

Sinusoidal Obstruction Syndrome (SOS)

Arbejdsgruppens medlemmer: Linea Natalie Toksvang (tovholder), Sidsel Mathiesen, Birgitte Klug Albertsen, Peder Skov Wehner, Marianne Olsen, Jesper Brok, Tania Masmus

Nedenstående retningslinjer til håndtering af sinusoidal obstruction syndrome (SOS) blev fremlagt på Dansk Pædiatrisk Hæmatologi og Onkologi (DAPHO) arbejdsymposium i 2024.

De kliniske retningslinjer er vejledende, og der kan forekomme velbegrundede afvigelser herfra på de behandlende afdelinger.

Indhold

Baggrund	2
Symptomer	3
Differentialdiagnoser	3
Undersøgelser	3
Behandling	4
Komplikationer og senfølger	5
Referencer	6

Baggrund

Denne instruks omfatter SOS i forbindelse med kemoterapi alene eller autolog hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT) udenfor TXID regi.

Sinusoidal obstruction syndrome (SOS), tidligere betegnet veno occlusive disease (VOD), er en leverbivirkning der især er velkendt ved allogen HSCT. I HSCT-sammenhæng forekommer SOS hos 10–20% af børn, kompliceres i 30–60% af multiorganpåvirkning/multiorgansvigt (påvirket respiratorisk-, nyre- og/eller hjernefunktion) og er forbundet med betydelig mortalitet.¹

SOS ved behandling med kemoterapi uden HSCT forekommer oftest med en mildere fænotype formentlig på baggrund af lavere dosis kemoterapi, samt mindre grad af inflammation og endotheldysfunktion; desuden antages alloreaktivitet at spille en rolle ved SOS efter allogen HSCT.

Estimering af incidens af SOS ved kemoterapi alene er begrænset af anvendelsen af forskellige diagnostiske kriterier samt manglen på populationsbaserede studier. Et systematisk review omhandlende SOS i ikke-HSCT sammenhæng rapporterer SOS hos median 6% af børn med ALL, 4% af børn med AML og 13% af børn med Wilms tumor.² Herudover er SOS rapporteret ved rhabdomyosarkom (1–5%) og medulloblastom.^{3,4}

Indenfor ALL er SOS især rapporteret ved behandling med 6-thioguanin i høj dosis (40–60 mg/m²/dag).^{5–7} Herudover i forbindelse med antistoffer koblet til ozogamicin (inotuzomab og gemtuzumab), dog især med øget risiko for SOS ved efterfølgende allogen HSCT.⁸

I NOPHO ALL2008 protokollen var der en høj forekomst i SOS i vedligehold (kumuleret incidens på 17%), hvilket var associeret med methylerede metabolitter af 6-mercaptopurin og interaktion med PEG-asparaginase, som strakte sig ind i vedligehold.⁹

Risikofaktorer: Kendes i stort omfang ikke udenfor HSCT-sammenhæng ud over præ-eksisterende leversygdom. Patienter der er TPMT heterozygote har øget risiko for SOS i forbindelse med 6-thioguanin i ALL reinduktion.⁶ Infektion/inflammation er foreslået som risikofaktor.¹⁰ Ved eks. Wilms tumor er dactinomycin, yngre alder, og strålebehandling på hø. flanke beskrevne risikofaktorer.¹¹

Ætiologien formodes at være multifaktoriel, og skyldes obstruktion af sinusoiderne i leveren på baggrund af skade på endothelcellerne fra toksiske metabolitter fra kemoterapi og cytokinfrigivelse grundet inflammation. Skaden får endothelcellerne til at svulme op og miste deres fenestrering, herved emboliserer celledbris nedenstrøms i sinusoiderne, resulterende i obstruktion af blodgennemstrømningen og heraf følgende nekrose af hepatocytter.^{11,12}

Symptomer

SOS diagnosticeres og graderes i henhold til Ponte di Legno konsensus kriterier.¹³

Mindst tre af følgende fem kriterier:

- 1) Hyperbilirubinæmi
- 2) Hepatomegali
- 3) Ascites
- 4) Vægtøgning på 5% eller mere
- 5) Trombocytopeni som er transfusionsresistent og/eller diskordant i forhold til øvrige hæmatologiske parametre for myelosuppression

Gradering:

- Mild: bilirubin under 103 µmol/L og vægtøgning under 5%
- Moderat: bilirubin 103–342 µmol/L og/eller vægtøgning over 5% eller ascites
- Svær: bilirubin over 342 µmol/L og/eller respiratorisk svigt eller nyresvigt eller hepatisk encefalopati
- Død som følge af SOS

Differentialdiagnoser

- Infektioner
 - Virus inkl. CMV, EBV, VZV, adenovirus, HHV6, hepatitis B/C
 - Svamp inkl. hepatisk aspergillom eller candidiasis
 - Cholangitis lenta (den hepatiske effekt af sepsis)
- Anden lægemiddelinduceret levertoksicitet (thiopuriner, MTX, antibiotika, azoler, sulfotrim, parenteral ernæring)
- Obstruktion af hepatiske vener (tumor)
- Reduceret venøst tilbageløb/hjerteinsufficiens

Undersøgelser

Klinisk undersøgelse med fokus på:

- Respiratorisk status
- Palpation af abdomen (ømhed under højre kurvatur, ascites)
- Vurdering af ødemer
- Daglig vægt og væskebalance

- Hud (ikterus, udslæt)

Parakliniske undersøgelser:

- Hæmatologi, nyretal og elektrolytter, infektionstal samt ASAT, ALAT, GGT, basisk fosfatase, INR, APTT, bilirubin, albumin, LDH
- Ultralyd af lever og abdomen inkl. Doppler; obs hepatomegali og ascites. Kan understøtte diagnosen, men normal ultralyd udelukker ikke SOS
- Undersøgelser i øvrigt relateret til ovennævnte differentialdiagnoser

Leverbiopsi anbefales ikke hos børn grundet blødningsrisiko.

Behandling

Tidlig diagnose og behandling er essentielt for at undgå komplikationer.

Behandlingen sigter på at opretholde væske- og elektrolytbalancen, det intravaskulære volumen og adækvat renal perfusion og samtidig reducere ascites og ødemer.

1. Pausering af kemoterapi (varighed vurderes dagligt herunder begyndende normalisering af leverparametre, normalisering/nær normalisering af kliniske SOS-symptomer, god almen tilstand)
2. Natrium- og væskerestriktion
 - a. Seponér alle natriumholdige væsker
3. Spironolacton og furosemid (CAVE intravaskulær volumendepletering); højdosis furosemid-behandling (op til 1 mg/kg per time) kan undertiden være indiceret ved progredierende ascites og begyndende respiratorisk påvirkning
4. Det intravaskulære volumen og nyrefunktion søges stabiliseret ved
 - a. SAG-M transfusion til Hb > 6.0 (eller hæmatokrit >30%)
 - b. Albumin 20%, 5 ml/kg
5. Støttebehandling som nødvendigt fx ilttilskud, respirator, dialyse
6. Ursodeoxycholsyre (Ursofalk) 7,5 mg/kg x 2 dagligt (max. 750 mg/døgn)
7. Defibrotide kan overvejes ved svær SOS (25 mg/kg/døgn fordelt på 4 doser, infusion over 2 timer). Der foreligger kun moderat evidens for virkning af defibrotide i HSCT-sammenhæng. Defibrotide skal startes tidligst muligt, da tidlig start skønnes associeret med højere overlevelsesrate. Er forbundet med blødningsrisiko: 59%; grad 4: ≤20% (uptodate.com)

8. Stillingtagen til øvrig hepatotoksisk medicin (fx paracetamol, evt svampemidler fx fluconazol)

Lægemedler doseres under hensyntagen til graden af lever- og nyrefunktionsnedsættelse (fx sedativa, morfika, antibiotika)

9. Udløsende formodet kemoterapi bør kritisk vurderes før reeksponering

Komplikationer og senfølger

SOS kan i sjældne tilfælde progredierte til letalt multiorgansvigt med pleural effusion, pulmonale infiltrater, progredierende organpåvirkning omfattende nyrer, hjerte og lunger, encefalopati og koma.

Af de 29 cases rapporteret under vedligeholdelsesbehandling i NOPHO ALL2008 protokollen blev fire (14%) vurderet som milde, 22 (76%) som moderate, og tre (10%) som svære, ingen døde som følge af SOS. To patienter (7%) udviklede hepatisk encefalopati og tre (10%) havde behov for supplerende ilt; ingen udviklede nyresvigt.⁹

I sjældne tilfælde (2,5% efter SOS som følge af høj-dosis 6-TG) er der rapporteret vedvarende trombocytopeni samt nodulær regenerativ hyperplasi (NRH) med deraf følgende portal hypertension, ascites og esofagusvaricer.⁵

Referencer

- 1 Corbacioglu S, Carreras E, Ansari M, Balduzzi A, Cesaro S, Dalle J-H *et al.* Diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in pediatric patients: a new classification from the European society for blood and marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2018; 53(2): 138–145.
- 2 Fan L, Stewart F, Ruiz K, Devani D, Fusco N, Gill M *et al.* Burden of illness of non-hematopoietic stem cell transplant-related hepatic sinusoidal obstruction syndrome: A systematic review. *Heliyon* 2024; 10(20): e36883.
- 3 D'Antiga L, Baker A, Pritchard J, Pryor D, Mieli-Vergani G. Veno-occlusive disease with multi-organ involvement following actinomycin-D. *Eur J Cancer* 2001; 37(9): 1141–1148.
- 4 Kotecha RS, Buckland A, Phillips MB, Cole CH, Gottardo NG. Hepatic sinusoidal obstruction syndrome during chemotherapy for childhood medulloblastoma: Report of a case and review of the literature. *J Pediatr Hematol Oncol* 2014; 36(1): 76–80.
- 5 Toksvang LN, Schmidt MS, Arup S, Larsen RH, Frandsen TL, Schmiegelow K *et al.* Hepatotoxicity during 6-thioguanine treatment in inflammatory bowel disease and childhood acute lymphoblastic leukaemia: A systematic review. *PLoS One* 2019; 14(5): 1–17.
- 6 Stanulla M, Schaeffeler E, Möricke A, Buchmann S, Zimmermann M, Igel S *et al.* Hepatic sinusoidal obstruction syndrome and short-term application of 6-thioguanine in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2021; 35(9): 2650–2657.
- 7 Escherich G, Richards S, Stork LC, Vora AJ. Meta-analysis of randomised trials comparing thiopurines in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Leukemia* 2011; 25(6): 953–959.
- 8 Bonifazi F, Barbato F, Ravaioli F, Sessa M, Defrancesco I, Arpinati M *et al.* Diagnosis and Treatment of VOD/SOS After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Front Immunol* 2020; 11: 495243.
- 9 Toksvang LN, De Pietri S, Nielsen SN, Nersting J, Albertsen BK, Wehner PS *et al.* Hepatic sinusoidal obstruction syndrome during maintenance therapy of childhood acute lymphoblastic leukemia is associated with continuous asparaginase therapy and mercaptopurine metabolites. *Pediatr Blood Cancer* 2017; 64(9): e26519.
- 10 McAtee CL, Schneller N, Brackett J, Bernhardt MB, Schafer ES. Treatment-related sinusoidal obstruction syndrome in children with de novo acute lymphoblastic leukemia during intensification. *Cancer Chemother Pharmacol* 2017; 80(6): 1261–1264.
- 11 DeLeve LD. Vascular Liver Disease. In: DeLeve LD, Garcia-Tsao G (eds). *Vascular liver disease: Mechanisms and management*. Springer New York: New York, NY, 2011, pp 25–40.
- 12 DeLeve LD, Shulman HM, McDonald GB. Toxic injury to hepatic sinusoids: sinusoidal obstruction syndrome (veno-occlusive disease). *Semin Liver Dis* 2002; 22(1): 27–42.
- 13 Schmiegelow K, Attarbaschi A, Barzilai S, Escherich G, Frandsen TL, Halsey C *et al.* Consensus definitions of 14 severe acute toxic effects for childhood lymphoblastic leukaemia treatment: a Delphi consensus. *Lancet Oncol* 2016; 17(6): e231–e239.