

肝竇阻塞症候群 (SOS/VOD)

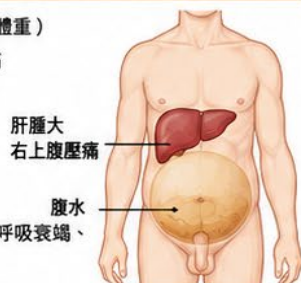
Sinusoidal obstruction syndrome (SOS/VOD) 在造血幹細胞移植期間

1. 此疾病的特性

- 又稱：肝靜脈阻塞病 (Veno-occlusive disease, VOD)
- 為造血幹細胞移植 (HSCT) 後常見且具潛在致命性的併發症
- 好發於移植後前 3 週內，特別是移植後第 1-2 週
- 病理過程始於肝竇狀內皮細胞受損，導致肝竇阻塞與肝竇內壓上升
- 嚴重時可進展為多器官衰竭
- 典型高風險藥物：高劑量白消安、環磷酰胺、melphalan、busulfan 等

3. 臨床表現 (Clinical Presentation)

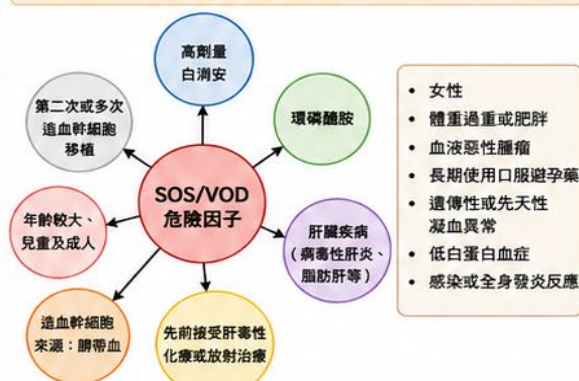
- 體重快速增加 (> 5% 基礎體重)
- 肝腫大及右上腹疼痛或壓痛
- 黃疸 (血清膽紅素上升)
- 腹水
- 噁心、嘔吐、食慾不振
- 少尿
- 嚴重時：低血壓、腎衰竭、呼吸衰竭、多器官衰竭



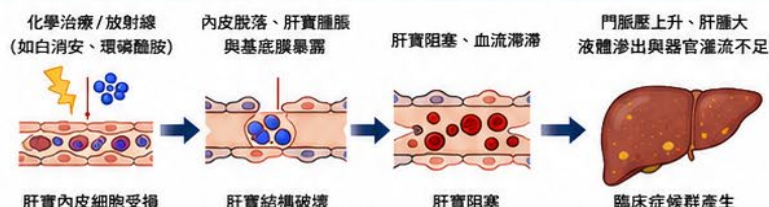
常用診斷標準：Baltimore 標準

項目	內容 (需同時符合以下條件)
期間	造血幹細胞移植後 20 天內
體重增加	≥ 5% 基礎體重
膽紅素	血清膽紅素 ≥ 2 mg/dL
其他	有所謂大或右上腹疼痛，且無其他肝功能異常解釋

5. 危險因子 (Risk Factors)



2. 病理機轉 (Pathology)



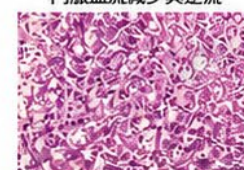
核心機轉：肝竇內皮細胞毒性損傷 → 發炎反應與凝血活化 → 肝竇阻塞 → 門脈高壓 → 肝臟腫脹、腹水與多器官功能障礙。

4. 診斷 (Diagnosis)

- 臨床診斷為主 (Baltimore 標準)
- 實驗室檢查：
 - 血清膽紅素上升
 - 肝酵素 (AST/ALT) 輕度上升
 - 凝血功能異常 (PT 延長)
 - 血小板下降
- 影像檢查：
 - 超音波 (肝腫大、門脈血流減少、腹水)
 - 都卜勒超音波：肝靜脈血流速度下降或逆流
 - 必要時：肝臟彈性檢查或核磁共振
- 肝臟切片 (金標準，但因出血風險少用)
 - 病理：肝竇擴張、內皮脫落、纖維化、血栓形成



都卜勒超音波：
門脈血流減少與逆流



肝臟病理切片：肝竇擴張、
內皮脫落與纖維化

2023 EBMT refined criteria for diagnosis of SOS/VOD

分類	定義 (需在移植後 21 天內)
Probable (可能)	膽紅素 ≥ 2 mg/dL 且 (體重增加 ≥ 5% 或肝腫大或腹水)
Clinical (臨床)	膽紅素 ≥ 2 mg/dL 且體重增加 ≥ 5% 和肝腫大或腹水
Proven (確診)	臨床標準 + 組織學或影像學或靜脈壓監測證實

6. 治療 (Management)

- 一般支持性治療**
 - 維持液體平衡，限制輸液、利尿劑 (如 furosemide)
 - 體重監測與腹圍監測
 - 營養支持
 - 避免肝毒性藥物
- 藥物治療**
 - Defibrotide (唯一獲核准用於治療 SOS/VOD)
 - 劑量：6.25 mg/kg IV 每 6 小時，連續 21 天 (25 mg/kg/day)
 - 機轉：保護內皮、抗發炎、抗血栓、促進溶解
 - 臨床研究顯示可降低死亡率與改善器官功能
- 嚴重或難治性個案**
 - 肝臟移植 (極少數)
 - 連續腎臟替代治療 (CRRT)
 - 加護病房監測與多器官支持治療
 - 考慮 TIPS (極少數、嚴重且難治性門脈高壓)
- 預防策略 (高風險病人)**
 - 使用較低肝毒性之調理方案
 - 藥物預防：Ursodeoxycholic acid、Defibrotide (高風險族群)
 - 嚴密監測體重、膽紅素與肝功能

床邊監測重點

- ✓ 每日體重
- ✓ 進出量記錄
- ✓ 腹圍
- ✓ 肝功能 (膽紅素、AST/ALT)
- ✓ 凝血功能
- ✓ 腎功能、尿量
- ✓ 影像追蹤 (必要時)

7. 參考文獻 (References)

1. 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 the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network. Biol Blood Marrow Transplant. 2013;19(2):261-267.
2. Carreras E, Granena A, Navasa M, et al. Defibrotide for the treatment of severe hepatic veno-occlusive disease after hematopoietic stem cell transplantation: final results of a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. Blood. 2012;120(19):4043-4049.
3. Mohty M, Malard F, Abecassis M, et al. Sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease: current situation and perspectives—a position statement from the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Bone Marrow Transplant. 2015;50(6):781-789.

1. 疾病的特殊性 (Special characteristics)

- SOS/VOD 是造血幹細胞移植 (HSCT) 後重要且可能致命的「肝竇內皮損傷症候群」，傳統稱 hepatic veno-occlusive disease (VOD)。其核心病變不是單純大肝靜脈血栓，而是肝腺泡 zone 3 的肝竇內皮細胞受損、脫落與微循環阻塞。
- 多數病例發生於移植後早期，經典型 (classical SOS/VOD) 在 HCT 後 21 天內；但可在第 21 天後發生晚發型 (late-onset SOS/VOD)，因此不能只靠「day +21」排除。
- 臨床上最重要的訊號組合是：不明原因體重增加 / 液體滯留、腹水、疼痛性肝腫大與膽紅素上升。早期可先出現血小板輸注需求增加、體重增加或超音波異常。
- 嚴重度與預後高度相關。當疾病進展至腎、肺或其他器官功能障礙 (MOD/MOF) 時，屬非常嚴重型，死亡風險顯著增加。
- 早期辨識很重要，因 defibrotide 的治療效益與及早開始治療相關。

2. 病理機轉 (Pathology)

- 移植前 conditioning (尤其高強度化療 / TBI) 與其他內皮毒性因素 → 肝竇內皮細胞 (sinusoidal endothelial cells) 及肝腺泡第 3 區 (Zone 3) 肝細胞受損。
- 內皮細胞活化、腫脹與圓化，細胞間隙增加；紅血球、白血球與細胞碎片可進入竇周隙(Disse space)，造成內皮剝離與肝竇狹窄。
- 凝血與發炎訊號失衡：促凝血、抗纖溶與黏附反應增加，微循環進一步受阻。
- 肝竇阻力增加 → 門脈壓上升 → 肝腫大、腹水、體重增加；肝灌流下降則造成肝細胞損傷與膽紅素上升。
- 若持續惡化，可形成肝竇纖維化與小靜脈閉塞，並因循環 / 內皮障礙進展至腎衰竭、肺功能障礙與多器官功能障礙。

3. 臨床表現 (Clinical presentation)

- 典型表現：快速體重增加 (常 >5% 基準體重)、液體滯留、腹水、右上腹不適或疼痛性肝腫大、黃疸 / 血清 bilirubin 上升。
- 可能伴隨：血小板持續消耗或輸注需求增加、少尿、腎功能惡化、低氧血症、胸水、呼吸困難。

- 晚期 / 重症：進展性腎功能障礙、肺功能障礙、腦病變或其他多器官功能障礙。
- 注意：無黃疸 (anicteric) 表現在兒童較常見，成人早期或晚發型亦可能尚未明顯高膽紅素血症；因此應綜合臨床與影像判斷。

4. 診斷 (Diagnosis)

成人建議以 2023 refined EBMT criteria 的 probable / clinical / proven 分層思考；診斷同時需排除敗血症、藥物性肝損傷、急性 GVHD、病毒性肝炎、膽道阻塞、心衰竭與其他造成體液滯留 / 高膽紅素血症的原因。

EBMT 類別	成人診斷重點
Probable SOS/VOD	下列 5 項中至少 2 項：bilirubin ≥ 2 mg/dL、疼痛性肝腫大、體重增加 $> 5\%$ 、腹水、超音波及 / 或 elastography 支持 SOS/VOD。
Clinical SOS/VOD	bilirubin ≥ 2 mg/dL，且合併以下至少 2 項：疼痛性肝腫大、體重增加 $> 5\%$ 、腹水。
Proven SOS/VOD	組織學證實，或血流動力學證實 (例如 HVP ≥ 10 mmHg)。
發病時間	HCT 後 ≤ 21 天(classical)； > 21 天(late-onset)。

輔助檢查：每日體重與輸入 / 輸出、bilirubin、AST/ALT、ALP/GGT、creatinine、血小板需求；腹部超音波 / Doppler 可評估肝腫大、腹水、門靜脈血流與其他支持性變化；elastography 可作為輔助。肝活檢雖可確診，但 HSCT 病人常有血小板低下與出血風險，通常不是第一線。

5. 危險因子 (Risk factors)

類別	代表性危險因子
移植 / conditioning	同種異體 HCT、myeloablative conditioning、高劑量或未分割 TBI、busulfan (尤其與 cyclophosphamide 組合)、第二次移植。
供者 / 免疫	非親屬或 HLA 不相合供者、較強 alloreactivity；部分 GVHD 預防組合可增加內皮毒性風險。
既往肝臟狀況	既有肝病、肝纖維化 / 肝硬化、活動性病毒性肝炎、移植前 bilirubin 或 transaminase 升高、腹部 / 肝臟放療、鐵

	負荷過高。
既往 / 合併藥物	gemtuzumab ozogamicin、inotuzumab ozogamicin 等與肝竇損傷相關藥物；其他肝毒性藥物可能疊加風險。
病人因素	年齡、較差 performance status、代謝 / 全身性共病等需依個別病人整體評估。

6. 治療與管理 (Management)

(A) 立即處置與支持治療：密切監測體重、腹圍、輸入 / 輸出、氧合、腎功能與肝功能；限制不必要的鈉與液體負荷；依臨床狀況使用利尿劑；避免或停用可替代的肝毒性 / 腎毒性藥物；處理感染與其他共存問題。

(B) Defibrotide：目前是 HSCT 後重度 SOS/VOD 的核心特異性治療。常用劑量為 6.25 mg/kg IV 每 6 小時 (總量 25 mg/kg/day)，一般至少治療 21 天，並持續至症狀與器官功能改善 / 疾病解除。應在診斷後依嚴重度儘早開始；EBMT 亦支持中度 SOS/VOD 早期使用。

(C) 出血安全：defibrotide 具有出血風險；活動性顯著出血時需審慎處理，並避免不必要的全身性抗凝 / 增加出血風險的合併治療。實際禁忌與停藥標準應依當地仿單與病人狀況。

(D) 器官支持：若出現 AKI、肺水腫 / 低氧或 MOD/MOF，需 ICU 級監測；必要時採腎臟替代治療、呼吸支持與循環支持。

(E) 預防：移植前辨識高危病人、調整可修正風險、避免不必要肝毒性藥物；ursodeoxycholic acid 常用於肝膽併發症 / SOS 預防策略。Defibrotide 的預防性使用應依族群風險、年齡、當地核准與中心指引決定，不能一概用於所有成人。

(F) 重症救援：對 severe/very severe SOS 在完整內科治療 (含 defibrotide) 下仍快速惡化者

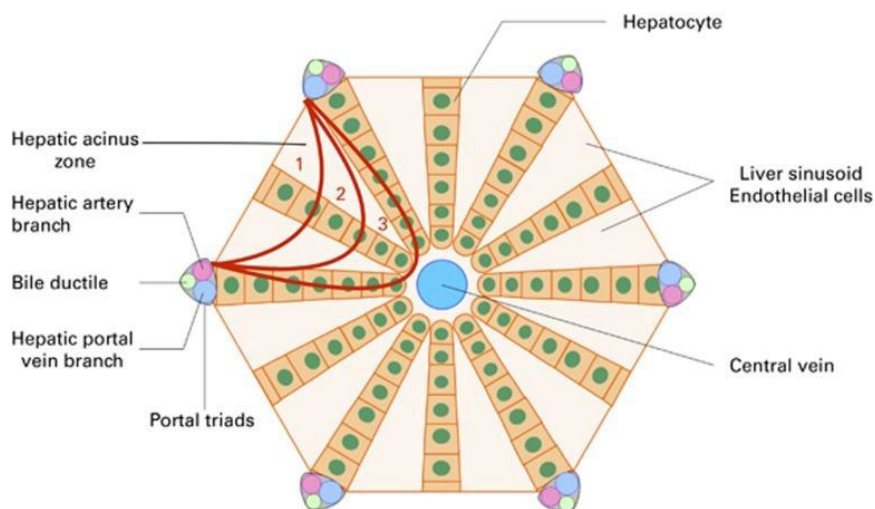
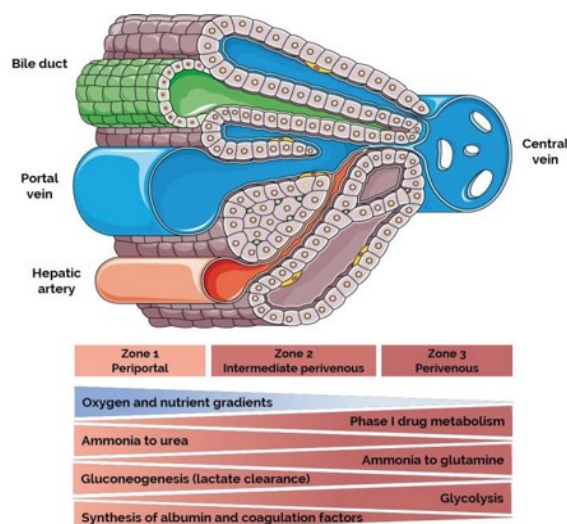
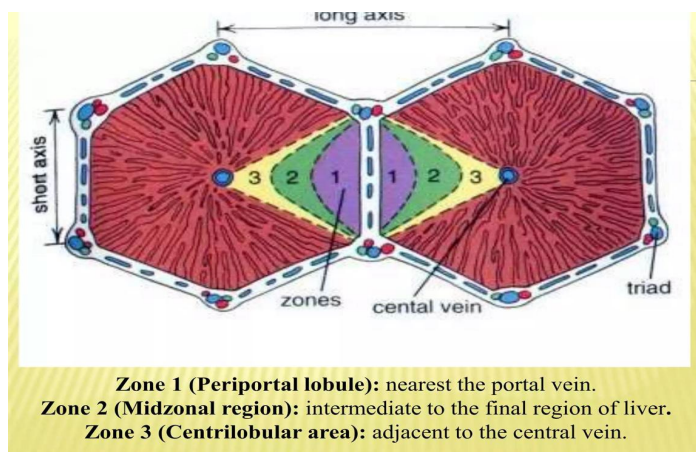
- ◆ 部分指引提出可在高度選擇病例，考慮 TIPS (Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt 經頸靜脈肝內門體靜脈分流術)
- ◆ 對極重症且血液疾病預後好的病人，可與移植 / 肝臟團隊討論肝移植可能性。

臨床監測重點 (Bedside checklist)

每天 / 密切追蹤	警訊	升級處置
體重、腹圍、I/O	體重快速增加 >5%、腹水	重新評估 SOS/VOD 診斷與嚴重度
bilirubin、AST/ALT	bilirubin 上升速度加快	考慮早期特異性治療
creatinine、尿量	AKI、少尿	器官支持 / 腎臟科或 ICU
SpO ₂ 、呼吸狀態	低氧、肺水腫 / 胸水	氧療 / 呼吸支持
血小板需求	輸注後反應差、需求增加	排除其他消耗原因並提高警覺

備註：

1. 肝腺泡 Zone 3 (hepatic acinus zone 3) 是肝臟微循環中**最靠近中央靜脈 (central vein / terminal hepatic venule) **的區域，也稱為 **centrilobular zone (小葉中央區)**。



肝腺泡依照血液從門脈三聯體 (portal triad) → 肝竇 → 中央靜脈的方向，可分為三區：

區域	解剖位置	氧氣與營養	主要特性
Zone 1	最靠近門脈三聯體	最高	最早接觸由門靜脈與肝動脈進入的血液
Zone 2	中間區	中等	Zone 1 與 Zone 3 的過渡區
Zone 3	最靠近中央靜脈	最低	對缺氧與部分藥物 / 毒性代謝物特別敏感

可以簡化成：門脈三聯體 → Zone 1 → Zone 2 → Zone 3 → 中央靜脈

7. 參考文獻 (AMA format)

1. Mohty M, Malard F, Alaskar AS, et al. Diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in adult patients: a refined classification from the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Bone Marrow Transplant. 2023;58:749-754.
2. Carreras E, Ruutu T, Mohty M, Corbacioglu S, de la Cámara R. Hepatic complications. In: Sureda A, Corbacioglu S, Greco R, et al, eds. The EBMT Handbook: Hematopoietic Cell Transplantation and Cellular Therapies. 8th ed. Springer; 2024. doi:10.1007/978-3-031-44080-9_49
3. Mohty M, Malard F, Abecassis M, et al. Revised diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in adult patients: a new classification from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Bone Marrow Transplant. 2016;51(7):906-912. doi:10.1038/bmt.2016.130
4. Mohty M, Malard F, Abecassis M, et al. Sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease: current situation and perspectives—a position statement from the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Bone Marrow Transplant. 2015;50(6):781-789.
5. Dignan FL, Wynn RF, Hadzic N, et al. BCSH/BSBMT guideline: diagnosis and management of veno-occlusive disease (sinusoidal obstruction syndrome) following haematopoietic stem cell transplantation. Br J Haematol. 2013;163(4):444-457.
6. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on vascular diseases of the liver. J Hepatol. 2025.

註：本文件供專業教育與臨床討論使用；實際診斷與治療應依病人年齡、移植類型、器官功能、出血風險、當地核准仿單及移植中心 protocol 調整。

作者：方麗華藥師