

Síndrome hepatorenal tras trasplante de células hematopoyéticas: una entidad poco frecuente

Pilar Fraile Gómez¹, Lourdes Vázquez², Alexandra Lizarazo¹, Óscar Segurado Tostón¹, Félix López Cadenas², Luis García Martín², Pedro García-Cosmes¹

¹ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca

² Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca

NefroPlus 2016;8(1):68-73

RESUMEN

El trasplante de células hematopoyéticas es el tratamiento de elección de numerosas enfermedades hematológicas, malignas y no malignas. La insuficiencia renal aguda es una complicación frecuente del trasplante de células hematopoyéticas, que empeora el pronóstico de estos pacientes. La etiología de la insuficiencia renal aguda tras el trasplante de células hematopoyéticas difiere según el momento de aparición y en numerosas ocasiones su origen es multifactorial. El síndrome de obstrucción sinusoidal hepático es una causa de insuficiencia renal aguda, que cursa como síndrome hepatorenal, casi exclusiva de los pacientes con trasplante de médula ósea. En las formas graves, su pronóstico es fatal. Presentamos un caso de síndrome de obstrucción sinusoidal hepático con insuficiencia renal aguda secundaria por síndrome hepatorenal y evolución favorable, gracias al diagnóstico e instauración de tratamiento precoz con defibrotide y terlipresina.

Palabras clave: Defibrotide. Enfermedad venooclusiva hepática. Insuficiencia renal aguda. Síndrome hepatorenal. Síndrome de obstrucción sinusoidal hepático. Terlipresina. Trasplante de células hematopoyéticas.

INTRODUCCIÓN

El trasplante de células hematopoyéticas es el tratamiento de elección de una gran variedad de enfermedades hematológicas malignas y no malignas. La insuficiencia renal aguda (IRA) es una complicación frecuente tras el trasplante de células hematopoyéticas que ocurre en los tres primeros meses postrasplante y que incrementa el riesgo de mortalidad e insuficiencia renal crónica futura. La etiología de la IRA¹ tras el trasplante de células hematopoyéticas es diferente según el momento de aparición: precozmente puede ser secundaria a síndrome de lisis tumoral o a toxicidad asociada a la infusión medular que habitualmente ocurre en los primeros 5 días tras el trasplante. El síndrome hepatorenal secundario al síndrome de obstrucción sinusoidal (SOS) hepático aparece dentro del primer mes postrasplante². La IRA que se presenta transcurrido el primer mes postrasplante suele ser secundaria a enfermedad injerto contra huésped (EICH), aguda o crónica, o a toxicidad por inhibidores de la calcineurina. Otras causas no

específicas de IRA que pueden surgir en cualquier momento del postrasplante son sepsis, hipotensión, depleción de volumen, nefrotoxicidad medicamentosa y uropatía obstructiva. En muchas ocasiones, la IRA es multifactorial y tiene un curso clínico complicado.

El SOS hepático, llamado previamente enfermedad venooclusiva hepática, es una de las complicaciones más graves del trasplante alogénico y autólogo de células hematopoyéticas³. En las formas graves, con afectación multiorgánica, la mortalidad supera el 80 %. Por ello, es importante llevar a cabo la prevención del mismo en los pacientes de alto riesgo, establecer unos criterios diagnósticos homogéneos e instaurar un tratamiento precoz⁴.

Presentamos el caso de una paciente con SOS hepático grave con IRA secundaria por síndrome hepatorenal, tratado de forma exitosa con defibrotide y terlipresina.

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de una mujer de 29 años, alérgica a la penicilina, diagnosticada en 1999 de linfoma de Hodgkin tipo celularidad mixta estadio IV-B. Se trató con 6 ciclos de adriamicina, bleomicina, vinblastina, dacarbacina (ABVD) e irradiación nodal total (20 Gy), con irradiación pulmonar hasta 16 Gy. Dos

Correspondencia: Pilar Fraile Gómez

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Salamanca.
Paseo de San Vicente, 58-182. 37007 Salamanca.
pilarfg@usal.es

años después (2001) presentó recidiva axilar, tratada con quimioterapia de segunda línea con cuatro ciclos de etopósido, citarabina, cisplatino, metilprednisolona (ESHAP) y trasplante autólogo de células hematopoyéticas (2002). Tras el trasplante recibió radioterapia (36 Gy) en regiones paraaórticas. En marzo de 2005, se objetivó una lesión esplénica de 3 cm y pélvica, que se trató con radioterapia (36 Gy). En febrero de 2014, la paciente presentó una nueva recidiva con adenopatías en el tronco celiaco, laterocervicales y supraclaviculares izquierdas, subcarinales, paraesofágicas y en el mediastino anterior, que se trataron inicialmente con bendamustina, con remisión completa tras cuatro ciclos.

Ingresó en el Servicio de Hematología del Hospital Universitario de Salamanca en octubre de 2014 para la realización de trasplante alogénico haploidéntico en cuarta remisión completa. Se escogió como mejor donante, según el estudio de compatibilidad HLA y genotipo KIR, al padre^{5,6}. El donante y la receptora presentaban incompatibilidad de grupo sanguíneo. Los datos del donante y la receptora aparecen reflejados en la tabla 1. La paciente recibió acondicionamiento con fludarabina, busulfán y ciclofosfamida, y prevención de la EICH con micofenolato mofetilo y tacrolimus. También se utilizó ácido ursodexosólico. Se empleó como antibióticoterapia de primera línea aztreonam (día +2 a día +36), dada la alergia de la paciente a la penicilina, y a pesar de no existir infección bacteriana documentada fue necesario emplear teicoplanina (día +1 a día +11), vancomicina (día +12 a día +17) y

amikacina (día +2 a día +17) por síndrome febril. Tampoco se constató la existencia de infección fúngica, pero se utilizó profilaxis con trimetoprima/sulfametoxazol (día -5 a día -2), posaconazol (día +1 a día +6) sustituido por micafungina (día +6 a día +10) y posteriormente por anidulafungina (día +10 hasta día +14) por sospecha de toxicidad hepática. La prevención de infecciones víricas se realizó con aciclovir. Durante el ingreso la paciente no recibió tratamiento hormonal sustitutivo.

El día +13, la paciente había ganado 3 kg respecto al día previo, refería hepatomegalia dolorosa, y tanto las cifras de presión arterial como la diuresis habían disminuido. En la auscultación pulmonar se ponía de manifiesto hipoventilación desde los campos medios junto con crepitantes bibasales, y en la exploración abdominal se apreciaba aumento del perímetro abdominal (6 cm) y hepatomegalia dolorosa de tres traveses de dedo. En la analítica destacaba la alteración del perfil hepático, con elevación de la bilirrubina, la urea y la creatinina (tabla 2).

Ante la sospecha inicial de IRA de origen nefrotóxico en una paciente con bajo volumen efectivo circulante, se realizó ajuste posológico, se pautaron expansores del plasma, se forzó la diuresis y se solicitaron una radiografía de tórax y una ecografía renal urgentes (figura 1) que mostraron derrame pleural, ascitis en cuantía discreta, hígado aumentado de tamaño con signos de hepatopatía difusa, inversión del flujo portal y aumento de calibre de la arteria hepática.

Tabla 1. Principales datos del donante y la receptora

	Donante	Receptor
Sexo	Varón	Mujer
Edad	57	29
Peso		63
Grupo sanguíneo	A Negativo	O Positivo
HLA	A03 A29, B44 B51 , C16 C16, DRB07 DRB13	A03 A32, B35 B51 , C04 C16 , DRB04, DRB13
Serología VHA / VHC / VIH	Positivo / Negativo / Negativo	Negativo / Negativo / Negativo
Serología VHB Ag HBs/ Ac HBs/Ac HBe	Negativo / Negativo / Negativo	Negativo / Negativo / Negativo
Serología CMV IgG/IgM	Negativo / Negativo	Positivo / Negativo
Serología VHS Ig G / Ig M	Negativo / Negativo	Positivo / Negativo
Serología VVZ Ig G / Ig M	Negativo / Negativo	Positivo / Negativo
Serología VEB Ig G / Ig M	Negativo / Negativo	Positivo / Negativo
VRDL	Negativo	Negativo
Toxoplasma Ig G / Ig M	Positivo / Negativo	Positivo / Negativo

Tabla 2. Principales datos analíticos y exploraciones complementarias realizadas en el momento del diagnóstico

Urea	127 mg/dl	Glucosa	125 mg/dl	pH venoso	7.46
Creatinina	2,80 mg/dl	Urato	8,2 mg/dl	pCO2	29 mmHg
Sodio	139 mmol/l	BT	4,93 mg/dl	HCO3	20,6 mmol/l
Potasio	4,6 mmol/l	BD	4,63 mg/dl	Lactato	1,9 mmol/l
Cloro	101 mmol/l	AST	272 U/l	Hemoglobina	8,8 g/dl
Calcio	9,7 mg/dl	ALT	129 U/l	Hematocrito	24,9 %
Fósforo		FA	143 U/l	Leucocitos	10/μl
Proteínas	4,8 g/dl	PCR	27,13 mg/dl	Neutrófilos	0
Albúmina	2,3 g/dl	Ión amonio	25 μmol/l	Plaquetas	15.000/μl
Niveles FK	7,2 ng/ml	Factor VIII	155 %	TP	36 %
Niveles amikacina	13,40 μg/ml	FvW (actividad)	150,1 %	TTPA	47,1 seg
Niveles vancomicina	22,93 μg/ml	Factor VII	49 %	Fibrinógeno	638 mg/dl
Radiografía de tórax	Derrame pleural bilateral			Plasminógeno funcional	88 UI
Ecografía renal	Inversión del flujo portal y aumento del calibre de arteria hepática, ascitis en cuantía discreta. Derrame pleural derecho				

En ese momento, el diagnóstico diferencial se estableció con la EICH aguda, que se excluyó al no existir manifestaciones clínicas a otros niveles, con el síndrome de Budd-Chiari, que se descartó al no existir datos ecográficos sugestivos de trombosis de las venas suprahepáticas, y con la nefro/hepatotoxicidad medicamentosa, no presente en ese momento por tener la paciente niveles de medicación dentro del rango terapéutico (tabla 2). Se diagnosticó de SOS hepático con IRA secundaria por síndrome hepatorenal de acuerdo con los criterios clínicos de Baltimore⁷ apoyados por los hallazgos ecográficos. En las 24 horas siguientes, tras cesar la clínica hemorrágica, se inició tratamiento con defibrotide, que se mantuvo durante 19 días (día +32) hasta que los signos/síntomas de la enfermedad desaparecieron. El síndrome hepatorenal se trató con restricción hídrica, expansores del plasma (12 concentrados de hematíes y albúmina), diuréticos (espironolactona y furosemida) y terlipresina. A las 48 horas del diagnóstico, la paciente asoció taquipnea intensa e incremento en las necesidades de oxigenoterapia, que obligó a realizar paracentesis para disminuir la presión intraabdominal. Durante el ingreso, la paciente también recibió transfusión de 40 unidades de plaquetas. La evolución clínica y analítica (figuras 2 y 3) de la paciente fue buena, siendo dada de alta el día +36 con normalización de la función renal y hepática. El control ecográfico posterior (día +28) objetivó flujo portal alternante centrípeto-centrífugo, con normalización del flujo en control ecográfico realizado tras el alta (día +90). La reevaluación de la paciente y la enfermedad hematológica,



Figura 1. Ecografía renal de la paciente en el momento del diagnóstico del SOS hepático. Destaca la inversión del flujo portal y aumento de calibre de la arteria hepática.

mediante PET-TC, el día +90 reflejó que la paciente estaba en remisión completa.

DISCUSIÓN

Los pacientes con trasplante de células hematopoyéticas tienen mayor riesgo de presentar IRA e insuficiencia renal crónica. La

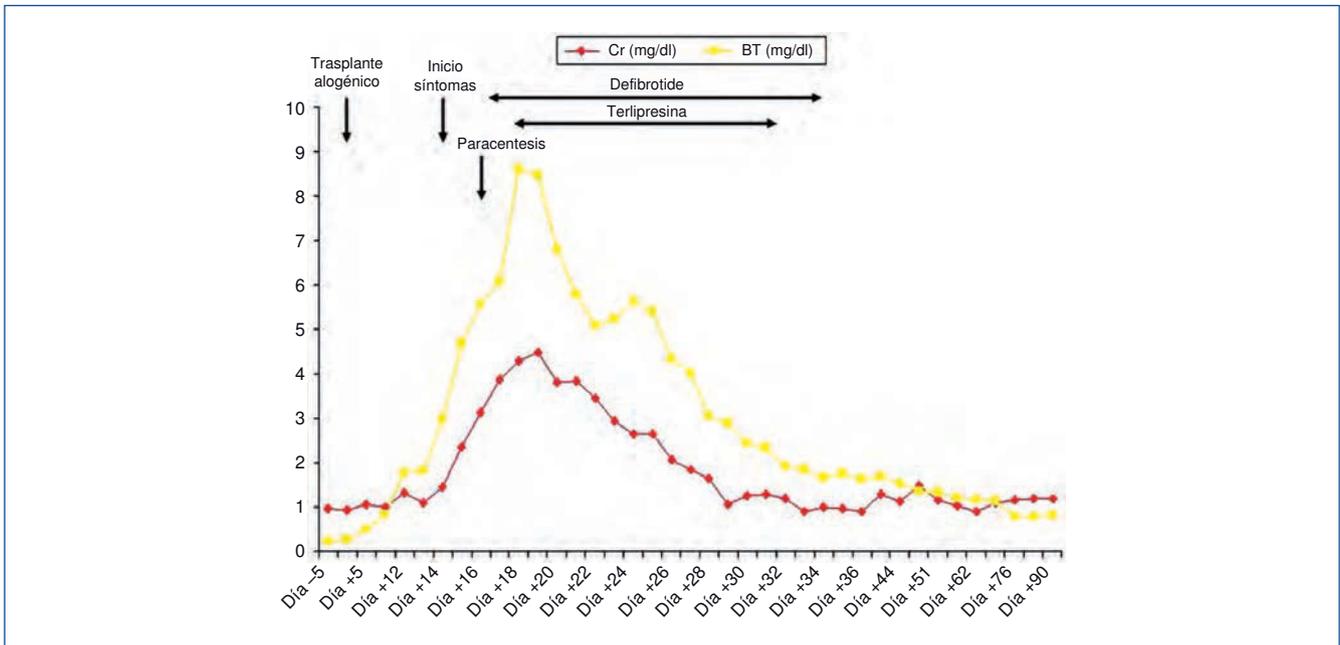


Figura 2. Evolución de la Cr (mg/dl) y de la BT (mg/dl) desde la realización del trasplante alogénico.

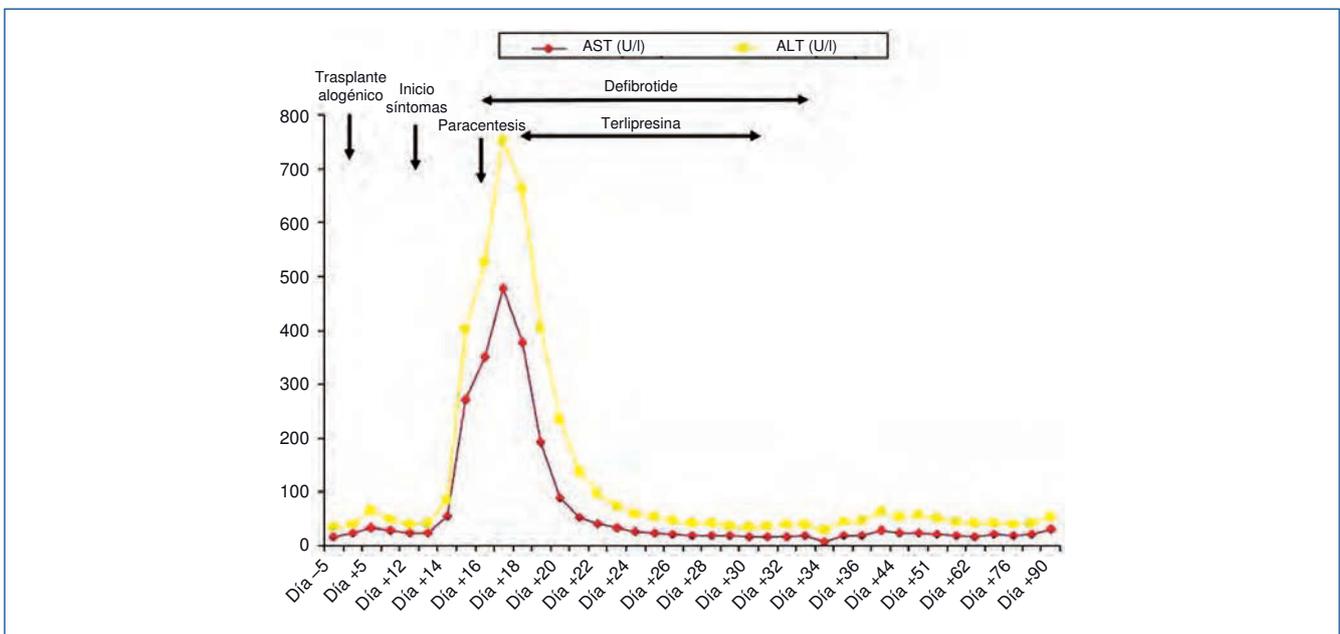


Figura 3. Evolución de AST (U/l) y ALT (U/l) desde el ingreso de la paciente para la realización del trasplante alogénico.

incidencia de IRA varía en la literatura médica según la definición utilizada. El riesgo de IRA es mayor en trasplantes alogénicos (30-70 %) que autólogos (12-24 %) y en trasplantes mieloablativos que en no mieloablativos. Los pacientes con IRA tienen un riesgo aumentado de muerte en los 6 meses que siguen al trasplante, y su supervivencia es 20 % menos en los 1-5 años siguientes respecto a los pacientes sin IRA^{1,2}. La etiología de la IRA es diversa según el momento de aparición y en muchas ocasiones de origen multifactorial. Algunas de las causas son exclusivas de los pacientes con trasplante de médula ósea, como son la toxicidad medular tras la transfusión o el SOS hepático^{3,4}.

El SOS hepático es el término utilizado para describir el síndrome clínico que cursa con ganancia de peso, hepatomegalia e ictericia tras un trasplante de células hematopoyéticas³; es una de las complicaciones más relevantes que aparecen en el postrasplante inmediato⁴. Sin embargo, también puede ser secundario al empleo de quimioterapia, ingestión de alcaloides, altas dosis de radiación o trasplante hepático⁸. Su incidencia es del 10-15 % después del trasplante alogénico cuando se utilizan regímenes de acondicionamiento mieloablativos, e inferior al 5 % usando regímenes de acondicionamiento de intensidad reducida o tras trasplante autólogo. Afortunadamente, en la mayoría de los pa-

cientes (75-80 %) se resuelve en 2-3 semanas. Sin embargo, en las formas graves la mortalidad supera el 80 %^{9,10}.

Son factores de riesgo de SOS hepático: edad inferior a 7 años, género femenino (probablemente por el empleo previo de progesterona), mala situación basal, recaída de la enfermedad, enfermedad hepática preexistente, irradiación hepática previa, capacidad de difusión pulmonar alterada, serología para citomegalovirus positiva, infección por hepatitis C, sobrecarga de hierro, administración previa de gemtuzumab, y factores relacionados con el trasplante como trasplante de células hematopoyéticas previo, trasplante alogénico frente a autólogo, incompatibilidades HLA^{5,6}, dosis de irradiación que excedan 13-15,75 Gy (sobre todo en dosis única), regímenes de acondicionamiento¹¹ que incorporen determinados alcaloides tóxicos y fármacos como citarabina, mitomicina, azatioprina o busulfán, sobre todo si se asocia con ciclofosfamida, prevención de la EICH que incluya sirolimus, y administración de diferentes medicaciones durante el trasplante como ketoconazol, metotrexato, anticaneurínicos, anfotericina B, vancomicina o aciclovir. En nuestro caso, la paciente era candidata a un segundo trasplante, y a pesar de prescribirse un régimen de acondicionamiento de intensidad reducida, tenía numerosos factores de riesgo de SOS hepático: mujer, tres recaídas de la enfermedad con trasplante previo de células hematopoyéticas, irradiación previa con altas dosis, trasplante alogénico con incompatibilidades HLA^{5,6}, régimen de acondicionamiento que incluía ciclofosfamida y busulfán¹¹, y tratamiento posterior con tacrolimus, vancomicina y aciclovir.

Independientemente de la causa, el SOS hepático aparece como consecuencia del daño endotelial^{7,8}. Las células endoteliales sinusoidales y los hepatocitos de la zona 3 de los acinos resultan dañados por metabolitos tóxicos generados por el régimen de acondicionamiento, así como por las citocinas, quimiocinas y heparanasas liberadas por los tejidos dañados. En las células endoteliales dañadas aparecen orificios. Los glóbulos rojos, leucocitos y restos celulares pasan a través de los mismos y se acumulan en el espacio de Dissé, lo que provoca el estrechamiento progresivo de la luz de las vénulas, la reducción en el flujo de salida venoso sinusoidal, la hipertensión portal post-sinusoidal y el síndrome hepatorenal. Paralelo a las lesiones, existe un estado procoagulante con incremento del factor de von Willebrand, factor VIII, fibrinógeno, complejo trombina-antitrombina, trombotomodulina y descenso en los niveles de proteína C, antitrombina y factor VII; estas alteraciones en la coagulación son una consecuencia del daño endotelial y probablemente desempeñen un papel secundario en la patogenia del SOS hepático, independientemente de su contribución a la oclusión sinusoidal. Todas estas alteraciones de la coagulación estaban presentes en nuestro caso.

El SOS hepático se presenta dentro de las primeras 3 semanas tras el trasplante. Suele cursar con ganancia de peso inexplicada, seguida de alteración en la función hepática, hepatomegalia dolorosa y ascitis. Aproximadamente la mitad desarrollan IRA y un cuarto requieren hemodiálisis. Finalmente, una minoría desarrollarán fallo multiorgánico, encefalopatía hepática y muerte. En los casos graves, existe elevación del tiempo de pro-

trombina. La trombocitopenia refractaria a la transfusión de plaquetas es común y puede preceder a otros síntomas. Un porcentaje de pacientes desarrolla confusión, sangrado e insuficiencia cardíaca^{4,9}. La IRA tiene las características del síndrome hepatorenal^{12,13}.

El diagnóstico de SOS es clínico, y habitualmente no es preciso ni posible realizar biopsia renal o hepática, dada la trombopenia y los trastornos de la coagulación. La medición del gradiente de presión venosa hepática a través de la vena yugular es el método diagnóstico más preciso para confirmar y evaluar la gravedad del SOS hepático. La ecografía puede ayudar a la hora de realizar el diagnóstico diferencial; pone de manifiesto la existencia de hepatomegalia, ascitis y atenuación o inversión del flujo venoso hepático. En nuestro caso, la ecografía contribuyó al diagnóstico de forma significativa. Para diagnosticar el SOS hepático se recurre a los criterios de Seattle¹⁴ (dos o más de los siguientes eventos en los 20 días postrasplante: bilirrubina > 2 mg/dl, hepatomegalia o dolor en el hipocondrio derecho, ganancia de peso por retención de líquidos > 2 % del peso basal) o de Baltimore⁷ (bilirrubina > 2 mg/dl dentro de los 21 días posteriores al trasplante más al menos dos de los siguientes criterios: hepatomegalia, ascitis, ganancia de peso > 5 % respecto al peso pretrasplante). La aproximación clínica a la gravedad del SOS hepático se establece de acuerdo con las siguientes variables: bilirrubina total (leve < 5 mg/dl, moderada 5,1-8 mg/dl, grave > 8 mg/dl), AST (leve < 3 x normal, moderada 3-8 x normal, grave > 8 x normal), ganancia de peso (leve < 2 %, moderada 2-5 %, grave > 5 %), creatinina sérica (leve normal, moderada < 2 x normal, grave > 2 x normal), y tiempo de instauración (leve 6-7 días, moderado 4-5 días, grave 2-3 días)^{3,7,8}. En nuestro caso, la paciente cumplía tanto los criterios clínicos de Seattle¹⁴ como de Baltimore⁷, y presentaba un SOS hepático grave.

El diagnóstico diferencial debe realizarse con el síndrome de Budd-Chiari, la EICH aguda, las infecciones hepáticas y la toxicidad medicamentosa^{3,10}.

La prevención del SOS hepático es preferible al tratamiento. Deben minimizarse los factores de riesgo modificables, evitar el empleo de medicación hepatotóxica y utilizar medidas farmacológicas preventivas como ácido ursodesoxicólico. El tratamiento del SOS hepático depende de la gravedad¹⁵. El tratamiento de soporte es fundamental, prestando especial atención al balance de líquidos y sodio, el mantenimiento del volumen intravascular y la perfusión renal. Los diuréticos pueden reducir la retención de agua y sal en pacientes con exceso de volumen extracelular^{1,2}. La terlipresina es el vasoconstrictor más utilizado en los pacientes con síndrome hepatorenal tipo 1, donde sola o junto con albúmina, reduce la mortalidad de forma significativa¹². Otras medidas adicionales, como paracentesis o toracocentesis, deben aplicarse con precaución para evitar la reducción del flujo renal. Cuando la sobrecarga de volumen y la insuficiencia renal no puedan ser controladas médicamente se recurrirá a hemodiálisis/hemofiltración¹⁶. Para los pacientes con formas graves se recomienda el empleo de defibrotide (6,25 mg/kg i.v./6 h)¹⁷. Su mecanismo de acción no es bien conocido, pero ha demostrado efectos antiinflamatorios, antitrombóticos y antiapoptóticos sobre

las células del endotelio. Incrementa los niveles de prostaglandinas I₂, E₂, prostaciclina, y tPA que aumenta la fibrinólisis. Debido a su modesto efecto anticoagulante, es relativamente seguro en situación de trombopenia¹⁸. La administración de defibrotide debe iniciarse precozmente, ya que un retraso en las primeras 48 horas tras el diagnóstico reduce la tasa de remisión completa, y debe mantenerse hasta que los signos/síntomas de la enfermedad desaparezcan o un mínimo de 21 días. En Europa solo está aprobado su uso desde octubre de 2013 para el tratamiento y no prevención de las formas graves de SOS hepático¹⁹. No obstante, las guías clínicas de la Sociedad Británica de Sangre y Trasplante de Médula Ósea²⁰ sugieren su empleo preventivo en adultos y en niños con trasplante alogénico de células hematopoyéticas y factores de riesgo²⁰.

En nuestro caso, deberían haberse minimizado los numerosos factores de riesgo modificables de SOS hepático que presentaba la paciente, con el objeto de reducir las posibilidades de aparición del mismo. No obstante, sí se empleó ácido ursodexosólico como medida preventiva. Tanto la instauración precoz de medi-

das de soporte, como la utilización de albúmina y terlipresina para el tratamiento del síndrome hepatorenal y el inicio en las primeras 24 horas tras el diagnóstico del tratamiento con defibrotide, influyeron en el pronóstico de la paciente y en su curación.

En resumen, la IRA es una complicación frecuente en el postrasplante de células hematopoyéticas. Su etiología difiere según el momento de aparición y en muchas ocasiones su origen es multifactorial. Los nefrólogos deben estar familiarizados, especialmente con aquellas etiologías "casi" exclusivas de los pacientes con trasplante de médula ósea, como el SOS hepático. Debemos tener en cuenta que el síndrome hepatorenal no es una entidad exclusiva de los pacientes cirróticos, sino que puede ser secundario al SOS hepático, entidad cuya gravedad requiere un diagnóstico e inicio de tratamiento precoz con defibrotide.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Parikh CR, McSweeney PA, Koruar D, Ecder T, Merouani A, Taylor J, et al. Renal dysfunction in allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Kidney Int* 2002;62:566-73.
- Sawinski D. The kidney effects of hematopoietic stem cell transplantation. *Adv Chronic Kidney Dis* 2014;21:96-105.
- Arnaout K, Patel N, Jain M, El-Amm J, Amro F, Tabbara IA. Complications of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer Invest* 2014;32:349-62.
- Borrego FJ, Viedma G, Pérez del Barrio P, Gil JM, De Santis-Scoccia C, Ramírez Huerta JM, et al. Insuficiencia renal aguda secundaria a enfermedad veno-oclusiva hepática en un paciente con trasplante de médula ósea. *Nefrología* 2003;23:350-4.
- Handgretinger R. Haploidentical transplantation: the search for the best donor. *Blood* 2014;124:827-8.
- Wang Y, Chang YJ, Xu LP, Liu KY, Liu DH, Zhang XH, et al. Who is the best donor for a related HLA haplotype-mismatched transplant? *Blood* 2014;124:843-50.
- Jones RJ, Lee KS, Beschorner WE, Vogel VG, Grochow LB, Braine HG, et al. Venooclusive disease of the liver following bone marrow transplantation. *Transplantation* 1987;44:778-83.
- Takamura H, Nakanuma S, Hayashi H, Tajima H, Kakinoki K, Kitahara M, et al. Severe veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome after deceased-donor and living-donor liver transplantation. *Transplant Proc* 2014;46:3523-35.
- Rubbia-Brandt L. Sinusoidal obstruction syndrome. *Clin Liver Dis* 2010;14:651-68.
- Norvell JP. Liver disease after hematopoietic cell transplantation in adults. *Transplant Rev* 2015;29:8-15.
- Nagler A, Labopin M, Berger R, Bunjes D, Campos A, Socié G, et al. Allogeneic hematopoietic SCT for adults AML using i.v. BU in the conditioning regimen: outcomes and risk factors for the occurrence of hepatic sinusoidal obstructive syndrome. *Bone Marrow Transplant* 2014;49:628-33.
- Møller S, Krag A, Bendtsen F. Kidney injury in cirrhosis: pathophysiological and therapeutic aspects of hepatorenal syndromes. *Liver Int* 2014;34:1153-63.
- Fabrizi F, Aghemo A, Messa P. Hepatorenal syndrome and novel advances in its management. *Kidney Blood Press Res* 2013;37:588-601.
- McDonald GB, Sharma P, Matthews DE, Shulman HM, Thomas ED. Venocclusive disease of the liver after bone marrow transplantation: diagnosis, incidence, and predisposing factors. *Hepatology* 1984;4:116-22.
- Carreras E. How I manage sinusoidal obstruction syndrome after haematopoietic cell transplantation. *Br J Haematol* 2015;168:481-91.
- Chao N. How I treat sinusoidal obstruction syndrome. *Blood* 2014;123:4023-6.
- Keating GM. Defibrotide: a review of its use in severe hepatic veno-occlusive disease following haematopoietic stem cell transplantation. *Clin Drug Investig* 2014;34:895-904.
- Richardson PG, Ho VT, Giral S, Arai S, Mineishi S, Cutler C, et al. Safety and efficacy of defibrotide for the treatment of severe hepatic veno-occlusive disease. *Ther Adv Hematol* 2012;3:253-65.
- Park M, Park HJ, Eom HS, Kwon YJ, Park JA, Lim YJ, et al. Safety and effects of prophylactic defibrotide for sinusoidal obstruction syndrome in hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Transplant* 2013;18:36-42.
- Dignan FL, Wynn RF, Hadzic N, Karani J, Quaglia A, Pagliuca A, et al; Haemato-oncology Task Force of British Committee for Standards in Haematology; British Society for Blood and Marrow Transplantation. BCSH/BSBMT guideline: diagnosis and management of veno-occlusive disease (sinusoidal obstruction syndrome) following haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2013;163:444-57.