

Current **Therapeutics**

Anno XXII, N. 3, Aprile 2019



**L'ESPERIENZA CLINICA
PER UNA DIAGNOSI TEMPESTIVA
DI sVOD IN ETÀ PEDIATRICA**



Springer Healthcare Communications

Redazione

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

Produzione

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



Via Decembrio, 28
20137 Milano

www.springerhealthcare.it

© 2019 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 agosto 2019 da Geca Industrie Grafiche s.r.l. – San Giuliano Milanese (MI)

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 dell'Editore. L'Editore 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 dell'Editore: nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto di questa pubblicazione, l'Editore non sarà ritenuto responsabile di ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché di eventuali errori, omissioni o inesattezze nella stessa.

Questa pubblicazione riflette i punti di vista e le esperienze degli Autori che si sono assunti la responsabilità di quanto riportato nei loro testi e non riflette necessariamente quelli di Springer Healthcare Italia S.r.l.

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

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

Questa pubblicazione è stata realizzata grazie al contributo non condizionato di *Jazz Pharmaceuticals*



L'esperienza clinica per una diagnosi tempestiva di sVOD in età pediatrica

Indice

Prefazione

Malattia veno-occlusiva epatica in età pediatrica

2

Caso clinico 1

La sindrome da ostruzione sinusoidale/malattia veno-occlusiva dopo condizionamento con busulfano e trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche: diagnosi e trattamento in un paziente affetto da neuroblastoma

6

Caso clinico 2

Descrizione di un caso di sindrome veno-occlusiva epatica (VOD) severa in paziente sottoposto a trapianto di cellule staminali midollari per linfoistiocitosi emofagocitica familiare (HLH) ad esito fatale

12

Caso clinico 3

Un caso di sVOD pediatrica rivisto alla luce dei criteri pediatrici EBMT

16



Prefazione

Malattia veno-occlusiva epatica in età pediatrica

Roberto Carta, Franco Locatelli

Dipartimento di Oncoematologia e Terapia Cellulare e Genica, IRCCS, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma.

La **malattia veno-occlusiva epatica (VOD)** o **sindrome da ostruzione sinusoidale (SOS)** rappresenta una complicanza, talvolta severa o addirittura mortale, che si sviluppa principalmente in pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali emopoietiche. È classificata tra le malattie endoteliali sistemiche, insieme alla microangiopatia associata al trapianto, alla sindrome da aumentata permeabilità capillare e alla sindrome uremico-emolitica^[1]. Più recenti correnti di pensiero ipotizzano un danno endoteliale anche nell'ambito della fisiopatologia della malattia del trapianto contro l'ospite acuta (*Graft versus Host Disease*, GvHD).

Epidemiologia e fattori di rischio

La VOD si sviluppa più frequentemente nei bambini rispetto agli adulti, con un'incidenza riportata essere, rispettivamente del 22-30% vs 10%^[2].

Sono stati identificati numerosi fattori di rischio che possono essere distinti in fattori correlati al trattamento, fattori individuali e fattori legati a condizioni epatiche. I fattori trattamento-correlati comprendono: a) terapie impiegate prima, durante e dopo il trapianto (ad esempio, gli anticorpi monoclonali coniugati con inibitori della calcineamicina – gemtuzumab ozogamicina e inotuzumab ozogamicina); b) regimi di condizionamento associati a rilevante tossicità endoteliale, quali quelli basati sull'impiego di busulfano ad alte dosi, o sulla combinazione busulfano/ciclofosfamide o busulfano/melfalan, alte dosi di irradiazione totale corporea (≥ 12 Gray); c) l'uso di inibitori della calcineurina per la prevenzione della GvHD. L'incidenza di VOD è risultata maggiore nei soggetti sottoposti a trapianto allogenico rispetto a quello autologo e un ulteriore fattore di rischio è rappresentato dall'aver ricevuto

un precedente trapianto allogenico. Sono stati riportati casi di VOD anche in bambini affetti da tumore di Wilms, rhabdomyosarcoma e neoplasie cerebrali sottoposti a chemioterapia convenzionale comprendente l'actinomomicina D. I fattori individuali comprendono: a) età < 2 anni e il basso peso, caratterizzati da una maggiore vulnerabilità epatica dovuta allo stato di immaturità; b) sesso femminile; c) diagnosi di alcune patologie quali l'osteopetrosi, le sindromi emofagocitiche (infoistocitosi emofagocitica familiare, sindrome di Griscelli, ecc.), la talassemia con elevato sovraccarico marziale, la drepanocitosi, il neuroblastoma ad alto rischio trattato con chemioterapia ad alte dosi e trapianto autologo preceduto da condizionamento con busulfano/melfalan.

I fattori legati a condizioni epatiche includono: a) malattia epatica attiva (epatite, cirrosi); b) sovraccarico di ferro; c) esposizione a fattori epatotossici (farmaci o una precedente radioterapia addominale)^[3].

Presentazione clinica, diagnosi e prognosi

La presentazione clinica della VOD ha uno spettro ampio che spazia da forme lievi a forme molto gravi con insufficienza multiorgano.

Mediamente la VOD è stata riportata manifestarsi al giorno +12 dal trapianto sia nei bambini che negli adulti. La diagnosi è prevalentemente di tipo clinico e si basa sull'impiego di criteri specifici. I criteri di Seattle del 1984, successivamente modificati nel 1993, prevedono la comparsa, entro il giorno +20 dal trapianto, di almeno due tra le seguenti condizioni: iperbilirubinemia > 2 mg/dL, epatomegalia o dolore nel quadrante superiore destro dell'addome e improvviso incremento ponderale $> 5\%$ del basale^[4,5]. I criteri di Baltimora del 1987 indica-

no come limite temporale il giorno +21 dal trapianto e pongono l'iperbilirubinemia come *conditio sine qua non*, associata ad almeno due tra i seguenti criteri: epatomegalia, ascite e improvviso incremento ponderale $\geq 5\%$ del basale^[6]. Tuttavia, il miglioramento delle conoscenze sulla VOD ha fatto emergere delle rilevanti differenze in termini di presentazione clinica tra l'età pediatrica e quella adulta. È stato, infatti, osservato che le forme tardive di VOD (>g+30), rappresentano il 15-20% dei casi pediatrici, mentre sono significativamente più rare in età adulta. Inoltre, le forme anitteriche di VOD, rare negli adulti, sono state riscontrate con maggiore frequenza nei bambini (incidenza di circa il 30%). Infine, l'iperbilirubinemia nel bambino è talora preesistente e dovuta alla patologia primitiva, oppure si manifesta tardivamente e generalmente caratterizza le forme severe di VOD. Tutto ciò ha condotto a una formulazione di nuovi criteri diagnostici e di gravità della VOD (vedi Tabelle 1 e 2)^[1]. Questi criteri, formulati dal Gruppo Europeo di Trapianto Emopoietico (*European Blood and Marrow Transplantation Group*, EBMT), si connotano per le seguenti novità: annullano il limite temporale per la diagnosi delle forme tardive di VOD, pongono l'iperbilirubinemia come criterio non obbligatorio, introducono la trombocitopenia refrattaria alle trasfusioni come criterio precoce e sensibile di VOD, identificano in modo più accurato l'eventuale incremento ponderale e la presenza di epatomegalia e/o ascite tramite ripetute valutazioni cliniche (peso e circonferenza addominale) ed esami strumentali (ecografia, TC, RMN). Nello specifico, l'indagine strumentale da preferire in prima battuta è l'ecografia, per la sua praticità e possibilità di essere eseguita anche al letto del paziente, la non esposizione a radiazioni e l'assenza di necessità di sedazione, pur con il limite della dipendenza dall'operatore. Tuttavia, si è osservato che alcuni parametri ecografici quali l'indice di resistenza dell'arteria epatica, la velocità del flusso venoso portale, l'incremento dell'ecogenicità peri-portale e l'ispessimento delle pareti della colecisti non sembrano aumentare significativamente la specificità diagnostica. L'inversione del flusso portale sembrerebbe un parametro tardivo da impiegare più per la valutazione della gravità della VOD, piuttosto che come criterio diagnostico; inoltre, l'assenza di flusso epatopeto non rappresenta un criterio di esclusione della VOD, potendo questo mancare anche nelle forme più gravi.

Per la definizione della gravità della VOD si è fatto riferimento per lungo tempo ai criteri proposti da Nelson Chao che distinguono forme lievi, moderate e severe di VOD in base ai valori di bilirubinemia, funzionalità epatica e renale, peso corporeo e rapidità di evoluzione del quadro clinico. I nuovi criteri di gravità proposti dal gruppo EBMT includono anche condizioni non contemplate nei precedenti, quali la trombocitopenia refrattaria alla correzione con supporto trasfusionale, la valutazione della funzionalità polmonare e del sistema nervoso centrale (vedi Tabella 2). Le forme gravi di VOD [incidenza del 2% nei pazienti trapiantati^[7]] sono generalmente caratterizzate dalla presenza di ipertransaminasemia marcata, trombocitopenia refrattaria persistente ≥ 7 giorni nonostante un intervento terapeutico precoce, valori di bilirubinemia ≥ 2 mg/dL, presenza di ascite con necessità di paracentesi e, nelle forme molto gravi, un'alterata funzionalità renale e/o polmonare e/o la presenza di encefalopatia nel contesto di una disfunzione multi-organo fino ad uno stato di insufficienza multi-organo (connotata da tasso di mortalità $>80\%$).

Tabella 1. Criteri diagnostici della VOD epatica in età pediatrica formulati dal Gruppo Europeo di Trapianto Emopoietico (EBMT)

Nessun limite temporale per l'esordio di VOD

- Presenza di due o più dei seguenti^a:
- Consumo piastrinico inatteso e trombocitopenia refrattaria alle trasfusioni di piastrine^b
- Incremento ponderale, non spiegato da altre cause, confermato in tre giorni consecutivi, nonostante l'uso di diuretici oppure incremento ponderale $>5\%$ del valore basale
- Presenza di epatomegalia^c (meglio se confermata con esami strumentali) o incremento rispetto alla condizione basale
- Presenza di ascite^c (meglio se confermata con esami strumentali) o incremento rispetto alla condizione basale
- Incremento della bilirubina rispetto al valore basale per tre giorni consecutivi o bilirubina ≥ 2 mg/dL entro 72 ore

a: Con esclusione di altre possibili diagnosi differenziali;

b: ≥ 1 trasfusione al giorno di volume di concentrato piastrinico calcolato sul peso (Kg) del paziente;

c: È consigliato eseguire esami strumentali (ecografia, TC o RM) immediatamente prima del trapianto, al fine di stabilire la condizione basale sia in termini di epatomegalia che di ascite.

**Tabella 2. Criteri di gravità della VOD epatica in età pediatrica formulati dal Gruppo Europeo di Trapianto Emopoietico (EBMT)^a**

CTCAE	Lieve 1	Moderato 2	Grave 3	Molto grave MOD/MOF 4
Funzionalità epatica ^b (ALT, AST, GLDH)	≤2xnormale	>2 e ≤5xnormale		>5
Trombocitopenia refrattaria 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)	
Cinetica della bilirubina	Raddoppio dei valori entro 48 ore			
Coagulazione	Normale	Normale	Alterata coagulazione	Alterata coagulazione con necessità di apporto di fattori della coagulazione
Funzione renale GFR (mL/min)	89-60	59-30	29-15	<15 (insufficienza renale)
Funzionalità polmonare (necessità di O ₂)	<2 L/min	> 2 L/min	Ventilazione polmonare invasiva (compresa CPAP)	
Sistema nervoso centrale	Normale	Normale	Normale	Alterazioni cognitive di nuova insorgenza

ALT=alanina aminotransferasi; AST=aspartato aminotransferasi; CPAP=pressione positiva continua delle vie aeree; CTCAE=criteri comuni di terminologia per gli eventi avversi; GFR=tasso di filtrazione glomerulare; GLDH=glutammato deidrogenasi; MOD/MOF=disfunzione multiorgano/insufficienza multiorgano.

^a Qualora il paziente soddisfi i criteri in diverse categorie dovrà essere classificato nella categoria a maggior rischio;

^b La presenza ≥2 di tali criteri permette l'incremento a CTCAE di grado 4 (SOS/VOD molto grave);

^c Con esclusione di iperbilirubinemia preesistente dovuta alla patologia primitiva.

Trattamento

Il trattamento della VOD in età pediatrica, così come nell'adulto, prevede l'impiego di una terapia farmacologica con defibrotide associata a misure di supporto e, poiché si tratta di una condizione patologica potenzialmente mortale, è necessario intraprendere il trattamento quanto più precocemente possibile. Defibrotide è un polideossiribonucleotide a singolo filamento dotato di proprietà anti-trombotiche, anti-infiammatorie e anti-ischemiche e capace di esercitare un effetto protettivo sull'endotelio dei piccoli vasi. Per la sua efficacia, il composto è stato approvato nell'ottobre 2013 dall'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) per il trattamento delle forme severe di VOD in adulti e bambini di età superiore ad un mese di vita, sottoposti a trapianto e nel marzo 2016; è stato autorizzato dalla Food

and Drug Administration (FDA) per il trattamento della VOD

severa con compromissione d'organo in bambini e adulti sottoposti a trapianto.

Defibrotide viene correntemente impiegato ad un dosaggio di 25 mg/kg/die suddivisi in 4 somministrazioni giornaliere, in quanto dosi più elevate sono state associate ad una maggiore tossicità^[9]. Il trattamento con defibrotide nella popolazione pediatrica è stato associato ad una maggiore sopravvivenza rispetto alla popolazione adulta ed è stato osservato un esito tanto più favorevole quanto più precocemente è stata intrapresa la terapia^[9,10]. Il defibrotide si è rivelato complessivamente ben tollerato nella popolazione pediatrica; i principali effetti collaterali riscontrati sono stati fenomeni emorragici e ipotensione. Le misure di supporto adottate nel trattamento della VOD comprendo-

no un attento bilancio della somministrazione e fuoriuscita dei liquidi, l'eventuale impiego di diuretici, le trasfusioni di concentrati piastrinici e plasma fresco congelato, la correzione di eventuali alterazioni elettrolitiche, l'ossigenoterapia in caso di alterata funzionalità polmonare ed eventuale paracentesi in caso di ascite severa. È largamente raccomandato, inoltre, nei pazienti a rischio di sviluppare la complicanza, adottare delle misure preventive al fine di ridurre il più possibile la probabilità d'insorgenza di quadri di VOD come il monitoraggio dei livelli ematici di busulfano, l'iperfrazionamento della dose di irradiazione totale corporea e la riduzione dell'alloreattività mediante tecniche di linfodeplezione. L'acido ursodesossicolico sembrerebbe efficace nel ridurre la tossicità epatica, l'incidenza di VOD e la mortalità non correlata a recidiva.

I casi clinici descritti in questo volume rappresentano un utile strumento per contestualizzare le informazioni sopra riportate rispetto a quanto si conosce in termini di determinismo fisiopatologico della VOD e delle sue possibilità di trattamento. Coloro che avranno il piacere di leggere questi contributi su *case report*, certamente, raffineranno il proprio bagaglio diagnostico per consentire una più appropriata definizione diagnostica di questa complicanza e per ottimizzarne il trattamento.

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* 2017;1-8.

2. Cesaro S, Pillon M, Talenti E *et al.* A prospective survey on incidence, risk factors and therapy of hepatic veno-occlusive disease in children after hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica* 2005;90(10).

3. 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;50:781-9.

4. McDonald GB, Sharma P, Matthews DE *et al.* Venocclusive disease of the liver after bone marrow transplantation: diagnosis, incidence, and predisposing factors. *Hepatology* 1984;4(1):116-22.

5. McDonald GB, Hinds MS, Fisher LD *et al.* Veno-occlusive disease of the liver and multiorgan failure after bone marrow transplantation: a cohort study of 355 patients. *Ann Intern Med* 118(4):255-67.

6. Jones RJ, Lee KS, Beschoner WE *et al.* Venoocclusive disease of the liver following bone marrow transplantation. *Transplantation* 44(6):778-83.

7. 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* 25(2):313-20.

8. Richardson PG, Soiffer RJ, Antin JH, Uno H, Jin Z, Kurtzberg J *et al.* Defibrotide for the Treatment of Severe Hepatic Veno-Occlusive Disease and Multiorgan Failure after Stem Cell Transplantation: A Multicenter, Randomized, Dose-Finding Trial. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010.

9. Corbacioglu S, Carreras E, Mohty M, Pagliuca A, Boelens JJ, Damaj G *et al.* Defibrotide for the Treatment of Hepatic Veno-Occlusive Disease: Final Results From the International Compassionate-Use Program. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016.

10. Kernan N, Grupp S, Smith A *et al.* Final results from a defibrotide treatment-IND study for patients with hepatic veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome. *Br J Haematol.* 181(6):816-27.



La sindrome da ostruzione sinusoidale/malattia veno-occlusiva dopo condizionamento con busulfano e trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche: diagnosi e trattamento in un paziente affetto da neuroblastoma

Mariacristina Menconi⁽¹⁾, Alessandro Di Gangi⁽²⁾

⁽¹⁾ *Dipartimento Materno Infantile, U.O. Oncoematologia Pediatrica con Trapianto di Cellule Staminali, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana.*

⁽²⁾ *Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, sezione di Pediatria, Università di Pisa*

Corrispondenza: mc.menconi@gmail.com

Introduzione

La sindrome da ostruzione sinusoidale o malattia veno-occlusiva (SOS/VOD) è una disfunzione endoteliale sistemica, a prevalente estrinsecazione epatica, che rappresenta una complicanza rara ma potenzialmente fatale del trapianto di cellule staminali ematopoietiche (TCSE). Sebbene sia più frequente nel trapianto da donatore allogenico, essa si può riscontrare anche nel corso di TCSE autologo, soprattutto se presenti alcuni fattori di rischio. In questo ambito, l'incidenza di SOS/VOD sembra essere particolarmente alta nei pazienti pediatrici affetti da neuroblastoma sottoposti a condizionamento con busulfano. Un recente studio ha ricercato i possibili fattori di rischio associati allo sviluppo di SOS/VOD in questa popolazione^[1]. Tra i 75 pazienti pediatrici affetti da neuroblastoma, 23 bambini (31%) hanno sviluppato SOS/VOD a seguito di TCSE autologo con condizionamento con busulfano, con un'insorgenza mediana al giorno +19 dall'infusione (intervallo 14-27)^[1]. La mortalità SOS/VOD-correlata nella popolazione era del 4%^[1]. Si noti come alcuni casi di SOS/VOD abbiano avuto un esordio tardivo oltre il giorno +20 dall'infusione. Questo aspetto è

stato enfatizzato dai più recenti criteri, proposti dalla società europea per il trapianto di midollo osseo (EBMT), per i pazienti pediatrici^[2]. Dall'analisi multivariata, sono risultati fattori di rischio per lo sviluppo di SOS/VOD un'età inferiore ai 6/7 anni (OR=1.7 95% CI: 1.16-2.56, p=0.012) ed un attecchimento precoce dei neutrofilii (OR=1.4 95% CI: 1.08-2.14, p=0.041)^[1]. In questo studio, la farmacocinetica del busulfano non è risultata associata ad un incremento nel rischio di SOS/VOD^[1]. Tuttavia, questo è un punto estremamente discusso e molti centri pediatrici utilizzano il monitoraggio del farmaco, anche nel caso di utilizzo della formulazione endovena, soprattutto nei bambini più piccoli. Una recente evidenza identifica la concentrazione massima del busulfano come il miglior predittore di sviluppo di SOS/VOD nel paziente pediatrico^[3]. Si noti come, in questo studio, anche un peso <9 kg e un'età <3 anni siano stati identificati come fattori di rischio indipendenti per SOS/VOD^[3]. Ad ogni modo, una volta posta la diagnosi di SOS/VOD severa, è fondamentale intraprendere precocemente una terapia di supporto, così come una terapia specifica con defibrotide (DF).

Presentazione del paziente

Un bambino di 3 anni giunge alla nostra attenzione per il riscontro di una massa addominale associata a febbre. L'ecografia, eseguita presso il pronto soccorso, evidenzia una grossolana neoformazione solida delle dimensioni di 6 x 3,5 cm, dall'aspetto policistico e con micro-calcificazioni, occupante la loggia renale destra e determinante idronefrosi di terzo grado a destra.

Agli esami ematochimici emerge un quadro anemico (Hb 10 g/dL), accompagnato da aumento della VES (120 mm/h) e dell'enzima neuron-specifico (229 mg/mL), mentre l'esame delle urine evidenzia un aumento di acido vanilmandelico (14,85 mg/24h) e omovanillico (26,8 mg/24h). Nel sospetto di neuroblastoma, si esegue una TC addome e torace con mezzo di contrasto che conferma la presenza di una massa di 5x10x12 cm passante per il piano mesorenale destro e la biforcazione iliaca destra. La massa comprime anche la vena cava inferiore. La successiva biopsia della lesione conferma la diagnosi di neuroblastoma poco differenziato, mentre l'analisi genomica rileva l'assenza di amplificazione MYCN e delezione 1p36. L'analisi del cariotipo mette in evidenza anomalie cromosomiche strutturali con alterazioni numeriche. Lo studio del midollo, attraverso biopsia osteo-midollare, mostra infiltrazione di neuroblasti. La scintigrafia con MIBG dimostra una marcata captazione a livello della massa in sede retroperitoneale, accompagnata da iper-accumulo di tracciante a livello del rachide dorso-lombare, del sacro, del bacino, dell'epifisi prossimale del femore bilateralmente e della tibia sinistra, definendoli come compatibili con la presenza di malattia osteo-midollare.

In considerazione dei criteri di inclusione per il neuroblastoma secondo il protocollo SIOPEN HR-NBL 1 (bambini di almeno 1 anno di età che presentano o malattia in stadio 4 secondo INSS o stadio INSS 2-3 con amplificazione di MYCN), il paziente viene identificato come ad "alto rischio" e incluso, previa acquisizione del consenso informato, all'interno dello stesso. Il paziente viene sottoposto a cicli di chemioterapia secondo schema COJEC e 4 cicli TVD e, nel mese successivo all'ultimo ciclo TVD, si somministra ciclofosfamide ed etoposide ad intento mobilizzante, per la raccolta delle cellule staminali ematopoietiche da sangue periferico. Segue quindi l'intervento di asportazione in blocco della massa neoplastica, che coinvolge anche il tratto compreso della vena cava inferiore. Circa due mesi dopo l'intervento chirurgico viene eseguita megaterapia con busulfano IV (150 mg/m²/die, dal giorno -7 al giorno

-3) e melphalan (140 mg/m² il giorno -2) ed infusione delle cellule staminali ematopoietiche autologhe da sangue periferico precedentemente raccolte. Vengono infuse 12,7 x 10⁶ CD34+/kg e l'attecchimento di neutrofilii e piastrine (il primo dei tre giorni consecutivi, in cui i valori sono rispettivamente >500 /mm³ per i neutrofilii e >50.000/mm³ per le piastrine) viene raggiunto, rispettivamente, il giorno +17 e +25. ALT e AST tendono ad aumentare nei giorni successivi alla somministrazione di Busulfano, con picco al giorno -2 di 130 U/L e 90 U/L rispettivamente. Successivamente, l'andamento è stato in progressiva riduzione.

La terapia profilattica e di supporto prevede la somministrazione di ciprofloxacina (150 mg per due volte al die), fluconazolo (90 mg al die), aciclovir (150 mg per tre volte al die), omeprazolo (20 mg al die), allopurinolo (150 mg per due volte al die) e idratazione, in accordo con le linee guida istituzionali. Viene scelto di intraprendere terapia profilattica con clonazepam dal giorno -8 al giorno +3, per il rischio di convulsioni associato all'uso di busulfano. In giornata +8, a causa dell'insorgenza di febbre (>38.5 °C) e aumento degli indici di flogosi, si eseguono emocolture e si intraprende terapia antibiotica empirica con ceftazidime 100 mg/kg/die, amikacina 20 mg/kg/die e teicoplanina 10 mg/kg/die. Le emocolture risultano negative, pertanto, la terapia antibiotica empirica viene protratta fino al giorno dell'attecchimento dei neutrofilii. Dal giorno +14 la bilirubina mostra una lieve tendenza all'aumento, ma rimane all'interno dei limiti della norma e, in particolare, al di sotto di 1 mg/dL. Gli indici di flogosi tendono progressivamente a normalizzarsi.

In giornata +17 si documenta un lieve aumento delle AST e delle ALT. In giornata +18 si assiste ad un incremento del peso corporeo associato ad epatomegalia dolente. A livello laboratoristico si evidenzia AST 97 U/L, ALT 54 U/L, GGT 28 U/L, ALP 147 U/L, LDH 237 U/L con bilirubina totale 0,39 mg/dL. In corso di attecchimento piastrinico, in giorno +17, si evidenzia un'improvvisa piastrinopenia con necessità di intraprendere terapia di supporto trasfusionale. Anche il profilo coagulativo appare alterato con INR 1,54; attività protrombinica 47% e antitrombina 76%. Le ricerche virologiche, volte ad escludere un'epatite di origine infettiva, risultano nella norma. L'ecografia dell'addome, effettuata contestualmente, mostra abbondante versamento endoperitoneale in regione pelvica e nelle docce parietocoliche; fegato iperecogeno e di dimensioni aumentate; albero portale nella norma con vene sovraepatiche, visualizzabili anche se di calibro leggermente ridot-



to. Il giorno successivo il paziente appare più sofferente, con peggioramento dell'obiettività addominale e spiccato aumento di peso (da 15,3 kg il giorno +16 a 16,1 kg il giorno +19). Persistono le alterazioni laboratoristiche, con ulteriore aumento della bilirubina totale (0,68 mg/dL). Visto l'incremento ponderale >2% rispetto al basale e la presenza di epatomegalia dolente, con riscontro ecografico di ascite, insorti prima del giorno +20 post-TCSE, si pone diagnosi di SOS/VOD secondo i criteri di Seattle.

Trattamento e decorso

In giornata +19 si intraprende terapia specifica con defibrotide (DF) 6,25 mg/kg quattro volte al giorno, terapia di supporto con diuretici e trasfusione di concentrati piastrinici. Nei giorni successivi, si assiste ad un progressivo, seppur modesto, incremento degli indici di citolisi (Fig. 1) con plateau tra i giorni +18 e +21 e successiva riduzione progressiva. La bilirubina (Fig. 2) continua ad aumentare fino al giorno +22 con picco di 0,87 mg/dL. La bilirubina

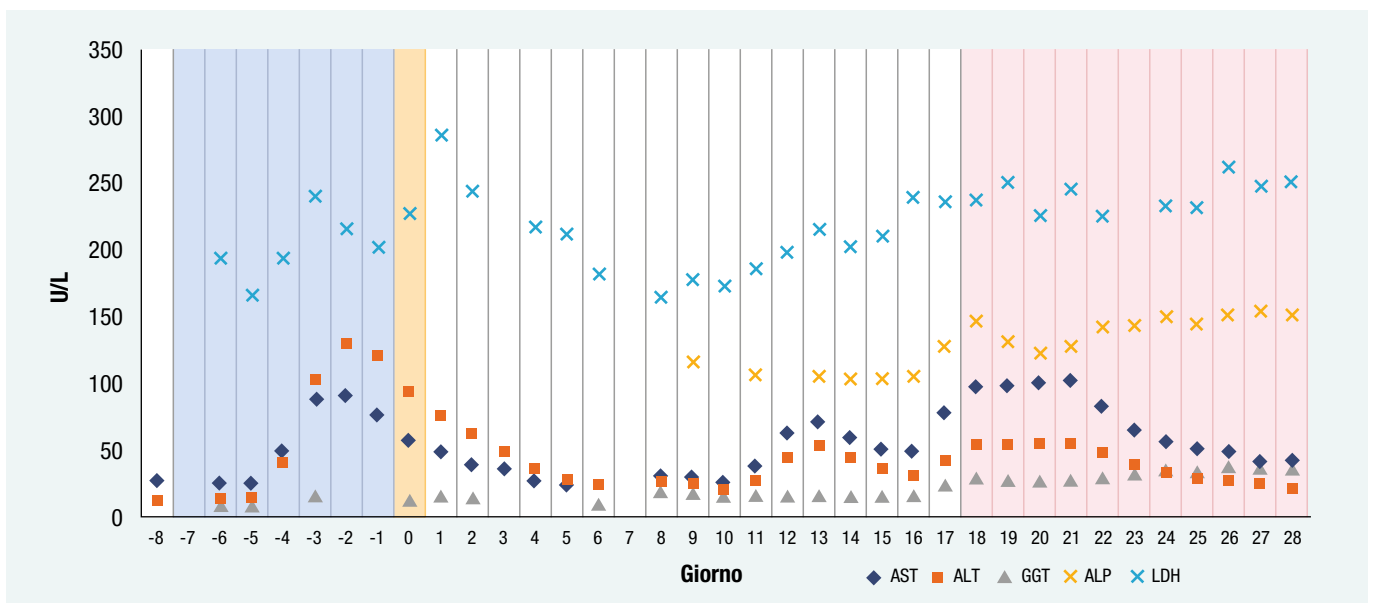


Figura 1. Indici di citolisi e colestatica epatica. In blu viene indicato il periodo di condizionamento, in giallo il giorno dell'infusione ed in rosso il periodo di insorgenza della SOS/VOD. Gli indici di colestatica non hanno subito importanti variazioni per tutto il periodo trapiantologico.

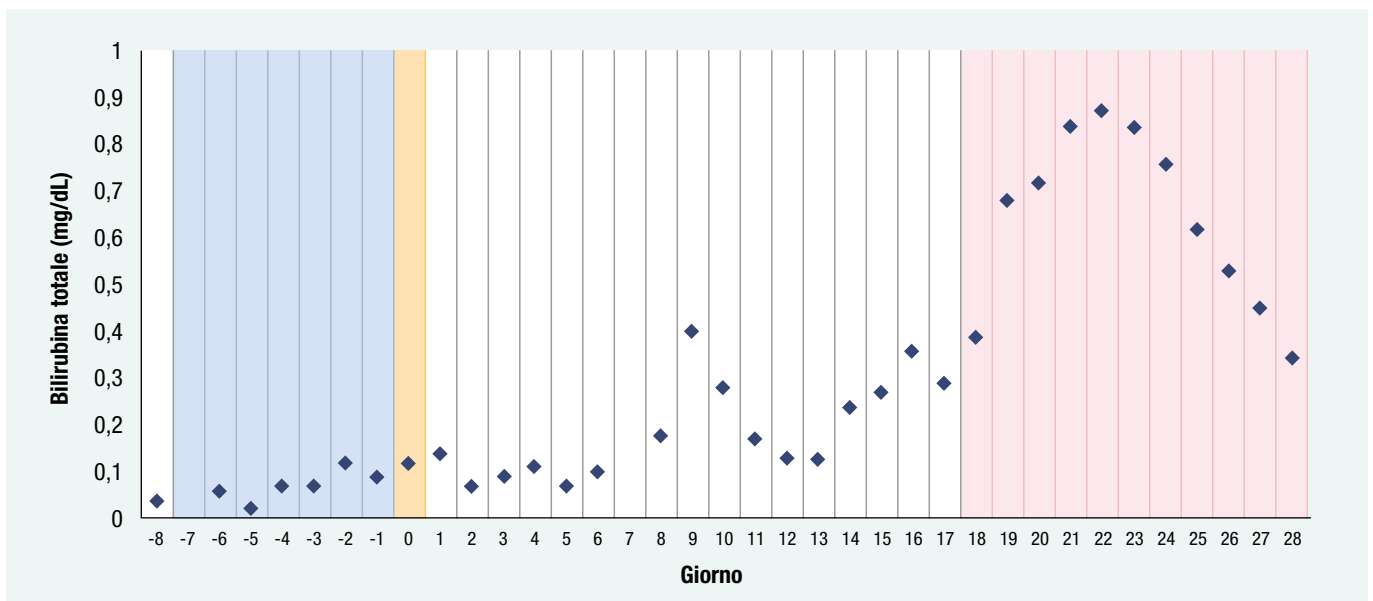


Figura 2. Andamento della bilirubina totale. In blu viene indicato il periodo di condizionamento, in giallo il giorno dell'infusione ed in rosso il periodo di insorgenza della SOS/VOD.

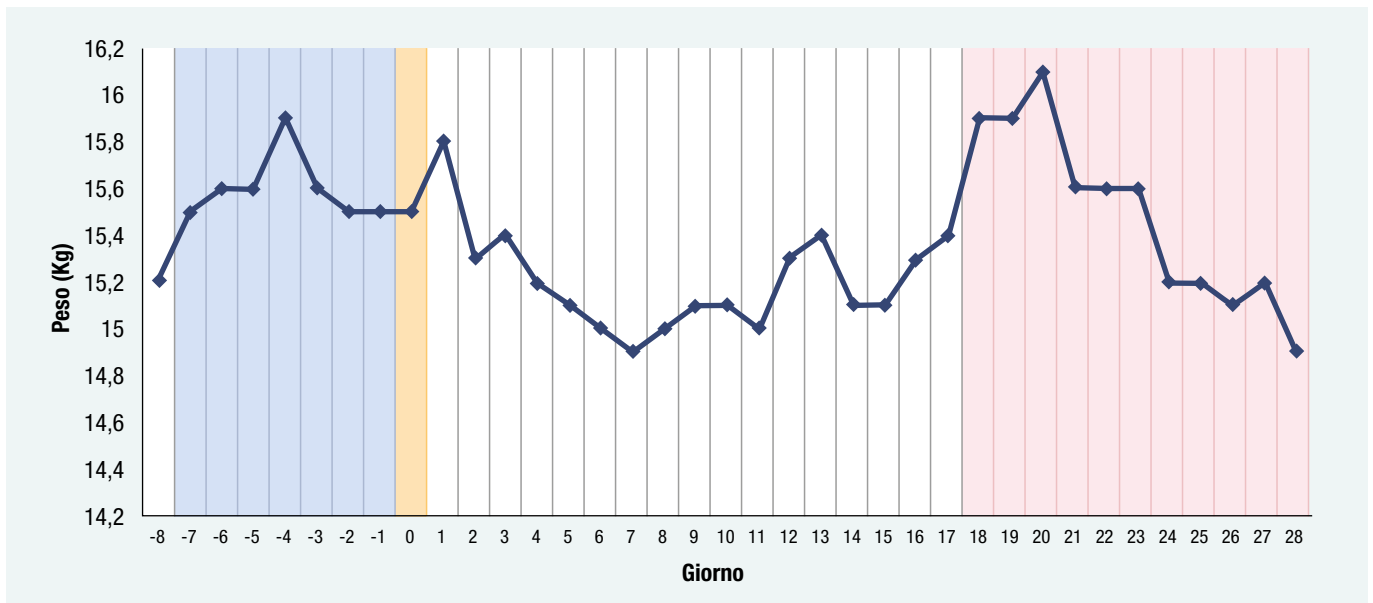


Figura 3. Peso nel periodo del TCSE autologo. In blu viene indicato il periodo di condizionamento, in giallo il giorno dell'infusione e in rosso il periodo di insorgenza della SOS/VOD.

dunque, pur mantenendosi entro i limiti di norma, raggiunge valori più di due volte maggiori rispetto a quelli basali. Dal giorno +22, si assiste ad una progressiva diminuzione della stessa. Il peso (Fig. 3) raggiunge anch'esso il picco il giorno +21, per poi diminuire nei giorni successivi fino a rientrare nell'intervallo basale. Dal giorno +22 le condizioni cliniche del paziente migliorano notevolmente, con progressiva scomparsa dell'ascite e risoluzione del dolore addominale. Il giorno +28 il quadro clinico è nettamente migliorato e, al controllo ecografico, si evidenzia una netta riduzione del versamento endoperitoneale, fegato di dimensioni aumentate ed ecostruttura iperecogena con vascolarizzazione regolare. Si è continuata la terapia con DF, nonostante la risoluzione del quadro, fino al raggiungimento dei 21 giorni totali di trattamento. Ai controlli effettuati, nel corso dei cicli terapeutici successivi, non si evidenziano segni di SOS/VOD o altre disfunzioni endoteliali. A causa della recidiva della patologia, il paziente esegue ulteriori cicli di chemioterapia e, successivamente, TCSE allogenico da donatore familiare aploidentico, circa 1 anno e mezzo dopo il TCSE autologo. Nonostante l'intenso percorso terapeutico, il paziente va incontro ad exitus a causa della progressione della patologia di base.

Discussione e conclusioni

La diagnosi di SOS/VOD presenta numerose insidie, dal momento che non esiste un marcatore specifico della

patologia. La presentazione classica nell'adulto prevede iperbilirubinemia (>2 mg/dL) con ittero, epatomegalia dolente e ascite^[4]. A tal proposito si noti, come accennato in precedenza, che la presentazione anitterica della SOS/VOD nel paziente pediatrico non è infrequente^[5]. Inoltre, l'iperbilirubinemia può manifestarsi solo tardivamente^[2]. Al contrario, la diminuzione di piastrine è un segno precoce di SOS/VOD nella popolazione pediatrica, motivo per cui è entrata, in modo rigoroso, tra i criteri diagnostici nella recente classificazione^[2], come riportato in Tabella 1. L'andamento delle transaminasi non risulta essere un criterio diagnostico, ma è invece incluso, nella valutazione della severità, dai criteri EBMT pediatrici^[2]. Nell'ambito del TCSE, i fattori che possono portare ad un aumento delle transaminasi sono molteplici; non da ultimo, figura proprio il regime di condizionamento contenente busulfano, tanto che alcuni autori hanno identificato dei pattern di elevazione delle transaminasi proprio nei pazienti sottoposti a TCSE autologo per neuroblastoma, nonostante i regimi di condizionamento utilizzati fossero diversi da quelli in uso oggi^[6]. Sebbene sia avvenuto durante il periodo di condizionamento e non nel periodo successivo, l'elevazione dei valori di AST e ALT, nella fase precedente al TCSE autologo, è probabilmente da mettere in relazione all'uso di questo farmaco. Per quanto riguarda le possibili diagnosi differenziali, nel caso proposto, queste includono: epatiti virali, infezioni e sepsi, aspergillosi,

Criteria EBMT 2017 pediatrici

Nessuna limitazione temporale

Presenza di almeno due tra:*

- Trombocitopenia refrattaria a trasfusioni e non altrimenti spiegata
- Aumento di peso >5% rispetto al basale o aumento di peso non altrimenti chiarito per tre giorni consecutivi, nonostante l'uso di diuretici
- Epatomegalia**
- Ascite
- Aumento della bilirubina rispetto al basale per tre giorni consecutivi, o >2mg/dL in 72 ore

Tabella 1. Criteri per SOS/VOD nel paziente pediatrico. *Bisogna escludere le altre diagnosi differenziali. **Meglio se valutate con metodiche di imaging e in relazione ad un valore basale. Adattato da 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 Feb;53(2):138-145.

EBV e CMV, ma anche un esordio di colecistite o colestasi. Molte di queste diagnosi sono state escluse grazie agli esami di laboratorio (infettivologici negativi, non aumento degli indici di colestasi), altre grazie alla clinica. Escluse le altre diagnosi differenziali, la diagnosi di SOS/VOD severa è stata posta in accordo con i criteri di Seattle, secondo quanto espresso nel protocollo HR NBL1. L'applicazione retrospettiva dei più recenti criteri EBMT pediatrici^[2] ne dà conferma.

La severità nella SOS/VOD, valutata retrospettivamente in accordo con i criteri di Seattle, mostrerebbe un quadro moderato. Tuttavia, questi criteri non sono pienamente applicabili alla popolazione pediatrica e, vista la presenza delle alterazioni a carico del sistema coagulativo, essa dovrebbe essere classificata più correttamente come forma severa, alla luce del sistema di *grading*^[2] proposto dall'EBMT per pazienti pediatrici. L'andamento della SOS/VOD è imprevedibile. In generale, si può affermare che le forme lievi tendono ad una risoluzione spontanea – in un discreto numero di casi – mentre le forme severe, in assenza di un trattamento specifico, hanno un esito infausto sul paziente sottoposto a TCSE. Tuttavia, considerato che la valutazione della severità è sostanzialmente retrospettiva e non vi sono strumenti efficaci per predire la stessa, la decisione sulla condotta terapeutica, dal momento della comparsa dei sintomi, deve essere presa in tempi rapidi.

La terapia di supporto nella SOS/VOD prevede, in prima istanza, il controllo del bilancio idro-elettrolitico e il supporto trasfusionale. Nonostante in molti pazienti i livelli di AT III siano bassi, la somministrazione di AT III non è indicata nel trattamento della patologia. L'uso di anticoagulanti deve essere valutato in relazione al rischio di sanguinamento del paziente, ma il beneficio è dubbio e, ad ogni modo, è da evitare ove possibile nel paziente cui si somministra terapia specifica. Nel caso presentato, il decorso della SOS/VOD è stato ben controllato dal precoce inizio della terapia specifica con DF. Il DF è un farmaco composto da una miscela di oligonucleotidi dalle proprietà antitrombotiche. Sebbene la sua azione specifica non sia del tutto chiarita, esso sembra svolgere un effetto pleiotropico a livello endoteliale, diminuendo l'infiammazione e il danno endoteliale. L'inizio tempestivo del DF diminuisce notevolmente la mortalità associata a SOS/VOD, ed un ritardo di 2 giorni nell'inizio della terapia peggiora notevolmente gli esiti^[7]. La considerazione sul costo "soprattutto negli adulti" risulta fuori ambito del caso presentato. Il trattamento, approvato dagli enti regolatori, prevede una terapia di almeno 21 giorni. Nel caso della nostra istituzione, viste le peculiarità dello sviluppo della SOS/VOD nel paziente pediatrico e l'inesistenza di un marcatore specifico che fornisca informazioni sul risultato della terapia con DF, si segue sempre un ciclo della durata minima di 21 giorni.

In conclusione, pur essendo una complicanza rara, bisogna mantenere un alto indice di sospetto per SOS/VOD in tutti i contesti trapiantologici, incluso il TCSE autologo, specialmente per i pazienti che presentano fattori di rischio pre-trapiantologici o trapiantologici. In presenza del sospetto clinico, è necessario porre in essere tutte le misure diagnostiche atte ad investigare le possibili diagnosi differenziali e a confermare il sospetto diagnostico. Una volta effettuata la diagnosi, è necessario intraprendere prontamente la terapia di supporto e non ritardare la terapia specifica con defibrotide, in quanto non è possibile predire a priori l'andamento della patologia.

Bibliografia

1. Schechter T, Perez-Albuerno E, Lin Tiffany F et al. Veno-occlusive disease after high-dose busulfan-melphalan in neuroblastoma. *Bone Marrow Transplant* 2018. doi: 10.1038/s41409-018-0298-y.
2. 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 Euro-

- pean society for blood and marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2018 Feb;53(2):138-45.
3. Philippe M, Neely M, Rushing T *et al.* Maximal concentration of intravenous busulfan as a determinant of veno-occlusive disease: a pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis in 293 hematopoietic stem cell transplanted children. *Bone Marrow Transplant* 2019; 54(3):448-457
 4. 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 Jul; 51(7):906-912.
 5. Myers Kasiani C, Dandoy C, El-Bietar J *et al.* Veno-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 Feb;21(2):379-81.
 6. Guinan Eva C, Kalish Leslie A, Berry Winter S *et al.* A novel pattern of transaminase elevation associated with autologous transplant for neuroblastoma. *Pediatr. Transplant* 2006;10:669-676.
 7. Richardson Paul G, Smith Angela R, Triplett Brandon M *et al.* Earlier defibrotide initiation post-diagnosis of veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome improves Day +100 survival following haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2017 Jul; 178(1):112-118.



Descrizione di un caso di sindrome veno-occlusiva epatica (VOD) severa in paziente sottoposto a trapianto di cellule staminali midollari per linfoistiocitosi emofagocitica familiare (HLH) ad esito fatale

Mimmo Ripaldi⁽¹⁾, Francesco Paolo Tambaro⁽¹⁾,
Maria Rosaria D'Amico⁽¹⁾, Raffaele Savarese⁽¹⁾,
Giuseppina De Simone⁽¹⁾, Fiorenza De Gregorio⁽²⁾

⁽¹⁾ Dipartimento di Oncologia Pediatrica, UOC Trapianto di Midollo Osseo, AORN Santobono Pausilipon, Napoli

⁽²⁾ UOC Ematologia, Policlinico dell'Università Federico II, Napoli

Corrispondenza: mimmo.ripaldi@tin.it

Introduzione

La linfoistiocitosi emofagocitica familiare (HLH familiare) è una patologia genetica ereditaria molto rara, di tipo autosomico recessiva, caratterizzata da un quadro clinico di mesi o anni di apparente benessere e di improvvisa attivazione delle cellule monocitiche-macrofagiche, in seguito ad un evento scatenante – di solito, una infezione virale spesso del tipo mononucleosi infettiva like. La possibilità di spegnimento dell'evento e l'arresto della fase acuta della malattia sono possibili mediante terapia immunosoppressiva importante, anche ricorrendo all'uso di farmaci chemioterapici (Vepesid). Attualmente, l'uso di anticorpi monoclonali, che bloccano le citochine pro-infiammatorie, ha offerto una nuova arma per il controllo della malattia. La certezza di riattivazioni successive – ognuna sempre più difficilmente domabile, con una mortalità pari al 100% in assenza di un trapianto di cellule staminali ematopoietiche^[1] – ha indotto a considerare quest'ultimo l'unica arma possibile per la cura definitiva della malattia, anche se questa opzione è gravata dalla mortalità. I dati pubblicati dalla comunità scientifica italiana, in ambito pediatrico, riportano una OS del 71% e una EFS del 60%^[2]. La TRM, in questa patologia, è del 24%, mentre

la VOD rappresenta una componente importante nel determinare questi risultati.

Descrizione del caso clinico

Il paziente di sesso maschile, di anni 14, proveniente da altra struttura, viene ricoverato presso il nostro Dipartimento in condizioni critiche per febbre elevata, scarsamente responsiva a terapia antipiretica, epatosplenomegalia, citopenia, iperferritinemia, ipertransaminasemia ed emofagocitosi midollare. Posta la diagnosi clinica di linfoistiocitosi emofagocitica familiare, confermata con lo studio genetico (HLH, sottotipo 2), il paziente è stato trattato secondo protocollo HLH 2004^[3]. Documentata la remissione clinica, ha iniziato la terapia di mantenimento. Confermata la necessità del trapianto di midollo osseo, in seguito ad un colloquio informativo sulla malattia e le sue complicanze, il paziente è stato ricoverato presso la nostra struttura per sottoporsi a trapianto di midollo osseo allogenico da donatore familiare HLA compatibile, non omogruppo (Donatore 0 Rh positivo; Ricevente A Rh positivo). Il paziente è stato condizionato con il programma terapeutico costituito da

busulfano, secondo peso, per 4 giorni e fludarabina 40 mg/m², per 4 giorni. La profilassi anticomiziale è stata effettuata con carbamazepina al dosaggio 10 mg/kg/die, iniziata 24 ore prima della dose di busulfano, e terminata durante l'ultimo giorno di busulfano per tossicità (profonda sonnolenza con movimenti coreici). La sintomatologia è regredita in 72 ore.

La profilassi per VOD è stata effettuata con eparina a 100 U/kg in i.c., dal giorno -7 al giorno +21, e acido ursodesossicolico a 10 mg/kg. L'immunosoppressione è stata praticata con ciclosporina per ev e poi per os al dosaggio rispettivamente di 3 mg/kg e 4 mg/kg, e short course di MTX al giorno +1, +3, +6. Il trapianto è stato eseguito con l'infusione di cellule nucleate totali (CNT) pari a 3,48 x 10,8/kg. L'aplasia è durata 20 giorni (neutrofili >500 mcl), mentre le piastrine non hanno mai raggiunto, in maniera spontanea, un valore >20.000/mcl. Il controllo del chimerismo ha confermato che, in giornata +25, le cellule midollari del donatore erano al 100%. In giornata +19 il paziente ha presentato febbre, per cui ha iniziato terapia antibiotica endovena (amikacina, ceftazidime). La febbre è regredita in quattro giorni, senza l'isolamento di alcun patogeno.

Dal giorno +21 il ragazzo ha manifestato un incremento del peso >8%, con lieve ascite, epatomegalia dolente e modico aumento della bilirubina (1,9 mg/dL). Nello stesso giorno, è stato eseguito un'eco addome che ha mostrato ascite, riduzione del volume delle sopraepatiche senza comunque presentare inversione del flusso della vena porta, né presenza di canalizzazione della vena ombelicale. Sono state attuate misure preventive per un sospetto di VOD: riduzione dei liquidi, aumento della furosemide, dopamina i.c. al dosaggio di 3 gamma/kg/min. Nello stesso giorno, si è determinato un improvviso e progressivo rialzo delle transaminasi e della creatinina, configurandosi, nell'arco di tempo di 24 ore, un quadro di insufficienza epatica acuta con contrazione della diuresi per circa 12h (sindrome epatorenale). Le transaminasi hanno manifestato un progressivo incremento, con valori massimi di AST 4660 UI/L e ALT 6069 UI/L, raggiunti in giornata +23; colinesterasi 4296 mg/dL; ammoniemia 248 mg/dL; creatininemia 2,09 mg/dL. In giornata +22, consultato il nefrologo, si decide di modificare la terapia in atto e si prescrive furosemide 100 mg in bolo, dopo infusione di albumina 0,5 g/kg, con aggiustamento posologico – per insufficienza

renale – della terapia antibiotica e farmacologica in atto, e riduzione dei liquidi infusi. Clinicamente, il paziente si presentava torpido ma risvegliabile, con ascite in incremento e modesto versamento pleurico a destra.

Persistendo i criteri diagnostici di Malattia Veno Occlusiva (VOD), in giornata +26, dopo aver acquisito il consenso dei genitori, arruolato nel protocollo DF 2010-1, si instaurava terapia con defibrotide 25 mg/kg/die (6,25 mg/kg dose infusa in due ore e praticata quattro volte al dì), per contrastare il quadro di danno sinusoidale e la microangiopatia diffusa^[4].

Sono state, inoltre, avviate indagini molecolari virologiche, per escludere la presenza di epatite virale (epatite A-B-C, Adenovirus-, Citomegalovirus-, HV6-EBV), poi risultate nella norma. Ad un iniziale miglioramento delle condizioni laboratoristiche, con riduzione degli enzimi di lisi (transaminasi) e incremento degli enzimi di sintesi (colesterolo, colinesterasi – persistendo però iperbilirubinemia), non è corrisposto un parallelo miglioramento clinico. In giornata +28, il paziente presentava anuria con ulteriore incremento dei valori della creatinina (2,86 mg/dL), ipotensione arteriosa (80/40 mmHg) ed ascite ingravescente. Su disposizione del consulente nefrologo si riduceva l'idratazione, si sospendeva la furosemide e si applicava una paracentesi evacuativa (che ha permesso lo svuotamento di circa 3500 mL di liquido nelle 24 ore) e si ricontrollavano la creatininemia e gli elettroliti ogni 6 ore.

In giornata + 29, con RM si è reso evidente anche un edema al volto e agli arti, con una ritenzione di circa 2200 mL. Nella stessa giornata, vista la persistenza dell'anuria, anche dopo somministrazione di furosemide a 3 mg/kg in bolo, il paziente ha iniziato sedute di emodialisi. Mentre il quadro epatico ha mostrato un miglioramento con graduale e continua riduzione delle transaminasi (ALT: 130, AST: 86), della bilirubinemia totale (BT 7,6 → 4,6 mg/dL, prevalentemente diretta), dell'LDH (2000 → 1400 UI/L) e dell'ascite (valutata tramite ecografia, a circa 500 mL, in giornata +35), il quadro renale è rimasto immutato.

Dal punto di vista renale, persisteva insufficienza d'organo con creatininemia di 3,57 mg/dL e con un quadro ecografico di "aumentata ecogenicità di entrambi i reni", soprattutto il destro, con ispessimento della corticale ed aumento dell'ecogenicità a livello delle colonne del Bertin, e un incremento dell'Indice di Resistenza (R.I),



soprattutto a destra delle interlobari: destra 0,78 e sinistra 0,75 all'ecocolordoppler.

Per la presenza di alti valori di ciclosporinemia, in accordo con i nefrologi, il dosaggio di ciclosporina è stato progressivamente ridotto fino alla definitiva sospensione avvenuta in giornata +37.

In giornata +38, il quadro si è arricchito per la comparsa di alcune lesioni bollose con liquido sierico (flittene) al tronco che, nei giorni successivi, si sono diffuse in altre parti del corpo. Nell'ipotesi di un quadro tossico, già in trattamento con metilprednisolone a 2 mg/kg/die, è stato sospeso l'allopurinolo.

È stata eseguita nei giorni successivi (giorno +44) una biopsia cutanea, delle lesioni bollose descritte, che ha portato a una diagnosi istologica di epidermolisi bollosa (simil Stevens-Johnson). Nella stessa seduta, poiché un Rx, praticata prima dell'intervento, documentava la presenza di ampio versamento pleurico a destra, è stato posizionato un drenaggio pleurico con evacuazione di 300 ml di liquido francamente ematico. È stato, pertanto, immediatamente sospeso il defibrotide ed è stata iniziata terapia con piastrine, PFC ed AT III. Il quadro coagulativo mostrava PT 40%, PTT 40 sec, fibrinogeno 160 mg/dL, AT III 90%, D-Dimeri 980, Von Willebrand (vWF) 600. Il quadro generale (compromissione epatica, renale, polmonare, cutanea ed emocoagulativa, con documentato danno endoteliale per gli alti valori del vWF), ha fatto deporre per una Multi-Organ-Failure (MOF). Il paziente è deceduto per MOF in giornata +50 dal trapianto.

Discussione e conclusioni

La diagnosi di VOD si basa principalmente su criteri clinici, che sono rappresentati da epatomegalia dolente, ittero, ascite, ritenzione idrica e incremento ponderale con associazione, nelle forme più gravi, di insufficienza epatica e polmonare e trombocitopenia refrattaria. Esistono due classificazioni che, analizzando i criteri clinici nel post trapianto, aiutano a porre diagnosi di VOD. La prima (*modified Seattle criteria*), richiede almeno due condizioni tra le seguenti: • bilirubinemia >2 mg/dL; • epatomegalia e dolore al quadrante superiore destro dell'addome; • ascite, con o senza ingiustificato incremento ponderale >2% del basale. La seconda (*Baltimore criteria*), richiede invece 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. Dopo la comparsa dei primi sintomi – che sono per lo più rappresentati da dolenzia del quadrante epatico e aumento di peso – nei 3-5 giorni successivi si assiste infatti ad un'elevazione della bilirubinemia, nonché della concentrazione sierica dell'aspartato-aminotransferasi (GOT) e dell'alanino-aminotransferasi (GPT), che riflettono il danno dei sinusoidi epatici e la conseguente necrosi epatocitaria. Anche molte altre proteine plasmatiche, quali markers endoteliali, citochine o recettori di citochine pro-infiammatorie (TNF alfa, IL-8 e il recettore dell'IL-2) e fattori di crescita endoteliale aumentano i loro valori in questa fase. Risultano, invece, diminuiti i valori di proteina C, antitrombina III, espressione della ridotta sintesi epatica e del loro consumo, e piastrine circolanti. L'ecografia addominale rappresenta uno tra gli esami strumentali di maggior utilità, a conferma della diagnosi di VOD, in quanto permette di dimostrare la presenza di epatomegalia, ascite, edema periportale e delle pareti della colecisti, nonché la riduzione del flusso venoso intraepatico. 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. Questi reperti ultrasonografici molto precoci non aggiungono informazioni, dirimenti per la diagnosi, ulteriori rispetto a quelle già offerte dalla clinica. L'esame istologico, invece, presenta, fin dall'esordio della patologia, alterazioni caratteristiche, quali la dilatazione dei sinusoidi epatici, lo stravasamento ematico attraverso lo spazio di Disse, la necrosi degli epatociti perivenulari e l'allargamento della zona subendoteliale nelle vene centrali. Un reperto emorragico nella zona 2 e 3 dell'acino epatico è il risultato della distruzione dell'endotelio sinusoidale, l'inizio, quindi, della sindrome ostruttiva sinusoidale. Più tardivamente, si osserva l'attivazione e la proliferazione delle cellule stellate e vari gradi di ostruzione del lume delle venule, per deposito di collagene sulle pareti venose, che porta all'ostruzione del flusso sinusoidale^[5]. Nella VOD severa, in pazienti che sopravvivano oltre il giorno +50 dal TCSE, si può sviluppare un quadro di cirrosi inversa, con ponti fibrosi tra le venule centrali oblitrate, collasso e scomparsa degli acini epatici. La prevenzione della VOD epatica, in pazienti candidati a ricevere un trapianto di cellule staminali ematopoietiche, prevede un'attenta valutazione del rischio individuale; pertanto, i

soggetti a rischio di VOD severa, dovrebbero essere sottoposti a regimi di condizionamento di ridotta intensità, o che non contengano ciclofosfamida, ad esempio, i cicli busulfano-fludarabina per il TCSE allogenico e FEAM per l'autologo. Ultimamente è stato descritto un protocollo di condizionamento con fludarabina e melfalan che, anche se è stato utilizzato in un piccolo numero di pazienti, non ha presentato casi di VOD. Qualora si renda, invece, necessario un regime di condizionamento con CY/TBI, in un paziente a rischio, la dose totale di ciclofosfamida dovrebbe essere ridotta a 90-100 mg/kg, mentre la TBI non dovrebbe superare i 12 Gy totali. Una profilassi farmacologica nella prevenzione della VOD – con attivatore tissutale del plasminogeno (t-PA), eparina ed antitrombina III – non ha mostrato alcun vantaggio rispetto ai pazienti che non hanno utilizzato questi farmaci, mentre risultati migliori sono stati ottenuti con l'uso dell'acido ursodesossicolico^[6]. Nell'ambito del trattamento della VOD grave, l'unico farmaco, ad oggi, considerato realmente efficace, è il defibrotide. Questa molecola è 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 ed i livelli circolanti dell'inibitore dell'attivatore del plasminogeno di tipo 1 (PAI-1). L'utilizzo di defibrotide in pazienti adulti e pediatrici con VOD ha portato ad una risoluzione completa del quadro nel 36-76% dei pazienti, con una sopravvivenza al giorno +100 dal TCSE del 32-79%, in assenza di tossicità defibrotide-associata. Il farmaco deve essere somministrato per via endovenosa ad un dosaggio di 25 mg/kg/die^[7]. La terapia di supporto comprende restrizione idrica e diuretici, nonché il mantenimento di un volume intravascolare ed una perfusione renale adeguati, attraverso la somministrazione di plasma expanders e trasfusioni, associati a dopamina a basse dosi, e analgesici. In caso di versamenti sierosi concomitanti, possono rendersi necessarie anche paracentesi e toracocentesi. Nei casi più gravi, con MOF, inevitabile è il ricorso ad emodialisi, emofiltrazione e ventilazione meccanica. Anche la terapia chirurgica con TIPS (shunt intravenoso transgiugulare porto-sistemico), shunt chirurgici, o persino il trapianto di fegato, sono da considerare. Tuttavia, solo il trapianto di fegato offre al paziente un outcome migliore e purtroppo, i soggetti che incorrono in VOD epatica severa sono spesso a rischio di ricaduta di malattia e non rappresentano, quindi, candi-

dati ad alta priorità nella lista per il trapianto di fegato. La risoluzione completa della VOD è definita dalla scomparsa dei sintomi, insieme al ritorno dei valori di bilirubinemia al di sotto dei 2 mg/dL.

La sindrome veno occlusiva epatica è una complicanza grave che può portare alla morte del paziente, specialmente nella sua forma conclamata. Alcune patologie trattate con il trapianto di cellule staminali ematopoietiche, sia allogenico che autologo, confermano che sono particolarmente sensibili a tale danno. Ricordiamo fra queste patologie – oltre alla HLH, la LMA trattata con l'anticorpo gemtuzumab ozogamicin – il neuroblastoma, il tumore di Wilms, in seguito a terapia con actinomomicina D. L'unica terapia possibile per la VOD, nella sua forma severa, è quella che prende in considerazione l'utilizzo di defibrotide, che si è dimostrato efficace nella risoluzione di questa complicanza. L'esperienza del nostro gruppo ci ha indotto ad utilizzare, nei pazienti a rischio – al sorgere dei primi sintomi clinici o laboratoristici – defibrotide, che va introdotto nel più breve tempo possibile onde prevenire i danni che, una volta instauratisi, sono difficilmente riparabili.

Bibliografia

1. Trottestam H. *et al.* Chemoimmunotherapy for hemophagocytic lymphohistiocytosis: long-term results of the HLH-94 treatment protocol. *Blood* 2011;117:4577-4584.
2. Messina C *et al.* Outcomes of children with hemophagocytic lymphohistiocytosis given allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Italy. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018 Jun;24(6):1223-1231.
3. Henter JL *et al.* HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:124-31.
4. Richardson PG *et al.* Defibrotide for the treatment of severe hepatic veno-occlusive disease and multi-organ failure post stem cell transplantation: a multicenter, randomized, dose-finding trial. *Biol Blood and Marrow Transplant* 2010;16:1005-1017.
5. Corbacioglu S *et al.* Diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in pediatric patients: a new classification from the European society for blood and marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2018 Feb;53(2):138-145.
6. Tay J *et al.* Systematic review of controlled clinical trials on the use of ursodeoxycholic acid for the prevention of hepatic veno-occlusive disease in hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007 Feb;13(2):206-217.
7. Richardson PG *et al.* Defibrotide for the treatment of hepatic veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome with multiorgan failure. *Int J Hematol Oncol.* 2017 Nov;6(3):75-93.



Un caso di sVOD pediatrica rivisto alla luce dei criteri pediatrici EBMT

Francesco Saglio

Oncoematologia Pediatrica, Università degli Studi di Torino, A.O.U. Città della Salute e della Scienza, Torino

Corrispondenza: francesco.saglio@unito.it

Introduzione

La malattia veno-occlusiva epatica severa (sVOD) rappresenta una complicanza potenzialmente fatale del trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche, la cui tempestiva individuazione si è dimostrata fondamentale. Alla luce di peculiarità epidemiologiche e cliniche della sVOD in età pediatrica, sono stati formulati criteri diagnostici specifici^[1] la cui applicazione, nel caso clinico qui descritto, ha consentito un trattamento efficace.

Storia clinica della paziente

Soggetto di sesso femminile, di anni 16, avviata a trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche per leucemia promielocitica acuta recidivata, in corso di trattamento di associazione fra chemioterapia e terapia differenziante con acido transretinoico (ATRA). Il decorso clinico pre-trapianto risultava essere stato complicato da un quadro di paraplegia secondaria, con localizzazione a livello del midollo spinale (livello L4-L5), da sindrome da ATRA, da infezione a carico delle vie urinarie, sostenuta da *Klebsiella pneumoniae* e da tre episodi settici – sostenuti da germi sia Gram positivi che negativi, trattati con terapia antibiotica endovenosa e non necessitanti di supporto cardiocircolatorio. Inoltre, la paziente risultava obesa (Body Mass Index 37). La valutazione pre-trapianto evidenziava un quadro di seconda remissione di malattia, ottenuta grazie al protocollo chemioterapico di seconda linea, associato a radioterapia cranio-spinale, a un completo recupero della crasi ematica e con nessuna alterazione a carico delle principali funzionalità d'organo. In relazione alla necessità di procedere tempestivamente al trapianto e, non disponendo la paziente né di un donatore familiare HLA-identico, né di un donatore non cor-

relato compatibile, si era scelto di sottoporre la stessa a trapianto aploidentico con linfodeplezione *in vivo*, secondo quanto precedentemente riportato in letteratura^[2]. La valutazione dei principali punteggi predittivi di mortalità da trapianto^[3,4] aveva evidenziato un indice di Sorrow pari a 1 e un indice di Smith di 1.

Trattamento e decorso clinico

Il regime di condizionamento, basato sulla somministrazione di fludarabina (150 mg/mq), ciclofosfamida (29 mg/kg) e *Total Body Irradiation* (2 Gy), è stato ben tollerato e l'in-fusione delle cellule staminali da sangue periferico è stata eseguita senza problemi.

La paziente, prima dell'inizio del regime di condizionamento, presentava indici di citolisi epatica e bilirubinemia nella norma; il peso basale era di 106 kg. Il giorno dell'in-fusione, la paziente manifestava febbre elevata e incremento degli indici di flogosi, con concomitante quadro di ipotensione; pertanto, è stato necessario intraprendere la terapia con dopamina – per supporto cardio-circolatorio – oltre che una terapia antinfettiva ad ampio spettro.

A partire dal giorno + 3, la paziente mostrava dolore addominale, incremento ponderale (peso 107 kg) e iperbilirubinemia (bilirubina tot 4,3 mg/dL; bilirubina diretta 2,9 mg/dL), associati a incremento degli indici di citolisi epatica (alanina aminotransferasi 296 UI/dL; aspartato aminotransferasi 107 UI/dL; lattato deidrogenasi 1004 UI/dL).

La paziente risultava piastrinopenica (PLT 32000/mmc), ma non presentava refrattarietà alle trasfusioni piastriniche. La valutazione dell'ecografia dell'addome, con studio doppler del flusso epatico, risultava nella norma e non evidenziava ascite. Il giorno +4, la paziente presentava ulteriore incremento ponderale (peso 110 kg) – nonostan-

te la terapia diuretica impostata – persistenza di dolore addominale e peggioramento sia dell'iperbilirubinemia (bilirubina totale 8,4 mg/dL; bilirubina diretta 5,9 mg/dL) che degli indici di citolisi epatica (alanina aminotransferasi 345 UI/dL; aspartato aminotransferasi 168 UI/dL; lattato deidrogenasi 1379 UI/dL). In assenza di refrattarietà alle trasfusioni, continuava a persistere un quadro di piastrinopenia (PLT 55000/mmc).

In relazione alla cinetica di evoluzione dei parametri, il giorno stesso, è stata posta diagnosi di “very severe VOD”, secondo i criteri allora disponibili (Baltimora e Seattle modificati), ed è stata impostata la terapia con defibrotide, al dosaggio di 25 mg/kg/die, suddiviso in quattro infusioni della durata di 2 ore ciascuna.

Il giorno successivo, è stata ripetuta l'ecografia all'addome, la quale è risultata persistentemente nella norma.

Nei giorni successivi, le condizioni della paziente sono gradualmente migliorate, il quadro infettivo è andato progressivamente migliorando e i parametri bio-umorali e clinici di sVOD si sono gradualmente normalizzati. Ciononostante, la paziente ha presentato un peggioramento del quadro di piastrinopenia (PLT 8000/mmc) – sempre in assenza di una vera e propria refrattarietà alle infusioni di concentrati piastrinici – che non è stato attribuito al farmaco, ma piuttosto al processo di VOD stesso, non ancora completamente controllato. La paziente ha proseguito terapia con defibrotide per giorni 21, come da indicazioni della scheda tecnica del farmaco, ed è stata dimessa al giorno +28.

Il successivo decorso post trapianto è stato complicato da GvHD acuta, di grado complessivo III, con localizzazione intestinale, cutanea ed epatica trattata con terapia steroidea, tossicità neurologica – manifestatasi come PRES (*Posterior Reversible Encefalopathy Syndrome*) – e da GvHD cronica estesa. La paziente ha presentato, a circa due anni dal trapianto, una recidiva molecolare di malattia e, in corso di trattamento immunosoppressivo per GvHD cronica, ha manifestato un episodio settico a seguito della quale è deceduta.

Discussione e conclusioni

Il caso clinico qui descritto evidenzia alcuni aspetti cruciali della gestione della VOD nel contesto pediatrico.

Il primo fra questi risulta essere la necessità di sottoporre tutti i pazienti ad un accurato monitoraggio di alcuni semplici parametri clinici e laboratoristici, quali la valutazione

del peso corporeo, la palpazione dell'addome e il dosaggio della bilirubina sierica, al fine di individuare precocemente alterazioni suggestive di sVOD.

Il secondo aspetto importante, esemplificato da questo caso, è rappresentato dalla necessità di valutare l'andamento di questi parametri nel tempo: nel caso qui descritto, la diagnosi è stata posta in base alla presenza di criteri (iperbilirubinemia, dolore addominale, incremento ponderale); ma il fattore preso maggiormente in considerazione, al fine di intraprendere il trattamento specifico, è stato il rapido peggioramento di questi nell'arco di 24 ore. La terza osservazione, che emerge dalla revisione del caso, è la difficoltà di procedere ad un accertamento istologico in questo contesto. I criteri diagnostici riportano questa possibilità e, sicuramente, la presenza di un'evidenza di VOD a livello istopatologico corroborerebbe i criteri stessi e consentirebbe, in casi dubbi, una diagnosi differenziale con altre complicanze, quali la sindrome da rilascio citochinico o la GvHD. Tuttavia trattandosi spesso di pazienti in condizioni cliniche instabili per motivi differenti, come nel nostro caso, risulta spesso difficile procedere alla biopsia; pertanto, il ritardo diagnostico che ne risulterebbe potrebbe avere un impatto sulla prognosi del paziente.

L'ultimo aspetto evidenziato dal nostro caso è rappresentato dal fatto che, anche a fronte di un quadro di sVOD, le possibilità di una rapida risoluzione dello stesso risultano essere maggiori quando la diagnosi è posta precocemente e il trattamento è tempestivo.

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 Feb;53(2):138-145.
2. Luznik L, O'Donnell PV, Symons HJ *et al.* HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008 Jun;14(6):641-50.
3. Sorror ML, Maris MB, Storb R *et al.* Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood* 2005 Oct 15;106(8):2912-9.
4. Smith AR, Majhail NS, MacMillan ML *et al.* Hematopoietic cell transplantation comorbidity index predicts transplantation outcomes in pediatric patients. *Blood* 2011 Mar 3;117(9):2728-34.

Scheda Tecnica di Prodotto

Cod. EURW-ITDEF-0040

Depositato presso AIFA in data 10/07/2019