



Nowości w dziedzinie przeszczepień narządowych u dzieci

Debra Sudan, MD,*
Emile A. Bacha, MD,+
Eunice John, MD,‡
Amelia Bartholomew, MD§

Cele: Po przeczytaniu tego artykułu czytelnik powinien umieć:

1. Opisać wskazania, terapię immunosupresyjną, rokowanie, potencjalne powikłania i inne kwestie związane z odległym przeżyciem po przeszczepieniu nerki.
2. Opisać wskazania, techniki chirurgiczne, terapię immunosupresyjną oraz wyniki przeszczepienia wątroby.
3. Opisać wskazania, techniki chirurgiczne, terapię immunosupresyjną i potencjalne powikłania oraz prognozy dotyczące przeszczepienia jelit.
4. Opisać wskazania, techniki chirurgiczne, niezbędne mechaniczne wspomaganie pracy serca, terapię immunosupresyjną i wyniki przeszczepienia serca.
5. Opisać wskazania, terapię immunosupresyjną oraz wyniki przeszczepienia płuc.
6. Przedstawić rolę lekarza pierwszego kontaktu w opiece nad pacjentami po transplantacji narządowej.

Wprowadzenie

Transplantacje nadal są najskuteczniejszą formą leczenia dzieci ze schyłkową niewydolnością narządową. W niniejszym opracowaniu omówiono aktualne kwestie dotyczące przeszczepiania narządowego dotyczące zarówno biorców, jak i ich lekarzy prowadzących. Chociaż przebieg okresu potransplantacyjnego pacjentów po przeszczepieniu alogenicznego szpiku i biorców przeszczepów narządowych nie muszą istotnie się różnić, stan po transplantacji szpiku charakteryzuje się pewnymi swoistymi uwarunkowaniami, które nie są tematem niniejszej pracy.

Wiele zagadnień w transplantologii jest uniwersalnych, niezależnie od typu przeszczepianego narządu. Dzieci różnią się od dorosłych odpowiedzią immunologiczną, sposobem metabolizowania wielu leków, a także podatnością na wiele niekorzystnych skutków transplantacji i immunosupresji. Coraz częściej stosowane są schematy leczenia obejmujące fazę indukcji antagonistami receptora dla interleukiny-2 lub przeciwciałami przeciwlifocytarnymi w skojarzeniu z przewlekłą terapią podtrzymującą, opartą na takrolimusie. Długotrwała ekspozycja na leki immunosupresyjne pociąga za sobą jednak wzrost wskaźników chorobowości związanej z toksycznymi skutkami przewlekłej farmakoterapii. Hiperlipidemia, nadciśnienie tętnicze, choroby układu sercowo-naczyniowego, nowotwory złośliwe, a także cukrzyca stały się poważnym problemem medycznym w tej grupie pacjentów. Należy także wspomnieć, iż niestosowanie się do zaleceń dotyczących leków immunosupresyjnych, szczególnie często dotyczące młodzieży, jest jednym z istotnych czynników ryzyka utraty przeszczepu.

Mimo tych trudności i niebezpieczeństw obserwuje się u dzieci stałe wydłużanie przeżycia zarówno biorców, jak i przeszczepów narządowych. Analiza danych w skali kraju w Stanach Zjednoczonych wskazuje, iż wskaźniki przeżycia biorców i przeszczepów są równie dobre, a nawet lepsze niż analogiczne wskaźniki u dorosłych. Zapewnienie odpowiedniej opieki gwarantującej długotrwały dobrostan tej grupy chorych wymaga właściwej komunikacji między pacjentem i wieloma specjalistami, począwszy od pediatrów zajmujących się ogólną opieką, aż po ekspertów zespołu transplantacyjnego.

Przeszczepienie nerki

Przegląd podstawowych informacji

We wczesnych latach 60. XX wieku, stanowiących początek wykonywania przeszczepień nerek u chorych ze schyłkową ich niewydolnością, w głównych ośrodkach transplantacyjnych przeprowadzono także kilka pierwszych zabiegów transplantacji

*Professor of Surgery; Director, Living Donor and Intestinal Rehabilitation Programs, University of Nebraska Medical Center, Omaha, Neb.

+Associate Professor of Surgery; Senior Associate, Department of Cardiac Surgery, Harvard Medical School, Children's Hospital Boston, Boston, Mass.

‡Professor, Director, Pediatric Nephrology, University of Illinois at Chicago Medical Center, Chicago, Ill.

§Associate Professor, Transplantation and Molecular Genetics, University of Illinois at Chicago Medical Center, Chicago, Ill.

alogenicznych nerek u dzieci. Dziesięć lat później transplantacja została uznana za optymalną formę terapii u dzieci ze schyłkową niewydolnością nerek. Nerki są przeszczepiane częściej niż jakikolwiek inny narząd i te przeszczepy stanowią 45% wszystkich transplantacji przeprowadzanych u dzieci. Wśród wszystkich przeszczepień nerek wykonywanych w Stanach Zjednoczonych 7% dotyczy chorych w wieku poniżej 17 roku życia.¹

Niezależnie od wieku biorcy w chwili transplantacji 3-letnie przeżycie chorych otrzymujących narządy zarówno od dawców żywych (living donor, LD), jak i pochodzących ze zwłok (deceased donor, DD) jest częstsze niż chorych dializowanych.² Dane analizowane pod kątem wieku pacjentów wskazują, iż dla dzieci w wieku 0-14 lat czas oczekiwanego przeżycia po transplantacji wydłużył się o 30 lat, osiągając (kalkulowany czas pozostałego przeżycia) 50 lat. Dla pacjentów po transplantacji w wieku 15-19 lat wskaźnik ten wydłużył się o 25 lat, osiągając wartość 40 lat oczekiwanego czasu pozostałego przeżycia.^{1,3}

Dane demograficzne dotyczące transplantacji nerek u dzieci zmieniły się w ciągu ostatnich dwóch lat. Około 59% biorców nadal stanowią chłopcy, jednak wskaźnik osób rasy czarnej (17%) i Latynosów (16%) wzrósł odpowiednio do 28 i 33%.² Większość zabiegów przeszczepienia nerki przeprowadzana jest u nastolatków (38,4%) oraz dzieci w wieku 6-12 lat (33,7%). Lista schorzeń najczęściej prowadzących do schyłkowej niewydolności nerek u dzieci (tab. 1) jest znacząco inna niż u dorosłych. Co więcej, dane epidemiologiczne w tym zakresie pokazują różnice w etiologii SNN między białymi i czarnoskórymi pacjentami.² Wśród pacjentów rasy czarnej pięć najczęstszych przyczyn niewydolności nerek obejmuje: ogniskowe segmentalne twardnienie kłębuszków (focal segmental glomerulosclerosis, FSGS) (23%), nefropatię zaporową (15%), aplazję/hipoplazję/dysplazję (14%), przewlekłe zapalenie kłębuszków (4%) i nefropatię w przebiegu toczenia rumieniowatego układuowego (4%). W przypadku białych pacjentów do najczęstszych przyczyn należą: nefropatia zaporowa (17%), aplazja/dysplazja/hipoplazja (17%), FSGS (9%), nefropatia refluksowa (6%) i nerka gąbczasta (4%). Wiele spośród schorzeń prowadzących do schyłkowej niewydolności nerek jest także źródłem problemów po transplantacji, w szczególności nefropatia zaporowa, zespoły dysplazji narządowej, czy FSGS nawracające w części przypadków w przeszczepionej nerce. U około 23% biorców przeszczepienie poprzedzone jest usunięciem własnych nerek chorego. Tę procedurę rozważa się szczególnie w odniesieniu do chorych z objawami poliurii, utraty elektrolitów, białkomoczem, nawracającym odmiedniczkowym zapaleniem nerek i nadciśnieniem tętniczym.²

Pojęcie przeszczepienia wyprzedzającego (25% dzieci poddawanych transplantacji) oznacza zabieg wykonywany zanim niewydolność nerek osiągnie schyłkowy stopień zaawansowania, wymagający przewlekłej dializoterapii. U dzieci około 33% przeszczepów pochodzących od ży-

TABELA 1. Najczęstsze schorzenia prowadzące do przeszczepienia nerki, wątroby i jelit

Narząd/rozpoznanie	Odsetek chorych
Nerki²	
Aplazja/hipoplazja/dysplazja	15,9
Nefropatia zaporowa	15,8
Ogniskowe segmentalne twardnienie kłębuszków	11,7
Przyczyna nieznana	6,1
Nefropatia refluksowa	5,2
Przewlekłe zapalenie kłębuszków nerkowych	3,4
Wielotorbielowość nerek	2,9
Wątroba⁴	
Atrezja dróg żółciowych	36,2
Ostra martwica miększu wątroby	15,2
Choroba metaboliczna	12,2
Cholestatyczne choroby wątroby/marskość	11,7
Niecholestatyczne choroby wątroby/marskość	7,7
Nowotwory (łagodne i złośliwe)	6,1
Jelita⁵	
Wytrzewienie wrodzone	21
Skręt jelita	17
Martwicze zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy	12
Rzekoma niedrożność jelit	9
Retransplantacja	8
Atrezja jelit	8
Choroba Hirschsprunga	7
Atrofia mikroosmków	6
Zespół krótkiego jelita	5
Zaburzenia wchłaniania	3

wych dawców i 13% od zmarłych wykorzystuje się w zabiegach wyprzedzających, a podane odsetki są względnie stałe od wielu lat. Przeszczepienia wyprzedzające wydają się wiązać z dłuższym przeżyciem przeszczepu. Wskaźniki różnią się między rasami, wyższe są wśród białych pacjentów, co wiąże się być może ze znacznym rozpowszechnieniem FSGS wśród osób rasy czarnej. W celu skrócenia czasu oczekiwania przez dzieci na przeszczep nerkowy, w 1995 roku wprowadzono zmiany w systemie alokacji nerek pochodzących od zmarłych dawców. Ze względu jednak na wzrost liczby dzieci ze schyłkową niewydolnością nerek, czas oczekiwania na przeszczep wydłużył się niemal do poziomu wyjściowego we wszystkich grupach wiekowych, za wyjątkiem najmłodszych pacjentów.

Leczenie immunosupresyjne

W ciągu ostatniej dekady wydłużyła się lista leków immunosupresyjnych. W latach 1970-1980 podstawowy schemat terapii u dzieci stanowiło skojarzone leczenie

glikokortykosteroidami i azatiopryną (AZA). W 1980 roku do listy została dołączona cyklosporyna (CsA). W latach 1996-2000 do zestawu leków immunosupresyjnych stosowanych u dzieci wprowadzono mykofenolan mofetylu (MMF) i takrolimus (TAC). U dzieci terapia takrolimusem wydaje się wiązać z lepszą niż w przypadku CsA czynnością przeszczepionego narządu. Około 50% biorców leczonych jest według schematu: TAC, prednizon, MMF. Rola sirolimusu nie została dotychczas jednoznacznie zdefiniowana, ten lek jest jednak coraz powszechniej stosowany.²

Podstawą większości schematów immunosupresji pozostają glikokortykosteroidy. Minimalizacja dawki lub odstawienie glikokortykosteroidów u dzieci otrzymujących leczenie oparte na CsA generalnie wiąże się ze zwiększonym wskaźnikiem zarówno odrzucania, jak i utraty przeszczepu. Wprowadzenie do terapii nowszych, silniejszych preparatów, takich jak TAC i MMF, zwiększa szansę na minimalizację dawek glikokortykosteroidów, a tym samym ograniczenie ich działań niepożądanych i poprawę jakości życia, oraz lepsze przestrzeganie schematu przyjmowania leków immunosupresyjnych. Przeprowadzone ostatnio badanie oceniające dwulekową terapię indukcyjną (bazylik-symab, globulina antytymocytarna) w skojarzeniu z TAC i MMF sugeruje, że u dzieci-biorców przeszczepów nerkowych możliwa jest całkowita rezygnacja z glikokortykosteroidów. W tym samym celu stosowano także schemat złożony z indukcji pojedynczym lekiem: surowicą antytymocytarną lub alemtuzumabem (campath-1H, przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko cząsteczce CD-52, glikoproteinie obecnej na powierzchni limfocytów B i T, monocytach i komórkach NK) z następczym wdrożeniem podtrzymującej monoterapii takrolimusem.⁶ Odległy wpływ na przeżycie przeszczepu bez stosowania glikokortykosteroidów nie jest znany.

Wyniki przeszczepiania

W ostatnich latach wskaźnik częstości występowania epizodów ostrego odrzucania obniżył się z ponad 50% dla 12-miesięcy w odniesieniu do biorców poddanych przeszczepieniu narządowemu w latach 1987-1990, do mniej niż 16% dla obecnie przeszczepianych.² Zmienne, które wiążą się z podwyższonym ryzykiem ostrego odrzucania obejmują otrzymanie narządu od zmarłego dawcy, rasę (czarna), niezgodności w zakresie antygenów HLA-DR, nieotrzymanie terapii indukcyjnej oraz więcej niż 5 transfuzji krwi. Odwracalność ostrego odrzucania nie jest pełna, przy czym wskaźnik częstości uzyskiwania powrotu do poprzedzającej odrzucanie czynności narządu wynosi 53% dla biorców narządów od dawców żywych i 47% dla biorców nerki od dawców zmarłych. W około 4% przeszczepień od dawców żywych i 6% od zmarłych ostre odrzucanie prowadzi do utraty przeszczepu, a nawet zgonu biorcy.² Wśród niemowląt pierwszy epizod ostrego odrzucania prowadzi do utraty przeszczepu lub zgonu w 9% przeszczepień od dawców żywych i 18% od zmarłych.

Wśród potwierdzonych przypadków schyłkowej niewydolności przeszczepu główną przyczyną utraty czynności jest przewlekłe odrzucanie (41,3%). Inne przyczyny obejmują ostre odrzucanie (7,4%), zakrzepicę naczyń przeszczepu (8,1%), nawrót choroby podstawowej, która doprowadziła do niewydolności własnych nerek (7,9%), zgon biorcy przy zachowanej czynności przeszczepu (8,6%).² Niestosowanie się do zalecanego schematu przyjmowania leków immunosupresyjnych (6,3%) staje się jedną z ważniejszych przyczyn przewlekłego odrzucania, szczególnie wśród nastolatków.⁷ Ta obserwacja dotyczy wszystkich nastoletnich biorców przeszczepów niezależnie od typu przeszczepionego narządu. Według danych uzyskanych w North American Pediatric Renal Transplant Comparative Study (NAPRTCS) prawdopodobieństwo, że nerka przeżyje rok i 5 lat od przeszczepienia szacuje się odpowiednio na 92,2 i 79,7% w przypadku przeszczepień od dawców żywych i 83,6 oraz 65,1% w przypadku przeszczepień od dawców zmarłych. Dane te wskazują na istotną poprawę wskaźników przeżycia przeszczepów nerkowych w porównaniu z latami 1987-1994.² Według danych zgromadzonych w NAPRTCS wskaźnik 5-letniego przeżycia biorców przeszczepów przekroczył 95%, przy czym głównymi przyczynami zgonów po transplantacji nerek są zakażenia (30,2%), niewydolność krążeniowo-oddechowa, (15,6%) i nowotwory złośliwe (11,4%). W pewnym odsetku przypadków przyczyna zgonu biorców nie została zdefiniowana.

Powikłania spowodowane zakażeniami

Zakażenia wirusowe i bakteryjne stanowią drugą najczęstszą po odrzucaniu przyczynę hospitalizacji dzieci-biorców przeszczepów nerkowych. Jedną z istotnych przyczyn odległej utraty przeszczepu stała się nefropatia związana z rozwinęciem się w przeszczepionej nerce zakażenia wirusem polyoma hominis 1 (BKV), patogenem, którego rozpowszechnienie w populacji ogólnej sięga 90%.⁸ U 50% dzieci przed upływem 3 roku życia dochodzi do ekspozycji na tego wirusa i wytworzenia swoistych względem niego przeciwciał. Aktywne zakażenie BKV i wywołana nim nefropatia rozwijają się częściej u biorców przeszczepów nerkowych, którzy w chwili przeszczepienia nie mieli przeciwciał przeciwko temu wirusowi.⁹ Przypadki nefropatii BKV stanowią 1-5%. Warto wspomnieć, iż zakażenie innym patogenem, wirusem cytomegalii (CMV), jest jednym z najistotniejszych zakażeń oportunistycznych, które, jak się przypuszcza, może odgrywać rolę w rozwoju przewlekłego odrzucania, jednej z przyczyn odległej utraty przeszczepu.¹⁰

Problemy związane z odległym przeżyciem przeszczepu

Wiele dzieci-biorców przeszczepów nie osiąga właściwego sobie wzrostu w wieku dorosłym. U dzieci poddawanych przeszczepieniu poniżej 6 roku życia typowe jest początkowe zatrzymanie wzrastania, po którym następuje zwykle

pewna poprawa wskaźników wzrostu. Dotyczy to także dzieci starszych. Poza niekorzystnym wpływem glikokortykosteroidów wzrastanie zależy także od wyjściowej czynności przeszczepionej nerki.¹¹ Korzystny wpływ na wzrastanie ma podawanie preparatów rekombinowanego ludzkiego hormonu wzrostu, a także wybór schematów immunosupresji bez glikokortykosteroidów, bądź też stosowanie małych dawek tych leków.

U dzieci-biorców przeszczepów nerkowych często rozwija się hiperlipidemia, nadciśnienie tętnicze, a w ostatnich latach także cukrzyca. Wszystkie te powikłania stanowią czynniki ryzyka rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego. Chociaż powikłania ze strony układu krążenia rzadziej niż u dorosłych biorców stanowią przyczynę zgonu, mogą niekorzystnie wpłynąć na odległe rokowanie u dzieci. Obserwuje się stałe wzrastanie wskaźników częstości występowania nowotworów złośliwych po transplantacji. Trzyletni wskaźnik zapadalności wzrósł z 0,87% dla lat 1987-1991 do 3,84% po 1997 r., przy czym najczęstszym typem złośliwego nowotworu po przeszczepieniu są schorzenia limfoproliferacyjne (PTLD).¹² Zakażenie wirusem Epsteina-Barr (EBV) jest częstym prekursorem PTLD, pozostałe czynniki ryzyka obejmują wiek poniżej 18 lat, rasę białą, płeć męską, a także stopień nasilenia i czas trwania immunosupresji. Częstość występowania PTLD można ograniczyć, stosując wyprzedzające leczenie gancyklowirem lub acyklowirem w trakcie terapii przeciwciałami przeciwlimfocytarnymi.

Wpływ działań niepożądanych immunosupresji na jakość życia dzieci-biorców przeszczepów narządowych może być znaczący, szczególnie w przypadkach fizycznych powikłań terapii w postaci niskiego wzrostu, otyłości, hirsutyizmu czy też przerostu dziąseł. Wśród nastolatków szczególnie wysokie jest ryzyko niestosowania się do schematu przyjmowania leków immunosupresyjnych, co wiąże się z typowymi dla tego okresu potrzebami rozwojowymi, w tym potrzebą akceptacji i niezależności. W przeprowadzonym ostatnio badaniu wśród dzieci-biorców przeszczepów nerkowych u 32,5% stwierdzono kliniczne objawy wskazujące na znaczny stopień niestosowania się do zaleceń dotyczących przyjmowania leków immunosupresyjnych. Ten wskaźnik był wyższy wśród nastolatków, a także osób z zaburzeniami psychicznymi.⁷ Wpływ nieprzestrzegania zaleceń dotyczących stosowania immunosupresji na utratę przeszczepów może być nawet większy, ponieważ część tego typu przypadków bywa niewłaściwie kodowana jako przewlekłe odrzucanie.

Mimo wspomnianych zagrożeń i trudności przeszczepienie nerki u dzieci wiąże się ze znaczącym wydłużeniem czasu przeżycia i poprawą jakości życia w porównaniu z dializoterapią. Postęp w leczeniu immunosupresyjnym pozwala na bardziej dostosowaną do potrzeb, swoistą terapię obciążoną mniejszą liczbą działań niepożądanych. Aktualnie wśród dorosłych biorców przeszczepów prowadzone są badania kliniczne ukierunkowane na ocenę stra-

tegi leczniczych, których celem jest indukcja tolerancji przeszczepu. Osiągnięcie stanu tolerancji oznacza, iż nie jest konieczne stosowanie przewlekłej immunosupresji. Obecnie bardziej niż kiedykolwiek w przeszłości dzieci po transplantacji nerki mogą liczyć na prawie taki sam czas przeżycia jak ich zdrowi rówieśnicy.

Transplantacja wątroby Przegląd podstawowych informacji

Transplantacja wątroby jest ratującą życie metodą leczenia dzieci ze schyłkową niewydolnością tego narządu. Ten typ transplantacji stanowi 30% zabiegów przeszczepiania narządowego u dzieci. U dzieci cierpiących na patologię wątroby typowo występują niektóre lub wszystkie z niżej wymienionych objawów: żółtaczka, zaburzenia krzepnięcia, krwawienia z żyłaków, zaburzenia wzrostu, świąd, encefalopatia oraz wodobrzusze. Podobnie jak u dorosłych, zabieg wytworzenia krążenia omijającego (przetoki wrotno-systemowej) u dzieci jest skuteczną metodą zapobiegania nawracającym krwawieniom z żyłaków i mimo marskości i nadciśnienia wrotnego nadal zachowana jest syntetyczna czynność wątroby.¹³ W przypadku chorych, których czynność wątroby jest istotnie upośledzona, nie istnieje metoda terapeutyczna alternatywna do transplantacji. Stosowane u dzieci wskaźniki schyłkowości niewydolności wątroby odzwierciedlają ryzyko zgonu z powodu choroby wątroby i są wykorzystywane do określania pozycji małego pacjenta na liście oczekujących na przeszczep. Wysokość stężenia bilirubiny i wskaźnika INR, obniżenie stężenia albumin, zaburzenia wzrostu, a także wiek pacjenta to zmienne wchodzące w skład formuły matematycznej służącej wyliczeniu wspomnianego wskaźnika. Im wyższe jego wartości, tym pilniejsze wykonanie zabiegu. (<http://www.unos.org/resources/MeldPeldCalculator.asp?index=99>).

W ciągu ostatnich 20 lat lista schorzeń wątroby stanowiących wskazanie do przeszczepienia narządu u dzieci się nie zmieniła. Najczęstszym wskazaniem jest atrezja dróg żółciowych, postępujące schorzenie objawiające się występowaniem żółtaczki już w niemowlęctwie. Atrezja dróg żółciowych jest przyczyną około 50% wszystkich przeszczepień wątroby u dzieci.¹⁴ Wskazania do transplantacji obejmują także schorzenia metaboliczne, takie jak niedobór α 1-antytrypsyny, chorobę Wilsona, zaburzenia cyklu mocznikowego, zespół Criglera-Najjara, hiperoksalurię, piorunującą niewydolność wątroby (w przebiegu zakażenia wirusowego lub uszkodzenia toksycznego), nowotwory (guzy typu hepatoblastoma, rak wątrobowokomórkowy, rozrosty o charakterze mięsaków i hemangioendotelioma),¹⁵ a także marskość wątroby w przebiegu jednego z licznych rzadkich schorzeń, w tym autoimmunologicznego zapalenia wątroby, zespołu Buddy-Chiariego, choroby Caroliego, uszkodzenia wątroby w przebiegu żywienia pozajelitowego oraz mukowiscydozy (tab. 1). W ponad 67% przypadków przeszczepiane dzieciom wątroby pochodzą od zmarłych i jedynie w 50% prze-

szczepia się cały narząd pobrany od dawcy. Większość zabiegów przeprowadza się przy identycznych głównych grupach krwi u biorcy i dawcy.

Techniki chirurgiczne

Standardowe ortotopowe przeszczepienie wątroby wykonywane jest jedynie w 55% przypadkach transplantacji wątroby u dzieci. Przeszczepienie całej wątroby jest częściej wykonywane u starszych dzieci. Do innych opcji należą: podział wątroby dla dwóch dawców (split), redukcja rozmiarów przeszczepianej wątroby, a także przeszczepienia od żywych dawców. W przypadku transplantacji części narządu najczęściej wszczepia się lewy boczny segment zarówno w przypadku przeszczepów od dawców zmarłych, jak i żywych. Tętnica wątrobową dawcy najczęściej łączona jest z tętnicą wątrobową lub pniem trzewnym. Żyły wrotne dawcy i biorcy łączone są zwykle metodą koniec do końca. U niemal 90% biorców drogi żółciowe dawcy zespala się pętlą Roux z jelita cienkiego biorcy metodą koniec do boku. W niewielkiej podgrupie chorych ze współistniejącym zespołem krótkiego jelita często wykonywane jest bezpośrednie zespolenie przewodu żółciowego dawcy do przewodu żółciowego wspólnego biorcy.¹³

Strategie leczenia immunosupresyjnego

Immunosupresja jest podobna, choć nie identyczna, jak u pacjentów po transplantacji nerki. W ciągu ostatnich 5 lat u 90% dzieci-biorców stosuje się TAC. Stosowanie schematów opartych na CsA stale maleje, z 22% w 1999 roku do 4% w 2005 roku.¹⁶ We wczesnym okresie po transplantacji niemal wszyscy chorzy otrzymują glikokortykosteroidy, u niemal 70% te leki są jednak odstawiane przed upływem 36 miesiąca po zabiegu. Trzeci lek immunosupresyjny (AZA, MMF lub sirolimus) w skojarzeniu z inhibitorem kalcyneuryny i glikokortykosteroidami stosowany jest u mniej niż 20% biorców. Rzadko także stosuje się indukcję przeciwciałami (muronomabem, globuliną antytymocytarną lub inhibitorem interleukiny 2). U dzieci terapia indukcyjna przeznaczona jest przede wszystkim dla pacjentów z wczesną dysfunkcją przeszczepu. Strategia immunosupresji bez glikokortykosteroidów może poprawić wzrastanie dziecka po transplantacji, jak dotąd nie osiągnięto jednak konsensusu dotyczącego optymalnego czasu odstawienia lub uniknięcia stosowania tych leków po transplantacji ze względu na związane z tym ryzyko odrzucania i wpływ na odległe przeżycie i czynność przeszczepu. U znaczącej liczby dzieci-biorców przeszczepów wątrobowych powiodło się całkowite zaprzestanie leczenia immunosupresyjnego, szczególnie wśród pacjentów w pierwszym roku życia.¹⁷

W jednym z ośrodków transplantacyjnych w niewielkiej grupie obejmującej zarówno biorców dorosłych, jak i dzieci sukcesem zakończyło się całkowite zaprzestanie stosowania immunosupresji poprzedzone stopniowym, trwającym 5-7 lat, redukowaniem dawek leków lub na-

głym zaniechaniem kontynuacji leczenia przez pacjenta. U kilkorga pacjentów, przede wszystkim w pierwszym roku życia, udało się osiągnąć stan tolerancji przeszczepu, który utrzymywał się przez ponad 10 lat bez konieczności stosowania leków immunosupresyjnych. U pozostałych 70% biorców doszło do odrzucania przeszczepu.¹⁸ Należy pamiętać, iż wycofywanie leków immunosupresyjnych musi być prowadzone z ogromną ostrożnością i uwagą, czego dowodzi fakt, iż nieprzestrzeganie schematu przyjmowania leków, tak typowe dla nastoletnich biorców, jest głównym czynnikiem ryzyka utraty przeszczepu i zgonu.¹⁹

Wyniki przeszczepiania

Powikłania chirurgiczne mogą wystąpić w ciągu pierwszych 30 dni po transplantacji. Do najczęstszych należą powikłania naczyniowe (zakrzepica tętnicy wątrobowej, zakrzepica żyły wrotnej, zakrzepica żyły wątrobowej), krwotoki, powikłania żółciowe oraz perforacja jelit. Czas trwania hospitalizacji i koszty transplantacji wydają się w dużym stopniu zależeć od występowania powikłań i jedynie w niewielkim stopniu od stanu zdrowia biorcy w chwili transplantacji. Wśród pacjentów, u których zabieg wykonano niestandardową techniką, zauważalna jest tendencja do częstszego niż u biorców całych, niemodyfikowanych narządów występowania powikłań chirurgicznych. Ostre odrzucanie, w przeszłości tak powszechne, dotyczy obecnie mniej niż 50% biorców i zdarza się głównie w pierwszych 6 miesiącach po transplantacji. Większość epizodów ostrego odrzucania odpowiada na dodatkowe leczenie glikokortykosteroidami.

Powikłania zakaźne u biorców przeszczepów wątrobowych najczęściej są spowodowane przez bakterie, nieco rzadziej grzyby lub wirusy. Zakażenia bakteryjne są typowo zlokalizowane wewnątrz jamy brzusznej lub też związane są z utrzymywaniem dostępu naczyniowego. Wśród patogenów wirusowych najczęstszą przyczyną zakaźnych powikłań jest cytomegalowirus. Zakażenie EBV może prowadzić do rozwoju poprzyszczepiennej choroby limfoproliferacyjnej u 1-4% dzieci biorców przeszczepu wątrobowego, choć należy wspomnieć, iż w ostatnich latach częstość tego powikłania maleje, a przeżycie pacjentów z tym zakażeniem poprawia się.²⁰ Wśród biorców przeszczepu wątrobowego po pewnym czasie po przeszczepieniu ujawnia się trend w kierunku wzrastania stężenia kreatyniny w surowicy. W pierwszym miesiącu po transplantacji częste jest nadciśnienie tętnicze, ale pod koniec pierwszego roku od transplantacji tylko niecałe 20% biorców wymaga stosowania leków hipotensyjnych. U niemal 20% biorców we wczesnym okresie po transplantacji rozwija się cukrzyca, ale pod koniec pierwszego roku od zabiegu mniej niż 5% wymaga insulinoterapii.

Wśród dzieci-biorców przeszczepów wątrobowych powszechnym zjawiskiem jest znaczące zahamowanie wzrostu. Choć między 6 a 24 miesiącem po transplantacji

typowe jest częściowe odrobienie tego deficytu, mediana wskaźnika wzrostu dla dzieci-biorców przeszczepów wątrobowych jest przez cały czas po przeszczepieniu niższa od wartości tego wskaźnika dla populacji ogólnej. Zwraca przy tym uwagę, iż największy deficyt wzrostu dotyczy dzieci w wieku poniżej 5 lat w chwili transplantacji.²¹

Chorobowość i umieralność

Zgony w czasie oczekiwania na przeszczepienie zdarzają się częściej wśród dzieci w pierwszym roku życia (około 7%) niż w wieku 1-18 lat (0,7-3%). Ponad 80% dzieci z listy oczekujących na transplantację poddawanych jest przeszczepieniu w czasie krótszym niż rok. U około 10% biorców występuje wymagająca retransplantacji niewydolność przeszczepu spowodowana pierwotnym niepodjęciem czynności, ostrym odrzucaniem lub powikłaniami naczyniowymi. Ponad 50% zabiegów retransplantacji następuje w ciągu pierwszych 30 dni po pierwszym przeszczepieniu.

Wskaźniki 1- i 5-letniego przeżycia dzieci-biorców przeszczepów wątrobowych wynoszą odpowiednio około 90 i 84%. Śmiertelność wśród pacjentów hospitalizowanych przed transplantacją, w tym także w oddziałach intensywnej opieki medycznej, jest wyższa niż oczekujących na przeszczepienie w domu. Najczęstsze przyczyny zgonu po transplantacji wątroby obejmują niewydolność przeszczepu i zakażenia.²²

Przewlekłe odrzucanie, zakrzepica tętnicy wątrobowej, powikłania żółciowe oraz nawrót choroby podstawowej są głównymi przyczynami późnej niewydolności przeszczepu wymagającej retransplantacji. Wśród pacjentów przeżywających 10 lub więcej lat po transplantacji jakość życia oceniana jest jako dobra lub doskonała, mimo częstego występowania powikłań pozawątrobowych, takich jak niewydolność nerek, przewlekła niedokrwistość i nadciśnienie tętnicze.¹⁹

Transplantacja jelit

Przegląd podstawowych informacji i wskazań

W ciągu ostatnich dwóch dekad liczba przeszczepień jelit gwałtownie wzrosła z 3 w roku 1990 do 96 w 1996 roku. Potencjalnym biorcą przeszczepu jelitowego jest każdy pacjent z niewydolnością jelit całkowicie zależny od żywienia pozajelitowego, w wyniku którego rozwijają się zagrażające życiu powikłania. Swoiste wskazania obejmują utratę dostępu naczyniowego w związku z zakrzepicą żylną, uogólnione zakażenia grzybicze lub nawrotowe bakteryjne, których źródłem jest stałe wklucie naczyniowe, uszkodzenie wątroby związane z prowadzeniem żywienia pozajelitowego, a także poważne powikłania metaboliczne (tab. 1). Te powikłania występują częściej u dzieci niż u dorosłych i dotyczą około 10% osób przewlekle żywionych pozajelitowo. W przypadku pacjentów z nieodwracalnym uszkodzeniem wątroby jedynym ratunkiem jest jednoczesne przeszczepienie wątroby i jelita cien-

kiego. W przypadkach, gdy pacjenci kierowani są na transplantację przed wystąpieniem progresji uszkodzenia wątroby, możliwe jest wykonanie izolowanego przeszczepienia jelit, co wiąże się z lepszym rokowaniem, jeśli chodzi o krótkoterminowe przeżycie zarówno biorcy, jak i przeszczepu.²³

Techniki chirurgiczne

Wybór procedury przy transplantacji jelit zależy od tego, które z organów biorcy pozostają niezmienione. W przypadkach współistnienia nieodwracalnego uszkodzenia wątroby konieczne jest jednoczesne przeszczepienie tego narządu. Większość programów transplantacji jelit na świecie opartych jest na technice Omaha,²⁴ w której dwunastnica i głowa trzustki pozostają nienaruszone, podobnie jak struktury wnęki wątroby (przewód żółciowy wspólny, żyła wrotna, tętnica wątrobowa). Ta technika wiąże się z mniejszym ryzykiem wystąpienia skrętu żyły wrotnej na skutek skrętu jelita i pozwala na uniknięcie ryzyka związanego z wytworzeniem zespolenia żółciowego z przeszczepionym jelitem. W przypadkach wykonywania izolowanej transplantacji jelit górna tętnica krezkowa dawcy łączona jest metodą koniec do boku z natywną aortą biorcy w odcinku poniżej odejścia tętnic nerkowych. Następnie żyła wrotna dawcy łączona jest albo z górną żyłą krezkową biorcy, albo (częściej) z żyłą główną dolną. Ciągłość jelit odtwarzana jest dzięki łączeniu przeszczepu z proksymalnymi i dystalnymi pozostałościami jelita cienkiego biorcy, a w celu uzyskania dostępu do przyszłych biopsji protokolarnych formowana jest dystalna pętla ileostomijna.

Strategie terapii immunosupresyjnej

Najwcześniejsze raporty poświęcone analizie pomyślnie przebiegających transplantacji jelit obejmowały osoby leczone immunosupresyjnie według schematów opartych na cyklosporynie. We wczesnych latach 90. XX wieku roczne przeżycie wynosiło około 30%. W tym okresie powszechne było także występowanie ciężkich epizodów odrzucania. Wraz z wprowadzeniem do terapii takrolimusu roczne przeżycie pacjentów wzrosło do ponad 50%. Obecnie większość schematów immunosupresji stosowanych w tej grupie biorców opartych jest na skojarzeniu takrolimusu i glikokortykosteroidów (TAC/prednizon).⁵ W ostatnim dużym jednośrodkowym badaniu klinicznym wskaźnik rocznego przeżycia wyniósł nie mniej niż 85%, co przypisywane jest korzystnemu wpływowi dołączenia do terapii immunosupresyjnej inhibitora interleukiny 2 (IL-2) (bazyliksymabu lub daklizumabu) i związanej z tym znacznie lepszej kontroli procesu odrzucania przeszczepu. Inni badacze stosowali terapię indukcyjną za pomocą wysokich dawek alemtuzumabu (preparat skierowany przeciwko cząsteczce CD52), globuliny antytymocytarnej, cyklofosfamidu i muromonadu-CD3. Spośród wymienionych 4 leków najkorzystniejsze wyniki uzyskiwano, stosując globulinę antytymocytną.

Jak dotąd nie przeprowadzono randomizowanych badań klinicznych porównujących surowicę antytymocytną i inhibitory interleukiny 2, co oznacza, iż decyzja o wyborze jednego z tych preparatów zależy od oceny specjalistów.

Potencjalne powikłania

Najczęstsze powikłania po transplantacji jelit mają charakter immunologiczny. W przypadku zbyt silnej immunosupresji wzrasta ryzyko poważnych w skutkach zakażeń, z drugiej jednak strony zbyt słaba immunosupresja może prowadzić do rozwoju nierzadko trudnego do opanowania odrzucania przeszczepu, które z kolei często wiąże się z przemieszczeniem bakterii ze światła jelita do krążenia i rozwojem posocznicy.⁵ U większości chorych po transplantacji jelit rozwijają się powikłania bakteryjne, najczęściej w postaci zakażeń układu moczowego lub zapaleń płuc. Do ekspansji patogenów dochodzi najczęściej drogą wkluc centralnych lub też we wspomnianym mechanizmie przemieszczenia bakterii ze światła jelita do krążenia. U niemal 50% pacjentów dochodzi także do rozwoju zakażeń wirusowych. Do najczęstszych patogenów należą wirusy z grupy Herpes, a przebieg kliniczny bywa bardzo zróżnicowany, od bezobjawowego aż po rozwój potransplantacyjnych chłoniaków. Wyczerpujące omówienie tego tematu nie mieści się w zakresie tego artykułu, jednak rozległa wiedza w tej dziedzinie, a także możliwość konsultowania się ze specjalistami w zakresie zakażeń poprzyszczepiennych jest niezbędną częścią prawidłowej opieki nad pacjentem po transplantacji jelit. W celu zminimalizowania ryzyka rozwoju zakażeń stężenie takrolimusu we krwi biorcy (stężenie minimalne między kolejnymi dawkami) powinno wynosić około 15 ng/dl, zamiast rekomendowanych poprzednio ponad 20 ng/dl. Wczesne, jeśli to możliwe, rozintubowanie pacjenta po zabiegu chirurgicznym, a także szybkie (jak tylko pojawi się tolerancja żywienia dojelitowego) usunięcie wklucia centralnego pomagają zmniejszyć ryzyko zakażenia.

W celu wykrycia ewentualnego odrzucania przeszczepu nie rzadziej niż raz w tygodniu wykonywane są biopsje protokolarne przeszczepionego jelita. Biopsje wykonywane są także w każdym przypadku znaczącego zwiększenia się, w stosunku do wyjściowych wartości, ilości oddawanego stolca.

U biorców po jednoczesnej transplantacji jelita cienkiego i wątroby techniczne powikłania, szczególnie zakrzepowe, występują stosunkowo rzadko, ponieważ po tego typu zabiegach napływ krwi tętniczej odbywa się przez aortę dawcy, a odpływ krwi żyłnej przez żyłę główną. Relatywnie często dochodzi do powstania ropni wewnątrzbrzusznych i perforacji jelit w wyniku śródoperacyjnego zakażenia, którego punktem wyjścia są przecinane, często poszerzone własne jelita biorcy lub pozostałe odcinki jelit biorcy z licznymi zrostami pozostałymi po poprzednich zabiegach operacyjnych.

Częstość poprzyszczepiennej cukrzycy u dzieci jest niewielka, jednak u dorosłych biorców jelit sięga około 20%. Nadciśnienie tętnicze występuje często; ponad 80% pacjentów przyjmuje leki hipotensyjne w pierwszym miesiącu po transplantacji. U wielu z czasem możliwa staje się stopniowa redukcja dawek, a nawet całkowite odstawienie tych leków. Najczęstszym nowotworem rozwijającym się po transplantacji jelit jest PTLD, występujące u około 10% biorców.⁵ Długotrwałe przeżycie pacjentów, u których doszło do rozwoju PTLD, wynosi około 75%.²⁰

Rokowanie/przeżycie

W ostatnim dziesięcioleciu wskaźniki rocznego przeżycia chorych po transplantacji jelit znacznie się poprawiły.⁵ We wczesnych latach 90. XX wieku ten wskaźnik wynosił nie więcej niż 30%, pod koniec lat 90. około 50%, a od roku 2001 roczne przeżycie biorców jelit wynosi nie mniej niż 85%. Wśród tych, którzy przeżyją pierwszy rok, rzadziej niż w przeszłości dochodzi do rozwoju późnych powikłań. Dzieci-biorcy jakoś życia po transplantacji oceniają jako zbliżoną do prawidłowej. Jak dotąd nie przeprowadzono badań jakości życia dorosłych pacjentów po transplantacji jelit.

Transplantacja jelit wydaje się procedurą ekonomiczną uzasadnioną. Średni roczny koszt żywienia pozajelitowego przekracza 150 000 dolarów, przy czym ta kwota nie obejmuje wydatków związanych z powikłaniami tej procedury. Choć koszty hospitalizacji i ponownego przyjęcia w pierwszym roku po transplantacji sięgają przeważnie 150 000-300 000 dolarów, to koszt leków immunosupresyjnych stanowi około 8-10% wydatków związanych z żywieniem pozajelitowym, co w przypadku większości biorców czyni przeszczepienie jelit procedurą kosztowo efektywną w ciągu 2-3 lat po transplantacji.²⁵

Kierunki przyszłego rozwoju

Obecnie prowadzone są badania ukierunkowane na opracowanie sposobów nieinwazyjnego monitorowania przeszczepionego jelita, które pozwoliłyby na uniknięcie wytwarzania pętli ileostomijnej i wykonywania biopsji protokolarnych w celu wykrycia odrzucania przeszczepu. Postęp w dziedzinie biologii molekularnej pozwoli prawdopodobnie jeszcze przed końcem tej dekady na wprowadzenie opartego na tej technice standardu nieinwazyjnego monitoringu. Warto także wspomnieć, iż aktualne przeżycie biorców przeszczepionych jelit zbliża się do wartości wskaźników przeżycia chorych żywionych pozajelitowo. Jeśli trend poprawy przeżycia biorców jelit się utrzyma, procedura transplantacji jelit będzie oferowana także pacjentom bez zagrażających życiu powikłań żywienia pozajelitowego, ale którzy chcieliby poprawić jakość życia, na podobnej zasadzie, jak przeszczepienie nerki proponowane jest osobom bez istotnych powikłań dializoterapii.

TABELA 2. Najczęstsze schorzenia prowadzące do transplantacji serca^{*26,27}

Rozpoznanie	Odsetek chorych
Wada wrodzona	65
Kardiomiopatie	29
Kardiomiopatia rozstrzeniowa	(75)
Kardiomiopatia restrykcyjna	(12)
Zapalenie mięśnia sercowego	(8)
Retransplantacja	6

*Wartości odsetkowe odnoszą się do transplantacji wykonanych w pierwszym roku życia. Liczby w nawiasach odnoszą się do względnego rozkładu poszczególnych typów kardiomiopatii

Transplantacja serca

Przegląd podstawowych informacji

Ortotopowe przeszczepienie serca jest obecnie procedurą chirurgiczną rutynowo wykonywaną u niemowląt i dzieci z ciężkimi postaciami kardiomiopatii lub wrodzonych wad serca (CHD).²⁶ Obecnie liczba przeszczepień serca osiągnęła w większości ośrodków na świecie poziom plateau. W Stanach Zjednoczonych co roku przeprowadza się około 260 transplantacji serca u dzieci, co stanowi 16% wszystkich przeszczepień narządowych w tej populacji. Względnie stały jest także wskaźnik retransplantacji wynoszący około 3%. Ze względu na utrzymywanie się zbyt małej liczby odpowiedniej wielkości serc do przeszczepienia oraz stale rosnącą liczbę osób oczekujących na transplantację, czas oczekiwania na zabieg stale się wydłuża (w Stanach Zjednoczonych wynosi średnio 50 dni w przypadku 1 stopnia pilności według United Network for Organ Sharing [UNOS] i 100 dni w przypadku 2 stopnia pilności według UNOS). Rozkład wieku biorców w ogólnej puli przeszczepień u dzieci kształtuje się następująco: 0-2 lata – 19%, 2-10 lat – 33% i powyżej 11 roku życia – 48%. Dla dzieci w pierwszym roku życia w grę wchodzi także przeszczepienie od dawcy niezgodnego w zakresie głównych grup krwi ze względu na takie samo przeżycie jak w przypadku przeszczepień zgodnych w zakresie ABO.

Podstawowym wskazaniem do podjęcia rozważań na temat transplantacji serca jako opcji terapeutycznej jest skrócenie czasu oczekiwanego przeżycia do mniej niż 1-2 lat z powodu schyłkowej fazy choroby serca. Schyłkowa faza kardiomiopatii i wady serca z niewydolnością mięśnia komór to nadal dwa główne, w przybliżeniu równie częste, wskazania do przeszczepienia serca (tab. 2). Rosnąca populacja osób, które wyzdrowiały po leczeniu złośliwych nowotworów, wiąże się z istnieniem coraz większej grupy pacjentów z kardiomiopatią po leczeniu antracyklinami. Podczas badań poprzedzających decyzję o transplantacji stopień odżywienia oraz immunizacji chorego mają kluczowe znaczenie dla powodzenia przebiegu pooperacyjnego.

Techniki chirurgiczne

Przeszczepy serca u dzieci wykonywane z powodu kardiomiopatii są zwykle relatywnie proste technicznie i wykonywane tzw. techniką bikawalną, co oznacza, iż każda z żył głównych dawcy jest niezależnie łączona metodą koniec do końca z analogicznymi żyłami biorcy. Z drugiej strony przeszczepienie serca z powodu złożonej wady serca może stanowić duże wyzwanie techniczne, ponieważ w wielu przypadkach transplantacja bywa poprzedzana wieloma zabiegami, których konsekwencją są liczne zrosty w śródpiersiu. Poprzedzające zabiegi chirurgiczne mają także dodatkowe znaczenie, gdyż zwiększają ryzyko powikłań po transplantacji związanych ze zwiększoną ekspozycją na antygeny we krwi przetaczanej podczas zabiegów. Taka ekspozycja wiąże się z kolei z uczuleniem przyszłego biorcy na obce HLA. U wielu pacjentów z CHD może wystąpić dodatkowe utrudnienie w postaci nietypowej anatomii naczyń żylnych i tętniczych w krążeniu płucnym, co wiąże się z koniecznością wytworzenia niestandardowych połączeń naczyniowych między naczyniami biorcy a sercem dawcy. W doświadczonych ośrodkach transplantacyjnych wyniki przeszczepiania biorców z CHD są podobne jak w grupie biorców z kardiomiopatiami.

Urządzenia wspomagające czynność mięśnia sercowego

Stosowanie urządzeń wspomagających układ krążenia jest integralną częścią postępowania u chorych z niewydolnością mięśnia sercowego, a także we wczesnym okresie po transplantacji. Najczęściej stosowaną formą mechanicznego wspomagania krążenia u dzieci jest pozaustrojowe utlenowanie krwi, ponieważ może być wdrożone natychmiast i wiąże się z wymianą gazową, co ma istotne znaczenie u pacjentów z siniczą wadą serca. Nie można jednak zapominać, iż ta procedura ma wiele niekorzystnych aspektów, ponieważ wiąże się między innymi z koniecznością systemowej heparynizacji krwi, unieruchomieniem i intubacją, a także systemową reakcją zapalną wywołaną ekspozycją na dużą obcą powierzchnię membrany i rurek transportujących krew. Ostatnio w sprzedaży pojawiły się nowe, przeznaczone specjalnie dla dzieci, typy urządzeń wspomagających czynność komór (Berlin Heart, DeBakey axial flow pump). Te urządzenia są już stosowane w niektórych ośrodkach. Poza resuscytacją krążeniowo-oddechową mechaniczne wspomaganie może także stanowić formę czasowego wzmocnienia serca i układu krążenia w okresie przejściowej niewydolności (najczęstsze wskazania to zapalenie mięśnia sercowego i zespół po kardiomotii), a także w sytuacjach, w których uszkodzenie jest nieodwracalne, a jedynym możliwym rozwiązaniem jest transplantacja. W przypadku starszych dzieci i dorosłych stosuje się odpowiedniki opisanych urządzeń.

Immunosupresja

Po transplantacji serca wszyscy biorcy, nawet niemowlęta, wymagają silnej immunosupresji. W odróżnieniu od prze-

szczepów nerkowych i wątrobowych nie istnieją dane wskazujące, że możliwe jest utrzymanie przeszczepu serca po zaprzestaniu stosowania immunosupresji nawet wtedy, gdy odstawienie leków nastąpiłoby wiele lat po transplantacji. W większości ośrodków transplantacyjnych nadal stosuje się trójlekowe protokoły lecznicze obejmujące inhibitor kalcyneuryny (CsA lub TAC), AZA i glikokortykosteroidy.²⁸ W wielu ośrodkach podejmuje się próby odstawienia glikokortykosteroidów w pierwszym roku po transplantacji. Coraz częściej w schematach podstawowej immunosupresji AZA jest zastępowana przez MMF. Rośnie także znaczenie rapamycyny, a większość współczesnych protokołów immunosupresji obejmuje także terapię ratunkową przeznaczoną dla chorych z nawracającymi epizodami ostrego odrzucania. U dorosłych biorców przeszczepionych serc zwiększa się częstość stosowania antagonistów receptora dla IL-2. Coraz więcej jest dowodów, iż leki z tej grupy charakteryzują się korzystnym profilem bezpieczeństwa, a ich podawanie może ograniczyć występowanie wczesnych epizodów ostrego odrzucania. Doświadczenia ze stosowaniem inhibitorów receptora dla IL-2 u dzieci są ograniczone.

Wyniki przeszczepiania

Większość pacjentów (>90%) po przeszczepieniu serca nie ma ograniczeń czynnościowych. Wskaźniki przeżycia pierwszego miesiąca, pierwszego roku, pierwszych 5 i 10 lat po transplantacji wynoszą odpowiednio 90, 85, 75 i 65%.²⁸ Analizy przeżycia w zależności od wieku w chwili transplantacji wskazują, iż niemowlęta są znacznie bardziej obciążone ryzykiem zgonu w pierwszych kilku miesiącach po przeszczepieniu. Analiza warunkowego przeżycia aktuarialnego, to znaczy odległego rokowania dla pacjentów, którzy przeżyli pierwszy rok po przeszczepieniu, wykazuje jednak znacznie korzystniejsze wskaźniki u niemowląt. Ostra niewydolność przeszczepionego serca jest najczęstszą przyczyną zgonu w ciągu pierwszych 30 dni po transplantacji, szczególnie częstą wśród niemowląt.²⁸

W ciągu 1-5 lat po transplantacji najczęstszymi przyczynami zgonu biorców są ostre odrzucanie komórkowe przeszczepu i zakażenia. Większość dzieci doświadcza przynajmniej jednego epizodu odrzucania. W tej grupie pacjentów odrzucanie przebiega często bezobjawowo, stąd w każdym przypadku występowania nieswoistych objawów proces odrzucania należy umieścić na szczycie listy potencjalnych przyczyn. Lekarz pierwszego kontaktu odgrywa kluczową rolę w nawiązaniu kontaktu z zespołem transplantacyjnym w celu wdrożenia diagnostyki objawów pod kątem odrzucania i zakażeń. Większość epizodów miernie i umiarkowanie nasilonego ostrego odrzucania ma przebieg bezobjawowy i jest rozpoznawanych na podstawie obrazu mikroskopowego biopsji protokolarnych. W przypadkach objawowych ostre odrzucanie najczęściej objawia się tachykardią i zaburzeniami rytmu serca. Niestety, ostre

TABELA 3. Najczęstsze schorzenia prowadzące do transplantacji płuc²⁹

Rozpoznanie	Odsetki w poszczególnych grupach wiekowych			
	<1 roku życia	1-5 lat	6-11 lat	12-17 lat
Mukowiscydoza	2,8	54,4	69,8	
Wada wrodzona serca	32,1	9,7	1,1	1
Pierwotne nadciśnienie płucne	16,1	20,8	12,2	8,2
Zarostowe zapalenie oskrzelików (wskazanie do retransplantacji)	8,3	4,4	3,6	
Choroba naczyń płucnych	12,5	5,6	3,3	
Śródmiąższowe zapalenie płuc	10,7	13,9		
Idiopatyczne włóknienie płuc	9,7	3,3	3,2	

odrzucanie nie może być rozpoznane na podstawie badań krwi. W większości ośrodków transplantacyjnych złotym standardem diagnostycznym są protokolarne biopsje endomiokardium. U młodszych dzieci użytecznym narzędziem w diagnostyce ostrego odrzucania jest także echokardiografia.

Po upływie 5 lat od transplantacji głównymi przyczynami utraty przeszczepu i zgonu biorców są przewlekłe odrzucanie i choroba naczyń wieńcowych. Choroba tętnic wieńcowych po transplantacji serca jest dynamicznie rozwijającą się waskulopatią stanowiącą główną przyczynę późnych zgonów po transplantacji serca.²⁸ Ze względu na rosnące rozpowszechnienie i znaczenie tej patologii prewencja, diagnostyka i leczenie waskulopatii przeszczepu są przedmiotem intensywnych badań. Poprzeszczepienna patologia naczyń wieńcowych rozpoznawana jest w angiografii. Ponieważ wszystkie przeszczepione serca są odnerwione, niedokrwienu wywołanemu patologią naczyń wieńcowych rzadko towarzyszy ból w klatce piersiowej. Według aktualnych zaleceń, w celu określenia ryzyka rozwoju poprzeszczepiennej patologii naczyń wskazane jest wykonywanie w odstępach 1-2 lat angiografii tętnic wieńcowych. Jak dotąd jedyną skuteczną metodą leczenia waskulopatii potransplantacyjnej jest retransplantacja.

Obecnie wiele leków testowanych jest pod kątem ich skuteczności w prewencji waskulopatii przeszczepu. Do tej grupy należą antagoniści wapnia, inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę, antyutleniacze (np. witamina E), statyny, kwas acetylosalicylowy i leki antyproliferacyjne, takie jak MMF i rapamycyna. Koncepcja wykorzystania rapamycyny w prewencji waskulopatii przeszczepu wydaje się szczególnie interesująca, gdyż ten lek okazał się skuteczny w hamowaniu rozwoju i progresji zmian naczyniowych w badaniach na zwierzętach.

Jednym z powszechnych zaburzeń po transplantacji jest osteoporoza. W celu leczenia tego powikłania opracowywane są protokoły obejmujące stosowanie bisfosfonianów, kalcytoniny, a także preparatów hormonalnych. Dane dotyczące skuteczności tego typu terapii pochodzą jednak głównie z badań u dorosłych biorców narządo-

wych. W celu zapobieżenia nefrotoksyczności (najczęściej wywołanej przez stosowanie nefrotoksycznych leków immunosupresyjnych, takich jak cyklosporyna) zwiększa się udział w terapii leków nieobarczonych uszkadzającym wpływem na nerki, takich jak rapamycyna i MMF, przez co możliwe staje się zredukowanie dawek CsA i TAC. Tego typu podejście do terapii immunosupresyjnej może pozwolić na ograniczenie częstości występowania przewlekłej nefropatii związanej z toksycznym oddziaływaniem leków z grupy inhibitorów kalcyneuryny. Wykazano także, iż stosowane w ramach kontroli nadciśnienia tętniczego inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę lub diltiazem mają pewne działanie nefroprotektcyjne.

Kierunki przyszłego rozwoju

W przyszłości poprawa wyników transplantacji serca u dzieci będzie się wiązać prawdopodobnie z pojawieniem się możliwości wykonywania ksenotransplantacji, co pozwoli na rozwiązanie problemów wynikających ze zbyt małej liczby dostępnych narządów do przeszczepienia. Być może na przyszłe sukcesy wpłynie także wprowadzenie alternatywnych strategii immunomodulacyjnych, takich jak jednoczesne przeszczepianie grasicy dawcy, co pozwoli na uzyskanie tolerancji przeszczepu, a tym samym ograniczenie, a nawet całkowitą eliminację leczenia immunosupresyjnego. Dodatkowo rozwój strategii dawkowania i optymalnego wyboru leków immunosupresyjnych, wprowadzenie nowych środków farmakologicznych oraz powstanie zminiaturyzowanych mechanicznych urządzeń przeznaczonych do długotrwałego wspomaganie pracy serca (docelowa forma terapii) pozwolą na poprawę odległego rokowania. Podobnie jak w przeszłości, stała opieka medyczna po upływie bezpośredniego okresu pooperacyjnego ma podstawowe znaczenie dla osiągnięcia odległego przeżycia przeszczepu i biorcy. Właściwa współpraca między ośrodkiem transplantacyjnym a lekarzem pierwszego kontaktu ma krytycznie istotne znaczenie, szczególnie w odniesieniu do swoistych dla dzieci kwestii obejmujących wzrastanie, dojrzewanie płciowe, a także dojrzewanie układu immunologicznego.

Transplantacja płuc

Przegląd podstawowych informacji

Rocznie u dzieci wykonywanych jest około 50 transplantacji płuc (2% wszystkich przeszczepień narządowych u dzieci). Wartość tego wskaźnika pozostaje na niezmiennym poziomie od dziesięciu lat. Dodatkowych 5-6 przeszczepień rocznie stanowią połączone transplantacje płuc i serca. Wskazania do transplantacji płuc są różne w różnych grupach wiekowych: u niemowląt najczęstszym wskazaniem do tego zabiegu są wrodzone malformacje, zaś w pozostałych grupach wiekowych – mukowiscydoza (tab. 3).²⁹ Izolowane przeszczepienie płuc praktycznie zastąpiło łączoną transplantację płuc i serca, do której jedynym obecnie wskazaniem są ciężkie schorzenia mięszu lub naczyń płucnych współistniejące ze słabą czynnością lewej komory, sercem jednokomorowym lub inną patologią serca, której korekta wymagałaby niezwykle złożonego zabiegu wiążącego się z wydłużonym czasem niedokrwienia.

Immunosupresja

Jak w przypadku przeszczepionych jelit, wysoki wskaźnik występowania ostrych odrzuceń obniżył się wraz z wprowadzeniem terapii indukcyjnej antagonistami receptora dla IL-2. Aktualnie ponad 50% biorców poddawanych jest leczeniu indukcyjnemu opartemu na stosowaniu wspomnianych antagonistów receptora dla IL-2 lub surowicy antylimfocytarnej.²⁹ Według zaleceń International Pediatric Lung Transplant Collaborative u chorych po przeszczepieniu płuc w ramach długotrwałej podtrzymującej terapii immunosupresyjnej wskazane jest stosowanie 3 leków (TAC, MMF, prednizon).

Wyniki

W ciągu ostatnich 10 lat wskaźniki przeżycia dzieci po transplantacji płuc niestety nie poprawiły się istotnie. Przeżycie 5-letnie wynosi obecnie mniej niż 50%.²⁹ Wczesna niewydolność przeszczepu i zakażenia są główną przyczyną zgonów w pierwszym roku po transplantacji płuc. Główną przyczyną zgonów w późniejszym okresie po przeszczepieniu są: zarostowe zapalenie oskrzelików oraz przewlekłe i postępujące zmniejszanie się światła oskrzelików końcowych i oddechowych spowodowane rozrastaniem się ziarniny zapalnej. Długotrwałe przeżycie po transplantacji płuc zależy od technicznego powodzenia zabiegu, nieobecności wady wrodzonej serca, stosowania się do zaleceń dotyczących przyjmowania leków immunosupresyjnych (szczególnie przez nastolatków) i zdolności przeszczepu płucnego do wzrastania wraz z biorcą.³⁰ Do powikłań swoistych dla transplantacji płuc należą: objawiające się świstami zwężenie dróg oddechowych w linii szwu, nadkomorowe zaburzenia rytmu serca (odpowiadające na konwencjonalną terapię przeciwarrytmiczną) oraz częstsze niż u biorców innych narządów zakażenia grzybem z gatunku *Aspergillus*.

Ostre odrzucanie, podobnie jak w przypadku innych narządów przeszczepionych, często objawia się dusznością i hipoksją. Podobnie jak u chorych z przeszczepami nerek, różnicowanie między zakażeniem i odrzucaniem może być niezwykle trudne, wymagające nierzadko wykorzystania różnych metod diagnostycznych: bronchoskopii, badania popłuczyn oskrzelowo-pęcherzykowych, a także oceny materiału z biopsji przezoskrzelowej. U 50% biorców, którzy przeżyli 5 lat od zabiegu, rozpoznawane jest zarostowe zapalenie oskrzelików (bronchiolitis obliterans). Rozpoznanie to ustalane jest na podstawie spełnienia dwóch kryteriów: klinicznego, w postaci objawów obturacyjnego upośledzenia czynności płuc, oraz histopatologicznego potwierdzenia typowych zmian oskrzelikowych w materiale z biopsji przezoskrzelowej. Pomocny w rozpoznaniu jest także „mozaikowy” obraz płuc w tomografii komputerowej. Aktualnie nie ma skutecznych metod leczenia zarostowego zapalenia oskrzelików. Obowiązujące strategie postępowania są ukierunkowane na zwiększenie immunosupresji za pomocą standardowych leków immunosupresyjnych lub środków niekonwencjonalnych, takich jak metotreksat, fotofereza i napromienianie wszystkich narządów limfatycznych. Istnieją doniesienia wskazujące na pewną skuteczność niektórych z tych metod i środków.³⁰ U dorosłych biorców płuc korzystnie na wskaźniki przeżycia wpływa cyklosporyna podawana w postaci aerozolu. Skuteczność tego preparatu nie była jednak dotychczas badana u dzieci. Około 80% biorców przeszczepionych płuc, którzy przeżywają pierwszy rok po zabiegu, nie ma ograniczeń sprawności fizycznej, a jakość ich życia jest znacząco podwyższona.

U pacjentów po przeszczepieniu płuc zarówno jakość, jak i częstość występowania powikłań immunosupresji jest podobna jak w przypadku innych przeszczepów narządowych i obejmuje przede wszystkim zakażenia CMV, nadciśnienie tętnicze, cukrzycę polekową, upośledzenie czynności nerek oraz PTLD.

Rola lekarza pierwszego kontaktu

Biorcy przeszczepów narządowych i ich rodziny mogą w przypadku wystąpienia objawów chorobowych w pierwszej kolejności zwracać się o pomoc do swoich lekarzy pierwszego kontaktu. Do głównych obowiązków prowadzącego pediatry należy stałe monitorowanie wzrastania i rozwoju znajdujących się pod jego opieką dzieci. Ze względu na te obowiązki ważne jest, aby lekarze pierwszego kontaktu byli przygotowani do zajmowania się między innymi dziećmi będącymi biorcami narządów.

Pierwszym krokiem jest zrozumienie podstawowych zasad dotyczących chorych po transplantacji i leczenia immunosupresyjnego (tab. 4). Ogromnie ważne jest także nabycie wiedzy umożliwiającej przewidywanie powikłań, które mogą się rozwinąć u biorcy przeszczepu. Badając dziecko z powodu świeżych objawów choroby

TABELA 4. Często stosowane leki immunosupresyjne i ich działania niepożądane

Kategorie i nazwy leków	Charakterystyka objawów niepożądanych
<p>Terapia indukcyjna/przeciwiała przeciwko receptorom dla IL-2 (anty-CD25)</p> <ul style="list-style-type: none"> Bazyliksymab Daklizumab 	<ul style="list-style-type: none"> Wśród pacjentów leczonych według trójlekowego schematu immunosupresji częstość występowania ciężkiej choroby cytomegalowirusowej jest wyższa w grupie otrzymującej bazyliksymab niż u biorców otrzymujących placebo (11 vs 5%) Istnieją doniesienia o ciężkich, ale rzadkich reakcjach nadwrażliwości na lek Według danych pochodzących z dużego ($n=434$) randomizowanego badania klinicznego z udziałem pacjentów po transplantacji serca wśród biorców leczonych daklizumabem wskaźnik śmiertelności był wyższy w porównaniu z grupą otrzymującą placebo Istnieją doniesienia o ciężkich, ale rzadkich reakcjach nadwrażliwości na lek
<ul style="list-style-type: none"> Globulina antytymocytarna (królicza) 	<ul style="list-style-type: none"> U >25% pacjentów występują: gorączka, dreszcze, leukopenia, trombocytopenia, bóle głowy, bóle brzucha, nudności, biegunki, nadciśnienie tętnicze, duszność, tachykardia, obrzęki obwodowe, hiperkaliemia, zakażenia Istnieją doniesienia o ciężkich, ale rzadkich reakcjach nadwrażliwości na lek
<ul style="list-style-type: none"> Alemtuzumab (przeciwiała anty-CD52) 	<ul style="list-style-type: none"> Podawaniu leku we wlewie towarzyszą gorączka (83%), nudności (47%), wymioty (33%), spadki ciśnienia tętniczego krwi (15%) Do innych opisywanych niepożądanych objawów należą: wysypki, uczucie zmęczenia, pokrzywka, duszność, świąd, bóle głowy, biegunka, zakażenia Stosowanie leku może prowadzić do pancytopenii/hipoplazji szpiku, niedokrwistości, neutropenii, małopłytkowości, limfopenii z redukcją liczby limfocytów CD4+ i CD8+ poniżej wyjściowego poziomu utrzymującą się przez ponad rok
<ul style="list-style-type: none"> Muromonab-CD3 	<ul style="list-style-type: none"> Lek stosowany w ograniczonym zakresie ze względu na związany z nim wzrost ryzyka rozwoju potransplantacyjnej choroby limfoproliferacyjnej. Lek nie jest zalecany pacjentom, u których doszło do >3% wzrostu masy ciała w tygodniu poprzedzającym rozpoczęcie leczenia Podawaniu leku we wlewie towarzyszą: gorączka (77%), dreszcze (43%), wysokie (19%) lub niskie (25%) ciśnienie tętnicze krwi, tachykardia (26%), bóle głowy (28%), drżenia (14%), biegunka (37%), nudności (32%), wymioty (25%), obrzęki (12%), zwiększona przepuszczalność kapilarów płucnych/duszność (16%), wysypka (14%), uogólnione osłabienie (10%) Drgawki, encefalopatia, zapalenie opon mózgowych, ślepotą, paraliż Świsty, skurcz oskrzeli, bóle w klatce piersiowej, bóle stawowe Stosowanie leku może prowadzić do pancytopenii/hipoplazji szpiku, niedokrwistości, neutropenii, małopłytkowości, limfopenii
<ul style="list-style-type: none"> Cyklofosfamid 	<ul style="list-style-type: none"> Lek nie jest stosowany powszechnie Stosowanie może się wiązać z nudnościami, biegunką, łysieniem, leukopenią, niedokrwistością, małopłytkowością, zapaleniem pęcherza, śródmiąższowym włóknieniem płuc, zaburzeniem płodności
<p>Terapia podtrzymująca</p> <ul style="list-style-type: none"> Cyklosporyna (inhibitor kalcyneuryny) 	<ul style="list-style-type: none"> Nadciśnienie tętnicze (<50%), neuropatia objawiająca się między innymi występowaniem drżeń, w przypadkach powikłanych rozwojem toksycznej nefropatii, podwyższeniem stężenia kreatyniny w surowicy (25% biorców przeszczepu nerkowego, 38% biorców serca, 37% biorców wątroby), obrzęki, hiperkaliemia, hirsutyzm, hiperurykemia, hipomagnezemia, przerost dziąseł, niedokrwistość hemolityczna, zakażenia Niesteroidowe leki przeciwzapalne i stan odwodnienia mogą pogłębiać upośledzenie czynności nerki Prowadzące do odrzucania, a w konsekwencji utraty przeszczepu, obniżenie stężenia leku we krwi opisywano przy jednoczesnym stosowaniu nafcyliny, ryfampicyny, karbamazepiny, fenobarbitalu, fenytoiny, orlistatu, ekstraktu z dziurawca zwyczajnego
<ul style="list-style-type: none"> Takrolimus (inhibitor kalcyneuryny) 	<ul style="list-style-type: none"> Nadciśnienie tętnicze (<50%), neuropatia objawiająca się między innymi występowaniem drżeń, upośledzeniem czynności nerki, hiperglikemią/cukrzycą (20% dorosłych biorców przeszczepu nerkowego, 11% do 18% biorców wątroby, 13-22% biorców serca), hiperkaliemia, hiperlipidemia, zakażenia Obniżenie stężenia leku w surowicy przy jednoczesnym stosowaniu leków wymienionych w części poświęconej cyklosporynie
<p>Mykofenolan mofetylu</p>	<ul style="list-style-type: none"> Biegunka, leukopenia, niedokrwistość, posocznica, wymioty U biorców przeszczepów nerkowych leczonych MMF wiramia CMV nieznacznie częściej stwierdzana niż u biorców przyjmujących azatioprynę

TABELA 4. Często stosowane leki immunosupresyjne i ich działania niepożądane (cd.)

Kategorie i nazwy leków	Charakterystyka objawów niepożądanych
	<ul style="list-style-type: none"> Możliwe powikłanie w postaci poprzyszczepiennej choroby limfoproliferacyjnej (u 2 z 148 dzieci) U dorosłych leczonych MMF częściej występują pewne typy zakażeń niż przy leczeniu azatiopryną, w tym zakażenia wirusami opryszczki zwykłej, grzybami rodzaju <i>Candida</i>, <i>cryptococcosis</i>, <i>Aspergillus/Mucor</i>, <i>Pneumocystis (carinii) jiroveci</i>
<ul style="list-style-type: none"> Sirolimus 	<ul style="list-style-type: none"> Stosowany wraz z inhibitorami kalcyneuryny i steroidami u dzieci z grupy wysokiego ryzyka immunologicznego, definiowanego jako przebycie co najmniej jednego epizodu ostrego odrzucania. Lek wiązany z występowaniem takich powikłań, jak hipercholesterolemia, hiperlipemia, zakażenia układu moczowego Inne, obserwowane u dorosłych pacjentów objawy niepożądane stosowania tego leku obejmują: <ul style="list-style-type: none"> Nadciśnienie tętnicze Wysypkę, trądzik, nieprawidłowe gojenie się ran, hirsutyzm Stosowanie większych dawek wiąże się z rozwojem niedokrwistości, bólami stawów, biegunką, hipokaliemią, trombocytopenią, gorączką, obrzękami U dorosłych biorców porównanie przyjmujących przez 24 miesiące sirolimusu z leczonymi według schematu opartego na cyklosporynie i azatioprynie wykazało wyższy wskaźnik występowania zakażeń w postaci zapalenia oskrzeli, zakażeń wirusem opryszczki zwykłej, zapalenia płuc, odmiedniczkowego zapalenia nerek, zakażeń górnych dróg oddechowych Wdrożenie terapii sirolimusem pozwala na zaprzestanie stosowania cyklosporyny
<ul style="list-style-type: none"> Prednizon 	<ul style="list-style-type: none"> Zatrzymanie płynów w ustroju, nadciśnienie tętnicze, hipokaliemia Miopatia posteroïdowa, jałowa martwica głowy kości udowej i ramiennej, złamania patologiczne kości długich Wrzód trawienny, zapalenie trzustki Zaburzone gojenie się ran, cienkość i podatność skóry na uszkodzenia, wybroczyny i podbiegnięcia krwawe, rumień na twarzy, nasilenie pocenia Katabolizm białek Zwiększone ciśnienie wewnątrzczaszkowe, bóle głowy, zawroty głowy Nieregularne krwawienia miesięczne, zahamowanie wzrostu, cukrzyca Zaćma, jaskra posteroïdowa
<ul style="list-style-type: none"> Azatiopryna 	<ul style="list-style-type: none"> W przeszłości obok inhibitora kalcyneuryny i prednizonu trzeci z podstawowych leków terapii trójlekowej. Obecnie azatiopryna jest zastępowana przez mykofenolan mofetylu, jednak u chorych nietolerujących MMF lekami z wyboru pozostają azatiopryna i rapamycyna Leukopenia, trombocytopenia, supresja szpiku Nudności, biegunka, hepatotoksyczność Zakażenia Nowotworzenie (chłoniaki, złośliwe nowotwory skóry)

wych, lekarz pierwszego kontaktu może rozpoznać i wdrożyć terapię schorzeń typowo występujących w dzieciństwie, musi jednak być świadom konieczności bezzwłocznego odesłania chorego do ośrodka transplantacyjnego, jeśli robocza diagnoza nie tłumaczy objawów występujących u małego pacjenta (tab. 5). Co więcej, niezwykle ważne jest utrzymywanie kontaktu między opiekunami dziecka a pediatrą, aby zapewnić przepływ informacji pozwalający na ocenę, czy zastosowane leczenie przynosi oczekiwane rezultaty. Pediatra powinien być informowany o stanie dziecka w ciągu pierwszych 24 h po zastosowaniu leczenia, aby mógł zdecydować, czy przebieg choroby jest zgodny z oczekiwaniami, czy też konieczne jest pogłębienie diagnostyki w celu weryfikacji rozpoznania.

W przypadkach, gdy wskazane wydaje się pogłębienie diagnostyki, należy rozważyć przesłanie pacjenta do

TABELA 5. Objawy wskazujące na ostre odrzucanie przeszczepu

- Niepowodzenie w uzyskaniu poprawy stanu pacjenta w ciągu pierwszych 24 h antybiotykoterapii
- Przewlekłe lub nawracające stany gorączkowe
- Podwyższona leukocytoza we krwi obwodowej
- Przewlekłe lub nawracające dolegliwości somatyczne, takie jak nudności, bóle brzucha, które nie znajdują wyjaśnienia w roboczej diagnozie
- Niejasne, swoiste narządowo odchylenia w badaniach laboratoryjnych, takie jak podwyższenie stężenia kreatyniny u chorych po transplantacji nerki, podwyższenie aktywności enzymów wątrobowych, trudne do wytłumaczenia zmiany w ilości i jakości stolca w przypadku chorych po transplantacji jelit, zmiana tolerancji wysiłku lub świsły u biorców przeszczepionych serc lub płuc.

ośrodka transplantacyjnego. Alternatywną opcją jest zlecenie dalszych badań po konsultacji z zespołem transplantacyjnym. Ogólnie rzecz ujmując, jeśli lekarz pierwszego kontaktu jest przekonany, iż występujące objawy są związane z przeszczepem i leczeniem immunosupresyjnym, powinien jak najszybciej skontaktować się z zespołem transplantacyjnym i przyspieszyć wszystkie dalsze konieczne działania. Patologie związane z przeszczepem, gdy nie są odpowiednio szybko rozpoznane i leczone, rozwijają się gwałtownie od poziomu poddającego się terapii problemu ambulatoryjnego do ciężkiego stanu wymagającego opieki w warunkach oddziału intensywnej terapii. W transplantologii pewne sytuacje bardziej niż inne wiążą się z koniecznością podjęcia natychmiastowego działania terapeutycznego, a lekarz pierwszego kontaktu powinien być świadomy powikłań mogących wystąpić u pacjentów po przeszczepieniu serca lub płuc, w tej bowiem grupie chorych to, co wydaje się objawem zakażenia, w rzeczywistości może być objawem reakcji odrzucania.

Niezależnie od zespołu transplantacyjnego lekarz pierwszego kontaktu może pełnić niezwykle istotną rolę jako źródło wsparcia, wiedzy, a także komfortu dla pacjentów i ich rodzin znajdujących się w sytuacji stałego napięcia i stresu. Problemy psychospołeczne często prowadzą do zaprzestania stosowania się do wymogów terapii immunosupresyjnej i nieprzestrzegania rygoru przyjmowania leków, co stanowi istotną przyczynę utraty przeszczepów. Zjawiska i zaburzenia zwiększające ryzyko nieprzestrzegania schematu przyjmowania leków immunosupresyjnych, o których pediatra powinien pamiętać, obejmują podwyższony poziom stresu u rodziców, dysfunkcyjne typy relacji rodzic-dziecko, a także zaburzenia zachowania u dziecka. Szczególne trudne, unikalne problemy psychospołeczne są udziałem nastoletnich biorców. Pacjenci w tym wieku mogą zaprzestać stosowania się do wymogów terapii immunosupresyjnej w związku z brakiem zadowolenia ze swojego wyglądu, a także niskim poziomem samoświadomości, spowodowanymi słabymi zdolnościami poznawczymi, postawą negacji czy niewystarczającym wsparciem ze strony rodziny.^{7,31} Pediatra może odgrywać niezwykle istotną rolę w rozpoznaniu i uwzględnianiu tych kwestii w celu zapobieżenia lub ograniczenia nieprzestrzegania schematu przyjmowania leków immunosupresyjnych.

Podsumowanie

Dzięki postępom w terapii immunosupresyjnej, a także współpracy lekarzy ogólnych i specjalistów, możliwe stało się osiągnięcie stanu dobrej ogólnej kondycji u większości dzieci po przeszczepieniach narządowych. Chociaż w większości przypadków zarówno diagnostyka, jak i leczenie tej grupy pacjentów odbywa się w ośrodkach transplantacyjnych, wiele biorców i ich rodzin polega także na zdolnościach i umiejętnościach lekarzy pierwszego kontaktu w różnicowaniu typowych

schorzeń pediatrycznych od poważnych powikłań związanych z przeszczepem. Zadanie to może się okazać największym wyzwaniem, ponieważ wczesne objawy odrzucania przeszczepu, a także zakażenia są zwykle całkowicie nieswoiste. Nie wolno zapominać, iż opóźnienie w ustaleniu właściwego rozpoznania może doprowadzić do rozwoju ciężkiego zakażenia, odrzucania lub obu tych powikłań. W wielu przypadkach porozumienie się z najbliższym ośrodkiem transplantacyjnym może pomóc pediatrze pierwszego kontaktu w modyfikacji wstępnej oceny, odpowiednio szybkim ustaleniu rozpoznania, a tym samym w uniknięciu opóźnienia lub błędów w interpretacji stwierdzonych odchyleń.

Artykuł ukazał się oryginalnie w *Pediatrics in Review*, Vol. 28, No. 12, December 2007, p. 439: *Childrens Organ Transplantation*, wydawanym przez American Academy of Pediatrics (AAP). Polska wersja publikowana przez *Medical Tribune Polska*. AAP i *Medical Tribune Polska* nie ponoszą odpowiedzialności za nieścisłości lub błędy w treści artykułu, w tym wynikające z tłumaczenia z angielskiego na polski. Ponadto AAP i *Medical Tribune Polska* nie popierają stosowania ani nie ręczą (bezpośrednio lub pośrednio) za jakość ani skuteczność jakichkolwiek produktów lub usług zawartych w publikowanych materiałach reklamowych. Reklamodawca nie ma wpływu na treść publikowanego artykułu.

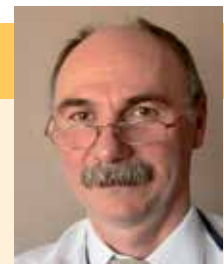
Piśmiennictwo

1. HHS/HRSA/HSB/DOT. 2006 Annual Report of the U.S. Organ Procurement and Transplantation Network and the Scientific Registry of Transplant Recipients: Transplant Data 1996–2005. Rockville, Md: Healthcare Systems Bureau, Division of Transplantation; 2006
2. North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS) 2006 Annual Report. Rockville, Md; 2006
3. USRDS 2005 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States. Bethesda, Md: National Institute of Diabetes and Digestive Kidney Diseases; 2005
4. Feng S, Si M, Taranto SE, et al. Trends over a decade of pediatric liver transplantation in the United States. *Liver Transpl*. 2006; 12:578–584
5. Grant D, Abu-Elmagd K, Reyes J, et al. 2003 report of the Intestine Transplant Registry: a new era has dawned. *Ann Surg*. 2005; 241:607–613
6. Shapiro R, Ellis D, Tan HP, et al. Antilymphoid antibody preconditioning and tacrolimus monotherapy for pediatric kidney transplantation. *J Pediatr*. 2006;148:813–818
7. Gerson AC, Furth SL, Neu AM, Fivush BA. Assessing associations between medication adherence and potentially modifiable psychosocial variables in pediatric kidney transplant recipients and their families. *Pediatr Transplant*. 2004;8:543–550
8. Hirsch HH, Steiger J. Polyomavirus BK. *Lancet Infect Dis*. 2003; 3:611–623
9. Comoli P, Binggeli S, Ginevri F, Hirsch HH. Polyomavirus-associated nephropathy: update on BK virus-specific immunity. *Transpl Infect Dis*. 2006;8:86–94
10. Robinson LG, Hilinski J, Graham F, et al. Predictors of cytomegalovirus disease among pediatric transplant recipients within one year of renal transplantation. *Pediatr Transplant*. 2002;6:111–118
11. Fine RN, Ho M, Tejani A. The contribution of renal transplantation to final adult height: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *Pediatr Nephrol*. 2001; 16:951–956
12. Dharnidharka VR, Tejani AH, Ho PL, Harmon WE. Post-transplant lymphoproliferative disorder in the United States: young Caucasian males are at highest risk. *Am J Transplant*. 2002;2:993–998
13. Botha JF, Campos BD, Grant WJ, et al. Portosystemic shunts in children: a 15-year experience. *J Am Coll Surg*. 2004;199:179–185

14. Barshes NR, Lee TC, Balkrishnan R, Karpen SJ, Carter BA, Goss JA. Orthotopic liver transplantation for biliary atresia: the U.S. experience. *Liver Transpl.* 2005;11:1193–1200
15. Austin MT, Leys CM, Feurer ID, et al. Liver transplantation for childhood hepatic malignancy: a review of the United Network for Organ Sharing (UNOS) database. *J Pediatr Surg.* 2006;41:182–186
16. 2006 Annual Report of the US Organ Procurement and Transplantation Network and the Scientific Registry of Transplant Recipients: Transplant Data. 1996–2005. Rockville, Md: United States Department of Health and Human Services; 2006
17. Scheenstra R, Topping ML, Waalkens HJ, et al. Cyclosporine: a withdrawal during follow-up after pediatric liver transplantation. *Liver Transpl.* 2006;12:240–246
18. Mazariegos GV, Sindhi R, Thomson AW, Marcos A. Clinical tolerance following liver transplantation: long term results and future prospects. *Transpl Immunol.* 2007;17:114–119
19. Avitzur Y, De Luca E, Cantos M, et al. Health status ten years after pediatric liver transplantation—looking beyond the graft. *Transplantation.* 2004;78:566–573
20. Gross TG, Bucuvalas JC, Park JR, et al. Low-dose chemotherapy for Epstein-Barr virus-positive post-transplantation lymphoproliferative disease in children after solid organ transplantation. *J Clin Oncol.* 2005;23:6481–6488
21. Fine RN, Alonso EM, Fischel JE, Bucuvalas JC, Enos RA, Gore-Langton RE. Pediatric transplantation of the kidney, liver and heart: summary report. *Pediatr Transpl.* 2004;8:75–86
22. Sudan DL, Shaw BW Jr, Langnas AN. Causes of late mortality in pediatric liver transplant recipients. *Transplant Proc.* 1997;29:430–431
23. Sudan DL, Kaufman SS, Shaw BW Jr, et al. Isolated intestinal transplantation for intestinal failure. *Am J Gastroenterol.* 2000;95:1506–1515
24. Sudan DL, Iyer KR, Deroover A, et al. A new technique for combined liver/small intestinal transplantation. *Transplantation.* 2001;72:1846–1848
25. Abu-Elmagd KM, Reyes J, Fung JJ, et al. Evolution of clinical intestinal transplantation: improved outcome and cost effectiveness. *Transplant Proc.* 1999;31:582–584
26. Boucek MM, Edwards LB, Keck BM, Trulock EP, Taylor DO, Hertz MI. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: eighth official pediatric report—2005. *J Heart Lung Transplant.* 2005;24:968–982
27. Canter CE, Shaddy RE, Bernstein D, et al. Indications for heart transplantation in pediatric heart disease: a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young; the Councils on Clinical Cardiology, Cardiovascular Nursing, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation.* 2007;115:658–676
28. Fricker FJ, Addonizio L, Bernstein D, et al. Heart transplantation in children: indications. Report of the Ad Hoc Subcommittee of the Pediatric Committee of the American Society of Transplantation (AST). *Pediatr Transpl.* 1999;3:333–342
29. Waltz DA, Boucek MM, Edwards LB, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: ninth official pediatric lung and heart-lung transplantation report – 2006. *J Heart Lung Transplant.* 2006;25:904–911
30. Faro A, Mallory GB, Visner GA, et al. American Society of Transplantation executive summary on pediatric lung transplantation. *Am J Transplant.* 2007;7:285–292
31. Feinstein S, Keich R, Becker-Cohen R, Rinat C, Schwartz SB, Frisberg Y. Is noncompliance among adolescent renal transplant recipients inevitable? *Pediatrics.* 2005;115:969–973

Komentarz

Prof. dr hab. n. med. Piotr Kaliciński, Klinika Chirurgii Dziecięcej i Transplantacji Narządów, Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie



Autorzy artykułu to bardzo znani i doświadczeni lekarze zajmujący się transplantacjami różnych narządów u dzieci w znanych amerykańskich ośrodkach przeszczepowych. Artykuł ma charakter poglądowy, autorzy przedstawiają przegląd wskazań, wyników oraz problemów swoistych dla niemal wszystkich transplantacji narządowych wykonywanych u dzieci. Zabrakło mi w tym artykule jednak informacji o przeszczepach trzustki, których – w przeciwieństwie do Europy – w Stanach Zjednoczonych wykonuje się relatywnie dużo u dzieci (np. w 2007 roku wg danych UNOS wykonano tam 60 przeszczepień trzustki u dzieci), podczas gdy w Polsce tyłu przeszczepień trzustki rocznie się nie wykonuje nawet u dorosłych, a u dzieci wcale. Byłoby to niezmiernie interesujące, bowiem wg obserwacji pediatrów w naszym kraju gwałtownie zwiększa się populacja dzieci chorych na cukrzycę, a wiek ujawnienia się choroby jest coraz

wcześniejszy, zatem odległe powikłania będą pojawiać się prawdopodobnie już w wieku dziecięcym.

Podobnie słabo rozwinięte są w Polsce, w porównaniu do Stanów Zjednoczonych, przeszczepy płuc, jelita, a także serca u dzieci (tabela). W Polsce w chwili obecnej żyje np. ponad 100 dzieci uzależnionych od całkowitego żywienia pozajelitowego. Znaczna część z nich już obecnie lub w przyszłości będzie wymagać przeszczepienia jelita, w innym przypadku nie mają szans na dłuższe przeżycie z powodu powikłań żywienia pozajelitowego i braku dostępu do naczyń. W naszym ośrodku u kilkorga z tych dzieci wykonano już przeszczepienie wątroby z powodu rozwoju jej niewydolności w przebiegu żywienia pozajelitowego. Dalszy los tych dzieci będzie zależał jednak od możliwości tzw. rehabilitacji lub przeszczepienia jelita, co jest u nich planowane w najbliższej przyszłości.

TABELA. Porównanie liczby przeszczepień narządów u dzieci w Polsce i USA

Przeszczep	Dzieci 2008 rok Polska	Dzieci razem USA	Dzieci razem Polska
Nerka	45	14 727	600
Wątroba	35	11 214	375
Serce (brak dokładnych danych z Polski)*	2*	5 444	10-20*
Trzustka	0	319	0
Płuco	0	861	0
Jelito	0	969	1

Artykuł skierowany jest do odbiorcy niebędącego specjalistą w transplantologii, przede wszystkim do pediatrów z podstawowej opieki zdrowotnej, którzy ze względu na rozwój transplantologii, również w Polsce, coraz częściej stykają się zarówno z pacjentami wymagającymi przeszczepienia, jak i dziećmi po przeszczepieniu, przewlekle leczonych immunosupresyjnie. Informacje zawarte w artykule mają bardzo ogólny, podstawowy zakres, dotyczący wskazań do transplantacji poszczególnych narządów, najczęstszych problemów po transplantacji, zasad leczenia immunosupresyjnego oraz wczesnych i odległych wyników transplantacji i mogą stanowić ważne źródło wiedzy dla tych lekarzy.

Wiedza dotycząca aktualnych wyników transplantacji narządów będzie ponadto pomocna w rozmowach z rodzicami szukającymi porady przy podejmowaniu trudnej decyzji dotyczącej zgody na przeszczepienie u swojego dziecka, zwłaszcza w przypadku transplantacji, które jeszcze nie mają tak ugruntowanej pozycji i wyników, jak np. przeszczepy nerki czy wątroby.

Ze względu na głównego adresata tego artykułu zabrakło mi jednak kilku podstawowych informacji, które są niezwykle ważne, zwłaszcza dla pediatry, do którego trafi dziecko po przeszczepieniu z powodu objawów zakażenia, a które – jak zauważają autorzy artykułu – mogą być nie do odróżnienia od wczesnych symptomów ostrego odrzucania przeszczepu. Jednym z najczęściej popełnianych wówczas błędów jest wczesne włączenie oraz niewłaściwy dobór antybiotyku, nieuwzględniający możliwości wystąpienia interakcji

z lekami immunosupresyjnymi, przede wszystkim inhibitorami kalcyneuryny (cyklosporyna, takrolimus). Wiele antybiotyków konkuruje o cytochrom P450 z tymi lekami i przez to wpływa na znaczne podwyższenie ich stężenia w surowicy, co może prowadzić np. do ostrej nefrotoksyczności, aż do wystąpienia ostrej niewydolności nerek włącznie. Podobne zjawisko, choć w innym mechanizmie, występuje w trakcie wirusowego zapalenia jelita u dzieci otrzymujących takrolimus, którego stężenie w surowicy wzrasta gwałtownie, a w warunkach np. odwodnienia spowodowanego biegunką upośledzenie czynności nerek może wystąpić szczególnie łatwo.

Niezwykle ważne i warte szczególnego podkreślenia jest zalecenie autorów, aby jak najczęściej i jak najwcześniej kontaktować się z ośrodkiem transplantacyjnym w razie wystąpienia jakichkolwiek problemów zdrowotnych u dziecka po przeszczepieniu. Rodzice zawsze mają niezbędne kontakty telefoniczne do lekarzy z takiego ośrodka i warto skorzystać z możliwości konsultacji i wspólnego ustalenia dalszego postępowania.

Dobry kontakt lekarza rodzinnego i pediatry z rodzicami dziecka i z nim samym mogą być bardzo pomocne w zauważeniu zagrożenia utratą samokontroli pacjenta (zwłaszcza nastoletniego) w codziennym przyjmowaniu leków. Zjawisko to, jak słusznie zauważyli autorzy artykułu, jest jedną z istotnych przyczyn późnej utraty przeszczepu wywołanego odrzucaniem w wyniku zaprzestania przyjmowania leków immunosupresyjnych przez biorcę przeszczepu.