

מחלה ורידית חסימתית

VENO-OCCLUSIVE DISEASE (VOD)

כתוצאה מהשתלת מח עצם

סנדרה הוינו, ורדית שמש מילגיר

תמותה גבוהה (מעל 80%). במהלך 2014, טופל במחלקתנו ילד, אשר אובחן כסובל מ-VOD לאחר השתלת מח עצם אלוגנאית בתרופה Defibrotide (Defitelio). במאמר זה נתאר את ניהול הטיפול הרפואי והסיעודי בילד, משלב האבחון ועד להחלמתו.

מחלה ורידית חסימתית (VOD) Veno-occlusive disease הידועה גם כ- Hepatic Sinusoidal Obstruction Syndrome, הינו סיבוך מסכן חיים של השתלת מח עצם. התסמינים מופיעים לרוב תוך 3-4 השבועות הראשונים לאחר ההשתלה. VOD חמור מוביל לכישלון רב מערכתי ולשיעור

מטבוליטיים רעילים על ידי תאים הפטוציטים בכבד. מטבוליטיים רעילים אלו גורמים לנזק ולדלקת של תאי האנדותרל המצפים את הסינוסואידים בכבד (Bearman, 1995; Coppel et al., 2010; Richardson et al., 2013).

במהלך ההשתלה תאי האנדותרל המצפים את כלי דם, מופעלים על ידי ציטוקינים המיוצרים על ידי רקמות פגועות ותוצרי חיידקים שעוברים דרך מחסומי ריר, אשר משפיעים על תהליך קליטת השתל (תרשים 1). הפעלה אינטנסיבית ומתמשכת של תאי האנדותרל מובילה לנזק של תאים ולהפרשת חומרים, אשר משפעלים את מערכת הקרישה וגורמים להתהוות קרישי דם בכלי דם קטנים ולחסימתם (Gratwohl & Carreras, 2012; Passweg et al., 2012).

מאפייני VOD הם: עליה בטרומבוזיס - היווצרות מוגברת של קרישי דם, נזק וצמצום של סינוסואידים, דלקת, תת לחץ דם של הוריד הפורטלי והפחתת זרימה החוצה של ורידי הכבד.

מבוא

מחלה ורידית חסימתית (VOD) Veno-occlusive disease הידועה גם כ- Hepatic Sinusoidal Obstruction Syndrome, הינו סיבוך מסכן חיים של השתלת מח עצם. התסמינים מופיעים לרוב תוך 3-4 השבועות הראשונים לאחר ההשתלה. VOD חמור מוביל לכישלון רב מערכתי ולשיעור תמותה גבוה (מעל 80%).

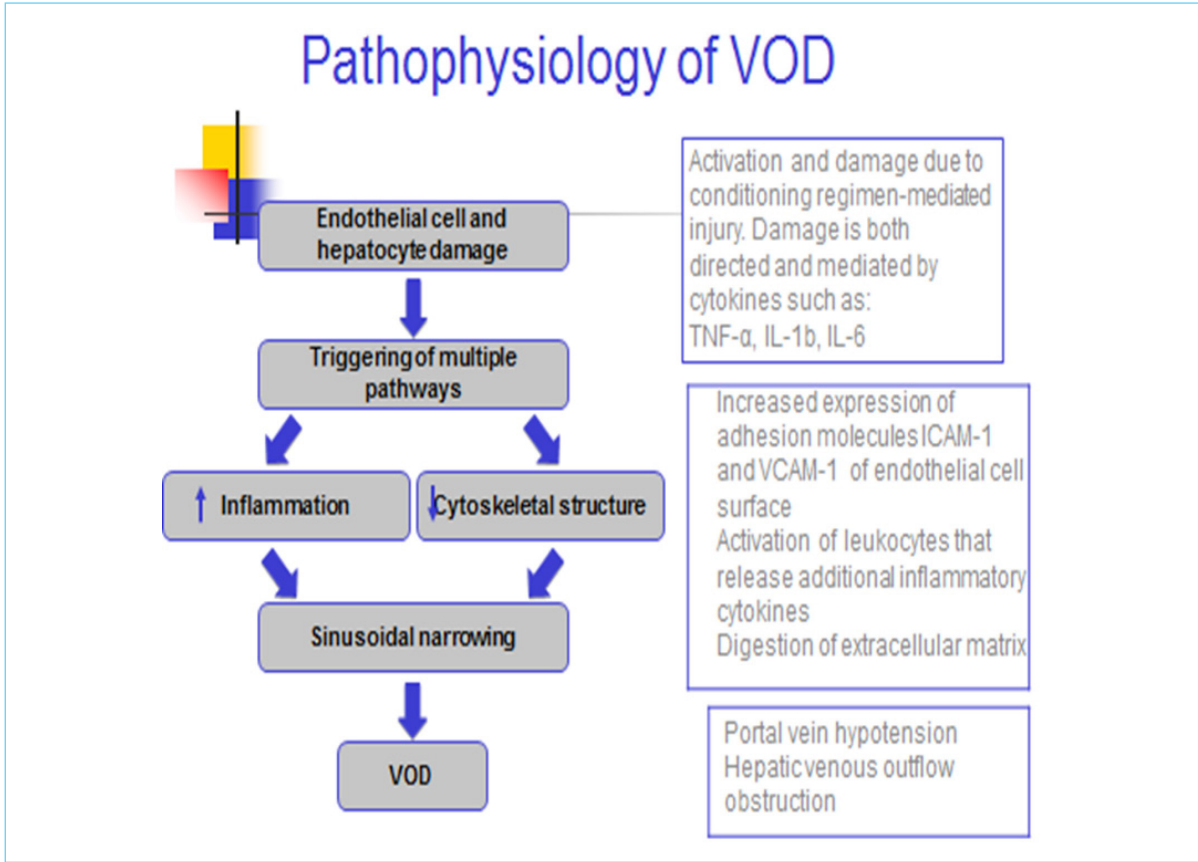
הטיפול הכימי אשר ניתן טרם ההשתלה, גורם לייצור

סנדרה הוינו, RN, BSN - סגנית אחות אחראית המחלקה להמטואונקולוגיה ילדים

ורדית שמש מילגיר, RN, MN - אחות אחראית המחלקה להמטואונקולוגיה ילדים.

Shemesh.Vardit@sheba.health.gov.il

בית החולים ע"ש אדמונד וילי ספרא, מרכז רפואי ע"ש שיבא, תל השומר.



גורמים הקשורים למטופל: גיל, המחלה הממאירה, מצב הכבד, קרינה קודמת, צהבת ויראלית, רמת ברזל גבוהה (Carreras, 2012; Nyblom et al., 2006).

הערכה וניהול הטיפול ב-VOD

הערכה: משקל יומי, מדידת היקף הבטן, מעקב אחר UREA ואלקטרוליטים, מאזן נוזלים, הערכת דימום, אומדן כאב, בדיקות דם.

ניהול הטיפול הסיעודי: הפחתת נוזלים, מתן משככי כאב, השכבה בתנוחה נוחה, מתן מוצרי דם בהתאם לצורך, מתן אלקטרוליטים, תמיכה נפשית (Eisenberg, 2008).

טיפול תרופתי ב-Defibrotide

תערובת של אוליגונוקליאוטידים הנגזרת ממוקוזת מעי חזיר, מיוצר בדפולימריזציה של DNA. מאושר ע"י האיחוד האירופאי לטיפול ב-VOD חמור. Defibrotide גורם להפחתת הדלקת ומגן על תאי האנדותרל. המינון המומלץ הינו 6.25 מ"ג לק"ג, כל 6 שעות (25 מ"ג/ק"ג/יממה). ניתן בעירוני תוך ורידי כשעתיים. יש לדלל לריכוז סופי של 20-47 מ"ג/מ"ל.

לצורך אבחנה נדרשים:

1. עלייה מהירה במשקל
2. מיימת (עליה בהיקף בטן).
3. Hepatomegaly
4. צהבת
5. כאב ברביע ימני עליון
6. עלייה בבילירובין ותפקודי כבד

גורמי סיכון ל-VOD

גורמים הקשורים להשתלה: שכיח יותר בהשתלה אלוגנאית. חום במהלך ההתניה, השתלה חוזרת, קרינה בטנית, טיפול טרום השתלה ב-Mylotarg, מקור תאי האב - מח עצם. תרופות הפטוטוקסיות הניתנות בהתניה ותרופות כמותרפיות נוספות (Actinomycin, Cytosine arabinoside, Tioguanine, Mercaptopurine, Busulfan, Dacarbazine, Cyclophosphamide, Urethane, Terbinafine, Anti-CD33 calicheamicin, Gemtuzumab ozogamicin - Mylotarg, (Melphalan, Oxaliplatin, Urethane).

- יום 1+ קיבל MTX, משקל והיקף בטן יציבים.
- יממה 3+ משקל יציב - 11.4 ק"ג, כבד: הפרעה חדשה וקלה באנזימי כבד, Bilirubin תקין. הילד קיבל MTX של יממה 3+.
- יממה 6+ כמעט ללא הפרעה בתפקודי כבד. קיבל MTX.
- יממה 7+ עליה של 150 גרם במשקל. היקף בטן יציב. בשעה 22:00 עליית חום לראשונה - החל טיפול ב-Tazocin.
- יממה 10+ עליה במשקל - 11.95 ק"ג, היקף בטן - 46.5 ס"מ, הפרעה קלה באנזימי כבד, עליה ב 1.88 - Bilirubin.
- יממה 11+ היקף בטן - 47 ס"מ, משקל - 12.15 ק"ג, Bilirubin - 2.5. אובחן VOD. שוקלים להתחיל טיפול ב-Defibrotide, אך לא ניתן עדיין.
- יממה 12+ בטן תפוחה, המשך עליה במשקל - 12.65 ק"ג, היקף בטן - 50 ס"מ.
- US בטן - כבד לא מוגדל, ללא היפוך זרימה, מיימת בכמות רבה. (בירור מלנה - כקונטראינדיקציה למתן Defibrotide).
- יממה 13+ משקל - 13.2 ק"ג, החמרה בהיקף הבטן - 55 ס"מ. צבירת נוזלים, הגדלת כבד, 2.89 - Bilirubin.
- הוגדר VOD בשל עליה במשקל מעל 3.5 ק"ג ועליה בהיקף הבטן מעל 14 ס"מ מההיקף הבסיסי. Bilirubin Total - 2.57, Bilirubin Direct - 1.41. לאור ממצאים אלו הוחלט על התחלת טיפול ב- Deribrotide.
- טיפול: עליה במינון של Defibrotide עד 40 מ"ג לק"ג. מתן משתנים - Zoroxillin, Fusid, Aldactone. (Cr - 0.3; Urea - 30)
- Contraction Alkalosis - מתייחס לעליה ב-PH בדם כתוצאה מאובדן נוזלים חומציים, למשל בעקבות הקאות. לפיכך הופחת מינון התרופות המשתנות.
- בערב הופיעו אריתרוציטים בשתן (250). טופל ע"י העלאת קצב מתן הנוזלים והפסקת Defibrotide.
- הופסקו נוזלים ומתוכנן לשחרור.
- יממה 27+ משקל - 11.8 ק"ג, היקף בטן - 49.5 ס"מ. המטופל קיבל Defibrotide מתאריך 17/1 (+13) עד 26/1 (+22) - סה"כ 10 ימים.

סיכום המקרה ודיון

מיממה 7+ של ההשתלה, נצפו סימנים וסימפטומים של VOD. מיום קבלתו של המטופל בוצעו האומדנים הבאים: משקל יומי (פעמיים ביום), מדידת היקף בטן (פעמיים ביום), רמות אלקטרוליטים בדם, ספירת דם, סימנים חיוניים, מאזן נוזלים כל משמרת, הערכת דימום, אומדן כאב.

יעילות ובטיחות הטיפול מוגבלת במינונים גבוהים, אי לכך אין להעלות את המינון מעל 25 מ"ג/ק"ג/ג/יממה. הטיפול אמור להינתן במשך 21 ימים לפחות ויש להמשיכו עד להעלמות הסימפטומים (Defitelio, 2014; Richardson et al., 2013).

תיאור מקרה VOD

בן 2.2 שנים, בריא בדרך כלל. שלושה חודשים טרם אשפוזו בשיבא, אושפז בבית חולים בבית ג'אלה בשל חום, זיהום וגם ירידה בערכי ההמוגלובין עד ל-5gr/dl. בהמשך התאושש לגמרי ולא היתה עדות למחלה ממארת. באוקטובר 2014 התאשפז בשיבא, בשל חום ולוקוציטוזיס. בקבלתו נראה טוב, מלאות בפנים, ללא מצוקה נשימתית, אך עם Mild gingival hypertrophy hepatosplenomegaly. בספירת הדם: לוקוציטוזיס 90%, בלסטטים שנראו כמילומנוציטרים, ואובחן כי מדובר בלאוקמיה מונוציטרית M5.

בתאריך 7.10.14 בוצעה בדיקת מח עצם, שאחריה החל טיפול כימותרפי אינדוקציה (השראת הפוגה), שכללה: Daunorubicine, Etoposide, Cytosar. ספירת הדם המשיכו לרדת, ללא עדות ל-Tumor Lysis Syndrome. בשל הפרעות קרישה בימים הראשונים לאשפוזו לא בוצע Lumbar Puncture אבחנתי ולא קיבל זריקה Intra Thecal. שלושה ימים לאחר מכן, לאחר שנצפה שיפור בתפקודים ב-VOD LP בו לא נמצאו תאים. אפיון מתאים ללאוקמיה מונוציטרית עם ביטוי של CD56; ציטוגנטיקה (15;11;10).t.

המטופל קיבל קונסולידציה (טיפול "מיצוק" שלאחר ההפוגה) בתאריך 9.11.14, לאחר מכן, עם ההתאוששות הופיעו תאים בלסטטים בדם הפריפרי. בבדיקת מוח עצם שבוצעה ב-4.12.14 הודגמו כ-4% בלסטטים לפי FACS (fluorescence activated cell sorting) אולם הגן Mixed lineage leukemia (MLL) היה תקין בבדיקת FISH. מאז נמצא במעקב, ללא בלסטטים במשטחים.

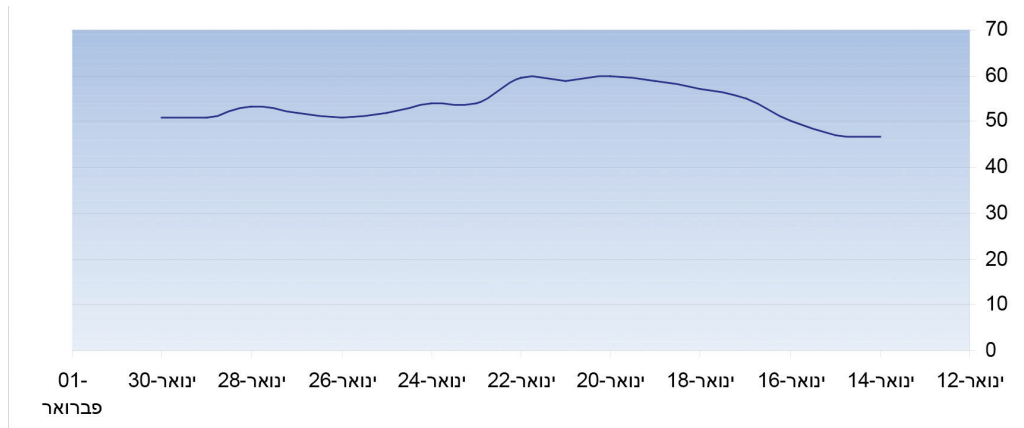
אחותו של המטופל נמצאה מתאימה לו בסיווג הרקמות, ולנוכח קיום טרנסלוקציה 11;10 שנחשבת כמדד פרוגנוסטי רע, הוחלט על השתלה לאחר שני הקורסים של אינדוקציה וקונסולידציה. קיבל הכנה לפי פרוטוקול Busulfan + Cyclophosphamide.

בתאריך 4.01.15 עבר השתלה Allogeneic-BM מאחותו. קיבל 5.42 מיליון תאי CD-34 ו-0.93 כפול 10 בשמינית - תאי T. סך הכל מונונוקלארים - 5.72 עשר בשמינית.

אחרי מתן התאים הרגיש טוב וקיבל טיפול מניעתי לזיהומים. משקלו הבסיסי היה 11.2 ק"ג; היקף הבטן 46 ס"מ (תרשימים 3-1).

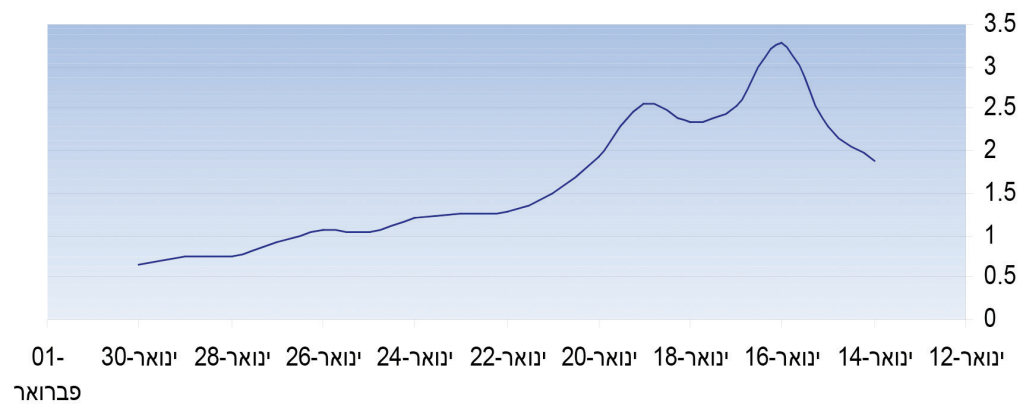
תרשים 1: היקף הבטן של המטופל בסנטימטרים במשך האשפוז

היקף בטן



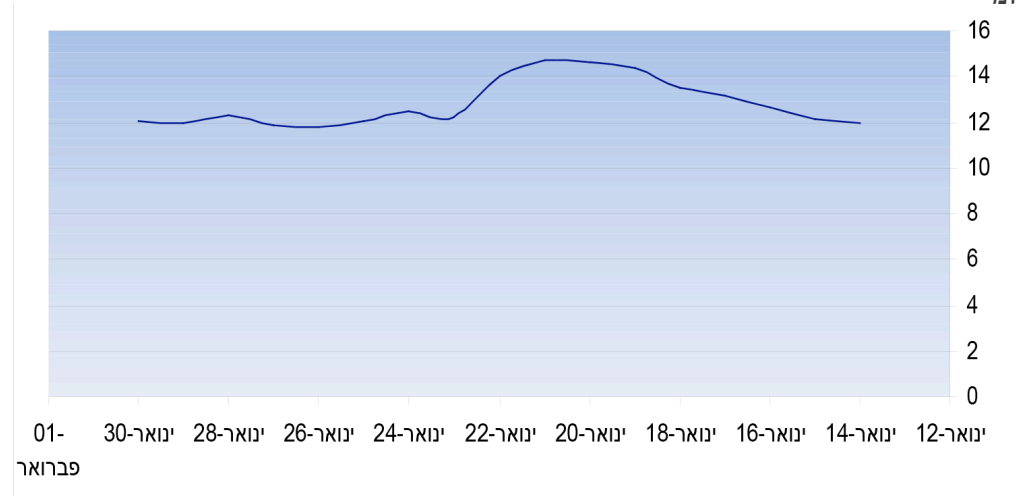
תרשים 2: רמות Total Bilirubin של המטופל במשך האשפוז

Bilirubin



תרשים 3: משקלו היומי של המטופל בקילוגרמים במשך האשפוז

משקל יומי



Defitelio® Summary of Product Characteristics available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/

Eisenberg, S. (2008). Hepatic sinusoidal obstruction syndrome in patients undergoing hematopoietic stem cell transplant. *Oncology Nursing Forum*, 35,385–397.

Gratwohl, A. & Carreras, E. (2012). Principles of conditioning. In: J. Apperley, E. Carreras, E. Gluckman, T. Masszi (Eds). *ESH-EBMT Handbook on Haematopoietic Stem Cell Transplantation* (pp 122–137). Genova: Forum Service Editor.

Nyblom, H., Björnsson, E., Simrén, M., & Almer, S. (2006) The AST/ALT ratio as an indicator of cirrhosis in patients with PBC. *Liver International*, 26(7), 840-845.

Passweg, J., Halter, J., Bucher, C., Gerull, S., Heim, D., Rovo, V., . . . Tichlli, A. (2012). Hematopoietic stem cell transplantation: A review and recommendation for follow-up care for the general practitioner. *Swiss Medical Weekly*, 142, w13696.

Richardson, P. G., Corbacioglu, S., Ho, V. T., Kernan, N. A., Lehmann, L., Maguire, C., et al. (2013). Drug safety evaluation of defibrotide. *Expert Opinion on Drug Safety*, 12, 123-136.

אבחנה מוקדמת של VOD ומתן טיפול הולם בזמן, מעלה את סיכויי ההישרדות של המטופל. התחלת טיפול ביום האבחנה מעלה את סיכויי ההישרדות ל-58%, התחלת טיפול תוך חמישה ימים מהאבחנה מובילה ל-46% של סיכויי הישרדות, לעומת זאת, תחילת טיפול לאחר יותר מחמישה ימים תפחית את סיכויי ההישרדות ל-39% (Coppell et al., 2010). לאור המצויין לעיל, לאחות הפדיאטרית האונקולוגית תפקיד חשוב ביותר במעקב אחר הילד המושתל, בזיהוי המוקדם של סימנים וסימפטומים ל-VOD ובניהול הטיפול מתחילת האבחון ועד להחלמה.

מקורות

Bearman, S. I. (1995). The syndrome of hepatic veno-occlusive disease after marrow transplantation. *Blood*, 85, 3005-3020.

Carreras, E. (2012). Early complications after HSCT. In: J. Apperley, E. Carreras, E. Gluckman, T. Masszi (Eds). *ESH-EBMT Handbook on Haematopoietic Stem Cell Transplantation* (pp 176–195). Genova: Forum Service Editore.

Coppell, J. A., Richardson, P. G., Soiffer, R., Martin, P. L., Kernan, N. A., Chen, A., et al. (2010). Hepatic veno-occlusive disease following stem cell transplantation: incidence, clinical course, and outcome. *Biology of Blood Marrow Transplantation*, 16,157–168.