Transfuze 1 zlom 9.4.2008 15:13 Str. 34
proLékaře.cz | 10.11.2026

Veno-okluzivní choroba jater (Sinusoidální obstrukční syndrom)

Tomíška M., Navrátil M., Kořístek Z., Mayer J.
Interní hematoonkologická klinika Lékařské fakulty Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno

Souhrn

Veno-okluzivní choroba (VOD) jater je dnes známa především jako závažná komplikace transplantace krvetvorných buněk. Její podstatou je toxické postižení sinusoidálních endotelií a proto bývá v posledních letech označována novým termínem sinusoidální obstrukční syndrom. Diagnóza této choroby se i dnes opírá především o klinická kritéria, i když může být podpořena vyšetřením plazmatických hladin inhibitoru-1 aktivátoru plazminogenu (PAI-1). Preventivní účinek je lépe dokladován pro ursodiol než pro nízké dávky heparinu. Léčba VOD byla až donedávna velmi málo úspěšná, ale v posledních letech se novým nadějným lékem pro prevenci i léčbu jeví defibrotid, směs jednovláknových oligodesoxyribonukleotidů s antitrombotickým a fibrinolytickým účinkem.

Klíčová slova: veno-okluzivní choroba, sinusoidální obstrukční syndrom, transplantace krvetvorných buněk, defibrotid

Summary

Tomíška M., Navrátil M., Kořístek Z., Mayer J.: Veno-occlusive disease (Sinusoidal obstruction syndrome)

Veno-occlusive disease (VOD) of the liver is currently known as potentialy severe complication of stem cell transplantation. The pathogenesis of VOD is characterized by toxic disorder of sinusoidal endothelial cells and this is why the new term of sinusoidal obstruction syndrome has recently emerged. Diagnosis of this disorder remains to be mainly based on clinical criteria, with some contribution of plasminogen activator inhibitor-1 plasma levels. Preventive effect is better proved for ursodiol than for low-dose heparin. Treatment of VOD has been disappointing until recently, when a single-stranded polydeoxyribonucleotide with fibrinolytic properties, defibrotide, becomes promising for both therapy and prevention.

Key words: veno-occlusive disease, sinusoidal obstruction syndrome, stem cell transplantation, defibrotide

Transfuze Hematol. dnes, 14, 2008, No. 1, p. 34–43.

Historie a terminologie

Veno-okluzivní choroba byla poprvé popsána v padesátých letech 20. století jako obliterující fibróza jaterních venul po požití potravin bohatých na pyrrolizidinové alkaloidy (1). Tento termín byl používán pro klinický syndrom charakterizovaný bolestivou hepatomegalií, retencí tekutin s nárůstem tělesné hmotnosti a zvýšenou hladinou bilirubinu v séru.

Později se ukázalo, že velmi podobná nemoc vzniká jako komplikace transplantační léčby hematoonkologických onemocnění, kdy zejména u myeloablativních přípravných režimů může představovat limitující orgánovou toxicitu.

Okluze jaterních žil však není nezbytná pro rozvoj klinických příznaků této choroby a proto je v posledních letech stále častěji používán název sinusoidální obstrukční syndrom (SOS) (1, 2). Tento termín vyzdvihuje sinusoidální obstrukci jako jeden z podstatných rysů VOD. Obstrukce sinusoidů je však typická hlavně pro experimentální modely VOD u zvířat, ale není nezbytným rysem VOD u lidí (2). Protože zatím není definitivní shoda na náhradě původního termínu VOD termínem SOS, držíme se v naší práci původního označení VOD.

Patogeneze

Vznik VOD po transplantaci krvetvorných buněk závisí především na použitém přípravném režimu a na předcházející poruše jater. Na podávaná cytostatika a záření jsou sinusoidální endoteliální buňky citlivější než hepatocyty (3). Endotel sinusoidů má jedinečnou strukturu s četnými malými póry; aferentní krev přitéká cestou portální žíly a jaterní tepny a je dále drénována přes sinusoidy do jaterních žil.

Postižení jaterních venul není pro VOD nezbytné, ale pokud dojde k okluzi centrálních žil, vede to k těžké formě choroby s ascitem, kdy se tok v portální žíle může obrátit a krev pak může být odváděna retrográdně do dolní duté žíly (2). Na rozdíl od jiných jaterních chorob, u VOD portální hypertenze předchází vzniku postižení parenchymu. Poškození jaterní cirkulace je příčinou choroby a nikoliv následkem. Dosud není jasné, zda a jakým způsobem se na klinických projevech VOD podílí intrasinusoidální trombóza.

Hlavní komponentou přípravných režimů s nejvyšším výskytem fatálního VOD je cyklofosfamid. Výskyt VOD závisí na metabolismu cyklofosfamidu, který je vysoce

Transfuze 1 zlom 9.4.2008 15:13 Str. 35
proLékaře.cz | 10.11.2026

individuální. Toxický pro endotelie není cyklofosfamid sám, ale jeho metabolity akrolein a 4-hydroxycyklofosfamid, které vznikají spolu s cytotoxicky účinným metabolitem phosphoramid izothiokyanátem (4). Busulfan spíše predisponuje pacienta k následné toxicitě cyklofosfamidu, pokud je podán předem (mechanismem může být deplece glutathionu v endoteliálních buňkách se zvýšením jejich vulnerability) (2). V případě celotělového ozáření (TBI) je používaná dávka záření (2-16 Gy) podstatně nižší než dávka poškozující játra. Pokud však je radioterapie kombinována s cyklofosfamidem, dochází k synergismu s poškozením sinusoidů. VOD je také limitující toxicitou režimů obsahujících nitrosomočovinu, karboplatinu nebo cytarabin.

Trombogenní změny při VOD

Mnoho autorů prokázalo na počátku přípravného režimu a v časném potransplantačním období hyperkoagulační stav, zahrnující deficit proteinu C, antitrombinu III, proteinu S a zvýšení D dimerů (5, 6).

U nemocných, u nichž se později rozvíjí VOD, je v časné fázi po transplantaci v séru snížen zejména protein C. Bez ohledu na to, zda jde o příčinu nebo následek, nízká hladina proteinu C zhoršuje klinické projevy VOD (6).

U nemocných s VOD byla popsána depozice fibrinogenu a koagulačního faktoru VIII v cévní stěně na rozmezí jaterních sinusoidů a terminálních jaterních žil (3).

Charakteristickým rysem VOD je zvýšená plazmatická hladina inhibitoru fibrinolýzy PAI-1 (inhibitor aktivátoru plazminogenu), který je syntetizován a uvolňován endoteliálními buňkami poškozenými přípravným režimem (7, 8). I při nekomplikovaném průběhu dochází po přípravném režimu k mírnému zvýšení hladin PAI-1, které však není významně vyšší u nemocných, u nichž se později rozvíjí VOD (9). Vzhledem k tomu, že VOD se většinou manifestuje až v aplastické fázi krvetvorby, lze předpokládat dvoufázový proces, kdy se na zvýšení hladin PAI-1 ve druhé fázi podílí cytokiny zprostředkované uvolnění tohoto faktoru (8, 9). Předpokládá se, že PAI-1 má v patogenezi VOD podstatnou úlohu (10).

Faktem však zůstává, že genetická predispozice k hyperkoagulaci téměř nezvyšuje výskyt VOD. Podobně heparin ani ATIII nezabraňují fatální VOD a trombolytická léčba zlepší stav jen u minima nemocných. Trombóza velkých žil ani portální žíly nejsou při VOD časté (22).

Charakteristickým rysem VOD je výrazná trombocytopenie a neefektivnost podávaných trombocytových koncentrátů (11). Ta může být způsobena buď sekvestrací destiček ve slezině při portální hypertenzi, nebo konzumpcí destiček v sinusoidech při jejich poškození nebo může jít o kombinaci obou příčin. Hladiny trombopoetinu jsou vysoké (2).

Fibrogeneze u VOD

První histologické změny se odehrávají v místě, kde síť sinusoidů drénuje krev do terminálních jaterních žil. Poškození endotelu je provázeno aktivací perisinusoidálních hvězdicovitých buněk (*stellatae cells*, Ito buňky), které produkují velké množství PAI-1, extracelulární matrix a podporují vznik fibrózy. Dochází zde k redukci mikropórů mezi sinusoidálními endoteliálními buňkami (3, 12).

Časné změny včetně fibrózy jsou reverzibilní, ale dlouhotrvající postižení s depozicí kolagenu a tvorbou regeneračních uzlů již nikoliv (6). Na ireverzibilitu ukazuje angiogeneze. Histologicky jsou centrální jaterní žíly uzavírány řídkou pojivovou tkání, jejich stěna je koncentricky zesílena a centrální žíla je obklopena nekrotickými i vitálními hepatocyty.

Laboratorním projevem nastupující fibrogeneze je produkce N-terminálního propeptidu prokolagenu III. typu (PIIINP) (3). Plazmatická hladina PIIINP je u nemocných s VOD zvýšena již v den transplantace, mnohdy však už před zahájením přípravného režimu. Pokles proteinu C a vzestup PIIINP v průběhu přípravného režimu nebo dokonce již před jeho zahájením jsou předpovědními faktory vzniku VOD (6). Tito nemocní mohou mít již před chemoterapií sníženou jaterní rezervu nebo fibrózní změny v důsledku předchozích chemoterapií.

Zvýšená hladina PIIINP je však senzitivním markerem nejen jaterní, ale i plicní fibrogeneze. Odrazem poškození cévního endotelu plicní tkáně může být pokles difuzní plicní kapacity, jejíž hodnota pod 70 % náležité hodnoty je považována za rizikový faktor těžké VOD. VOD plic je vzácná, ale obávaná. Dochází při ní k rozsáhlé okluzi plicních žil fibrózní tkání.

Metabolické změny

Hepatocyty v zóně 3 jaterního acinu obsahují vysokou koncentraci cytochromu P450 (který metabolizuje mnoho cytostatik používaných v přípravných režimech) a glutathion-S-transferázy (katalyzující reakci glutathionu s kyslíkovými radikály) (13). Léky a toxiny zapříčiňující VOD vedou v experimentu k těžké depleci intracelulárního glutathionu a ta může mít za následek nekrózu hepatocytů. Kontinuální infuze glutathionu nebo jeho prekurzoru N-acetylcysteinu zabraňuje u experimentálního modelu rozvoji VOD (1).

U pacientů s těžkou VOD jsou elevovány hladiny CRP, pravděpodobně jako projev zánětlivé odpovědi. Může to být způsobeno poškozením Kupferových buněk se selháním jaterního retikuloendotelu, který za normálních okolností eliminuje působení střevních bakterií a toxinů (2).

Retence tekutin s poklesem exkreční frakce sodíku je při VOD časným fenoménem. Patofyziologicky může jít o přímé poškození renálních tubulů metabolity cyklofosfamidu nebo o sekundární důsledek jaterní toxicity.

Klinický průběh

VOD se manifestuje převážně během aplastické fáze po transplantaci krvetvorby. Prvními příznaky jsou nárůst

Transfuze 1 zlom 9.4.2008 15:13 Str. 36
proLékaře.cz | 10.11.2026

hmotnosti s retencí tekutin a hepatomegalií, později se objevuje žloutenka. Zvětšení jater je obvykle provázeno bolestivostí v pravém horním kvadrantu břicha, může se vyvinout i ascites. Vzestup bilirubinu v séru se objevuje obvykle do dne +20 po transplantaci, nejčastěji za 1-2 týdny (14).

Časným znamením VOD bývá zvýšená potřeba substituce trombocytů v důsledku jejich malé účinnosti (2). Refrakternost na substituci trombokoncentráty může být zjevná už před nástupem klinických příznaků, někdy dokonce již kolem dne 0, přičemž nejvýraznější změny vznikají u těžké formy VOD (11).

Nárůst hmotnosti a sérového bilirubinu jsou včasnější a výraznější u nemocných s těžším průběhem choroby (15). U nemocných s těžkou formou VOD byl pozorován nárůst bilirubinu nad hodnotu 34 µmol/l již v den +3 po transplantaci. Maximální hladina bilirubinu do dne +20 byla průměrně 440 µmol/l proti 135 µmol/l u středně těžké a 80 µmol/l u lehké formy. Ascites je při těžké VOD zjišťován přibližně u poloviny případů, zatímco při lehké VOD jen u 5 % nemocných (11).

Příznaky VOD vrcholí přibližně za 10 dnů od prvních příznaků a v těch případech, kdy choroba později ustupuje, se upravují za dalších 10 dnů (7). V nepříznivých případech však VOD progreduje až do obrazu multiorgánového selhání. Centrální úlohu při jeho rozvoji zřejmě má jaterní dysfunkce s následným hlubokým poklesem renální exkrece sodíku. Během 5-7 dnů mohou vznikat výpotky v tělních dutinách, plicní infiltráty, známky srdečního selhávání, postupně se vyvíjí renální insufficience, hypoxemie a respirační selhání (11). Akutní oligurické selhání ledvin se jako součást hepatorenálního syndromu vyvíjí asi u poloviny nemocných s těžkou formou VOD (3).

Pokud první příznaky VOD vznikají až po dni +20, jedná se o pozdní formu VOD. Někteří autoři popisují pozdní VOD po busulfanových režimech, kde mohou první známky vznikat až po dni +30 (16).

Diagnóza

Diagnóza VOD je založena na klinických parametrech (tab.1). Splnění uvedených klinických kritérií je vázáno na časové období 20–30 dnů po transplantaci a také na skutečnost, že neexistuje jiné spolehlivé vysvětlení pro přítomné příznaky (11, 17, 18).

Závislost diagnózy na typu použitých kritérií je výrazná. Jonesova kritéria jsou proti kritériím McDonalda přísnější a více specifická pro identifikaci nemocných s vysokou časnou mortalitou po transplantační léčbě (1, 11). Při srovnání obou druhů kritérií byl ve stejném souboru 101 nemocných (80 % s alogenní transplantací) výskyt VOD podle kritérií McDonalda 32 % avšak podle Jonese jen 7,9 % (19). V jiné skupině 242 nemocných byl výskyt VOD podle McDonalda 11,6 % a podle Jonese 3,3 % (20).

V některých případech je nutná pečlivá diferenciální diagnostika, protože játra mohou být po transplantaci krvetvorných buněk postižena současně více procesy. Užitečná mohou být zejména zobrazovací vyšetření, a to k potvrzení hepatomegalie a ascitu, k vyloučení ložiskového postižení jater, perikardiálního výpotku, konstriktivní perikarditidy a extrahepatální žilní obstrukce. Za zlatý standard pro diagnózu je považováno histologické vyšetření jater (viz dále).

Laboratorní testy

Zvýšený sérový bilirubin je senzitivním, ale málo specifickým testem. Vysoké hladiny AST jsou ukazatelem špatné prognózy. Při vzniku VOD je často zjišťována těžká trombocytopenie špatně reagující na destičkové koncentráty.

Retenci sodíku je možno posuzovat podle výrazného poklesu exkreční frakce sodíku.

Plazmatická hladina antigenu PAI-1 metodou ELISA se výrazně zvyšuje u všech nemocných s VOD, většinou spolu s nástupem elevace bilirubinu, v některých případech jej předchází o několik dnů. V dosud největší publikované studii měli nemocní s VOD (jako jedinou komplikací po alogenní transplantaci krvetvorných buněk) při opakovaném testování maximální hodnotu PAI-1 průměrně 248 ng/ml, přičemž všichni přesáhli hladinu 120 ng/ml (normální hodnota do 43 ng/ml). Pro hranici 120 ng/ml byla senzitivita 100 %, ale specificita pouze 30 % (po vyřazení nemocných s infekční příčinou postižení se specificita zvýšila na 60 %) (9). U nemocných s hladinou PAI-1 vyšší než 120 ng/ml byla zjištěna signifikantně vyšší mortalita než u pacientů s hladinami nižšími (81 % versus 19 %). Na vysokých hladinách PAI-1 při hepatocelulární nekróze u těžké VOD se může podílet i uvolnění PAI-1 z jaterních buněk (9).

Hladina PAI-1 se však zvyšuje také u těžké sepse a zejména u septického šoku, u mikroangiopatické hemolytické anémie (MAHA) nebo při akutní nemoci štěpu proti hostiteli (GvHD) (9). PAI-1 se významně zvyšuje s počtem současně probíhajících transplantačních komplikací, což ukazuje na jeho prognostický význam. Specificita tohoto vyšetření je tedy omezená a největším přínosem je, že normální hodnoty prakticky vylučují diagnózu těžké VOD (9).

Optimálním způsobem posuzování PAI-1 je srovnání s hladinami před zahájením přípravného režimu. Funkční testy hodnotící aktivitu PAI-1 mohou, na rozdíl od stanovení antigenu, lépe testovat reálnou hypofibrinolýzu a mohly by mít větší význam (10).

Sérová hladina peptidů kolagenu odráží rozsah jaterní (sinusoidální) fibrózy a tím i prognózu choroby, ale není specifická pro VOD. Podle velké studie 350 nemocných neumožnily narůstající hladiny PIIINP ani nízké hladiny proteinu C rozlišit mezi různými typy jaterního postižení po transplantaci krvetvorných buněk (21).

Sonografické vyšetření

Ultrazvuková technika může potvrdit přítomnost hepatomegalie, ascitu a rozšířené portální žíly. Nespecifickým zna-

Transfuze 1 zlom 9.4.2008 15:13 Str. 37
proLékaře.cz | 10.11.2026

Tab. 1. Klinická kritéria pro diagnózu VOD.

Kritéria podle McDonnalda, modifikovaná (Seattle, 1993) (11)
• žloutenka, bilirubin > 34 µmol/l
• hepatomegalie *nebo* bolest v pravém podžebří jaterního původu
• náhlý vzestup hmotnosti o více než 2% vstupní hodnoty (akumulace tekutin)
Přítomnost 2 kritérií do dne +30 svědčí pro diagnózu VOD.
Kritéria Jonesova (Baltimore, 1987) (Transplantation 1987; 44:778-83)
• bilirubin > 34 µmol/l + 2 z následujících 3 kritérií:
• hepatomegalie (obvykle bolestivá)
• ascites
• vzestup hmotnosti o více než 5% vstupní hmotnosti.
Všeobecně přijatá kritéria (EBMT, 1998) (18)
• bilirubin > 34 µmol/l
• náhlý vzestup hmotnosti o více než 5% vstupní hodnoty *nebo* ascites
• bolestivá hepatomegalie
Přítomnost dvou kritérií do dne +21 po transplantaci svědčí pro diagnózu VOD.

mením může být zesílení stěny žlučníku, které se vyskytuje až u 75% nemocných s VOD (7). Dopplerometrickými známkami VOD jsou pomalý nebo obrácený tok krve v portální žíle a v jejích segmentálních větvích. Výskyt trombózy portální žíly je u nemocných s VOD nízký a je odhadován na 1 % (22). Typickým obrazem jsou zúžené jaterní žíly (lépe měřitelná je pravá jaterní žíla) se zpomaleným tokem krve.

V časné fázi mají tato vyšetření podle některých autorů malý přínos pro diagnózu (7), podle jiných však mohou být dopplerometrické známky obráceného toku v portálních větvích časným příznakem VOD (23, 24). Monitorování cévních parametrů v průběhu onemocnění může prokázat zlepšení sinusoidálního průtoku. V poslední době je zkoušeno dopplerometrické měření rezistence v jaterní tepně.

Transvenózní biopsie jater

Protože perkutánní biopsie jater je v časném potransplantačním období většinou kontraindikována, stává se preferovaným přístupem kanylace pravostranné vnitřní jugulární žíly. Katétrem o velikosti 8 F, zavedeným až do jaterních žil, je pak odebírán vzorek jehlou napojenou na injekční stříkačku za použití podtlaku. Jehla se rychle vysouvá do vzdálenosti 15 mm za konec katétru, vzorek se obvykle odebírá ze dvou míst (25).

Po zvládnutí techniky může být biopsie udělána bezpečně i při hodnotách trombocytů kolem $30x10^9$/l, výtěžnost metody může být vyšší než 90 % a selhání menší než 10 %. Riziko život ohrožujícího krvácení bylo v publikovaných souborech nízké (0–7 %) (7, 25).

Klinicky suspektní VOD byla histologicky potvrzena u 75 % nemocných a klinicky těžká VOD dokonce u 87 % vyšetřených (17). Trvání na histologickém průkazu však může vést k odkladu léčby nebo ji i znemožnit. Ve většině případů není biopsie nezbytná, protože klinická diagnóza je adekvátní (17).

Výhodou transvenózní biopsie jater je možnost změření tlakového gradientu v jaterních žilách. Rozdíl mezi tlakem v jaterní žíle a tlakem změřeným tamtéž po zaklínění katétru (při nafouknutém balónku) tvoří tlakový gradient (*hepatic venous pressure gradient, HVPG*), jehož normální hodnota je v rozmezí 2–6 mmHg (25). Hodnoty vyšší než 10 mmHg silně podporují diagnózu VOD, přičemž hodnoty vyšší než 15 mmHg obvykle znamenají velmi špatnou prognózu (7).

Histologický obraz

První rozpoznatelné histologické změny nastávají za 6–8 dnů po zahájení přípravné chemoterapie. V oblasti jaterních sinusoidů a venul je patrný subendoteliální edém s poškozením endoteliálních buněk, extravazace erytrocytů, depozice faktoru VIII a fibrinu do stěny s mikrotrombózami lumina. Je patrna dilatace sinusoidů, kolem nichž se hromadí hvězdicovité buňky a objevuje se nekróza perivenulárních hepatocytů. Tyto změny jsou výraznější než okluze jaterních žil. Teprve později se objevuje depozice kolagenu v sinusoidech a venulách uvnitř i vně lumina a stav progreduje do obliterace venul a těžké cirhózy, podobné cirhóze při chronickém srdečním selhávání (3).

Diferenciální diagnóza

Nejčastější stavy napodobující VOD uvádí tabulka 2.

Z laboratorních hodnot může být velmi užitečná plazmatická hladina PAI-1, zejména pokud je aktuální hodnota srovnávána s výchozí hodnotou ze zamraženého vzorku, odebíraného rutinně před zahájením přípravného režimu. Hladiny proteinu C nebo PIIINP mají pro diferenciální diagnostiku omezený význam (21).

Ve většině případů je správná diagnóza možná po pečlivém zhodnocení všech příznaků, protože jiné příčiny žloutenky v časném potransplantačním období zřídka kdy vedou k retenci tekutin a hepatomegalii před nástupem hyperbilirubinemie.

Tab. 2. Differenciální diagnostika VOD.

sepse vyžadující hydrataci, provázená cholestázou a renální insuficiencí
cholestatická jaterní porucha při lékovém poškození jater -cyklosporin A, metotrexát, azolová antimykotika, úplná parenterální výživa
infekce fungální (bolestivá hepatomegalie) nebo virová
hyperakutní GvHD, zejména pokud je provázena sepsí
nádorová infiltrace jater
srdeční selhání

Rizikové faktory pro vznik VOD

Riziko vzniku VOD je posuzováno jednak podle faktorů závislých na pacientovi (přítomných již před trans-

Transfuze 1 zlom 9.4.2008 15:13 Str. 38
proLékaře.cz | 10.11.2026

plantací krvetvorných buněk) a jednak podle typu transplantačního režimu.

Zvýšené riziko vzniku VOD mají nemocní s předcházející aktivní zánětlivou hepatitidou (desetinásobné riziko u nemocných s chronickou hepatitidou C), nemocní s cirhózou jater (riziko fatální VOD až 70 %), po předcházejícím fungálním postižení jater, nemocní s pokročilým nádorovým onemocněním postihujícím játra, po dřívějším ozařování zahrnujícím játra a také po předcházející léčbě gemtuzumab-ozogamicinem (Mylotarg) nebo při současné hormonální terapii (noretisteron nebo estrogeny a gestageny) (17, 26, 27).

U myeloablativních přípravných režimů (BUCY nebo CY+TBI 12Gy) je riziko vzniku VOD podle Jonesových kritérií udáváno 24 %. Dřívější práce popisovaly zvýšené riziko také u nemocných, kteří byli v době přípravného režimu léčeni acyklovirem nebo hepato-nefrotoxickými antimikrobiálními léky (7).

Podle multivariantní analýzy EBMT jsou nezávislými rizikovými faktory pro vznik VOD alogenní transplantace, myeloablativní vysokodávkový přípravný režim, zvýšená hodnota AST před zahájením léčby, špatný performance status (KI<90) a předchozí ozařování břicha (18).

Podávání GM-CSF a také potransplantační aplikace imunoglobulinů byly provázeny nižším rizikem vzniku VOD (26). Typ GvHD profylaxe není rizikovým faktorem (7).

Klasifikace VOD podle závažnosti

Původní klasifikace byla založena na výsledku léčby, což však umožňovalo pouze retrospektivní zařazení. Lehká forma byla charakterizována spontánní kompletní úpravou bez léčby, středně těžká forma vyžadovala léčbu (diuretika, analgetika), po níž se stav upravil, zatímco těžká forma se neupravuje do dne +100 nebo končí smrtí. Podobné hodnocení tíže choroby je možné i podle hlavních klinických příznaků a hladiny bilirubinu v průběhu léčby (tab. 3) (15).

Z hlediska prognózy je podstatné správně diagnostikovat právě těžkou formu VOD. Charakteristikou těžké formy je rozvoj multiorgánové dysfunkce. Těžká forma VOD nastupuje dříve po transplantaci, má častěji ascites a rychlejší nárůst bilirubinu a hmotnosti (2, 6). Těžkou formu má asi čtvrtina všech nemocných s VOD.

Tab. 3. Hodnocení závažnosti VOD (2, 7).

Lehká forma bilirubin 34-100 μmol/l, vzestup hmotnosti 2-5%
Středně těžká forma bilirubin 100-340 μmol/l *nebo* vzestup hmotnosti nad 5% vstupní hodnoty *nebo* dokumentovaný ascites
Těžká forma bilirubin > 340 μmol/l *nebo* ascites narušující respirační funkci *nebo* jaterní encefalopatie *nebo* multiorgánové selhávání *nebo* smrt v důsledku VOD

Incidence

Dřívější práce udávaly incidenci VOD po transplantaci krvetvorných buněk v širokém rozmezí 5–60 %. Frekvence výskytu byla podle mnoha autorů podobná po alogenní i autologní trasplantaci. Velký rozptyl ve výskytu VOD odráží závislost na přípravném režimu, typu transplantace a také na kritériích použitých pro diagnózu.

Ve velké prospektivní studii 1652 pacientů, transplantovaných v letech 1995–96 v 73 evropských transplantačních centrech byl výskyt VOD podle kritérií EBMT u alogenně transplantovaných 9 % a u autologně 3 %. Těžká forma byla diagnostikována u 27,6 % nemocných s VOD, přičemž na VOD zemřelo 18,4 % všech postižených (18).

Při použití myeloablativních režimů je u nemocných bez zvláštních rizikových faktorů možno očekávat fatální VOD po přípravném režimu CY+TBI přibližně v 7 % a po BU+CY v 5 % případů.

V posledních letech je VOD pozorována méně často vzhledem k odklonu od strategie vysokých dávek cytostatik v přípravných režimech, snížení počtu nemocných s chronickou hepatitidou C a vyřazení léků zvyšujících riziko VOD, jako je například noretisteron.

Je zajímavé, že asi 20–30 % případů s pitevním nálezem obliterovaných jaterních venul po transplantaci krvetvorných buněk nemělo za života žádné klinické příznaky VOD.

Prevence VOD

Jedinou jistou prevencí fatální VOD je vyhnout se toxickému přípravnému režimu.

Příkladem snížení toxicity přípravného režimu je monitorování hladin busulfanu při jeho perorálním podávání s bezprostřední úpravou dávky s cílem nepřekročit rovnovážnou koncentraci 1200 ng/ml. U přípravných režimů s celotělovým ozářením je možno snížit riziko VOD podáním nižší radiační dávky nižší rychlostí (2 cGy/min) (11). Obvyklá dávka cyklofosfamidu 120 mg/kg spolu s TBI 12 Gy nebo s busulfanem je pravděpodobně příliš velká a je možno ji redukovat bez zhoršení výsledků. Cyklofosfamid lze redukovat empiricky o 10–20 % nebo na základě vyšetření jeho metabolismu. Lze také změnit sekvenci a podat cyklofosfamid před busulfanem. Nové nemyeloablativní imunosupresivní režimy mají nižší výskyt VOD.

Kromě volby přípravného režimu je důležité brát do úvahy i další rizikové faktory, z nichž nejvýznamnější je přítomnost preexistující jaterní poruchy.

Pro prevenci VOD mají určitý, i když omezený význam také podpůrná opatření, jejichž cílem je udržovat po skončení přípravného režimu tělesnou hmotnost nemocných blízko vstupní hodnoty, tedy vyhnout se nadměrné hydrataci.

Transfuze 1 zlom 9.4.2008 15:13 Str. 39
proLékaře.cz | 10.11.2026

Heparin a ovlivnění koagulačních parametrů

Reálný efekt antitrombotické profylaxe nízkými dávkami heparinu byl nedávno zhodnocen americkými autory z Mayo Clinic. Metaanalýza dvanácti významných studií s celkovým počtem 2782 nemocných ukázala pouze nesignifikantní snížení výskytu VOD v léčené skupině (relativní riziko, RR 0,9 s 95% intervalem spolehlivosti 0,62–1,29) (28). Většina studií používala nefrakcionovaný heparin v kontinuální infuzi 100 IU/kg/den, pouze tři práce hodnotily nízkomolekulární heparin enoxaparin v dávkách 40–60 mg/den. Podávání heparinu ve srovnání s kontrolními skupinami nebylo provázeno zvýšeným výskytem závažného krvácení. Většina autorů srovnávala výsledky profylaxe s historickými kontrolami.

Pouze ve třech případech se jednalo o randomizované kontrolované studie. V jedné z nich však byla profylaxe nefrakcionovaným heparinem zahajována až v den transplantace, přičemž incidence VOD nebyla snížena (29). Zbylé dvě randomizované studie prokázaly signifikantní snížení výskytu VOD (RR 0,18 resp. 0,74), žádná z nich však nehodnotila výskyt těžké formy VOD (30, 31). Vzhledem k velké heterogenitě studií není zatím možno dát jednoznačná doporučení pro prevenci fatální VOD nízkými dávkami heparinu.

Dosud jediná větší studie srovnávala efekt nízkomolekulárního heparinu s nefrakcionovaným heparinem. V retrospektivním hodnocení 106 nemocných s profylaxí VOD enoxaparinem v dávce dvakrát denně 30 mg (60 mg/den) byl výskyt VOD pouze 4 %, signifikantně nižší než ve skupině 104 nemocných s kontinuálním heparinem 5 j./kg/h (11 %) a také proti placebo skupině 142 nemocných (VOD u 22 %, p = 0,0002), představované historickými kontrolami z doby před rutinním používáním profylaxe. Mezi jednotlivými skupinami však nebyl zjištěn signifikantní rozdíl v mortalitě na VOD. V podskupině nemocných s profylaxí enoxaparinem se vyskytla jedna smrtelná krvácivá komplikace, ale úmrtnost na krvácení nebyla vyšší než v ostatních podskupinách (32).

Ze souhrnu dosavadních poznatků tedy vyplývá, že zatímco bezpečnost nízkých dávek heparinu je u nemocných s transplantací krvetvorných buněk dobře dokladována, jejich účinnost v prevenci VOD a případně i přednost nízkomolekulárního heparinu by měla být dále potvrzena prospektivními studiemi (33, 34).

Infuze **antitrombinu III** s cílem preventivně upravit hladinu do normy nesnížily výskyt ani závažnost VOD. Je však třeba počítat s faktem, že profylaxe heparinem je málo účinnná u nemocných s nízkými hladinami ATIII. Jedna práce ukazuje snížení výskytu VOD při profylaktickém každodenním podávání 2 transfuzních jednotek čerstvě zmražené plazmy po celou dobu přípravného režimu, s cílem upravit hladiny inhibitorů koagulace, ATIII a proteinu C. Incidence těžké formy VOD i mortalita na VOD však zůstaly neovlivněny (35).

Defibrotid v dávkách 800–2400 mg/den, podávaný samotný nebo s malými dávkami heparinu po dobu 21–28 dnů, snížil výskyt VOD proti historickým kontrolám.

Ve velké studii švýcarských autorů s profylaxí defibrotidem (20–30 mg/kg/den od zahájení přípravy až do dne +20) spolu s nízkými dávkami heparinu nebyl u 165 alogenních transplantací zaznamenán ani jeden případ VOD podle Jonesových kritérií. Medián maximální hladiny bilirubinu byl 21 μmol/l (36).

Také britští autoři potvrdili nulovou mortalitu na VOD ve skupině 58 alogenně transplantovaných pacientů, jimž byl defibrotid podáván v nižší dávce 10 mg/kg/den až od dne +1 do dne +21 (37).

Ursodiol

Ursodiol je přirozeně se vyskytující hydrofilní žlučová sůl, která za normálních okolností tvoří méně než 5 % z celkového poolu žlučových solí u lidí. Přirozené hydrofobní žlučové soli jsou v přímém kontaktu pro jaterní buňky toxické, což se uplatňuje u onemocnění s blokádou žlučových cest. Náhrada endogenních hydrofobních žlučových solí netoxickými hydrofilními (podíl hydrofilních se při léčbě může zvýšit na 40–50 %) může vést k větší stabilitě membrán hepatocytů, ke snížení produkce zánětlivých cytokinů a může mít i jiné imunomodulační účinky (20). Výhodou ursodiolu je nízká toxicita (jediným nežádoucím účinkem je průjem, vyskytující se u méně než 5 % léčených) a nízká cena léku.

Při prevenci VOD je ursodiol obvykle nasazován den před zahájením přípravného režimu a podáván pak po dobu 30–80 dnů po transplantaci. Denní dávka 12 mg/kg tělesné hmotnosti je rozdělena na dvě jednotlivé dávky. Někteří autoři podávali fixní denní dávku 600 mg pro nemocné do 90 kg hmotnosti a 900 mg při hmotnosti vyšší (38, 39). Pokud pacient při mukozitidě není schopen polykat celé kapsle, je možné prášek z kapslí vysypat a přimíchat jej do měkké stravy.

Nedávno publikovaný systematický přehled výsledků profylaxe ursodiolem (celkem 6 studií reprezentujících 824 pacientů) ukazuje signifikantní snížení rizika VOD podle tří randomizovaných kontrolovaných studií (RR v intervenční skupině 0,34, 95% interval spolehlivosti 0,17–0,66). Snížena byla i transplantační mortalita (RR 0,58), ale ne celkové přežívání. Autoři uzavírají, že ursodiol by měl být v transplantačních centrech zvažován pro prevenci VOD (40).

Prostaglandin E1

Infuze PGE_1 v dávce 0,6 μg/kg/h od počátku přípravného režimu vedla sice ke snížení výskytu těžké VOD, ale také k významné toxicitě (hypotenze, otok, puchýře na kůži). V retrospektivní studii však kontinuální infuze PGE_1 v dávce 0,1–0,4 μg/kg/h (podle tolerance pacienta) v kombinaci s kontinuálním nefrakcionovaným heparinem nepřinesla další snížení incidence VOD proti heparinu samotnému (32).

N-acetylcystein a glutamin, antioxidanty

Profylaxe VOD cílenou endoteliální protekcí pomocí kontinuálního podávání prekurzorů glutathionu, jako jsou N-acetylcystein nebo glutamin je zatím dokladována pouze experimentálně na zvířecím modelu a několika kazu-

Transfuze 1 zlom 9.4.2008 15:13 Str. 40
proLékaře.cz | 10.11.2026

istikami u lidí. Další testování nutričních substrátů včetně antioxidantů je proto opodstatněné (2, 13).

Léčba diagnostikované VOD

Časná léčebná intervence předpokládá odlišení nemocných, kteří mají vysoké riziko rozvoje těžké formy VOD od nemocných s limitovaným onemocněním.

Jako odpověď na léčbu lze hodnotit pokles sérového bilirubinu nejméně o 50 % během 10 dnů od zahájení léčby, jako ústup VOD pokles bilirubinu pod 34 μmol/l se zlepšením všech ostatních příznaků choroby.

Podpůrná léčba

Iniciální diuretická léčba má za cíl snížit množství extracelulární tekutiny. Při rozvoji ascitu může být indikována paracentéza s cílem zlepšit dýchání. U nemocných se selháváním ledvin je indikována hemodialýza. Rozvoj plicních infiltrátů a hypoxemie může vyžadovat ventilační podporu.

Trombolytická léčba

Používá se buď samotná, nebo častěji v kombinaci s heparinem. Trombolýza rekombinantním lidským tkáňovým aktivátorem plazminogenu (rt-PA) v denní dávce 30 mg ve 4hodinové infuzi opakovaná po dobu 2–4 dnů nebo i déle až do maximální odpovědi, od počátku současně spolu s heparinem 120–150 j./kg/den po dobu 10 dnů, s iniciálním bolusem 1000 jednotek, měla ve dvou významných klinických studiích efekt u 23 % a 29 % léčených (41, 42).

U nemocných s příznivou odpovědí na léčbu se tato dostavuje už během 4 dnů. Schriber uvádí vyšší procento odpovědi u nemocných s včasným zahájením léčby již v době suspektní VOD (67 %) než u nemocných, kteří zahajovali léčbu až s klinicky manifestní VOD (23 %). U nemocných s přítomností orgánového selhávání, zejména selhávání ledvin nebo respirace, trombolýza u více než 90 % případů nezabrání smrti (17).

Trombolytická terapie je limitována rizikem vzniku závažného krvácení. Nejobávanější je intracerebrální krvácení, plicní alveolární hemorrhagie a také hemoperikard v případě preexistující perikarditidy. Proto byla v klinických studiích snaha držet počet trombocytů ve vyšších hodnotách (až nad $50x10^9$/l) a léčba byla ukončována při prvních známkách krvácení. V jedné ze studií byla průměrná hodnota trombocytů při vzniku krvácení $28x10^9$/l (42).

Výskyt závažných krvácení při léčbě činí 28–35 % s mediánem vzniku třetí den léčby. Fatálních krvácivých komplikací byla 3 %.

Trombolytická terapie rt-PA může být zvažována při vysokém riziku smrti, pokud jsou plicní a renální funkce normální. Je třeba počítat s faktem, že pravděpodobnost léčebné odpovědi je zhruba stejná jako pravděpodobnost vzniku závažných krvácivých komplikací (42). Léčebná odpověď je pravděpodobnější při včasném zahájení trombolýzy a proto by rt-PA měl být podán buď včas, nebo vůbec (2).

Antitrombin III, protein C

ATIII byl až dosud publikován jen u malých souborů nemocných. Ve skupině deseti pacientů s VOD s orgánovým selháváním ustoupila po léčbě vysokou dávkou ATIII (50 j./kg opakovaně) orgánová dysfunkce u sedmi pacientů a mortalita byla významně nižší proti historickým kontrolám (43). Další dvě studie však neprokázaly žádný efekt podávání ATIII ani aktivovaného proteinu C.

Defibrotid

Defibrotid je směs jednovláknových oligodesoxyribonukleotidů, připravená řízenou depolymerizací DNA z vepřové střevní sliznice. Průměrná molekulová hmotnost je 16,5 kDa, což odpovídá asi padesáti nukleotidům (rozmezí 9–80 nukleotidů). Defibrotid je stabilní při pokojové teplotě a neutrálním pH (44, 45). Je vysoce senzitivní k enzymu nukleáze, která jej v plazmě rychle odbourává (plazmatický poločas 10–30 minut) a proto původně nebylo využití defibrotidu jako léku považováno za možné (46). Defibrotid však působí na cévní endotel jako agonista adenosinových receptorů, čímž zvyšuje uvolňování prostacyklinu, trombomodulinu a t-PA (47). Vliv na fibrinolýzu však může být zprostředkován také blokádou uvolnění PAI-1 z endotelií. Výsledkem je antitrombotický, antiischemický, protizánětlivý a trombolytický účinek na endoteliální úrovni, bez systémového ovlivnění koagulace.

Defibrotid je používán v denní dávce 10-60 mg/kg rozdělené do čtyř jednotlivých dávek, podávaných většinou ve dvouhodinové intravenózní infuzi fyziologického roztoku nebo 5% glukózy tak, aby koncentrace účinné látky nepřevýšila 4 mg/ml. Léčba je zahajována nižší dávkou 10 mg/kg/den, která se při dobré toleranci každých 24–48 hodin postupně zvyšuje až k 60 mg/kg/den. Nedávno bylo publikováno sdělení o úspěšném použití ještě vyšších dávek až 110 mg/kg/den u pediatrických pacientů s VOD (medián věku 8 roků) s nedostatečnou odpovědí na běžné dávky (48).

Před zahájením léčby většina autorů vysazovala heparin a pokud předcházela léčba rt-PA, byl defibrotid zahajován až za 2-3 dny po jejím skončení.

Odpověď na defibrotid se typicky dostavuje během sedmi dnů, při účinné průměrné dávce kolem 25 mg/kg/den. U těžké formy VOD lze očekávat odpověď na defibrotid u 35–45 % léčených. Léčba trvá zpravidla kolem dvou týdnů, i když bylo popsáno podávání trvající až 3 měsíce.

Nedávno byl u pediatrických pacientů popsán příznivý účinek defibrotidu také na trombotickou mikroangiopatii. U dvou ze tří nemocných, u nichž byla mikroangiopatie přítomna současně s VOD, došlo k jejímu úplnému odeznění po dvou týdnech léčby defibrotidem (48).

Závažné **nežádoucí účinky** se podle většiny autorů nevyskytují, zejména nedochází k významnému krvácení, které by bylo připisováno defibrotidu, a to ani po vysokých dávkách (47, 48). Mezi mírnými vedlejšími účinky byla popsána nevolnost, přechodná systolická hypotenze, teplota, křeče v břiše a vazomotorické příznaky (47).

V roce 2006 byla zahájena prospektivní studie III. fáze, jejímž cílem je srovnat efekt defibrotidu proti historickým kontrolám s nejlepší dostupnou terapií.

Další, neověřené léčebné postupy

Solumedrol ve vysokých dávkách 500 mg/m² každých

Transfuze 1 zlom 9.4.2008 15:13 Str. 41
proLékaře.cz | 10.11.2026

12 hodin (celkem 6 dávek) vedl k odpovědi u 12 z 20 nemocných (60 %) se středně těžkou VOD (predikovaná mortalita 20 %) (49). Kazuistická sdělení ukazují na možný efekt prekurzorů glutathionu, N-acetylcysteinu nebo glutaminu (1). Infuzní léčba PGE_1 u diagnostikované VOD je neúspěšná (2, 7).

Náhrada funkce jater

Hemofiltrace přes aktivní uhlí, která je schopna adsorbovat bilirubin a jiné faktory z cirkulace, může být užitečným podpůrným opatřením u vybrané skupiny nemocných se selháním funkce jater (2).

Transjugulární intrahepatální portosystémový shunt (TIPS)

Při okluzi jaterních žil je arteriální krev částečně nebo úplně drénována portálními větvemi, v nichž se tok krve obrací. Pokud je ucpána většina jaterních žil, závisí arteriální perfuze hlavně na kapacitě kolaterálních žil. Bez dostatečného kolaterálního oběhu nemohou tito nemocní přežít a umírají na jaterní selhání nebo nekrózu střeva.

Pokud duplexní sonografie ukáže stagnující nebo obrácený tok v portální žíle nebo jejích větvích, znamená to těžkou VOD a je třeba uvažovat o zavedení portosystémového shuntu. Podobný význam může mít vysoká hodnota indexu arteriální rezistence při sonografickém hodnocení.

TIPS je možno provést bezpečně i u nemocných s výraznou trombocytopenií a koagulopatií. Obvykle jde o výkon oddělený od předcházející transjugulární biopsie jater. Po punkci portální žíly je zaveden expandibilní stent, který je obvykle dilatován na průměr 12 mm (50). Před výkonem a po něm je měřen tlakový gradient a funkce shuntu je dále sledována pomocí ultrazvukového vyšetření.

Má-li být TIPS úspěšný, musí být zaveden včas, ještě před rozvojem multiorgánového selhávání. TIPS může přinést úlevu pouze nemocným, kteří mají významnou retenci tekutin a ascites. Patofyziologicky může být přínosem TIPS zlepšení arteriálního krevního průtoku, zmírnění hypoxického poškození jaterních buněk a zlepšení hepatocelulární funkce. Klinickým efektem je úleva v abdominálních příznacích, zejména v bolesti břicha a ascitu a oddálení jaterního selhání. Vliv na přežití je však limitován, protože většina nemocných umírá na extrahepatální příčinu. TIPS může překlenout období mezi rozvojem jaterního selhání a transplantací jater (51).

Transplantace jater

Může být zvažována pouze u nemocných s těžkým selháním jater, kteří by jinak v nepřítomnosti jaterního postižení měli dobrou prognózu. Především jde o nemocné s benigní základní chorobou. Klinické zlepšení je popisováno u 30 % takto léčených (1, 2).

Prognóza

Průměrná mortalita na VOD je udávána kolem 15 %. Navzdory těžké žloutence nemocní zmírají spíše na selhání ledvin nebo srdce, než na jaterní selhání.

Vysokou mortalitu má progredující VOD (nejméně 60 %) a přítomnost jaterní encefalopatie (65 %). Pokud současně bilirubin přesáhne 175 μmol/l a retence tekutin 5 % u pacienta s VOD rozvíjející se před dnem +20, riziko smrti do dne +100 dosahuje již 80 % (15). Většina nemocných s fatální VOD zmírá do 35 dnů od transplantace krvetvorných buněk.

Úprava VOD nastává u více než 70 % nemocných po režimech s cyklofosfamidem a u 85 % po jiných alkylačních látkách (1). Bimodální klinický průběh, kdy se po počátečním ústupu příznaky později znovu objevují, je známkou horší prognózy.

Nejužitečnějšími prognostickými údaji jsou rychlost vzestupu bilirubinu a tělesné hmotnosti a přítomnost multiorgánové dysfunkce (7). Nemocní s bilirubinem v séru vyšším než 260 μmol/l nepřežili den +100, zatímco nemocní s hodnotou do 130 μmol/l přežívali (při bilirubinu 130–260 μmol/l bylo přežití 47 %). Léčebná intervence je nezbytná, pokud se sérový bilirubin blíží nebo překročí hranici 130 μmol/l (17).

Špatnou prognózu v průběhu VOD signalizují zejména vysoké hodnoty AST a ALT, vysoký tlakový gradient při zaklínění v jaterních žilách, portální žilní trombóza, přítomnost ascitu, přítomnost renální insuficience (zdvojnásobení vstupní hladiny kreatininu) nebo pokles saturace hemoglobinu kyslíkem.

Závěr

Veno-okluzivní choroba jater je závažnou komplikací transplantace krvetvorby. Etiopatogeneticky dominuje toxické postižení sinusoidálních endotelií a proto bývá v poslední době označována novým termínem sinusoidální obstrukční syndrom. Diagnóza se opírá především o klinická kritéria, z laboratorních hodnot je přínosem vyšetření plazmatických hladin PAI-1. Z hlediska prognózy má zásadní význam těžká forma choroby, postihující asi čtvrtinu všech pacientů, z nichž u většiny se rozvíjí multiorgánová dysfunkce s vysokým rizikem smrti.

Preventivní účinek je dnes lépe dokladován pro ursodiol než pro nízké dávky heparinu. Léčba těžké formy VOD zůstává i dnes neuspokojivá s vysokou mortalitou. Trombolytická léčba je nejen málo úspěšná, ale navíc zatížena vysokým rizikem krvácivých komplikací. V posledních letech přináší významné zlepšení výsledků léčby i prevence VOD defibrotid, směs jednovláknových oligodesoxyribonukleotidů s antitrombotickým a fibrinolytickým účinkem.

Literatura

1. Helmy A. Review article: updates in the pathogenesis and therapy of hepatic sinusoidal obstruction syndrome. Aliment Pharmacol Ther 2006; 23: 11–25.
2. Wadleigh M, Ho V, Momtaz P and Richardson P. Hepatic veno-occlusive disease: pathogenesis, diagnosis and treatment. Curr Opin Hematol 2003; 10:451–462.
3. Richardson P, Guinan E. Hepatic veno-occlusive disease following hematopoietic stem cell transplantation. Acta Haematol 2001; 106:57–68.

Transfuze 1 zlom 9.4.2008 15:13 Str. 42
proLékaře.cz | 10.11.2026

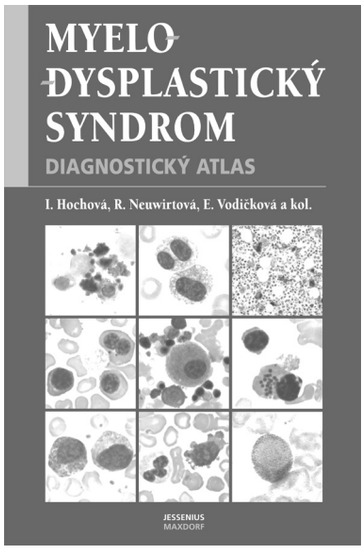
4. DeJonge ME, Huitema ADR, Beijnen JH and Rodenhuis S. High exposures to bioactivated cyclophosphamide are related to the occurance of veno-occlusive disease of the liver following high-dose chemotherapy. Br J Cancer 2006; 94: 1226–30.
5. Park YD, Yasui M, Yoshimoto T, et al. Changes in hemostatic parameters in hepatic veno-occlusive disease following bone marrow transplantation. Bone Marr Transpl 1997; 19: 915–920.
6. Tanikawa S, Mori S, Ohhashi K, et al. Predictive markers for hepatic veno-occlusive disease after hematopoietic stem cell transplantation in adults: a prospective single center study. Bone Marr Transpl 2000; 26: 881–886.
7. Bearman SI. The syndrome of hepatic veno-occlusive disease after marrow transplantation. Blood 1995; 85:3005–20.
8. Salat C, Holler E, Kolb HJ, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 confirms the diagnosis of hepatic veno-occlusive disease in patients with hyperbilirubinemia after bone marrow transplantation. Blood 1997; 89: 2184–2188.
9. Pihusch M, Wegner H, Goehring P, et al. Diagnosis of hepatic veno-occlusive disease by plasminogen activator inhibitor-1 plasma antigen levels: a prospective analysis in 350 allogeneic hematopoietic stem cell recipients. Transpl 2005; 80: 1376–82.
10. Salat C, Holler E, Kolb HJ, et al. The relevance of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) as a marker for the diagnosis of hepatic veno-occlusive disease in patiens after bone marrow transplantation. Leuk Lymphoma 1999; 33: 25–32.
11. McDonald GB, Hinds MS, Fisher LD, et al. Veno-occlusive disease of the liver and multiorgan failure after bone marrow transplantation: a cohort study of 355 patients. Ann Int Med 1993; 118–255–267.
12. Watanabe K, Iwaki H, Satoh M, et al. Veno-occlusive disease of the liver following bone marrow transplantation: a clinical-pathological study of autopsy cases. Artificial Organs 1996; 20: 1145–1150.
13. Bearman SI. Avoiding hepatic veno-occlusive disease: what do we know and where are we going? Bone Marr Transpl 2001; 27: 1113–1120.
14. Lee Je-H, Lee K-H, Lee Ju-H, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 is an independent diagnostic marker as well as severity predictor of hepatic veno-occlusive disease after allogeneic bone marrow transplantation in adults conditioned with busulfan and cyclophosphamide. Br J Hematol 2002; 118: 1087–94.
15. Bearman SI, Anderson GL, Mori M, et al. Venoocclusive disease of the liver: development of a model for predicting fatal outcome after marrow transplantation. J Clin Oncol 1993; 11: 1729–36.
16. Toh HC, McAfee SL, Sackstein R, et al. Late onset veno-occlusive disease following high-dose chemotherapy and stem cell transplantation. Bone Marr Transpl 1999; 24: 891–5.
17. Litzow MR, Repoussis PD, Schroeder G, et al. Veno-occlusive disease of the liver after blood and marrow transplantation: Analysis of pre- and post-transplant risk factors associated with severity and results of therapy with tissue plasminogen activator. Leuk Lymphoma 2002; 43: 2099–2107.
18. Carreras E, Bertz H, Arcese W, et al. Incidence and outcome of hepatic veno-occlusive disease after blood and marrow transplantation: A prospective cohort study of the European group for blood and marrow transplantation. Blood 1998; 92: 3599–3604.
19. Blostein MD, Paltiel OB, Thibault A and Rybka WB. A comparison of clinical criteria for the diagnosis of veno-occlusive disease of the liver after bone marrow transplantation. Bone Marr Transpl 1992; 10: 439–43.
20. Ruutu T., Eriksson B, Remes K, et al. Ursodeoxycholic acid for the prevention of hepatic complications in allogeneic stem cell transplantation. Blood 2002; 100:1977–1983.
21. Pihusch M, Wegner H, Goehring P, et al. Protein C and procollagen III peptide levels in patients with hepatic dysfunction after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marr Transpl 2005; 36: 631–7.
22. Kikuchi K, Rudolph R, Murakami C, et al. Portal vein thrombosis after hematopoietic cell transplantation: frequency, treatment and outcome. Bone Marr Transpl 2002; 29: 329–333.
23. Hashiguchi M, Okamura T, Yoshimoto K, et al. Demonstration of reversed flow in segmental branches of the portal vein with handheld color Doppler ultrasonography after hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marr Transpl 2005; 36: 1071–75.
24. Yoshimoto K, Yakushiji K, Ijuin H, et al. Colour doppler ultrasonography of a segmental branch of the portal vein is useful for early diagnosis and monitoring of the therapeutic course of veno-occlusive disease after allogenic hematopoietic stem cell transplantation. Br J Hematol 2001; 115:945–948.
25. Carreras E, Granena A, Navasa M, et al. Transjugular liver biopsy in BMT. Bone Marr Transpl 1993; 11:21–26.
26. Rozman C, Carreras E, Qian C, et al. Risk factors for hepatic veno-occlusive disease following HLA-identical sibling bone marrow transplants for leukemia. Bone Marr Transpl 1996; 17:75–80.
27. Hagglund H, Remberger M, Klaesson S, et al. Norethisteron treatment, a major risk-factor for veno-occlusive disease in the liver after allogeneic bone marrow transplantation. Blood 1998; 92:4568–72.
28. Imran H, Tleyjeh IM, Zirakzadeh A, et al. Use of prophylactic anticoagulation and the risk of hepatic veno-occlusive disease in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review and meta-analysis. Bone Marr Transpl 2006; 37:677–686.
29. Marsa-Vila L, Gorin NC, Laporte JP, et al. Prophylactic heparin does not prevent liver veno-occlusive disease following autologous bone marrow transplantation. Eur J Hematol 1991; 47:346–354.
30. Attal M, Huguet F, Rubie H, et al. Prevention of hepatic veno-occlusive disease after bone marrow transplantation by continuous infusion of low-dose heparin: a prospective, randomised trial. Blood 1992; 79: 2834–40.
31. Or R, Nagler A, Shpilberg O, et al. Low molecular weight heparin for the prevention of veno-occlusive disease of the liver in bone marrow transplantation patients. Transplantation 1996; 61: 1067–71.
32. Simon M, Hahn T, Ford LA, et al. Retrospective multivariate analysis of hepatic veno-occlusive disease after blood or marrow transplantation: possible beneficial use of low molecular weight heparin. Bone Marr Transpl 2001; 27: 627–33.
33. Forrest DL, Thompson K, Dorcas VG, et al. R. Low molecular weight heparin for the prevention of hepatic veno-occlusive disease (VOD) after hematopoietic stem cell transplantation: a prospective phase II study. Bone Marr Transpl 2003; 31:1143–1149.
34. Ibrahim RB, Peres E, Dansey R, et al. Safety of low-dose low-molecular-weight-heparins in trombocytopenic stem cell transplantation patients: a case series and review of the literature. Bone Marr Transpl 2005; 35:1071–1077.
35. Batsis I, Yannaki E, Kaloyannidis P et al. Veno-occlusive disease prophylaxis with fresh frozen plasma and heparin in bone marrow transplantation. Tromb Research 2006; 118: 611–8.
36. Chalandon Y, Roosnek E, Helg C, et al. Defibrotide effectively prevents veno-occlusive disease of the liver (VOD) after allogeneic stem cell transplantation. An extended study. Blood 2006; 108: 840a, abstract 2962.
37. Dignan FL, Gujral D, Ethell ME, et al. Prophylactic defibrotide in allogeneic stem cell transplantation: low morbidity and zero mortality from veno-occlusive disease. Blood 2006; 108: 841a, abstract 2968.
38. Essell JH, Schroeder MT, Harman GS, et al. Ursodiol prophylaxis against hepatic complications of allogeneic bone marrow transplantation. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Int Med 1998; 128:975–81.
39. Park SH, Lee MH, Lee L, et al. A randomised trial of heparin plus ursodiol *vs* heparine alone to prevent hepatic veno-occlusive disease after hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marr Transpl 2002; 29: 137–43.
40. Tay J, Tinmouth A, Fergusson D, et al. Systematic review of controlled clinical trials on the use of ursodeoxycholic acid for the prevention of in hematopoietic stem cell transplantation. Biol Blood Marr Transpl 2007; 13: 206–17.
41. Schriber J, Milk B, Shaw D, et al. Tissue plasminogen activator (t-PA) as therapy for hepatotoxicity following bone marrow trans-

Transfuze 1 zlom 9.4.2008 15:13 Str. 43
proLékaře.cz | 10.11.2026

plantation. Bone Marr Transpl 1999; 24: 1311–14.
42. Bearman SI, Lee JL, Barón AE, and McDonald GB. Treatment of hepatic veno-occlusive disease with recombinant human tissue plasminogen activator and heparin in 42 marrow transplants patients. Blood 1997; 89:1501–6.
43. Morris JD, Harris RE, Hashmi R, et al. Antithrombin-III for the treatment of chemotherapy-induced organ dysfunction following bone marrow transplantation. Bone Marr Transpl 1997; 20: 871–8.
44. Palmer KJ and Goa KL. Defibrotide. Drugs 1993; 45:259–94.
45. Kornblum N, Ayyanar K, Benimetskaya L, et al. Defibrotide, a polydisperse mixture of single-stranded phosphodiester oligonucleotides with lifesaving activity in severe hepatic veno-occlusive disease: clinical outcomes and potential mechanisms of action. Oligonucleotides 2006; 16:105–114.
46. Chopra R, Eaton JD, Grassi A, et al. Defibrotide for the treatment of hepatic veno-occlusive disease: results of the European compassionate-use study. Br J Hematol 2000; 111:1122–9.
47. Richardson PG, Murakami C, Jin Z, et al. Multi-institutional use of defibrotide in 88 patients after stem cell transplantation with severe veno-occlusive disease and multisystem organ failure: response without significant toxicity in a high-risk population and factors predictive of outcome. Blood 2002; 100:4337–4343.
48. Hale GA, Madden RM, Kasow KA, et al. High dose defibrotide as therapy for pediatric patients with veno-occlusive disease of the liver. Blood 2006; 108: 840a, abstract 2963.
49. Khoury H, Adkins D, Brown R, et al. Does early treatment with high-dose methylprednisolon alter the course of hepatic regimen-related toxicity? Bone Marr Transpl 2000; 25: 737–43.
50. Zenz T, Rossle M, Bertz H, Siegerstetter V, et al. Severe veno-occlusive disease after allogeneic bone marrow or peripheral stem cell transplantation – role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS). Liver 2001; 21:31–36.
51. Azoulay D, Castaing D, Lemoine A, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) for severe veno-occlusive disease of the liver following bone marrow transplantation. Bone Marr Transpl 2000; 25:987–992.

Doc. MUDr. Miroslav Tomíška, CSc.
Interní hematoonkologická klinika LFMU a FN Brno
Jihlavská 20
625 00 Brno-Bohunice
e-mail: mtomiska@fnbrno.cz

Došlo do redakce 5. 11. 2007
Přijato: 21. 1. 2008



MYELODYSPLASTICKÝ SYNDROM
Diagnostický atlas

Ivana Hochová, Radana Neuwirtová, Elena Vodičková a kol.

Myelodysplastický syndrom je závažné hematologické onemocnění. Přestože se v současnosti diagnóza této choroby opírá o celou řadu moderních laboratorních metod, je morfologická diagnostika v rozpoznání tohoto syndromu nezastupitelná. Velká pestrost mikroskopických obrazů choroby se značnou variační šíří morfologických odchylek na buňkách krvetvorby může přinášet diagnostické rozpaky a nesnáze. Protože v současné době není k dispozici žádná obrazová publikace, která by se systematicky dané problematice věnovala, využili autoři nashromážděného obrazového materiálu k přípravě této knihy. Její stěžejní část je obrazová dokumentace.
Snahou a přáním autorů je, aby se publikace stala užitečnou příručkou pro hematology v každodenní praxi.

Vydalo nakladatelství Maxdorf 2006, 328 str., Edice Jessenius
ISBN: 80-7345-088-7 ISBN 80-7345-015-1, Formát: B5, váz, cena: 1 495 Kč.

Objednávku můžete poslat na adresu: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, fax: 224 266 226, e-mail: nts@cls.cz