

lek. Małgorzata Panek

**CZY PRZESZCZEPIENIE WĄTROBY WPŁYWA NA
HIPERSPLENIZM U DZIECI Z PRZEWLEKŁĄ
NIEWYDOLNOŚCIĄ WĄTROBY I NADCIŚNIENIEM
WROTNYM?**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Promotor: prof. dr hab. n. med. Marek Szymczak

**Klinika Chirurgii Dziecięcej i Transplantacji Narządów
Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”**

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Piotr Kaliciński

Warszawa 2025

PODZIĘKOWANIA

Za poświęcony mi czas, wszelkie wskazówki i rady dziękuję mojemu Promotorowi Panu Profesorowi Markowi Szymczakowi.

Za stworzenie warunków do rozwijania umiejętności zawodowych i naukowych oraz możliwość pracy w zespole składam podziękowania Panu Profesorowi Piotrowi Kalicińskiemu.

Pani Doktor Dorocie Broniszcza-Czyszek i Panu Doktorowi Mateuszowi Ciopińskiemu dziękuję za pomoc i cenne uwagi.

Koleżankom i Kolegom z Kliniki Chirurgii Dziecięcej i Transplantacji Narządów składam podziękowania za zrozumienie i codzienna wspólną pracę.

Mojej Mamie i Siostrze za ogromne wsparcie i wiarę we mnie, kiedy mi jej brakowało.

Marcie i Monice, za wieloletnią przyjaźń.

Pamięci Mojego Taty.

SŁOWA KLUCZOWE:

- małopłytkowość
- splenomegalia
- hipersplenizm
- nadciśnienie wrotne
- przewlekła niewydolność wątroby
- przeszczepienie wątroby

KEY WORDS:

- splenomegaly
- thrombocytopenia
- hypersplenism
- portal hypertension
- chronic liver failure
- liver transplantation

INDEKS SKRÓTÓW

A1AT – alfa1-antytrypsyna

AIH – *ang. autoimmune hepatitis* – autoimmunologiczne zapalenie wątroby

AKI – *ang. acute kidney injury* – ostre uszkodzenie nerek

Angio-TK – angiografia tomografii komputerowej

AR – *ang. acute rejection* – ostre odrzucanie

AZA – azatiopryna

CMV – *ang. cytomegalovirus* – wirus cytomegalii

CNI – *ang. calcineurin inhibitors* – inhibitory kalcyneuryny

CsA – cyklosporyna

CTCAE – *ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events* – wspólne kryteria terminologiczne dotyczące zdarzeń niepożądanych

CU – *ang. colitis ulcerosa* – wrzodziejące zapalenie jelita grubego

DAA – *ang. direct antiviral agents* – leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym

DIC – *ang. disseminated intravascular coagulation* – zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego

DIT – *ang. drug induced thrombocytopenia* – małopłytkowość polekowa

DSA – *ang. donor specific antibodies* – przeciwciała specyficzne przeciwko dawcy

EMA – *ang. European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków

ESLD – *ang. end stage-liver disease* – schyłkowa niewydolność wątroby

EVL – *ang. endoscopic variceal ligation* – endoskopowe opaskowanie żyłaków przełyku

EVS – *ang. endoscopic variceal sclerotherapy* – endoskopowa skleroterapia żyłaków przełyku

GKS – glikokortykosteroidy

GRWR – *ang. graft-to-recipient weight ratio* – wskaźnik masy przeszczepu do masy ciała biorcy

HBL – *ang. hepatoblastoma* – wątrobiak zarodkowy

HCC – *ang. hepatocarcinoma* – rak wątrobowokomórkowy

HIT – *ang. heparin induced thrombocytopenia* – małopłytkowość indukowana heparyną

HPS – *ang. hepatopulmonary syndrome* - zespół wątrobowo-płucny

HRS – *ang. hepatorenal syndrome* - zespół wątrobowo-nerkowy

HSV – *ang. herpes simplex virus* – wirus opryszczki zwykłej

HUS – *ang. haemolytic-uraemic syndrome* – zespół hemolityczno-mocznicowy

HVPG – *ang. hepatic venous pressure gradient* – gradient przezwątrobowego ciśnienia żylnego

ILTS – *ang. International Liver Transplantation* – Towarzystwo Międzynarodowe Transplantacji Wątroby

IPCZD – Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”

ITP – *ang. idiopathic thrombocytopenic purpura* – pierwotna małopłytkowość immunologiczna, dawniej idiopatyczna plamica małopłytkowa

KKCz – koncentrat krwinek czerwonych

KKP – koncentrat krwinek płytkowych

LTx – *ang. liver transplantation* – przeszczepienie wątroby, również **TxW**

LDLT – *ang. living donor liver transplantation* – przeszczepienie wątroby od dawcy żywego

MMF – mykofenolan mofetilu

NDŹ – niedrożność zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych

NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne

PBC – *ang. primary biliary cholangitis* - pierwotne zapalenie dróg żółciowych

PFIC – *ang. progressive familial intrahepatic cholestasis* – postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobową

PHT – *ang. portal hypertension* – nadciśnienie wrotne

PLT – *ang. platelet count* – liczba płytek krwi

PNW – przewlekła niewydolność wątroby

POPH – *ang. portopulmonary hypertension* – nadciśnienie wrotno-płucne

PSC – *ang. primary sclerosing cholangitis* – pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych

PTA – *ang. percutaneous transluminal angioplasty* – przezskórna angioplastyka transluminalna

PTLD – *ang. post-transplant lymphoproliferative disorder* – potransplantacyjna choroba limfoproliferacyjna

PTP – *ang. post-transfusion purpura* – plamica poprzetoczeniowa

PV – *ang. portal vein* – żyła wrotna

PVF – *ang. portal vein flow* – przepływ w żyłę wrotnej

RRT – *ang. renal replacement therapy* – leczenie nerkozastępcze

SD – *ang. standard deviation* – odchylenie standardowe

SOT – *ang. solid organ transplantation* – przeszczepienie narządu unaczynionego

SV/BSA – *ang. splenic volume/body surface area* – objętość śledziony w odniesieniu do powierzchni ciała

TAC – takrolimus

TPO – trombopoetyna

USG – badanie ultrasonograficzne

VCI – *łac. vena cava inferior* – żyła główna dolna

VOD – *ang. veno-occlusive disease* – choroba zastoinowa żył wątrobowych

WZW – wirusowe zapalenie wątroby

X-match – *ang. cross-match* – krzyżowa próba zgodności między dawcą a biorcą.

SPIS TREŚCI

INDEKS SKRÓTÓW	4
STRESZCZENIE.....	10
ABSTRACT	13
1. CZĘŚĆ OGÓLNA.....	15
1.1. Wstęp i uzasadnienie wyboru tematu	15
1.2. Przewlekła niewydolność wątroby u dzieci	17
1.3. Etiopatogeneza i postępowanie w nadciśnieniu wrotnym	18
1.3.1. Anatomia i fizjologia śledziony	18
1.3.1.1. Splenomegalia	18
1.3.2. Patofizjologia nadciśnienia wrotnego.	21
1.3.3. Hipersplenizm – definicja	25
1.3.3.1. Małopłytkowość – definicja i klasyfikacje... ..	25
1.3.3.1.1. Klasyfikacja małopłytkowości	27
1.3.4. Metody leczenia nadciśnienia wrotnego i hipersplenizmu	28
1.3.4.1. Leczenie małopłytkowości	28
1.3.4.2. Metody chirurgiczne leczenia małopłytkowości	30
1.4. Przeszczepienie wątroby.....	31
1.4.1. Wskazania do przeszczepienia wątroby	31
1.4.2. Technika przeszczepienia wątroby	33
1.5. Czynniki mające wpływ na parametry hipersplenizmu po przeszczepieniu wątroby .	36
1.5.1. Dobór dawca-biorca.....	36
1.5.2. Leczenie farmakologiczne.....	37
1.5.2.1. Leki immunosupresyjne	39
1.5.2.2. Antybiotyki.....	40
1.5.2.3. Leki przeciwwirusowe.....	41
1.5.3. Przetoczenia preparatów krwiopochodnych.....	41
1.5.4. Pozaustrojowe leczenie nerkozastępcze	42
1.5.5. Problemy naczyniowe w zakresie układu wrotnego	42
1.5.6. Czynność narządu przeszczepionego	43
2. CELE PRACY	44
2.1. Cele ogólne pracy	44
2.2. Cele szczegółowe pracy.....	44
3. MATERIAŁ.....	45

4. METODYKA	46
4.1. Wpływ przeszczepienia wątroby na cechy hipersplenizmu	46
4.2. Zmienne wpływające na ewolucję hipersplenizmu	48
4.2.1 Okres przed przeszczepieniem wątroby	48
4.2.1.1. Dane demograficzne	48
4.2.1.2. Rodzaj choroby podstawowej będącej wskazaniem do transplantacji wątroby	48
4.2.1.3 Nasilenie nadciśnienia wrotnego.....	49
4.2.1.4. Zgodność dawcy i biorcy w układzie grup głównych ABO oraz wynik próby krzyżowej	49
4.2.2. Operacja przeszczepienia wątroby i okres okołoperacyjny	50
4.2.3. Okres odległej obserwacji po przeszczepieniu wątroby	50
4.2.3.1. Czynność przeszczepu	51
4.2.3.2 Przepływ wrotny	51
4.2.3.3. Immunosupresja	51
4.2.3.4. Powikłania odległe.....	52
4.3. Kryteria kwalifikacji do jednoczasowej splenektomii podczas TxW	52
4.4. Protokół immunosupresji dla pacjentów z hipersplenizmem	52
5. ANALIZA STATYSTYCZNA.....	53
ZGODA KOMISJI BIOETYCZNEJ	53
6. WYNIKI	54
6.1. Charakterystyka grupy badanej	54
6.1.1 Dane demograficzne	54
6.1.2. Wskazania do przeszczepienia wątroby	54
6.1.3. Cechy hipersplenizmu	56
6.1.3.1. Wykładniki morfologiczne hipersplenizmu	56
6.1.3.2. Wielkość śledziony	56
6.1.4. Stopień nasilenia nadciśnienia wrotnego	57
6.1.5. Przeszczepienie wątroby	57
6.1.6. Okres okołoperacyjny	57
6.2. Wpływ przeszczepienia wątroby na cechy hipersplenizmu	60
6.2.1. Trombocytopenia	60
6.2.2. Splenomegalia	64
6.2.3. Leukopenia.....	67

6.3. Czynniki wpływające na ustępowanie wykładników hipersplenizmu	68
6.3.1. Wczesny okres pooperacyjny	68
6.3.2. Okres obserwacji odległej	72
6.4. Konieczność leczenia z powodu przetrwałego hipersplenizmu w okresie 5 lat od transplantacji.....	73
6.4.1. Zaburzenia hemodynamiczne w przepływie wrotnym.....	73
6.4.2. Małopłytkowość 2 stopnia na koniec okresu obserwacji	75
6.5. Konieczność modyfikacji immunosupresji po TxW u pacjentów z przetrwałym hipersplenizmem.....	76
6.6. Proponowany protokół leczenia immunosupresyjnego po transplantacji wątroby u dzieci z hipersplenizmem	76
6.7. Proponowane kryteria kwalifikacji pacjentów do splenektomii wykonywanej w czasie operacji przeszczepienia wątroby	77
7. DYSKUSJA.....	78
7.1. W jakim stopniu przeszczepienie wątroby wpływa na hipersplenizm obecny przed transplantacją?	78
7.2. W jakim czasie od przeszczepienia wątroby ustępują wykładniki hipersplenizmu i czy poprawa parametrów dotyczy wszystkich wykładników w tym samym stopniu?	79
7.3. Jakie czynniki związane z okresem przed- i okołoperacyjnym mają wpływ na ewolucję hipersplenizmu po transplantacji wątroby?	80
7.4. Czy w oparciu o przeprowadzone badania można wskazać kryteria kwalifikacji pacjentów do splenektomii wykonywanej w czasie operacji przeszczepienia wątroby?	83
7.5. Jak często u dzieci z hipersplenizmem konieczna była modyfikacja leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu wątroby i czy w oparciu o przeprowadzone badania należy wprowadzić specjalny protokół leczenia immunosupresyjnego po transplantacji wątroby u dzieci z hipersplenizmem i według jakich kryteriów?	87
8. WNIOSKI.....	90
PIŚMIENNICTWO	91
SPIS TABEL	103
SPIS RYCIN.....	104

STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM

Czy przeszczepienie wątroby wpływa na hipersplenizm u dzieci z przewlekłą niewydolnością wątroby i nadciśnieniem wrotnym?

Wstęp

Hipersplenizm jest stanem związanym z nadmierną aktywnością powiększonej śledziony, prowadzącym do zwiększonego niszczenia elementów morfotycznych krwi, a w konsekwencji do niedokrwistości, leukopenii i małopłytkowości. Jedną z przyczyn splenomegalii jest zwiększone ciśnienie w układzie wrotnym. Hipersplenizm pojawia się z częstością 15-70% u pacjentów z przewlekłą niewydolnością wątroby. Stanowi on istotny klinicznie problem w tej grupie chorych, zwiększając ryzyko krwotoków z przewodu pokarmowego.

Przywrócenie prawidłowego przepływu wrotnego po transplantacji wątroby (TxW) powinno w teorii prowadzić do ustępowania objawów hipersplenizmu, takich jak trombocytopenia i splenomegalia.

Cel badania

Celem badania jest ocena wpływu przeszczepienia wątroby na ustępowanie cech hipersplenizmu u dzieci z przewlekłą niewydolnością wątroby i nadciśnieniem wrotnym oraz identyfikacja czynników ryzyka przetrwałej małopłytkowości.

Materialy i metody

W latach 2000-2017 w Klinice Chirurgii Dziecięcej i Transplantacji Narządów Instytutu "Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka" w Warszawie wykonano przeszczepienie wątroby u 678 dzieci. W tej grupie zidentyfikowano 174 dzieci z małopłytkowością w chwili przeszczepienia. Kryteria włączenia do badania stanowiły: małopłytkowość poniżej 75 tysięcy/mm³ z lub bez leukopenii, splenomegalia oraz przewlekła niewydolność wątroby. Założony czas obserwacji pacjentów to 5 lat od transplantacji. Z badania wykluczono pacjentów: przeszczepionych z powodu ostrej niewydolności narządu lub z powodu choroby onkologicznej, po retransplantacji lub zmarłych w czasie krótszym niż 5 lat od przeszczepienia. Po zastosowaniu kryteriów włączenia i wykluczenia z badania wyselekcjonowano 69 dzieci. Analizie poddano dane demograficzne, dane dotyczące

przebiegu choroby podstawowej przed transplantacją, cech hipersplenizmu przed i po przeszczepieniu wątroby, okresu okołoperacyjnego oraz okresu obserwacji odległej.

Wyniki

Analiza statystyczna wykazała wzrost liczby płytek krwi już od 2 tygodnia po przeszczepieniu wątroby. W grupie badanej uzyskano zwiększenie liczby płytek krwi do wartości $\geq 75 \text{ tys./mm}^3$ we wczesnym okresie okołoperacyjnym u 84%, po roku u 94,2%, 93,1% i 95,2% badanych po 3 i 5 latach od transplantacji. W obserwacji odległej prawidłową liczbę trombocytów rok, 3 lata i 5 lat po przeszczepieniu stwierdzono odpowiednio u 46,4%, 55,9% oraz 69,6% badanych.

Po upływie roku od transplantacji wątroby zaobserwowano istotne zmniejszenie się długości śledziony oraz wartości współczynnika SSHR. Tendencja ta utrzymywała się przez cały okres obserwacji.

Czynnikami wpływającymi na tempo ustępowania hipersplenizmu była liczba płytek krwi poniżej 50 tys./mm^3 przed przeszczepieniem, występowanie zaburzeń hemodynamicznych przepływu wrotnego oraz zła funkcja narządu przeszczepionego. Nie stwierdzono wpływu stosowanego leczenia immunosupresyjnego na proces regresji cech hipersplenizmu. Liczba płytek krwi w 4 tygodniu po transplantacji była czynnikiem prognostycznym przetrwałej małopłytkowości po roku od przeszczepienia.

Wnioski

Przeszczepienie wątroby przez normalizację ciśnienia w układzie wrotnym powoduje znaczące ograniczenie nasilenia hipersplenizmu obecnego przed transplantacją i zwiększenie liczby płytek krwi. U większości pacjentów następuje zmniejszenie małopłytkowości o co najmniej jeden stopień lub normalizacja liczby płytek krwi z jednoczesnym zmniejszeniem wymiarów śledziony.

Znamienny wzrost liczby płytek krwi obserwuje się już po dwóch tygodniach od przeszczepienia wątroby, a stabilizacja tego parametru następuje po około 12 miesiącach od transplantacji. Wymiary śledziony ulegają systematycznemu zmniejszaniu przez cały czas obserwacji potransplantacyjnej.

Czynnikami negatywnie wpływającymi na szybkość i zakres ustępowania hipersplenizmu po transplantacji wątroby są: duże nasilenie hipersplenizmu przed transplantacją, nieprawidłowa czynność narządu przeszczepionego i zaburzenia przepływu wrotnego.

Izolowany hipersplenizm bez dodatkowych czynników ryzyka (znacząca wielkość śledziony, GRWR<1%, małopłytkowość < 50 tys./mm³) nie stanowi bezwzględnego wskazania do jednoczasowej splenektomii podczas transplantacji wątroby u dzieci.

Stosowanie specjalnego protokołu immunosupresyjnego po transplantacji wątroby u dzieci z hipersplenizmem wydaje się nie być uzasadnione, jakkolwiek współistnienie przetrwałego hipersplenizmu, powikłań okołoperacyjnych i działań niepożądanych leków stosowanych we wczesnym okresie po transplantacji może prowadzić do głębokiej trombocytopenii i konieczności modyfikacji immunosupresji.

ABSTRACT

Does the orthotopic liver transplantation have an impact on hypersplenism in children with chronic liver disease and portal hypertension?

Introduction

Hypersplenism is a condition associated with hyperactivity of the enlarged spleen, leading to destruction of blood cells and causing anemia, leucopenia and thrombocytopenia. Portal hypertension is one of possible causes of splenomegaly. Hypersplenism occurs in 15 to 70% of patients with chronic liver disease and increases risk of bleeding from gastrointestinal tract.

Restoration of normal portal blood flow after liver transplantation (LTx) should in theory reduce the signs of hypersplenism, such as thrombocytopenia and splenomegaly.

The aim of the study

The aim of the study is to evaluate the impact of the orthotopic liver transplantation on regression of hypersplenism in children with chronic liver disease and portal hypertension and to identify risk factors of persistent thrombocytopenia after LTx.

Material and methods

Between 2000-2017 in Department of Pediatric Surgery and Organ Transplantation of Children's Memorial Health Institute in Warsaw 678 pediatric liver transplantations were performed. In this group 174 children with thrombocytopenia at transplantation were identified. Inclusion criteria were: thrombocytopenia below $75 \cdot 10^3/\text{mm}^3$ with or without leucopenia, splenomegaly and chronic liver disease. Assumed follow-up time was 5 years after transplantation. Exclusion criteria were: LTx for acute liver failure or oncological disease, retransplantation or death in 5-year observation time. 69 children matched those criteria. Demographical data, the course of underlying liver disease, hypersplenism signs before and after LTx, perioperative period and follow-up data were investigated.

Results

Statistical analysis showed increase in platelet count from 2 weeks after LTx. A rise in platelet count above $75 \cdot 10^3/\text{mm}^3$ in early postoperative period was observed in 84% of children, in 94,2% after a year, 93,1% and 95,2% respectively 3 and 5 years after

transplantation. After one, 3 and 5 years of follow-up normal thrombocytes level was reported in 46,4%, 55,9% and 69,6% of patients.

A significant reduction in spleen size and SSHR was detected one year after transplantation. This decreasing tendency continued throughout the whole observation time.

The platelet count below $50 \cdot 10^3/\text{mm}^3$ before transplantation, hemodynamic disorders of portal flow and poor allograft function were factors contributing to slower improvement of hypersplenism signs. No impact of immunosuppressive treatment on hypersplenism regression was detected. The platelet count at 4 weeks after LTx was prognostic factor for persistent thrombocytopenia at 1 year post-transplant.

Conclusion

The orthotopic liver transplantation, by normalizing portal pressure, significantly reduces the severity of hypersplenism present before transplantation and increases platelet count. In most patients, thrombocytopenia is reduced by at least one grade or platelet count normalizes with concomitant reduction in spleen size.

A significant rise in platelet count is observed as early as two weeks after LTx, stabilization of this parameter occurs approximately 12 months after liver transplant. Spleen dimensions systematically decrease throughout the post-transplantation observation period.

Factors negatively affecting the rate and extent of resolution of hypersplenism after liver transplantation include severe hypersplenism before LTx, abnormal function of the transplanted organ and portal flow disturbances.

Isolated hypersplenism without additional risk factors (significant spleen size, GRWR<1%, thrombocytopenia below $50 \cdot 10^3/\text{mm}^3$) is not an absolute indication for simultaneous splenectomy during LTx in children.

Special immunosuppressive protocol after liver transplantation in children with hypersplenism does not seem to be justified. However the coexistence of persistent hypersplenism, perioperative complications and adverse effects of drugs used in the early period after transplantation may lead to severe thrombocytopenia and the need to modify immunosuppression.

1. CZĘŚĆ OGÓLNA

1.1. Wstęp i uzasadnienie wyboru tematu

Pacjenci pediatryczni z przewlekłą niewydolnością wątroby stanowią heterogenną grupę, zarówno pod względem etiologii, jak i objawów klinicznych towarzyszących przebudowie marskiej wątroby. Współistniejące nadciśnienie wrotne prowadzi do tworzenia połączeń wrotno-systemowych oraz do wtórnego przekrwienia i powiększenia śledziony. W konsekwencji u części pacjentów dochodzi do nadmiernego niszczenia elementów morfotycznych krwi, przede wszystkim płytek krwi i leukocytów, czyli do rozwoju hipersplenizmu.

Hipersplenizm stanowi istotny klinicznie problem u pacjentów z przewlekłą niewydolnością wątroby. Częstość jego występowania u pacjentów z marskością wątroby szacowana jest na 15-70% [1–3]. Zwiększone ryzyko krwawień związane z małopłytkowością i zmniejszeniem syntezy produkowanych przez wątrobę czynników krzepnięcia krwi, przy jednoczesnym nadciśnieniu w układzie wrotnym, występowaniu żylaków przełyku i dużej narażonej na urazy śledziony, może stanowić stan zagrożenia życia u tych chorych.

Jedną z metod leczenia nasilonego hipersplenizmu jest chirurgiczne usunięcie śledziony (splenektomia) lub wykonanie przeznaczyniowej częściowej embolizacji śledziony. Każdy z tych zabiegów wiąże się jednak z możliwością wystąpienia powikłań, włącznie z wystąpieniem ciężkich zakażeń, krwawień z przewodu pokarmowego, dekompensacją niewydolności wątroby i ryzykiem zgonu. Ponadto interwencje te mogą w przyszłości zwiększyć trudności techniczne w trakcie przeszczepienia wątroby.

Transplantacja wątroby (TxW) jest definitywnym sposobem leczenia schyłkowej niewydolności wątroby, zarówno u pacjentów dorosłych jak i pediatrycznych. Przywrócenie prawidłowego ciśnienia w układzie wrotnym po przeszczepieniu wątroby powinno w teorii doprowadzić do ustąpienia przekrwienia biernego śledziony i zmniejszenia tego narządu oraz ograniczenia fagocytozy elementów morfotycznych krwi.

Utrwalony hipersplenizm i utrzymująca się małopłytkowość stanowią istotny klinicznie problem u pacjentów po transplantacji wątroby. Związane jest to przede wszystkim z potrzebą przetaczania preparatów krwiopochodnych, zwiększonym ryzykiem immunizacji i koniecznością modyfikacji leczenia immunosupresyjnego. Dynamika procesu ustępowania hipersplenizmu po transplantacji wątroby, a także czynniki wpływające na jego przebieg, nie są do końca zbadane.

W literaturze istnieje niewielka ilość doniesień dotyczących wpływu transplantacji wątroby u dzieci na natężenie cech hipersplenizmu. W większości doniesienia te dotyczą pacjentów dorosłych oraz okresu bezpośrednio po przeszczepieniu narządu. Przyczyny przewlekłej niewydolności wątroby u dzieci są odmienne niż w populacji dorosłych. Pacjenci pediatryczni stanowią zróżnicowaną grupę badanych, zarówno pod względem wieku, masy ciała jak i choroby podstawowej prowadzącej do przeszczepienia wątroby.

Klinika Chirurgii Dziecięcej i Transplantacji Narządów IPCZD jest jedynym w Polsce ośrodkiem przeszczepiania narządów u dzieci oraz jednym z wiodących ośrodków transplantacyjnych w Europie. Od czasu pierwszego przeszczepienia w 1990 roku wykonano już ponad 1000 przeszczepień wątroby. Materiał naszego ośrodka jest unikatowy w skali polskiej, europejskiej, a nawet światowej.

Identyfikacja czynników wpływających na ustępowanie lub utrzymywanie się wykładników hipersplenizmu u biorców pediatrycznych po transplantacji wątroby ma istotne znaczenie praktyczne. Na jej podstawie będzie możliwa modyfikacja postępowania terapeutycznego u pacjentów z przewlekłą niewydolnością wątroby i hipersplenizmem, zarówno w okresie przed jak i po przeszczepieniu wątroby, w tym wskazań do wykonania jednoczasowej splenektomii podczas transplantacji.

1.2. Przewlekła niewydolność wątroby u dzieci

Przewlekła niewydolność wątroby (PNW) to zgodnie z definicją postępujące pogorszenie funkcji wątroby, trwające powyżej 6 miesięcy, dotyczące syntezy czynników krzepnięcia i innych białek, detoksykacji szkodliwych metabolitów oraz wydzielania żółci [4].

Do przewlekłego upośledzenia czynności wątroby i jej przebudowy marskiej może prowadzić wiele jednostek chorobowych [5]. Schorzenia te możemy podzielić w zależności od etiologii na uwarunkowane genetycznie (metaboliczne), infekcyjne, autoimmunologiczne, choroby cholestazy, naczyniopochodne, toksyczne i inne. Wybrane przyczyny PNW u dzieci przedstawiono w Tabeli 1.

Typ	Jednostka chorobowa
Genetyczne/metaboliczne	Niedobór alfa1-antytrypsyny (A1AT) Zaburzenia syntezy kwasów żółciowych Mukowiscydoza Galaktozemia Choroba Gauchera Glikogenoza typ III i IV Porfiria wątrobowa Tyrozyńemia typ I Hemochromatoza wrodzona Choroba Wilsona
Infekcyjne	Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby (WZW) B i C Zakażenie wirusem cytomegalii (CMV) Zakażenie wirusem opryszczki (HSV) Nawrotowa sepsa noworodkowa Różyczka Gruźlica
Choroby autoimmunologiczne	Autoimmunologiczne zapalenie wątroby (AIH) Pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych (PSC)
Cholestazy i wady wrodzone dróg żółciowych	Zespół Allagile'a Niedrożność zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych (NDŻ) Torbiel dróg żółciowych Wrodzone włóknienie wątroby Choroba Carolego Postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobową (PFIC)
Zmiany naczyniowe	Przetoka tętniczo-żylna w wątrobie Zespół Budd-Chiari
Leki i substancje toksyczne	Uszkodzenie mięszu w wyniku stosowania m.in. izoniazydu, metotreksatu, azatiopryny, sterydów anabolicznych, żywienia pozajelitowego
Inne	Stłuszczenie wątroby

Tabela 1. Przyczyny przewlekłej niewydolności wątroby u dzieci.

1.3 Etiopatogeneza nadciśnienia wrotnego i postępowanie terapeutyczne

1.3.1. Anatomia i fizjologia śledziony

Śledziona jest narządem mięszowym zlokalizowanym w jamie brzusznej, w lewym górnym kwadrancie. Zbudowana jest z miazgi białej i czerwonej. Torebka otaczająca śledzionę wytwarza beleczki z tkanki łącznej, dzięki którym śledziona może się kurczyć i rozkurczać, odpowiednio uwalniając krew do krwioobiegu lub ją gromadząc. Przeciętne wymiary śledziony dorosłego człowieka wynoszą w osi długiej od 7 do 14cm (średnio 11 cm), a masa waha się od 150 do 200 gramów [6]. U dzieci śledziona powiększa się wraz z wiekiem, osiągając rozmiary jak w populacji dorosłej. Śledziona jest narządem nieparzystym, jednakże w niektórych przypadkach stwierdza się obecność śledzion dodatkowych (polisplenia) lub jej całkowity brak (asplenia) [7].

Unaczynienie tętnicze śledziony pochodzi od tętnicy śledzionowej, będącej odgałęzieniem pnia trzewnego. Krew żylna poprzez żyłę śledzionową odpływa do układu wrotnego. Oba naczynia biegną w więzadle przeponowo-śledzionowym.

Śledziona jest największym narządem limfatycznym człowieka. W obrębie miazgi białej znajdują się skupiska limfocytów, które biorą udział w reakcji odpornościowej za pomocą przeciwciał. Dochodzi tutaj do prezentacji antygenów, proliferacji i dojrzewania limfocytów B, a następnie wytwarzania immunoglobulin. Poza funkcją immunologiczną śledziona pełni również rolę magazynu krwi. W miazdze czerwonej śledziony, związanej z układem krwionośnym, dochodzi do fagocytozy drobnoustrojów i niszczenia uszkodzonych erytrocytów, leukocytów oraz trombocytów przez makrofagi [6,8,9].

1.3.1.1. Splenomegalia

Splenomegalią w populacji dorosłej nazywamy powiększenie śledziony powyżej 14 cm w osi długiej. Znaczną splenomegalię rozpoznajemy w przypadku powiększenia się tego narządu powyżej 20 cm [10]. Ze względu na małą dokładność badania fizykalnego, najważniejszym narzędziem w ocenie wielkości śledziony jest badanie ultrasonograficzne (USG) jamy brzusznej. W 1991 Rosenberg i inni podjęli się próby określenia prawidłowej wielkości śledziony u dzieci, mierzonej w badaniu USG w osi długiej, i zdefiniowania granic

normy, powyżej której rozpoznawana jest splenomegalia dla konkretnych grup wiekowych [11]. Wartości te przedstawiono w Tabeli 2.

Przedział wieku	Zakres normy w osi długiej (cm) 10-90. percentyl	Proponowana górna granica normy (cm)
0-3 miesiące	3,3-5,8	6,0
3-6 miesięcy	4,9-6,4	6,5
6-12 miesięcy	5,2-6,8	7,0
1-2 lat	5,4-7,5	8,0
2-4 lat	6,4-8,6	9,0
4-6 lat	6,9-8,8	9,5
6-8 lat	7,0-9,6	10,0
8-10 lat	7,9-10,5	11,0
10-12 lat	8,6-10,9	11,5
12-15 lat	8,7-11,4	12,0
15-20 lat		
dziewczynki	9,0-11,7	12,0
chłopcy	10,1-12,6	13,0

Tabela 2. Prawidłowa wielkość śledziony u dzieci wg grup wiekowych i proponowana górna granica normy (Rosenberg i inni, 1991).

W kolejnych latach pojawiło się wiele prac, podejmujących próbę zdefiniowania norm wielkości śledziony dla danej populacji etnicznej, dla wieku, płci, masy ciała i wzrostu. Stwierdzono dodatnią korelację śledziony z wiekiem, wzrostem, masą ciała i powierzchnią ciała [12]. Nie zaobserwowano istotnych klinicznie różnic między płciami [10,12–14]. Różnice między grupami etnicznymi były niewielkie, co w większości przypadków umożliwia stosowanie ogólnych norm, w razie braku norm dla konkretnej grupy [15]. Jedynie w populacji arabskiej stwierdzono istotną statystycznie różnicę rozmiaru śledziony w stosunku do danych pochodzących ze Stanów Zjednoczonych oraz Indii [10].

Najczęściej za prawidłową uznawana jest wielkość śledziony w osi długiej między 5-tym a 95-tym percentylem dla wieku [13,15]. Według innych autorów splenomegalię można

stwierdzić przy długości śledzony powyżej 97,5 percentyla dla wieku [16], czy też dla wzrostu [17].

Waelti i współpracownicy w 2021 zaproponowali współczesne normy wielkości śledzony w zależności od wieku i wzrostu w populacji kaukaskiej w Europie centralnej, przyjmując za prawidłowy zakres od 5-tego do 95-tego percentyla [15]. Normy te przedstawiono w Tabeli 3.

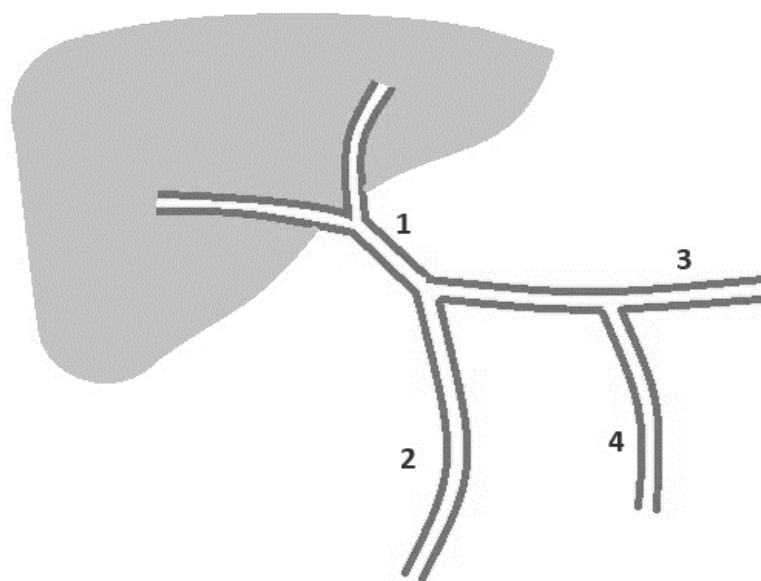
Przedział wiekowy	Wzrost / długość ciała (cm)	5. percentyl (cm)	95. percentyl (cm)
0-1 miesiące	47-55	4,1	6,0
>1-6 miesięcy	43-72	4,4	6,8
>6-12 miesięcy	53-86	5,2	7,7
>1-2 lat	71-97	5,5	8,2
>2-3 lat	70-110	6,0	8,9
>3-4 lat	91-119	6,4	8,7
>4-5 lat	90-112	6,9	9,3
>5-6 lat	103-128	6,7	9,6
>6-7 lat	109,5-142	7,4	9,6
>7-8 lat	110-144	6,8	10,3
>8-9 lat	121-148	7,9	10,5
>9-10 lat	121-164	8,0	11,6
>10-11 lat	123-162	8,3	12,0
>11-12 lat	82-160	7,8	11,7
>12-13lat	94-181	8,8	12,0
>13-14 lat	142-171	8,2	12,3
>14-15 lat	149-178,5	8,8	12,2
>15-16 lat	153-196	8,7	12,2
>16-18 lat	149-183,2	8,8	13,4

Tabela 3. Wielkość śledzony w populacji kaukaskiej (Waelti i inni, 2021)

Wyniki te pokrywają się z normami opracowanymi przez Rosenberga w 1991 roku.

1.3.2. Patofizjologia nadciśnienia wrotnego

Żyła wrotna powstaje z połączenia żyły kręzkowej górnej z żyłą śledzionową, do której uchodzi żyła kręzkowa dolna. Krew z przewodu pokarmowego (z jelita cienkiego, jelita grubego, żołądka i trzustki) oraz śledziony naczyniami żylnymi spływa do układu wrotnego. Unaczynienia wątroby w 75-80% pochodzi z układu wrotnego [18]. Schemat układu wrotnego przedstawiono na Rycinie 1. Istnieją także różne odmiany anatomiczne.



Rycina 1. Schemat układu wrotnego . 1 – żyła wrotna, 2 – żyła kręzkowa górna, 3 – żyła śledzionowa, 4 – żyła kręzkowa dolna .

Nadciśnieniem wrotnym (*ang. portal hypertension* PHT) nazywamy zwiększenie ciśnienia w żyłę wrotną powyżej 5-15 mm Hg (10-20cmH₂O) [18] lub gradient ciśnienia żylnego wątrobowego (HVPG) powyżej 5mmHg. Istotne klinicznie PHT można rozpoznać przy HVPG $\geq$ 10mmHg [19].

Do rozwoju nadciśnienia wrotnego dochodzi w przypadku zwiększenia oporu w układzie wrotnym. W zależności od miejsca utrudnienia odpływu krwi z układu wrotnego wyróżnia się: blok przedwątrobowy, blok wewnątrzwątrobowy oraz blok pozawątrobowy. Blok przedwątrobowy jest najczęściej związany z zakrzepicą żyły wrotnej, spowodowaną

różnymi czynnikami. Do rozwoju bloku wewnątrzwątrobowego dochodzi w wyniku włóknienia bądź przebudowy marskiej wątroby w przebiegu PNW. W przypadku utrudnionego odpływu krwi żyłnej z wątroby może dojść do powstania bloku pozawątrobowego.

Najczęstsze przyczyny prowadzące do rozwoju PHT wymieniono w Tabeli 4. W literaturze spotyka się również podział nadciśnienia wrotnego na nadciśnienie wrotne związane z marskością wątroby oraz nadciśnienie wrotne bez marskości wątroby [20].

Blok przedwątrobowy	Blok wewnątrzwątrobowy	Blok pozawątrobowy
Powikłania po kaniulacji lub zakażenie pępowiny u noworodków	NDŻ	Zespół Budd-Chiari
Uraz pępowiny	Zespół Alagille'a	Zaciskające zapalenie osierdzia
Urazy jamy brzusznej	PFIC	Niewydolność zastawki trójdzielnej
Odwodnienie	PSC	Przewlekła niewydolność prawokomorowa serca
Czerwieńca prawdziwa	WZW B oraz WZW C	Urazy jamy brzusznej
Trombofilie wrodzone i nabyte	Niedobór A1AT	Guzy nowotworowe
Wrodzona jamistość żyły wrotnej	mukowiscydoza	Powikłania zabiegów chirurgicznych
Wrodzone zwężenie żyły wrotnej	Choroba Wilsona	Trombofilie wrodzone i nabyte
Ucisk z zewnątrz (guz, naciek zapalny, przerośnięta tkanka wątroby)	Tyrozynemia	
Zakrzepica żyły wrotnej po splenektomii	VOD*	
Zakrzepica żyły śledzionowej		

*VOD – ang. veno-occlusive disease – choroba zarostowa żył wątrobowych

Tabela 4. Przyczyny nadciśnienia wrotnego .

Najczęstszą postacią PHT jest nadciśnienie wrotne związane z marskością wątroby. Włóknienie i tworzenie się guzków w trakcie przebudowy marskiej wątroby prowadzi do utrudnienia przepływu krwi w zatokach wątrobowych [19]. Ponadto w wyniku obniżonej reakcji naczyń na substancje wazokonstrykcyjne i nadmiernej produkcji wazodylatorów dochodzi do rozszerzenia naczyń krążenia trzewnego oraz zwiększonego napływu krwi do układu wrotnego [20].

Objawy nadciśnienia wrotnego

Konsekwencją nadciśnienia wrotnego jest rozwój krążenia obocznego. Tworzenie się połączeń wrotno-systemowych prowadzi do powstawania żylaków przełyku, żylaków odbytu czy rozwoju krążenia okołopępkowego (tzw. głowa Meduzy). Jednym z pierwszych objawów nadciśnienia wrotnego może być krwawienie z przewodu pokarmowego, najczęściej pod postacią krwawienia z żylaków przełyku. Ryzyko wystąpienia krwawienia z żylaków przełyku pojawia się przy HVPG większym od 12mmHg i wzrasta pięciokrotnie przy HVPG powyżej 20mmHg [5,19]. W tabeli 5 przedstawiono wartości HPVG wskazujące na ryzyko powikłań marskości wątroby [21].

HVPG (mmHg)	Powikłania marskości wątroby
>10	Nadciśnienie wrotne z możliwą dekompensacją funkcji wątroby
>12	Krwawienie z żylaków przełyku
>16	Nawracające krwawienia z żylaków przełyku
>20	Utrata kontroli nad krwawieniem z żylaków przełyku, wysoka śmiertelność
>30	Spontaniczne bakteryjne zapalenie otrzewnej

Tabela 5. Wartości HPVG wskazujące na ryzyko powikłań marskości wątroby

Zastój w krążeniu wrotnym prowadzi do wtórnego przekrwienia i powiększenia śledziony czyli splenomegalii (zagadnienie omówiono w rozdziale 1.3.1.1.).

Kolejnym objawem nadciśnienia wrotnego jest wodobrzusze, które powstaje w wyniku nagromadzenia płynu w wolnej jamie brzusznej, prowadząc do powiększenia obwodu brzucha [22]. Patomechanizm powstawania wodobrzusza związany jest zarówno ze zwiększonym ciśnieniem w układzie wrotnym, jak i z hipoalbuminemią w wyniku upośledzonej syntezy białek w niewydolnej wątrobie [18]. Najpoważniejszym powikłaniem wodobrzusza w populacji dorosłych może być spontaniczne bakteryjne zapalenie otrzewnej (SBP) [22]. Pojawienie się wodobrzusza u dorosłego pacjenta z PHT jest czynnikiem niekorzystnym rokowniczo, z rocznym przeżyciem na poziomie 40-50% i 5-letnim wynoszącym jedynie 20% [23].

W wyniku przebudowy marskiej wątroby dochodzi do zaburzenia funkcji detoksykującej. Prowadzi to do powstawania neurotoksyn i fałszywych neuroprzekazników. Część toksyn, w tym także amoniak, poprzez połączenia wrotno-systemowe trafia

bezpośrednio do krążenia systemowego. Zaburzenia neurologiczne wynikające z ich działania na ośrodkowy układ nerwowy nazywane są encefalopatią wątrobową.

Oprócz wyżej wymienionych objawów u części pacjentów pojawiają się także zaburzenia krążenia wtórne do nadciśnienia wrotnego czyli zespół wątrobowo-płucny (*ang. hepatopulmonary syndrome, HPS*), nadciśnienie wrotno-płucne (*ang. portopulmonary hypertension, POPH*) oraz zespół wątrobowo-nerkowy (*ang. hepatorenal syndrome, HRS*) [19].

HPS charakteryzuje się występowaniem triady objawów:

- obecność nadciśnienia wrotnego
- poszerzenie płucnego łożyska naczyniowego i obecność połączeń tętniczo-żylnych między płucami a opłucną,
- upośledzona oksygenacja krwi z $\text{PaO}_2 < 80 \text{ mmHg}$.

HPS występuje u około 10% chorych z PNW [24]. Patofizjologia powstawania HPS jest nie do końca poznana. W jego powstawaniu bierze się pod uwagę nadmierną produkcję tlenku azotu i endoteliny-1 wtórnie do stanu zapalnego związanego z PNW i translokacją bakteryjną [19] oraz upośledzony klirens substancji wazoaktywnych związany z dysfunkcją wątroby [24]. Do objawów HPS należą palce pałeczkowate, hipoksemia i ortodeoksja, czyli duszność i spadek utlenowania krwi wywołane przyjęciem pozycji stojącej. Pojawienie się HPS, z objawami hipoksemii i rozwojem palców pałeczkowatych ma znaczenie niekorzystne prognostycznie [5,25].

Nadciśnienie wrotno-płucne (POPH) definiowane jest jako występowanie nadciśnienia płucnego u pacjenta z PHT przy braku innych możliwych przyczyn nadciśnienia płucnego. Częstość występowania POPH jest szacowana na ok. 6% dorosłych pacjentów na aktywnej liście oczekujących do przeszczepienia wątroby. W tej grupie chorych klasyczne leczenie farmakologiczne nadciśnienia płucnego może poprawiać stan kliniczny pacjenta. W przypadku POPH przeszczepienie wątroby może być terapią definitywną [24].

HRS definiowany jest jako upośledzona funkcja nerek u pacjentów z marskością wątroby i wodobrzuszem, przy braku innych możliwych przyczyn przednerkowej niewydolności nerek. Patofizjologia HRS związana jest z czynnościowym obniżeniem przepływu krwi w nerkach i zmniejszeniem przesączania kłębuszkowego [26]. Do czynników

predysponujących do rozwoju HRS zalicza się SBP [19]. Pierwotnie wyróżniano dwa typy HRS - typ 1 związany z ostrą niewydolnością nerek (*ang. acute kidney injury*, AKI) oraz typ 2 związany z opornym na leczenie moczopędne wodobrzuszem. Obecnie uwzględniając zmianę kryteriów rozpoznawania AKI typ 1 określa się mianem HRS-AKI, a typ 2 jako HRS-NAKI (*non-AKI*). HRS-AKI charakteryzuje się szybkim wzrostem stężenia kreatyniny w surowicy. HRS-NAKI jest związany ze spadkiem przesączania kłębuszkowego $<60\text{ml/min/1,73m}^2$. Jeśli upośledzenie funkcji nerek trwa poniżej 3 miesięcy rozpoznaje się HRS-AKD (*ang. acute kidney disease*, ostra choroba nerek), a powyżej 3 miesięcy stwierdza się HRS-CKD (*ang. chronic kidney disease*, przewlekła choroba nerek) [23,26,27]. Częstość występowania HRS u pacjentów dorosłych hospitalizowanych z marskością wątroby jest szacowana na 19-26% [26].

1.3.3 Hipersplenizm – definicja

Hipersplenizm to zespół chorobowy będący następstwem nadciśnienia wrotnego, w którym powiększeniu śledziony towarzyszy jej nadmierna aktywność, prowadząca do nasilonego niszczenia elementów morfotycznych krwi. Sekwestracja i niszczenie krwinek może dotyczyć wszystkich linii komórkowych, bądź też selektywnie powodować małopłytkowość, leukopenię lub niedokrwistość [28,29]. Ciężki hipersplenizm definiuje się jako występowanie splenomegalii wraz z trombocytopenią poniżej 75 tys./mm^3 i/lub leukopenią poniżej 2 tys./mm^3 [2].

1.3.3.1 Małopłytkowość – definicja i klasyfikacje

Płytki krwi stanowią podstawowy element komórkowego układu hemostazy. Pełnią zasadniczą rolę w procesie powstawania skrzepu. Powstają one poprzez fragmentację megakariocytów w szpiku. Żywotność trombocytów wynosi około 7-10 dni. Za degradację zużytych płytek krwi odpowiedzialna jest śledziona. Prawidłowa liczba płytek krwi (*ang. platelet count*, PLT) u zdrowego człowieka mieści się w zakresie pomiędzy 150 a 450 tysięcy w mm^3 .

Małopłytkowość czyli trombocytopenia to obniżenie liczby trombocytów we krwi poniżej 150 tysięcy w mm^3 . Objawy zaburzeń krzepnięcia krwi pojawiają się dopiero przy

spadku liczby płytek we krwi poniżej 20 tysięcy w mm^3 , a do zagrażających życiu krwotoków do ośrodkowego układu nerwowego czy też krwawień z przewodu pokarmowego może dojść przy wartościach poniżej 10 tysięcy w mm^3 [30]. Obniżenie liczby trombocytów może być spowodowane zmniejszonym ich wytwarzaniem przez szpik, nadmiernym niszczeniem bądź zaburzonym zużyciem w organizmie. Należy także wykluczyć pseudotrombocytopenię - zafałszowany wynik badania wynikający z zastosowanego przy pobraniu krwi antykoagulantu w próbówce (EDTA) czy też zastosowania rozmazu automatycznego [31].

Do zmniejszonego wytwarzania płytek krwi może dochodzić w wyniku supresji lub aplazji szpiku, zmian nowotworowych w szpiku, zmniejszonej produkcji trombopoetyny oraz niedoborów witamin i żelaza.

Nadmierne niszczenie trombocytów może mieć podłoże immunologiczne lub nieimmunologiczne. Małopłytkowość immunologiczna rozwija się w wyniku działania przeciwciał niszczących trombocyty. Najczęściej występująca pierwotna małopłytkowość immunologiczna (*ang. idiopathic thrombocytopenic purpura*, ITP) jest chorobą autoimmunologiczną, w której dochodzi do wytwarzania przeciwciał IgG przeciw glikoproteinom płytek krwi. Przeciwciała przeciwplatekcyjne mogą powstawać także w konsekwencji innych chorób z autoagresji (toczeń układowy, reumatoidalne zapalenie stawów i in.), jako rzadkie powikłanie przetoczenia krwi lub produktów krwiopochodnych, w przebiegu niektórych infekcji (wirus Ebstein-Barr - EBV, wirus cytomegalii - CMV, ludzki wirus niedoboru odporności - HIV, malaria), u niektórych kobiet w ciąży, u pacjentów po przeszczepieniu szpiku kostnego, a także w przebiegu terapii niektórymi lekami - m.in. heparyną (*ang. heparin induced thrombocytopenia* – HIT), niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) oraz niektórymi antybiotykami.

Małopłytkowość nieimmunologiczna może wynikać z sekwestracji trombocytów (hipersplenizm, zespół Kasabach-Merritt), nieprawidłowego zużycia płytek krwi (zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego – *ang. disseminated intravascular coagulation* DIC, zespół hemolityczno-mocznicowy – *ang. haemolytic-uraemic syndrome* HUS, nerkozastępcze terapie pozaustrojowe), czy też nadmiernego ich niszczenia (zakażenie uogólnione, mechaniczne zastawki serca).

Wybrane przyczyny małopłytkowości zostały przedstawione w Tabeli 6.

Zmniejszona produkcja płytek krwi	Nadmierne niszczenie płytek krwi w procesie immunologicznym	Nadmierne niszczenie płytek krwi przez procesy nieimmunologiczne
Nowotwory szpiku	ITP.	DIC
Aplazja szpiku	HIT	Zakażenie uogólnione
Zespoły mielodysplastyczne	Przeciwciała indukowane lekami	Mechaniczne zastawki serca
Leki	Zakażenie HIV	HUS
Chemioterapia	Ciąża	Zespół Kasabach -Merritt
Radioterapia	Choroby tkanki łącznej	Hipersplenizm
Niedobory witamin (B9, B12, D), niedobór żelaza	Po przetoczeniach preparatów krwio pochodnych	Nerkozastępcze terapie pozaustrojowe
Zakażenie HIV		
Wrodzone trombocytopenie		
Przerzuty nowotworowe do szpiku		

Tabela 6. Najczęstsze przyczyny małopłytkowości

Etiologia trombocytopenii u pacjentów z PNW jest wieloczynnikowa. Może być konsekwencją zarówno nadmiernego niszczenia płytek w przebiegu hipersplenizmu, skrócenia ich żywotności spowodowaną działaniem toksyn we krwi, jak i zmniejszonego ich wytwarzania przez szpik kostny w wyniku zmniejszonej produkcji trombopoetyny przez niewydolną wątrobę [32].

1.3.3.1.1. Klasyfikacja małopłytkowości

W literaturze spotyka się różne klasyfikacje małopłytkowości. Klasyczny podział trombocytopenii w zależności od liczby płytek krwi obejmuje [33]:

- trombocytopenię łagodną $\geq 100-150$ tys./mm³
- umiarkowaną $\geq 50-100$ tys./mm³,
- ciężką ≤ 50 tys./mm³.

Małopłytkowość łagodna w większości przypadków jest bezobjawowa. Wielu autorów zwraca uwagę na fakt, iż obniżona liczba płytek krwi do ok. 100 tys./mm³ może w wielu przypadkach występować przejściowo lub nawet trwale u zdrowych osobników [34–36] .

National Cancer Institute w Stanach Zjednoczonych opracował klasyfikację CTCAE (*ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events* - wspólne kryteria terminologiczne

dotyczące zdarzeń niepożądanych, inaczej wspólne kryteria toksyczności dla pacjentów onkologicznych poddawanych chemioterapii) [37]. Klasyfikacja ta opisuje liczne działania niepożądane, w tym małopłytkowość polekową. Podział ten uwzględnia liczbę płytek krwi, występowanie objawów oraz zagrożenie dla zdrowia i życia pacjenta. Ze względu na użyteczność kliniczną, klasyfikacja ta jest wykorzystywana także u pacjentów z małopłytkowością o innej etiologii.

Stopnie małopłytkowości wg CTCAE :

- 1 stopień – łagodna, 75-150 tys./mm³,
- 2 stopień – umiarkowana, >50-75 tys./mm³,
- 3 stopień – ciężka, ≥ 25 -50 tys./mm³
- 4 stopień – zagrażająca życiu, <25 tys./mm³
- 5 stopień – zgon.

1.3.4 Metody leczenia nadciśnienia wrotnego i hipersplenizmu

Postępowanie terapeutyczne w nadciśnieniu wrotnym i hipersplenizmie obejmuje korekcję małopłytkowości, leczenie objawów nadciśnienia wrotnego np. stosowanie leczenia moczopędnego celem zmniejszenia wodobrzusza, endoskopowe zaopatrywanie żyłaków przełyku - opaskowanie (*ang. endoscopic variceal ligation*, EVL) lub skleroterapię (*ang. endoscopic variceal sclerotherapy*, EVS) oraz metody chirurgiczne.

1.3.4.1. Leczenie małopłytkowości

W większości przypadków przy braku zagrożenia dla zdrowia i życia pacjenta małopłytkowość nie wymaga interwencji. W trombocytopeniach o podłożu autoimmunologicznym przetoczenia preparatów płytkowych są niewskazane. Stosuje się opcjonalnie przetoczenie dożylnych preparatów immunoglobulin.

Wskazania do transfuzji preparatów płytkowych są ograniczone, ze względu na ryzyko reakcji niepożądanych [38] oraz możliwą indukcję wytwarzania przeciwciał przeciwplatekcyjnych i w następstwie nasilenie istniejącej trombocytopenii [39].

W populacji dorosłych przetoczenie koncentratu krwinek płytkowych (KKP) jest wskazane przy liczbie płytek krwi [30,38–40] :

- $< 10 \text{ tys./mm}^3$ profilaktycznie
- $< 20 \text{ tys./mm}^3$ przy wystąpieniu dodatkowych czynników ryzyka takich jak: krwawienie, gorączką, infekcja, przed założeniem kaniuli centralnej
- $< 50 \text{ tys./mm}^3$ przed planowanymi procedurami inwazyjnymi (np. punkcja lędźwiowa, biopsja nerki lub wątroby), u pacjentów przyjmujących leki przeciwkrzepliwie lub z aktywnym krwawieniem
- $< 75 \text{ tys./mm}^3$ przed zabiegami chirurgii ogólnej
- $< 100 \text{ tys./mm}^3$ przed zabiegami neurochirurgicznymi lub okulistycznymi

W piśmiennictwie brak jest jednoznacznych wytycznych dla populacji pediatrycznej. Najczęściej stosowane są wytyczne opracowane dla populacji dorosłych, z modyfikacją w niektórych grupach wiekowych (np. noworodki) i stanach chorobowych. Niektórzy autorzy sugerują profilaktyczne przetaczanie KKP przy liczbie płytek krwi poniżej 50 tysięcy w mm^3 u pacjentów onkologicznych, po przeszczepieniu szpiku oraz przebywających na oddziale intensywnej terapii [41].

W ostatnich latach zwrócono uwagę na istotną rolę zmniejszonej produkcji trombopoetyny (TPO) w przypadku małopłytkowości towarzyszącej PNW. Efektem tych badań jest powstanie nowej grupy leków – agonistów receptora dla trombopoetyny (TPO). Do tej grupy leków należą lusutrombopag i avatrombopag. Leki te działając bezpośrednio na receptor dla TPO powodują zwiększenie produkcji płytek krwi. Początkowo stosowano je w leczeniu ITP. Badania, potwierdzające bezpieczeństwo i skuteczność obu tych leków przyczyniły się do wydania zezwolenia przez EMA (*ang. European Medicines Agency*, Europejska Agencja Leków) odpowiednio w 2015 i 2018 roku na zastosowanie ich przed procedurami inwazyjnymi u pacjentów dorosłych ze schyłkową niewydolnością wątroby (*ang. end-stage liver disease*, ESLD) i małopłytkowością [42]. Stosowanie tych leków pozwala na zmniejszenie ryzyka immunizacji pacjenta przed TxW, a także zapobiega powikłaniom związanym z transfuzjami preparatów krwiopochodnych. Trwają badania kliniczne dotyczące stosowania tych leków u dzieci.

1.3.4.2. Metody chirurgiczne leczenia małopłytkowości

Chirurgiczne metody leczenia hipersplenizmu obejmują:

- splenektomię,
- przeznaczyniową embolizację ponad 60% masy śledziony,
- zespolenia wrotno-wrotne (Rex-shunt) lub wrotno-systemowe (m.in. zespolenie Lintona, zespolenie Warrena),
- przeszczepienie wątroby.

Splenektomia oraz embolizacja śledziony doprowadzają do zwiększenia liczby płytek krwi poprzez usunięcie lub znaczne zmniejszenie masy narządu powodującego sekwestrację i niszczenie trombocytów. Procedury te nie wpływają jednak na przyczynę nadciśnienia w układzie wrotnym oraz nie zapobiegają krwawieniom z żyłaków przełyku. Każdy z tych zabiegów wiąże się z możliwością wystąpienia powikłań, w tym ciężkich zakażeń, krwawień z przewodu pokarmowego, dekompensacji niewydolności wątroby i zagrożeniem życia.

Zespolenia wrotno-wrotne oraz wrotno-systemowe poprzez obniżenie PHT powinny doprowadzać do zmniejszenia nasilenia hipersplenizmu. Zespolenie wrotno-wrotne typu Meso-Rex shunt polega na wytworzeniu połączenia między spływem żyły krezkowej górnej i śledzionowej oraz drożną lewą gałęzią żyły wrotnej z użyciem wstawki naczyniowej w przypadku bloku przedwątrobowego bez cech niewydolności czynnościowej wątroby. Zespolenie wrotno-wrotne typu Meso-Rex shunt, u pacjentów spełniających kryteria kwalifikacyjne do tej procedury, przywraca fizjologiczny napływ krwi do wątroby.

Przy rozwiniętych cechach przewlekłej choroby wątroby zespolenia wrotno-systemowe stanowią metodę paliatywnego odbarczenia nadciśnienia wrotnego i zmniejszenia ryzyka krwotoków z przewodu pokarmowego, bez wpływu na postępujący proces przebudowy marskiej narządu [43]. Przeszczepienie wątroby w przypadku jej marskości, znosząc przyczynę bloku wewnątrzwątrobowego, powinno przywrócić prawidłowe ciśnienie w układzie wrotnym.

1.4. Przeszczepienie wątroby

1.4.1. Wskazania do przeszczepienia wątroby

Przeszczepienie wątroby jest ostateczną metodą leczenia ostrej i schyłkowej przewlekłej niewydolności wątroby oraz niektórych chorób metabolicznych i onkologicznych wątroby (*ang. hepatoblastoma* - HBL, *ang. hepatocellular carcinoma* - HCC).

Określenie zaawansowania PNW, związanej z nią śmiertelności i wybór właściwego momentu kwalifikacji do transplantacji, stanowią istotny problem kliniczny.

W celu obiektywnej oceny zaawansowania przewlekłej choroby wątroby i określenia jej rokowania powstała w 1964 roku skala Child-Turcotte, zmodyfikowana w 1973 r. przez Pugh. Skala ta uwzględnia dwa parametry kliniczne (wodobrzusze i encefalopatię) oraz trzy parametry laboratoryjne (stężenie bilirubiny, albumin i czas protrombinowy). Skala ta nadal jest niezwykle przydatna i używana przez klinicystów. Skalę przedstawiono w Tabeli 7.

Parametr	1 punkt	2 punkty	3 punkty
Encefalopatia	brak	I-II	III-IV
Wodobrzusze	brak	Łagodne – poddające się leczeniu	Znaczne – oporne na leczenie
Stężenie bilirubiny w surowicy (mg/dl)	1-2	2,1-3	>3
Albuminy (g/dl)	>3,5	2,8-3,5	<2,8
Czas protrombinowy (s)	1-4	4,1-6	>6
Suma punktów	5-6	7-9	10-15
Klasa CTP	A	B	C

Tabela 7. Skala Child-Turcotte-Pugh (skala CTP)

W ośrodku autora w trakcie kwalifikacji do przeszczepienia wątroby stosowane są skale oceniające pilność transplantacji MELD (*ang. Model for End-Stage Liver Disease*) i zmodyfikowany MELD dla pacjentów powyżej 12. roku życia oraz PELD (*ang. Pediatric End-Stage Liver Disease*) dla dzieci do 12. roku życia. Kalkulatory służące do wyliczenia punktacji w skali MELD i PELD można znaleźć na stronach internetowych, m.in. na stronie United Network for Organ Sharing (UNOS) www.unos.org/resources – [Ryciny 2, 3 i 4].

MELD Calculator (for ages 12 and older)	
Date of Birth (mm/dd/yyyy)	
Bilirubin (mg/dl)	INR
Serum Creatinine (mg/dl)	Had dialysis twice, or 24 hours of CVVHD, within a week prior to the serum creatinine test?
	☐ Yes ☐ No
For patients who have had dialysis twice, or 24 hours of CVVHD, within the last week, the creatinine value will be automatically set to 4 mg/dl.	
Calculate	MELD Score

MELD Score - Age above 12 years

Scoring system used to rank prioritize candidates for liver transplantation, including MELD-Na used in the OPTN match system

SI

US

Calculator

1. Creatinine?

2. Bilirubin?

3. INR?

4. Dialysis at Least Twice in the Past Week?

5. Sodium?

References/About

1. Creatinine?

μmol/L

mg/dL

Next Question →

Created by  QxMD

5

0/5 completed

To determine your PELD score, please complete the form below. Please note that the accuracy of your score is based on the amount of information you provide.

PELD Calculator (for ages less than 12)

Date of Birth (mm/dd/yyyy)

Gender
☐ Male ☐ Female

Date Added to the Waiting List

Bilirubin (mg/dl)

Height
 ft in cm

Albumin (g/dl)

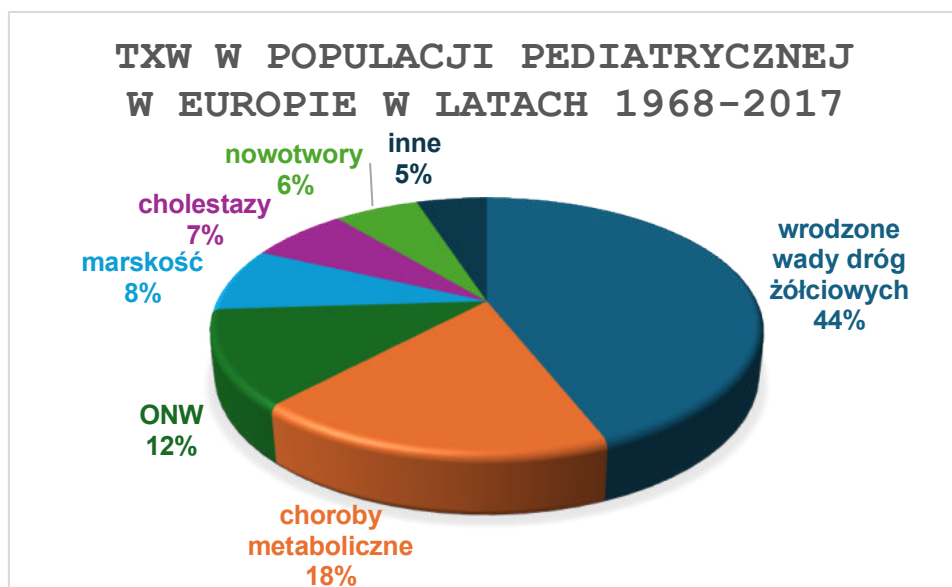
INR

Weight
 lbs kg

Calculate 

PELD Lab Value

Większość transplantacji wątroby w populacji pediatrycznej stanowią przeszczepienia w dwóch grupach wiekowych – poniżej 2 roku życia i w wieku nastoletnim [44]. Główne wskazania do TxW u dzieci stanowią wady dróg żółciowych (głównie NDŻ) oraz choroby metaboliczne. W stosunku do populacji dorosłych przeszczepienia wątroby w marskości o etiologii WZW lub HCC stanowią marginalny odsetek [45]. Wskazania do przeszczepienia wątroby w populacji pediatrycznej w Europie w latach 1968 – 2017 przedstawia Rycina 5.



Rycina 5. Główne wskazania do przeszczepienia wątroby w populacji pediatrycznej w Europie w latach 1968-2017.

Opublikowane dane polskie z lat 2001-2011 są zbliżone do prezentowanych danych z europejskiego rejestru przeszczepień wątroby w latach 1968-2017 [46]. Roczne i 5-letnie przeżycie pacjentów pediatrycznych po TxW wynoszą 95% i 85%. Gorsze wyniki dotyczą pacjentów poddanych transplantacji z powodu ONW, gdzie roczne przeżycie sięga 65-70% [44,47].

1.4.1 Technika przeszczepienia wątroby

Transplantacja wątroby może dotyczyć całego narządu lub jego fragmentu. Wśród sposobów transplantacji wątroby u dzieci wyróżnia się:

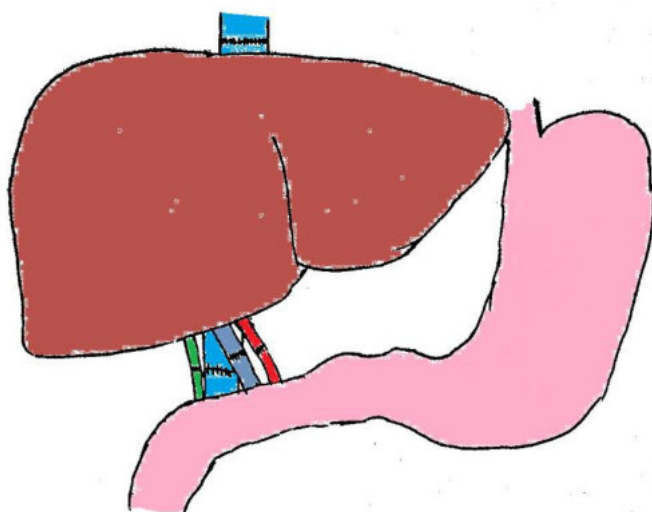
1. przeszczepienie ortotopowe wątroby od dawcy zmarłego
 - a. cała wątroba
 - b. zredukowana wątroba

- c. przeszczepienie fragmentu z podziału wątroby od zmarłego dawcy
(ang. *split liver transplantation*)
- 2. przeszczepienie ortotopowe fragmentu wątroby od żywego dawcy (LDLT,
ang. *living donor liver transplantation*)
 - a. lewy płąt (lub fragment lewego płata u dzieci)
 - b. prawy płąt (najczęściej u pacjentów dorosłych)

W ośrodku autorki najczęściej wykonywane są transplantacje ortotopowe całego narządu od dawcy zmarłego oraz przeszczepienia fragmentu wątroby (II i III segment) od dawcy żywego. Zabiegi redukcji przeszczepu wykonywane są obecnie niezmiernie rzadko. Transplantacje fragmentu wątroby od dawcy żywego prawie całkowicie zastąpiły przeszczepienia zredukowanego narządu od dawcy zmarłego.

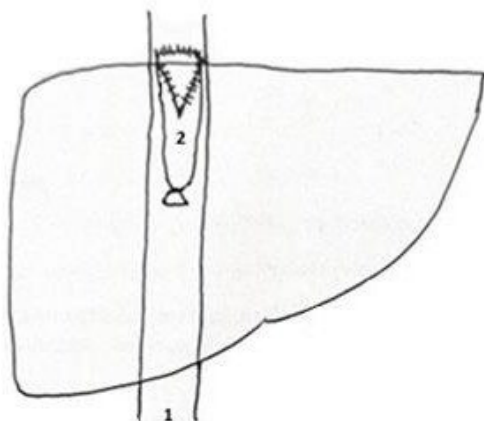
Przeszczepienie wątroby od dawcy zmarłego

Technika przeszczepienia całego narządu w sposób ortotopowy składa się z dwóch etapów – usunięcia narządu własnego (hepatektomia) i przeszczepienia wątroby pobranej od dawcy zmarłego. Zspolenia naczyniowe w trakcie przeszczepienia wykonywane są w następującej kolejności: żyła główna dolna w odcinku nad i pod wątrobą, żyła wrotna i tętnica wątrobowa. Po reperfuzji przeszczepu zespala się drogi żółciowe. Technikę klasycznego przeszczepienia całej wątroby pobranej od dawcy zmarłego przedstawia Rycina 6.



Rycina 6. Technika klasycznego przeszczepienia całej wątroby od dawcy zmarłego.

Alternatywnie zespolenie żyły głównej dolnej (*łac. vena cava inferior*, VCI) można wykonać przy użyciu techniki piggy-back, tj. wykonując zespolenie koniec do boku pozostawionej żyły głównej dolnej biorcy w odcinku zawątrobowym (Rycina 7).



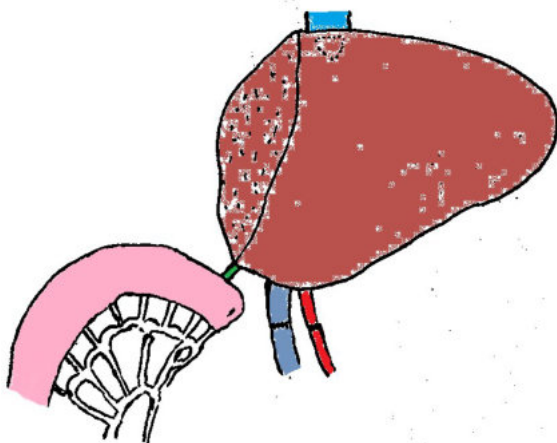
Rycina 7. Technika piggy-back. 1 – VCI biorcy, 2 – VCI dawcy (zamknięta w odcinku podwątrobowym)

Zespolenie wrotne w przypadku jej zakrzepicy, bądź zaawansowanej zakrzepicy spływu żyły kręzkowej z żyłą śledzionową, może być poprzedzone technikami rekanalizacyjnymi np. trombektomią z użyciem cewnika Fogarty’ego, czy też rekonstrukcyjnymi - przy użyciu wstawek z protez naczyniowych („jump graft”), anastomozy z żylakiem krążenia obocznego, hemitranspozycją kawoportalną czy też arterializacją napływu wrotnego[48–50].

Sposób zespolenia dróg żółciowych jest zależny od przyczyny przeszczepienia wątroby. Wykonuje się zespolenie przewodowo-przewodowe lub zespolenia przewodowo-jelitowe do pętli Roux-Y (m.in. biorców z wrodzonymi wadami dróg żółciowych, PSC czy pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych - *ang. primary biliary cholangitis*, PBC).

Przeszczepienie wątroby od dawcy żywego

Zabieg LDLT rozpoczyna się od hepatektomii u biorcy, następnie przeszczepiany jest pobrany fragment wątroby od dawcy żywego. Kolejność zespożeń naczyniowych jest analogiczna jak w przypadku transplantacji od dawcy zmarłego. W rekonstrukcji spływu żył wątrobowych wykorzystuje się technikę piggy-back. Zespolenie przewodu żółciowego wykonywane jest najczęściej do pętli jelitowej, rzadziej do przewodu żółciowego biorcy [51]. Schemat przeszczepienia fragmentu wątroby o dawcy żywego prezentuje Rycina 8.



Rycina 8. Schemat przeszczepienia fragmentu wątroby (II+III segment) od dawcy żywego.

Przeszczepienie fragment narządu od dawcy żywego jest bardziej wymagające technicznie oraz związane jest z większym odsetkiem powikłań naczyniowych i żółciowych [47,52].

1.5. Czynniki mające wpływ na parametry hipersplenizmu po przeszczepieniu wątroby

1.5.1. Dobór dawca-biorca

Odpowiedni dobór narządu do przeszczepienia pod względem wielkości i zgodności immunologicznej (kompatybilność w zakresie grup głównych krwi, ujemna próba krzyżowa) ma istotne znaczenie dla wczesnej i odległej funkcji przeszczepu, przywrócenia prawidłowego ciśnienia wrotnego i pośrednio na liczbę płytek krwi.

Niezgodność w zakresie grup głównych ABO, czy też dodatnia próba krzyżowa między dawcą a biorcą (*ang. cross-match*, X-match) mogą być przyczyną dysfunkcji, a nawet braku podjęcia funkcji przeszczepionej wątroby we wczesnym okresie po TxW. Mogą powodować reakcje immunologiczne w postaci nadostrego odrzucania, małopłytkowości oraz niedokrwistości. Mają też wpływ na odległą czynność przeszczepu [53].

Dobór przeszczepu pod względem wielkości ma również bezpośredni wpływ na liczbę trombocytów we krwi. Wskaźnik GRWR (*ang. graft-to- recipient weight ratio*, wskaźnik masy przeszczepu do masy ciała biorecy) jest używany celem dopasowania właściwej wielkości fragmentu wątroby od żywego dawcy do masy ciała biorecy. Jest on wyliczany na podstawie wolumetrii narządu dawcy w badaniu TK. GRWR w populacji dorosłej

powinien wynosić powyżej 0,8 %. Wykorzystanie przeszczepów z GRWR <0,8% jest możliwe, ale wiąże się z częstszymi powikłaniami, w tym ryzykiem wystąpienia *small-for-size syndrome* (tzw. zespołu zbyt małego narządu przeszczepionego) [54]. *Small-for-size syndrome* w populacji dziecięcej może pojawić się już przy GRWR <1% i jest związany z hiperperfuzją przeszczepionej wątroby, uszkodzeniem parenchymy, a w konsekwencji upośledzeniem jej funkcji syntetycznej i metabolicznej. Obniżona produkcja trombopoetyny i antytrombiny III, przekłada się na zmniejszone wytwarzanie trombocytów oraz ich większe zużycie, związane ze zwiększonym ryzykiem zakrzepowozatorowym. Ponadto ze względu na duży napływ wrotny mamy do czynienia ze zwiększoną sekwestracją płytek, zarówno w przeszczepionej wątrobie jak i śledzionie [55].

Przeszczepienie zbyt dużego fragmentu wątroby z GRWR >4-5% może prowadzić do jego gorszej perfuzji, zwiększonego ryzyka zakrzepicy naczyń, dysfunkcji przeszczepu oraz do konieczności opóźnionego zamknięcia powłok brzusznych [56,57]. Bardzo często mamy do czynienia z różnicą kalibru naczyń wrotnych dawcy i biorcy. Dodatkowym utrudnieniem może być hipoplazja żyły wrotnej u biorców z atrezią dróg żółciowych. Zaburzenia odpływu z żył wątrobowych występują w przypadku ich zaginania bądź ucisku na żyłę główną dolną przez przeszczepiony zbyt duży narząd [58].

1.5.2. Leczenie farmakologiczne

Farmakoterapia we wczesnym okresie okołoperacyjnym obejmuje leki immunosupresyjne, antybiotyki oraz leki przeciwwirusowe. Polipragmazja zwiększa ryzyko wystąpienia działań ubocznych i interakcji lekowych. Wszystkie te substancje mogą w różnych mechanizmach wpływać na liczbę płytek krwi.

Wyróżnia się dwa główne mechanizmy, w jakich substancje farmakologiczne mogą wpływać na liczbę trombocytów [59]:

1. Zaburzenie trombopoезы
2. Przyspieszona obwodowa destrukcja
 - a. nieimmunologiczna
 - b. immunologiczna
 - c. autoimmunologiczna

W przypadku niektórych substancji leczniczych przyczyna małopłytkowości polekowej (*ang. drug induced thrombocytopenia*, DIT) może być złożona. W tabeli 8 wymieniono niektóre leki stosowane po przeszczepieniu wątroby mogące mieć działanie hamujące na produkcję bądź dojrzewanie płytek krwi.

Antybiotyki	Leki immunosupresyjne	Leki przeciwwirusowe	Leki przeciwgrzybicze
wankomycyna	takrolimus (TAC)	gancyklowir	flukonazol (rzadko)
linezolid	azatiopryna (AZA)	interferon α	amfoterycyna B
piperacylina	mykofenolan mofetilu (MMF)	acyklowir	
ceftriakson	sirolimus	foskarnet	
trimetoprim/ sulfametoksazol	Immunoglobulina antytmocytarna (ATG)		

Tabela 8. Leki mogące wpływać na liczbę płytek krwi u biorców wątroby.

Małopłytkowość wynikająca z zaburzeń trombopoezy pojawia się z opóźnieniem nawet do kilku tygodni od zastosowania środka farmakologicznego, co utrudnia identyfikację przyczyny. W przypadku przyspieszonej obwodowej destrukcji obniżenie liczby płytek we krwi może być obserwowane już po kilku-kilkunastu dniach ich stosowania.

Immunologiczne DIT spowodowane jest produkcją przeciwciał powstających w wyniku nieprawidłowej reakcji organizmu na zastosowany farmaceutyk. Istnieje ponad 300 substancji, mogących wywoływać tego typu reakcję [30,59–62].

Nieimmunologiczne DIT może przebiegać pod postacią mikroangiopatii zakrzepowej lub zespołu hemolityczno-mocznicowego. DIT wynika z bezpośredniego działania toksycznego tych substancji, a efekt zależny jest od dawki i czasu ekspozycji. Do leków mogących wywołać taką reakcję należy takrolimus, sirolimus, interferon α i cyklosporyna.

W autoimmunologicznej małopłytkowości polekowej w wyniku ekspozycji na substancję farmakologiczną dochodzi do wytworzenia autoprzeciwciał przeciw płytkowym, które następnie niezależnie już od obecności leku we krwi opłaszczają trombocyty, doprowadzając do ich destrukcji. Do najlepiej poznanych i najczęstszych autoimmunologicznych małopłytkowości polekowych należy HIT, spowodowany ekspozycją na heparynę. Ten typ małopłytkowości może powodować także sulfametoksazol.

1.5.2.1. Leki immunosupresyjne

Długotrwałe stosowanie leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniach narządowych jest niezbędne dla przeżycia przeszczepu. Istnieją różne schematy immunosupresji, obejmują one zazwyczaj dwa lub trzy farmaceutyki o różnych mechanizmach działania. Leczenie immunosupresyjne u biorców pediatrycznych jest często indywidualizowane [63]. Podstawowym lekiem stosowanym u większości pacjentów jest jeden z inhibitorów kalcyneuryny (CNI) - takrolimus bądź cyklosporyna [64]. Drugą grupą farmaceutyków stosowanych po transplantacji narządów unaczynionych są leki antyproliferacyjne, takie jak azatiopryna i mykofenolan mofetilu. Glikokortykosteroidy są podawane śródoperacyjnie, a także w schematach immunosupresji podstawowej.

Niekorzystny wpływ CNI na liczbę płytek wynika z supresji szpiku, mechanizmów immunologicznych oraz mikroangiopatii zakrzepowej. MMF, będący najczęściej stosowanym inhibitorem proliferacji, obniża liczbę trombocytów poprzez bezpośrednie działanie mielosupresyjne. Jednoczesne stosowanie TAC i MMF, daje korzystne połączenie w działaniu immunosupresyjnym (mniejsza częstość ostrego odrzucania) i umożliwia redukcję dawki takrolimusu, a w konsekwencji zmniejszenie częstości występowania działań niepożądanych TAC, takich jak np. cukrzyca, nadciśnienie czy hypercholesterolemia [65]. Niekorzystny wpływ MMF na liczbę płytek krwi powoduje czasem brak możliwości zastosowania takiej immunosupresji u niektórych pacjentów po TxW z utrzymującą się małopłytkowością.

Sirolimus, należący do grupy inhibitorów sygnału proliferacji, jest lekiem rzadko stosowanym u dzieci bezpośrednio po transplantacji. Jego działanie przeciwnowotworowe sprawia, że może być lekiem z wyboru w przypadku rozwinięcia się nowotworu u biorców. Ponadto jest stosowany w przypadku znacznej nefrotoksyczności CNI [66]. Jego niekorzystne działanie na szpik kostny może prowadzić do niedokrwistości, leukopenii czy małopłytkowości.

Globulina antytymocytarna (ATG), stosowana w indukcji immunosupresji, ostrym steroidoopornym odrzucaniu przeszczepu oraz w profilaktyce i leczeniu choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (*ang. graft versus host disease, GvHD*), może indukować reakcje krzyżowe przeciwciał prowadząc do trombocytopenii [67,68].

Stosowane w wielu chorobach autoimmunologicznych, zapalnych oraz jako leki immunosupresyjne glikokortykosteroidy nie wpływają bezpośrednio na produkcję płytek krwi. Poprzez hamowanie mechanizmów immunologicznych GKS mogą zmniejszać destrukcję obwodową trombocytów oraz zwiększać ich uwalnianie ze szpiku, doprowadzając

do wzrostu liczby płytek we krwi. Glikokortykosteroidy mają działanie immunomodulujące, prokoagulacyjne i antyfibrynolityczne. Zwiększają ryzyko zdarzeń zakrzepowo-zatorowych [69,70], co może pośrednio wpływać na zużycie trombocytów, a także powodować zaburzenia przepływu w układzie wrotnym, nasilając hipersplenizm.

W późniejszym okresie po przeszczepieniu wątroby leczenie immunosupresyjne jest ograniczane, co związane jest ze zmniejszeniem nasilenia reakcji immunologicznych i obniżeniem ryzyka wystąpienia ostrego odrzucania komórkowego. W zależności od schematu immunosupresyjnego utrzymywane jest mniejsze stężenie CNI, stosuje się małe dawki GKS lub schemat bez GKS, możliwe jest także odstawienie MMF. W przypadku przeszczepień niezgodnych w grupach głównych krwi w układzie AB0, przeszczepień wielonarządowych, retransplantacji oraz w chorobach autoimmunologicznych trójlekowa immunosupresja TAC+MMF+GKS może być konieczna długoterminowo [63].

1.5.2.2. Antybiotyki

Wiele antybiotyków i chemioterapeutyków stosowanych w profilaktyce okołoperacyjnej oraz terapii celowanej zakażeń po transplantacji wątroby, może wywołać małopłytkowość. Mechanizm powstawania trombocytopenii w wyniku stosowania niektórych z nich przedstawia Tabela 9. Trimetoprim/sulfametoksazol stosowany jest w wielomiesięcznej profilaktyce pneumocystozy u pacjentów po transplantacjach narządowych. Ze względu na długi okres stosowania tego leku należy uwzględnić jego wpływ w diagnostyce różnicowej przyczyn małopłytkowości.

Substancja	Zaburzenie trombocytopoezy	Obwodowa destrukcja
Wankomycyna	+	+
Linezolid	+	-
Trimetoprim/sulfametoksazol	+	+
Ceftriakson	-	+
Piperacylina	-	+

Tabela 9. Mechanizm indukcji małopłytkowości wybranych antybiotyków i chemioterapeutyków.

1.5.2.3. Leki przeciwwirusowe

Spośród leków przeciwwirusowych stosowanych rutynowo po przeszczepieniu wątroby, mających wpływ na liczbę trombocytów we krwi należy wymienić gancyklowir oraz acyklowir.

Gancyklowir jest inhibitorem wirusowej polimerazy, hamującym replikację wirusów z grupy Herpes takich jak CMV, EBV, HSV-i i HSV-2, VZV oraz HHV-6,-7 i -8. Najczęściej stosowany jest w profilaktyce i leczeniu infekcji CMV. Uniwersalna profilaktyka tego zakażenia gancyklowirem trwa w zależności od wyjściowego statusu serologicznego biorcy od 3 do 6 miesięcy.

Rzadziej w profilaktyce zakażeń wirusowych stosowany jest acyklowir. Jego spektrum działania obejmuje wyłącznie wirusy opryszczki zwykłej oraz ospy wietrznej i półpaśca. Stosuje się go u pacjentów nie otrzymujących gancyklowiru oraz w przypadku nawrotowej opryszczki wargowej.

Obecnie stosowane terapie w wirusowych zapaleniach wątroby w znacznie mniejszym stopniu wpływają na PLT niż wcześniej stosowane farmaceutyki. Entekawir lub tenofovir mają lepszą skuteczność i powodują mniej działań niepożądanych (w tym małopłytkowości) niż lamiwudyna [71]. Podobnie w przypadku WZW C wprowadzenie DAA (*ang. direct antiviral agents*, leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym) zamiast interferonu α wiązało się z mniejszą częstością trombocytopenii [72].

1.5.3. Przetoczenia preparatów krwiopochodnych

Przetoczenia preparatów krwiopochodnych takich jak koncentrat krwinek czerwonych (KKCz) i koncentrat krwinek płytkowych (KKP) niosą za sobą ryzyko transmisji zakażeń, wystąpienia reakcji alergicznych, niewydolności oddechowej czy też immunizacji pacjenta [73]. Konieczność masywnych transfuzji podczas zabiegu transplantacji może wynikać z upośledzonego krzepnięcia u chorych z PNW (w wyniku małopłytkowości i zaburzonej syntezy osoczowych czynników krzepnięcia krwi) przy jednoczesnym występowaniu masywnych żylaków przełyku, czy też rozwiniętego krążenia obocznego.

Małopłytkowość po transfuzji preparatów krwiopochodnych może być wynikiem masywnych przetoczeń. Mała liczba płytek wynikająca z uzupełnienia wyłącznie erytrocytów, przy jednoczesnym niedoborze osoczowych czynników krzepnięcia,

doprowadza do rozwoju koagulopatii, co pogłębia trombocytopenię i zwiększa zapotrzebowanie na preparaty krwiopochodne [73].

Plamica poprzetoczeniowa (*ang. post transfusion purpura*, PTP) jest rzadkim powikłaniem przetaczania preparatów krwiopochodnych, polegającym na destrukcji własnych i przetoczonych płytek w wyniku reakcji immunologicznej [74]. Powikłanie to może pojawić się po 4 -14 dniach od transfuzji krwi pełnej, KKCz, KKP oraz osocza [74,75].

1.5.4. Pozaustrojowe leczenie nerkozastępcze

Konieczność stosowania pozaustrojowego leczenia nerkozastępczego (*ang. renal replacement therapy*, RRT) w postaci hemodializy lub hemodiafiltracji wiąże się z ryzykiem obniżenia liczby trombocytów w wyniku ich zwiększonej aktywacji i agregacji na filtrach dializacyjnych. Skutkuje to zwiększonym ryzykiem krwawienia i powikłań zakrzepowozatorowych [76].

Pooperacyjna ostra niewydolność nerek może wystąpić nawet u 50% biorców wątroby. AKI wymagająca leczenia nerkozastępczego występuje u 15% pacjentów po TxW i jest czynnikiem pogarszającym przeżywalność, zarówno przeszczepu jak i biorcy. Do czynników ryzyka AKI po przeszczepieniu wątroby należą: konieczność śródoperacyjnego stosowania wysokich dawek katecholamin (zwłaszcza adrenaliny), duże objętości przetaczanych preparatów krwiopochodnych, hipoalbuminemia, długi czas zimnego niedokrwienia, dysfunkcja wątroby przeszczepionej, choroba nerek przed TxW i stosowanie inhibitorów kalcyneuryny [77].

1.5.5. Problemy naczyniowe w zakresie układu wrotnego

Zaburzenia po transplantacji wątroby w przepływie wrotnym, pod postacią zwężenia lub zakrzepicy żyły wrotnej, mogą prowadzić do rozwoju nadciśnienia w układzie wrotnym, a w konsekwencji do rozwoju bądź nasilenia istniejącego hipersplenizmu. Jako czynniki ryzyka rozwoju tego powikłania wymienia się: średnicę PV <5mm, wiek niemowlęcy, masę ciała pacjenta <10kg, GRWR >4,0, stan po rekanalizacji żyły wrotnej (w tym także żyły krezkowej i śledzionowej) oraz trombofilię wrodzoną [78,79].

W przypadku stwierdzenia zaburzeń przepływu wrotnego w USG doppler u pacjenta po TxW (zwężenia, podejrzenia zagięcia naczynia czy jego zakrzepicy) wskazane jest rozszerzenie diagnostyki obrazowej o badanie angiografii tomografii komputerowej (angio-TK) celem potwierdzenia rozpoznania. Wczesna zakrzepica żyły wrotnej po przeszczepieniu wymaga pilnego leczenia chirurgicznego. W późniejszym okresie od transplantacji wątroby zastosowanie znajdują techniki radiologii interwencyjnej. Metodą terapeutyczną z wyboru w przypadku zwężenia PV jest przezskórna przezwątrobowa angioplastyka, która w niektórych przypadkach wymaga kilkukrotnego powtórzenia [80,81].

1.5.6. Czynność narządu przeszczepionego

Prawidłowy przebieg transplantacji wątroby i niepowikłany okres pooperacyjny są czynnikami niezbędnymi do ustąpienia splenomegalii [82]. Nieprawidłowa czynność narządu przeszczepionego, nawet niezależnie od prawidłowego przepływu wrotnego, jest czynnikiem ryzyka przetrwałego hipersplenizmu i trombocytopenii po przeszczepieniu wątroby [1,83]. Mechanizm tego zjawiska nie jest do końca poznany. W wielu publikacjach autorzy zwracają uwagę na korelację negatywną liczby płytek krwi i maksymalnych wartości aktywności aminotransferaz oraz stężeń bilirubiny obserwowanych po transplantacji [84,85].

Do czynników, mających wpływ na funkcję przeszczepu, należą również choroba podstawowa będąca przyczyną PNW, powikłania naczyniowe oraz żółciowe, zakażenia bakteryjne i wirusowe oraz epizody ostrego odrzucania [79,86,87].

Czynność narządu przeszczepionego, jego funkcja syntetyczna i detoksykacyjna, oceniana jest pośrednio na podstawie wyników badań laboratoryjnych. Panel badań wątrobowych obejmuje:

- aktywność AspAT,
- aktywność AlAT,
- aktywność GGTP,
- czas protrombinowy/INR,
- stężenie bilirubiny,
- stężenie albumin oraz białka całkowitego w surowicy.

2. CELE PRACY

2.1. Cele ogólne pracy

Celem ogólnym pracy jest retrospektywna analiza wpływu przeszczepienia wątroby na wykładniki hipersplenizmu u dzieci z przewlekłą niewydolnością wątroby i nadciśnieniem wrotnym oraz identyfikacja czynników ryzyka przetrwałej małopłytkowości.

2.2. Cele szczegółowe pracy

Główny cel pracy zostanie zrealizowany poprzez uzyskanie odpowiedzi na poniższe pytania:

1. Jak przeszczepienie wątroby wpływa na hipersplenizm obecny przed transplantacją?
2. W jakim czasie po przeszczepieniu wątroby następuje poprawa parametrów hipersplenizmu i czy dotyczy wszystkich jego wykładników?
3. Jakie czynniki związane z okresem przed- i okołooperacyjnym mają wpływ na ewolucję hipersplenizmu po transplantacji wątroby?
4. Czy w oparciu o przeprowadzone badania można wskazać kryteria kwalifikacji pacjentów do wykonania splenektomii podczas operacji przeszczepienia wątroby?
5. Czy w oparciu o przeprowadzone badania można zaproponować specjalny protokół leczenia immunosupresyjnego po transplantacji wątroby u dzieci z hipersplenizmem i według jakich kryteriów?

3. MATERIAŁ

Program przeszczepiania wątroby w Klinice Chirurgii Dziecięcej i Transplantacji Narządów Instytutu "Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka" w Warszawie rozpoczęto 1 marca 1990 roku, rozszerzając go o transplantacje od fragmentów wątroby od żywych dawców rodzinnych od 1999 roku. Analizowany materiał obejmuje lata 2000-2017. W okresie tym wykonano przeszczepienie wątroby u 678 dzieci. W tej grupie zidentyfikowano 174 dzieci z małopłytkowością w chwili przeszczepienia.

Kryteria włączenia do badania stanowiły:

- cechy ciężkiego hipersplenizmu w badaniach laboratoryjnych i obrazowych:
 - małopłytkowość równa lub poniżej 75 tysięcy/mm³,
 - splenomegalia (>95. percentyla dla wieku),
- przewlekła niewydolność wątroby jako wskazanie do transplantacji,
- założony czas obserwacji – minimum 5 lat od przeszczepienia.

Kryteria wykluczenia z badania:

- ostra niewydolność wątroby jako wskazanie do przeszczepienia
- przeszczepienie wątroby z powodu choroby onkologicznej
- retransplantacja w okresie krótszym niż 5 lat po pierwotnym przeszczepieniu wątroby
- splenektomia w okresie okołoperacyjnym przeszczepienia wątroby
- zabiegi embolizacji śledziony przed transplantacją wątroby

Ostatecznie po zastosowaniu w/w kryteriów do badania włączono 69 pacjentów.

4. METODYKA

Dane dotyczące badanej populacji 69 pacjentów zostały zebrane na podstawie analizy historii chorób, protokołów pobrania i przeszczepienia wątroby oraz opisów operacji przeszczepienia wątroby, kart obserwacji pooperacyjnej, kart kontroli ambulatoryjnej oraz Ustawowych Rejestrów Transplantacyjnych Ministerstwa Zdrowia.

Analizie retrospektywnej poddano dane dotyczące cech nasilenia hipersplenizmu, parametry demograficzne pacjentów, przebieg choroby podstawowej i procesu leczenia w okresie wczesnym i odległym po przeszczepieniu oraz stanu przeszczepu.

4.1. WPŁYW PRZESZCZEPIENIA WĄTROBY NA CECHY HIPERSPLENIZMU

Celem oceny wpływu przeszczepienia wątroby na hipersplenizm, występujący przed transplantacją, zbadano wykładniki morfologiczne krwi, tj. liczbę płytek krwi (w tys./mm³) i leukocytów we krwi (w tys./mm³) oraz wielkość śledziony (w milimetrach) ocenioną w osi długiej w badaniu ultrasonograficznym przed transplantacją. Oceniając wielkość śledziony posłużono się normami opracowanymi przez Rosenberga i Waeltiego, przyjmując jako dolną wartość graniczną powiększenie śledziony powyżej 95. percentyla dla wieku.

Prawidłowa liczba krwinek białych we krwi u dziecka wynosi między 4 a 10 tys./mm³ [88]. Leukopenię w okresie przed przeszczepieniem zdefiniowano jako liczbę WBC poniżej 4tys./mm³. Ze względu na wiele czynników, w tym infekcyjnych, mogących wpływać na wielkość zmiennej, zdecydowano się zaliczyć ją do zmiennych kategoryalnych, niekoniecznych do rozpoznania hipersplenizmu na potrzeby powyższego badania

Ze względu na zmianę stosunku odżywienia i odmienny rozwój psychofizyczny pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby po przeszczepieniu, zaproponowano wprowadzenie współczynnika obliczanego jako stosunek długości śledziony w milimetrach do wzrostu pacjenta w centymetrach [mm/cm]. Roboczo nazwano współczynnik SSHR – *ang. spleen size to height ratio*.

Prawidłową wartość SSHR w zakresie między 5 a 95. percentylem dla zdrowej populacji obliczono dzieląc wartości prawidłowe w w/w zakresie długości śledziony wg Waeltiego dla wieku 12 lat (mediana wieku badanej grupy pacjentów) do wzrostu

wg siatek centylowych. Uzyskano zakres normy dla tego przedziału 0,6-0,7 [mm/cm]. Celem weryfikacji policzono w ten sam sposób SSHR dla wieku 8 i 14 lat, otrzymując identyczny wynik. Wzór umożliwiający obliczenie SSHR przedstawiono poniżej.

$$SSHR = \frac{\text{długość śledziona [mm]}}{\text{wzrost [cm]}}$$

Liczbę płytek krwi oznaczono w okresie przed przeszczepieniem wątroby oraz w okresie okołoperacyjnym po 1, 2 oraz 4 tygodniu po TxW oraz w obserwacji odległej po roku, trzech i pięciu latach od przeszczepienia wątroby. Poprawę liczby trombocytów, zdefiniowano jako zmniejszenie stopnia trombocytonii o co najmniej jeden stopień w klasyfikacji CTCAE.

Ze względu na możliwy wpływ zabiegu transplantacji, powikłań infekcyjnych, immunologicznych i chirurgicznych po przeszczepieniu na liczbę leukocytów we krwi, nie uwzględniono tej zmiennej w badaniu we wczesnym okresie okołoperacyjnym. Zmienną tą badano w obserwacji odległej po roku, trzech i pięciu latach od transplantacji.

Nie spodziewając się zmian wielkości śledziona w okresie bezpośrednio po zabiegu, oznaczano długość śledziona oraz wyliczano współczynnik SSHR wyłącznie w obserwacji odległej po roku, trzech i pięciu latach od przeszczepienia wątroby.

Analizowaną grupę 69 pacjentów podzielono zgodnie z klasyfikacją CTCAE w zależności od liczby płytek krwi w okresie przed przeszczepieniem wątroby pacjentów na grupy:

- grupa A – z trombocytonią 2 stopnia ($>50-75$ tys./mm³),
- grupa B – z trombocytonią 3 stopnia ($\geq 25-50$ tys./mm³),
- grupa C - z trombocytonią 4 stopnia (<25 tys./mm³).

Ze względu na małą reprezentatywność grupy z PLT <25 tys./mm³ (3 dzieci), zdecydowano o włączeniu tych pacjentów do grupy B. W związku z powyższym do grupy A zakwalifikowano 38 dzieci (55,1%), a do grupy B 31 pacjentów (44,9%). Dla każdej grupy

oceniono wartość minimalną, maksymalną, medianę oraz rozstęp kwartyłowy, który określa zróżnicowanie badanej cechy statystycznej w próbie.

Dodatkowo materiał poddano analizie z podziałem na grupy w zależności od proponowanego współczynnika SSHR:

- grupa 1 – SSHR $>0,7$ i $<1,1$ mm/cm – 22 pacjentów
- grupa 2 – SSHR 1,1-1,4 mm/cm – 27 pacjentów
- grupa 3 – SSHR $\geq 1,4$ mm/cm – 20 pacjentów

4.2. ZMIENNE WPLYWAJĄCE NA EWOLUCJĘ HIPERSPLENIZMU

Poszukując zmiennych mających wpływ na ustępowanie bądź przetrwanie hipersplenizmu po transplantacji wątroby oraz czas, w jakim do ewentualnego ustępowania hipersplenizmu dochodzi, przeanalizowano dodatkowe dane z okresu przed przeszczepieniem wątroby, z okresu okołoperacyjnego oraz z okresu obserwacji odległej.

4.2.1 Okres przed przeszczepieniem wątroby

W badaniu jako czynniki, mające potencjalny wpływ na przebieg leczenia po przeszczepieniu, uwzględniono dane demograficzne, rodzaj choroby podstawowej, stopień nasilenia nadciśnienia wrotnego oraz dobór przeszczepu.

4.2.1.1. Dane demograficzne

W analizie uwzględniono płeć, wiek, masę ciała w kilogramach i wzrost w centymetrach jako potencjalnie istotne zmienne dla badania. Parametry fizyczne pacjentów uznano za ważne dla badania, ze względu na możliwe występowanie zaburzeń stanu odżywienia w wyniku schyłkowej niewydolności wątroby i następczy wzrost w/w parametrów po przeszczepieniu. Ponadto wzrost uwzględniono w wyliczeniu proponowanego w badaniu współczynnika SSHR.

4.2.1.2. Rodzaj choroby podstawowej będącej wskazaniem do transplantacji wątroby

Pacjentów poddanych analizie podzielono w zależności od rozpoznania pierwotnego na 5 grup:

1. Choroby genetyczne i metaboliczne
2. Choroby cholestatyczne i wrodzone wady dróg żółciowych
3. Zakażenia wirusowe
4. Choroby autoimmunologiczne
5. Inne

Przeanalizowano wpływ choroby podstawowej i jej leczenia na występujący przed TxW hipersplenizm i jego ewolucję w czasie po przeszczepieniu.

4.2.1.3 Nasilenie nadciśnienia wrotnego

O stopniu nasileniu nadciśnienia w układzie wrotnym świadczy występowanie żylaków przełyku, wodobrzusza oraz HRS i HPS. Krwawienie z przewodu pokarmowego jest skrajnym objawem PHT. Zmienne te potraktowano jako zmienne kateryczne.

Wobec powszechności występowania żylaków przełyku w grupie badanej (82,6% pacjentów), przeanalizowano konieczność interwencji tj. zabiegów opaskowania (EVL) lub sklerotyzacji, uznając to jako możliwy czynnik ryzyka przetrwałego hipersplenizmu po przeszczepieniu wątroby.

4.2.1.4. Zgodność dawcy i biorcy w układzie grup głównych ABO oraz wynik próby krzyżowej

Oceniono zgodność dawcy i biorcy w układzie grup głównych ABO. W przypadku przeszczepień identycznych i kompatybilnych w układzie ABO zaliczono je do transplantacji zgodnych. Przeszczepienia nieidentyczne i niekompatybilne zakwalifikowano do transplantacji niezgodnych. Zweryfikowano wynik próby krzyżowej między dawcą a biorcą.

4.2.2. Operacja przeszczepienia wątroby i okres okołoperacyjny

Okres okołoperacyjny określono jako czas od momentu zabiegu transplantacji wątroby do 4 tygodnia od przeszczepienia. Poszukując zmiennych mających wpływ na ustępowanie hipersplenizmu oraz potencjalnych czynników wpływających na liczbę płytek we wczesnym okresie po TxW przeanalizowano:

- przetoczenia preparatów krwiopochodnych, tj. koncentratu krwinek czerwonych i płytkowych w okresie operacji i w okresie 3 dni po operacji TxW (dane podano w ml oraz w ml/kg masy ciała)
- stosunek masy przeszczepu do masy biorcy (GRWR)
- konieczność pozaustrojowego RRT przez ponad 2 doby w okresie pooperacyjnym
- zaburzenia hemodynamiki przepływu w żyłę wrotną lub w żyłach wątrobowych w okresie pooperacyjnym jako zmienne wpływające na PHT (oceniane w badaniu w USG doppler) oraz konieczność przeprowadzenia interwencji wewnątrznaczyniowych lub chirurgicznych,
- leczenie immunosupresyjne bezpośrednio po TxW, w tym w szczególności podawanie mykofenolanu mofetilu, basiliximabu, ATG oraz GKS (jako immunosupresji podstawowej), zmiany w okresie do 30 dni po TxW
- stosowanie leków mogących indukować trombocytopenię w okresie pooperacyjnym: gancyklowir, trimetoprim+sulfametoksazol, inne
- wystąpienie ostrego odrzucania w okresie pooperacyjnym i sposób leczenia

4.2.3. Okres odległej obserwacji po przeszczepieniu wątroby

Dane z okresu odległej obserwacji dotyczące czynności przeszczepu, przepływu wrotnego oraz stosowanej immunosupresji przeanalizowano w następujących przedziałach czasowych:

- 1 rok
- 3 lata
- 5 lat po TxW

4.2.3.1. Czynność przeszczepu

Funkcję przeszczepu oceniono wg kryteriów oceny odległej czynności z Ustawowych Rejestrów Transplantacyjnych. Na podstawie badań laboratoryjnych, takich jak aktywność AspAT, AlAT, GGTP, stężenie bilirubiny, czynność wątroby przeszczepionej określono jako :

- a) bardzo dobra – bilirubina <1mg/dl, aminotransferazy <60 IU
- b) dobra – bilirubina 1-1,99mg/dl, aminotransferazy <100 IU
- c) zadowalająca – bilirubina 2-3mg/dl, aminotransferazy <150 IU
- d) zła – bilirubina >3mg/dl, aminotransferazy >150 IU
- e) niewydolność narządu/ kwalifikacja do re-TxW

4.2.3.2 Przepływ wrotny

Przepływ wrotny oceniano w badaniu USG doppler. Badano wpływ występowania zaburzeń przepływu wrotnego, związanych ze zwężeniem w miejscu zespolenia lub zakrzepicą naczyń na hipersplenizm. Przeanalizowano, czy ze względu na utrzymywanie się cech hipersplenizmu po TxW wystąpiła konieczność przeprowadzenia interwencji pod postacią przezskórnej angioplastyki lub re-zespolen naczyńiowych żyły wrotnej.

4.2.3.3. Immunosupresja

Określono stosowane w wyżej wymienionych przedziałach czasowych leczenie immunosupresyjne i przyczyny zmian poza protokołem leczenia. Przeanalizowano liczbę epizodów ostrego odrzucania w obserwacji odległej i ich sposób leczenia.

4.2.3.4. Powikłania odległe

Oceniono występowanie powikłań odległych :

- powikłania żółciowe
- powikłania hematologiczne wpływające na liczbę płytek krwi i leukocytów
- przewlekłe zakażenia wirusowe

4.3. KRYTERIA KWALIFIKACJI DO JEDNOCZASOWEJ SPLENEKTOMII PODCZAS TxW

Przeprowadzono analizę statystyczną zmiennych z okresu przedoperacyjnego celem identyfikacji czynników ryzyka przetrwałej trombocytopenii po przeszczepieniu wątroby u pacjentów z hipersplenizmem. Zbadano ich znaczenie w odniesieniu do całej populacji, a także przy zastosowaniu podziału na grupy ze względu na ilość trombocytów przed przeszczepieniem i wielkość współczynnika SSHR.

4.4. PROTOKÓŁ IMMUNOSUPRESJI DLA PACJENTÓW Z HIPERSPLENIZMEM

Zweryfikowano wpływ standardowo stosowanej immunosupresji we wczesnym okresie okołoperacyjnym na liczbę płytek krwi. Określono częstość modyfikacji leczenia immunosupresyjnego ze względu na trombocytopenię lub leukopenię w tym okresie, a także w obserwacji odległej.

5. ANALIZA STATYSTYCZNA

Zebrany materiał został scharakteryzowany przy pomocy standardowych statystyk opisowych, tj. średnich i odchyłeń standardowych oraz median i kwartyli dla zmiennych ciągłych, a także licznosci i odsetków dla zmiennych jakościowych. Do porównania zmiennych jakościowych zastosowany został test Chi-kwadrat i dokładny test Fishera. Normalność rozkładu zmiennych ciągłych zweryfikowano testem Shapiro-Wilka. W przypadku porównań zmiennych ciągłych niezależnych wykorzystano test Manna-Whitneya. W celu porównania wielu zmiennych ciągłych zależnych wykorzystano test Friedmana, a następnie przeprowadzono dodatkowe porównania parami przy pomocy testów post-hoc z poprawką Bonferroniego. Do oceny korelacji pomiędzy zmiennymi ciągłymi zastosowano test korelacji Spearmana.

Dla wszystkich analiz z istotną statystycznie przyjęto wartość $p < 0,05$.

Analizę przeprowadzono przy użyciu pakietu Statistica 13.3 PL (Statsoft Polska, Kraków, Polska). Wykresy wykonano przy użyciu oprogramowania DATAtab: Online Statistics Calculator (DATAtab e.U. Graz, Austria).

ZGODA KOMISJI BIOETYCZNEJ

Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie.

6. WYNIKI

6.1. CHARAKTERYSTYKA GRUPY BADANEJ

6.1.1 Dane demograficzne

Wśród 69 pacjentów włączonych do badania było 29 dziewczynek (42%) i 40 chłopców (58%). Zakres wieku pacjentów z przewlekłą niewydolnością wątroby i hipersplenizmem, przeszczepionych w latach 2000-2017, wynosił od 4 miesięcy do 19,5 lat (mediana 12 lat). Masa ciała dzieci przed operacją wynosiła od 5,5 do 99,2 kg (mediana 34,6 kg). Wzrost pacjentów przed transplantacją wynosił od 48 do 185 cm (mediana 146 cm). Po naniesieniu na siatki centylowe mediana masy ciała dzieci znajdowała się w przedziale między 10. a 25. percentyla, a wzrostu około 25. percentyla. Dane przedstawia Tabela 10.

Płeć, n (%)	Żeńska	29 (42%)
	Męska	40 (58%)
Wiek biorcy (lata)	średnia $\pm$ SD	9.9 $\pm$ 6.5
	zakres	0.3 – 19.5
	mediana (Q1 – Q3)	12 (2.1 – 16)
Masa ciała biorcy (kg)	średnia $\pm$ SD	34.5 $\pm$ 23.0
	zakres	5.5 – 99.2
	mediana (Q1 – Q3)	34.6 (12 – 51.8)
Wzrost biorcy (cm)	średnia $\pm$ SD	127.8 $\pm$ 40.1
	zakres	48 - 185
	mediana (Q1 – Q3)	146 (83 – 161.5)

Tabela 10. Charakterystyka grupy badanej (n=69).

6.1.2. Wskazania do przeszczepienia wątroby

Najczęstszym wskazaniem do przeszczepienia wątroby w badanej grupie były choroby cholestatyczne, z których dominującym rozpoznaniem była wrodzona niedrożność dróg żółciowych (81,3% pacjentów w grupie cholestatycznej). Drugą, co do częstości, przyczyną cholestazu było włóknienie wątroby z torbielowatością nerek (15,6% tej grupy). Postępująca

rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobową (*ang progressive familial intrahepatic cholestasis*, PFIC) występowała u 3,1% badanych w tej grupie.

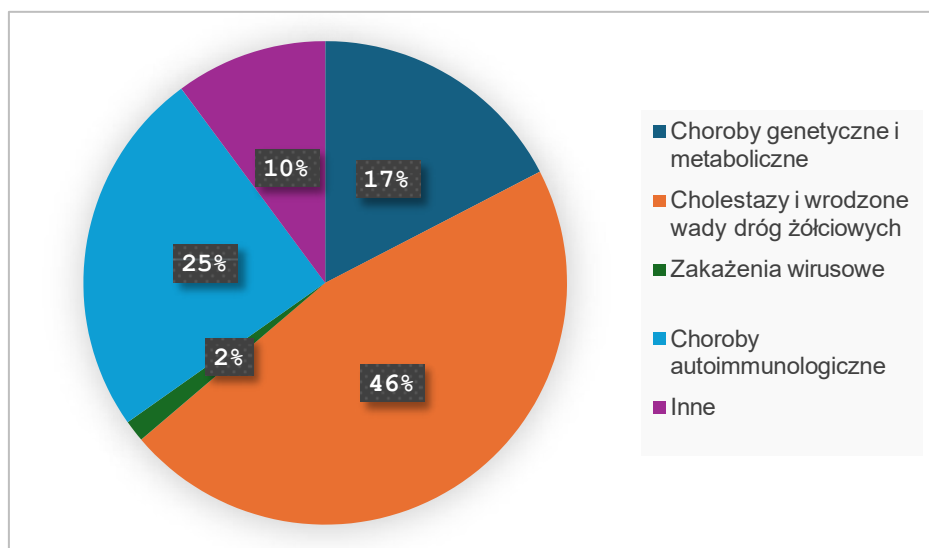
Spośród chorób metabolicznych przeważało rozpoznanie mukowiscydozy (41,7% tej grupy) oraz niedobór alfa1-antytrypsyny (33,3%). W pozostałych przypadkach przyczyną PNW był niedobór dehydrogenazy 3-hydroksyacilo-koenzymu A długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (LCHAD, 8,3%), cytopatia mitochondrialna (8,3%) oraz tyrozinemia (8,3%).

Diagnoza AIH stanowiła w grupie chorób autoimmunologicznych najczęstsze wskazanie do TxW (13 pacjentów, 88,2%), z czego 4 pacjentów miało rozpoznane AIH z PSC. Zespół nakładania PSC/CU występował u 2 z 17 pacjentów z tej grupy.

U jednego pacjenta wskazaniem do transplantacji wątroby było współistnienie przewlekłego zakażenia HBV oraz HCV. U dwójki dzieci z NDŻ wirusowe zapalenie wątroby było rozpoznaniem towarzyszącym (w jednym przypadku WZW B, a w drugim zarówno WZW B jak i C). Ponadto WZW C było chorobą współistniejącą u jednego pacjenta z PSC/CU (WZW C). Wszystkie przypadki zakażeń wirusowych dotyczą dzieci urodzonych przed 1994 rokiem, kiedy wprowadzono obowiązkowe szczepienia przeciwko WZW B u noworodków.

Pozostałych siedmioro pacjentów włączono do grupy „inne rozpoznania”: NASH (2 pacjentów), uszkodzenie wątroby w wyniku długotrwałego żywienia parenteralnego (3 pacjentów), stłuszczenie/włóknienie idiopatyczne (1 pacjent) oraz nieznana etiologia przewlekłej niewydolności wątroby (1 pacjent).

Przyczyny niewydolności wątroby będące wskazaniem do przeszczepienia wątroby w badanej grupie przedstawiono na Rycinie 9.



Rycina.9. Rodzaj choroby podstawowej będącej wskazaniem do TxW.

6.1.3. Cechy hipersplenizmu

6.1.3.1. Wykładniki morfologiczne hipersplenizmu

Liczba płytek krwi u pacjentów przed transplantacją wątroby wynosiła od 15 do 74 tys./mm³ (mediana 52 tys./mm³). W tabeli 11 przedstawiono liczbę płytek krwi u pacjentów zgodnie z podziałem na grupy.

	min. (tys./mm ³)	max. (tys./mm ³)	mediana (tys./mm ³)
Grupa A	50,7	74	60
Grupa B	15	49	40

Tabela 11. Liczba płytek u pacjentów z hipersplenizmem przed TxW.

Liczba krwinek białych u pacjentów przed przeszczepieniem wynosiła od 1,1 do 13,6 tys./mm³ (mediana 3,2 tys./mm³). Leukopenię w okresie przed przeszczepieniem, zgodnie z definicją, stwierdzono u 44 pacjentów (63,8%). Leukocytoza obecna była u trojga dzieci (4,3%).

6.1.3.2. Wielkość śledziony

Wielkość śledziony, oceniona w osi długiej w badaniu ultrasonograficznym, wynosiła od 65 do 250 mm (mediana 165 mm). W percentylach dla wieku u wszystkich pacjentów zgodnie z kryteriami włączenia stanowiło to powyżej 95. percentyla dla wieku. Współczynnik SSHR wynosił od 0,81 do 4,17 mm/cm (mediana 1,25 mm/cm). Wielkość śledziony w poszczególnych grupach zgodnie z podziałem na grupy według wartości SSHR przedstawia Tabela 12.

	Min. (mm)	Max. (mm)	Mediana (mm)
Grupa 1	65	200	165
Grupa 2	78	220	160
Grupa 3	100	250	182,5

Tabela 12. Wielkość śledziony u pacjentów z hipersplenizmem przed TxW

6.1.4. Stopień nasilenia nadciśnienia wrotnego

Żylaki przełyku

Obecność żylaków przełyku stwierdzono u 57 dzieci (82,6%), w tym u 23 badanych (33,3%) wystąpiły epizody krwawienia z przewodu pokarmowego. Zabiegi sklerotyzacji lub opaskowania endoskopowego wykonano u 31 pacjentów (44,9%). Wśród tej grupy 1-3 zabiegów wykonano u 18 dzieci, 4-6 u 10 dzieci, a 7 i więcej procedur u 3 dzieci.

Wodobrzusze, HRS i HPS

Występowanie wodobrzusza, zespołu wątrobowo-nerkowego oraz wątrobowo-płucnego świadczą o ciężkości PHT. Wodobrzusze wymagające leczenia diuretycznego stwierdzono u 23 pacjentów (33,3%). HRS rozpoznano u jednego dziecka (1,4%), a HPS u 7 pacjentów (10,4%). Ponadto u jednego badanego wystąpił objaw „caput medusae”. Ze względu na małą reprezentatywność występowania HRS w grupie badanej odstąpiono od analizy statystycznej wpływu tej cechy na hipersplenizm.

6.1.5. Przeszczepienie wątroby

U 45 spośród 69 dzieci (65,2%) wykonano transplantację wątroby od dawcy zmarłego, w tym jedno przeszczepienie narządu po redukcji, a u 24 pacjentów (34,8%) przeszczepienie fragmentu wątroby od dawcy żywego. Przeszczepienia zgodne w układzie ABO stanowiły 95,7% przypadków (66 procedur), w trzech przypadkach wykonano transplantacje niezgodne grupowo (4,3%). X-match u 56 pacjentów był ujemny (81,2%), u 5 dodatni (7,2%) a w 8 przypadkach (11,6 %) brak danych nt. wyniku badania. Ze względu na rutynowe pomiary masy przeszczepu tylko w przypadkach LDLT oraz przy redukcji narządu, wyliczenie GRWR było możliwe jedynie u 25 biorców. Zakres GRWR mieścił się między 1,13 a 5,14% (mediana 2,74%).

6.1.6. Okres okołoperacyjny

Przetoczenia KKCz w 1-3. dobie pooperacyjnej

Transfuzji koncentratu krwinek czerwonych w dniu zabiegu i kolejnych trzech dobach wymagało 94,2% badanych. Objętość przetaczanego KKCz wynosiła od 0 do 5820 ml, z medianą równą 700ml. Objętość przetoczonej KKCz w stosunku do masy ciała mieściła się w zakresie od 0 do 257ml/kg masy ciała pacjenta, z medianą równą 31 ml/kg.

Przetoczenia KKP w 1-3. dobie pooperacyjnej

Koncentrat krwinek płytkowych (KKP) w analogicznym okresie był podany u 21,7% pacjentów. Zakres przetaczanej objętości wynosił od 0 do 750ml. Średnia objętości przetoczonego KKP wynosiła 57,6 ml, a średni stosunku objętości KKP do masy ciała pacjenta 1,9 ml/kg.

Leczenie nerkozastępcze ponad 2 doby po TxW

Pozaustrojowe leczenie nerkozastępcze pod postacią ciągłej żyłno-żyłnej hemodiafiltracji powyżej 48 godzin po przeszczepieniu wątroby było konieczne u 7 dzieci z grupy badanej (10,1%).

Immunosupresja

Pierwotny schemat leczenia immunosupresyjnego obejmuje jeden z inhibitorów kalcyneuryny (TAC lub cyklosporynę -CsA) wraz z glikokortykosteroidem i/lub MMF lub azatiopryną (AZA). W tabeli 13 zebrano wszystkie schematy jakie były stosowane w grupie badanej bezpośrednio po przeszczepieniu.

SCHEMAT	Ilość pacjentów (n, %)
TAC+GKS	16 (23,2%)
TAC+MMF	23 (33,3%)
TAC+MMF+GKS	16 (23,2%)
CsA+GKS	12 (17,4%)
CsA+AZA+GKS	2 (2,9%)

Tabela 13. Schematy pierwotnej immunosupresji zastosowane w grupie badanej (n=69).

Basiliximab w indukcji użyto w trzech przypadkach (4,3%). Steroidy w podstawowym schemacie immunosupresji zastosowano u 78,3% pacjentów. MMF był stosowany u 43 (62,3%) badanych. U 39 dzieci zastosowano MMF bezpośrednio po przeszczepieniu, u 4 dzieci był dołączony podczas hospitalizacji - u dwojga celem redukcji immunosupresji przy cechach dysfunkcji nerek, u jednego pacjenta z przyczyn onkologicznych, a u ostatniego z powodu ostrego odrzucania. U dwojga badanych odstawiono lek z powodu utrzymującej się leukopenii lub trombocytopenii, a u jednego czasowo odstawiono go ze względu na małą liczbę płytek krwi. Jedno dziecko miało zmieniony schemat z odstawieniem MMF z powodu ostrego odrzucania (*ang. acute rejection, AR*). U żadnego z pacjentów nie podano globuliny antytymocytarnej w okresie okołoperacyjnym.

Immunosupresja w okresie okołoperacyjnym wymagała modyfikacji u 24 dzieci (34,7%). W 2 przypadkach wykonano 2 zmiany schematu leczenia, a w jednym przypadku wykonano 3 modyfikacje. Małopłytkowość była powodem zmian immunosupresji u 5 dzieci.

Najczęstsze powody zmiany immunosupresji (n=28 zdarzeń):

- małopłytkowość :
 - całkowite odstawienie MMF - 1
 - czasowe odstawienie MMF - 1
 - dołączenie czasowe GKS - 1
 - zmiana immunosupresji - 2
- leukopenia - 3
- ostre odrzucanie - 10
- dysfunkcja przeszczepionej wątroby (hipertransaminazemia, bez AR w biopsji) - 3
- dysfunkcja nerek - 3
- cukrzyca - 1
- podłoże autoimmunologiczne choroby wątroby - 2
- inne - 2.

U jednego z pacjentów wskazaniem do czasowego dołączenia GKS było współwystępowanie trombocytopenii i leukopenii. Jedno dziecko miało zmienioną immunosupresję ze względu na wywiad onkologiczny. U jednego z pacjentów konieczna była

zamiana takrolimusu na cyklosporynę ze względu na brak dostępności leku w kraju zamieszkania pacjenta.

W dalszym okresie obserwacji małopłytkowość była przyczyną 3 modyfikacji immunosupresji - w 1 roku po TxW z powodu trombocytopenii 2 stopnia u dwójki pacjentów dokonano modyfikacji (odstawiono MMF lub AZA), a w 5 roku po transplantacji u jednego pacjenta z powodu małopłytkowości 1 stopnia odstawiono MMF.

Trombocytopenia była przyczyną zmiany leczenia immunosupresyjnego w badanym okresie łącznie w 8 przypadkach (11,6%).

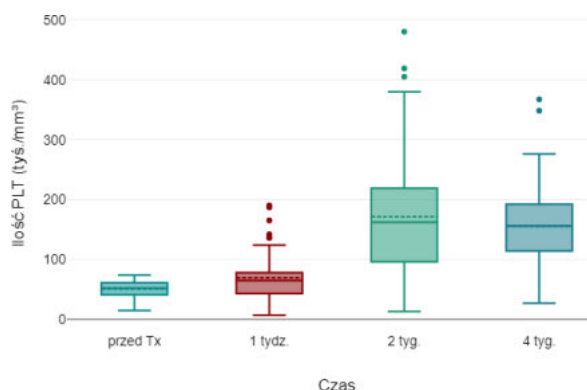
6.2. WPŁYW PRZESZCZEPIENIA WĄTROBY NA CECHY HIPERSPLENIZMU

Przeszczepienie wątroby w grupie badanej dzieci z jej przewlekłą niewydolnością i nadciśnieniem wrotnym w sposób istotny wpłynęło na wszystkie cechy hipersplenizmu, tj. małopłytkowość, leukopenię oraz splenomegalię, powodując zmniejszenie jego nasilenia lub jego ustąpienie.

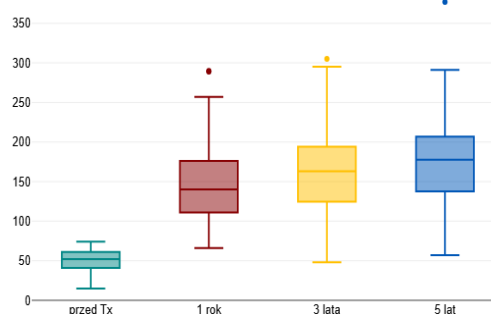
6.2.1. Trombocytopenia

W grupie badanej zaobserwowano istotny statystycznie wzrost liczby płytek krwi w pierwszych 4 tygodniach po TxW ($p < 0,001$). Mediana ilości płytek w drugim tygodniu wynosiła 162 tys./mm³ wobec mediany sprzed przeszczepienia równej 52. W tym okresie również stwierdzono duży rozstęp kwartyłowy i odchylenie standardowe powyżej 100 tys./mm³. Liczbę płytek w okresie okołoperacyjnym przedstawia Rycina 10.

Poprawę liczby trombocytów, definiowaną jako zmniejszenie stopnia trombocytopenii o co najmniej jeden stopień w klasyfikacji CTCAE, stwierdzono w obserwacji odległej u 98,6% pacjentów rok po przeszczepieniu, 98,6% trzy lata po transplantacji oraz u wszystkich dzieci pięć lat po zabiegu. Prawidłową liczbę trombocytów rok, 3 lata i 5 lat po przeszczepieniu stwierdzono odpowiednio u 46,4%, 55,9% oraz 69,6% badanych. Zmiany w liczbie trombocytów w tym okresie i rozkład danych przedstawia Rycina 11.



Rycina 10. Liczba płytek krwi w okresie okołoperacyjnym.



Rycina 11. Liczba płytek krwi w okresie obserwacji odległej.

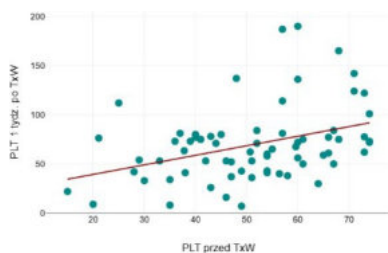
W tabeli 14 przedstawiono liczbę płytek krwi we wszystkich badanych okresach, wartość średniej i mediany, kwartyle, rozstęp kwartylowy oraz odchylenie standardowe.

	przed Tx	1 tydz.	2 tyg.	4 tyg.	1 rok	3 lata	5 lat
Średnia	50,99	69,4	171,38	155,6	145,33	160,87	177,83
Mediana	52	65	162	156	140	163	177,5
SD	14,57	37,78	101,07	63,58	50,25	56,87	64,57
Minimum	15	7	13	27	66	48	57
Maximum	74	190	480	367	290	305	377
1. kwartył	41	43	96	114	111	124,5	137,5
3. kwartył	61	78	219	192	176	194	206,75
Rozstęp kwartylowy	20	35	123	78	65	69,5	69,25
średnia ± SD	50,99 ±14,57	69,4 ±37,78	171,38 ±101,07	155,6 ±63,58	145,33 ±50,25	160,87 ±56,87	177,83 ±64,57

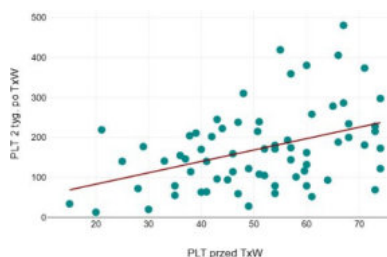
Tabela 14. Liczba płytek krwi w tys./mm³ w badanej populacji.

Przeprowadzono analizę statystyczną między uzyskanymi wynikami w okresie okołoperacyjnym. Wykazano istotny statystycznie wzrost liczby płytek krwi w 2 i 4 tygodniu po przeszczepieniu z $p < 0,001$ w stosunku do wartości obserwowanych przed zabiegiem i tydzień po transplantacji wątroby. Wartości przedstawiono w tabeli 15. Stwierdzono umiarkowaną siłę korelacji PLT przed przeszczepieniem do liczby płytek krwi po TxW w teście Spearmana dla wczesnego okresu pooperacyjnego w 1, 2 i 4 tygodniu po przeszczepieniu. Graficznie wyniki prezentują Ryciny 12 a, b i c.

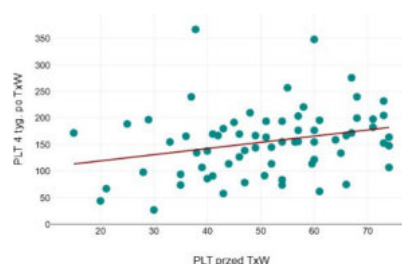
a. 1 tydzień po TxW
($r = 0,35$; $p = 0,003$)



b. 2 tygodnie po TxW
($r=0,39$; $p < 0,001$)



c. 4 tygodnie po TxW
($r = 0,29$; $p = 0,017$)



Ryciny 12.a-c. Korelacja liczby płytek krwi przed przeszczepieniem do liczby płytek krwi obserwowanej w okresie okołoperacyjnym.

Porównując wartości PLT w okresie obserwacji odległej stwierdzono istotny statystycznie wzrost liczby płytek rok, trzy i 5 lat po transplantacji w stosunku do okresu przed TxW z $p < 0,001$. Różnice wartości PLT między poszczególnymi okresami obserwacji odległej nie uzyskały istotności statystycznej. W Tabeli 16 przedstawiono poziom istotności statystycznej obserwowanych zmian liczby płytek krwi.

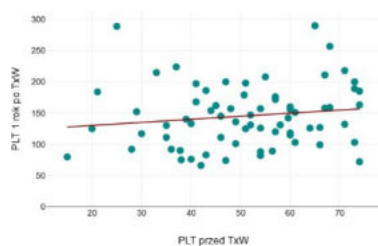
	Przed TxW	1 tydz	2 tydz	4 tydz
przed Tx	X	0,286	<0,001	<0,001
1 tydz.	0,286	X	<0,001	<0,001
2 tyg.	<0,001	<0,001	X	0,828
4 tyg.	<0,001	<0,001	0,828	X

Tabela 15. Analiza statystyczna zmian PLT w okresie okołoperacyjnym (p-value).

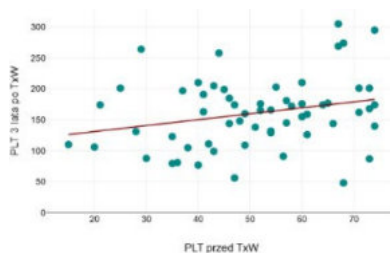
	Przed TxW	1 rok	3 lata	5 lat
przed Tx	X	<0,001	<0,001	<0,001
1 rok	<0,001	X	0,094	0,006
3 lata	<0,001	0,094	X	0,277
5 lat	<0,001	0,006	0,227	X

Tabela 16. Analiza statystyczna zmian PLT w okresie obserwacji odległej (p-value).

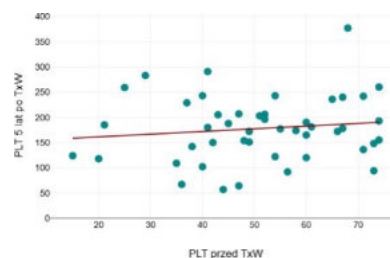
W teście Spearmana stwierdzono słabą korelację pomiędzy PLT przed przeszczepieniem a liczbą płytek w obserwacji odległej po TxW. Wyniki przedstawiają Ryciny 13 a, b i c.



a. 1 rok po TxW
($r = 0,18$; $p = 0,130$)



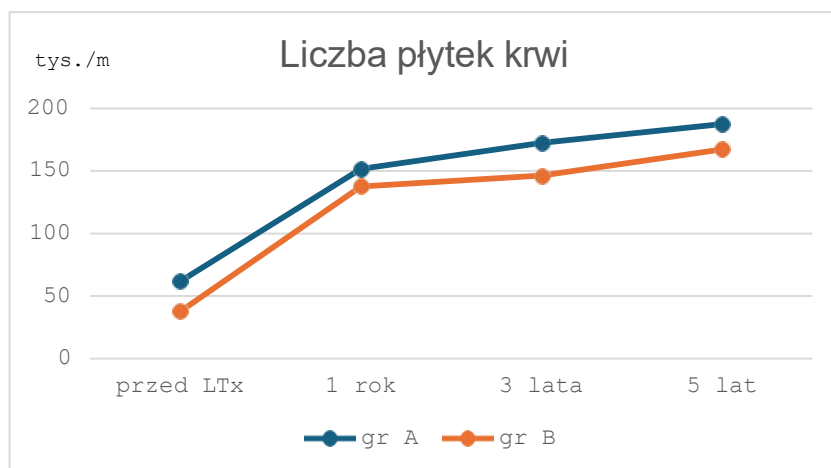
b. 3 lata po TxW
($n = 59$); ($r = 0,24$; $p = 0,065$)



c. 5 lat po TxW
($n = 46$); ($r = 0,10$; $p = 0,490$)

Ryciny 13.a-c. Korelacja liczby płytek krwi przed przeszczepieniem do liczby płytek krwi obserwowanej w okresie odległej obserwacji .

Po zastosowaniu podziału na grupy w zależności od liczby płytek krwi przed TxW na grupę A z liczbą trombocytów $>50-75 \text{ tys./mm}^3$) oraz grupę B – z trombocytopenią $<50 \text{ tys./mm}^3$ zaobserwowano większe wartości liczby płytek krwi w każdym z okresów obserwacji dla grupy A oraz szybszą normalizację liczby trombocytów w stosunku do grupy B. Dane przedstawia Rycina 14.



Rycina 14. Liczba płytek krwi w okresie obserwacji odległej z zastosowaniem podziału na grupy.

W grupie B po roku od transplantacji stwierdzono poprawę małopłytkowości do stopnia 1 u 48,4% badanych oraz prawidłową liczbę płytek u 41,9% pacjentów. W trzecim roku po przeszczepieniu w tej grupie PLT między $75-100 \text{ tys./mm}^3$ miało 53,6% dzieci pozostających w obserwacji, a u 42,9% wyniki były w powyżej 150 tys./mm^3 .

Wyniki dla grupy A były nieznacznie lepsze z normalizacją PLT po roku od transplantacji u 50% i osiągnięciem 1 stopnia trombocytopenii u 47,4%. Po trzech latach te wartości odpowiednio wynosiły 67,7% oraz 29%, a po 5 latach 75% i 25%. Do 5 roku od przeszczepienia z obserwacji odległej utracono 14 dzieci z grupy A (36,8%) oraz 9 dzieci z grupy B (29%), co było najczęściej związane z osiągnięciem przez pacjentów pełnoletności.

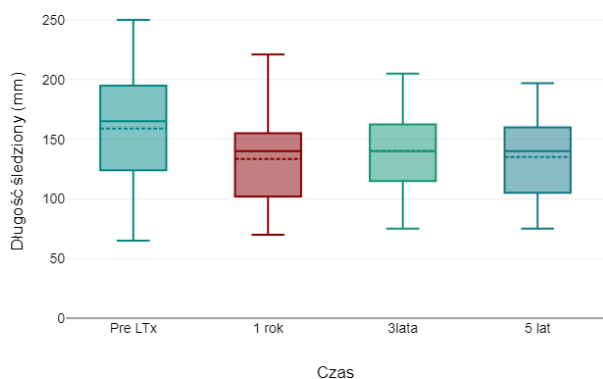
6.2.2. Splenomegalia

Wszyscy pacjenci zakwalifikowani do badania mieli rozpoznaną zgodnie z kryteriami badania splenomegalię. Średnia długość śledziony przed przeszczepieniem wynosiła 158,96 mm, a mediana 165 mm. Zaobserwowano stopniowe zmniejszanie się długości śledziony w okresie obserwacji. Wyniki przedstawia Tabela 17.

	Przed TxW	1 rok	3 lata	5 lat
Średnia	158,96	133,38	140,31	135,11
Mediana	165	140	140	140
SD	46,4	34,08	35,35	34,58
Minimum	65	70	75	75
Maximum	250	221	205	197
1. kwartyl	124	102	115	105
3. kwartyl	195	155	162,5	160
Rozstęp kwartyłowy	71	53	47,5	55
Średnia ± Std.	158,96 ± 46,4	133,38 ± 34,08	140,31 ± 35,35	135,11 ± 34,58

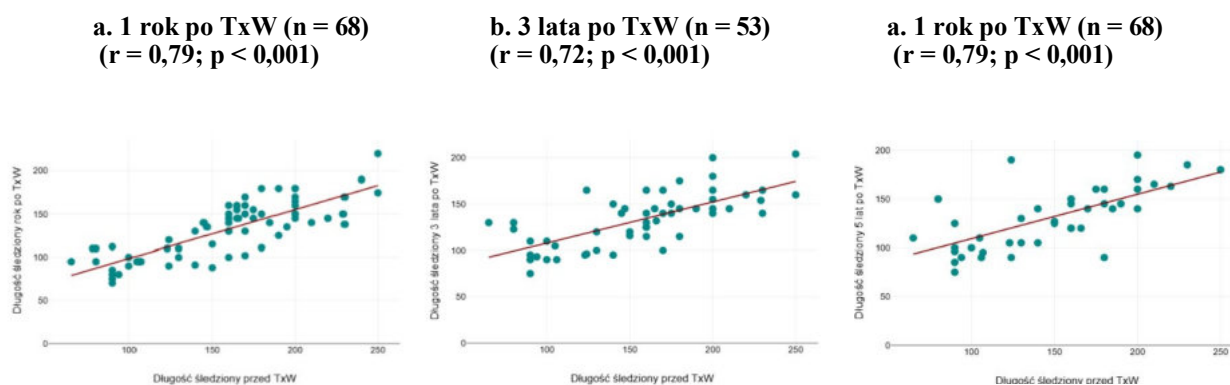
Tabela 17. Zmiany wielkości (długości śledziony) w okresie obserwacji odległej.

Wyniki przedstawione w Tabeli 17 graficznie przedstawia Rycina 15. Porównując wyniki sprzed przeszczepienia do tych obserwowanych w pierwszym, trzecim i piątym roku po TxW wykazano istotne statystycznie zmniejszenie długości śledziony z $p < 0.001$.



Rycina 15. Długość śledziony w mm w badanej populacji w okresie obserwacji odległej.

W analizie statystycznej wykazano silną korelację wielkości śledziony przed przeszczepieniem i obserwowanej po przeszczepieniu długości tego narządu (test korelacji Spearmana). Ryciny 16 a, b i c prezentują wyżej wymienioną zależność.



Ryciny 16. a-c. Korelacja między długością śledziony przed TxW a długością tego narządu obserwowaną w okresie odległym po przeszczepieniu.

Ze względu na zależność wielkości śledziony od wieku i wzrostu dziecka w populacji ogólnej, celem eliminacji potencjalnego wpływu zaburzeń stanu odżywienia i rozwoju fizycznego przed przeszczepieniem, wyliczono zaproponowany współczynnik SSHR . Wartości uzyskane przedstawia Tabela 18 i Rycina 17.

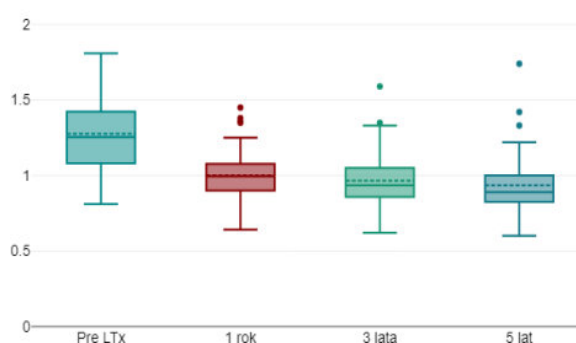
	Przed TxW	1 rok	3 lata	5 lat
Średnia	1,28	1	0,97	0,93
Mediana	1,25	1	0,94	0,89
SD	0,26	0,16	0,17	0,2
Minimum	0,81	0,64	0,62	0,6
Maximum	2,22	1,45	1,59	1,74
1. kwartyl	1,08	0,9	0,86	0,83
3. kwartyl	1,42	1,08	1,05	1
Rozstęp kwartylowy	0,34	0,18	0,19	0,18
Średnia $\pm$ SD	1,28 $\pm$ 0,26	1 $\pm$ 0,16	0,97 $\pm$ 0,17	0,93 $\pm$ 0,2

Tabela 18. Zmiany współczynnika SSHR w okresie obserwacji.

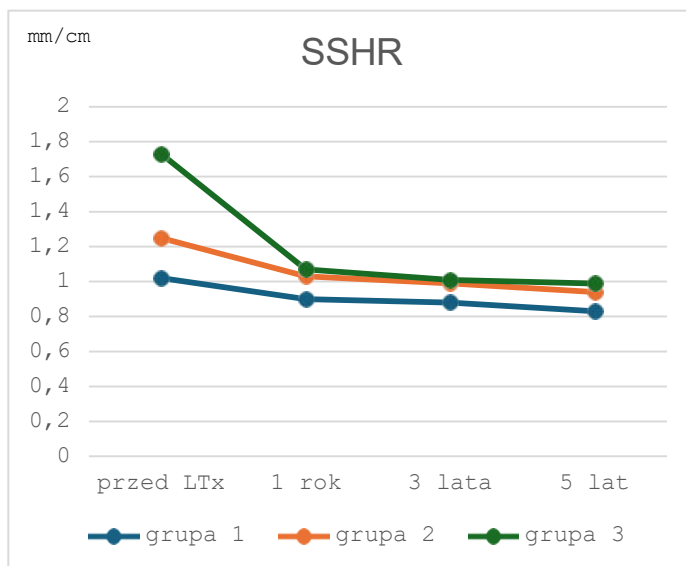
Jak można zaobserwować SSHR po przeszczepieniu ulega systematycznemu zmniejszeniu wraz z czasem, który minął od przeszczepienia. 5 lat od TxW mediana wartości SSHR wynosiła 0,89 mm/cm, co nadal jest wartością powyżej zakresu normy (0,6-0,7 mm/cm).

Wartości współczynnika SSHR obserwowane w pierwszym, trzecim i 5 roku po TxW były istotnie statystycznie mniejsze w stosunku do wartości przed transplantacją z $p < 0.001$. Porównując między sobą wyniki z dalszego okresu obserwacji nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie.

Po zastosowaniu podziału na grupy wg wielkości współczynnika SSHR tj. grupa 1 – SSHR $>0,7$ i $<1,1$ mm/cm, grupa 2 – SSHR 1,1-1,4 mm/cm oraz grupa 3 – SSHR $\geq 1,4$ mm/cm, stwierdzono systematyczne zmniejszenie się współczynnika we wszystkich grupach podczas okresu obserwacji 5-letniej. Największy spadek wartości współczynnika SSHR nastąpił w 1 roku po przeszczepieniu wątroby. Wartość wskaźnika w grupie 1 osiągnęła wartość 0,83 mm/cm po 5 latach, w grupie 2 - 0,94 mm/cm, a w grupie 3 - 0,99 mm/cm. Zmiany wartości współczynnika SSHR w trakcie okresu obserwacji z zastosowaniem podziału na grupy prezentuje Rycina 18. Wykazano umiarkowaną zależność wartości współczynnika SSHR od wielkości tego współczynnika przed przeszczepieniem. Graficznie test korelacji Spearmana dla tego parametru prezentują Ryciny 19 a, b i c.

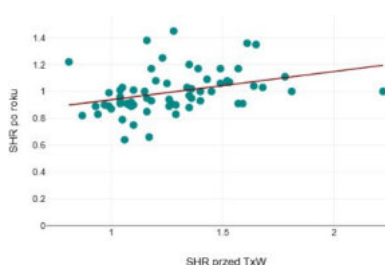


Rycina 17. Współczynnik SSHR w badanej populacji.

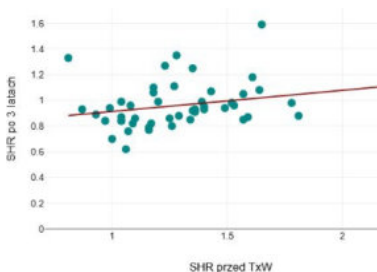


Rycina 18. Zmiany wartości współczynnika SSHR w obserwacji odległej po zastosowaniu podziału na grupy.

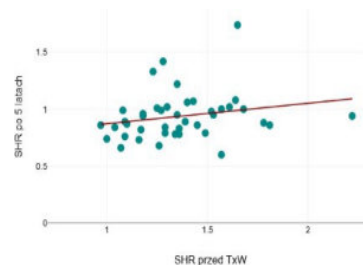
a. 1 rok po TxW (n = 64)
($r = 0,49$; $p < 0,001$)



b. 3 lata po TxW (n = 49)
($r = 0,39$; $p = 0,005$)



c. 5 lat po TxW (n = 41)
($r = 0,31$; $p = 0,046$)



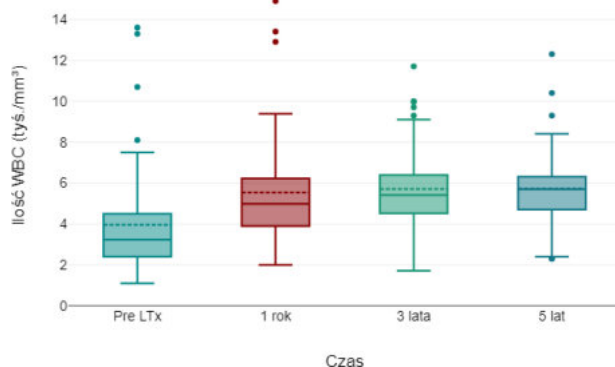
Ryciny 19. a-c. Korelacja pomiędzy wartością współczynnika SSHR przed TxW i jego wartością w okresie obserwacji odległej.

6.2.3. Leukopenia

Leukopenię przed przeszczepieniem stwierdzono u 44 pacjentów (63,8%). Liczba leukocytów przed przeszczepieniem wynosiła średnio 3,96 tys./mm³, z medianą 3,24 tys./mm³. Po przeszczepieniu zaobserwowano wzrost średniej liczby krwinek białych, z największym wzrostem po 1 roku od TxW. Uzyskane wyniki przedstawia Tabela 19. Rozkład danych dotyczących leukocytozy prezentuje Rycina 20.

	Przed TxW	1 rok	3 lata	5 lat
Średnia	3,96	5,53	5,71	5,74
Mediana	3,24	4,99	5,42	5,7
SD	2,39	2,43	1,94	2,02
Minimum	1,1	2	1,72	2,3
Maximum	13,6	14,9	11,7	12,3
1. kwartyl	2,4	3,9	4,52	4,71
3. kwartyl	4,5	6,23	6,4	6,31
Rozstęp kwartyłowy	2,1	2,33	1,88	1,6
Średnia ± SD.	3,96 ± 2,39	5,53 ± 2,43	5,71 ± 1,94	5,74 ± 2,02

Tabela 19. Liczba krwinek białych w populacji badanej.



Rycina 20. Liczba krwinek białych w badanej populacji.

W analizie statystycznej danych, w teście porównywania par, stwierdzono istotny statystycznie wzrost wartości w 1, 3 i 5 roku po przeszczepieniu w stosunku do okresu sprzed TxW. Uzyskano istotność statystyczną na poziomie $p < 0,001$.

6.3. CZYNNIKI WPLYWAJĄCE NA USTĘPOWANIE HIPERSPLENIZMU

6.3.1. Wczesny okres pooperacyjny

W pierwszym tygodniu po zabiegu przeszczepienia wątroby poprawę, definiowaną jako zmniejszenie stopnia małopłytkowości o co najmniej jeden stopień wg klasyfikacji CTCAE, stwierdzono u 46,4% dzieci. Wśród analizowanych parametrów czynnikami ryzyka braku poprawy PLT w 1 tygodniu po TxW była liczba płytek krwi przed przeszczepieniem wątroby w zakresie 50 -75 tys./mm³ z $p = 0,025$ oraz pozaustrojowe leczenie nerkozastępcze (RRT) powyżej 48 godzin z $p = 0,009$. Czynniki ryzyka braku poprawy małopłytkowości w pierwszym tygodniu po TxW przedstawiono w Tabeli 20.

Czynniki ryzyka		Poprawa (n=32)	Brak poprawy (n=37)	p-value
Z okresu przedoperacyjnego	Płeć, n (%):			0,787
	męska	18 (55 %)	22 (51,7 %)	
	żeńską	14 (45 %)	15 (48,3 %)	
	Wiek; lata, mediana (Q1-Q3)	10,7 (1,7 – 16)	12,2 (5,7 – 16)	0,862
	Masa ciała; kg, mediana (Q1 – Q3)	32,2 (10,5 – 53)	35,6 (13 – 48)	0,779
	Wzrost; cm, mediana (Q1 – Q3)	147,5 (77,5 – 163)	146,5 (90,5 – 160,2)	0,924
	Rozpoznanie, n (%)			0,861
	1	5 (15,6 %)	7 (18,9 %)	
	2	15 (46,9 %)	17 (45,9 %)	
	3	0 (0,0 %)	1 (2,7 %)	
	4	9 (28,1%)	8 (21,6 %)	
	5	3 (9,4 %)	4 (10,8 %)	
	Biorca, n (%)			0,343
	DD	19 (59,4 %)	26 (70,3 %)	
	LDLT	13 (40,6 %)	11 (29,7 %)	
	PLT przed Tx; tys./cm ³ , mediana (Q1-Q3)	45,5 (39,5 – 60,0)	54 (47,0 – 61,0)	0,210
	PLT przed Tx			0,025
	50-75	13 (40,6 %)	25 (67,6 %)	
	< 50	19 (59,4 %)	12 (32,4 %)	
Z okresu okołoperacyjnego	SSHR , mediana (Q1 – Q3)	1,32 (1,07 – 1,48)	1,21 (1,08 – 1,38)	0,360
	Wodobrzusze, n (%)	11 (35,5 %)	12 (32,4 %)	0,791
	HPS, n (%)	2 (6,4 %)	5 (13,5 %)	0,294
	Żyłaki przełyku, n (%)	27 (84,4 %)	30 (81,1 %)	0,719
	Krwawienia z żyłaków, n (%)	12 (37,5 %)	11 (29,7 %)	0,495
	Endoskopowe leczenie żyłaków, n (%)	15 (46,9 %)	16 (43,2 %)	0,7
	KKCz	31 (97,9 %)	34 (91,9 %)	0,364
	KKP	8 (25 %)	7 (18,9 %)	0,541
	RRT >48h	0 (0,0 %)	7 (18,9 %)	0,009
	MMF	18 (56,2 %)	25 (67,6 %)	0,333
	GKS	23 (71,9 %)	31 (83,8 %)	0,231
	Gancyklowir	22 (68,7 %)	32 (86,5 %)	0,075
	Trimetoprim+sulfametoksazol	24 (75 %)	29 (78,4 %)	0,740
	Powikłania żółciowe	6 (18,7%)	7 (18,9%)	1,0
	Powikłania naczyniowe	3 (9,4%)	7 (18,9%)	0,32

Tabela 20. Czynniki ryzyka braku poprawy małopłytkowości w pierwszym tygodniu po TxW.

W drugim tygodniu po transplantacji u większości badanych zaobserwowano poprawę PLT. Prawidłową liczbę płytek krwi stwierdzono u 53,6% pacjentów. W grupie dzieci, u których nie wystąpił wzrost PLT powyżej 150 tys./mm³, zauważono istotnie niższą liczbę płytek przed transplantacją (p=0,01). Zidentyfikowano jako czynniki ryzyka

braku normalizacji PLT w drugim tygodniu po TxW: liczbę płytek krwi <50 tys./mm³ przed TxW, leczenie nerkozastępcze powyżej 48 godzin (p=0,003) oraz stosowanie glikokortykosteroidów w immunosupresji (p=0,021). Czynniki ryzyka braku normalizacji PLT w drugim tygodniu po transplantacji wątroby zaprezentowano w Tabeli 21.

Czynniki ryzyka		Normalizacja PLT (n=37)	Brak normalizacji PLT (n=32)	p-value
Z okresu przedoperacyjnego	Płeć, n (%): męska żeńską	21 (56,8 %) 16 (43,2 %)	19 (59,4 %) 13 (40,6 %)	0,826
	Wiek; lata, mediana (Q1-Q3)	11,5 (3,0 – 15,4)	12,2 (1,7 – 16,5)	0,768
	Masa ciała; kg, mediana (Q1 – Q3)	37,5 (13,0 – 48,0)	28,9 (11,0 – 59,2)	0,962
	Wzrost; cm, mediana (Q1 – Q3)	148,0 (94,5 – 161,5)	135,5 (80 – 162,5)	0,680
	Rozpoznanie, n (%) 1 2 3 4 5	7 (19,9 %) 17 (45,9 %) 0 (0,0 %) 10 (27,0%) 3 (8,1 %)	5 (15,6 %) 15 (46,9 %) 1 (3,1 %) 7 (21,9 %) 4 (12,5 %)	0,777
	Biorca, n (%) DD LDLT	23 (62,2 %) 14 (37,8 %)	22 (68,7 %) 10 (31,3 %)	0,567
	PLT przed Tx; tys./cm³, mediana (Q1-Q3)	56,4 (46 – 67)	46,5 (36 – 57,5)	0,010
	PLT przed Tx 50-75 < 50	25 (67,6 %) 12 (32,4 %)	13 (40,6 %) 19 (59,4 %)	0,025
	SSHR , mediana (Q1 – Q3)	1,27 (1,08 – 1,41)	1,22 (1,06 – 1,44)	0,666
	Wodobrzusze, n (%)	13 (35,1 %)	10 (32,3 %)	0,803
	HPS, n (%)	4 (10,8 %)	3 (9,7 %)	1,0
	Żylaki przełyku, n (%)	32 (86,5 %)	25 (78,1 %)	0,361
	Krwawienia z żyłaków, n (%)	13 (35,1 %)	10 (31,2 %)	0,733
	Endoskopowe leczenie żyłaków, n (%)	20 (54,0 %)	11 (34,4 %)	0,101
Z okresu okołoperacyjnego	KKCz	36 (97,3 %)	29 (90,6 %)	0,330
	KKP	6 (16,2 %)	9 (28,1 %)	0,232
	RRT > 48 h	0 (0,0 %)	7 (21,9 %)	0,003
	MMF	25 (67,6 %)	18 (56,2 %)	0,333
	GKS	25 (67,6 %)	29 (90,6 %)	0,021
	Gancyklowir	29 (78,4 %)	25 (78,1 %)	0,980
	Trimetoprim+sulfametoksazol	31 (83,8 %)	22 (68,7 %)	0,140
	Powikłania żółciowe	5 (13,5%)	8 (25,0%)	0,224
	Powikłania naczyniowe	6 (16,2%)	4 (12,5%)	0,742

Tabela 21. Czynniki ryzyka braku normalizacji PLT w drugim tygodniu po transplantacji wątroby.

Pod koniec okresu okołoperacyjnego po transplantacji wątroby prawidłową liczbę płytek krwi stwierdzono u 58% badanych. Wśród pacjentów, u których doszło do normalizacji PLT w 4 tygodniu po przeszczepieniu, mediana liczby płytek krwi przed transplantacją była istotnie wyższa ($p=0,042$). Różnica między grupą A i B była niemalże istotna statystycznie z $p=0,051$. Nie zidentyfikowano innych istotnych zmiennych mających wpływ na PLT w tym okresie. Analizę czynników ryzyka przetrwałej małopłytkowości przedstawiono w Tabeli 22.

Czynniki ryzyka		Normalizacja PLT (n=40)	Brak normalizacji PLT (n=29)	p-value
okresu przedoperacyjnego	Płeć, n (%): męska żeńską	23 (57,5 %) 17 (42,5 %)	17 (58,6 %) 12 (41,4 %)	0,926
	Wiek; lata, mediana (Q1-Q3)	10,1 (2,6 – 15,5)	13,5 (1,4 – 16,2)	0,566
	Masa ciała; kg, mediana (Q1 – Q3)	29 (12,5 – 45,7)	42,0 (10,6 – 59,5)	0,273
	Wzrost; cm, mediana (Q1 – Q3)	145,0 (98,0 – 161,5)	152,0 (80,0 – 163,0)	0,729
	Rozpoznanie, n (%)			0,583
	1	8 (20,0 %)	4 (13,8 %)	
	2	20 (50,0 %)	12 (41,4 %)	
	3	1 (2,5 %)	0 (0,0 %)	
	4	8 (20,0 %)	9 (31,0 %)	
	5	3 (7,5 %)	4 (13,8 %)	
	Biorca, n (%)			0,285
	DD	24 (60,0 %)	21 (72,4 %)	
	LDLT	16 (40,0 %)	8 (27,6 %)	
	PLT przed Tx; tys./cm³, mediana (Q1-Q3)	56,7 (44 – 66,5)	47,0 (39,0 – 54,0)	0,042
	PLT przed Tx			0,051
	50-75	26 (65,0 %)	12 (41,4 %)	
	< 50	14 (35,0 %)	17 (58,6 %)	
	SSHR , mediana (Q1 – Q3)	1,28 (1,07 – 1,44)	1,18 (1,09 – 1,39)	0,563
	Wodobrzusze, n (%)	14 (35,0 %)	9 (32,1 %)	0,806
	HPS, n (%)	4 (10,0 %)	3 (10,7 %)	1,0
Z okresu okołoperacyjnego	Żylaki przelyku, n (%)	34 (85,0 %)	23 (79,3 %)	0,538
	Krwawienia z żyłaków, n (%)	14 (35,0 %)	9 (31,0 %)	0,730
	Endoskopowe leczenie żyłaków, n (%)	19 (47,5 %)	12 (41,4 %)	0,614
	KKCz	37 (92,5 %)	28 (96,5 %)	0,634
	KKP	9 (22,5 %)	6 (20,7 %)	0,857
	RRT >48h	2 (5,0 %)	5 (17,2 %)	0,122
	MMF	26 (65,0 %)	17 (58,6 %)	0,589
	GKS	30 (75,0 %)	24 (82,8 %)	0,441

	Gancyklowir	31 (77,5 %)	23 (79,3 %)	0,857
	Trimetoprim+sulfametoksazol	29 (72,5 %)	24 (82,8 %)	0,319
	Powikłania żółciowe	7 (17,5%)	6 (20,7 %)	0,738
	Powikłania naczyniowe	4 (10%)	6 (20,7%)	0,302

Tabela 22. Czynniki ryzyka braku normalizacji PLT w czwartym tygodniu po transplantacji wątroby.

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w PLT we wczesnym okresie pooperacyjnym, między pacjentami z występującym przed transplantacją wodobrzuszem, HPS, żylakami przełyku, w tym także wymagających zabiegów endoskopowych, oraz krwawieniami z przewodu pokarmowego, w porównaniu do pacjentów bez tych obciążeń.

Stosowanie w tym okresie MMF nie wpływało negatywnie na liczbę trombocytów, zarówno po 1, 2 i 4 tygodniach od przeszczepienia. Ponadto średnia liczba płytek krwi dla tej grupy była większa niż w grupie bez MMF, nie osiągając $p < 0,05$.

6.3.2. Okres obserwacji odległej

W okresie obserwacji odległej nie zidentyfikowano zmiennych, które stanowiłyby stały, istotny statystycznie, samodzielny czynnik ryzyka przetrwałej trombocytopenii.

Po roku od TxW pacjenci z wodobrzuszem przed przeszczepieniem istotnie częściej mieli prawidłową PLT niż dzieci bez tego objawu ($p = 0,012$). Nie stwierdzono tej zależności w trzecim i piątym roku po transplantacji.

W trzecim roku po przeszczepieniu wątroby istotnym statystycznie czynnikiem ryzyka było przeszczepienie od dawcy zmarłego z $p = 0,01$. Nie wykazano tej prawidłowości w pierwszym i 5 roku po przeszczepieniu, co może być związane ze zmniejszaniem się grupy badanej pozostającej w obserwacji.

Jako czynnik prognostyczny przetrwałej trombocytopenii po roku od TxW zidentyfikowano liczbę płytek krwi po 4 tygodniach od transplantacji ($p < 0,001$). W grupie z prawidłową PLT po 4 tygodniu istotnie statystycznie częściej stwierdzano liczbę płytek krwi $> 150 \text{ tys.}/\text{mm}^3$ ($p = 0,003$) po 12 miesiącach od przeszczepienia wątroby. Dane przedstawiono w Tabeli 23.

	Normalizacja PLT (n=31)	Brak normalizacji PLT (n=38)	p-value
PLT po 4 tyg.; tys./cm ³ , mediana (Q1-Q3)	180,0 (153,0 – 204,0)	136,5 (86,0 – 167)	< 0,001
PLT po 4 tyg.			0,003
>150	24 (77,4 %)	16 (42,1 %)	
< 150	7 (22,6 %)	22 (57,9 %)	

Tabela 23. Liczba płytek krwi w 4 tygodniu po TxW a PLT obserwowane po roku od transplantacji.

6.4. Konieczność leczenia z powodu przetrwałego hipersplenizmu w okresie 5 lat od transplantacji

Interwencje z powodu przetrwałego hipersplenizmu można podzielić na związane z zaburzeniami przepływu w układzie wrotnym oraz na związane z małopłytkowością. Zaburzenia hemodynamiczne w PV podczas trwania pięcioletniego okresu obserwacji wystąpiły u 6 dzieci. Małopłytkowość większą niż 1 stopnia, tj. poniżej 75 tys./mm³, niezwiązaną z nieprawidłowym przepływem w układzie wrotnym, na koniec badanego okresu stwierdzono u 3 dzieci.

6.4.1. Zaburzenia hemodynamiczne w przepływie wrotnym

Po roku od TxW w grupie badanej zaobserwowano zaburzenia hemodynamiczne w przepływie wrotnym u 4 pacjentów – u jednego dziecka opisano kręty przebieg PV, a w pozostałych 3 przypadkach zwężenie żyły wrotnej. Zwężenie wymagające przezskórnej angioplastyki (*ang. percutaneous transluminal angioplasty*, PTA) było obecne u 2 dzieci, u jednego z nich po nieudanym PTA wykonano skuteczne rozszerzenie żyły wrotnej metodą hybrydową.

W trzecim roku po przeszczepieniu zaburzenia przepływu wrotnego były stwierdzone u 4 pacjentów w badaniu USG doppler, w tym u jednego dziecka z opisywanym wcześniej krętym przebiegiem PV i u jednego dziecka z utrzymującym się zwężeniem. W tych dwóch przypadkach wiązało się to z trombocytopenią drugiego stopnia w pierwszym roku po przeszczepieniu, z poprawą do stopnia 1 w trzecim roku po przeszczepieniu i normalizacja liczby płytek krwi w obu przypadkach po 5 latach od TxW, bez jakichkolwiek interwencji naczyniowych.

Pozostałe przypadki zaburzeń hemodynamicznych w trzecim roku po transplantacji powstały *de novo* - jeden epizod zakrzepicy żyły wrotnej i jedno zwężenie w sploty wrotnym.

U dziecka z zakrzepicą PV w badanym okresie obserwacji nie były wykonywane żadne interwencje. W późniejszym czasie z powodu 2 epizodów krwawień z przewodu pokarmowego u pacjenta w 11 roku po transplantacji wykonano częściową przezskórną embolizację śledziony.

U ostatniej pacjentki, po początkowej normalizacji liczby płytek w pierwszym roku po przeszczepieniu, w trzecim roku od transplantacji stwierdzono małopłytkowość 3 stopnia, zwężenie spływu wrotnego, nawrót AIH z cechami bloku wewnątrzwątrobowego oraz obecność shuntu porto-cavalnego do żyły nieparzystej powodującego encefalopatię. W związku z powyższym w 4 roku po przeszczepieniu wątroby pacjentka miała wykonaną splenektomię.

Zestawienie przypadków zaburzeń w przepływie wrotnym (PVF, *ang. portal vein flow*) i towarzyszącą im liczbę płytek krwi w danym czasie w grupie badanej przedstawia Tabela 24.

Nr	Stopień małopłytkowości przed TxW	PVF i PLT 1 rok po TxW	PVF i PLT 3 lata po TxW	PVF i PLT 5 lat po TxW	Przeprowadzone interwencje
1	3 st.	Kręty przebieg PV, Małopłytkowość 2 st.	Kręty przebieg PV, Małopłytkowość 1 st.	Kręty przebieg PV, PLT w normie	modyfikacja immunosupresji
2	2 st.	Zwężenie PV, Małopłytkowość 2 st.	Zwężenie PV, Małopłytkowość 1 st.	Zwężenie PV, PLT w normie	brak
3	2 st.	Zwężenie PV, PLT w normie, epizod krwawienia z przewodu pokarmowego	Prawidłowy PVF, PLT w normie	Prawidłowy PVF, PLT w normie	hybrydowe rozszerzanie PV 10 mies. po TxW
4	2 st.	Zwężenie PV, Małopłytkowość 1 st.	Prawidłowy PVF, PLT w normie	Prawidłowy PVF, PLT w normie	PTA 9 mies. Po TxW
5	2st.	Prawidłowy PVF, PLT w normie	Zwężenie PV, Małopłytkowość 3 st.		Splenektomia 4 lata po TxW, reTx
6	2 st.	Prawidłowy PVF, PLT w normie	Zakrzepica PV, małopłytkowość 1 st.	Zakrzepica PV, małopłytkowość 1 st.	po okresie obserwacji

Tabela 24. Przypadki nieprawidłowego PVF z towarzyszącą im liczbą płytek krwi w badanym okresie obserwacji odległej.

6.4.2. Małopłytkowość 2 stopnia na koniec okresu obserwacji.

U trojga dzieci w 5 roku obserwacji liczba płytek krwi nie przekroczyła 75tys./mm³. W jednym przypadku mimo początkowej poprawy stopnia trombocytopenii z grupy 3 na grupę 1 wg CTCAE w 1 i 3 roku po TxW, 5 lat po transplantacji wątroby zaobserwowana zmniejszenie się liczby płytek krwi <75tys./mm³. Nie stwierdzono w tym czasie zaburzeń przepływu wrotnego i dysfunkcji przeszczepu. U tego pacjenta współczynnik SSHR po przeszczepieniu wzrósł z SSHR 1,28 do 1,42 po 5 latach. W dalszej obserwacji przekraczającej okres badany u tego pacjenta 5,5 roku po TxW ze względu na utrzymującą się małopłytkowość wykonano przeznaczeniową częściową embolizację śledziony.

U drugiego pacjenta doszło do poprawy małopłytkowości z trzeciego stopnia na drugi. W okresie obserwacji u tego dziecka wystąpiły 3 epizody odrzucania, 2 w pierwszym roku po transplantacji oraz jeden ciężki w trzecim roku w przebiegu *non-compliance* wymagający podaży ATG i zmiany immunosupresji.

Trzecie dziecko z wyjściowo 3 stopniem trombocytopenii znormalizowało w pierwszym roku liczbę płytek, a następnie w drugim roku po transplantacji stwierdzono nawrót AIH z pogorszeniem funkcji wątroby przeszczepionej, co doprowadziło do ponownego pojawienia się trombocytopenii stopnia 2 w piątym roku obserwacji.

Zestawienie przypadków małopłytkowości stopnia 2 na koniec okresu obserwacji przy prawidłowym PVF przedstawia Tabela 25.

Nr	Stopień małopłytkowości przed TxW	PLT, PVF i funkcja wątroby 1 rok po TxW	PVF i PLT funkcja wątroby 3 lata po TxW	PVF i PLT funkcja wątroby 5 lat po TxW	Uwagi
1	3 st.	PVF prawidłowy, Małopłytkowość 1 st., Funkcja wątroby bdb	PVF prawidłowy, Małopłytkowość 1 st., Funkcja wątroby bdb	PVF prawidłowy, Małopłytkowość 2 st., Funkcja wątroby bdb	Przezkórna częściowa embolizacja śledziony 5,5 roku po TxW
2	3 st.	Prawidłowy PVF, Małopłytkowość 2 st., Funkcja wątroby bdb	Prawidłowy PVF, Małopłytkowość 2 st., Funkcja wątroby bdb	Prawidłowy PVF, Małopłytkowość 2 st., Funkcja wątroby bdb	3 AR, w tym jedno wymagające podaży ATG
3	3 st.	PVF prawidłowy, PLT w normie, Funkcja wątroby bdb	PVF prawidłowy, PLT w normie, Funkcja wątroby zła	PVF prawidłowy, małopłytkowość 2st, Funkcja wątroby zła	Nawrót AIH w 2 roku po TxW

Tabela 25. Zestawienie przypadków małopłytkowości mimo prawidłowego PVF w okresie obserwacji odległej.

6.5. Konieczność modyfikacji immunosupresji po TxW u pacjentów z przetrwałym hipersplenizmem

Utrzymywanie się małopłytkowości powyżej roku od transplantacji wątroby wiąże się z przetrwałym hipersplenizmem. W analizie statystycznej badanej grupy nie stwierdzono wpływu stosowanego przewlekłego schematu immunosupresji na liczbę płytek krwi. W grupie badanej w pierwszym roku po przeszczepieniu z przyczyn hematologicznych modyfikowano immunosupresję u 7 pacjentów. W trzech przypadkach wiązało się to z trombocytopenią. U pacjenta z opisanym wcześniej krętym przebiegiem PV i małopłytkowością 2 stopnia odstawiono MMF. U jednego dziecka odstawiono azatioprynę. Jeden pacjent zareagował na planowe odstawienie GKS 6 miesięcy po przeszczepieniu zmniejszeniem liczby płytek krwi, w związku z czym utrzymano steroidoterapię. Niedokrwistość bez trombocytopenii była powodem odstawienia MMF w trzech przypadkach, w jednym z towarzyszącą jej leukopenią. W jednym przypadku odstawiono TAC z powodu podejrzenia PTLD (*ang. post-transplant lymphoproliferative disorder*, potransplantacyjna choroba limfoproliferacyjna) i leukopenii.

W trzecim roku po transplantacji z przyczyn hematologicznych dokonano jednej modyfikacji leczenia immunosupresyjnego u pacjentki ze zwężeniem w spływie PV i nawrotem AIH - odstawiono z powodu leukopenii azatioprynę. W piątym roku obserwacji nie wystąpił żaden przypadek modyfikacji z powodu mielosupresji.

6.6. Proponowany protokół leczenia immunosupresyjnego po transplantacji wątroby u dzieci z hipersplenizmem.

We wczesnym okresie okołoperacyjnym stosowanie MMF i GKS nie wpływało w sposób istotny statystycznie na obserwowaną liczbę płytek krwi u większości pacjentów. Przypadki możliwego powiązania trombocytopenii lub leukopenii ze stosowaną immunosupresją stanowiły 28,5% zmian leczenia immunosupresyjnego w tym okresie. Modyfikacje te były dostosowane do aktualnego stanu klinicznego dziecka i dotyczyły różnych leków immunosupresyjnych.

W dalszym okresie obserwacji zaledwie w 7 przypadkach po roku od transplantacji dokonywano zmian immunosupresji z powodu zaburzeń hematologicznych pod postacią małopłytkowości (troje pacjentów), leukopenii i niedokrwistości. Zmiany te dotyczyły różnych leków, takich jak MMF, GKS czy azatiopryna. Działania niepożądane stosowanych

farmaceutyków pod postacią efektu mielosupresyjnego wykazują dużą zmienność osobniczą i nie jest możliwe określenie, u której grupy pacjentów może ono wystąpić.

Na podstawie analizy danych badanej grupy nie stwierdzono wskazań do wprowadzenia specjalnego protokołu leczenia immunosupresyjnego u dzieci z hipersplenizmem. Modyfikacje tego leczenia powinny być dostosowywane indywidualnie do stanu klinicznego pacjenta.

6.7. Proponowane kryteria kwalifikacji pacjentów do splenektomii wykonywanej w czasie operacji przeszczepienia wątroby

Na podstawie przeprowadzonej analizy retrospektywnej 69 pacjentów przeszczepionych w latach 2000-2017 nie można jednoznacznie zidentyfikować czynników ryzyka wskazujących na potencjalną korzyść pacjenta z przeprowadzenia jednoczasowej splenektomii w trakcie transplantacji wątroby. W grupie badanej uzyskano zwiększenie liczby płytek krwi do wartości $\geq 75 \text{ tys./mm}^3$ we wczesnym okresie okołoperacyjnym u 84%, po roku u 94,2%, 93,1% i 95,2% badanych po 3 i 5 latach od przeszczepienia.

U trojga dzieci, u których występowała zagrażająca życiu trombocytopenia 4 stopnia wg CTCAE, tj. poniżej 25 tys./mm^3 , stwierdzono zwiększenie liczby płytek krwi powyżej 75 tys./mm^3 po roku od transplantacji, przy braku innych powikłań.

Zaledwie u jednej pacjentki, u której doszło do zwężenia spływu żyły wrotnej oraz do nawrotu AIH powikłanych małopłytkowością 2 stopnia, wykonano splenektomię odroczoną w 4 roku po przeszczepieniu.

Na podstawie powyższych danych można założyć, że przy prawidłowej funkcji narządu przeszczepionego oraz braku powikłań naczyniowych, u dzieci nawet z ciężkim hipersplenizmem dochodzi do znaczącej poprawy małopłytkowości po transplantacji wątroby. Tempo ustępowania hipersplenizmu wydaje się być wolniejsze w grupie pacjentów z PLT poniżej 50 tys./mm^3 . Mając na względzie możliwe powikłania splenektomii, takie jak zakrzepica układu wrotnego, ciężkie zakażenia i powikłania krwotoczne, oraz znaczące wydłużenie operacji przeszczepienia wątroby związanej z dodatkową procedurą, wydaje się, że izolowany hipersplenizm bez dodatkowych czynników ryzyka (znacząca wielkość śledziony, $\text{GRWR} < 1\%$, małopłytkowość $< 50 \text{ tys./mm}^3$) nie stanowi bezwzględnego wskazania do jednoczasowej splenektomii podczas transplantacji wątroby u dzieci..

7. DYSKUSJA

7.1. W jakim stopniu przeszczepienie wątroby wpływa na hipersplenizm obecny przed transplantacją?

Przeszczepienie wątroby przywracając prawidłowy przepływ wrotny wpływa zarówno na wielkość śledziony jak i liczbę płytek krwi u pacjentów z przewlekłą niewydolnością wątroby i hipersplenizmem, prowadząc do zmniejszenia jego nasilenia bądź całkowitego ustąpienia [3,89]. W badanej grupie istotnie statystycznie zmniejszyło się nasilenie obu cech hipersplenizmu. U 89,9% pacjentów po 12 miesiącach od transplantacji PLT wynosiła powyżej 75 tys./mm³, natomiast prawidłową liczbę trombocytów 1 rok, 3 lata i 5 lat po przeszczepieniu stwierdzono odpowiednio u 46,4%, 55,9% oraz 69,6% badanych. Warto zauważyć, że przetrwała małopłytkowość definiowaną jako liczbę płytek krwi poniżej 150 tys./mm³ po 12 miesiącach od transplantacji w zebranych materiale obserwowano u 53,6% badanych po 1 roku i 44% po 3 latach, co pokrywa się częściowo z danymi prezentowanymi przez Sutedja (odpowiednio 54% i 25%) oraz Stanca (57% po roku) [90,91].

W swym badaniu Sutedja stwierdził ciężką trombocytopenię, definiowaną jako <50 tys./mm³ (małopłytkowość 3 stopnia wg CTCAE), u 8,6% pacjentów po roku i u 0% po 3 latach od przeszczepienia. W materiale własnym nie obserwowano ciężkiej trombocytopenii po 1 roku od przeszczepienia, a po 3 latach w wyniku powikłań naczyniowych i dysfunkcji narządu przeszczepionego wystąpiła ona u jednego dziecka (1,7% badanych). Po 5 latach od transplantacji u żadnego z dzieci pozostających w obserwacji nie stwierdzono ciężkiej małopłytkowości.

W piśmiennictwie zauważono, że wielkość śledziony po przeszczepieniu, w przypadku prawidłowej funkcji przeszczepionej wątroby, zmniejsza się i ten trend utrzymuje się do kilku lat po przeszczepieniu [92]. Nawet w przypadku przeszczepień wariantowych, takich jak przeszczepienia heterotopowe, przywrócenie prawidłowego przepływu wrotnego skutkowało normalizacją liczby płytek krwi i zmniejszeniem się wielkości śledziony o 20% [93]. W analizowanym materiale również zaobserwowano stopniowe zmniejszanie się długości tego narządu przez cały okres obserwacji. W innych publikacjach stwierdzano wolniejsze ustępowanie splenomegalii przy jej większym nasileniu przed TxW [90,91,94], co pokrywa się z moimi obserwacjami i wynikami moich badań.

Boyer i wsp. zwracają uwagę na rzadkie występowanie leukopenii wśród pacjentów z marskością wątroby (ok. 5% chorych) przy powszechnym występowaniu splenomegalii,

trombocytopenii i hipersplenizmu [95]. W materiale badanym, wśród wyselekcjonowanej grupy badanych spełniających kryteria ciężkiego hipersplenizmu [2], leukopenię spełniającą kryteria tj. $<2 \text{ tys./mm}^3$ stwierdzono u 4 pacjentów (5,8%), co jest zbieżne z doniesieniami w piśmiennictwie. Z tego powodu, leukopenia nie stanowiła kryterium niezbędnego do włączenia dzieci do analizy. Również ten parametr uległ poprawie po przeszczepieniu wątroby, co jest zgodne z doniesieniami w piśmiennictwie [1].

7.2. W jakim czasie od przeszczepienia wątroby ustępują wykładniki hipersplenizmu i czy poprawa parametrów dotyczy wszystkich wykładników w tym samym stopniu?

Bezpośrednio po przeszczepieniu wątroby zmniejsza się opór przepływu przez wątrobę i dochodzi do normalizacji ciśnienia w układzie wrotnym, jednocześnie występuje zjawisko „poolingu” czyli gromadzenia i sekwestracji płytek krwi w przeszczepionym narządzie, a w konsekwencji zmniejszenia ich liczby we krwi obwodowej [55,96]. Zjawisko trombocytopenii we wczesnym okresie po transplantacji opisywali już w 1992 roku McCaughan i wsp. W swej publikacji zwrócili uwagę, że dotyczy ono prawie wszystkich pacjentów po przeszczepieniu, niezależnie od wyjściowej liczby płytek krwi, ma największe nasilenie około 3-5 doby i ustępuje do 14 dnia po transplantacji [85].

Podjęcie prawidłowej funkcji syntetycznej przez transplantowaną wątrobę skutkuje wzrostem syntezy białek, w tym trombopoetyny (TPO). Największe stężenie TPO obserwowane jest między 4 a 6 dobą po przeszczepieniu. Konsekwencją wzrostu TPO jest zwiększona produkcja płytek krwi i opisywany przez wielu autorów widoczny wzrost ich liczby we krwi między 2 a 3 tygodniem po transplantacji [92,96–98]. Zjawisko to zaobserwowano także w grupie badanej. Duży rozstęp kwartyłowy pod względem liczby płytek krwi stwierdzany w tym okresie związany jest różnym tempem „odbicia” PLT, na które ma wpływ nasilenie cech hipersplenizmu, czynność narządu przeszczepionego oraz czynniki związane z okresem okołoperacyjnym np. zakażenia.

W dostępnym piśmiennictwie nie ma zgody wśród autorów, co do momentu, w którym można zaobserwować zmniejszenie się wymiarów śledziony po przeszczepieniu wątroby. Bolognesi zwraca uwagę na utrzymujące się hiperkinetyczne krążenie wrotne po przeszczepieniu wątroby, co spowalnia ustępowanie splenomegalii [99]. Z tego powodu w badaniu własnym analizowano długość śledziony wyłącznie w okresie obserwacji odległej, odpowiednio 1 rok, 3 i 5 lat po przeszczepieniu.

W swej pracy Hirata oceniał wielkość śledziony poprzez wolumetrię tego narządu w badaniu angio-TK odpowiednio 1-2 oraz 6 miesięcy po TxW oraz rok, 2, 5 i 10 lat po przeszczepieniu wątroby u 140 biorców pediatrycznych. Opisał on zmniejszanie się systematyczne objętości śledziony przez cały okres obserwacji u pacjentów z prawidłowo funkcjonującą wątrobą. Największą redukcję wielkości tego narządu, w tym badaniu, zaobserwowano w 6 miesiącu po transplantacji [83]. W analizowanym materiale stwierdzono również największe zmniejszenie długości śledziony w pierwszym roku po transplantacji i dalszą, stopniową jej redukcję odpowiednio w 3 i 5 roku po przeszczepieniu wątroby.

Borel Rinkes udowodniła, że także w przypadku przeszczepień heterotopowych wątroby dochodzi do normalizacji liczby płytek krwi i leukocytów oraz redukcji splenomegalii o około 20% w przypadku dobrej czynności narządu przeszczepionego w 6 miesiącu od zabiegu. Ponadto zaobserwowała ustąpienie wodobrzusza i zmniejszenie żyłaków przelyku w badanej grupie [93]. Podobny wynik uzyskano w materiale własnym.

Bolognesi i wsp. badając problem splenomegalii w nadciśnieniu wrotnym u pacjentów z marskością wątroby zwrócili uwagę na fakt, że nie ma publikacji, w których stwierdzono zmniejszenie się śledziony po przeszczepieniu wątroby do wielkości prawidłowej dla wieku. W ich opinii splenomegalia ulega zmniejszeniu, ale nie ustępuje całkowicie [100]. To spostrzeżenie potwierdza się w moim badaniu – współczynnik SSHR ulegał zmniejszeniu przez cały okres obserwacji odległej, nie uzyskując jednak wartości w zakresie normy.

7.3. Jakie czynniki związane z okresem przed- i okołoperacyjnym mają wpływ na ewolucję hipersplenizmu po transplantacji wątroby?

Wielu czynnikom przypisywany jest w literaturze wpływ na ewolucję hipersplenizmu po transplantacji wątroby. Trombocytopenia w okresie okołoperacyjnym po przeszczepieniu wątroby może pojawić się u pacjentów z prawidłową liczbą płytek krwi przed TxW. McCaughan i wsp. zidentyfikowali jako czynniki przewidujące największy możliwy spadek liczby płytek krwi po transplantacji wątroby – małą liczbę płytek krwi przed przeszczepieniem, najwyższą aktywność ALAT obserwowaną po transplantacji oraz objętość przetoczonych KKP [85]. W badanym materiale analizowano dzieci z wyjściowo obniżoną liczbą płytek krwi, tj. poniżej 75tys./mm³. Jako czynniki ryzyka trombocytopenii w okresie okołoperacyjnym zidentyfikowano liczbę płytek krwi poniżej 50tys./mm³ przed przeszczepieniem oraz konieczność leczenia nerkozastępczego powyżej 48 godzin.

Objętość przetoczonych preparatów krwiopochodnych, KKCz i KKP, nie miała wpływu na PLT.

Honda i wsp. wykazali w analizie jednoczynnikowej korelację małopłytkowości obserwowanej w drugim tygodniu po LDLT u dzieci w starszym wieku w momencie przeszczepienia, z przedoperacyjną PLT $<100 \text{ tys./mm}^3$, GRWR $<2\%$, wystąpieniem ostrego odrzucania i zakażeniem CMV. Również w analizie wieloczynnikowej przedtransplantacyjna liczba płytek krwi, GRWR oraz AR miały silną korelację z wystąpieniem trombocytopenii w tym okresie [101]. W badaniu własnym wykazano wpływ liczby płytek $<50 \text{ tys./mm}^3$ przed TxW na małopłytkowość w okresie okołoperacyjnym, natomiast nie potwierdzono takiej korelacji z pozostałymi czynnikami. Wpływ na taki wynik, może mieć fakt stosowania w naszym ośrodku profilaktyki uniwersalnej anty-CMV i regularne monitorowanie wirerii we krwi za pomocą oceny liczby kopii CMV DNA badaniem PCR. Wskaźnik GRWR w badaniu własnym był znany wyłącznie w grupie biorców narządów od dawcy żywego, co uniemożliwia pełną ocenę wpływu tego parametru.

Ohira i wsp. stwierdzili pozytywną korelację liczby płytek krwi przed przeszczepieniem do obserwowanej PLT po 4 tygodniach od TxW oraz negatywną korelację między wielkością śledziony (jej objętością w odniesieniu do powierzchni ciała) a PLT po 4 tygodniach [102]. W materiale własnym również potwierdzono wartość prognostyczną liczby płytek krwi w 4 tygodniu po przeszczepieniu na odległe wyniki tego parametru, natomiast nie stwierdzono korelacji długości śledziony ani wskaźnika SSHR z liczbą płytek krwi na koniec okresu okołoperacyjnego.

Dysfunkcja narządu przeszczepionego jest wskazywana w piśmiennictwie jako przyczyna utrzymywania się, bądź wolniejszego ustępowania hipersplenizmu [1] czy też samej splenomegalii [83]. W analizowanej grupie pacjentów w okresie odległym potwierdzono tę obserwację, wykazując istotny wpływ nieprawidłowej czynności przeszczepu na utrzymywanie się cech hipersplenizmu. Zaobserwowano także negatywny wpływ nawrotu choroby podstawowej, powtarzających się epizodów odrzucania narządu oraz występowania zaburzeń hemodynamicznych w układzie wrotnym na hipersplenizm.

Matsuura i wsp. analizowali problem przetrwałej trombocytopenii po przeszczepieniu wątroby, definiowaną jako PLT $<100 \text{ tys./mm}^3$ po roku od transplantacji. Stwierdzili oni, że bardziej narażone na ryzyko małopłytkowości po TxW są starsze dzieci, z niższym GRWR (około 1%), pacjenci z zespołem wątrobowo-płucnym oraz dzieci, u których wystąpiły powikłania żółciowe pod postacią zwężenia i cholestaza [92]. W materiale badanym

nie stwierdzono istotnej korelacji trombocytopenii w okresie odległym z wyżej wymienionymi czynnikami.

W pracy Hondy i wsp. przetrwała małopłytkowość występowała istotnie częściej w grupie pacjentów z liczbą płytek krwi $<100\text{ tys/mm}^3$ przed przeszczepieniem. Ponadto zauważyli oni, że skuteczne leczenie powikłań naczyniowych w zakresie PV prowadzi do normalizacji PLT [101]. Również w grupie badanej stwierdzono zmniejszenie nasilenia małopłytkowości w przypadku wdrożenia skutecznej terapii zaburzeń przepływu w PV.

Chen i wsp. analizowali czynniki związane z przetrwałym hipersplenizmem po 6 miesiącach od LDLT w grupie pacjentów dorosłych z lub bez splenomegalii przed przeszczepieniem. Liczba płytek krwi po miesiącu od TxW była jedynym czynnikiem prognostycznym przetrwałego hipersplenizmu w 6 miesiącu od przeszczepienia wątroby [103]. W analizowanym materiale wykazano korelację między normalizacją PLT w 4 tygodniu po transplantacji a prawidłową wartością tego parametru po 12 miesiącach TxW.

Wielu autorów zwróciło uwagę, że ustępowanie hipersplenizmu jest tym wolniejsze, im większe było jego nasilenie przed przeszczepieniem [91,92,102,103]. Eyraud i wsp. badali PLT, wielkość śledziony oraz wielkość przepływu wrotnego u dorosłych przed TxW i przez okres 12 miesięcy po transplantacji. Zauważyli oni, że mimo szybkiej normalizacji przepływu wrotnego, splenomegalia zmniejsza się stopniowo, aż do 12 miesiąca od przeszczepienia. Czynnikiem wpływającym na liczbę płytek krwi i wielkość śledziony była obecność żylaków przełyku oraz występowanie epizodów krwawienia z żylaków przełyku [55]. W badanym materiale te parametry nie miały istotnego wpływu na obserwowane wykładniki hipersplenizmu.

Nam i wsp. badali częstość występowania splenomegalii u pacjentów dorosłych i pediatrycznych po przeszczepieniu wątroby. Jako czynniki ryzyka splenomegalii potransplantacyjnej zidentyfikowali młodszy wiek biorcy (przeszczepienia pediatryczne), niższą wyjściowo liczbę białych krwinek, NDŻ jako przyczynę przewlekłej niewydolności wątroby oraz cechy nieprawidłowej funkcji przeszczepionego narządu w badaniach laboratoryjnych (hipertransaminazemia i podwyższony INR). Wykazali oni, że wyższy stosunek objętości śledziony w odniesieniu do powierzchni ciała pacjenta (*SV/BSA, ang splenic volume/body surface area*), to jedyny samodzielny czynnik ryzyka splenomegalii [84]. W grupie badanej stwierdzono umiarkowaną korelację między wartością SSHR obserwowaną przed TxW a wartością tego parametru w obserwacji odległej po transplantacji. Młodszy wiek oraz NDŻ jako rozpoznawanie podstawowe nie były związane z wolniejszym

ustępowaniem hipersplenizmu. Dysfunkcja wątroby przeszczepionej w materiale własnym była czynnikiem wpływającym na splenomegalię i małopłytkowość.

McCormick i wsp. badali częstość występowania hipersplenizmu wśród pacjentów z marskością wątroby. Stwierdzili oni, że ciężki hipersplenizm występuje istotnie częściej w grupie pacjentów z mukowiscydozą i autoimmunologicznym zapaleniem wątroby. Ponadto wykazali oni negatywną korelację pomiędzy wielkością śledziony a wiekiem pacjenta, sugerując związek z wczesnym wystąpieniem choroby wątroby[104]. W badanym materiale nie stwierdzono korelacji między wiekiem a wielkością śledziony czy też SSHR. Rozpoznanie podstawowe w oparciu o badanie statystyczne nie miało wpływu na nasilenie hipersplenizmu.

7.4 Czy w oparciu o przeprowadzone badania można wskazać kryteria kwalifikacji pacjentów do splenektomii wykonywanej w czasie operacji przeszczepienia wątroby?

Decyzja o wykonaniu splenektomii u pacjenta z przewlekłą niewydolnością wątroby i hipersplenizmem jest trudna. Jednoczasowa splenektomia z TxW wiąże się z wydłużeniem czasu zabiegu, zwiększoną śródoperacyjną utratą krwi i większą objętością przetoczonych preparatów krwiopochodnych. Ponadto występuje zwiększone ryzyko krwawienia, zakrzepicy i powikłań infekcyjnych, co może skutkować dłuższą hospitalizacją i zwiększoną śmiertelnością [105,106]. Opisywane w piśmiennictwie wskazania do splenektomii obejmują ciężką małopłytkowość, ekstremalne pooperacyjne wodobrzusze, ostre krwawienie wewnątrzbrzuszne, zawał śledziony i mnogie tętniaki tętnicy śledzionowej [107]. Konieczność pooperacyjnego stosowania interferonu w zakażeniu HCV czy azatiopryny w immunosupresji stanowią obecnie wskazania historyczne do usunięcia śledziony [95,106,108].

W swej pracy Golse ocenia wskazania i wyniki jednoczasowej splenektomii podczas transplantacji wątroby. Jako wskazania do usunięcia śledziony wskazuje tętniaki tętnicy śledzionowej, obecność przetok splenorenalnych oraz nasilony hipersplenizm. W grupie pacjentów, u których wykonano splenektomię, czas operacji był dłuższy, częściej występowała konieczność śródoperacyjnych przetoczeń preparatów krwiopochodnych, pooperacyjna zakrzepica żyły wrotnej, powikłania krwotoczne oraz infekcyjne przy porównywalnej przeżywalności w stosunku do grupy bez splenektomii [109]. Ponadto

u kilkorga badanych z powodu śródoperacyjnego uszkodzenia ogona trzustki niezbędne było wykonanie częściowej pankreatektomii.

Zwiększone ryzyko zakrzepicy PV opisywane w wielu publikacjach, jest związane ze zmniejszeniem o ok. 30% przepływu wrotnego przy jednoczesnym szybkim wzroście liczby płytek krwi po splenektomii [110,111]. Katano zwraca uwagę na możliwy wpływ urazu mechanicznego ściany naczynia czy też uszkodzenia urządzeniami koagulacyjnymi podczas tej procedury chirurgicznej [111].

Golse i Siyuan wspominają także o historycznym usuwaniu śledziony przy przeszczepieniach niezgodnych w układzie ABO celem zmniejszenia ryzyka odrzucania [106,109]. Wprowadzenie monoklonalnych przeciwciał antylimfocytarnych oraz plazmaferez jako przygotowania do przeszczepienia w przypadku niezgodności grup głównych wyparło to wskazanie.

Ashmine dowiódł w swym badaniu, że splenektomia nie ma wpływu na powstawanie DSA *de novo* (ang. *donor specific antibodies*, przeciwciała przeciwko dawcy) u biorców nerek. Zauważył, że odległe przeżycia u pacjentów po przeszczepieniu nerki i splenektomii są niższe niż u tych z zachowaną śledzioną. Wyższa śmiertelność w tej grupie pacjentów może być spowodowana deplecją limfocytów B (większe narażenie na zakażenia), nadkrzepliwością i trombocytozą [112]. W literaturze brakuje doniesień odnośnie wpływu splenektomii na powstawanie DSA *de novo* u biorców wątroby. W przypadku planowanej podczas TxW splenektomii biorca powinien otrzymać odpowiedni zestaw szczepień przed umieszczeniem na liście oczekujących na przeszczepienie i adekwatną profilaktykę przeciwzakrzepową po transplantacji.

Xi Lin zwraca uwagę, że jednoczasowa splenektomia wiąże się z wydłużonym czasem operacji i zwiększoną utratą krwi. Wzrost liczby białych krwinek i płytek krwi obserwowany jest już od 7 doby. Warto zauważyć że u pacjentów z zachowaną śledzioną przy prawidłowym PVF wzrost PLT obserwowany jest przez innych autorów oraz w badaniu własnym nieznacznie później, bo około 14 doby, przebiega wolniej i jest mniej nasilony.

Fan i wsp. badali wyniki jednoczasowej splenektomii u chorych poddawanych przeszczepieniu wątroby z powodu raka z komórek wątrobowych (HCC). Wskazaniami do procedury była modulacja przepływu wrotnego, hipersplenizm lub przeszczepienie niekompatybilne w ABO. Splenektomię i wiek biorcy zidentyfikowano jako czynniki ryzyka nawrotu nowotworu. W grupie pacjentów, u których usunięto śledzionę, znamienne wyższa była śmiertelność, krótszy czas przeżycia wolnego od nowotworu i gorsza przeżywalność ogólna niż w grupie z zachowaną śledzioną [113].

W przeciwieństwie do publikacji opisujących korzystny efekt pozostawienia śledziony, Nam i wsp. w swym badaniu stwierdzają, że zachowanie śledziony u pacjentów z hipersplenizmem wiązało się z niższą liczbą płytek krwi i leukocytów, a w obserwacji odległej sprzyjało włóknieniu i utracie narządu przeszczepionego [84].

Poszukując sposobu na poprawę parametrów hematologicznych po operacji transplantacji wątroby u pacjentów z hipersplenizmem, jednocześnie zmniejszając ryzyko ciężkich powikłań infekcyjnych i zakrzepowych, część autorów proponuje przeznaczeniową embolizację bądź zabieg częściowej lub subtotalnej resekcji śledziony. Doświadczenia własne wskazują, że wykonanie embolizacji przed przeszczepieniem powoduje znaczne trudności operacyjne podczas hepatektomii, sprzyja zwiększonej utracie krwi oraz znacznie wydłuża czas operacji, podobnie jak częściowa resekcja śledziony.

Elfeki i wsp. oceniali efekty wykonywania przezskórnej częściowej embolizacji śledziony u pacjentów po transplantacji, zamiast jednoczasowej splenektomii podczas przeszczepienia. Uzyskano poprawę parametrów hematologicznych, zmniejszenie wodobrzusza i częstości krwawień z przewodu pokarmowego. Najcięższymi powikłaniami zabiegu był ropień śledziony, wstrząs septyczny, konieczność splenektomii i zgon. Powikłania te występowały istotnie częściej w grupie, u której wykonano embolizację > 50% narządu. Celem uniknięcia powikłań autorzy zalecają wielokrotne embolizacje brzeżne śledziony [114]. Postępowanie takie, obciążone ryzykiem wyżej wymienionych powikłań, nie wydaje się jednak wskazane i bezpieczne u dzieci po transplantacji wątroby i nie było stosowane w materiale własnym.

Wei i wsp. przedstawili wyniki częściowych splenektomii podczas zabiegu przeszczepienia wątroby u dzieci w wieku 3-16 lat. Kryteria kwalifikacji do tej procedury stanowiły płytki krwi <50 tys./mm³ lub leukopenia <2 tys./mm³ wraz ze splenomegalią >11cm. Porównano 13 pacjentów po jednoczasowej częściowej splenektomii z 8 dziećmi u których zachowano śledzionę. Nie stwierdzono w tym badaniu istotnej statystycznie różnicy w czasie trwania zabiegu, objętości utraconej krwi ani długości hospitalizacji. Liczba płytek krwi w grupie pierwszej wzrosła istotnie szybciej i wcześniej niż w grupie drugiej, powodując różnicę między obserwowaną PLT w 2 i 3 tygodniu. Między 3 tygodniem a 6 miesiącem zaobserwowano jednak spadek liczby płytek krwi, ze stabilizacją ich liczby po 6 miesiącu. W grupie z zachowaną śledzioną wzrost płytek był powolniejszy, ale trwał przez wiele miesięcy. Autorzy stwierdzili brak istotnej różnicy między grupami w 24 miesiącu po transplantacji [115].

Boillot i wsp. wykazali skuteczność częściowych resekcji śledziony podczas TxW lub procedury wytwarzania shuntów wrotno-systemowych w poprawie parametrów hematologicznych u pacjentów z hipersplenizmem w porównaniu do tych zabiegów wykonywanych samodzielnie [116]. Czas operacji w przypadku jednoczesowej częściowej splenektomii był dłuższy o średnio 60 minut, ale różnica ta nie była istotna statystycznie ($p=0,2$). Zmniejszenie nasilenia małopłytkowości było szybsze w grupie po TxW poddanej częściowej splenektomii oraz istotnie wyższa była średnia liczba płytek krwi po 12 miesiącach od TxW. Należy zauważyć, że do tej procedury kwalifikowane były dzieci z większym nasileniem hipersplenizmu przed transplantacją, a zatem z niższą wyjściową liczbą płytek krwi. Wytworzenie przetok wrotno-systemowych służy zmniejszeniu nadciśnienia wrotnego i jest zasadne wyłącznie w wybranych przypadkach. W czasie TxW należy dążyć do zamknięcia istniejących naturalnych czy wcześniej wytworzonych chirurgicznie shuntów wrotno-systemowych, bowiem ich pozostawienie jest istotnym czynnikiem zmniejszającym napływ krwi wrotnej do wątroby i zakrzepicy PV.

Zhou opisuje pierwszy przypadek subtotalnej splenektomii podczas LDLT u 6-letniej pacjentki z ciężkim hipersplenizmem. Procedurę tę wykonano obawiając się przetrwałej trombocytopenii po transplantacji przy planowanym stosowaniu immunosupresji TAC+MMF. Opisano skuteczność takiego postępowania, przy mniejszym ryzyku ciężkich zakażeń bakteryjnych niż w przypadku całkowitego usunięcia śledziony [117]. W moim doświadczeniu podobny efekt bez ryzyka krwawienia pooperacyjnego z powierzchni resekcji śledziony i bez wydłużania czasu operacji można uzyskać podwiązując tętnicę śledzionową przy jej odejściu od pnia trzewnego, bez jednoczesnego ryzyka martwicy śledziony jak po obwodowej embolizacji.

W grupie badanej nawet u pacjentów z wyjściową liczbą trombocytów $<25 \text{ tys./mm}^3$ już w pierwszym roku od przeszczepienia zaobserwowano zmniejszenie nasilenia trombocytopenii do 1 stopnia wg CTCAE (2/3, 66,67%) lub normalizację liczby płytek krwi (1/3, 33,3%). Brak występowania ciężkiej trombocytopenii po roku od przeszczepienia, wobec znaczącego wydłużenia procedury i możliwych ciężkich powikłań zabiegu oraz odległych jego konsekwencji, wydaje się być argumentem przeciwko jednoczesowej splenektomii podczas przeszczepienia. Usunięcie śledziony podczas zabiegu transplantacji wątroby może być wskazane z powodu trudności technicznych wynikających ze znacznego rozmiaru tego narządu, konieczności powiększenia pojemności jamy brzusznej dla przeszczepu, a także celem uniknięcia hiperperfuzji przeszczepu (i ostrego nadciśnienia wrotnego) u biorcy z niskim wskaźnikiem GRWR ($<1,0\%$). Ze względu na ograniczoną

liczebność grupy i utratę pełnych danych z okresu obserwacji odległej, wynikającej ze zmniejszania się liczby probantów, wskazane byłyby dalsze badania prospektywne.

7.5. Jak często u dzieci z hipersplenizmem konieczna była modyfikacja leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu wątroby i czy w oparciu o przeprowadzone badania należy stosować specjalny protokół leczenia immunosupresyjnego po transplantacji wątroby u dzieci z hipersplenizmem i według jakich kryteriów?

W piśmiennictwie można znaleźć niewiele publikacji wskazujących na możliwy wpływ hipersplenizmu bądź splenektomii na układ immunologiczny, leczenie immunosupresyjne, czy też ryzyko wystąpienia ostrego odrzucania.

W 1991 roku Meiser badał eksperymentalnie wpływ usunięcia śledziony na ostre odrzucanie oraz odpowiedź na cyklosporynę. Stwierdził nieznaczne wydłużenie przeżywalności szczurów po splenektomii, przy braku jakiegokolwiek immunosupresji po transplantacji. Stwierdził całkowity brak odpowiedzi na dawkę 1,5mg/kg cyklosporyny przy jednoczasowej splenektomii lub zmniejszoną odpowiedź przy splenektomii w 5 dobie, z częściową poprawą po reinfuzji komórek śledziony [118]. Badanie to pokazuje rolę immunologiczną śledziony i jej wpływ na działanie leków immunosupresyjnych.

Song i wsp. oceniali subpopulację limfocytów u pacjentów po przeszczepieniu wątroby, dzieląc ich pod względem funkcji śledziony na trzy grupy: grupę z hipersplenizmem (PLT <75 tys./mm³, splenomegalia), grupę po splenektomii oraz pacjentów nie spełniających tych kryteriów. Stosowanym schematem immunosupresji u większości pacjentów był TAC+MMF+GKS, a u pacjentów z HCC lub niewydolnością nerek stosowano TAC+mTOR+GKS. MMF odstawiano po 6 miesiącach. Nie wykazali różnicy w stosowanych dawkach i stężeniach takrolimusu we krwi między grupami. Zauważyli oni, że rozkład procentowy subpopulacji limfocytów w grupie z hipersplenizmem jest odmienny. Większa liczba limfocytów Breg i Treg, a mniejsza liczba CD4+, CD8+ i komórek NK, mogą być odpowiedzialne za mniejsze ryzyko odrzucania przeszczepionego narządu w tej grupie, w związku ze zmniejszoną odpowiedzią immunologiczną. Wiązało się to natomiast ze zwiększonym ryzykiem infekcji i nowotworów w tej grupie [119]. Badanie to wykazuje istotną rolę śledziony w odpowiedzi immunologicznej po przeszczepieniu. Aktualnie nie są jednak opisane w piśmiennictwie indywidualizowane schematy immunosupresji

dla pacjentów w zależności od statusu immunologicznego (rozkładu subpopulacji limfocytów).

W 2018 opublikowano międzynarodowe wytyczne ILTS (*ang. International Liver Transplantation, Międzynarodowe Towarzystwo Transplantacji Wątroby*) dotyczące stosowanej immunosupresji po TxW (u dorosłych). Jako podstawową grupę leków w immunosupresji po TxW wskazano CNI, preferując takrolimus jako skuteczniejszy lek w tej grupie [64]. U dzieci takrolimus jest rutynowo stosowany jako podstawowy lek immunosupresyjny po TxW w ogromnej większości ośrodków transplantacyjnych na świecie od końca lat 90-tych. W różnych ośrodkach takrolimus łączony jest w okresie okołoperacyjnym z innymi lekami, najczęściej GKS lub mykofenolanem mofetilu, oraz indukcją przeciwciałami monoklonalnymi anti-CD25 (basiliximab).

U dzieci, także w naszym ośrodku, preferowane jest ograniczenie do minimum stosowania GKS, dlatego w okresie pooperacyjnym stosowane są schematy bezsterydowe np. takrolimus + MMF, czy indukcja basiliximabem + takrolimus + MMF. Zastosowanie w leczeniu immunosupresyjnym mykofenolanu mofetilu umożliwia redukcję dawki takrolimusu, a poprzez to zmniejszenie ryzyka potencjalnej nefrotoksyczności CNI. Jednakże schemat ten obciążony jest częstszym występowaniem trombocytopenii w obserwacji odległej niż schemat oparty wyłącznie na takrolimucie [120].

Zjawisko sekwestracji płytek w przeszczepionym narządzie może prowadzić do ciężkiej trombocytopenii zagrażającej krwawieniem pooperacyjnym do jamy brzusznej, z przewodu pokarmowego lub wylewem krwi do ośrodkowego układu nerwowego, na co szczególnie narażone są dzieci. W pierwszych 7-10 dniach po transplantacji część biorców wymaga wówczas przetoczeń masy płytkowej lub modyfikacji immunosupresji, np. zamiany MMF na GKS, które stymulują uwalnianie płytek z szpiku kostnego do krwi obwodowej. Należy też pamiętać, że do nasilenia trombocytopenii w okresie pooperacyjnym mogą prowadzić inne przyczyny, m.in. utrzymujące się krwawienie, konieczność prowadzenia dializoterapii i zużywanie płytek krwi, reakcja na heparynę drobnocząsteczkową, a nawet reakcja na takrolimus. Postępowanie wówczas musi być indywidualne i najczęściej polega na eliminacji możliwych czynników, w tym leków prowadzących potencjalnie do trombocytopenii.

Zarówno basiliximab jak i mykofenolan mofetylu potencjalnie mogą nasilać małopłytkowość obserwowana przed przeszczepieniem [121–123]. Działanie mielosupresyjne MMF czy inhibitorów mTOR zwykle obserwowane jest w po kilku-kilkunastu tygodniach

od rozpoczęcia leczenia immunosupresyjnego, gdy nasilenie hipersplenizmu uległo już znacznemu zmniejszeniu nie jest zagrożone tak ciężką trombocytopenią [120,124,125].

W materiale własnym stosowane bezpośrednio po przeszczepieniu leki immunosupresyjne nie wpływały w sposób istotny na małopłytkowość u pacjentów z hipersplenizmem. Możliwe powiązanie trombocytopenii lub leukopenii ze stosowaną immunosupresją było przyczyną modyfikacji leczenia u 28,5% biorców w tym okresie. Zmiany te dotyczyły głównie dodatkowych w stosunku do takrolimusu leków: MMF, azatiopryny i GKS. Ze względu na tendencję do indywidualizacji immunosupresji w zależności od wielu czynników przedoperacyjnych oraz stosowanie innych leków wpływających na szpik (leki przeciwwirusowe, antybiotyki, itp.), często nie można jednoznacznie powiązać jednej przyczyny czy leku z trombocytopenią.

Działanie niepożądane stosowanych farmaceutyków pod postacią efektu mielosupresyjnego wykazuje dużą zmienność osobniczą i nie jest możliwe określenie, u której grupy pacjentów może ono wystąpić. W okresie późniejszym immunosupresja powinna być dopasowywana indywidualnie do stanu klinicznego pacjenta i ewentualnych powikłań po transplantacji. W związku z powyższym nie wydaje się, aby na chwilę obecną pacjenci z hipersplenizmem wymagali rutynowo odmiennego leczenia w okresie bezpośrednio po przeszczepieniu.

WNIOSKI

1. Przeszczepienie wątroby przez normalizację ciśnienia w układzie wrotnym powoduje znaczące ograniczenie nasilenia hipersplenizmu obecnego przed transplantacją i zwiększenie liczby płytek krwi. U większości pacjentów następuje zmniejszenie małopłytkowości o co najmniej jeden stopień lub normalizacja liczby płytek krwi z jednoczesnym zmniejszeniem wymiarów śledziony.
2. Znamienny wzrost liczby płytek krwi obserwuje się już po dwóch tygodniach od przeszczepienia wątroby, a stabilizacja tego parametru następuje po około 12 miesiącach od transplantacji. Wymiary śledziony ulegają systematycznemu zmniejszaniu przez cały czas obserwacji potransplantacyjnej.
3. Czynnikiem negatywnie wpływającym na szybkość i zakres ustępowania hipersplenizmu po transplantacji wątroby są: duże nasilenie hipersplenizmu przed transplantacją, nieprawidłowa czynność narządu przeszczepionego i zaburzenia przepływu wrotnego.
4. Izolowany hipersplenizm bez dodatkowych czynników ryzyka (znacząca wielkość śledziony, GRWR<1%, małopłytkowość < 50 tys./mm³) nie stanowi bezwzględnego wskazania do jednoczesnej splenektomii podczas transplantacji wątroby u dzieci.
5. Stosowanie specjalnego protokołu immunosupresyjnego po transplantacji wątroby u dzieci z hipersplenizmem wydaje się nie być uzasadnione, jakkolwiek współistnienie przetrwałego hipersplenizmu, powikłań okołoperacyjnych i działań niepożądanych leków stosowanych we wczesnym czasie po transplantacji może prowadzić do głębokiej trombocytopenii i konieczności modyfikacji immunosupresji.

PIŚMIENICTWO

- [1] Tutar NU, Isiklar I, Ulu EMK, Haberal M. Spleen Size Changes in Pediatric Liver Transplant Recipients With Functioning Grafts. *Transplant Proc* 2007;39:3199–201. <https://doi.org/10.1016/J.TRANSPROCEED.2007.08.105>.
- [2] Liangpunsakul S, Ulmer BJ, Chalasani N. Predictors and implications of severe hypersplenism in patients with cirrhosis. *Am J Med Sci* 2003;326:111–6. <https://doi.org/10.1097/00000441-200309000-00001>.
- [3] Yanaga K, Tzakis AG, Shimada M i wsp. Reversal of hypersplenism following orthotopic liver transplantation. *Ann Surg* 1989;210:180–3. <https://doi.org/10.1097/00000658-198908000-00007>.
- [4] Sharma A NS. Chronic Liver Disease - StatPearls - NCBI Bookshelf 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554597/> (accessed April 23, 2025).
- [5] Chapin CA, Bass LM. Cirrhosis and Portal Hypertension in the Pediatric Population. *Clin Liver Dis* 2018;22:735–52. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2018.06.007>.
- [6] Varga I, Babala J, Kachlik D. Anatomic variations of the spleen: current state of terminology, classification, and embryological background. *Surg Radiol Anat* 2018;40:21–9. <https://doi.org/10.1007/s00276-017-1893-0>.
- [7] Vancauwenberghe T, Snoeckx A, Vanbeckevoort D i wsp. Imaging of the spleen: what the clinician needs to know. *Singapore Med J* 2015;56:133. <https://doi.org/10.11622/SMEDJ.2015040>.
- [8] Riva MA, Ferraina F, Paleari A i wsp. From sadness to stiffness: the spleen's progress. *Intern Emerg Med* 2019;14:739–43. <https://doi.org/10.1007/s11739-019-02115-2>.
- [9] Mebius RE, Kraal G. Structure and function of the spleen. *Nat Rev Immunol* 2005;5:606–16. <https://doi.org/10.1038/NRI1669>.
- [10] Mohtasib RS, Alshamiri K, Jobeir A i wsp. Sonographic measurements for spleen size in healthy Saudi children and correlation with body parameters. *Ann Saudi Med* 2021;41:14. <https://doi.org/10.5144/0256-4947.2021.14>.
- [11] Rosenberg HK, Markowitz RI, Kolberg H i wsp. Normal splenic size in infants and children: sonographic measurements. *AJR Am J Roentgenol* 1991;157:119–21. <https://doi.org/10.2214/AJR.157.1.2048509>.
- [12] Megremis SD, Vlachonikolis IG, Tsilimigaki AM. Spleen Length in Childhood with US: Normal Values Based on Age, Sex, and Somatometric Parameters. *Radiology* 2004;231:129–34. <https://doi.org/10.1148/radiol.2311020963>.

- [13] Konuş OL, Ozdemir A, Akkaya A i wsp. Normal liver, spleen, and kidney dimensions in neonates, infants, and children: evaluation with sonography. *Am J Roentgenol* 1998;171:1693–8. <https://doi.org/10.2214/ajr.171.6.9843315>.
- [14] Safak AA, Simsek E, Bahcebasi T. Sonographic Assessment of the Normal Limits and Percentile Curves of Liver, Spleen, and Kidney Dimensions in Healthy School-Aged Children. *J Ultrasound Med* 2005;24:1359–64. <https://doi.org/https://doi.org/10.7863/jum.2005.24.10.1359>.
- [15] Waelti S, Fischer T, Wildermuth S i wsp. Normal sonographic liver and spleen dimensions in a central European pediatric population. *BMC Pediatr* 2021;21:1–10. <https://doi.org/10.1186/s12887-021-02756-3>.
- [16] Pelizzo G, Guazzotti M, Klersy C i wsp. Spleen size evaluation in children: Time to define splenomegaly for pediatric surgeons and pediatricians. *PLoS One* 2018;13. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0202741>.
- [17] Tsehay B, Shitie D, Afenigus A, Essa M. Sonographic evaluation of spleen size in apparently healthy children in north-west Ethiopia, 2020: time to define splenomegaly. *BMC Pediatr* 2021;21. <https://doi.org/10.1186/S12887-021-02792-Z>.
- [18] Bacewicz Ludmiła KP. Nadciśnienie wrotne. Bagłaj Maciej, Kaliciński Piotr *Chir. dziecięca*, 2016, p. 672–90.
- [19] Bloom S, Kemp W, Lubel J. Portal hypertension: Pathophysiology, diagnosis and management. *Intern Med J* 2015;45:16–26. <https://doi.org/10.1111/imj.12590>.
- [20] Gunarathne LS, Rajapaksha H, Shackel N i wsp. Cirrhotic portal hypertension: From pathophysiology to novel therapeutics. *World J Gastroenterol* 2020;26:6111–40. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i40.6111>.
- [21] Panasiuk A. Nadciśnienie wrotne. In: Panasiuk A, editor. *Hepatol. Tom 1*. 2023rd ed., PZWL; 2023, p. 363–74. <https://doi.org/https://doi.org/10.53271/2023.104>.
- [22] Hartleb M., Wodobrzusze-problemy diagnostyczne i terapeutyczne. *Gastroenterol Klin* 2012;4:41–58.
- [23] Angeli P, Bernardi M, Villanueva C i wsp. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2018;69:406–60. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.024>.
- [24] Aldenkortt F, Aldenkortt M, Caviezel L i wsp. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *World J Gastroenterol* 2014;20:8072. <https://doi.org/10.3748/WJG.V20.I25.8072>.
- [25] Sari S, Oguz D, Sucak T i wsp. Hepatopulmonary syndrome in children with cirrhotic

- and non-cirrhotic portal hypertension: A single-center experience. *Dig Dis Sci* 2012;57:175–81. <https://doi.org/10.1007/s10620-011-1832-6>.
- [26] Simonetto DA, Gines P, Kamath PS. Hepatorenal syndrome: pathophysiology, diagnosis, and management. *BMJ* 2020;370:m2687. <https://doi.org/10.1136/BMJ.M2687>.
- [27] Ojeda-Yuren AS, Cerda-Reyes E, Herrero-Maceda MR i wsp. An Integrated Review of the Hepatorenal Syndrome. *Ann Hepatol* 2021;22:100236. <https://doi.org/10.1016/J.AOHEP.2020.07.008>.
- [28] Musolino C, Calabrò L, Alonci A i wsp. [Hypersplenism: current status and perspectives]. *Recenti Prog Med* 1999;90:488–94.
- [29] Jeker R. Hypersplenismus. *Ther Umschau* 2013;70:152–6. <https://doi.org/10.1024/0040-5930/a000383>.
- [30] Sekhon SS, Roy V. Thrombocytopenia in adults: A practical approach to evaluation and management. *South Med J* 2006;99:491–8; quiz 499–500, 533. <https://doi.org/10.1097/01.smj.0000209275.75045.d4>.
- [31] George JN. Platelets 2000;355:1531–9.
- [32] McCormick PA, Murphy KM. Splenomegaly, hypersplenism and coagulation abnormalities in liver disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2000;14:1009–31. <https://doi.org/10.1053/BEGA.2000.0144>.
- [33] Schlappi C, Kulkarni V, Palabindela P i wsp. Outcomes in mild to moderate isolated thrombocytopenia. *Pediatrics* 2018;142:e20173804. <https://doi.org/10.1542/PEDS.2017-3804/-/DCSUPPLEMENTAL>.
- [34] Stasi R. How to approach thrombocytopenia. *Hematology* 2012;2012:191–7. <https://doi.org/10.1182/ASHEDUCATION.V2012.1.191.3798260>.
- [35] Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T i wsp. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* 2009;113:2386–93. <https://doi.org/10.1182/BLOOD-2008-07-162503>.
- [36] Stasi R, Amadori S, Osborn J i wsp. Long-Term Outcome of Otherwise Healthy Individuals with Incidentally Discovered Borderline Thrombocytopenia. *PLoS Med* 2006;3:e24. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PMED.0030024>.
- [37] National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. US Dep Heal Hum Serv Natl Institutes Heal Natl Cancer Institute 2017.

- https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf (accessed January 8, 2024).
- [38] Kaufman RM, Djulbegovic B, Gernsheimer T i wsp. Platelet transfusion: A clinical practice guideline from the AABB. *Ann Intern Med* 2015;162:205–13. <https://doi.org/10.7326/M14-1589>.
 - [39] Prodger CF, Rampotas A, Estcourt LJ i wsp. Platelet transfusion: Alloimmunization and refractoriness. *Semin Hematol* 2020;57:92–9. <https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2019.10.001>.
 - [40] Estcourt LJ, Birchall J, Allard S i wsp. Guidelines for the use of platelet transfusions. *Br J Haematol* 2017;176:365–94. <https://doi.org/10.1111/bjh.14423>.
 - [41] Mo YD, Delaney M. Transfusion in Pediatric Patients: Review of Evidence-Based Guidelines. *Clin Lab Med* 2021;41:1–14. <https://doi.org/10.1016/j.cll.2020.10.001>.
 - [42] Gallo P, Terracciani F, Di Pasquale G i wsp. Thrombocytopenia in chronic liver disease: Physiopathology and new therapeutic strategies before invasive procedures. *Http://WwwWjgnetCom/* 2022;28:4061–74. <https://doi.org/10.3748/WJG.V28.I30.4061>.
 - [43] Lautz TB, Keys LA, Melvin JC i wsp. Advantages of the meso-Rex bypass compared with portosystemic shunts in the management of extrahepatic portal vein obstruction in children. *J Am Coll Surg* 2013;216:83–9. <https://doi.org/10.1016/J.JAMCOLLSURG.2012.09.013>,.
 - [44] Rawal N, Yazigi N. Pediatric Liver Transplantation. *Pediatr Clin North Am* 2017;64:677–84. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2017.02.003>.
 - [45] Baumann U, Karam V, Adam R i wsp. Prognosis of Children Undergoing Liver Transplantation: A 30-Year European Study. *Pediatrics* 2022;150. <https://doi.org/10.1542/peds.2022-057424>.
 - [46] Czerwiński J, Lewandowska D, Małkowski P, Danielewicz R. Liver Donation and Transplantation in Poland: Numbers, Indicators, and Trends. *Transplant Proc* 2016;48:1341–6. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2016.01.058>.
 - [47] Pham YH, Miloh T. Liver Transplantation in Children. *Clin Liver Dis* 2018;22:807–21. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2018.06.004>.
 - [48] Alexopoulos SP, Thomas E, Berry E, Whang G, Matsuoka L. The portal vein-variceal anastomosis: An important technique for establishing portal vein inflow. *Clin Transplant* 2014;28:52–7. <https://doi.org/10.1111/CTR.12278>,.
 - [49] Aktas H, Ozer A, Guner OS i wsp. Liver Transplantation in Patients With Complete

- Portal Vein Thrombosis: Renoportal or Varicoportal Anastomosis Using Cryopreserved Vein Grafts. *Transplant Proc* 2017;49:1820–3.
<https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2017.06.029>.
- [50] Paskonis M, Jurgaitis J, Mehrabi A i wsp. Surgical strategies for liver transplantation in the case of portal vein thrombosis - Current role of cavoportal hemitransposition and renoportal anastomosis. *Clin Transplant* 2006;20:551–62.
<https://doi.org/10.1111/J.1399-0012.2006.00560.X>;WEBSITE:WEBSITE:PERICLES;SUBPAGE:STRING:ACCESS.
- [51] Cotton RT, Nguyen NTT, Guiteau JJ, Goss JA. Current techniques for pediatric liver transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2014;19:468–73.
<https://doi.org/10.1097/MOT.0000000000000122>.
- [52] Rodriguez-Davalos MI, Arvelakis A, Umman V i wsp. Segmental grafts in adult and pediatric liver transplantation: Improving outcomes by minimizing vascular complications. *JAMA Surg* 2014;149:63–70.
<https://doi.org/10.1001/jamasurg.2013.3384>.
- [53] Markiewicz-Kijewska M, Kaliciński P, Torres Canizales J i wsp. ABO Incompatible Liver Transplantation in Children: A 20 Year Experience from Centres in the TransplantChild European Reference Network. *Children* 2021;8:760.
<https://doi.org/10.3390/CHILDREN8090760>.
- [54] Alim A, Erdogan Y, Yuze Y i wsp. Graft-to-recipient weight ratio threshold adjusted to the model for end-stage liver disease score for living donor liver transplantation. *Liver Transplant* 2016;22:1643–8. <https://doi.org/10.1002/lt.24523>.
- [55] Eyraud D, Granger B, Ionescu C i wsp. Thrombocytopenia, splenomegaly, and portal blood flow in patients who have undergone liver transplantation for cirrhosis. *Liver Transplant* 2012;18:340–6. <https://doi.org/10.1002/lt.22456>.
- [56] Goldaracena N, Echeverri J, Kehar M i wsp. Pediatric living donor liver transplantation with large-for-size left lateral segment grafts. *Am J Transplant* 2020;20:504–12.
<https://doi.org/10.1111/AJT.15609>.
- [57] Stefanowicz M, Kowalewski G, Szymczak M i wsp. Impact of graft size matching on the early post-transplant complications and patients survival in children after living donor liver transplantations. *Children* 2021;8. <https://doi.org/10.3390/children8070579>.
- [58] Reding R, Dhawan A, Esquivel CO. Grafts too big or too small: Business as usual in pediatric liver transplantation. *Pediatr Transplant* 2012;16:212–3.
<https://doi.org/10.1111/J.1399-3046.2011.01642.X>.

- [59] Danese E, Montagnana M, Favaloro EJ, Lippi G. Drug-Induced Thrombocytopenia: Mechanisms and Laboratory Diagnostics. *Semin Thromb Hemost* 2020;46:264–74. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1697930>.
- [60] Bakchoul T, Marini I. Drug-associated thrombocytopenia n.d.:576–83.
- [61] Mitta A, Curtis BR, Reese JA, George JN. Drug-induced thrombocytopenia: 2019 Update of clinical and laboratory data. *Am J Hematol* 2019;94:E76–8. <https://doi.org/10.1002/ajh.25379>.
- [62] Reese JA, Nguyen LP, Buchanan GR i wsp. Drug-induced thrombocytopenia in children. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60:1975–81. <https://doi.org/10.1002/PBC.24682;SUBPAGE:STRING:ACCESS>.
- [63] Kaliciński, Piotr; Teisseyre J. Zasady immunosupresji u dzieci po transplantacji wątroby, jelita cienkiego oraz kombinowanych przeszczepieniach wątroby i nerki oraz wątroby i jelia. In: Durlik, Magdalena; Kosieradzki M, editor. Zalec. dotyczące leczenia immunosupresyjnego po Przesz. narządów unaczynionych, 2024, p. 145–54.
- [64] Charlton M, Levitsky J, Aql B i wsp. International Liver Transplantation Society Consensus Statement on Immunosuppression in Liver Transplant Recipients. vol. 102. 2018. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000002147>.
- [65] Tustumi F, Neto AA de M, Silveira Júnior S i wsp. Safety and effectiveness of mycophenolate mofetil associated with tacrolimus for liver transplantation immunosuppression: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinics* 2021;76:1–12. <https://doi.org/10.6061/CLINICS/2021/E2597>.
- [66] Nguyen C, Shapiro R. New immunosuppressive agents in pediatric transplantation. *Clinics* 2014;69:8. [https://doi.org/10.6061/CLINICS/2014\(SUP01\)03](https://doi.org/10.6061/CLINICS/2014(SUP01)03).
- [67] Gierczak V, Jouve T, Malvezzi P i wsp. Impact of Immunosuppressive Strategies on Post–Kidney Transplantation Thrombocytopenia. *Transplant Proc* 2021;53:941–9. <https://doi.org/10.1016/J.TRANSPROCEED.2020.09.014>.
- [68] Kashiwagi N, Brantigan CO, Brettschneider L i wsp. Clinical Reactions and Serologic Changes After the Administration of Heterologous Antilymphocyte Globulin to Human Recipients of Renal Homografts. *Ann Intern Med* 1968;68:275. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-68-2-275>.
- [69] van Zaane B, Nur E, Squizzato A i wsp. Systematic review on the effect of glucocorticoid use on procoagulant, anti-coagulant and fibrinolytic factors. *J Thromb Haemost* 2010;8:2483–93. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.04034.x>.
- [70] Orsi FA, Lijfering WM, Geersing GJ i wsp. Glucocorticoid use and risk of first and

- recurrent venous thromboembolism: self-controlled case-series and cohort study. *Br J Haematol* 2021;193:1194–202. <https://doi.org/10.1111/bjh.17388>.
- [71] Yohannan B, Luu DCN, Feldman M. Entecavir-Associated Thrombocytopenia: A Case Report and Review of the Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment of a Rare but Reversible Cause of Thrombocytopenia. *Case Rep Hematol* 2019;2019:4319148. <https://doi.org/10.1155/2019/4319148>.
- [72] Tajiri K, Okada K, Ito H i wsp. Long term changes in thrombocytopenia and leucopenia after HCV eradication with direct-acting antivirals. *BMC Gastroenterol* 2023;23:1–8. <https://doi.org/10.1186/S12876-023-02829-W/TABLES/3>.
- [73] Complications of Transfusion - Hematology and Oncology - MSD Manual Professional Edition n.d. <https://www.msdmanuals.com/professional/hematology-and-oncology/transfusion-medicine/complications-of-transfusion> (accessed July 12, 2025).
- [74] Hawkins J, Aster RH, Curtis BR. Post-Transfusion Purpura: Current Perspectives. *J Blood Med* 2019;10:405. <https://doi.org/10.2147/JBM.S189176>.
- [75] Williamson LM, Stainsby D, Jones H i wsp. The impact of universal leukodepletion of the blood supply on hemovigilance reports of posttransfusion purpura and transfusion-associated graft-versus-host disease. *Transfusion* 2007;47:1455–67. <https://doi.org/10.1111/J.1537-2995.2007.01281.X>.
- [76] Daugirdas JT, Bernardo AA. Hemodialysis effect on platelet count and function and hemodialysis- associated thrombocytopenia. *Kidney Int* 2012;82:147–57. <https://doi.org/10.1038/ki.2012.130>.
- [77] Dong V, Nadim MK, Karvellas CJ. Post–Liver Transplant Acute Kidney Injury. *Liver Transplant* 2021;27:1653–64. <https://doi.org/10.1002/LT.26094>.
- [78] Early portal vein thrombosis after pediatric liver transplantation: Assesment of risk factors. *Ann Med Res* n.d.
- [79] Sieders E, Peeters PMJG, Ten Vergert EM i wsp. Early vascular complications after pediatric liver transplantation. *Liver Transplant* 2000;6:326–32. <https://doi.org/10.1053/LV.2000.6146>.
- [80] Funaki B, Rosenblum JD, Leef JA i wsp. Percutaneous treatment of portal venous stenosis in children and adolescents with segmental hepatic transplants: Long-term results. *Radiology* 2000;215:147–51. <https://doi.org/10.1148/RADIOLOGY.215.1.R00AP38147>.
- [81] Woo DH, LaBerge JM, Gordon RL i wsp. Management of Portal Venous Complications After Liver Transplantation. *Tech Vasc Interv Radiol* 2007;10:233–9.

- <https://doi.org/10.1053/J.TVIR.2007.09.017>.
- [82] Egami S, Sugawara Y, Mizuta K i wsp. Effect of pediatric living-donor liver transplantation on splenomegaly. *Transplantation* 2002;74:1639–42.
<https://doi.org/10.1097/00007890-200212150-00026>.
 - [83] Hirata Y, Sanada Y, Urahashi T i wsp. Relationship Between Graft Liver Function and the Change of Graft Liver and Spleen Volumes After Technical Variant Liver Transplantation. *Transplant Proc* 2016;48:1105–9.
<https://doi.org/10.1016/J.TRANSPROCEED.2015.12.089>.
 - [84] Nam NH, Taura K, Yao S i wsp. Pretransplantation splenomegaly frequently persists after liver transplantation and can manifest as hypersplenism and graft fibrosis - a retrospective study. *Transpl Int* 2020;33:1807–20. <https://doi.org/10.1111/tri.13761>.
 - [85] McCaughan GW, Herkes R, Powers B i wsp. Thrombocytopenia post liver transplantation. *J Hepatol* 1992;16:16–22. [https://doi.org/10.1016/s0168-8278\(05\)80089-3](https://doi.org/10.1016/s0168-8278(05)80089-3).
 - [86] Evans HM, Kelly DA, Mckiernan PJ, Ubscher SH. Progressive Histological Damage in Liver Allografts Following Pediatric Liver Transplantation 2006.
<https://doi.org/10.1002/hep.21152>.
 - [87] Kawano Y, Sanada Y, Urahashi T i wsp. Transition of Spleen Volume Long After Pediatric Living Donor Liver Transplantation for Biliary Atresia. *Transplant Proc* 2018;50:2718–22. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2018.03.071>.
 - [88] Leukocyty - Badanie morfologiczne krwi - Badania laboratoryjne i morfologiczne - Hematologia i onkologia - Pediatria - Podręcznik multimedialny oparty na zasadach EBM - Medycyna Praktyczna n.d.
<https://www.mp.pl/podrecznik/pediatria/chapter/B42.71.3.1.7>. (accessed July 2, 2025).
 - [89] Ishigami M, Ishizu Y, Onishi Y i wsp. Long-term dynamics of hematological data and spleen volume in cirrhotic patients after liver transplantation-various dynamics depending on etiology. *Springerplus* 2013;2:374. <https://doi.org/10.1186/2193-1801-2-374>.
 - [90] Sutedja DS, Wai C-T, Teoh K-F i wsp. Persistent thrombocytopenia in liver transplant patients. *Transplant Proc* 2004;36:2331–3.
<https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2004.07.001>.
 - [91] Stanca CM, Fiel MI, Aledort L i wsp. Factors Associated With Persistent Thrombocytopenia after Liver Transplantation. *Transplant Proc* 2010;42:1769–73.
<https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2010.02.075>.

- [92] Matsuura T, Hayashida M, Saeki I, Taguchi T. The risk factors of persistent thrombocytopenia and splenomegaly after liver transplantation. *Pediatr Surg Int* 2010;26:1007–10. <https://doi.org/10.1007/s00383-010-2660-z>.
- [93] Borel Rinkes IHM, Van Der Hoop AG, Hesselink EJ i wsp. Does auxiliary heterotopic liver transplantation reverse hypersplenism and portal hypertension? *Gastroenterology* 1991;100:1126–8. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(91\)90293-T](https://doi.org/10.1016/0016-5085(91)90293-T).
- [94] Pozzato C, Marzano L, Botta A i wsp. [Splenomegaly and hypersplenism in cirrhotic patients before and after orthotopic liver transplantation]. *Radiol Med* 1998;95:349–52.
- [95] Boyer TD, Habib S. Big spleens and hypersplenism: Fix it or forget it? *Liver Int* 2015;35:1492–8. <https://doi.org/10.1111/liv.12702>.
- [96] Laffi G, Tarquini R, Marra F. Thrombocytopenia in chronic liver disease: Lessons from transplanted patients. *J Hepatol* 2007;47:625–9. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2007.08.006>.
- [97] Chin JL, Hisamuddin SH, O’Sullivan A i wsp. Thrombocytopenia, Platelet Transfusion, and Outcome Following Liver Transplantation. *Clin Appl Thromb* 2016;22:351–60. <https://doi.org/10.1177/1076029614559771>.
- [98] Stiegler G, Stohlawetz P, Peck-Radosavljevic M i wsp. Direct evidence for an increase in thrombopoiesis after liver transplantation. *Eur J Clin Invest* 1998;28:755–9. <https://doi.org/10.1046/J.1365-2362.1998.00348.X>.
- [99] Bolognesi M, Sacerdoti D, Bombonato G i wsp. Change in portal flow after liver transplantation: Effect on hepatic arterial resistance indices and role of spleen size. *Hepatology* 2002;35:601–8. <https://doi.org/10.1053/jhep.2002.31352>.
- [100] Bolognesi M, Merkel C, Sacerdoti D i wsp. Role of spleen enlargement in cirrhosis with portal hypertension. *Dig Liver Dis* 2002;34:144–50. [https://doi.org/10.1016/S1590-8658\(02\)80246-8](https://doi.org/10.1016/S1590-8658(02)80246-8).
- [101] Honda M, Yamamoto H, Hayashida S i wsp. Factors predicting persistent thrombocytopenia after living donor liver transplantation in pediatric patients. *Pediatr Transplant* 2011;15:601–5. <https://doi.org/10.1111/J.1399-3046.2011.01533.X>.
- [102] Ohira M, Ishifuro M, Ide K i wsp. Significant correlation between spleen volume and thrombocytopenia in liver transplant patients: A concept for predicting persistent thrombocytopenia. *Liver Transplant* 2009;15:208–15. <https://doi.org/10.1002/lt.21663>.
- [103] Chen T-Y, Chen C-L, Huang T-L i wsp. Predictive Factors for Persistent Splenomegaly and Hypersplenism After Adult Living Donor Liver Transplantation. *Transplant Proc* 2012;44:752–4. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2012.01.044>.

- [104] McCormick PA, Walker S, Benepal R. Hypersplenism is related to age of onset of liver disease. *Ir J Med Sci* 2007;176:293–6. <https://doi.org/10.1007/S11845-007-0089-8>.
- [105] He C, Liu X, Peng W i wsp. Evaluation the efficacy and safety of simultaneous splenectomy in liver transplantation patients: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2018;97:e0087. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000010087>.
- [106] Yao S, Kaido T, Yagi S, Uozumi R i wsp. Impact of imbalanced graft-to-spleen volume ratio on outcomes following living donor liver transplantation in an era when simultaneous splenectomy is not typically indicated. *Am J Transplant* 2019;19:2783–94. <https://doi.org/10.1111/AJT.15337>.
- [107] Troisi R, Colle I, Van Vlierberghe H i wsp. Splenectomy and liver transplantation. *Transplant Proc* 2001;33:1500–1. [https://doi.org/10.1016/S0041-1345\(00\)02569-0](https://doi.org/10.1016/S0041-1345(00)02569-0).
- [108] Zaky J t. ES. Correspondence | *Nephron* | Karger Publishers 1974. <https://karger.com/nef/article-abstract/12/3/232/211597/Correspondence?redirectedFrom=fulltext> (accessed September 28, 2025).
- [109] Golse N, Mohkam K, Rode A i wsp. Splenectomy during whole liver transplantation: a morbid procedure which does not adversely impact long-term survival. *HPB* 2017;19:498–507. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2017.01.020>.
- [110] Xu YT, Liu DJ, Meng FY i wsp. Possible benefit of splenectomy in liver transplantation for autoimmune hepatitis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2014;13:328–31. [https://doi.org/10.1016/S1499-3872\(14\)60256-3](https://doi.org/10.1016/S1499-3872(14)60256-3).
- [111] Katano K, Nakanuma S, Araki T i wsp. Predictors of portal vein thrombosis after simultaneous hepatectomy and splenectomy: A single-center retrospective study. *Asian J Surg* 2024;47:5137–42. <https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2024.07.131>.
- [112] Ashimine S, Watarai Y, Yamamoto T i wsp. Neither pre-transplant rituximab nor splenectomy affects de novo HLA antibody production after renal transplantation. *Kidney Int* 2014;85:425–30. <https://doi.org/10.1038/ki.2013.291>.
- [113] Fan H-L, Hsieh C-B, Kuo S-M, Chen T-W. Liver transplantation with simultaneous splenectomy increases risk of cancer development and mortality in hepatocellular carcinoma patients. *World J Gastrointest Surg* 2022;14:930. <https://doi.org/10.4240/WJGS.V14.I9.930>.
- [114] Elfeki MA, Paz-Fumagalli R, Tiemeier AM i wsp. Choice of Partial Splenic Embolization Technique in Liver Transplant Recipients Correlates with Risk of Infectious Complications. *Transplant Proc* 2015;47:2932–8.

<https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2015.10.026>.

- [115] Wei L, Zhou GP, Qu W i wsp. Is simultaneous partial splenectomy during pediatric liver transplantation safe and effective for severe hypersplenism? A prospective cohort study. *Int J Surg* 2021;88:105926. <https://doi.org/10.1016/J.IJSU.2021.105926>.
- [116] Boillot O, Chopinet S, Gregoire E i wsp. Partial splenectomy in children undergoing liver transplantation or venous shunt for severe hypersplenism: A case control comparative study. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2022;46:101929. <https://doi.org/10.1016/J.CLINRE.2022.101929>.
- [117] Zhou GP, Wei L, Zhu ZJ i wsp. Successful Simultaneous Anatomic Subtotal Splenectomy During Pediatric Living-Donor Liver Transplantation: A Case Report. *Transplant Proc* 2020;52:2767–72. <https://doi.org/10.1016/J.TRANSPROCEED.2020.01.170>.
- [118] Meiser BM, Morris RE. The importance of the spleen for the immunosuppressive action of cyclosporine in transplantation. *Transplantation* 1991;51.
- [119] Song JY, Du GS, Xiao L i wsp. Individualized Immunosuppressive Protocol of Liver Transplant Recipient Should be Made Based on Splenic Function Status. *Chin Med J (Engl)* 2016;129:1340–6. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.182828>.
- [120] Tustumi F, Neto AA de M, Silveira Júnior S i wsp. Safety and effectiveness of mycophenolate mofetil associated with tacrolimus for liver transplantation immunosuppression: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinics* 2021;76:e2597. <https://doi.org/10.6061/CLINICS/2021/E2597>.
- [121] Choudhary NS, Saigal S, Shukla R i wsp. Current Status of Immunosuppression in Liver Transplantation. *J Clin Exp Hepatol* 2013;3:150–8. <https://doi.org/10.1016/J.JCEH.2013.04.005>.
- [122] Sollinger HW. Mycophenolates in transplantation. *Clin Transplant* 2004;18:485–92. <https://doi.org/10.1111/J.1399-0012.2004.00203.X>.
- [123] Chen S, Ma X, Zhang J. Safety assessment of basiliximab using real-world adverse event data from the FDA Adverse Event Reporting System Database: A retrospective observational study. *Medicine (Baltimore)* 2024;103:e39537. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000039537>.
- [124] Von Vietinghoff S, Ouyang H, Ley K. Mycophenolic acid suppresses granulopoiesis by inhibition of interleukin-17 production. *Kidney Int* 2010;78:79–88. <https://doi.org/10.1038/KI.2010.84>.
- [125] Nogueras F, Espinosa MD, Mansilla A i wsp. Mycophenolate mofetil-induced

neutropenia in liver transplantation. Transplant Proc 2005;37:1509–11.
<https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2005.02.038>.

SPIS TABEL

Tabela 1. Przyczyny przewlekłej niewydolności wątroby u dzieci	17
Tabela 2. Prawidłowa wielkość śledziony u dzieci wg grup wiekowych i proponowana górna granica normy (Rosenberg i inni, 1991).....	19
Tabela 3. Wielkość śledziony w populacji kaukaskiej (Waelti i inni, 2021)	20
Tabela 4. Przyczyny nadciśnienia wrotnego.....	22
Tabela 5. Wartości HPVG wskazujące na ryzyko powikłań marskości wątroby	23
Tabela 6. Najczęstsze przyczyny małopłytkowości	27
Tabela 7. Skala Childa-Turcotte’a-Pugha (skala CTP).....	31
Tabela 8. Leki mogące wpływać na liczbę płytek krwi u biorców wątroby	38
Tabela 9. Mechanizm indukcji małopłytkowości wybranych antybiotyków i chemioterapeutyków	40
Tabela 10. Charakterystyka grupy badanej (n=69).....	54
Tabela 11. Liczba płytek u pacjentów z hipersplenizmem przed TxW	56
Tabela 12. Wielkość śledziony u pacjentów z hipersplenizmem przed TxW	56
Tabela 13. Schematy pierwotnej immunosupresji zastosowane w grupie badanej (n=69)	58
Tabela 14. Liczba płytek krwi w tys./mm ³ w badanej populacji	61
Tabela 15. Analiza statystyczna zmian PLT w okresie okołoperacyjnym (p-value).....	62
Tabela 16. Analiza statystyczna zmian PLT w okresie obserwacji odległej (p-value)	62
Tabela 17. Zmiany wielkości (długości śledziony) w okresie obserwacji odległej	64
Tabela 18. Zmiany współczynnika SSHR w okresie obserwacji	66
Tabela 19. Liczba krwinek białych w populacji badanej	68
Tabela 20. Czynniki ryzyka braku poprawy małopłytkowości w pierwszym tygodniu po TxW	69
Tabela 21. Czynniki ryzyka braku normalizacji PLT w drugim tygodniu po transplantacji wątroby	70
Tabela 22. Czynniki ryzyka braku normalizacji PLT w czwartym tygodniu po transplantacji wątroby	71-72

Tabela 23. Liczba płytek krwi w 4 tygodniu po TxW a PLT obserwowane po roku od transplantacji.....	73
Tabela 24. Przypadki nieprawidłowego PVF z towarzyszącą im liczbą płytek krwi w badanym okresie obserwacji odległej.....	74
Tabela 25. Zestawienie przypadków małopłytkowości mimo prawidłowego PVF w okresie obserwacji odległej.....	75

SPIS RYCIN

Rycina 1. Schemat układu wrotnego . 1 – żyła wrotna, 2 – żyła kręzkowa górna, 3 – żyła śledzionowa, 4 – żyła kręzkowa dolna.....	21
Rycina 2. Kalkulator MELD.....	32
Rycina 3. Kalkulator zmodyfikowanego MELD.....	32
Rycina 4. Kalkulator PELD.....	32
Rycina 5. Główne wskazania do przeszczepienia wątroby w populacji pediatrycznej w Europie w latach 1968-2017.....	33
Rycina 6. Technika klasycznego przeszczepienia całej wątroby od dawcy zmarłego	34
Rycina 7. Technika piggy-back. 1 – VCI biorcy, 2 – VCI dawcy (zamknięta w odcinku podwątrobowym)	35
Rycina 8. Schemat przeszczepienia fragmentu wątroby (II+III segment) od dawcy żywego	36
Rycina.9. Rodzaj choroby podstawowej będącej wskazaniem do TxW	55
Rycina 10. Liczba płytek krwi w okresie okołoperacyjnym	61
Rycina 11. Liczba płytek krwi w okresie obserwacji odległej.....	61
Ryciny 12.a-c. Korelacja liczby płytek krwi przed przeszczepieniem do liczby płytek krwi	

obserwowanej w okresie okołoperacyjnym	62
Ryciny 13.a-c. Korelacja liczby płytek krwi przed przeszczepieniem do liczby płytek krwi obserwowanej w okresie odległej obserwacji	63
Rycina 14. Liczba płytek krwi w okresie obserwacji odległej z zastosowaniem podziału na grupy	63
Rycina 15. Długość śledziony w mm w badanej populacji w okresie obserwacji odległej	65
Ryciny 16. a-c. Korelacja między długością śledziony przed TxW a długością tego narządu obserwowaną w okresie odległym po przeszczepieniu	65
Rycina 17. Współczynnik SSHR w badanej populacji	66
Rycina 18. Zmiany wartości współczynnika SSHR w obserwacji odległej po zastosowaniu podziału na grupy	67
Ryciny 19. a-c. Korelacja pomiędzy wartością współczynnika SSHR przed TxW i jego wartością w okresie obserwacji odległej	67
Rycina 20. Liczba krwinek białych w badanej populacji	68