

# KEMİK İLİĞİ TRANSPLANTASYONLU OLGUDA VENOOKLÜZİV HASTALIK

A CASE OF VENOOCCCLUSIVE DISEASE FOLLOWING BONE MARROW  
TRANSPLANTATION

Funda ÖZGENÇ  
Sezin Aşık AKMAN  
Haldun ÖNİZ  
Nejat AKSU  
Savaş KANSOY

## SUMMARY

Veno- occlusive disease (VOD) of the liver is one of the major complication of bone marrow transplantation (BMT). Intensive chemoradiotherapy was blamed for the cause of liver damage and the clinical picture of VOD resembles that of intrahepatic portal hypertension. Incidence of VOD is % 1- 64 varying among patients and myeloablative regimens. After the diagnosis of VOD is established prognosis is poor with a mortality of %32- 50. Various agents has been used for prevention and treatment of VOD. Recombinant tissue plasminogen activator (r- tPA) is one of these agents using succesfully. We present here a CML (Chronic Mgetocytic Leukemia) patient complicated with VOD after allogeneic BMT. The patient was lost with hepatic and renal insufficiency although he was treated with heparin and r- tPA.

(Key Words: Tissue Plasminogen Activator, VOD.)

## ÖZET

Karaciğer venooklüviz hastalığı (VOH) kemik iliği naklinin önemli komplikasyonlarından birisidir. İntrahepatik portal hipertansiyon klinik tablosuna benzeyen bu hastalığın nedeni miyeloablasyon için kullanılan yüksek doz kemoterapi ve rodyoterapidir. Görülme sıklığı, hastalık grupları ve tedavi protokollerine göre %1-64 arasındadır. Prognozu oldukça kötüdür yüksek mortalitesi (%32-50) vardır. Günümüzde, VOH gelişimini önleme ve tedavi etme amacı ile

Çocuk Kliniği (Doç.Dr.S Kansoy, Kli.Şefi, Uz.Dr.N Aksu,  
Kli.Şef Yard., Uz. Dr. H. Öniz, Uz.Dr.S.A. Akman, Dr F Özgenç)  
SSK Tepecik Eğitim Hastanesi 35210 Yenişehir İZMİR

Yazışma: Doç.Dr.S Kansoy

değişik ajanlar denenmektedir. Özellikle rekombinan doku plazminojen aktivatörü (r- tPA) ile başarılı sonuçlar bildirilmektedir. Transplantasyon ünitesinde kronik miyelositer lösemi (KML) nedeni ile allojeneik kemik iliği nakli uygulanan bir olguda gelişen venookluziv hastalığın (VOH) tedavisinde heparin ve rekombinan doku plazminojen aktivatörü (r- tPA) kullanıldı. Olgu multiorgan yetmezliği ile kaybedildi.

(Anahtar Sözcükler: Doku Plazminojen Aktivatörü, VOH)

Günümüzde kemik iliği nakli (KİN) kanser tedavi protokolleri arasında yerleşmiş bulunmaktadır. Malignitelere allojeneik KİN ile kür şansı, HLA tam uyumlu kardeşten yapıldığında %50-70 olarak bildirilmektedir (3). Bu başarı oranına rağmen transplantasyona bağlı morbidite ve mortalite halen bü-yük bir sorun oluşturmaktadır. Venookluziv hastalık (VOH), allojeneik KİN olgularında, enfeksiyon ve Graft versus host hastalığı (GVH) dan sonra mortaliteden sorumlu üçüncü etmen olarak karşımıza çıkmaktadır (2,3).

VOH, hiperbilirubinemi, ağırlı hepatomegali, %5'in üzerindeki açıklanamayan kilo artımı ve asit ile karakterize bir hastalık tablosudur. VOH tanısı, 2 mg/ dl'nin üzerindeki heperbilirubinemi ve diğer kriterlerden ikisinin varlığında konulabilmektedir. Allojeneik KİN olgularında çeşitli serilere göre %1- 64 arasında görülmektedir (8, 9, 10, 12).

VOH fizyopatolojisi iyi bilinmemektedir. Hazırlama rejimlerinde kullanılan radyoterapi, yüksek doz kemoterapi ve transplantasyondan önce uzun süreli Busulfan kullanımı sorumlu tutulmaktadır. Ayrıca Van-komisin ile Asiklovir de suçlanan etkenlerdendir (3, 11, 12). KİN öncesi ALT yüksekliğinin olması ise VOH yönünden belirleyici bir bulgu olarak kabul edilmektedir. Yukarıda bahsedilen etkenlerle oluşan endotelial hasarın aktive ettiği pıhtılaşma kaskadı, doğal antikoagulanlarda azalma ve hipofibrinolizin hep birlikte fizyopatolojiden sorumlu olduğu düşünülmektedir (2, 3, 4, 5).

VOH geliştikten sonra prognoz kötüdür. Hastalık multiorgan yetmezliğine, özellikle renal hasara doğru ilerler, hastalar genellikle karaciğer ve böbrek yetmezliği ile kaybedi-

lirler. Ölüm %32- 50 arasındadır (8).

Bu yazımızda kronik miyeloid lösemi (KML) nedeniyle KİN uygulanan bir olguda VOH gelişimi ve tedavisinde rekombinant doku plazminojen aktivatörü (r-dPA) kullanımını ile ilgili deneyimimiz aktarılmaktadır.

Tedavisinde r-dPA kullanılan bu olgu, dürez ve böbrek fonksiyonlarının düzelmiş olmasına rağmen, karaciğer yetmezliği ile kaybedilmiştir. Bu olguda, r- dPA' nın tedavideki etkinliği gösterilememiştir. Ancak, VOH tedavisine mümkün olduğunca erken başlamanın başarı şansını arttırabileceği düşünülmektedir.

## OLGU

G.T.; Prot. No: 4170/6 Kronik miyelositer lösemi (KML) tanısı alan, 0.06 mg/kg dozda busulfan ile 2. ayın sonunda kronik faza giren 11 yaşındaki erkek olguya, HLA uyumlu ve mikst Leafosit kültürü (MLC) non-reaktif erkek kardeşinden kemik iliği transplantasyonu (KİN) uygulandı. (20.4.95) Hazırlıkta busulfan 4 mg/kg/gün ve siklofosamid 50 mg/kg/gün 4 gün üst üste uygulandı, siklosporin (CsA) ile graft versus host hastalığı (GVH) profilaksisi yapıldı. Transplantasyondan hemen sonraki evrede, hazırlama rejimine sekonder gelişen kusma ve hafif mukozit dışında sorunla karşılaşmadı. Öncesinde karaciğer fonksiyon testleri normal olan olguda, 7. günde % 5'i geçen kilo artımı, karında hassasiyet, perküsyonda matite ve hepatomegali, hiperbilirubinemi, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma ve oligün ile karakterize VOH gelişti. Olguda VOH gelişimini hazırlayıcı risk faktörleri, yoğun hazırlama rejimi ve KİN öncesi tedavide 2 ay boyunca Busulfan kullanılması idi.

Tedaviye 4 saatlik infüzyon ile 10 ü/gün rekombinan doku plazminojen aktivatörü 5 gün üst üste verilmesi planlanarak başlandı. Ek olarak spironolakton ve 150 ü/kg/gün dozunda heparin infüzyonu yapıldı. Takip eden 24 saatte olgunun 2000 cc diüzezi oldu. Aynı dönemde serum bilirubin düzeyi 3.03 mg/dl, ALT 309 U/L, AST 307 U/L, kreatinin 1.32 mmol/l şeklinde normalden yüksek değerlerde saptandı. Giderek solunum sıkıntısı gelişen ve ilerleyen olgunun 9. günde çekilen akciğer grafisinde sağ plevral efüzyon belirlendi. Rekombinan doku plazminojen aktivatörü tedavisinin son gününde ALT, AST değerleri yüksek seyretmeye devam eden olgunun serum bilirubin değeri de 9.4 mg/dl'e yükseldi. Giderek ALT, AST değerleri normale düşen olgunun, yeterli diüzeze rağmen direkt hiperbilirubinemi devam etti. Transplantasyondan 18. gün sonra hemorajik sistit gelişen olgu 19. günde oluşan kalb durmasıyla kaybedildi. Aile tarafından otopsi kabul edilmeyen olguda, akciğer ve karaciğer ince iğne aspirasyonu yapıldı. Ancak sağlıklı olarak değerlendirilebilecek patoloji materyali elde edilemedi.

## TARTIŞMA

Geçtiğimiz on yılda kemik iliği nakli, terminal döneme gelmiş hastalarda kullanılan deneysel bir tedavi metodu olmaktan çıkıp ağır aplastik anemi, immün yetmezlik sendromları, hematolojik kanserler ve bazı kalıtsal hastalıkların tedavi protokollerinde yerini almıştır. Transplantasyon için seçilmiş hasta gruplarında allojeneik kemik iliği nakli (AKİN) ile başarı şansları, ağır aplastik anemi için %63 (1), akut nonlenfoblastik lösemiler için % 60 (2,3) ve talasemi majorlu hastalar için % 80 (4) olarak bildirilmektedir. Bu başarı oranlarına karşın transplantasyonla ilişkili komplikasyonların fizyopatolojisi, profilaksi ve tedavisi günümüzde üzerinde çalışılan önemli konuları oluşturmaktadır.

Transplantasyon sonrasında olguların %80'inden fazlasında değişik nedenlerle karaciğer fonksiyonlarında bozulma görülür

(5). Bunların arasında venooklüziv hastalık (VOH) kemik iliği naklinin en önemli komplikasyonlarından biridir.

VOH, ilk kez pirazolidin alkaloid'li çay içen Jamaikalı yerlilerde tanımlanmıştır (6). Daha sonraları yüksek dozda radyasyon ve özellikle Busulfan içeren kemoterapinin bu hastalığa neden olduğu ortaya çıkmış ve KİT sonrası VOH gelişen ilk olgular Schulman ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (3,7). Merkezler arası hasta grupları ve miyeloablative tedavi protokolleri arasındaki farklılıklara bağlı olarak VOH sıklığı % 1- 64 arasında değişmektedir (8,9,10). Gelişiminde en önemli risk faktörü olarak transplantasyondan önce vankomisin ve asiklovir kullanımı ve karaciğere kanser metastazının varlığını da risk faktörü kabul eden gruplar vardır (11, 12).

Venooklüziv hastalık, 2mg/dl'in üzerinde hiperbilirubinemi, ağırlı hepatomegali ve başlangıca göre %5'i aşan kilo artımı ile karakterise hastalık tablosudur. Genellikle transplantasyondan 2- 3 hafta sonra ortaya çıkar. Hastalık, sarılık, asit, böbrek yetmezliği ve ansefalopati tablosuna ilerleyebilir. Belirlenen klinik kriterlerin tanısal değeri %88.5 bulunmuştur. Ancak kesin tanı histoloji inceleme sonucunda konur, fakat ağır trombositopeni ve yaygın damar içi pıhtılaşmasının olduğu bu dönemde biyopsi alınması genellikle olanaksızdır. Carreras ve arkadaşları bu olgularda juguler ven katateri ile transvenöz karaciğer biyopsisi tekniğini geliştirmişlerdir (14).

Patogeneizde endoteldeki hasarın tetiği çeken mekanizma olduğu düşünülmektedir. hasarlanmış endotelden açığa çıkan doku plazminojen aktivatörü (r-dPA) ve inhibitöründen (PAI-1) belirli koşullarda intrahepatik venüllerde PAI-1'in lehine artış olabileceği iddia edilmektedir (8). Diğer yandan transplantasyon komplikasyonlarında açığa çıkan mediatör olan tümör nekroz faktörün (TNF- $\alpha$ ) hücre kültürlerinde PAI- 1 düzeyini yükselttiği gösterilmiştir (9, 10). Bu bulgu ve hipotezlerin ışığında, oluşan hipofibrinolitik ortamın intrahepatik postsinuzoidal obst-

rüksiyona yol açtığı düşünülebilir. Ancak VOH'un fizyopatolojisi henüz tam aydınlatılamamıştır. VOH gelişiminde venüler ve sinüzoidal endotelin hasarlanması tetiği çeken mekanizma olmakta, hasara uğrayan dokudan açığa çıkan hyalüronik asit ve doku faktörü ise pıhtılaşmayı başlatmaktadır. Pıhtılaşma faktörlerinin düzeylerinde de değişiklikler gösterilmiştir. Protein C, S, FVII ve antitrombin III düzeyleri azalırken, VWF, FIX, FX ve fibrinojen artar (13). Hiperkoagülabl duruma ulaşmış bu ortamda başlatılan pıhtılaşma döndüsü hepatik venlerde trombus oluşumuna neden olur. Dolaşımdaki sitokinlerin de etkisiyle vazomotor değişiklikler sonucu neden olur. Dolaşımdaki sitokinlerin de etkisiyle vazomotor değişiklikler sonucu postsinüzoidal bölgede hepatik venüllerde obliterasyon oluşur. Esas anlamda VOH bir intrahepatik postsinüzoidal portal hipertansiyon tablosudur.

VOH geliştikten sonra prognoz kötüdür. Son zamanlarda VOH gelişimini önleyici ve sağaltıcı ilaçlar denenmektedir. Olası hipotezlerden

#### KAYNAKLAR

1. Gluckmann E. Current status of bone marrow transplantation for severe aplastic anemia: A preliminary report from the International Bone Marrow Registry, *Transplant Proceedings*. 1987 ; 19 : 2597-9.
2. Treleaver J, Barrett J. *Bone Marrow Transplantation in practice* . 1992 ; 2 : 11-8.
3. Foman SJ, Blume KG, Thomas ED. *Bone Marrow Transplantation*. Blackwell Scientific Public. 1994 ; 458-62.
4. Lucarelli G, Galimberti M. Bone marrow transplantation in patients with thalassemia. *N Eng J Med*. 1990 ; 322 : 417-21.
5. Mc Donald Gb, Shulman HM. Liver disease after human marrow transplantation. *Semin Liver Dis*. 1987 ;2 :210.
6. Selzer G, Parker RG. Senecio poisoning exhibiting as Chiari's syndrome : a report on 12 cases. *Am J Pathol*. 1951 ; 27 : 885-907.
7. Shulman HM, Donald GB. An analysis of hepatic VOD and centrilobular hepatic degeneration following bone marrow transplantation. *Gastroenterology*. 1980 ; 79 : 1178-91.
8. Locasculli A, Bacigalugo A. Predictability before transplant of hepatic complication following allogeneic bone marrow transplantation. *Transplantation*. 1989 ; 48 : 68-72.
9. Lucarelli G, Galimberti M. Marrow transplantation for thalassemia following busulphan and cyclophosphamide. *Lancet*. 1985 ; 1355-7.

yola çıkılarak korunma ve tedavi amaçlı çalışmalar yapılmaktadır. Shulman ve arkadaşları korunmada pentoksifilin, prostoglandin E, heparin ve ursodeoksikolik asit denemişler, VOH gelişme riskinin bu şekilde hafif azaldığını belirlemişlerdir, en iyi sonuçlar ise heparin ile alınmıştır (2). Heparin ve prostoglandin E1 infüzyonu yapılan hastalarda VOH gelişiminin engellendiği bildirilmektedir (15, 16). Trombolitik ajanlar ve özellikle rekombinan doku plazminojen aktivatörü, oluşan trombusu ortadan kaldırmayı amaçlayarak kullanılır ve bu ajanlarla başarılı sonuçlar bildirilmektedir (6, 7, 11). Bu ümit verici sonuçların aksine bizim olgumuzda r-dPA ile bu kaskad kırılmamıştır. Olgunun ağırlığının ve tedaviye başlama zamanının r-dPA'nın başarısını etkilediği düşünülebilmektedir. Günümüzde uygulanan ve araştırılan tüm tedavi metodlarına karşın VOH'un mortalitesi %32-50 arasındadır (8). Hastalık çoğul organ yetmezliğine ilerler ve olgular genellikle böbrek ve karaciğer yetmezliğinden kaybedilirler.

10. Radick J, Sanders J. Second allogeneic bone marrow transplants for patients relapsing after initial transplant with TBI-containing regimens. *Blood*. 1991 ; 78: 241a
11. Baglin TP. Venous occlusive disease of the liver complicating bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1994 ; 13 : 1-4.
12. Mc Donald GB, Hinds M. Liver toxicity following cytoreductive therapy for marrow transplantation: risk factor, incidence and outcome. *Hepatology*. 1991 ; 14 :162a.
13. Shulman HM, hinterburger W. Hepatic veno-occlusive disease- liver toxicity syndrome after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1992 ; 10 : 197-214.
14. Carreras E, Granena A. Transvenous liver study as a diagnostic approach to veno-occlusive disease after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1988 ; 3(suppl 1) : 255
15. Bearman S, Hinds M. A pilot study of continuous infusion heparin for the prevention of hepatic veno-occlusive disease after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1989 ; 4 : 211-2
16. Bearman S, Hinds M. Phase I/II study of Pg E1 (alprostadil) for prevention of hepatic veno-occlusive disease after bone marrow transplantation. *J Clin Pathol*. 1991 ; 10 : 220.