettivo

Nessuna comorbilità in anamnesi. A maggio 2017 viene posta diagnosi di leucemia mieloide acuta (AML) con displasia multilineare. Alla diagnosi sono stati eseguiti i seguenti accertamenti su sangue midollare:

- all'immunofenotipo blasti mieloidi pari al 30%,
- analisi citogenetica positiva per trisomia 8,
- analisi molecolare positiva per *MLL fusion protein*.

A giugno 2017 viene eseguita una terapia di prima linea secondo schema "3 + 7"; alla rivalutazione midollare emerge un quadro di non-risposta per persistenza di blasti pari al 10%.

A luglio 2017 viene effettuata una terapia di seconda linea secondo schema FLAIG (fludarabina, citosina arabinoside e idarubicina) con ottenimento di remissione immunofenotipica.

In considerazione dell'analisi molecolare sfavorevole e della non-risposta alla prima linea, alla paziente viene proposto un programma di trattamento che prevede il trapianto allogenico. Viene pertanto eseguita una valutazione dei potenziali donatori:

- sorella aploidentica,
- donatore da Registro con le seguenti caratteristiche: femmina 24 anni; *mismatch* antigenico locus B (9/10); incompatibilità ABO bidirezionale; *mismatch* sierologico CMV (Ric +/Don -).

Ad agosto 2017 viene effettuato un ciclo di consolida-

mento con idarubicina + Ara-C, con ottenimento di RC molecolare.

A ottobre 2017 la paziente viene ricoverata per effettuare la procedura di trapianto allogenico da donatore MUD (*Matched Unrelated Donor*, donatore non consanguineo). Dal 19/10/2017 viene effettuata terapia di condizionamento secondo schema TBF (tiotepa 5 mg/kg giorni -7 e -6; busulfano 130 mg/m² giorni -5 e -4; fludarabina fosfato 50 mg/m² giorni -5, -4 e -3).

Come terapia immunosoppressiva viene utilizzata ATG 6 mg/kg + ciclosporina 3 mg/kg (con target 200-400 ng/ml) + metotrexato (schema 15 mg/m² giorno +1; 10 mg/m² giorni +3,+6,+11). Reinfusione di cellule staminali da sangue periferico (*Peripheral Blood Stem Cells*, PBSC) pari a 8 × 10⁶ CD34+/kg.

Esami di laboratorio, indagini strumentali

All'ingresso vengono eseguiti tamponi e colture di sorveglianza; segnalata urinocoltura positiva per *Escherichia Coli* ESBL (produttore di β-lattamasi ad ampio spettro), sensibile a carbapenemici. Prima del trapianto è stata fatta una valutazione degli *score* di rischio pre-trapianto:

- *Sorror score*: 0
- EBMT (*European Society for Blood and Marrow Transplantation*) *score*: 4
- Fattori di rischio per la malattia veno-occlusiva (VOD) epatica correlati al trapianto
 - Donatore *unrelated*
 - Donatore HLA-*mismatched*
 - Regime di condizionamento mieloablattivo
 - Regime contenente busulfano

- Fattori di rischio per la VOD correlati al paziente e alla malattia
 - Terapia estroprogestinica
 - Malattia refrattaria (fallimento dell'induzione primaria, PIF)
- Fattori di rischio epatici per la VOD
 - Iperferritinemia (>1000 ng/ml)

Conclusioni diagnostiche, terapia e decorso clinico

Nella fase di aplasia post-trapianto si sono verificate le seguenti complicanze:

- Giorno +1: enterite da *Clostridium difficile*, per la quale è stata necessaria una terapia antibiotica con metronidazolo i.v. + vancomicina p.o.
- Giorno +5: rialzo febbrile >38,5°C: viene aggiunto in modo empirico meropenem, in attesa di emocolture; emocolture positive per *Staphylococcus aureus*, per il quale viene ulteriormente aggiunto linezolid.
- Giorno +5: mucosite di grado 3, con impossibilità di alimentazione p.o., per cui viene intrapresa nutrizione parenterale; inoltre dal giorno +10 viene aggiunta come analgesico morfina in infusione continua.

Come indicato in **Figura 1**, dal giorno +17 in concomitanza con l'iniziale *engraftment* della serie mieloide (rialta dei globuli bianchi totali a 1100/mm³) viene segna-

lato rialzo della bilirubina a 3,3 mg/dl (diretta 2,4 mg/dl); transaminasi nella norma; LDH 311 U/l, creatinina 0,9 mg/dl; parametri vitali nella norma eccetto incremento ponderale pari a +1 kg rispetto al basale.

Provvedimenti terapeutici per limitare l'epatotossicità:

- viene sospeso meropenem in considerazione di persistente apiressia,
- si riduce la morfina a 20 mg/die; si riduce la velocità della nutrizione parenterale totale (NPT) per iniziare la ripresa di alimentazione p.o.,
- per iposodiemia si incrementa l'infusione di soluzione fisiologica a 1500 ml/die (apporto di liquidi complessivo: 1500 ml di idratazione + 1000 ml NPT + 1200 ml veicolo farmaci).

Al giorno +21 si riscontra un'ulteriore risalita del numero dei leucociti ma una persistenza di piastrinopenia (piastrine 12.000/mm³) con refrattarietà a trasfusione di piastrine. Ulteriore incremento della bilirubina a 5,6 mg/dl, con incremento degli indici di emolisi (LDH 550 U/l, creatinina 1,2 mg/dl, aptoglobina non dosata) e degli indici infiammatori (PCR 10 mg/dl)

Al giorno +24 ulteriore incremento bilirubina a 7 mg/dl, LDH 1800 U/l, creatinina 2 mg/dl, transaminasi + lipasi/amilasi nella norma; peso 69 kg (incremento ponderale pari al 3%).

Vengono richiesti i seguenti accertamenti:

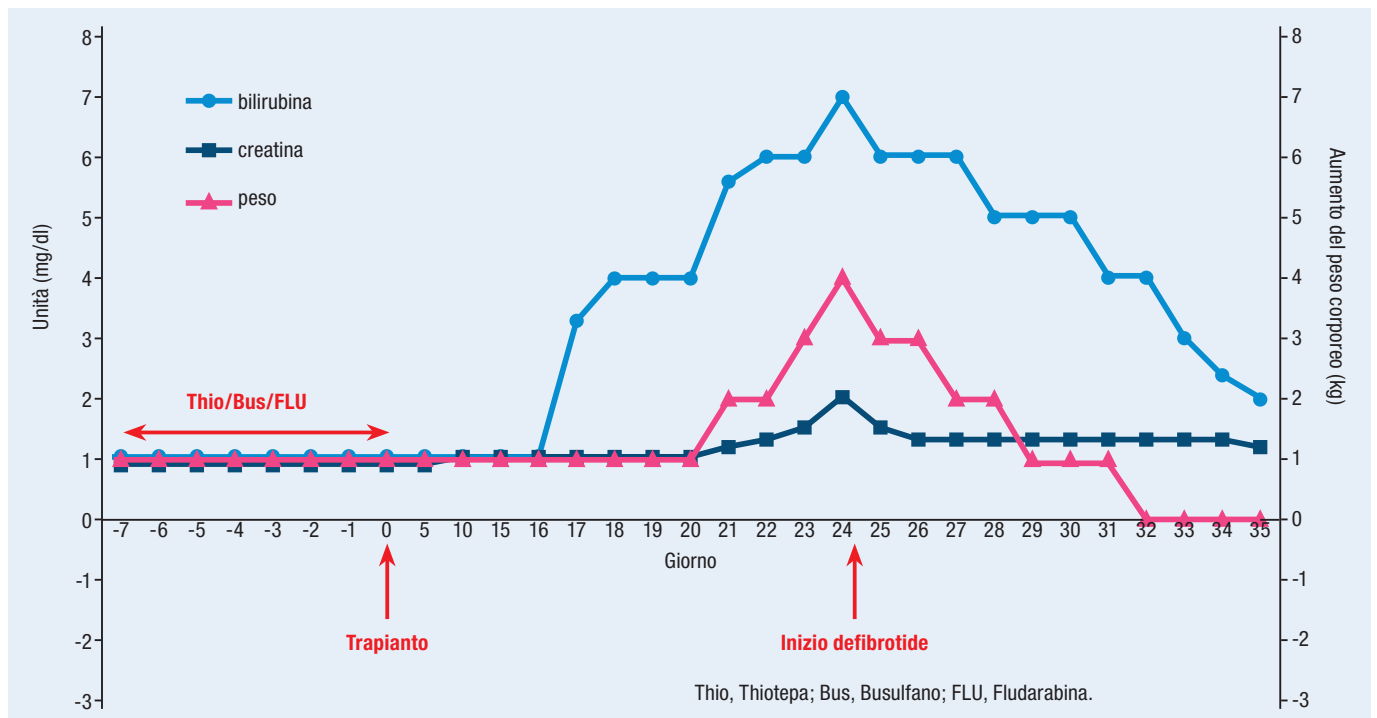


Figura 1. Andamento dei parametri clinico-laboratoristici nei 35 giorni successivi al trapianto allogenico.



- valutazione schistociti su sangue periferico (presenti in numero usuale),
- non segni di malattia del rigetto da trapianto (GVHD) acuta cutanea o intestinale,
- Esame ecotomografico (ETG) addome: minimo ispessimento di parete a carico della colecisti; no liquido peritoneale,
- TAC addome con mezzo di contrasto: normale perfusione del sistema portale e vene sovraepatiche; non si riscontrano liquidi o aria liberi nella cavità peritoneale,
- consulenza infettivologica (sulla scorta del dato di ETG addome)

Viene quindi posta diagnosi differenziale tra episodio di colecistite acuta, GVHD acuta epatica, microangiopatia trombotica (TAM) e VOD. Vengono presi i seguenti provvedimenti:

1. interruzione della ciclosporina nel dubbio di TAM,
2. inizio della somministrazione di alcuni farmaci:
 - metilprednisolone 1 mg/kg come immunosoppressore + micofenolato;
 - tygeciclina nel sospetto di colecistite acuta;
 - diuretici per via endovenosa e riduzione introito di fluidi a 1000 ml/die.

Viene posta diagnosi di VOD severa sulla scorta dei nuovi criteri EBMT (per bilirubina >5 mg/dl e <8 mg/dl e creatinina pari a 2 mg/dl) e di conseguenza iniziata la somministrazione di defibrotide 25 mg/kg (giorno +25). Dal giorno +29 si osserva un miglioramento costante dei parametri laboratoristici epatici e della piastrinopenia, con risalita dei valori di piastrine a 17.000/mm³ e conseguente indipendenza da supporto trasfusionale. Al giorno +35 si esegue un mieloaspirato: remissione completa (RC) immunofenotipica. Chimerismo *full donor* su sangue periferico.

Giorno +46: GB 9000/mm³, Hb 8,8 g/dl, piastrine 29.000/mm³, coagulazione nella norma; bilirubina 1,1 mg/dl, creatinina 1,2 mg/dl, LDH 437 U/l; la paziente viene dimessa.

Giorno +60: GVHD acuta al tratto gastroenterico superiore, di grado 2 (nausea, inappetenza), per cui viene ripreso steroide sistemico + topico con beneficio.

Giorno +180 e giorno +360: persiste RC immunofenotipica e molecolare pur con modica piastrinopenia (piastrine 39.000/mm³ al giorno +180 e 52.000/mm³ al giorno +360); non si evidenziano segni di GVHD cronica.

Discussione

La VOD è una complicanza relativamente rara dopo trapianto di cellule staminali, con una incidenza intorno al 10-15% dei trapianti; tuttavia la forma severa di questa patologia ha una mortalità che si aggira intorno all'80%^[1]. Da un punto di vista patogenetico, la tossicità dei farmaci chemioterapici usati nel regime di condizionamento mieloablativo rappresenta uno dei molteplici fattori di rischio per lo sviluppo della VOD, in quanto produce un danno a carico dell'endotelio dei sinusoidi epatici provocandone la loro occlusione, con conseguente ipertensione portale, insufficienza renale e infine insufficienza multiorgano (MOF)^[2].

La diagnosi tempestiva è di fondamentale importanza per poter avviare un trattamento efficace, in grado di interrompere la catena di eventi patogenetici correlati alla MOF.

Ancora oggi la diagnosi di VOD si basa su criteri clinico-laboratoristici e nella fase post-trapianto può risultare inizialmente misconosciuta, in quanto i suoi segni clinici caratteristici possono essere presenti anche in altre condizioni riscontrabili nella stessa fase post-trapianto (colangite infettiva, microangiopatia trombotica, danno da farmaci, GVHD acuta).

L'utilizzo di defibrotide rappresenta il vero *breakthrough* nel trattamento della VOD severa, in quanto ha migliorato in maniera significativa la sopravvivenza dei pazienti sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali^[3], sebbene la forma associata a MOF (VOD molto severa) continui ad avere una prognosi sfavorevole^[4]. Per questi motivi, un riconoscimento precoce della VOD risulta di fondamentale importanza al fine di avviare un trattamento tempestivo con defibrotide. A questo proposito sono stati recentemente definiti nuovi criteri diagnostici e prognostici per pazienti pediatrici e adulti^[5], mentre un nuovo strumento di monitoraggio dinamico è stato elaborato dall'*Italian Group for Blood and Marrow Transplantation Nurses Group* (GITMO NG)^[6].

Il caso descritto rientra nei criteri EBMT^[5] che hanno permesso di porre diagnosi di VOD classica per insorgenza di segni e sintomi entro 21 giorni dal trapianto (**Figura 2**); tuttavia il contemporaneo incremento dei globuli bianchi e il rialzo degli indici di flogosi e di emolisi ha richiesto un procedimento accurato di diagnostica differenziale, al fine di effettuare un corretto intervento terapeutico. Questo è stato il motivo per cui non è stato

iniziato il trattamento immediatamente ma si è atteso fino al giorno +25 prima di iniziare defibrotide.

Più precisamente, oltre alla VOD, sono state sottoposte a valutazione le seguenti potenziali complicanze post-trapianto (**Figura 2**):

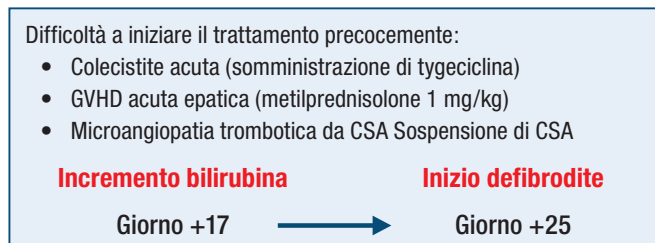


Figura 2. Diagnostica differenziale relativa al caso clinico in esame.

- 1) GVHD acuta: complicanza che intercorre in una percentuale pari a circa il 30% dei pazienti sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali. Il fegato (assieme a cute e intestino) è uno degli organi potenzialmente colpiti da questa complicanza. Tale opzione è stata presa in considerazione in quanto:
 - le manifestazioni cliniche della paziente si sono verificate entro 100 giorni dal trapianto,
 - sono state utilizzate cellule periferiche come sorgente di cellule staminali (associate a più frequente insorgenza di GVHD acuta rispetto alle cellule midollari),
 - era in corso *engraftment* documentato da iniziale risalita dei leucociti,

- era presente incompatibilità antigenica HLA sul locus B, noto fattore di rischio per l'insorgenza di GVHD^[7].

A sfavore di tale ipotesi diagnostica vi è il fatto che il coinvolgimento del fegato come unico organo interessato dalla GVHD acuta è una evenienza rara^[8].

- 2) Colecistite acuta: tale complicanza è stata presa in considerazione per incremento degli indici di flogosi (aumento della PCR a 10 mg/dl) e per segni ecografici di ispessimento della parete colecistica (peraltro anche segno indiretto di VOD), in assenza di raccolte pericolecistiche. Per questo motivo è stata introdotta tygeciclina nella terapia antibiotica.
- 3) *Transplant-associated microangiopathy* (TAM): è una complicanza potenzialmente *life-threatening* dopo trapianto allogenico, conseguente a tossicità endoteliale alla base delle complicanze endoteliali post-trapianto. Per questo motivo dal giorno +24 è stata sospesa la ciclosporina sostituendola con micofenolato che appartiene a un'altra classe di immunosoppressori.

Tuttavia, la diagnosi di VOD è rimasta l'ipotesi diagnostica più forte, in considerazione del peggioramento costante dei valori di bilirubina diretta, dell'incremento ponderale nonostante potenziamento della terapia diuretica, della refrattarietà alla trasfusione di piastrine, dei segni di iniziale insufficienza renale. Applicando i nuovi criteri EBMT, per bilirubina pari a 7 mg/dl e creatinina 2 mg/dl, veniva posta diagnosi di VOD severa (**Tabella 1**),

Tabella 1. Sintomi e segni di laboratorio riferibili a VOD lieve moderata e severa nei *Revised EBMT criteria 2016*. Adattata da Mohty et al. 2016^[5].

	Lieve ^a	Moderata ^a	Severa
Tempo dai primi sintomi clinici di VOD/SOS ^b	>7 giorni	5-7 giorni	≤4 giorni
Bilirubina (mg/dl)	≥2 e <3	≥3 e <5	≥5 e <8
Bilirubina (µmol/l)	≥34 e <51	≥51 e <85	≥85 e <136
Bilirubina, cinetica			Si raddoppia entro le 48 ore
Transaminasi	≤2 x v.n.	>2 e ≤5 x v.n.	>5 e ≤8 x v.n.
Aumento di peso	<5%	≥5% e <10%	≥5% e <10%
Funzione renale	<1,2 x basale al trapianto	≥1,2 e <1,5 x basale al trapianto	≥1,5 e <2 x basale al trapianto

EBMT, *European Society for Blood and Marrow Transplantation*; SOS, sindrome da ostruzione dei sinusoidi; VOD, malattia veno-occlusiva; v.n., valore normale

^aIn presenza di due o più fattori di rischio per VOD/SOS, i pazienti devono essere considerati come appartenenti alla categoria di maggiore severità

^bTempo tra la data di comparsa dei primi segni/sintomi di VOD/SOS (determinata retrospettivamente) e la data in cui i sintomi hanno soddisfatto i criteri diagnostici per VOD/SOS.



per cui la paziente iniziava trattamento con defibrotide dal giorno +25.

In conclusione, il caso da noi descritto evidenzia quanto sia importante identificare precocemente i pazienti a rischio di VOD al fine di impostare un appropriato percorso terapeutico. Non avendo a tutt'oggi a disposizione un esame diagnostico specifico per la VOD (a parte la biopsia epatica transgiugulare) è importante utilizzare gli strumenti a nostra disposizione per fare una corretta diagnosi differenziale. A tal proposito è fondamentale utilizzare un sistema di allerta dinamico, come i nuovi criteri

EBMT, e un protocollo di stretto monitoraggio clinico del paziente.

Attualmente è in corso uno studio italiano multicentrico (ElastoVOD) per capire se l'elastografia possa svolgere un ruolo importante nell'anticipare la diagnosi di VOD. Questo studio è di fondamentale importanza perché permetterà di iniziare tempestivamente la somministrazione di defibrotide, che finora si è dimostrato l'unico farmaco in grado di ridurre in maniera significativa la mortalità da VOD nelle sue forme severa e molto severa.

Key points

- È importante identificare precocemente i pazienti a rischio di VOD al fine di impostare un appropriato percorso terapeutico.
- In assenza di esami specifici per la VOD è fondamentale utilizzare i nuovi criteri EBMT e un protocollo di stretto monitoraggio clinico del paziente.
- Defibrotide si è dimostrato ad oggi l'unico farmaco in grado di ridurre in maniera significativa la mortalità da VOD nelle sue forme severa e molto severa.

Bibliografia

1. Hockenbery DM, Strasser SI, McDonald GB. Gastrointestinal and hepatic complications (Chapter 94). In: Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation: Stem Cell Transplantation, I, Fifth Edition. (2016) John Wiley & Sons, Ltd.
2. Carreras E, Diaz-Ricart M. The role of the endothelium in the short-term complications of hematopoietic SCT. Bone Marrow Transplant. 2011; 46(12):1495-1502.
3. Richardson PG, Riches ML, Kernan NA, et al. Phase 3 trial of defibrotide for the treatment of severe veno-occlusive disease and multi-organ failure. Blood 2016;127(13): 1656-1665.
4. Yakoub-Agha I, Labopin M, Blaise D, et al. Defibrotide treatment in adults with severe or very severe veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome after hematopoietic cell transplantation: defibrance study interim results. Abstract PF747, presentato a EHA 2019.
5. 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(7):906-912
6. Botti S, Orlando L, Gargiulo G, et al. Ecancermedicalscience. 2016;10:661.
7. Lee S, Klein J, Haagenson M, et al. Blood. 2007;110(13): 4576-4583.
8. Arai Y, Kanda J, Nakasone H, et al. Bone Marrow Transplant. 2016;51(1):96-102.



Malattia veno-occlusiva epatica associata a polmonite dopo allotrapianto di midollo osseo

Francesca Elice¹, Carlo Borghero¹, Marco Ruggeri¹

¹Programma Trapianti, Unità Operativa Complessa di Ematologia, Ospedale San Bortolo – AULSS8 “Berica”, Vicenza

Dati del paziente

Descriviamo il caso di una donna di 46 anni, senza storia di epatopatia, epatite o comorbidità.

Anamnesi patologica remota, prossima ed esame obiettivo

Nel novembre 2018 veniva posta diagnosi di leucemia mieloide acuta (AML) con riarrangiamento del gene KMT2A, indice prognostico avverso. La paziente eseguiva un'induzione con idarubicina e citarabina (3+7), ottenendo la remissione completa, e tre cicli di consolidamento con citarabina. A fine maggio 2019 veniva ricoverata per eseguire un trapianto allogenico di midollo osseo da donatore non familiare HLA-compatibile, usando un condizionamento mieloablativo con fludarabina e busulfano (12,8 mg) e profilassi della malattia del trapianto contro l'ospite (*Graft versus Host Disease*,

GVHD) con ATG, ciclosporina e metotrexato. Le condizioni cliniche pre-trapianto erano buone, gli indici epatici normali, ferritina 757 µg/l. Durante l'aplasia sviluppava una mucosite con necessità di nutrizione parenterale (NPT) e morfina; al giorno +8 dal trapianto si riscontrava febbre e lieve aumento della bilirubina (1,3 mg/dl), in progressione il giorno dopo a 2,2 mg/dl; il peso era stabile, non si riscontrava epatomegalia ma l'addome era globoso e teso.

Esami di laboratorio, indagini strumentali

La radiografia del torace era negativa all'esordio della febbre e la procalcitonina era normale, ma due giorni dopo comparivano tosse, dispnea e addensamenti polmonari alla TAC. Al giorno +10 la bilirubina era 3 mg/dl, AST, ALT e creatinina erano nella norma, il peso era aumentato del 3% rispetto al basale (**Figura 1**).

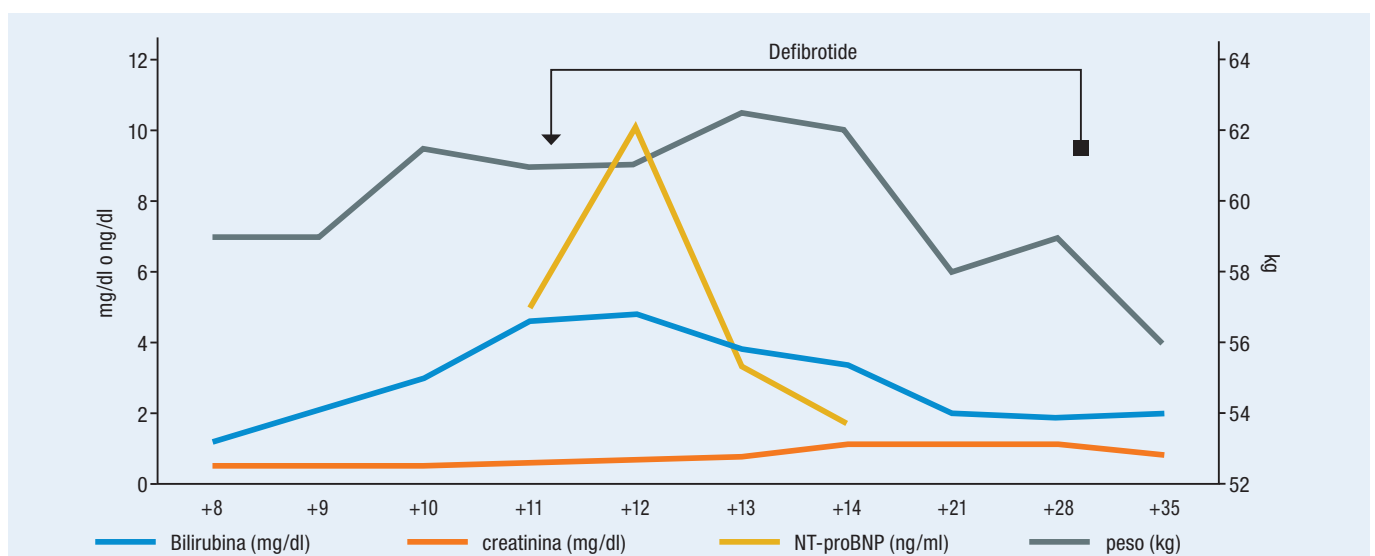


Figura 1. Andamento dei marcatori biochimici e del peso durante l'esordio e la gestione della VOD.



L'ecografia mostrava un fegato ingrandito e un calibro molto ridotto delle vene sovraepatiche ma senza inversione di flusso; non si riscontrava ascite.

Il giorno seguente (+11) la bilirubina saliva a 4,6 mg/dl e il peptide natriuretico di tipo B (NT-proBNP 5020 ng/l) era molto elevato, in assenza di scompenso cardiaco, poiché l'ecocardiografia risultava normale. L'epatomegalia era palpabile ma non dolente. Al giorno +12 la bilirubina era 4,8 mg/dl e l'NT-proBNP 10.091 ng/l.

Conclusioni diagnostiche

In questa paziente è stato possibile porre la diagnosi di malattia veno-occlusiva (VOD) epatica secondo i criteri di Seattle al giorno +10, per presenza di bilirubina ≥ 2 mg/dl, aumento ponderale $\geq 3\%$ ed epatomegalia all'ecografia, mentre non erano soddisfatti i criteri di Baltimora o della *European Society for Blood and Marrow Transplantation* (EBMT) per assenza di ascite e incremento ponderale inferiore al 5% (**Tabella 1**). Inoltre, fu-

Tabella 1. Comparsa dei segni diagnostici per VOD secondo i diversi criteri, in relazione al tempo dal trapianto in questa paziente.

Giorni dal trapianto	+9	+10	+11	+12
Criteri di Baltimora				
Bilirubina >2 mg/dl	X	X	X	X
Epatomegalia dolente				
Ascite				
Aumento ponderale >5%				X
Criteri di Seattle				
Bilirubina >2 mg/dl	X	X	X	X
Epatomegalia o dolore in ipocondrio destro		X	X	X
Aumento ponderale >2%		X	X	X
Criteri rivisti EBMT VOD/SOS				
Bilirubina ≥ 2 mg/dl e due dei seguenti:	X	X	X	X
Epatomegalia dolente				
Aumento ponderale >5%				X
Ascite				

VOD, malattia veno-occlusiva epatica; SOS, sindrome ostruttiva dei sinusoidi

rono escluse altre diagnosi differenziali (non lesioni focali all'ecografia, non scompenso cardiaco destro).

Terapia e decorso clinico

- Giorno +9: veniva iniziata terapia di supporto con acido ursodesossicolico (450 mg/die) e ridotto apporto di sodio nelle infusioni; il giorno successivo venivano aggiunti furosemide e ossigenoterapia.
- Giorno +11: veniva iniziata la terapia con defibrotide (6,25 mg/kg qid) e la ventilazione non invasiva con pressione positiva continua delle vie aeree (*continuous positive airway pressure*, CPAP), necessaria per il peggioramento dell'insufficienza respiratoria (satO₂ 78%)
- Giorno +13: si osservava un netto miglioramento della febbre, della satO₂, della bilirubina (3,8 mg/dl) e dell'NT-proBNP (3318 ng/l), mentre il peso (+5%) e la creatinina (1,14 mg/dl, valore raddoppiato rispetto al basale di 0,56 mg/dl) raggiungevano il massimo incremento. La ventilazione con CPAP era intermittente.
- Giorno +31: dopo 21 giorni di terapia sospeso il defibrotide, risultavano normalizzati la creatinina e il peso, il dosaggio della bilirubina era di 2,1 mg/dl; veniva sospesa CPAP. La paziente veniva dimessa nove giorni dopo senza segni di GVHD.
- A circa 10 mesi dal trapianto la paziente è viva, la malattia è in remissione e non presenta segni di GVHD.

Discussione

Nonostante un rischio basale apparentemente basso (3% secondo il calcolatore del *Center for International Blood & Marrow Transplant Research - CIBMTR*)^[1], l'analisi di tutti i fattori di rischio pre- e post-trapianto (leucemia, trapianto allogenico da donatore non familiare, uso di busulfano ed estroprogestinici, ferritina elevata, NPT e infezione post-trapianto) e il raddoppio della bilirubina in due giorni hanno permesso, secondo i nuovi criteri EBMT, di classificare questo quadro di VOD come severo al giorno +11 e di iniziare tempestivamente una terapia specifica con defibrotide^[2,3], che si è dimostrata efficace. Il rapido incremento del peptide natriuretico è stato un indicatore precoce della ritenzione idrica prima che si osservasse un aumento ponderale (**Figura 1**). L'associazione tra elevato peptide natriuretico e VOD era stata

identificata nello studio di Kataoka et al^[4], dove il peptide natriuretico aveva mostrato anche un valore prognostico. Riteniamo importante anche il supporto respiratorio con ventilazione non invasiva/CPAP: nella nostra esperienza

la sua introduzione precoce, l'uso del casco e il passaggio rapido a cicli intermittenti permettono una buona tolleranza, un miglioramento della funzionalità respiratoria e ridotta formazione di versamenti pleurici^[5].

Keypoints

- È importante utilizzare tutti i criteri e l'analisi dei rischi per la diagnosi di VOD soprattutto in presenza di altre complicanze.
- Il peptide natriuretico è un possibile indicatore precoce della ritenzione idrica associata alla VOD.
- La ventilazione con CPAP è utile e ben tollerata se introdotta precocemente nella gestione dell'insufficienza respiratoria
- Nel caso descritto la terapia tempestiva con defibrotide è stata efficace e senza eventi avversi.

Bibliografia

1. Center for International Blood & Marrow Transplantat Research. VOD Risk Calculator. Disponibile da: <https://www.cibmtr.org/ReferenceCenter/Statistical/Tools/Pages/VOD.aspx> Ultimo accesso 21 ottobre 2020.
2. 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(7):906-912.
3. Corbacioglu S, Jabbour EJ, Mohty M. Risk factors for development of and progression of hepatic veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019;25(7):1271-1280.
4. Kataoka K, Nannya Y, Iwata H, et al. Plasma brain natriuretic peptide is associated with hepatic veno-occlusive disease and early mortality after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2010;45(11):1631-1637.
5. Ovchinsky N, Frazier W, Auletta JJ, et al. Consensus report by the Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators and Pediatric Blood and Marrow Transplantation Consortium Joint Working Committees on supportive care guidelines for management of veno-occlusive disease in children and adolescents, Part 3: focus on cardiorespiratory dysfunction, infections, liver dysfunction, and delirium. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018;24(2):207-218.



Defibrotide nella rapida risoluzione di una malattia veno-occlusiva epatica severa post-trapianto aploidentico in un caso di leucemia linfoblastica acuta B Ph1+ precedentemente trattata con inibitori delle tirosin-chinasi (TKIs)

Vincenzo Federico¹, Michelina Dargenio¹, Annarita Messa¹, Nicola Di Renzo¹

¹U.O.C. Ematologia e trapianti di cellule staminali, Ospedale "Vito Fazzi", Lecce

Dati del paziente

Paziente di sesso maschile, 54 anni, impiegato pubblico.

Anamnesi patologica remota, prossima ed esame obiettivo

Nel maggio 2019 dopo trauma accidentale, il paziente ha eseguito esami ematochimici che hanno evidenziato un quadro di leucocitosi (conta leucocitaria 199.170/mm³) e incremento dell'LDH (1172 mg/dl). All'esame obiettivo ematologico il paziente non presentava organomegalie e linfoadenomegalie palpabili.

Esami di laboratorio, indagini strumentali

Il paziente è stato quindi inviato dal medico di medicina generale per visita ematologica urgente presso l'U.O.C. di Ematologia e Trapianti dell'Ospedale "Vito Fazzi" di Lecce dove è stato sottoposto ad esame di aspirato midollare per esame morfologico, citofluorimetrico, di biologia molecolare e di citogenetica.

Conclusioni diagnostiche

Tali esami hanno permesso di porre diagnosi di leucemia linfoblastica acuta Ph1+ con citogenetica 46xy t(9;22)(q31;q34) su 18 metafasi analizzate e trascritto molecolare BCR/ABLp210(b3a2). L'esame citofluorime-

trico del midollo osseo inoltre ha messo in evidenza una seconda piccola popolazione clonale di linfociti maturi (CD5+; CD23+), compatibili con la presenza di malattia linfoproliferativa cronica tipo leucemia linfatica cronica.

Terapia e decorso clinico

- Nel maggio 2019 il paziente è stato avviato a protocollo chemioterapico a base di steroidi, inibitori delle tirosin-chinasi di seconda generazione (dasatinib) e profilassi del sistema nervoso centrale con metotrexato, citarabina e steroide, ottenendo una remissione completa morfologica, citofluorimetrica e molecolare maggiore (risposta molecolare, MR 5.0) su midollo osseo (**Figura 1**).
- Ad agosto 2019 il paziente, dopo episodio di cefalea ingravescente e slivellamento a destra delle prove di Mingazzini I-II, è stato sottoposto a evacuazione di ematoma subdurale cronico nell'emisfero sinistro, con progressivo miglioramento clinico.
- A ottobre 2019 il paziente ha dimostrato un incremento del trascritto BCR/ABLp210(b3a2) all'analisi molecolare quantitativa (MR \leq 3.0) su midollo osseo e quindi per una perdita della risposta molecolare è stato trattato con terapia di seconda linea ponatinib (**Figura 1**). Nel dicembre 2019 per persistenza a

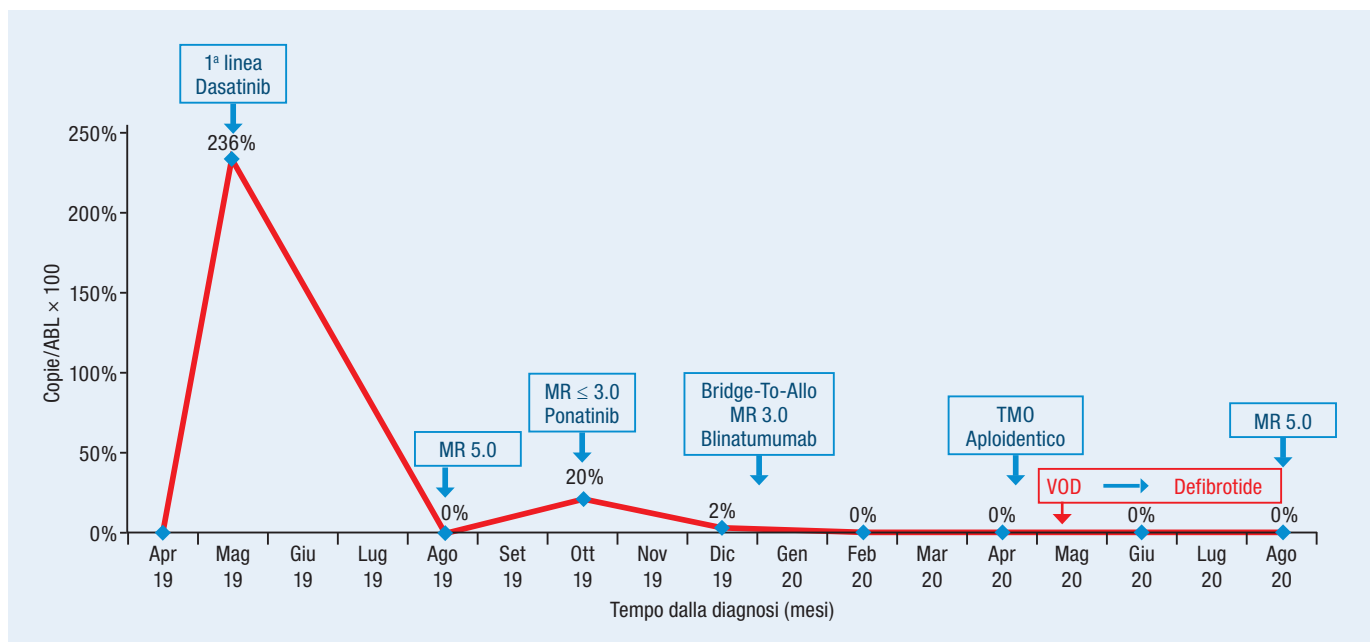


Figura 1. Andamento della malattia minima residua.

MR: risposta molecolare (analisi quantitativa delle copie di BCR/ABL); Bridge-To-Allo: bridge al trapianto allogenico; TMO: trapianto di cellule staminali; VOD: malattia veno-occlusiva epatica.

livello midollare del trascritto BCR/ABLp210(b3a2) (MR 3.0), il paziente ha ricevuto un ciclo di blinatumomab (Anticorpo Bispecific T-cell Engager CD19/CD3) come bridge al trapianto allogenico di cellule staminali periferiche da donatore familiare aploidentico (**Figura 1**).

- In data 07/01/2020 il paziente eseguiva accertamenti ematochimici pre-trapianto. All'esame emocromocitometrico: GB 1980/mm³, N 900/mm³, Hb 9,3 g/dl, PLT 199000/mm³; funzionalità epatica e renale: azotemia 10 mg/dl; creatinina 0,8 mg/dl; bilirubina totale 0,20 mg/dl; bilirubina diretta 0,16 mg/dl; colinesterasi 8010 mU/ml; AST 30 mU/ml; ALT 35 mU/ml; g-GT 39 mU/ml; LDH 200 mU/ml.
- Parametri emocoagulativi: protrombinemia 104%; tempo di protrombina parziale attivata 27,1 sec; INR 0,95; fibrinogeno 301 mg/dl, antitrombina III 110%, D-Dimero 202; aspirato midollare: midollo frustolato, remissione completa morfologica; malattia minima residua valutata con citofluorimetria a 6 fluorocromi: 3×10^{-4} cellule; biologia molecolare quantitativa (studio della malattia minima residua, MMR in QRT-PCR BCR/ABLp210): MR 5.0 (**Figura 1**).
- In data 24/04/2020 il paziente è stato trattato con chemioterapia di condizionamento mieloablattiva, secondo schema TBF (tiotepa, busulfano e fluda-

rabina) e infusione in data 02/05/2020 di $6,8 \times 10^6$ CD34+/kg di peso corporeo del ricevente, di cellule staminali allogeniche da donatore familiare aploidentico, seguita da ciclofosfamida post-trapianto alla dose di 50 mg/kg il giorno +3 e +5, associata a ciclosporina 3 mg/kg dal giorno -1 al giorno +180 e micofenolato mofetile 15 mg/kg dal giorno +1 al giorno +30 come profilassi della malattia del trapianto contro l'ospite (GVHD).

- A partire dal 13/05/2020 (giorno +11) il paziente ha cominciato a manifestare ritenzione idrica, incremento ponderale, incremento della circonferenza addominale e dolore all'ipocondrio destro, con epatomegalia apprezzabile a circa 6 cm dall'arcata costale, associata a comparsa di ittero e lieve falda di ascite. Contestualmente si è osservato un rialzo progressivo dei valori sierici di transaminasi e di bilirubina, con prevalenza della componente diretta, con valori di bilirubina totale fino a 12 mg/dl e di bilirubina diretta fino a 10,5 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 precoce di malattia veno-occlusiva (VOD) epatica severa. La diagnosi è stata confermata dall'ecografia addominale del 14/05/2020:

“Fegato megalico (20 cm) ed a ecostruttura stipata, con piccola focalità iperecogena a Vlls (9,8 mm) compatibile con angioma capillare, colecisti, VBI e VBE nella norma, asse portale di calibro aumentato, valutabile a 17 mm, vene sovraepatiche non dilatate e con normale segnale Doppler”. Per tale ragione, è stata tempestivamente avviata terapia con defibrotide (25 mg/kg/die in 4 somministrazioni) (**Figura 2**).

- In data 14/05/2020 il paziente ha presentato due puntate febbrili e, a seguito del riscontro di un adensamento parenchimale di tipo flogistico alla TC ad alta risoluzione (HRTC) del torace, veniva sottoposto a tampone per SARS-CoV-2, risultato negativo. A seguito di una emocoltura positiva per *Pseudomonas* multiresistente il paziente veniva avviato a trattamento antibiotico con ceftazidima + avibactam associato a fosfomicina (**Figura 2**).
- Nei giorni seguenti il quadro clinico è progressivamente migliorato, con notevole diminuzione della circonferenza addominale, nonché dell'ittero. Contestualmente, si è assistito a una normalizzazione dapprima dei valori sierici di transaminasi, quindi della bilirubinemia. L'ecografia addominale del 27/05/2020 ha evidenziato minima falda ascitica peritoneale e riduzione delle dimensioni del fegato (**Figura 2**).

- In data 04/06/2020 (giorno +32) è stata sospesa la terapia con defibrotide.
- Al giorno +36 (08/06/2020) dal trapianto allogenico aploidentico il paziente non presentava più alcun segno clinico né ecografico di VOD.
- In data 17/08/2020 (giorno +90) il paziente si presenta in assenza di segni di VOD, di GVHD e la rivalutazione di malattia minima residua (MMR) con biologia molecolare quantitativa dimostrava MR 5.0 (**Figura 1**).

Discussione

La diagnosi di VOD severa si basa su criteri clinici, che includono presenza di epatomegalia dolente, ittero, ascite, ritenzione idrica e incremento ponderale. Due distinti gruppi, negli Stati Uniti, hanno proposto dei criteri clinici per la diagnosi di VOD in soggetti sottoposti a trapianto di cellule staminali emopoietiche (TCSE), così da precludere la necessità di una biopsia epatica:^[1]

- 1) *Original Seattle Criteria* - richiedono che nei primi 30 giorni post-TCSE (20 giorni nei *Modified Seattle Criteria*) si verifichino almeno due delle seguenti condizioni:
 - bilirubinemia >2 mg/dl;
 - epatomegalia e dolore al quadrante superiore destro dell'addome;

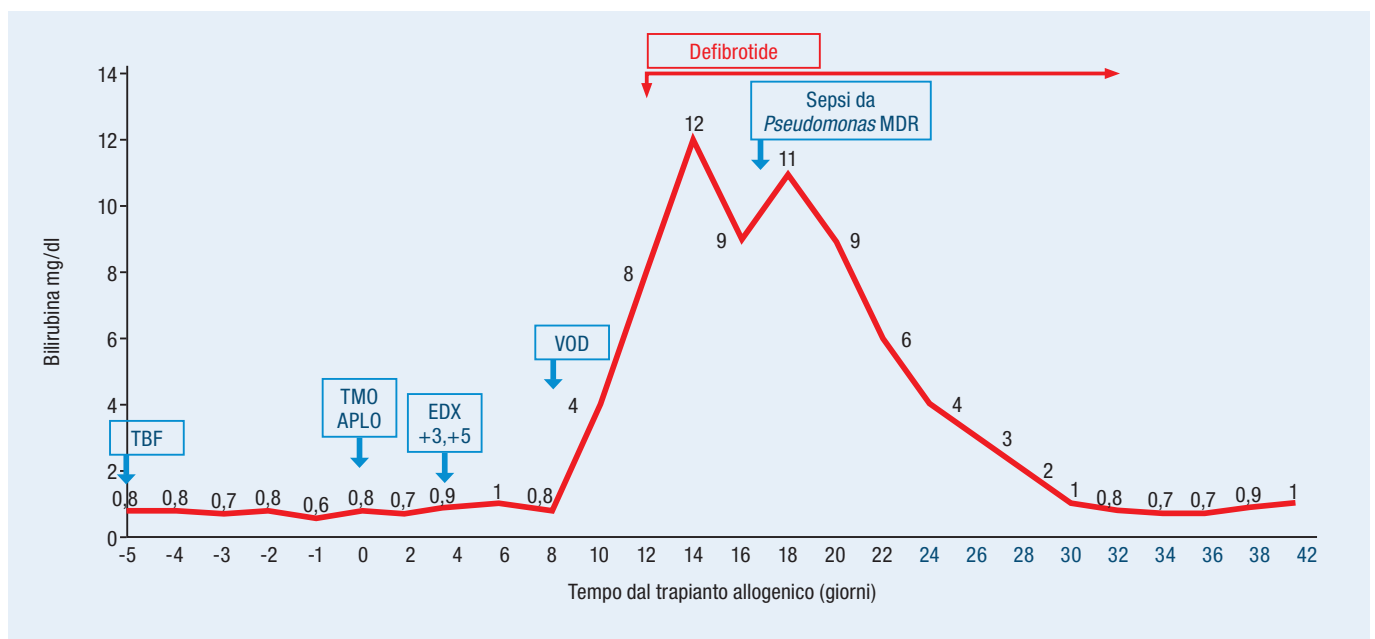


Figura 2. Andamento della bilirubina.

EDX: ciclofosfamide; MDR: multiresistente; TBF: tiotepa, busulfano e fludarabina; TMO APLO: trapianto di cellule staminali da donatore aploidentico; VOD: malattia veno-occlusiva epatica.

- ascite, con o senza ingiustificato incremento ponderale >2% del basale.
- 2) *Baltimore Criteria* - richiedono la presenza di iperbilirubinemia >2 mg/dl entro il ventunesimo giorno post-TCSE, associata ad almeno due delle seguenti condizioni:
- epatomegalia (solitamente dolente);
 - ascite;
 - incremento ponderale >5% del basale.

Circa 2-5 giorni dopo la comparsa dei primi sintomi si assiste infatti a un aumento dei valori di bilirubinemia, nonché della concentrazione sierica dell'aspartato-aminotransferasi (AST) e dell'alanino-aminotransferasi (ALT), che riflettono la fibrosi dei sinusoidi epatici e la necrosi epatocitaria^[2-4]. Tale rapida evoluzione richiede un'accurata attenzione nel ricercare la diagnosi, in quanto un inizio tempestivo della terapia con defibrotide è spesso associato a una evoluzione positiva^[5-7]. Anche molte altre proteine plasmatiche, quali marker endoteliali, citochine o recettori di citochine pro-infiammatorie (TNF- α , IL-8 e il recettore dell'IL-2), si ritrovano in concentrazioni elevate. Risultano, invece, diminuiti i valori dell'antitrombina III e delle piastrine circolanti^[8]. 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 portali. Sfortunatamente, i reperti ultrasonografici molto precoci non aggiungono informazioni, dirimenti per la diagnosi rispetto a quelle già offerte dalla clinica^[8].

La prevenzione della VOD epatica in pazienti candidati a ricevere un regime di condizionamento mieloablativo prevede innanzitutto un'attenta valutazione del rischio individuale: i soggetti a rischio di VOD severa dovrebbero essere sottoposti a un attento monitoraggio clinico e laboratoristico per una diagnosi precoce. Per tali pazienti si dovrebbero preferire regimi di condizionamento a intensità ridotta o che non contengano ciclofosfamide o busulfano. La profilassi farmacologica della VOD con attivatore tissutale del plasminogeno (t-PA), eparina e antitrombina III non ha mostrato alcun beneficio, mentre risultati migliori sono stati ottenuti con l'uso profilattico dell'acido ursodesossicolico^[9].

L'unico farmaco considerato ad oggi realmente efficace nel trattamento della VOD è defibrotide: si tratta di un oligonucleotide con attività antitrombotica, anti-ischemica ed antiinfiammatoria, che si lega all'endotelio vascolare, modula l'attività piastrinica, promuove la fibrinolisi, riduce la produzione e l'attività della protrombina e i livelli circolanti dell'inibitore dell'attivatore del plasminogeno di tipo 1 (PAI-1)^[6]. La terapia ancillare comprende restrizione idrica e diuretici, nonché il mantenimento di un volume intravascolare e una perfusione renale adeguati. In caso di versamenti sierosi concomitanti, possono rendersi necessarie anche paracentesi e toracocentesi. Nei casi più gravi, con insufficienza multiorgano (MOF), inevitabile è il ricorso a emodialisi, emofiltrazione e ventilazione meccanica. Anche la terapia chirurgica con *shunt* porto-sistemico transgiugulare (TIPS) intravenoso, *shunt* chirurgici o persino il trapianto di fegato, possono essere considerati. 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^[8].

Keypoints

- Rapida risoluzione di una VOD severa con utilizzo di defibrotide dopo trapianto allogenico aploidentico in paziente affetto da leucemia linfoblastica acuta B Ph1 trattata con TKIs e blinatumomab.
- Diagnosi tempestiva di VOD severa in paziente ad alto rischio con l'utilizzo dei criteri di Baltimore.
- Decorso favorevole di una VOD severa associata a sepsi da *Pseudomonas* multiresistente.



Bibliografia

1. Corbacioglu S, Carreras E, Ansari M, 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.* 2018;53(2):138-145.
2. Carreras E, Díaz-Beyá M, Rosiñol L, Martínez C, Fernández-Avilés F, Rovira M. The incidence of veno-occlusive disease following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation has diminished and the outcome improved over the last decade. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011;17(11):1713-1720.
3. Fan CQ, Crawford JM. Sinusoidal obstruction syndrome (hepatic veno-occlusive disease). *J Clin Exp Hepatol.* 2014;4(4):332-346.
4. Palomo M, Mir E, Rovira M, Escolar G, Carreras E, Diaz-Ricart M. What is going on between defibrotide and endothelial cells? Snapshots reveal the hot spots of their romance. *Blood.* 2016;127(13):1719-1727.
5. Carmona A, Diaz-Ricart M, Palomo M, et al. Distinct deleterious effects of cyclosporine and tacrolimus and combined tacrolimus-sirolimus on endothelial cells: protective effect of defibrotide. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013;19(10):1439-1445.
6. Richardson PG, Riches ML, Kernan NA, et al. Phase 3 trial of defibrotide for the treatment of severe veno-occlusive disease and multi-organ failure. *Blood.* 2016;127(13):1656-1665.
7. Coppel JA, Richardson PG, Soiffer R, et al. Hepatic veno-occlusive disease following stem cell transplantation: incidence, clinical course, and outcome. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010;16(2):157-168.
8. 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.* 2016;22(3):400-409.
9. Ruutu T, Eriksson B, Remes K, et al; Nordic Bone Marrow Transplantation Group. Ursodeoxycholic acid for the prevention of hepatic complications in allogeneic stem cell transplantation. *Blood.* 2002;100(6):1977-1983.

Diagnosi tempestiva di malattia veno-occlusiva epatica o sindrome da ostruzione dei sinusoidi (VOD/SOS) in un bambino affetto da Sarcoma di Ewing e sottoposto a trapianto autologo di cellule staminali emopoietiche

Katia Perruccio

S.C. di Oncoematologia Pediatrica, Ospedale Santa Maria della Misericordia, Perugia

Dati del paziente

Riportiamo il caso di un bambino di 10 anni, maschio, nato a termine da parto eutocico. Non patologie degne di nota all'anamnesi patologica remota.

Anamnesi patologica prossima

Nel maggio 2017 al piccolo paziente veniva diagnosticato un tumore solido a localizzazione prevalentemente retroperitoneale, con massiva trombosi consensuale della vena cava inferiore, risalente fino all'atrio destro. L'istologia deponeva per una neoplasia mesenchimale solida maligna, costituita da piccole cellule rotonde indifferenziate con nucleo vescicoloso e piccoli nucleoli centrali. Le cellule neoplastiche mostravano il seguente profilo immunohistochimico: PAS+, CD99+, Vimentina+, sinaptofisina+/-, NSE+/-, p53+/-, WT-, miogenina-, AEI-AE3+/-, EMA-, S-100-, desmina-, CD45-, CD117-. L'indagine FISH mostrava la traslocazione del gene EWSR-1, coerente con la diagnosi di sarcoma di Ewing/PNET extraosseo. La stadiazione non mostrava la presenza di ulteriori localizzazioni di malattia. Il bambino veniva arruolato nel protocollo AIEOP/EpSSG RMS 2005 e trattato con 4 cicli IVADO (ifosfamide 3 g/m²/die giorni 1 e 2, vincristina 1,5 mg/m²/die giorni 1, 8 e 15, actinomicina-

D 1,5 mg/m²/die giorno 1, doxorubicina 30 mg/m²/die giorni 1 e 2), e 5 cicli IVE (ifosfamide 3 g/m²/die giorni 1, 2, 3, vincristina 1,5 mg/m²/die giorno 1, etoposide 150 mg/m²/die giorni 1, 2, 3).

La rivalutazione di malattia dopo 3 cicli di chemioterapia mostrava una buona risposta parziale. La chirurgia radicale non sembrava comunque possibile, per cui si decideva di procedere con la radioterapia locale (54 Gy). Inoltre, si decideva di raccogliere cellule staminali autologhe da sangue periferico (CSSP) in previsione di un eventuale trattamento con alte dosi. La rivalutazione eseguita al termine del trattamento chemio- e radioterapico mostrava una sostanziale stazionarietà dei reperti. Risultando ancora impossibile una chirurgia radicale, si decideva di sottoporre il paziente a chemioterapia ad alte dosi seguita da reinfusione di CSSP autologhe crioconservate.

Nel marzo 2018, il bambino veniva sottoposto a regime di condizionamento mieloablativo comprensivo di busulfano 3,2 mg/kg/die giorni 1-4, e melphalan 140 mg/m² giorno 5, seguito dalla reinfusione di CSSP autologhe nella quantità di 8 × 10⁶/kg. L'attecchimento si verificava in undicesima giornata e il bambino proseguiva il suo *follow-up* post-trapianto senza particolari problemi secondari.



A circa 40 giorni dalla reinfusione delle CSSP autologhe, il bambino tornava alla nostra attenzione per la comparsa improvvisa di un importante versamento ascitico.

Esami di laboratorio e indagini strumentali

Gli esami ematochimici mostravano: GB 3600/mm³, N 49%, L 27%, M 16%, Eo 6%, Hb 10,6 g/dl, piastrine 83.000/mm³; bilirubina 1,26 mg/dl, bilirubina diretta

0,46 mg/dl, ipertransaminasemia di grado lieve (**Figura 1A e Figura 1B**). Quadro emostatico: PT 14,9 sec (9,8-14,3), INR 1,31 (0,8-1,2), Ratio 1,05 (0,8-1,2), D-dimero >6700 ng/ml (range di normalità 0-500 ng/ml), Anti-trombina III 76% (range di normalità 80%-100%). Il resto degli esami era nella norma. All'esame obiettivo si evidenziava un incremento ponderale >5%, addome globoso per versamento ascitico, assenza di epatomegalia

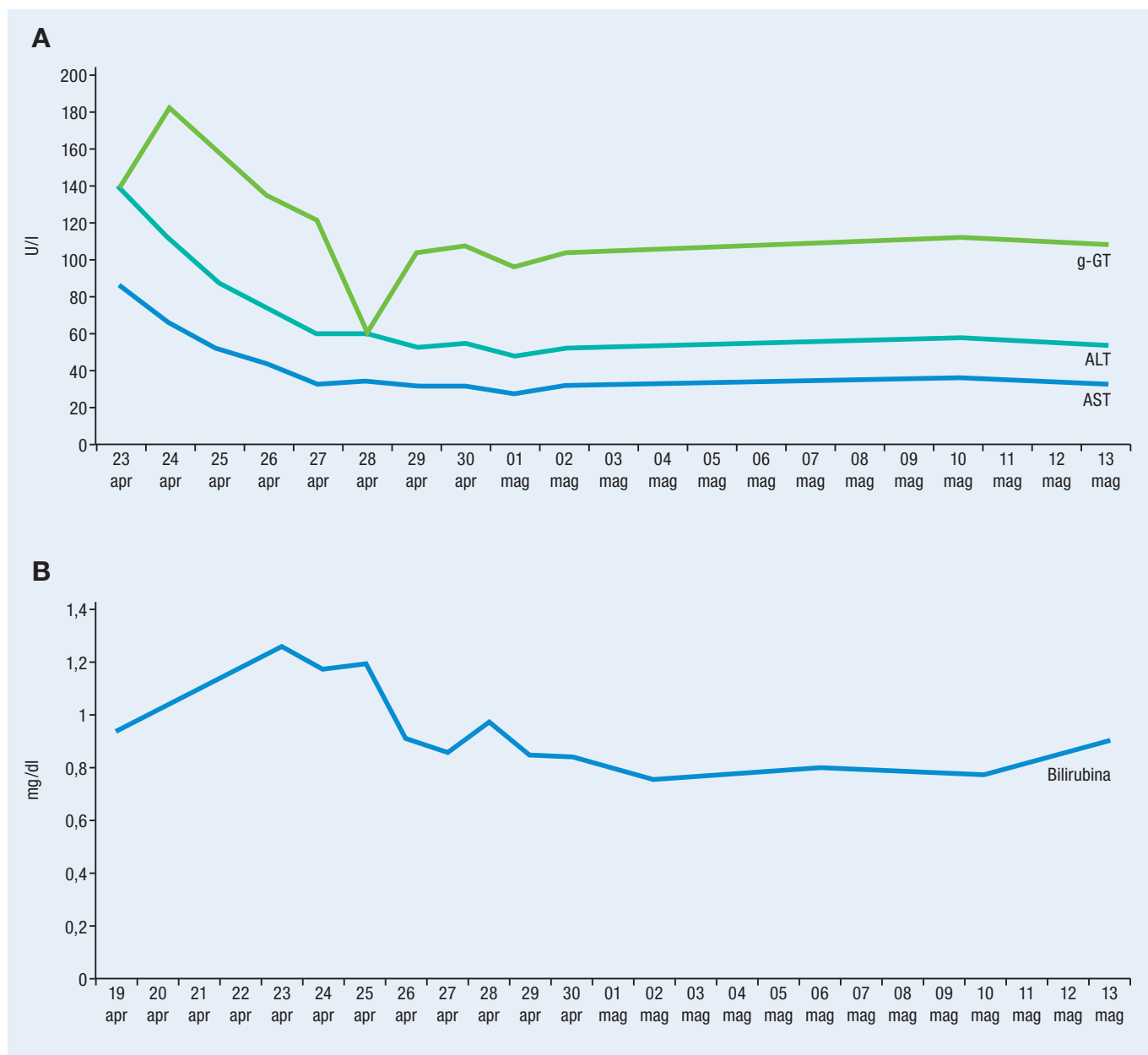


Figura 1. Esami ematochimici. (A) Andamento nel tempo delle transaminasi (AST, ALT e gamma-GT). Al momento della diagnosi di VOD/SOS, il bambino mostrava ipertransaminasemia. Già dopo una settimana di trattamento con defibrotide si osservava una pressoché completa normalizzazione dei valori di tutte le transaminasi. (B) Andamento nel tempo della bilirubina. Al momento della diagnosi di VOS/SOS, il paziente mostrava un lieve incremento della bilirubinemia. Dopo 2-3 giorni dall'inizio del trattamento con defibrotide, si documentava una normalizzazione dei valori di bilirubina plasmatica.

dolente. L'ecografia addominale non mostrava né lesioni epatiche né alle vie biliari, ma evidenziava versamento ascitico massivo. L'eco-doppler portale mostrava asse spleno-porto mesenterico di normale calibro con flusso epatopeto di velocità ridotta (10 cm/sec) e vene sovraepatiche pervie, assottigliate, con flusso bifasico.

Conclusioni diagnostiche

In base ai fattori di rischio del paziente e in base ai nuovi criteri della *European Society for Bone Marrow Transplantation* (EBMT), veniva posta diagnosi di malattia veno occlusiva epatica/sindrome da ostruzione dei sinusoidi (VOD/SOS) severa. I fattori di rischio sono: chemioterapia con busulfano e actinomomicina-D; radioterapia sull'addome. Il paziente mostrava incremento ponderale, ascite, alterazioni dell'assetto coagulativo. La bilirubina non aveva valori >2 mg/dl, ma l'iperbilirubinemia è assente nella maggior parte delle forme di VOD pediatrica.

Terapia e decorso clinico

Veniva prontamente impostata terapia con defibrotide 25 mg/kg/die, che il bambino proseguiva senza interruzioni per 21 giorni consecutivi in assenza di effetti collaterali. La terapia ha inoltre previsto l'infusione di plasma, vitamina K e antitrombina III per la correzione delle alterazioni del quadro emostatico. Nei giorni successivi all'inizio della terapia specifica, si assisteva a un rapido miglioramento sia clinico sia laboratoristico e strumentale. Il paziente veniva quindi avviato ad asportazione

chirurgica del residuo di malattia nel luglio 2018. Attualmente è in remissione completa, a un follow-up di quasi 3 anni dalla diagnosi.

Discussione

La malattia VOD/SOS è stata finora diagnosticata in accordo con i criteri di Seattle o di Baltimora rivisitati. I criteri di Seattle richiedono almeno 2 dei 3 seguenti segni entro i primi 20 giorni dal trapianto: 1) bilirubina >2 mg/dl, 2) epatomegalia o dolore a livello del quadrante addominale superiore destro, e 3) incremento >2% del peso corporeo. I criteri di Baltimora richiedono la presenza di iperbilirubinemia entro i primi 21 giorni dal trapianto di cellule staminali emopoietiche (TCSE) e la presenza di almeno 2 dei seguenti 3 segni: 1) epatomegalia dolente, 2) presenza di ascite e 3) incremento >5% del peso corporeo. Questi criteri sono stati utilizzati per definire sia la diagnosi sia il *grading* della VOD/SOS in pazienti adulti e pediatrici. Tuttavia, soprattutto nel paziente pediatrico, la VOD/SOS presenta degli aspetti peculiari rispetto alla popolazione adulta, come il *timing* di insorgenza più tardivo e le caratteristiche cliniche. Per questo motivo, sia i criteri diagnostici sia di *grading* della VOD/SOS sono stati rivisitati in una *consensus* della EBMT (**Box 1** e **Tabella 1**). Anche i fattori di rischio appaiono diversi a seconda dell'età (**Tabella 2**). Riconoscere tempestivamente sia i fattori di rischio sia i segni e i sintomi consente di intraprendere rapidamente il trattamento, migliorando significativamente l'*outcome*.

Box 1. Criteri EBMT diagnostici di VOD/SOS nei bambini. Adattata da Corbacioglu S et al. 2018

- Nessun limite di tempo per quanto riguarda l'insorgenza della VOD/SOS
- La presenza di due o più dei seguenti criteri:^a
 - Trombocitopenia da consumo refrattaria alla trasfusione non altrimenti spiegata^b
 - Incremento >5% del peso corporeo rispetto al valore basale oppure incremento del peso corporeo per 3 giorni consecutivi, non responsivo alla terapia diuretica
 - Epatomegalia (meglio se confermata dall'*imaging*)^c superiore al valore al basale
 - Ascite (meglio se confermata dall'*imaging*)^c superiore al valore al basale
 - Incremento della bilirubina per 3 giorni consecutivi o bilirubina ≥ 2 mg/dl in 72 h

^acon l'esclusione di altre diagnosi differenziali; ^b ≥ 1 unità piastriniche adeguate al peso del paziente/giorno secondo le linee guida istituzionali;

^csuggerimento: *imaging* (ultrasuoni, tomografia computerizzata, risonanza magnetica) immediatamente prima del trapianto di cellule ematopoietiche per determinare i valori basali di epatomegalia e ascite.

EBMT, *European Society for Bone and Marrow Transplantation*; SOS, sindrome da ostruzione dei sinusoidi; VOD, malattia veno-occlusiva.



Tabella 1. Criteri EBMT per il grading della severità di VOD/SOS sospetta nei bambini^a. Adattata da Corbacioglu S, et al. 2018.

CTCAE	Lieve 1	Moderata 2	Severa 3	Molto severa MOD/MOF 4
Test di funzionalità epatica ^b (AST, ALT, GLDH)	≤2 x v.n.	>2 e ≤5 x v.n.		>5
Trombocitopenia persistente ^b	<3 giorni	3-7 giorni		>7 giorni
Bilirubina (mg/dl) ^{b,c}		<2		≥2
Bilirubina (μmol/l)		<34		≥34
Ascite ^b	Minima	Moderata	Necessità di paracentesi (drenaggio esterno)	
Bilirubina, cinetica				Raddoppia in 48 ore
Coagulazione	Normale	Normale	Coagulazione compromessa	Coagulazione compromessa con necessità di fattori di coagulazione sostitutivi
Funzione renale GFR (ml/min)	89-60	59-30	29-15	<15 (insufficienza renale)
Funzione polmonare (ossigeno)	<2 l/min	>2 l/min	Ventilazione polmonare invasiva (inclusa CPAP)	
SNC	Normale	Normale	Normale	Deficit cognitivo di nuova insorgenza

AST, aspartato aminotransferasi; ALT, alanina aminotransferasi; CPAP, pressione positiva continua delle vie aeree; CTCAE, Criteri Comuni di Terminologia per gli Eventi Avversi; EBMT, *European Society for Bone and Marrow Transplantation*; GFR, velocità di filtrazione glomerulare; GLDH, glutammato deidrogenasi; MOD, disfunzione multiorgano; MOF, insufficienza multiorgano; SNC=sistema nervoso centrale; SOS, sindrome da ostruzione dei sinusoidi; VOD, malattia veno-occlusiva; v.n.=valori normali

^aSe il paziente soddisfa i criteri di differenti categorie dovrebbe essere classificato nella categoria più severa. Inoltre, la cinetica dell'evoluzione dei sintomi entro le 48 ore predice una malattia severa.

^bla presenza di ≥2 criteri porta alla classificazione CTCAE 4 (VOD/SOS molto severa). ^cescludendo iperbilirubinemia preesistente dovuta a malattia primaria.

Tabella 2. Fattori di rischio per la VOD/SOS. Adattata da Mohty M, et al. 2015

Fattori di rischio correlati al trapianto:	
<ul style="list-style-type: none"> • Allo-TCSE > auto-TCSE • Donatore aploidentico • Regime di condizionamento con BU • Inoculo non T-depletato 	<ul style="list-style-type: none"> • Donatore non-correlato (MUD) • Regime di condizionamento mieloablativo • Regime di condizionamento con TBI • Secondo TCSE
Fattori di rischio correlati al paziente e alla malattia di base:	
<ul style="list-style-type: none"> • Maggiore età > più giovani (nei pazienti adulti) • Karnofsky score <90% • Malattia avanzata (oltre la 2^a RC o recidiva) • Deficit di ATIII, t-PA, e resistenza alla proteina C attivata 	<ul style="list-style-type: none"> • Donne in trattamento con noretisterone • Polimorfismi genetici (GSTM1, GSTMT1, eparanasi) • Sindrome metabolica • Talassemia
Fattori di rischio epatici:	
<ul style="list-style-type: none"> • Transaminasi >2,5 v.n. • Cirrosi • Fibrosi epatica • Irradiazione epatica • Utilizzo di farmaci epatotossici 	<ul style="list-style-type: none"> • Bilirubina sierica >1,5 v.n. • Epatite virale attiva • Precedente utilizzo di gemtuzumab ozogamicin • Sovraccarico marziale
Fattori di rischio pediatrici:	
<ul style="list-style-type: none"> • Linfocitopenia emofagocitica, adrenoleucodistrofia, osteopetrosi • Età (<1-2 anni) • Leucemia mielo-monocitica cronica giovanile 	<ul style="list-style-type: none"> • TCSE autologo in paziente con neuroblastoma • Basso peso corporeo

ATIII, antitrombina III; BU, busulfano; CR, risposta completa; MUD, donatore non consanguineo; SOS, sindrome da ostruzione dei sinusoidi; TBI, *total body irradiation*; TCSE, trapianto di cellule staminali emopoietiche; VOD, malattia veno-occlusiva.

Key points

- Viene descritto un paziente pediatrico oncologico non ematologico. In ambito pediatrico la chemioterapia ad alte dosi seguita dal *rescue* di cellule staminali autologhe è una procedura frequentemente applicata nel trattamento dei tumori solidi maligni, come i sarcomi di Ewing o Ewing-*like*, i neuroblastomi, i tumori a cellule germinali. Spesso questi pazienti hanno ricevuto nel corso di trattamenti precedenti farmaci epatotossici come actinomomicina-D (il regime di condizionamento prevede l'utilizzo del busulfano) e possono aver ricevuto radioterapia sull'addome (a seconda della localizzazione del tumore), come nel caso del nostro paziente.
- L'insorgenza della VOD/SOS severa si è verificata dopo >20 giorni dal TCSE (37 giorni); i valori della bilirubina e delle transaminasi non erano aumentati in modo rilevante e non si è osservata refrattarietà alla trasfusione di piastrine. I sintomi preponderanti sono stati: ascite, incremento ponderale >5% e alterazioni dell'assetto coagulativo.
- L'insieme di questi elementi, in base ai nuovi criteri EBMT, hanno consentito di porre diagnosi di VOD/SOS di grado severo. L'inizio tempestivo della terapia con defibrotide prima che il quadro evolvesse in una forma molto severa ha permesso una rapida e definitiva risoluzione del quadro clinico.

Bibliografia

- Cefalo MG, Maurizi P, Arlotta A, et al. Hepatic Venous Occlusive Disease: A Chemotherapy-Related Toxicity in Children With Malignancies. *Paediatr Drugs*. 2010;12(5):277-284.
- Corbacioglu S, Carreras E, Ansari M, 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*. 2018;53(2):138-145.
- Horn B, Reiss U, Matthay K, et al. Venous occlusive disease of the liver in children with solid tumors undergoing autologous hematopoietic progenitor cell transplantation: a high incidence in patients with neuroblastoma. *Bone Marrow Transplant*. 2002;29:409-415.
- Mohty M, Malard F, Abecassis 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*. 2015;50(6):781-789.
- Qureshi A, Marshall L, Lancaster D. Defibrotide in the prevention and treatment of veno-occlusive disease in autologous and allogeneic stem cell transplantation in children. *Pediatr Blood Cancer*. 2008; 50(4):831-832.
- Cesaro S, Mauro M, Settin G, et al. PAI-1 and protein C as early markers of veno-occlusive disease in patients treated for Wilms tumor. *Pediatric Blood Cancer*. 2019;66:e27695.
- Corbacioglu S, Cesaro S, Faraci M, et al. Defibrotide for prophylaxis of hepatic veno-occlusive disease in paediatric haematopoietic stem-cell transplantation: an open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;379:1301-1309.

Contiene Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto

Defitelio® ▼ 80 mg/mL concentrato per soluzione per infusione (Defibrotide)

Medicinale sottoposto a monitoraggio aggiuntivo.

Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza.

Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta.

Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità.

PREZZO: € 10.430,00

CLASSIFICAZIONE AI FINI DELLA RIMBORSABILITÀ:

Confezione: "80 mg/ml concentrato per soluzione per infusione"
uso endovenoso - flaconcino (vetro) 2,5 ml - 10 flaconcini.

AIC N. 043066012/E

Classe di rimborsabilità: C

CLASSIFICAZIONE AI FINI DELLA FORNITURA: Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile (OSP).

