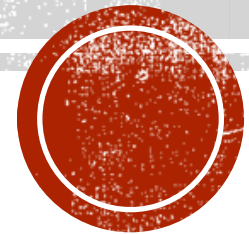


ENFERMEDAD VENOCCLUSIVA HEPATICA (EVOH) EN TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS: UN CASO CLINICO

JUAN ALBERTO MARTIN GONZALEZ
juanintensomg@hotmail.com

ISABEL PARRA GARCIA
versmold@hotmail.com

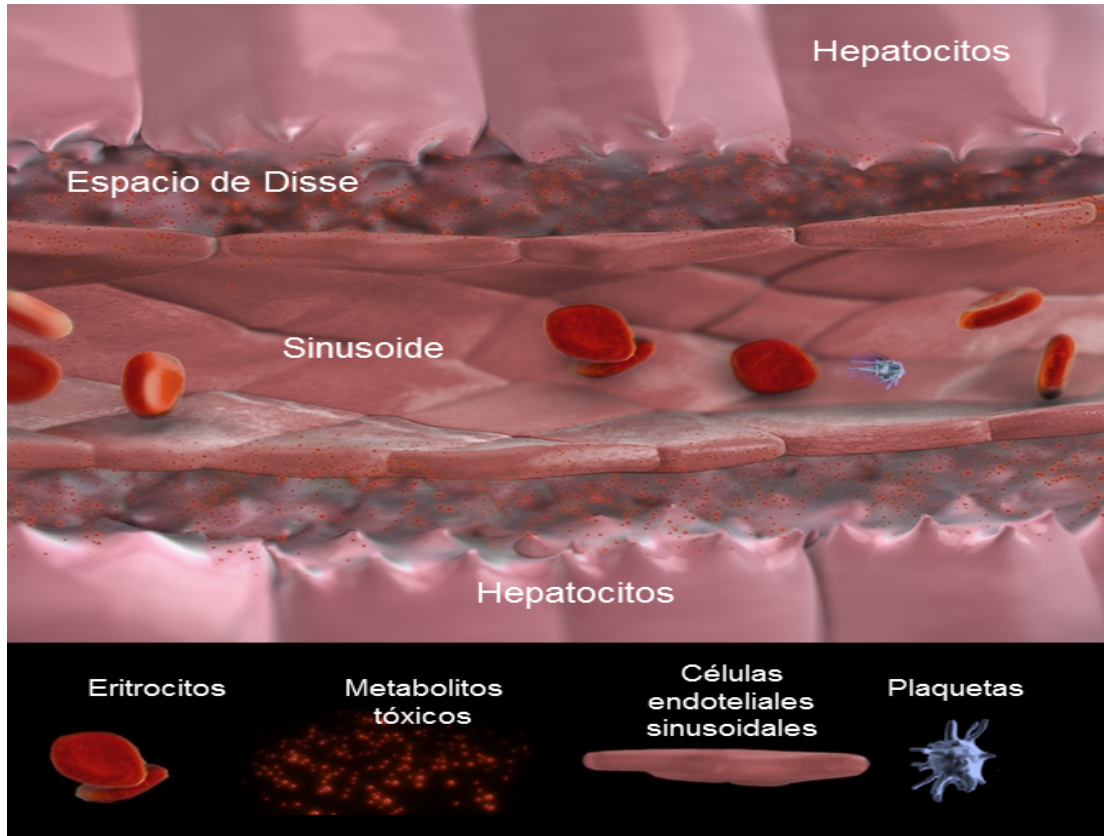


INTRODUCCIÓN

- La enfermedad venooclusiva hepática (EVO), actualmente llamada síndrome de obstrucción sinusoidal (SOS), es una de las complicaciones más relevantes de origen endotelial que aparece poco después del trasplante de progenitores hematopóyeticos (TPH).
- Su **incidencia** es relativamente **baja** y la mayoría de los casos se resuelven espontáneamente PERO los casos de **SOS grave** tienen una tasa de **mortalidad > 80%**.
- Por lo tanto, la detección temprana de la EVOH/SOS debería ser primordial.



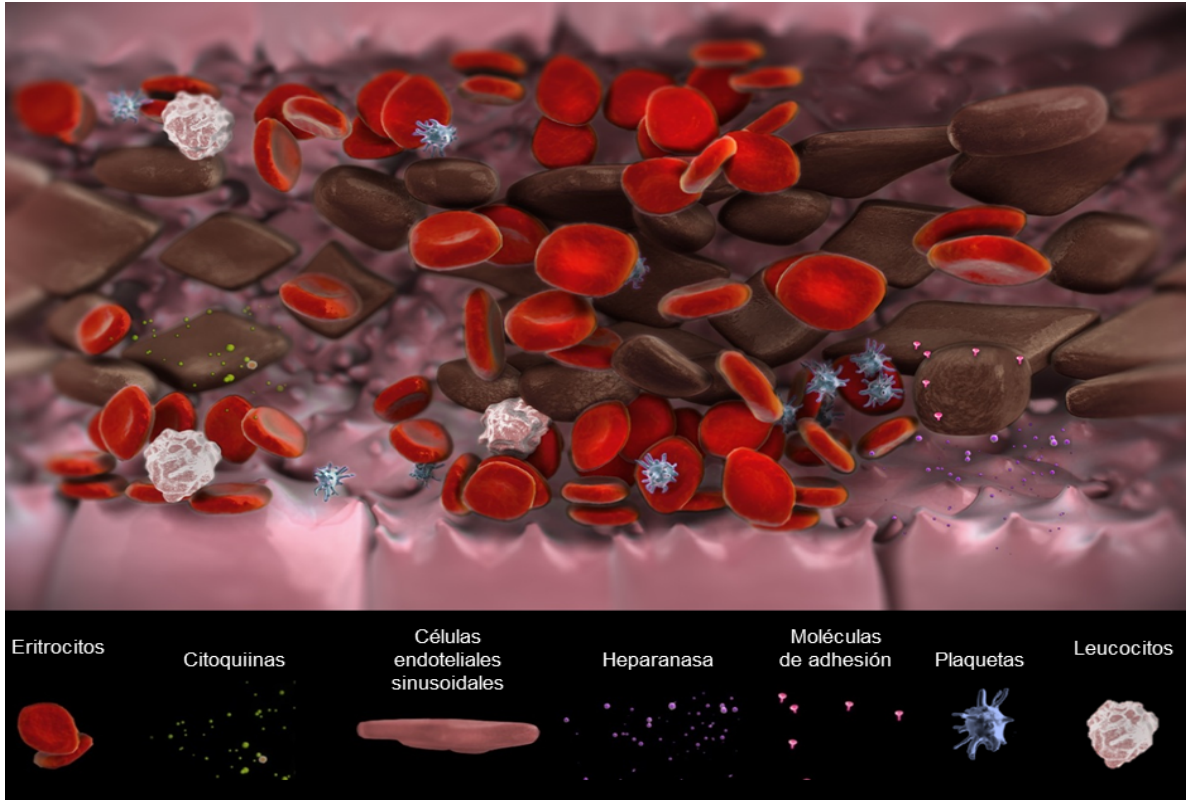
FISIOPATOLOGIA DEL EVOH/SOS



- Generación y acumulación de metabolitos tóxicos en el hígado debido a los regímenes de acondicionamiento.
- El daño provocado por estos metabolitos en las células endoteliales de los sinusoides hace que se redondeen, se formen espacios entre ellas y presenten moléculas de adhesión → liberación de citoquinas e inicio del proceso inflamatorio.



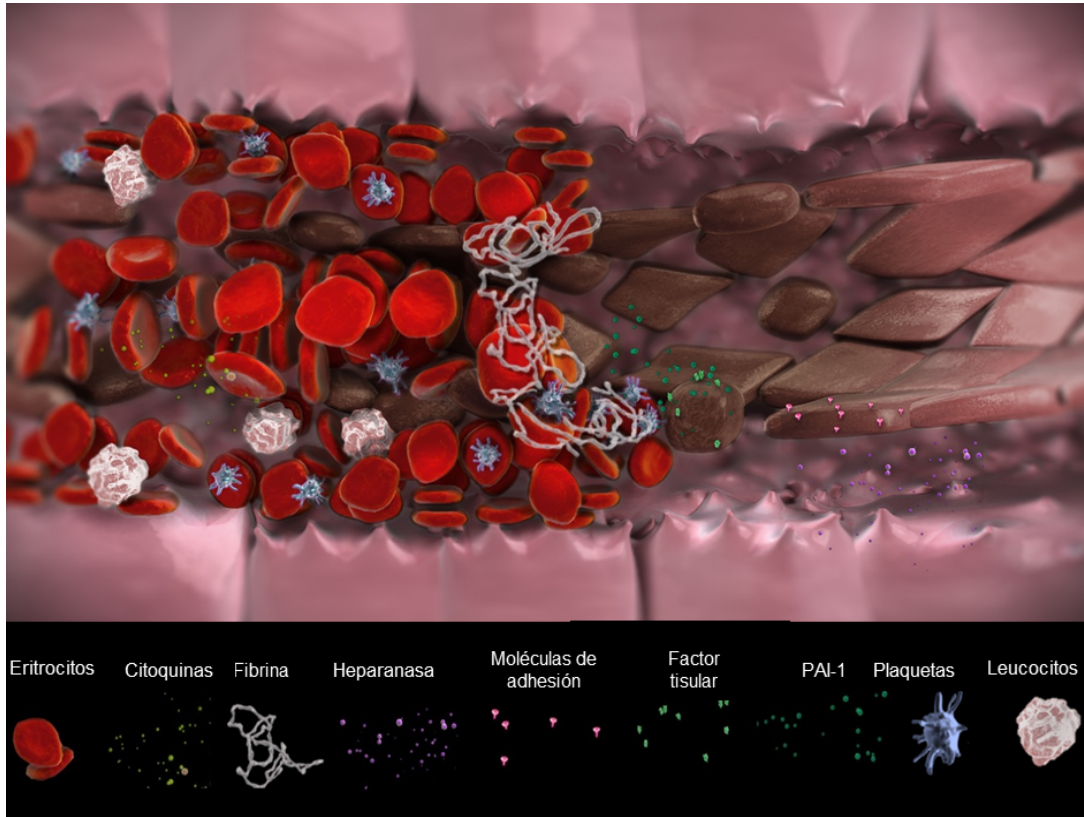
FISIOPATOLOGIA DEL EVOH/SOS



- Liberación de heparanasa → rotura del citoesqueleto de la matriz extracelular.
- Acumulación de eritrocitos, leucocitos y residuos celulares en el espacio de Disse → estrechamiento de los sinusoides
- Desprendimiento de las células endoteliales y embolización distal.



FISIOPATOLOGIA DEL EVOH/SOS



- Aumento de la expresión del FT y del PAI-1 → inicio del proceso protrombótico / hipofibrinolítico y acumulación de fibrina.
- Oclusión del sinusoides hepático → bloqueo del flujo sanguíneo e hipertensión portal.



EVOH/SOS

- Síndrome clínico que cursa con:

AUMENTO DE PESO + HEPATOMEGALIA SENSIBLE + ICTERICIA

- Causada por una lesión en el hígado debido a la toxicidad del tratamiento de acondicionamiento y del propio TPH.
- Puede aparecer en los **primeros 21 días** si **Ciclofosfamida**.
- Hasta **40 – 50 días** si agentes alquilantes: **Busulfán, Melfalán, Tiotepa**.
- Se han descrito casos más tardíos (21-508 días): Problema de diagnóstico después del alta.



FACTORES DE RIESGO R/C PACIENTE

Factor de riesgo

Menor riesgo < Mayor riesgo de SOS

Edad

Más joven < mayor

Sexo

Hombre < mujer

Estado de la enfermedad

Remisión < recaída

Nivel de AST antes de HCT

Normal < alto

Radiación hepática previa

NO < SI

Estado del hígado

Normal < fibrosis, cirrosis, tumor

Serología CMV

Negativo < positivo

Drogas anteriores

Gemtuzumab ozogamina

Drogas concomitantes

Progestágenos, ketoconazol, ciclosporina,
tacrolimus, metotrexato, anfotericina B, vancomicina.



FACTORES DE RIESGO R/C TRASPLANTE

Factor de riesgo

Menor riesgo < Mayor riesgo de SOS

Tipo de HCT

Singeneico / autólogo < alogénico

Tipo de donante

HLA emparentado idéntico < no emparentado

Grado de compatibilidad

Más coincidencia < desajuste mayor

Célula T en el injerto

T-cell no presente < T-cell presente



FACTORES DE RIESGO R/C ACONDICIONAMIENTO

Factor de riesgo

Menor riesgo < Mayor riesgo de SOS

TBI

Fraccionado < dosis única ; Baja dosis < alta dosis

Dosis total

Ciclofosfamida (Cy) solo < Cy-TBI < etopósido-Cy

Busulfán (Bu)

Intensidad reducida < mieloablativo

Orden de administración

Intravenosa < dosis oral dirigida < oral no ajustada

Profilaxis de la EICH

Otras combinaciones < Bu/TBI previo Cy

Sincronización

MTX < MTX + sirolimus

Número de TPH

Cy a TBI 36h < Cy a TBI 12h

Primero < segundo TPH



FACTORES DE RIESGO DE EBMT PARA EVOH/SOS

Factores de riesgo para EVOH/SOS relacionados con:

TPH

Donante no emparentado
Donante HLA-mismatched
Trasplante sin deplección de células T
Acondicionamiento mieloablativo
Busulfan oral o regimen a altas dosis
Regimen con altas dosis de ICT
Segundo TPH

Hígado

Transaminasas >2.5 LSN
Bilirubina sérica >1.5 LSN
Cirrosis
Hepatitis viral activa
Radiación abdominal o hepática
Uso previo de gemtuzumab o inotuzumab ozogamicin
Fármacos Hepatóxicos
Sobrecarga férrica

Paciente y la Enfermedad

Edad avanzada
Karnofsky Score < 90%
Síndrome metabólico
Mujeres recibiendo norhetisterona
Enfermedad avanzada (más allá de 2ª RC o recaída/refractaria)
Talasemia
Factores Genéticos (*GSTM1* polymorphism, *C282Y* allele, *MTHFR* 677CC/1298CC haplotype)



MANIFESTACIONES CLÍNICAS EVOH/SOS

Características de EVOH/SOS

- ✓ Aumento de peso/ Edemas/ Ascitis / Anasarca
- ✓ Hepatomegalia y/o dolor en hipocondrio derecho
- ✓ Ictericia cutánea-mucosa

Afectación MULTIORGÁNICA

- Trombopenia + consumo de plaquetas transfundidas
- Derrame pleural / Infiltrados pulmonares / hipoxia
- Insuficiencia renal / cardíaca / respiratoria
- Confusión / Encefalopatía / Coma



CRITERIOS DIAGNÓSTICOS EN ADULTOS

- **CRITERIOS DE BALTIMORE** (Jones et al, 1987)

- En los primeros 21 días tras TPH, presencia de BILIRRUBINA > 2 MG/DL + 2 de los siguientes:
- HEPATOMEGALIA DOLOROSA
- ASCITIS
- GANANCIA DE PESO ($> 5\%$ PESO BASAL).

CRITERIOS SEATTLE MODIFICADOS (McDonald et al, 1993)

- En los primeros 20 días tras TPH, ≥ 2 de los siguientes:
- BILIRRUBINA > 2 MG/DL
- HEPATOMEGALIA O DOLOR EN HIPOCONDRIO DERECHO
- GANANCIA DE PESO ($> 2\%$ PESO BASAL)



CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL EBMT EN ADULTOS

EVOH/SOS Clásica en los primeros 21 días tras el TPH

Bilirubina ≥ 2 mg/dL o $34 \mu\text{mol/L}$ y 2 de los siguiente criterios:

- Hepatomegalia dolorosa
- Aumento de peso $> 5\%$
- Ascitis

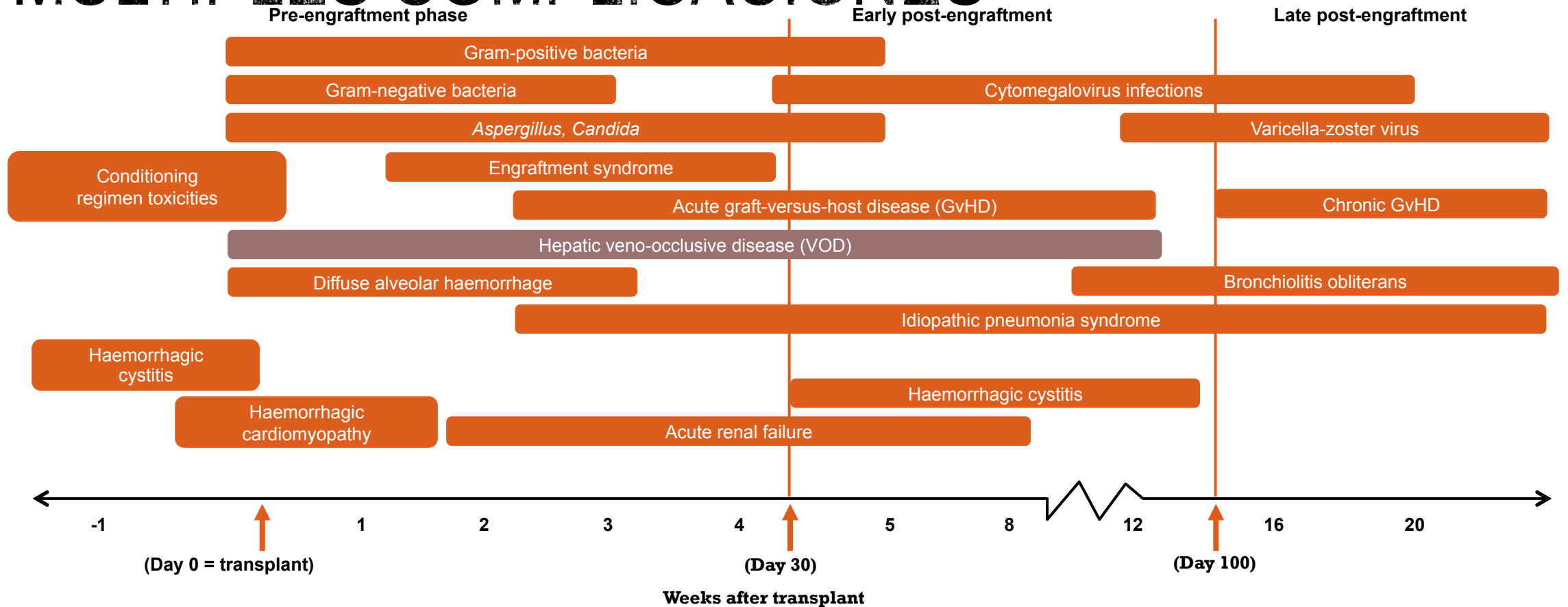
*Estos signos y síntomas deben ser **no atribuibles a otras causas***

EVOH/SOS de aparición tardía > 21 días después del TPH

- **EVOH/SOS Clásica** después del día 21
- EVOH/SOS con **confirmación histológica**.
- **Evidencia hemodinámica o por ultrasonidos** de EVOH/SOS.



DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL: EL TPH Y SU ACONDICIONAMIENTO SE ASOCIAN CON MÚLTIPLES COMPLICACIONES



Chronology of haematopoietic stem cell transplant complications

Adapted from: Saria MG, et al. *Clin J Oncol Nurs* 2007;11:53-63



DIAGNÓSTICO DE LA EVOH ¿CUÁL ES EL PAPEL DE LA ENFERMERÍA?

bjh review

How I manage sinusoidal obstruction syndrome after haematopoietic cell transplantation

Enric Carreras^{1,2,3}

¹Haematology Department, Hospital Clínic, ²Spanish Bone Marrow Donor Program, Josep Carreras Foundation, and ³Josep Carreras Leukaemia Research Institute, Barcelona, Spain

Br J Haematol 2015.

Carreras E. How I manage sinusoidal obstruction syndrome after haematopoietic cell transplantation. *Br J Haematol* **2015** ; 168 (4) : 481-91.



MANEJO DE LA EVOH/SOS DESPUÉS DE UN TRASPLANTE

PASO 0

Adoptar todas las medidas preventivas posibles (basadas en los factores de riesgo):

- Demorar el trasplante si hay hepatitis aguda
- Ajustar las dosis de busulfán (Bu) vO o usar Bu IV
- Administrar primero ciclofosfamida y luego Bu
- Fraccionar la irradiación corporal total
- Evitar hepatotóxicos (ciclosporina, tacrolimus), etc
- En pacientes de alto riesgo valorar alo-RIC (<2% de EVOH) o profilaxis farmacológica



PASO 1 BÚSQUEDA DE DATOS CLÍNICOS QUE SUGIERAN SOS EVALUACIÓN Y VIGILANCIA

- **Peso diario a primera hora de la mañana**
- **Perímetro abdominal a primera hora de la mañana**
- **Balance hídrico**
- **Dolor en cuadrante superior derecho / hepatomegalia dolorosa**
- **Aspecto de la orina (color)**
- **Vigilar** la aparición de ictericia
- **Evaluar todos los sitios** para las hemorragias
- **Vigilar parámetros de** función hepática, función renal y hemostasia



PASO 2: DIAGNÓSTICO DE EVOH/SOS

- Criterios tradicionales de BALTIMORE para adultos, y SEATTLE modificado preferido para niños.
- Criterios de EBMT.
- Diagnóstico y evaluación de EVOH/SOS midiendo la PRESIÓN DEL GRADIENTE VENOSO HEPÁTICO TRANSYUGULAR (HVGP $\geq$ 10 mmHg es significativo).
- ECOGRAFÍA ABDOMINAL, aunque inespecífico, hecha por experto sirve para hallar: hepatomegalia, ascitis, engrosamiento de paredes, flujo venoso.
- No recomendado BIOPSIA HEPÁTICA, aunque es importante diferenciarlo de EICH hepático por tener enfoque terapéutico distinto.
- BIOMARCADORES, poco desarrollados pero existe en estudio que permitirán diagnóstico rápido y preciso en el futuro.



PASO 3: TRATAMIENTO DE LA EVOH

Medición	Comentario
Deriv Portosist Intrahepática Transyugular	Algunos éxitos, normalmente con mejoría inicial pero transitoria
Trasplante Hepático	Varios casos exitosos
Diuréticos	Usarlos con cuidado si es necesario
Prostaglandinas	Algunos informes exitosos
Prot C concentrada	Descritos algunos efectos beneficiosos
ATIII	Algunos resultados alentadores
rh-TPA	Efectivo en menos del 30% de los casos Alto riesgo de sangrado si HTA o fallo multiorgánico No recomendado
N-acetilcisteína	Sin beneficios No recomendado
Metil-prednisolona	Debe considerarse con el cuidado apropiado debido a las infecciones
Defibrotide*	Recomendado en adulto y niños

* Este medicamento no está autorizado en España, pero se suministra bajo los requisitos de los medicamentos en situaciones especiales



A NIVEL NACIONAL

Se realiza unos **3400** TPH AL AÑO. Calculando en términos estadísticos:

- La incidencias de EVOH/SOS está entre 10-15% de los TPH, obtenemos un cálculo aproximado de unos **425** PACIENTES POTENCIALES.
- En 70-80% de éstos paciente (**319**), EVOH/SOS se resuelve en 2-3 SEMANAS DE TRATAMIENTO.
- < 20% (**106**) de ellos desarrollará EVOH/SOS GRAVE con una tasa de mortalidad > 80%.

INCIDENCIA Y RIESGO MUY SIGNIFICATIVO PARA LOS TPH.



CENTRO DE TRATAMIENTO:

HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DEL ROCÍO, SEVILLA

Se realizan aproximadamente unos **130** TPH en adultos AL AÑO

- Calculando la incidencia de EVOH/SOS obtenemos que hay unos **18** PACIENTES POTENCIALES.
- De los que se resolverían en 2-3 SEMANAS DE TRATAMIENTO: **14**.
- Y **4** desarrollarán EVOH/SOS GRAVE.



CASO CLÍNICO

- ❑ HOMBRE DE 61 AÑOS DE EDAD, CON UN DIAGNOSTICO DE SINDROME MIELOPROLIFERATIVO CRONICO TIPO MIELOFIBROSIS SECUNDARIA A POLICITEMIA VERA.
- ❑ NUESTRO PACIENTE NECESITA TPH POR SEGUNDA VEZ DEL MISMO DONANTE PORQUE EL PACIENTE TUVO UN FALLO DE INJERTO CON EL PRIMERO.



FACTORES DE RIESGO

FACTORES RELACIONADOS CON EL TRASPLANTE:

- ALOGENICO DE DONANTE NO EMPARENTADO, HLA 7/8.

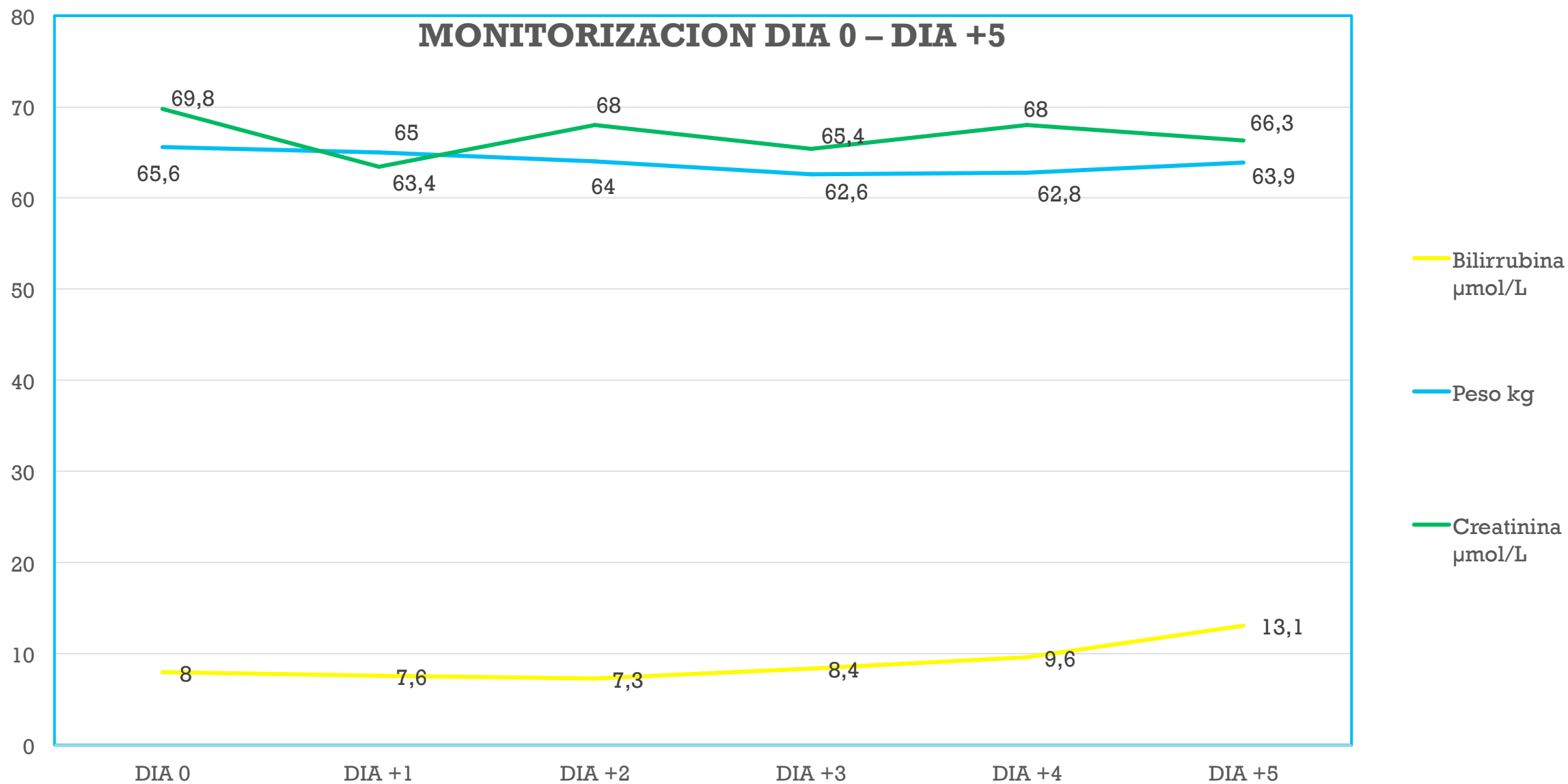
FACTORES RELACIONADOS CON EL REGIMEN DE ACONDICIONAMIENTO:

- ACONDICIONAMIENTO CON ATG(GLOBULINA ANTITIMOCITICA) MAS FLUDARABINA MAS TIOTEPA MAS MELFALAN.
- ATG COMO ACONDICIONAMIENTO Y NO COMO PROFILAXIS DEL EICH
- PROFILAXIS DEL EICH CON RAPAMICINA Y TACROLIMUS.

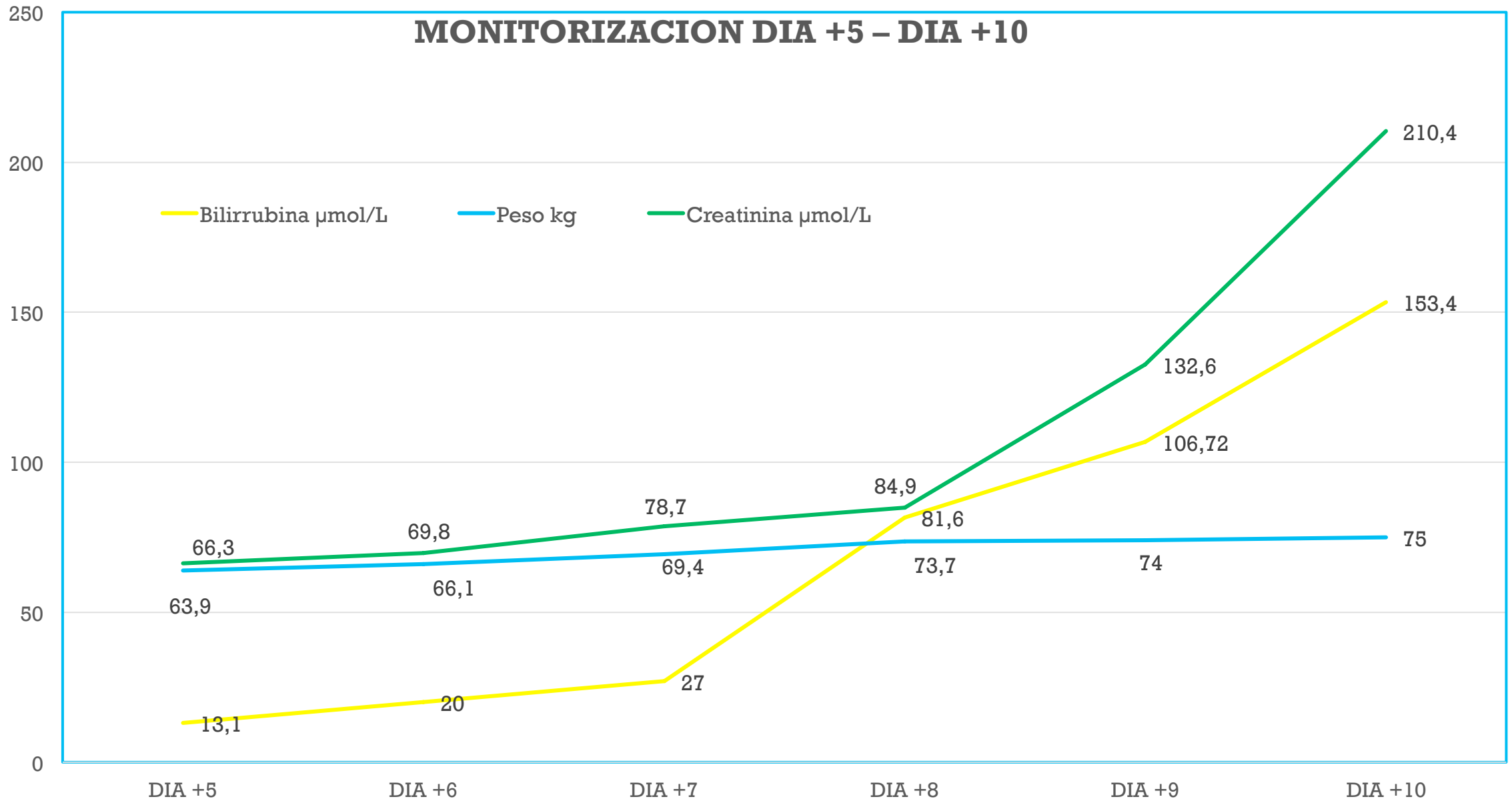
FACTORES RELACIONADOS CON EL NUMERO DE TPH:

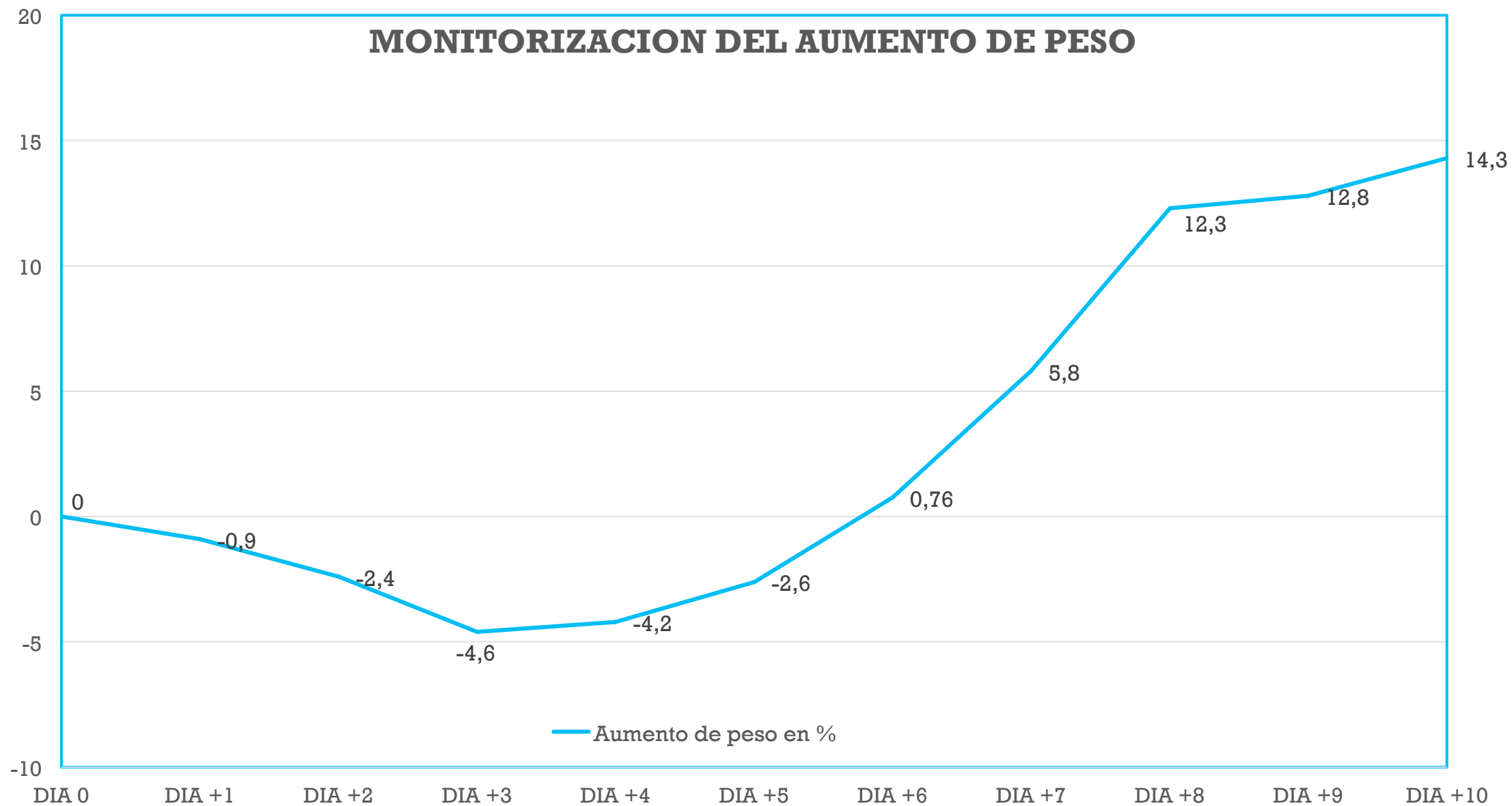
- SEGUNDO TRASPLANTE.





MONITORIZACION DIA +5 – DIA +10





Otros datos de EVOH/SOS:

- ELEVACION DEL SUERO ALT.

Datos sugestivos de fallo multiorgánico:

- DERRAME PLEURAL, INFILTRADOS PULMONARES, HIPOXIA. CONFIRMADA POR ECOGRAFIA Y RX.
- INSUFICIENCIA RENAL.
- CONFUSION, ENCEFALOPATIA.
- SOSPECHA DE S.O.S. EL DIA +7, MONITORIZACION DEL PACIENTE.
- INICIO DE DEFIBROTIDE DIA +9 DEL TPH.



CRITERIOS DEL EBMT PARA LA CLASIFICACIÓN DE LA GRAVEDAD DE LA EVOH/SOS EN ADULTOS

Criteria	Severity grading (CTCAE grade)			
	Mild ^a (1)	Moderate ^a (2)	Severe (3)	Very severe ^b (4)
Time since first clinical symptoms of SOS/VOD ^c	>7 days	5–7 days	≤4 days	Any time
Bilirubin (mg/dL) (μmol/L)	≥2 and <3 ≥34 and <51	≥3 and <5 ≥51 and <85	≥5 and <8 ≥85 and <136	≥8 ≥136
Bilirubin kinetics			Doubling within 48 h	
Transaminases	≤2 × normal	>2 and ≤5 × normal	>5 and ≤8 × normal	>8 × normal
Weight increase	<5%	≥5% and <10%	≥5% and <10%	≥10%
Renal function (multiples of baseline at transplant)	<1.2	≥1.2 and <1.5	≥1.5 and <2	≥2 or other signs of MOD/MOF



	DIA 0	DIA +3	DIA +4	DIA +5	DIA +6	DIA +7	DIA +8	DIA +9	DIA +10
BILIRRUBINA $\mu\text{mol/L}$ 1,7-20,5	8	8,4	9,6	13,1	20	27	81,6	106,72	153,4
AUMENTO DE PESO %	0	-4,6	-4,2	-2,6	0,76	5,8	12,3	12,8	14,3
ASCITIS	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
HEPATOMEGALIA DOLOROSA	NO	NO	NO	NO	NO	NO	SI	SI	SI
CREATININA $\mu\text{mol/L}$ 44,2-97,2	69,8	65,4	68	66,3	69,8	78,7	84,9	132,6 1,9	210,4 3
TRANSAMINASAS ALT mU/ml 10-40	8	-	-	-	13	-	167 4,2	449,5 11,2	562 14



EVOLUCIÓN

- DIA +9 PACIENTE ADMITIDO EN U.C.I.
FALLO MULTIORGANICO.
- DIA +11 INTUBACION OROTRAQUEAL
- DIA +12 HEMOFILTRACION Y POSTERIOR HEMODIALISIS.
- DIAS POSTERIORES MEJORA FUNCION RENAL Y HEPATICA.
- DIA +31 FINALIZA TRATAMIENTO CON DEFIBROTIDE TRAS 21 DIAS.
- DIA +33 APARECEN NUEVAS COMPLICACION DE ORIGEN INFECCIOSO.
PATOGENOS MULTIRRESISTENTES.
APARICION DE CMV
DE NUEVO COMPLICACIONES HEPATORENALES-ICTERICIA.
EICH CUTANEO SEVERO.
- DIA +37 M.E.G. CON MEDIDAS DE CONFORT Y SOPORTE.
- DIA +38 EXITUS.

CAUSAS: SINDROME DE DISFUNCION MULTIORGANICA DERIVADO DE UN TPH ALOGENICO-
SINDROME VENOCCLUSIVO (SOS) EN EL CONTEXTO DE MIELOFIBROSIS.



GUÍAS EBMT PARA EL TRATAMIENTO DE LA EVOH/SOS

Terapias en primera línea

Sintomáticas

- Reducción de la ingesta de sales y agua $\pm$ diuréticos
- Mantenimiento del volumen intravascular y la perfusión renal por medio de albúminas, expansores plasmáticos y transfusiones (hematocrito $>30\%$)

Específicas

- Defibrotide*²: 6.25 mg/kg i.v. en 2 horas de infusión Q6H x 14 días[†] $\rightarrow$ 50–55% CR en EVOH severa con FMO y 47–60% de supervivencia el Día +100 sin efectos secundarios
- Otros agentes

Otras medidas

Sintomáticas

- Analgesia
- Paracentesis / toracocentesis
- Hemodiálisis / hemofiltración
- Ventilación mecánica

Específicas

- DPIT
- Derivación quirúrgica
- Trasplante de hígado



EL RETRASO EN EL INICIO DEL TRATAMIENTO CON DEFIBROTIDE SE ASOCIA CON PEORES RESULTADOS

	Tiempo desde el diagnóstico del SOS hasta administración de defibrotide		
	Mismo día (n=168)	1–5 días (n=179)	>5 días (n=54)
Respuesta completa	58%*	46%*	39%*

- Los índices de CR decrecieron al incrementar el tiempo desde el diagnóstico del SOS hasta la administración de defibrotide.



CONCLUSIONES:

- ✓ PAPEL IMPRESCINDIBLE DEL PERSONAL DE ENFERMERÍA EN LA DETECCIÓN PRECOZ DE LOS PRIMEROS SÍNTOMAS DE S.O.S.
- ✓ LOS CRITERIOS DIAGNÓSTICOS SIRVEN DE GUÍA A LA HORA DE VALORAR LA PROBABILIDAD DE SOS, DEBIENDO PREVALECER LA SOSPECHA CLÍNICA.
- ✓ LA VALORACIÓN DE LA GRAVEDAD DEBE BASARSE EN UNA EVALUACIÓN DINÁMICA Y PRECOZ DE LA ENFERMEDAD, ANTES DE LA INSTAURACIÓN DEL FALLO MULTIORGANICO.
- ✓ INDICADO EL INICIO PRECOZ DE DEFIBROTIDE ANTE SOSPECHA DE SOS GRAVE, AUN EN AUSENCIA DE CONFIRMACIÓN DIAGNÓSTICA.



MUCHAS
GRACIAS

POR SU
ATENCIÓN

