

ANDRZEJ KAMIŃSKI<sup>1</sup>, PIOTR KALICIŃSKI<sup>1</sup>, HOR ISMAIL<sup>1</sup>, TOMASZ DREWNIAK<sup>1</sup>,  
MAREK SZYMCZAK<sup>1</sup>, PAWEŁ NACHULEWICZ<sup>1</sup>, MAŁGORZATA MARKIEWICZ<sup>1</sup>,  
DOROTA BRONISZCZAK<sup>1</sup>, ANNA CHYŻYŃSKA<sup>1</sup>, JOANNA TEISSEYRE<sup>1</sup>, JOANNA PAWŁOWSKA<sup>2</sup>,  
MIKOŁAJ TEISSEYRE<sup>2</sup>, IRENA JANKOWSKA<sup>2</sup>, PRZEMYSŁAW ŁANIEWSKI-WOŁK<sup>3</sup>,  
ANDRZEJ BYSZEWSKI<sup>3</sup>, ELŻBIETA JEZIERSKA<sup>3</sup>, KRZYSZTOF SOŁTYS<sup>3</sup>, ROMAN KAŻMIERCZUK<sup>3</sup>,  
ELŻBIETA DZIK<sup>4</sup>, PRZEMYSŁAW KLUGE<sup>5</sup>, TOMASZ DZIK<sup>5</sup>

## Aktualne wyniki transplantacji wątroby u dzieci w doświadczeniach własnych

### Current Results of Liver Transplantation in Children

<sup>1</sup> Klinika Chirurgii Dziecięcej i Transplantacji Narządów Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie

<sup>2</sup> Klinika Gastrologii, Hepatologii i Immunologii Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie

<sup>3</sup> Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie

<sup>4</sup> Zakład Radiologii Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie

<sup>5</sup> Zakład Patomorfologii Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie

#### Streszczenie

**Wprowadzenie.** Przeszczep wątroby jest obecnie powszechnie akceptowanym sposobem leczenia dzieci na ostrą i przewlekłą niewydolność wątroby.

**Cel pracy.** Przedstawienie aktualnych wyników leczenia dzieci przeszczepem wątroby w IP-CZD.

**Materiał i metody.** W latach 1990–2003 w IP-CZD wykonano 183 przeszczepy wątroby u 167 pacjentów (15 – dwukrotnie, 1 – trzykrotnie). Do 139 przeszczepów użyto narządów pobranych od dawców zmarłych, do 44 – od dawców rodzinnych. Najczęstszym, w ponad 30%, wskazaniem do przeszczepu była wrodzona niedrożność dróg żółciowych. U 16 pacjentów wskazaniem była ostra niewydolność wątroby, u 11 – pierwotny nowotwór wątroby. 6 pacjentom przeszczepiono jednocześnie wątrobę i nerkę, w 1 przypadku wątrobę, trzustkę i jelito. 15 pacjentów (8,9%) wymagało retransplantacji, w tym jeden 2-krotnie.

**Wyniki.** W ciągu roku w IP-CZD jest wykonywanych 40 przeszczepów wątroby. Prawie do zera zmalała śmiertelność wśród osób oczekujących na przeszczep, a tylko w pojedynczych przypadkach przeszczepu wykonuje się w ośrodkach zagranicznych, ale wyłącznie na wyraźne życzenie rodziców. Skumulowane 1-, 2- i 5-letnie przeżycie pacjentów po przeszczepie wątroby w IP-CZD wynosi 86, 82 i 81%. Przeżycie pacjentów po przeszczepie wątroby z powodu ostrej niewydolności wątroby wynosi 69%, po przeszczepie wątroby z powodu nowotworu złośliwego wątroby – 63,6%, po jednoczasowym przeszczepie wątroby i nerki – 100%. Roczne przeżycie pacjentów po wczesnej retransplantacji wynosi 55%, po odległej – 83%.

**Wnioski.** Wyniki przeszczepów wątroby, od dawców zmarłych i rodzinnych, w IP-CZD są równie dobre jak w renomowanych ośrodkach europejskich. Liczba przeszczepów wątroby wykonywanych w IP-CZD zapewnia możliwość leczenia w ten sposób u dzieci w Polsce (Adv Clin Exp Med 2004, 13, 6, 975–979).

**Słowa kluczowe:** przeszczep wątroby u dzieci.

#### Abstract

**Background.** Liver transplantation in children is now widely accepted method of treatment of acute and chronic liver failure.

**Objectives.** The goal of this paper is to present results of pediatric liver transplantation in our center.

**Material and Methods.** 183 liver transplants in 167 patients (15 double, and 1 triple) were performed in Children's Memorial Health Institute during last 13-year period. There were 139 cadaveric and 44 living-related donors. The most common indication, over 30%, for transplantation was congenital biliary atresia. 16 patients were transplanted for acute liver failure, 11 – primary liver tumor, 6 patients received combined liver and kidney, 1 – liver, pancreas, and jejunum transplantation. The incidence of retransplantation was 8.9%.

**Results.** Actually 40 liver transplantations are performed every year in our center. Thus the mortality on the waiting list decreased close to zero, just like the need for transplantation in foreign centers, that are performed now exclusively due to parental wishes. The overall 1-, 2-, and 5-year survival of patients after liver transplantation in our center is, respectively: 86, 82, and 81%. The survival of patients transplanted for acute liver failure is 69%, primary liver tumor – 63.6%, after combined liver and kidney transplant – 100%. One-year survival of patients after early retransplantation is 55%, after late one – 83%.

**Conclusions.** Current results of liver transplantation in our center are as good as in other European centers. The number of pediatric liver transplantations performed in our center covers the need of such a treatment in Poland (*Adv Clin Exp Med* 2004, 13, 6, 975–979).

**Key words:** pediatric liver transplantation.

Pierwszy udany przeszczep wątroby w Polsce wykonano w 1990 r. [1]. Znamienny wzrost liczby wykonywanych przeszczepów wątroby zarówno u dzieci, jak i dorosłych nastąpił dopiero w 1999 r. [2]. Było to związane z rozwojem i zdobywaniem doświadczenia ośrodków transplantologicznych. Dużą rolę odegrały zmiany polskiego prawa i szeroko zakrojona akcja informacyjna w środowisku medycznym o zasadach i możliwościach leczenia przeszczepem. Upowszechniono standardy identyfikacji i leczenia dawców narządów. Powołano ogólnokrajową organizację Poltransplant gromadzącą informacje o dawcach i koordynującą pobieranie narządów. Obecnie przeszczep wątroby jest powszechnie akceptowanym sposobem leczenia dzieci z ostrą i przewlekłą niewydolnością wątroby.

Celem pracy jest przedstawienie aktualnych wyników leczenia dzieci przeszczepem wątroby w Instytucie „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” (IP-CZD) w Warszawie.

## Material i metody

W latach 1990–2003 w IP-CZD wykonano 183 przeszczepy wątroby u 167 pacjentów w wieku od 7 miesięcy do 28 lat i masie ciała 4,5–77 kg. 15 pacjentów miało wykonany przeszczep dwukrotnie, jeden – trzykrotnie.

139 narządów pochodziło od dawców zmarłych. Dwa lub trzy segmenty lewego płata wątroby pobrano od 44 dawców rodzinnych. Program przeszczepów rodzinnych opierał się na współpracy z Kliniką Chorób i Transplantacji Wątroby Akademii Medycznej w Warszawie, gdzie był pobierany fragment wątroby od dorosłego spokrewnionego dawcy.

Najczęstszym (ponad 30%) wskazaniem do przeszczepu wątroby była przewlekła niewydolność na skutek wrodzonej niedrożności dróg żółciowych. W dalszej kolejności niewydolność wątroby była spowodowana przez inne cholestazy (chorobę Bylera, chorobę Allagila), marskość pozapalną i choroby metaboliczne (tyrozynemię, niedobór alfa<sub>1</sub>-antytrypsyny, chorobę Wilsona).

Szesnastu pacjentów miało wykonany przeszczep z powodu ostrej niewydolności wątroby. Czternastu z nich operowano w śpiączce wątrobowej. W 9 przypadkach przyczyną ostrej niewydolności było zapalenie wątroby na skutek zakażenia wirusem *hepatitis* A, B, nA nB, *herpes simplex*, w 4 przypadkach – choroba Wilsona i pojedynczych zatrucie muchomorem sromotnikowym, preparatami żelaza oraz autoimmunologiczne zapalenia wątroby. Trzynastu pacjentom przeszczepiono wątrobę od dawcy zmarłego, 3 – od dawcy rodzinnego. W 5 przypadkach wykorzystano narząd niezgodny grupowo w układzie AB0.

U 11 pacjentów wskazaniem do przeszczepu był pierwotny nowotwór wątroby; *hepatocarcinoma* – 6, *hepatoblastoma* – 3, *cholangiocarcinoma* – 1, *sarcoma* – 1. Dwoje dzieci miało uprzednio wykonaną częściową resekcję wątroby.

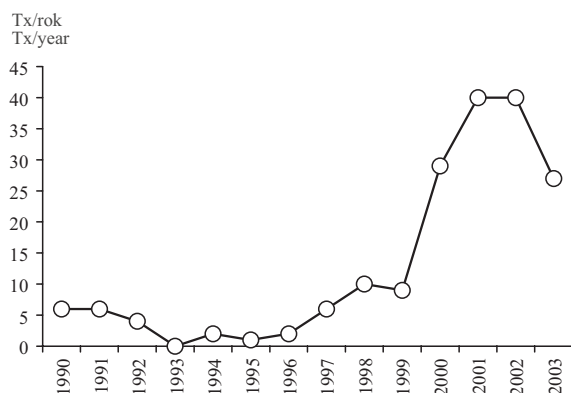
Sześciu pacjentom przeszczepiono jednocześnie wątrobę i nerkę. W 4 przypadkach wskazaniem było włóknienie wątroby i torbielowatość nerek, w 1 – oksaloza, w 1 – ostra niewydolność wątroby i nerek.

W jednym przypadku wątrobę, trzustkę i jelito przeszczepiono u pacjenta z zespołem krótkiego jelita w następstwie powikłanego wrodzonego wytrzewienia i niewydolnością wątroby na skutek długotrwałego całkowitego żywienia pozajelitowego.

Piętnastu pacjentów (8,9%) wymagało retransplantacji, w tym jeden 2-krotnie. Przyczyną 9 wczesnych (do 7 dni po przeszczepie) retransplantacji były: pierwotny brak funkcji przeszczepionego narządu – 4, zakrzep tętnicy wątrobowej – 2, ucisk przeszczepionego narządu – 3. Siedem odległych retransplantacji wykonano z powodu: powikłań żółciowych – 4, przewlekłego odrzucania – 2, przewlekłego zakażenia wirusem CMV – 1.

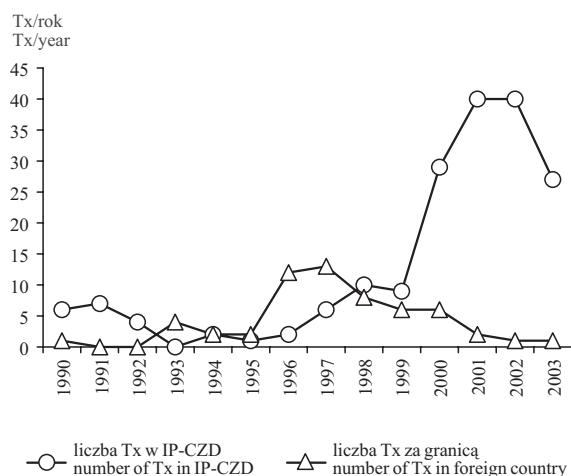
## Wyniki

Zapoczątkowany w ośrodku w 1990 r. program przeszczepów wątroby u dzieci osiągnął istotny wzrost w ciągu ostatnich kilku lat (ryc. 1)



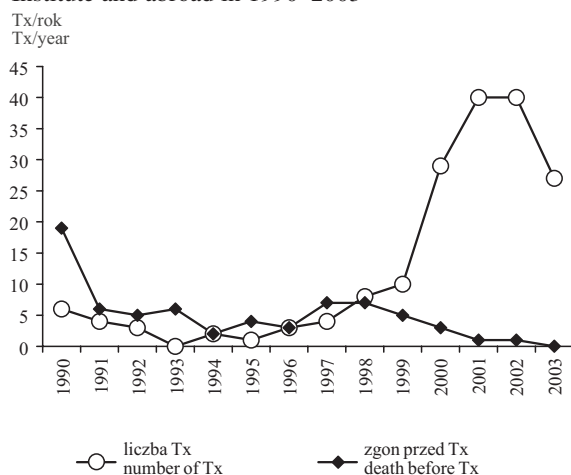
**Ryc. 1.** Rozwój programu przeszczepiania wątroby w IP-CZD w latach 1990–2003

**Fig. 1.** Development of liver transplantation program in Children's Memorial Health Institute in 1990–2003



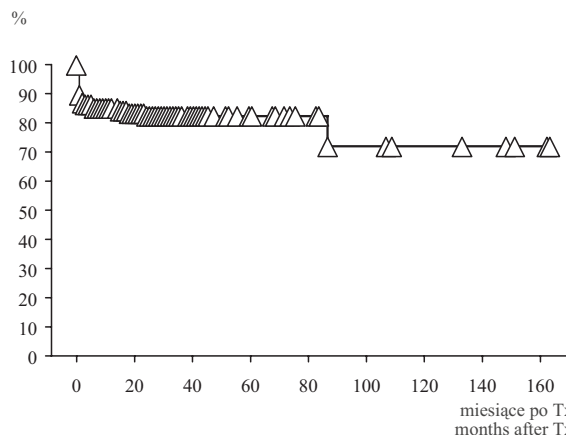
**Ryc. 2.** Przeszczepy wątroby wykonywane u polskich dzieci w IP-CZD i za granicą w latach 1990–2003

**Fig. 2.** Number of liver transplants in Polish pediatric patients performed in Children's Memorial Health Institute and abroad in 1990–2003



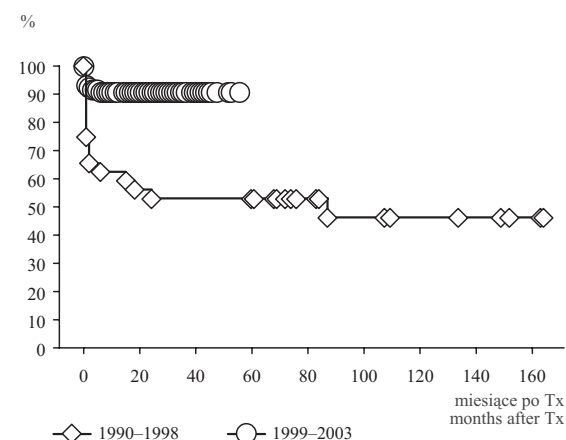
**Ryc. 3.** Liczba przeszczepów wątroby i śmiertelność wśród dzieci oczekujących na przeszczep wątroby w IP-CZD

**Fig. 3.** Number of liver transplantations and mortality on the waiting list among Children's Memorial Health Institute's pediatric patients



**Ryc. 4.** Skumulowane przeżycie pacjentów po przeszczepie wątroby w IP-CZD w latach 1990–2003

**Fig. 4.** Overall survival of patients after liver transplantation in Children's Memorial Health Institute in 1990–2003



**Ryc. 5.** Przeżycie pacjentów po przeszczepie wątroby w IP-CZD w latach 1990–1998 i 1999–2003

**Fig. 5.** Survival of patients after liver transplantation in Children's Memorial Health Institute in 1990–1998 and 1999–2003

W tym samym czasie 48 polskich dzieci miało wykonaną transplantację w ośrodkach zagranicznych. Ich liczba malała proporcjonalnie do wzrostu liczby przeszczepów wykonywanych w IP-CZD, a ostatnio podyktowane były wyłącznie wyborem rodziców, a nie względami medycznymi (ryc. 2).

Od 2002 r. stwierdza prawie zerową śmiertelność wśród pacjentów oczekujących na przeszczep wątroby w IP-CZD, w tym także wśród dzieci z ostrą niewydolnością wątroby (ryc. 3).

Skumulowane 1-, 2- i 5-letnie przeżycie pacjentów po przeszczepie wątroby w IP-CZD wynosi 86, 82 i 81% wobec średniego przeżycia w ośrodkach europejskich odpowiednio: 80, 79 i 76% (ryc. 4).

Od 1999 r. zanotowano istotny wzrost liczby wykonywanych w ośrodku przeszczepów; 1-, 2- i 5-letnie przeżycie pacjentów po przeszczepie

wykonanym przed i po 1999 r. różniło się wyraźnie, wynosząc odpowiednio: 75, 65, 62% i 93, 92, 91%. Różnica ta odzwierciedla znaną z publikacji, „krzywą uczenia się ośrodka”, która sięga minimum 35 przeszczepów wykonywanych rocznie (ryc. 5).

Skumulowane przeżycie pacjentów po przeszczepie wątroby z powodu ostrej niewydolności wątroby wynosi 69%, a średni czas obserwacji – 22,5 miesiąca.

Roczne przeżycie pacjentów po przeszczepie wątroby z powodu nowotworu złośliwego wątroby wynosi 63,6%, a średni czas obserwacji – 15 miesięcy.

Roczne przeżycie pacjentów i narządów po jednoczasowym przeszczepie wątroby i nerki wynosi 100%, a średni czas obserwacji – 15 miesięcy. Dziecko po jednoczasowym przeszczepie wątroby i jelita zmarło w 28. dobie po przeszczepie z powodu uogólnionego zakażenia z zachowaną funkcją wątroby i prawidłowym obrazem histologicznym przeszczepionego jelita.

Roczne przeżycie pacjentów po wczesnej retransplantacji wynosi 55%, po odległej – 83%.

## Omówienie

Zapoczątkowane w 1990 r. przeszczepianie wątroby u dzieci w IP-CZD intensywnie rozwija się szczególnie od 1999 r. Jest to bezpośrednim wynikiem zdobywanego doświadczenia przez cały zespół. Pozwala na kwalifikację do przeszczepu pacjentów w coraz cięższym stanie, aż po biorców z niewydolnością wielonarządową, bardzo ciężkimi zaburzeniami układu krzepnięcia, a nawet pacjentów z ostrą niewydolnością wątroby w przedłużającej się śpiączce wątrobowej z obrzękiem mózgu. Wskazania do przeszczepu rozszerzono także o biorców HBV-DNA- i HCV-RNA-dodatnich. Podjęty we współpracy z Akademią Medyczną w Warszawie program przeszczepów fragmentu wątroby pobranego od dawców rodzinnych umożliwił objęcie leczeniem także najmniejszych dzieci, dla których wciąż brak jest porównywalnej wielkości dawców zmarłych. Dotąd wykonywano u nich przeszczepy zredukowanych do dwóch segmentów lewego płata narządów pobranych od dawców zmarłych. Dodatkową zaletą przeszczepów od dawców rodzinnych jest możliwość wyboru terminu operacji, dostateczny czas do optymalnego przygotowania biorców i zapewnienie dobrej jakości narządów. Rodzinne przeszczepy wykorzystano również z powodzeniem w kilku przypadkach ostrej niewydolności wątroby u dzieci, dla których nie było dawców zmarłych. Wykona-

no również kilka jednoczasowych przeszczepów wątroby i nerki u pacjentów z pierwotnymi chorobami obu narządów i niewydolnością nerek na skutek metabolicznego błędu wątroby. Leczeniem objęto także pacjentów z pierwotnymi guzami wątroby. Wśród nich byli pacjenci leczeni wyłącznie chemioterapią i pacjenci po rozległych resekcjach (nawet kilkakrotnych) wątroby. W jednym przypadku wykonano przeszczep wątroby i jelita.

Wzrastające doświadczenie zespołu umożliwiło także akceptację suboptymalnych dawców narządów, wśród nich dawców zaawansowanych wiekiem, z epizodami zatrzymania akcji serca i długimi okresami hipotensji oraz istotnymi zaburzeniami jonowymi. W przypadkach ostrej niewydolności wątroby przeszczepiono kilkakrotnie narządy od dawców niezgodnych w grupach krwi AB0.

Zwiększenie liczby przeszczepów w IP-CZD było możliwe także dzięki wielu działaniom zewnętrznym. Istotną rolę spełniły zmiany legislacyjne z ustawowym określeniem pojęcia „śmierci pnia mózgu” i kryteriów jego rozpoznawania. Informacyjna i szkoleniowa działalność ośrodków transplantacyjnych oraz koordynująca rola Poltransplantu usprawniły proces identyfikacji i poprawiły opiekę nad dawcami w ośrodkach lokalnych. Ważną rolę spełniła także coraz żywsza wymiana doświadczeń polskich ośrodków transplantacji wątroby.

Dane europejskie wykazały, że roczne zapotrzebowanie na nowe przeszczepy wątroby u dzieci szacuje się na około 1 : 1 mln mieszkańców [2]. Potwierdza to fakt, że osiągnięcie liczby 40 przeszczepów rocznie w IP-CZD przyczyniło się do spadku śmiertelności wśród dzieci oczekujących na przeszczep w Polsce. Tym samym zmniejszyła się wyraźnie liczba przeszczepów wykonywanych u polskich dzieci za granicą. W pojedynczych przypadkach są wykonywane w ośrodkach zagranicznych wyłącznie na wyraźne życzenie rodziców, którzy mają do tego pełne prawo.

Przeżycie pacjentów i narządów po przeszczepie wątroby w IP-CZD jest porównywalne z wynikami w innych ośrodkach europejskich [3].

Porównanie to wypada równie korzystnie wtedy, gdy rozpatruje się wyniki leczenia pacjentów z ostrą niewydolnością wątroby, pacjentów z pierwotnym nowotworem wątroby i pacjentów po jednoczasowym przeszczepie wątroby i nerki [4–9], chociaż obserwacje autorów artykułów są relatywnie krótkie.

W przedstawionym materiale odsetek retransplantacji wyniósł 9% i był niższy niż w innych ośrodkach, gdzie sięgał 13–27,7%, podobne natomiast były wskazania i wyniki retransplantacji [10–12].

## Piśmiennictwo

- [1] **Pichlmair R, Kaliciński P, Prokurat A, Kamiński A, Kamiński W, Kaliciński ZH, Bokszczyński L, Chrupek M, Socha J, Pawłowska J, Szreter T, Byszewski A, Kuliszewska M, Kluge P, Woźniewicz B, Rajszyński P, Kaliszan A, Dzierżanowska D, Moroz E, Maruszyński M, Goncerzewicz M:** Wstępne doniesienie o pierwszych przeszczepach wątroby u dzieci w Centrum Zdrowia Dziecka w Warszawie. *Pediatr Pol, Supl.* 1, 1990, 111–116.
- [2] **Krawczyk M:** Transplantacje wątroby w Polsce w roku 2002. W: Raport z działalności w 2002 roku Krajowej Rady Transplantacyjnej. Wydawnictwo własne 2003, 83–92.
- [3] **European Liver Transplant Registry 2003,** <http://www.eltr.org/publi/results>
- [4] **de Rave S, Tilanus HW, van der Linden JL:** The importance of orthotopic liver transplantation in acute hepatic failure. *Transplant Intern* 2002, 15, 29–33.
- [5] **Shakil AO, Kramer D, Mazagieros GV:** Acute liver failure: clinical features, outcome analysis, and applicability of prognostic criteria. *Liver Transplant* 2000, 6, 163–169.
- [6] **McDiarmid SV, Millis MJ, Olthoff KM:** Indications for pediatric liver transplantation. *Pediatr Transplant* 1998, 2, 106–116.
- [7] **Torregrosa JV, Inigo P, Navasa M, Rimola A, Grande L, Oppenheimer F:** Combined liver-kidney transplantation: our experience. *Transplant Proc* 1999, 31, 2308.
- [8] **Margreiter R, Steurer W, Spechtenhauser B, Konigsrainer A:** Kidney transplantation together with another solid organ from the same donor – a single-center progress report. *Clin Nephrol* 2000, 4, 38–43.
- [9] **Spechtenhauser B, Hochleitner BW, Konigsrainer A, Mair P, Hormann Ch, Steurer W, Vogel W, Graziadei I, Margreiter R:** Combined liver-kidney transplantation: a single center report. *Transplant Proc* 1999, 31, 3177–3180.
- [10] **Achilleos OA, Mirza DE, Talbot D, McKiernan P, Beath SV, Gunson BK, Freeman JW, Mayer AD, McMaster P, Buckels JA, Kelly DA:** Outcome of liver retransplantation in children. *Liver Transplant Surg* 1999, 5, 401–406.
- [11] **Wallot MA, Mathot M, Janssen M, Holter T, Kilic P, Buts JP, Reding R, Otte JB, Sokal EM:** Long-term survival and late graft loss in pediatric liver transplant recipients – a 15-year single-center experience. *Liver Transplant* 2002, 7, 615–622.
- [12] **Deshpande RR, Rela M, Giralda R, Bowles MJ, Muiesan P, Dhawan A, Mieli-Vergani G, Heaton ND:** Long-term outcome of liver retransplantation in children. *Transplant* 2002, 74, 1124–1130.

## Adres do korespondencji:

Andrzej Kamiński  
Klinika Chirurgii Dziecięcej i Transplantologii Narządów IP-DCZ  
Al. Dzieci Polskich 20  
04-736 Warszawa

Praca wpłynęła do Redakcji: 30.10.2003 r.

Po recenzji: 23.02.2004 r.

Zaakceptowano do druku: 19.03. 2004 r.

Received: 3.10.2003

Revised: 23.02.2004

Accepted: 19.03.2004