

Çocuklarda Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu Sonrası Venokluzif Hastalık Sıklığı ve Risk Faktörleri

Frequency and Risk Factors of Venocclusive Disease After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Children

Gülsün KARASU¹, Vedat UYGUN¹, Seda ÖZTÜRKMEN¹, Suar ÇAKI KILIÇ², Hayriye DALOĞLU¹, Volkan HAZAR², M. Akif YEŞİLİPEK¹

¹ Antalya Medicalpark Hastanesi, Çocuk Kemik İliği Nakil Ünitesi, Antalya, Türkiye

² Göztepe Medicalpark Hastanesi, Çocuk Kemik İliği Nakil Ünitesi, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, merkezimizdeki allojenik hematopoetik kök hücre transplantasyonu (HKHT) sonrası çocuklarda hepatik venokluzif hastalık (VOH) insidansını ve klinik özelliklerini değerlendirmek amaçlanmıştır.

Hastalar ve Yöntem: Göztepe ve Antalya Medicalpark Hastanesi, Pediatrik Kök Hücre Ünitelerinde allojenik HKHT yapılan 441 transplantasyonun klinik verileri retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Karaciğer VOH tanısı tüm transplantasyonların 67 (%15.2)'sinde görüldü. Transplantasyonda medyan yaş 7.4 yıl (aralık 3 ay-17 yıl) idi. Yaş gruplarında; < 10 yaş grubunda %12.9, > 10 yaşında olan hastalarda %20.1 idi. VOH'un başlangıcı nakilden medyan 9 gün sonra idi. Malign ve malign olmayan hastalıklarda VOH insidansı benzerdi (%11.5 ve %13.4). Talasemi majörlü hastalarda diğerlerine göre VOH sıklığı daha yüksekti (sırasıyla %21.6 ve %12.6). Ayrıca, akraba ve akraba dışı vericilerde (sırasıyla %16.4 ve %18) benzer, ancak tam uyumlu kardeş vericilerde (%12.5) daha düşüktü. Kök hücre kaynağı açısından VOH sıklığı kemik iliğinde %16.3, PBSC'de %12.6 ve kordon kanı nakillerinde %13.6 olarak bulundu. Ayrıca olguların %68.7'sinde (46 olgu) dirençli trombositopeni geliştiği görüldü. Toplam 67 VOH hastasından 12 (%17.9)'si kaybedildi.

Sonuç: Bu çalışmanın sonuçları karaciğer VOH'un çocuklarda HKHT'nin nadir bir komplikasyonu olmadığını göstermektedir. Transplantasyon yaşı > 10 yıl, talasemi majör tanısı, kardeş olmayan donörlerden nakil ve kök hücre kaynağı olarak kemik iliğinin kullanılması risk faktörleri olarak düşünülebilir. Ayrıca dirençli trombositopeni hepatik VOH için bir başka belirleyici faktör olabilir. Bununla birlikte, hepatik VOH insidansını ve risk faktörlerini aydınlatmak için çok merkezli ve geniş hasta grupları ile planlanacak ileri çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar Sözcükler: Venokluzif hastalık; Hematopoetik kök hücre transplantasyonu; Çocuk

ABSTRACT

Objective: We aimed to evaluate the incidence and clinical features of hepatic venocclusive disease (VOD) in children after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in our center.

Patients and Methods: Clinical data of 441 allogeneic HSCT performed at Göztepe and Antalya Medicalpark Hospital Pediatric Stem Cell Units were retrospectively reviewed.

Results: Hepatic VOD was diagnosed in 67 of all transplantations (15.2%). Median age at transplantation was 7.4 years (range 3 months to 17 years). According to the age groups, the

Yazışma Adresi

Doç. Dr. Vedat UYGUN

Antalya Medicalpark Hastanesi,
Çocuk Kemik İliği Nakil Ünitesi,
Antalya-Türkiye

Geliş: 06.12.2017 - Kabul: 14.02.2018

E-posta: veddat@hotmail.com

incidence rate was 12.9% and 20.1 % respectively, in cases < 10 years of age and > 10 years of age. The median time of the onset for VOD was 9 days after HSCT. The incidence of VOD was not different in malignant and non-malignant groups (11.5% and 13.4%). The incidence of VOD was higher in cases with thalassemia major than in the rest of the group (21.6% vs. 12.6% respectively). When compared according to donor type, the incidence of VOD was similar in unrelated donor and related donor transplants (18% and 16.4%, respectively), but lower in fully matched sibling donor transplants (12.5%). According to stem cell source, the incidence of VOD in bone marrow, peripheral stem cell and cord blood recipients were 16.3%, 12.6% and 13.6%, respectively. Resistant thrombocytopenia has been observed in 68% of the cases with VOD, which has been seen as an important finding for VOD. Of the total 67 VOD patients, 12 (17.9%) were lost.

Conclusion: The results of our study showed that transplantation at age over 10, transplantation with thalassemia major diagnosis, transplantation from non-sibling donors and use of bone marrow as a stem cell source may be considered as risk factors for VOD. In addition, resistant thrombocytopenia has been seen as an important finding for VOD. However, there is a need for further study with multi-centered and large patient groups to elucidate the incidence of hepatic VOD and risk factors.

Key Words: Hematopoetic stem cell transplantation; Venocclusive disease; Children

GİRİŞ

Hepatik veno-oklusif hastalık (VOH) genellikle nakil sonrası ilk 30 gün içinde gelişen ağırlı hepatomegali, ağırlık artışı, asit ve hiperbilirubinemi ile karakterize bir erken komplikasyondur. Karaciğer sinüs endotelinde harabiyet sonrası gelişen bir inflamasyon zinciri olduğu için son yıllarda "Sinüzoidal Obstrüksiyon Sendromu (SOS)" olarak da adlandırılmaktadır. VOH tanısı klinik bulgular ile konur. Seattle kriterlerine göre; nakil sonrası ilk 20 günde gelişen bilirubin > 2 mg/dL, ağırlı hepatomegali, %2'den fazla ağırlık artışı gibi bulgulardan en az ikisinin olması tanı koydurucudur (1). Baltimore kriterlerine göre ise ilk 21 günde gelişen bilirubin > 2 mg/dL ve şunlardan en az ikisinin varlığı; ağırlı hepatomegali, asit veya > 5 ağırlık artışı VOH tanısı için gereklidir (2). Son yıllarda çocuklarda farklı kriterler geliştirilmesi gündeme gelmiş ve "European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)" çocuk alt grubu yeni pediatrik kriterler sistemi önermiştir (3). Bu kriterlerde bilirubin yüksekliği olmaksızın, herhangi bir zamanda VOH gelişebileceği vurgulanmaktadır (Tablo 1).

VOH gelişimi ile ilgili olarak, viral hepatit veya aşırı demir yüklenmesi, karın bölgesine ışın uygulanması, hazırlama tedavisinde busulfan ve özellikle siklofosamid ile kombinasyon, ikinci transplantasyon ve altta yatan beta-talasemi,

osteopetroz, hemafagositik sendrom, adrenolökodistrofi gibi tanımlar risk faktörü olarak rapor edilmiştir (4-8). Hafif ve orta dereceli VOH hastalarının sonucu genellikle iyidir, ancak çoklu organ yetmezliği olan ağır hastalarda mortalite oranı %90'a kadar çıkmaktadır (5). VOH yönetimi, sıvı retansiyonunu önlemek için sıvı kısıtlaması ve diüretik dahil olmak üzere, çoğunlukla destekleyici niteliktedir. Son zamanlarda, defibrotide yeni bir terapötik madde olarak giderek daha fazla kullanılmaktadır ve birçok çalışmada yararlı olduğu bildirilmiştir (5,9-11).

Literatürde VOH insidansının %10 ila %60 arasında değişmesine rağmen, pediatrik hematopoetik kök hücre transplantasyonu (HKHT) sonrasında hepatic VOH üzerine sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır (5-9). Bu çalışmada merkezimizde allojenik HKHT sonrası çocuklarda hepatic VOH insidansını ve klinik özelliklerini değerlendirmek amaçlanmıştır.

HASTALAR ve YÖNTEM

Ocak 2011-Kasım 2013 tarihleri arasında Göztepe ve Antalya Medicalpark Hastanesi Pediatrik Kök Hücre Ünitelerinde allojenik HKHT yapılan 441 transplantasyonun klinik verileri retrospektif olarak incelendi. Tüm hastalara busulfan içeren hazırlama rejimi uygulandı. Hepatik VOH, EBMT önerileri doğrultusunda tanımlandı (3). VOH tanısı konulduğunda bu klinik bulguların olası diğer nedenleri dışlandı. Tüm hastalara hazırlama rejimi öncesi düşük doz heparin (5 U/kg/saat) ve ursodeoksikolik asit başlandı. BU dozları vücut ağırlığına göre düzenlenmiş skalaya uygun olarak hesaplandı.

BULGULAR

Dört yüz on üç çocuğa yapılan toplam 441 allojenik HKHT gözden geçirildi. Olguların 258'i erkek, 183'ü kız, medyan yaş 8 yıl (2 ay-17 yıl) idi. Klinik tanı olarak 125 olguda talasemi majör, 122 olguda malign hastalık, 194 olguda ise talasemi dışı benign hastalık tanıları vardı. Karaciğer VOH tanısı tüm transplantasyonların 67 (%15.2)'sin-

Tablo 1. Çocuklarda hepatic VOH/SOS EBMT tanı kriterleri

Başlangıç bulguları için zaman kısıtlaması olmaksızın aşağıdakilerden iki veya daha fazlası;

1. Açıklanamayan trombosit tüketimi ve transfüzyona dirençli trombositopeni
2. Açıklanamayan ağırlık artışı; diüretik kullanılmasına rağmen ardışık 3 gün veya > %5
3. Hepatomegali
4. Asit
5. Bilirubin yükselmesi; bazal değerlere göre ardışık 3 gün veya 72 saatte bilirubin \geq 2 mg/dL

Tablo 2. Veno-oklusif hastalık (VOH) olgularımızın klinik özellikleri

	Sayı	%	p
VOH olguları	67/441	15.2	
Cinsiyet (erkek/kadın)	41/26	15.9 / 14.2	> 0.5
Yaş (Medyan)	7.4 yıl (3 ay-17 yıl)		
< 10 yaş	39	12.9 (39/302)	0.05
> 10 yaş	28	20.1 (28/139)	
Bulgular			
Ağırlık artışı	45	67.2	
Hiperbilirubinemi	51	76.1	
Ağrılı hepatomegali	61	91	
Asit	41	61.2	
Dirençli trombositopeni	46	68.7	
Tanı			
Malign hastalık	14	11.5 (14/122)	
Malign olmayan (talasemi majör hariç)	26	13.4 (26/194)	
Talasemi majör	27	21.6 (27/125)	< 0.01
Donör			
Kardeş	25	12.5 (25/200)	0.05
Aile içi (kardeş hariç)	15	16.4 (15/91)	
Akraba dışı	27	18 (27/150)	
Kök hücre kaynağı			
Kemik iliği	48	16.3 (48/294)	> 0.05
Periferik kan	13	12.6 (13/103)	
Kordon kanı	6	13.6 (6/44)	
Mortalite (ilk 100 gün)	12	17.9 (12/67)	

de görüldü. Bu olguların 41'i erkek, 26'sı kızdı ($p > 0.05$). Transplantasyonda medyan yaş 7.4 yıl (aralık 3 ay-17 yıl) idi. Yaş gruplarında; < 10 yaş grubunda %12.9, > 10 yaşında olan hastalarda %20.1 idi ($p = 0.05$). VOH'un başlangıcı nakilden medyan 9 gün sonra (aralık: -2 ila +52) idi. Ağrılı hepatomegali 60 (%89.6) hastada, hiperbilirubinemi 51 (%76.1) hastada, ağırlık kazanımı 45 (%67.2) hastada ve asit gelişmesi 41 (%61.2) hastada gözlemlendi. Ayrıca olguların %68.7'sinde (46 olgu) dirençli trombositopeni geliştiği görüldü. Malign ve malign olmayan hastalıklarda VOH insidansı benzerdi (%11.5 ve %13.4). Talasemi majörlü hastalarda diğerlerine göre VOH sıklığı daha yüksekti, sırasıyla %21.6 ve %12.6, $p < 0.01$. Ayrıca, akraba ve akraba dışı vericilerde (sırasıyla %16.4 ve %18) benzer, ancak tam uyumlu kardeş vericilerde (%12.5) daha düşüktü ($p = 0.05$). Kök hücre kaynağı açısından VOH sıklığı kemik iliğinde %16.3, PBSC'de %12.6 ve kordon kanı nakillerinde %13.6 bulundu ($p > 0.05$). Toplam 67 VOH hastasından 12 (%17.9)'si kaybedildi (Tablo 2).

TARTIŞMA ve SONUÇ

HKHT uygulanan hastalarda VOH önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Sıklığı kullanılan tanısal kriterlere bağlı olarak önemli derecede değişkenlik göstermektedir. Cheuk ve arkadaşları, çocuklarda Baltimore kriterlerine göre kümülatif insidansın %13.4 olduğunu bildirmişlerdir (8). Carreras ve arkadaşları, 845 hastayı hem Seattle hem de Baltimore kriterlerini kullanarak değerlendirmişler ve sırasıyla %13.8 ve %8.8 bulmuşlardır (12). Bu iki kriteri karşılaştırdığımızda, hiperbilirubinemi Baltimore kriterlerinde mutlak bir klinik özellik olarak görülmektedir. Bu, olguların yaklaşık %100'ünde sarılık varlığı anlamına gelir. Orijinal Seattle kriterlerinde ise bilirubin seviyesi > 2 mg/dL ve ağırlık artışı > %2 olarak değişiklik yapılmıştır. Yakın zamanda, bunları da %2'den ziyade %5'lik bir eşik değeri kullanacak şekilde değiştiren bazı çalışmalar vardır (4,13). Son olarak EBMT PDWP çocuk hastalar için bazı farklılıklar olduğunu gözönünde tutarak yeni VOH tanı kriterleri önermiştir (Tablo 1) (3). Bu kriterlerin en dikkati çekenleri başlangıç için gün sınırlaması

olmaması, bilirubin yüksekliğinin şart olmaması ve dirençli trombositopenidir.

Biz hastalarımızda VOH sıklığını %15.2 olarak tespit ettik. Çalışmamızda, klinik olarak VOH bulgusu veren hastalarımızda hiperbilirubinemi (bilirubin > 2 mg/dL) ancak %76.2 oranında bulunmuştur. Bazı hastalarda VOH'un erken klinik bulguları saptanırsa, bilirubin seviyeleri 2 mg/dL'nin altında olabilir. Öte yandan, VOH'lu hastaların çoğunda trombosit transfüzyonuna direnç veya artan trombosit transfüzyon gereksinimi gözlemledik. Bir hastada oligüri, sıvı retansiyonu veya asit, kilo artışı, ağırlı hepatomegali ve refrakter trombositopeni varsa, serum bilirubin seviyesi 2 mg/dL'nin üzerine çıkmasa bile VOH düşünülmelidir. Buna ek olarak, her iki kriter sistemi HKHT'den sonra VOH tanısını klasik olarak 21 gün içine sınırlamaktadır. Bununla birlikte, çalışmamızda en geç VOH tanısı +52 günde yapılmıştır. Yakın zamanda, geç başlangıç VOH hakkında birkaç çalışma bildirilmiştir (14,15). Öte yandan, bazı yazarlar Baltimore kriterlerinin daha sınırlayıcı olduğuna ve genellikle bu kriterlere uyan hastalara hastalığın daha şiddetli bir evresinde teşhis konulduğuna inanmaktadırlar (16,17).

Hazırlama rejiminde kullanılan busulfanın VOH gelişiminde rolü olduğunu ileri süren bazı yayınlar vardır. Busulfanın neden olduğu hepatotoksisite mekanizması kesin olarak tanımlanmamış olsa da, artmış glutatyon katabolizması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (18). Eşzamanlı hepatik sinüzoidal endotel hücreleri disfonksiyonu VOH'un başlamasını tetikler gibi görünmektedir. Çalışmamızda diğer risk faktörlerini belirleyebilmek amacıyla homojen gruba sahip olmak için çalışma grubumuz busulfan bazlı miyeloblatif tedavi olan allojenik nakil hastalarından oluşturuldu.

Çocuklarda gelişimi için çeşitli risk faktörleri bildirilmiştir. Çalışmamızda, en dikkati çeken risk faktörleri olarak ileri yaş, kardeş olmayan donör, talasemi majör tanısı ve kök hücre kaynağı olarak kemik iliği kullanılması gözlemlendi. Literatürdeki birçok çalışma küçük yaş grubu çocuklarda VOH riskinin yüksek olduğunu bildirmektedir. Ancak çalışma sonuçlarımızda 10 yaşından büyük çocuklarda VOH sıklığının daha yüksek olduğu görüldü ($p= 0.05$) (Tablo 2). Daha önce karaciğer hastalığı geçmişi, hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonu, busulfan ve siklofosamid ile hazırlama rejimi gibi VOH'a yakınlık oluşturan risk faktörlerine talasemili hastaların nakillerinde sıklıkla karşılaşılır. Çalışmamızda talasemili olgularda VOH sıklığının anlamlı bir şekilde yüksek bulunması bu bilgileri desteklemektedir ($p< 0.01$).

Mezenkimal hücrelerin, doku yaralanmalarında ve karaciğer yaralanmalarında iyileşme etkisi olduğu iyi bilinmektedir. Bu nedenle kök hücre kaynağı olarak kemik iliğinin kullanımının VOH gelişimine veya iyileşme etkisine karşı

koruyucu bir etkisi olabileceği düşünülebilir. Ancak çalışmamızda en sık kullanılan kök hücre kaynağı olan kemik iliğinin periferik kök hücre ile karşılaştırıldığında böyle bir etkisi bulunmadığı gibi, ayrıca VOH sıklığının kemik iliği kullanılan nakillerde yüksek olduğu görüldü.

Bu çalışmanın sonuçları karaciğer VOH'un çocuklarda HKHT'nin nadir bir komplikasyonu olmadığını göstermektedir. Transplantasyon yaşı > 10 yıl, talasemi majör tanısı, kardeş olmayan donörlerden nakil ve kök hücre kaynağı olarak kemik iliğinin kullanılması risk faktörleri olarak düşünülebilir. Ayrıca dirençli trombositopeni hepatik VOH için bir başka belirleyici faktör olabilir. Bununla birlikte, hepatik VOH insidansını ve risk faktörlerini aydınlatmak için çok merkezli ve geniş hasta grupları ile planlanacak ileri çalışmalara gereksinim vardır.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarların çıkar çatışması bulunmamaktadır.

MALİ AÇIKLAMA

Çalışma için doğrudan veya dolaylı mali destek alınmadı. Çalışma ile ilgili herhangi bir firma veya kişi ile ilgili ticari bağlantı yoktur.

YAZAR KATKISI

Literatür taranması: GK, VU, AY; Veri toplama: GK, VU, SÖ, SK, HD, VH; İstatistik analiz: GK, AY; Makalenin yazılması: GK, VU, AY.

KAYNAKLAR

1. Shulman HM, Hinterberger W. Hepatic veno-occlusive disease-liver toxicity syndrome after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1992;10:197-214.
2. Jones RJ, Lee KS, Beschoner WE, Vogel VG, Grochow LB, Braine HG, et al. Venocclusive disease of the liver following bone marrow transplantation. *Transplantation* 1987;44(6):778-83.
3. Corbacioglu S, Carreras E, Ansari M, Balduzzi A, Cesaro S, Dalle JH, 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):138-45.
4. Dignan FL, Wynn RF, Hadzic N, Karani J, Quaglia A, Pagliuca A, et al. On behalf of The Haemato-oncology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology and the British Society for Blood and Marrow Transplantation. BCSH/BSBMT guideline: diagnosis and management of veno-occlusive disease (sinusoidal obstruction syndrome) following haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Hematol* 2013;163(4):444-57.
5. Corbacioglu S, Greil J, Peters C, Wulffraat N, Laws HJ, Dilloo D, et al. Defibrotide in the treatment of children with veno-occlusive disease (VOD): a retrospective multicenter study demonstrates therapeutic efficacy upon early intervention. *Bone Marrow Transplant* 2004;33(2):189-95.

6. Reiss U, Cowan M, McMillan A, Horn B. Hepatic veno-occlusive disease in blood and bone marrow transplantation in children and young adults: incidence, risk factors and outcome in a cohort of 241 patients. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002;24:746-50.
7. Lee SH, Yoo KH, Sung KW, Koo HH, Kwon YJ, Kwon MM, et al. Hepatic veno-occlusive disease in children after hematopoietic stem cell transplantation: incidence, risk factors and outcome. *Bone Marrow Transplant* 2010;45(8):1287-93.
8. Cheuk DKL, Wang P, Lee TL, Chiang AK, Ha SY, Lau YL, et al. Risk factors and mortality predictors of hepatic veno-occlusive disease after pediatric hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2007;40(10):935-44.
9. Gharib IM, Bulley RS, Doyle JJ, Wynn FR. Venous occlusive disease in children. *Thrombosis Research* 2006;118:27-38.
10. Richardson PG, Soiffer JR, Antin JH, et al. Defibrotide for the Treatment of Severe Hepatic Veno-Occlusive Disease and Multi-organ Failure after Stem Cell Transplantation: A Multicenter, Randomized, Dose-Finding Trial. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16:1005-0017.
11. Richardson PG, Ho VT, Cutler C, Glotzbecker B, Antin JH, Soiffer JR. Hepatic veno-occlusive disease after hematopoietic stem cell transplantation: novel insights to pathogenesis, current status of treatment, and future directions. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19:S88-S90.
12. 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):1713-20.
13. Corbacioglu S, Cesaro S, Faraci M, Valteau-Couanet D, Gruhn B, Rovelli A, 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):1301-9.
14. Pai RK, van Besien K, Hart J, Artz AS, O'Donnell PH. Clinicopathologic features of late-onset veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome after high dose intravenous busulfan and hematopoietic cell transplant. *Leuk Lymphoma* 2012;53(8):1552-7.
15. Shah MS, Jeevangi NK, Joshi A, Khattry N. Late-onset hepatic veno-occlusive disease post autologous peripheral stem cell transplantation successfully treated with oral defibrotide. *J Cancer Res Ther* 2009;5(4):312-4.
16. Blostein MD, Paltiel OB, Thibault A, Rybka WB. A comparison of clinical criteria for the diagnosis of veno-occlusive disease of the liver after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1992;10(5):439-43.
17. Senzolo M, Germani G, Cholongitas E, Burra P, Burroughs AK. Veno occlusive disease: update on clinical management. *World J Gastroenterol* 2007;13(29):3918-24.
18. Gibbs JP, Yang JS, Slattery JT. Comparison of human liver and small intestinal glutathione S-transferase-catalyzed busulfan conjugation in vitro. *Drug Metab Dispos* 1998;26(1):52-5.