Enfermedades vasculares hepáticas

JUAN GUILLERMO DUQUE Y ENRIC CARRERAS
Unidad de Trasplante Hemopoyético. Servicio de Hematología. Institut Clínic de Malalties Hemato-Oncològiques. Hospital Clínic. Barcelona. España.

Enfermedad venoclusiva hepática en el trasplante de progenitores hematopoyéticos

Puntos clave

- La EVOH en el curso de un TPH es un síndrome caracterizado por aumento de peso, hepatomegalia e ictericia.
- Es una de las principales causas de morbimortalidad en el TPH.
- Las manifestaciones clínicas suelen aparecer durante los primeros 20 días del TPH.
- El diagnóstico de EVOH es básicamente clínico.
- Para la profilaxis se emplean las heparinas de bajo peso molecular, y su tratamiento se basa en buen balance hídrico y empleo de defibrótido.

Trabajo subvencionado parcialmente con la beca SGR 2000 00121 de la Generalitat de Catalunya.

El síndrome que se caracteriza por ictericia, hepatomegalia y aumento de peso por retención hídrica, desarrollado en el curso de un trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) recibe la denominación de enfermedad venoclusiva hepática (EVOH)[1-3]. La primera descripción de una EVOH durante un TPH fue realizada en 1979 por Jacobs et al[4]. Desde entonces, el TPH se ha convertido en la causa principal de la EVOH, que, a su vez, es una de las principales causas de morbimortalidad en el TPH.

Etiopatogenia

La EVOH parece ser la consecuencia de la toxicidad directa del tratamiento de acondicionamiento para el trasplante sobre la zona 3 del ácimo en un hígado con una especial susceptibilidad (véase a continuación)[5]. Además del acondicionamiento, se han descrito otros muchos factores que al parecer favorecen este proceso, ya sea modificando las propiedades hemostáticas del endotelio, ya sea produciendo toxicidad endotelial (fig. 1)[6-13].

La localización en la zona 3 del ácimo hepático se presenta como consecuencia del especial metabolismo de los fármacos en este órgano. La toxicidad hepática de los fármacos se ve limitada por varios mecanismos protectores, como la transformación en metabolitos estables por el glutatión y las enzimas dependientes de glutatión. Los hepatocitos centrolobulillares son muy ricos en citocromo P-450, motivo por el cual son productores de gran cantidad de metabolitos potencialmente hepatotóxicos, y pobres en glutatión, hecho que los hace muy sensibles a los metabolitos tóxicos[3,13]. La mayor susceptibilidad al desarrollo de EVOH en pacientes con antecedentes de procesos capaces de reducir los niveles de glutatión, como las hepatitis virales o farmacológicas, apoyan esta hipótesis.

Manifestaciones clínicas

Los síntomas y signos de la EVOH suelen aparecer durante los primeros 20 días post-TPH, aunque se han descrito casos mucho más tardíos[2,15,16]. La primera manifestación suele ser un aumento de peso, no atribuible a la sobrecarga hídrica, que aparece entre el primer y el décimo día del trasplante[2,3,15]. En los días siguientes algunos pacientes desarrollan edemas (60%) y/o ascitis (20-25%). Simultáneamente, la mayor parte de los enfermos desarrolla una hepatomegalia dolorosa. Varios días después se detecta ictericia en el 99% de los casos. Los exámenes de laboratorio evidencian una hiperbilirrubinemia de intensidad variable, acompañada de un aumento moderado de las transaminasas y fosfatasa alcalina. La mayor parte de los pacientes con EVOH grave muestran refractariedad a las transfusiones de plaquetas[2,3,15,17]. Más del 50% desarrolla una insuficiencia renal de moderada a severa que, en ocasiones, requiere hemodiálisis[18]. Es excepcional que un paciente con EVOH fallezca por insuficiencia hepática, ya que la causa más habitual de muerte es el fracaso renal y cardiopulmonar. Los pacientes con EVOH grave desarrollan finalmente un fracaso multiorgánico progresivo que afecta a riñones, pulmones y corazón. Todo esto se traduce clínicamente por encefalopatía, derrame pleural, infiltrados pulmonares, insuficiencia renal, cardíaca y respiratoria progresivas, que pueden requerir oxigenoterapia e incluso intubación y ventilación mecánica[2,3].

Diagnóstico

Clínico

La mayoría de equipos de trasplante de todo el mundo emplean los criterios clínicos descri-

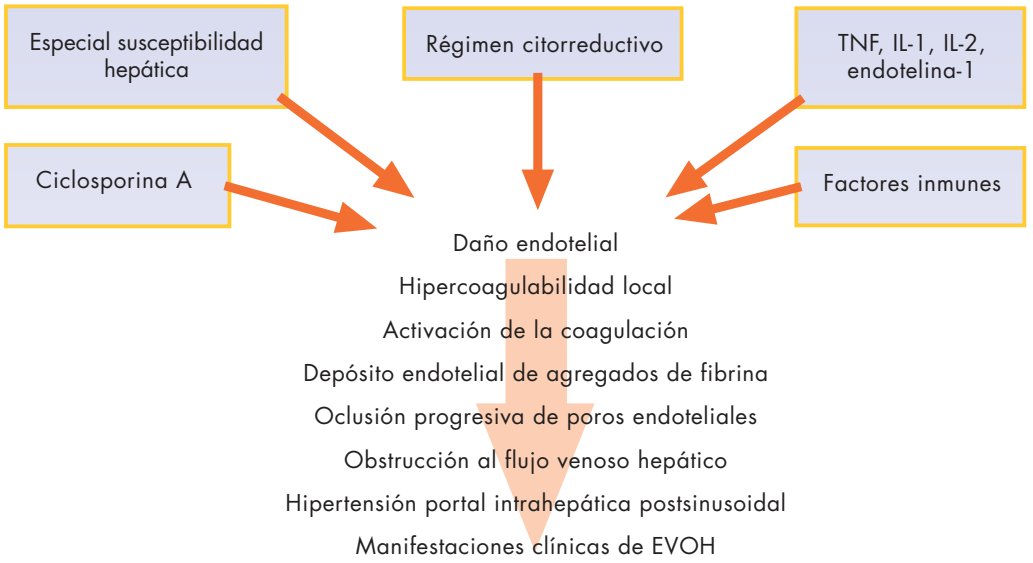

Figura 1. *Factores involucrados en el desarrollo de EVOH*

tos por los grupos de Seattle[1] y Baltimore[15] (tabla 1). En nuestro grupo valoramos la especificidad y sensibilidad de estos criterios diagnósticos mediante estudio hemodinámico e histológico, y observamos que cuando se empleaban los tres datos clínicos de los criterios de Seattle, o los criterios de Baltimore, la sensibilidad y especificidad eran del 92 y del 56%, respectivamente[19]. Para establecer el diagnóstico de EVOH es necesario descartar de forma razonable otras posibles causas de las citadas manifestaciones clínicas (sepsis, toxicidad por ciclosporina, insuficiencia cardíaca, hepatitis, etcétera).

Histológico

El hallazgo más característico de la EVOH es la oclusión parcial o total de la luz de las pequeñas vénulas intrahepáticas. Esta oclusión es el resultado de la progresiva edematización de la zona subendotelial. De igual modo, en función de la gravedad de la EVOH, puede observarse afección más o menos intensa en los hepatocitos vecinos[20,21]. En las EVOH graves, al cabo de unas semanas la estructura venular se observa totalmente borrada por un depósito subendotelial de fibras colágenas. A pesar de estos hallazgos característicos, diversos autores han demostrado que los pacientes con signos y síntomas de EVOH pueden no tener las características oclusiones venulares de la EVOH y presentar otras alteraciones en la zona 3 del ácimo (engrosamiento de la zona subendotelial, fleboesclerosis, fibrosis sinusoidal o hepatocitos necróticos)[3,22]. Por esta razón, hoy día no se requiere la demostración histológica de obstrucción venular para establecer el diagnóstico de EVOH en el curso de un TPH y se emplea el término "síndrome de EVOH" para designar las manifestaciones clínicas producidas por la acción del tratamiento de acondicionamiento sobre el hígado.

Hemodinámico

El abordaje de las venas suprahepáticas por vía yugular permite cuantificar el gradiente de presión venoso hepático (GPVH), y con ello valorar el grado de hipertensión portal, así como obtener biopsias hepáticas por vía transvenosa, de forma segura y fácil[21]. En pacientes sin hepatopatía previa, un GPVH superior a 10 mmHg es sumamente específico (> 90%) y moderadamente sensible (60%) de EVOH. Además, existe una buena correlación entre GPVH y gravedad de la EVOH, de forma que los pacientes que fa-

Tabla 1. *Criterios para el diagnóstico clínico de la EVOH*

Criterios de Seattle

Presencia de, al menos, dos de los siguientes síntomas o signos en los primeros 20 días del trasplante:

- Ictericia
- Hepatomegalia dolorosa
- Ascitis y/o aumento de peso ≥ 2%

Criterios de Baltimore

Hiperbilirrubinemia ≥ 2 mg/dl antes del día 21 postrasplante y, al menos, dos de los siguientes síntomas o signos:

- Hepatomegalia dolorosa
- Ascitis
- Aumento de peso ≥ 5%

Lectura rápida

La EVOH es un síndrome que se caracteriza por aumento de peso, hepatomegalia e ictericia, y constituye una de las principales causas de morbimortalidad en el TPH.

La EVOH se produce como consecuencia directa de la toxicidad del tratamiento de acondicionamiento sobre el hígado.

El cuadro clínico suele aparecer durante las primeras tres semanas del TPH. Su diagnóstico es básicamente clínico.

Lectura rápida

La administración de heparina es la única medida profiláctica de eficacia probada; sin embargo, la baja incidencia de EVOH no justifica su empleo sistemático.

El tratamiento de la EVOH debe basarse en lograr un adecuado balance hídrico y una restricción en el aporte de sodio. Los mejores resultados terapéuticos se han logrado con el empleo del defibrótido.

llecen por la EVOH presentan gradientes mayores que los que sobreviven[21]. A pesar de su utilidad, los estudios hemodinámicos hepáticos sólo están indicados cuando de su resultado depende la adopción de medidas terapéuticas potencialmente peligrosas.

Pruebas de imagen

Se han descrito diversas alteraciones ecográficas en los pacientes con EVOH (ascitis, hepatomegalia, disminución del flujo de las suprahepáticas, dilatación de las venas hepáticas o del árbol biliar, disminución e inversión del flujo portal, etc.), pero ninguna de ellas es suficientemente específica como para establecer un diagnóstico de EVOH.

El eco-Doppler parece ser el método no invasivo más útil para la valoración de estos pacientes[23].

Marcadores biológicos

Se han descrito múltiples alteraciones hemostáticas en los pacientes con EVOH[24-34], entre las que destacan los niveles elevados del factor de von Willebrand y trombomodulina; el aumento de marcadores de activación de la coagulación (fragmentos proteicos 1+2) y complejos trombina-antitrombina; la disminución en la concentración de anticoagulantes naturales (proteína C y antitrombina III); el aumento del factor VII y fibrinógeno, y los niveles elevados de ácido hialurónico. Sin embargo, ninguno de estos parámetros es útil para predecir una EVOH o para establecer su diagnóstico. Los niveles séricos del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1) y de aminopropéptidos del colágeno tipo III parecen ser los marcadores más específicos de EVOH grave[30,35,36].

Incidencia

La revisión de la bibliografía muestra que la incidencia de EVOH oscila entre el 0 y el 70%[5,37,38]. En nuestro centro, la incidencia de EVOH en 376 pacientes con TPH alogénicos consecutivos fue del 20%[39]. Esta disparidad probablemente refleja los diversos criterios empleados para el diagnóstico, el pequeño tamaño de las muestras y la variable distribución de los factores de riesgo (tabla 2) en cada serie. En un estudio prospectivo realizado por el EBMT (European group for Blood and Marrow Transplantation), la incidencia de EVOH fue del 5% (9% en alogénico y 3% en autólogo)[40].

Evolución

La gravedad de la EVOH suele definirse de forma retrospectiva. Los pacientes con una EVOH autolimitada, que no requiere tratamiento, son clasificados como portadores de un EVOH leve. Los que alcanzan una resolución completa pero requieren tratamiento (restricción de sodio, diuréticos, analgésicos, etc.) se catalogan como EVOH moderada. Finalmente, aquéllos en los que el daño hepático origina el fallecimiento o esta alteración no se resuelve antes del día 100 del TPH se consideran portadores de una EVOH grave[2]. La EVOH suele resolverse en el 50-80% de casos entre los 17 y los 25 días de su inicio[3,15,39]. La mortalidad atribuible a la EVOH es muy variable según las series, alcanzando el 47% en un estudio del grupo de Seattle[2] y tan sólo el 1% en el estudio prospectivo del EBMT[40]. Resulta destacable que la mayoría de los pacientes fallece por causas distintas a la EVOH.

Profilaxis

Debido a los malos resultados obtenidos con la mayoría de medidas terapéuticas, la prevención de la EVOH debe tener carácter prioritario. Para reducir al máximo el riesgo de desarrollar una EVOH, deben valorarse diversas medidas como la demora del TPH en caso de que el paciente presente una hepatitis; evitar los tratamientos de acondicionamiento que incluyan busulfán, o ajustar sus dosis mediante el control de niveles séricos; reducir las dosis totales y la tasa de dosis de la irradiación corporal total (ICT), o bien fraccionar su administración o proteger el hígado durante la misma, y aumentar el intervalo entre los agentes citotóxicos y la ICT. El empleo de regímenes no mieloablativos puede ser una medida eficaz para reducir la incidencia de esta complicación. La administración continua intravenosa de dosis bajas de heparina se ha mostrado efectiva en diversos estudios de distribución aleatoria al igual que el empleo de las heparinas de bajo peso molecular[41,42]. Por contra, el uso de ácido ursodeoxicólico no ha manifestado su efectividad en los ensayos aleatorizados realizados[43,44]. Los estudios preliminares con L-glutamina y N-acetilglucosamina han indicado resultados esperanzadores[45,46].

Tratamiento

La primera medida terapéutica a adoptar ante la sospecha de EVOH es lograr un adecuado balance hidroelectrolítico y una restricción al aporte de sodio. El empleo de diuréticos permite reducir la retención hidrosalina, pero produce una disminución del volumen intravascular que puede favorecer el desarrollo de insufi-

Tabla 2. *Factores de riesgo para la EVOH*

Factor de riesgo	Bajo riesgo<alto riesgo
Tipo de trasplante	Singénico/autólogo<alogénico
Tipo de donante	HLA idéntico emparentado<otro relacionado< no relacionado
Tipo de progenitores	Sangre periférica<médula ósea Depletado de células T<no depletado de células T
Diagnóstico	No malignidad<malignidad (remisión<recaída)
Régimen de acondicionamiento	
TBI	Fraccionada<dosis única
Dosis total	Menos de 12 Gy<más de 12 Gy Sólo Cy<Cy-TBI<BVC
Busulfán	No contiene<dosis ajustada<no ajuste de dosis
Administración	Otras combinaciones<primero el busulfán
Tiempo	Cy a TBI 36 h<Cy a TBI 12 h
Edad	Joven<anciano
Sexo	Varón<mujer
Karnofsky	100-90<inferior a 90
Transaminasas preacondicionamiento	Normal<altas
Número de TPH	Primero<segundo
Irradiación hepática previa	No<Sí
Compromiso hepático	Ninguno<fibrosis, cirrosis, tumor
Serología CMV	Negativo<positivo
Medicamentos concomitantes	No administración de progesterona, ketoconazol, ciclosporina A, metotrexato, amfotericina B, vancomicina, aciclovir
Estados de hipercoagulabilidad	No<sí (niveles bajos de proteína C, S y antitrombina III)
Niveles de ferritina pretrasplante	Normal<elevados

Cy: ciclofosfamida; TBI: irradiación corporal total; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos; Gy: grays; BVC: (BCNU, etopósido, ciclofosfamida); CMV: citomegalovirus.

ciencia renal. Este aspecto es de especial interés en el TPH porque en él se emplean otros agentes nefrotóxicos como los antibióticos, la ciclosporina o la anfotericina. El objetivo en estos pacientes debe ser el mantenimiento del volumen intravascular y la perfusión renal, evitando el acúmulo de líquido extravascular. La administración de hematíes, coloides y albúmina ayuda a mantener el volumen intravascular[37,38]. Cuando el acúmulo hídrico y la insuficiencia renal no puedan ser controlados, deberá recurrirse a la hemodiálisis. Si existe ascitis a tensión, será preciso realizar una paracentesis evacuadora. La encefalopatía debe ser tratada con restricción proteica y lactulosa.

Para el manejo de la oclusión venular se ha empleado el activador del plasminógeno tisular recombinante (r-TPA), normalmente asociado a heparina. Con el r-TPA se resuelven hasta el 30% de los casos de EVOH, pero con una alta incidencia de complicaciones hemorrágicas graves[47,48], de modo que su uso está contraindicado en pacientes con trombopenia grave, diátesis hemorrágica o fallo multiorgánico. Algunos casos de EVOH se han resuelto mediante la colocación de una derivación portosistémica percutánea intrahepática (DPPI), pero en muchas ocasiones este procedimiento empeora la sintomatología. Se han descrito casos de EVOH satisfactoriamente tratados mediante la práctica de trasplante ortotópico hepático (TOH)[49].

En los últimos años, un nuevo agente, el defibrótido (DF), ha modificado notablemente los resultados del tratamiento de la EVOH. Este agente tiene propiedades antitrombóticas, antiisquémicas, antiinflamatorias y trombolíticas. Su eficacia en la EVOH parece consecuencia de disminuir la generación de trombina y PAI-1,

Bibliografía recomendada

Strasser SI, McDonald GB. Gastrointestinal and hepatic complications. En: Thomas ED, Blume KG, Forman SJ, editors. Hemopoietic cell transplantation. 2nd ed. Malden: Blackwell Science, 1999; p. 627-58.

Salat C, Holler E, Kolb HJ, Reinhardt B, Pihusch R, Wilmanns W, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 confirms the diagnosis of hepatic veno-occlusive disease in patients with hyperbilirubinemia after bone marrow transplantation. Blood 1997;89:2184-8.

Carreras E, Bertz H, Arcese W, Vernant J-P, Tomas JF, Hagglund H, et al. Incidence and outcome of hepatic veno-occlusive disease (VOD) alter blood and marrow transplantation (BMT): a prospective cohort study of the European group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Blood 1998;92:3599-604.

Bibliografía recomendada

Chopra R, Eaton JD, Grassi A, Potter M, Shaw B, Salat C, et al. Defibrotide for the treatment of hepatic veno-occlusive disease: results of the European compassionate-use study. Br J Haematol 2000;111:1122-9.

Carreras E. Veno-occlusive disease of the liver after hematopoietic cell transplantation. Eur J Hematol 2000;64:281-91.

Richardson P, Guinan E. Hepatic veno-occlusive disease following hematopoietic stem cell transplantation. Acta Haematol 2001;106:57-68.

inhibiendo el depósito de fibrina y modulando la liberación de vitronectina y fibronectina, componentes de la matriz extracelular necesaria para la formación de colágeno y posterior fibrosis. Su administración tiene buena tolerancia, no favorece las hemorragias, y tan sólo en el 1-9% de los pacientes se han descrito efectos adversos (*flushing*, hipotensión transitoria, náuseas y *disconfort* abdominal). Su empleo como uso compasivo en Europa, y en un estudio aleatorizado en Estados Unidos, ha evidenciado la resolución de la EVOH en el 55% de los pacientes, una supervivencia a los 100 días del 43% y, lo que es más destacable, la resolución de la enfermedad en el 36% de los pacientes con fallo multiorgánico[50,51].

Bibliografía

www.ghcontinuada.com
Encontrará enlaces a los resúmenes de esta bibliografía

● Importante ●● Muy importante

Metaanálisis
Ensayo clínico controlado
Epidemiología

1. McDonald GB, Sharma P, Matthews DE, Shulman HM, Thomas DE. Venocclusive disease of the liver after bone marrow transplantation: diagnosis, incidence and predisposing factors. Hepatology 1984;4:116-22.
2. McDonald GB, Hinds MS, Fisher LD, et al. Venocclusive disease of the liver and multiorgan failure after bone marrow transplantation: a cohort study of 355 patients. Ann Intern Med 1993;118:255-67.
3. Bearman SI. The syndrome of hepatic venocclusive disease after marrow transplantation. Blood 1995;85:3005-20.
4. Jacobs P, Miller JL, Uys CJ, Dietrich BE. Fatal veno-occlusive disease of the liver after chemotherapy, whole-body irradiation and bone marrow transplantation for refractory acute leukaemia. S Afr Med J 1979;55:5-10.
5. Shulman HM, Gown AM, Nugent DJ. Hepatic veno-occlusive disease after bone marrow transplantation: immunohistochemical identification of the material within occluded central venules. Am J Pathol 1987;127:549-58.
6. Lebrec D, Benhamou JP. Noncirrhotic intrahepatic portal hypertension. Semin Liver Dis 1986;6:332-40.
7. Lee JL, Gooley T, Bensinger W, Schiffman K, McDonald GB. Veno-occlusive disease of the liver after busulfan, melphalan, and thiotepa conditioning therapy: incidence, risk factors and outcome. Bone Marrow Transplant 1999;5:306-15.
8. Scrobohaci ML, Drouet L, Monem-Mansi A, Devergie A, Baudin A, D'Agay MF, et al. Liver veno-occlusive disease after bone marrow transplantation changes in coagulation and endothelial markers. Thromb Res 1991;63:509-19.
9. Collins P, Jone B, Uthayakumar S, Pocock C, Jupp R, Gutteridge G, et al. Haemostatic changes in uncomplicated bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 1991; 7(Suppl 2):54.
10. Catani L, Gugliotta L, Mattioli M, Vianelli N, Gherlinzoni F, Miggiano MC. Hypercoagulability in patients undergoing autologous or allogeneic BMT for haematological malignancies. Bone Marrow Transplant 1993;12:253-9.
11. Faioni EM, Manucci PM. Venocclusive disease of the liver after bone marrow transplantation: the role of hemostasis. Leuk Lymphoma 1997;25:233-45.
12. Salat C, Holler E, Reinhardt B, Kolb HJ, Seeber B, Ledderose G, et al. Parameters of the fibrinolytic system in patients undergoing BMT: elevation of PAI-1 in veno-occlusive disease. Bone Marrow Transplant 1994;14:747-50.
13. Morado M, Ojeda E, García-Bustos J, Aguado MJ, Arrieta R, Quevedo E, et al. Serum ferritin as risk factor for veno-occlusive disease of the liver: Prospective cohort study. Hematology 2000;4:505-12.
14. Strasser SI, McDonald GB. Gastrointestinal and hepatic complications. En: Thomas ED, Blume KG, Forman SJ, editors. Hemopoietic cell transplantation. 2nd ed. Malden: Blackwell Science, 1999; p. 627-58.
15. Jones RJ, Lee KS, Beschorner WE, Vogel VG, Grochow LB, Braine HG, et al. Veno-occlusive disease of the liver following bone marrow transplantation. Transplantation 1987;44:778-83.
16. Lee JL, Gooley T, Bensinger W, Schiffman K, Mc Donald GB. Venocclusive disease of the liver after high-dose chemotherapy with alkylating agents: incidence, outcome and risk factors. Hepatology 1997;26:149A.
17. Gordon B, Tarantolo S, Ruby E, Stephens L, Lynch J, Kessinger A, et al. Increased platelet transfusion requirements is associated with multiple organ dysfunction in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant 1998;22:675-79.
18. Zager RA, O'Quigley J, Zager BK, Alpers CE, Shulman HM, Gamelin LM, et al. Acute renal failure following bone marrow transplantation: a retrospective study of 272 patients. Am J Kidney Dis 1989;13:210-6.
19. Carreras E, Grañena A, Navasa M, et al. On the reliability of clinical criteria for the diagnosis of hepatic veno-occlusive disease. Ann Hematol 1993;66:77-80.
20. Shulman HM, McDonald GB. Liver disease after bone marrow transplantation. En: Sale GE, Shulman HM, editors. The pathology of bone marrow transplantation. New York: Masson Inc, 1984; p. 104-35.
21. ●● **Carreras E, Grañena A, Navasa M, Bruguera M, Marco V, Sierra J, et al. Transjugular liver biopsy in BMT. Bone Marrow Tranplant 1993;11:21-6.**
22. ● **Shulman HM, Fisher LB, Schoch HG, Kenne KW, McDonald GB. Veno-occlusive disease of the liver after bone marrow transplantation: Histological correlates of clinical signs and symptoms. Hepatology 1994;19:1171-80.**
23. Sonneveld P, Lameris JS, Cornelissen J, Ogilvie A, Lowenberg B. Color-flow imaging sonography of portal and hepatic vein flow to monitor fibrinolytic therapy with r-TPA for veno-occlusive disease following myeloablative treatment. Bone Marrow Transplant 1998;21:731-4.
24. Harper PL, Jarvis J, Jennings I, Luddington R, Marcus RE. Changes in the natural anticoagulants following bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 1990;5:39-42.
25. Reverter JC, Rozman M, Monteagudo J, et al. Hemostatic alterations in bone marrow transplantation and their relationship with liver venocclusive disease. Schweiz. Med Wschr 1991;121(Suppl 43):118.
26. Gordon B, Haire W, Kessinger A, Duggan M, Armitage J. High frequency of antithrombin 3 and protein C deficiency following autologous bone marrow transplantation for lymphoma. Bone Marrow Transplant 1991;8:497-502.
27. Collins P, Jone B, Uthayakumar S, Pocock C, Jupp R, Gutteridge G, et al. Haemostatic changes in uncomplicated bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 1991; 7(Suppl 2):54.
28. Scrobohaci ML, Drouet L, Monem-Mansi A, Devergie A, Baudin B, D'Agay MF, et al. Liver veno-occlusive disease after bone marrow transplantation changes in coagulation parameters and endothelial markers. Thromb Res;63:509-19.
29. Faioni EM, Krachmalnicoff A, Bearman SI, Federici AB, Decarli A, Gianni AM, et al. Naturally occurring anticoagulants and bone marrow transplantation: plasma protein C predicts the development of venocclusive disease of the liver. Blood 1993;81:3458-62.
30. Faioni EM, Manucci PM. Venocclusive disease of the liver after bone marrow transplantation: the role of hemostasis. Leuk Lymphoma 1997;25:233-45.
31. Lee J-H, Lee K-H, Kim S, Lee J-S, Kim S-H, Park C-J, et al. Relevante of protein C and S, antithrombin III, von Willebrand factor, and factor VIII for the development of hepatic veno-occlusive disease in patients undergoing allogenic bone marrow transplantation: a prospective study. Bone Marrow Transplant 1998;22:883-8.
32. Collins P, Roderick A, O'Brien D, Tuddenham E, O'Driscoll, A, Chopra R, et al. Factor VIIa and other hemostatic variables following bone marrow transplantation. Thrombosis and Hemostasis 1994;72:28-32.
33. Catani L, Gugliotta L, Mattioli M, Vianelli N, Gherlinzoni F, Miggiano MC, et al. Hypercoagulability in patients undergoing autologous or allogeneic BMT for haematological malignancies. Bone Marrow Transplant 1993;12:253-9.
34. Fried MW, Duncan A, Soroka S, Connaghan DG, Farrand A, Peter J, et al. Serum hyaluronic acid in patients with veno-occlusive disease following bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 2001;27:635-9.
35. Lee J-H, Lee K-H, Lee J-H, Kim S, Seol M, Park C-J, et al. Plasminogen activator factor-1 is an independent diagnostic

marker as well as severity predictor of hepatic veno-occlusive disease alter allogeneic bone marrow transplantation in adults conditioned with busulphan and cyclophosphamide. Br J Haematol 2002;118:1087-94.

36. ● **Salat C, Holler E, Kolb HJ, Reinhardt B, Pihusch R, Wilmanns W, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 confirms the diagnosis of hepatic veno-occlusive disease in patients with hyperbilirubinemia after bone marrow transplantation. Blood 1997;89:2184-8.**

37. Shulman HM, Hinterberger W. Hepatic veno-occlusive disease liver toxicity syndrome after bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 1982;10:197-214.

38. McDonald GB, Shulman HM, Wolford JL, Spencer GD. Liver disease after human marrow transplantation. Semin Liv Dis 1987;7:210-29.

39. Carreras E, Viguria MC, Rovira M, et al. Veno-occlusive disease of the liver after allogeneic blood and marrow transplantation: a retrospective analysis of 376 consecutive BMT performed in a single center. Bone Marrow Transplant 1998;21(Suppl 1):S239.

40. ●● **Carreras E, Bertz H, Arcese W, Vernant J-P, Tomas JF, Hagglund H, et al. Incidence and outcome of hepatic veno-occlusive disease (VOD) alter blood and marrow transplantation (BMT): a prospective cohort study of the European group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Blood 1998;92:3599-604.**

41. Attal M, Huguet F, Rubie H, Huynh A, Charlet JP, Payen JL, et al. Prevention of hepatic veno-occlusive disease after bone marrow transplantation by continuous infusion of low-dose heparin: a prospective, randomized trial. Blood 1992;79:2834-40

42. ● **Or R, Nagler A, Shpilberg O, Elad S, Naparstek E, Kapelushnik J, 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.**

43. Ruutu T, Eriksson B, Remes K, Juvonen E, Volin L, Remberger M, et al. Ursodeoxicolic acid for the prevention of hepatic complications in allogeneic stem cell transplantation. Blood 2002;100:1977-83.

44. Park SH, Lee M-H, Lee H, Kim H-S, Kim K, Kim W-S, et al. A randomized trial of heparin plus ursodiol vs heparin alone to prevent hepatic veno-occlusive disease after hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant 2002;29:137-43.

45. Goringe AP, Brown S, O'Callaghan U, Rees J, Jebb S, Elia M, et al. Glutamine and vitamin E in the treatment of hepatic veno-occlusive disease following high-dose chemotherapy. Bone Marrow Transplant 1998;21:829-32.

46. Brown SA, Goringe A, Fegan C, Davies SV, Giddings J, Whittaker JA, et al. Parenteral glutamine protects hepatic function during bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 1998;22:281-4.

47. Hagglund H, Ringden O, Ljungman P, Winiarski J, Ericzon B, Tyden G. No beneficial effects, but severe side effects caused by recombinant human tissue plasminogen activator for treatment of hepatic veno-occlusive disease after allogeneic bone marrow transplantation. Transplant Proc 1995;27:3535.

48. Hagglund H, Ringden O, Ericzon B, Duraj F, Ljungman P, Lönqvist P, et al. Treatment of hepatic veno-occlusive disease with recombinant human tissue plasminogen activator or orthotopic liver transplantation after allogeneic bone marrow transplantation. Transplantation 1996;62:1076-80.

49. Rapoport AP, Doyle HR, Starzl T, Rowe JM, Doeblin T, DiPersio JF, Orthotopic liver transplantation for life-threatening veno-occlusive disease of the liver after allogeneic bone marrow transplant. Bone Marrow Transplant 1991;8:421-4.

50. Richardson P, Elias A, Krishnan A, Wheeler C, Nath R, Hoppensteadt D, et al. Treatment of severe veno-occlusive disease with defibrotide: compassionate use results in response without significant toxicity in a high-risk population. Blood 1998;92:737-44.

51. ●● **Chopra R, Eaton JD, Grassi A, Potter M, Shaw B, Salat C, et al. Defibrotide for the treatment of hepatic veno-occlusive disease: results of the European compassionate-use study. Br J Haematol 2000;111:1122-9.**