

CZU-616.36-089.843-06:616.98:578.834.1

DISFUNȚIA GREFEI HEPATICE CAUZATĂ DE INFECȚIA VIRALĂ COVID-19, PREZENTARE DE CAZ

Taran Natalia¹, Hotineanu Adrian¹, Lupașco Iulianna¹, Cojocar Victor¹, Tcaciuc Eugen¹, Peltec Angela¹, Gutium Corina¹, Ouș Mariana²

¹USMF „Nicolae Testemițanu” Chișinău, Republica Moldova

²IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”

Autor correspondent: Taran Natalia; e-mail: natalia.taran@usmf.md

Rezumat

La pacienții cu infecția virală COVID-19, leziunile hepatocelulare atestă 14-53% cazuri, rareori cu dezvoltarea hepatitelor acute. Pacienții cu COVID-19 și citoliză >5 N prezintă risc crescut de deces cu dezvoltarea infecțiilor, disfuncției imune preexistente. Material și metode: Femeie 52 ani, cu ciroză hepatică (CH) VHD, MELD Na 21, transplantată cu hemificat LD, cu donator viu. În ziua 14 post-TH dezvoltă infecție virală SARS CoV2. Rezultate: Se atestă creșterea semnificativă ale enzimelor hepatice din ziua 14 post TH, diaree (Ag. Cl. Difficile - pozitiv, inițiat tratament corespunzător). Evoluția bolii cu agravare continuă prin citoliză marcată (>20N), creșterea markerilor de inflamație, prezența infiltratiei pulmonare hilo-bazale, revarsat pleural pe dreapta. Tratamentul efectuat în funcție de culturile primite, imunosupresia (tacrolimus) menținută la nivel suboptim. Saturația păstrată pe parcursul infecției. Enzimele hepatice stagnante, cu scăderea treptată din ziua 27. După 39 zile de la debut, starea clinico-biochimică ameliorată, tacrolimus ajustat conform protocolului, reluat MMF. Concluzii: Factorii care au influențat evoluția grefei hepatice: patologia hepatică pre-existentă, hiponatriemie, infecția virală SARS COV 2, infecția Cl. Difficile, dereglările hemodinamice vasculare, complicațiile biliare, durata prelungită în unitatea de terapie intensivă, perioada de spitalizare îndelungată, complicațiile biliare. Tratamentul imunosupresor asociat infecției cu SARS COV 2 necesită monitorizat, echilibrat în funcție de starea clinico-biologică a pacientului, ținând cont de doză, tipul de imunosupresie, perioada post TH.

Cuvinte cheie: Transplant hepatic (TH), hepatita virală acută, Covid-19, grefă hepatică

Summary

Liver graft dysfunction caused by viral covid-19 infection, case report

In patients with the viral infection COVID-19, hepatocellular lesions could be found in 14-53% of cases, rarely with the development of acute hepatitis. Patients with COVID-19 and cytolysis >5 N have an increased risk of death with the development of infections, pre-existing immune dysfunction. Material and methods: Female 52 years old, with liver cirrhosis (LC) HDV,

MELD Na 21, Living donor liver transplantation (LDLT). On day 14 post-LT develops SARS CoV2 viral infection. Results: A significant increase in liver enzymes from day 14 post LT, diarrhea (Ag. Cl. Difficile - positive, initiated treatment resulted). The evolution of the aggravating disease continues with marked cytolysis, the increase of inflammatory indices, with the development of hilo-basal pulmonary infiltration with pleural effusion on the right. Treatment performed according to the cultures received, immunosuppression (tacrolimus) maintained at a suboptimal level. Saturation kept during the infection period. Stagnant liver enzymes, gradual decrease from day 27. After 39 days from onset, clinical-biochemical status improved, tacrolimus adjusted according to protocol, MMF resumed. Conclusions: The factors that influenced the evolution of the liver transplant: pre-existing liver disease, hiponatriemia, SARS COV 2 viral infection, C. difficile infection, vascular hemodynamic disorders, biliary complications, prolonged duration in the intensive care unit, long hospital stay. The immunosuppressive treatment associated with SARS COV 2 infection needs to be monitored, balanced according to the clinical-biological state of the patient, taking into account the dose, and type of immunosuppression, the post-LT period.

Keywords: Liver transplantation (LT), acute viral hepatitis, Covid-19, liver graft

Резюме

Дисфункция трансплантата печени, вызванная вирусной инфекцией covid-19, Клинический случай

У больных вирусной инфекцией COVID-19 гепатоцеллюлярное поражение наблюдается в 14-53% случаев, иногда с развитием острого гепатита. Пациенты с COVID-19 и цитолизом >5 N имеют повышенный риск смертности с развитием инфекций, ранее существующей иммунной дисфункцией. Материал и методы: Женщина 52 лет, с циррозом печени (ЦП) HDV, MELD Na 21, трансплантирована от живого донора (LDLT). На 14-е сутки после ТП выявлено развитие вирусной инфекции SARS CoV2. Результаты: Наблюдается значительное повышение активности печеночных ферментов с 14-го дня после ТП, диарея (Ag. Cl. Difficile - положительный результат, начато лечение согласно протоколу). В ходе лечения продолжается негативная динамика: цитолиз > 20 N, значительное повышение маркеров воспаления, с развитием хило-базальной воспалительной инфильтрацией легких, с плевральным выпотом справа. Сатурация сохранялась на уровне весь период инфекции. Лечение проведено согласно полученных культур, иммуносупрессия (такролимус) поддерживается на субоптимальном уровне. Застой печеночных ферментов, постепенное снижение с 27-го дня. Через 39 дней от начала заболевания улучшился клинико-биохимический статус, такролимус откорректирован согласно протоколу, возобновлен ММФ. Выводы: Факторы, повлиявшие на эволюцию донорского трансплантата печени: изначальная патология печени, гипонатриемия, вирусная инфекция SARS COV 2, Cl Difficile, нарушение гемодинамики, гепато-билиарные осложнения, длительное пребывание в отделении интенсивной терапии, длительное пребывание в стационаре, гепатобилиарные осложнения. Иммуносупрессивное лечение, сочетанное с инфекцией SARS COV 2, необходимо мониторизировать, взвешивать по клинико-биологическому состоянию больного с учетом дозы, вида иммуносупрессии, периода пост-ТП.

Ключевые слова: трансплантация печени (ТП), острый вирусный гепатит, Covid-19, донорский трансплант печени

Introducere. Transplantul hepatic este o intervenție chirurgicală complexă și extinsă, cu risc ridicat de complicații [10, 11] care implică creșterea mortalității și pierderea grefei [12]. Complicațiile legate de greafă: biliare, chirurgicale, sistemice, infecțioase, cardiovasculare, pulmonare și renale sunt asociate cu risc crescut de mortalitate a primitorului sau pierderea grefei. Importanța prognostică a complicațiilor postoperatorii în post-transplant hepatic rămâne pînă în prezent neclară. Înțelegerea relației dintre factorii de risc, complicațiile și mortalitatea primitorului sau pierderea grefei se consideră crucială în lupta pentru ameliorarea prognosticului la primitorii hepatici. [1].

De menționat, că ischemia hepatică în timpul TH este inevitabilă. Întreruperea fluxului sanguin, precum și traumatismul chirurgical, implică disfuncții celulare multifactoriale și inflamatorii, cu eliberarea mediatorilor de inflamație, aceștea fiind mai accentuați în faza de revascularizare/reperfuzie cauzată de stresul oxidativ. Acest fenomen clinic este cunoscut sub numele de sindrom de postre-

perfuzie (PRS) [2, 3]. În timpul intervenției chirurgicale de TH, atât traumatismul chirurgical, cât și PRS produc reacții inflamatorii care influențează funcția grefei hepatice pe termen lung [2]. Aproximativ toți pacienții prezintă un anumit grad de PRS, legat de explantarea ficatului de la donator, refacerea anastomozei (perioada de ischemie caldă) și faza de reperfuzie hepatică, acestea fiind influențate de generarea speciilor reactive de oxigen și azot, cu inițierea procesului inflamator și stresului oxidativ, afectarea și disfuncția mitocondrială [2, 3].

Transplantul hepatic de la donator viu are două avantaje majore versus transplantul cadaveric. În primul rând, donatorul viu are funcția hepatică normală, este stabil hemodinamic, iar în al doilea rând, timpul de ischemie a grefei poate fi redus la mai puțin de câteva ore [4, 5].

Pandemia COVID-19 a afectat profund TH. La nivel mondial, se atestă o scădere al activității de TH în toate centrele de transplant. În SUA, suspendarea transplantului cu donatori vii a atins 68% în martie 2020, în timp ce restricțiile/suspendarea de

transplant cu donator în moarte cerebrală a ajuns la 73% [6]. Reeșind din aceste considerente, mai multe studii au avut ca scop investigarea rezultatului clinic și susceptibilitatea la SARS-CoV-2, inclusiv infectarea primitorilor de TH [7]. Într-unul dintre cele mai mari studii multicentrice despre TH și COVID-19, Mansoor și colab. [6, 8] au confirmat, că pacienții cu TH și COVID-19 prezintă un risc semnificativ mai mare pentru spitalizare, dar nu și mortalitate, tromboză sau ICU (unitatea de terapie intensivă) comparativ cu pacienții fără TH și COVID-19 [5, 8, 9].

Studiile clinice timpurii au susținut că infecția SARS-CoV-2 este însoțită de o leziune hepatică acută (LHA), manifestată prin creșterile enzimelor hepatice: aspartat aminotransferazei (AST) și mai puțin alanin aminotransferazei (ALT) [6–9]. Creșterea enzimelor hepatice se atestă la 50% printre subiecții infectați, fiind direct corelată cu severitatea bolii [7]. Creșterea enzimelor hepatice în COVID-19 este în cea mai mare parte ușoară și reversibilă, acestea fiind de obicei <5N de la limita superioară a normalului, și se atestă pînă la 80% printre pacienții infectați [6]. LHA severă (>20N de la limita superioară ale nivelurilor transaminazelor) este mai puțin frecventă, fiind diagnosticată pînă la <0,1% dintre pacienții infectați [8]. LHA, manifestată prin creșterea concomitentă a enzimelor hepatice și bilirubinei este legată de severitatea bolii și rezultatul infecției de COVID-19 [9]. Creșterile gamma glutamil transferazei (γGT) și fosfatazei alcaline (FA) sunt observate mai rar și se dezvoltă mai mult în cursul ulterior al bolii, pe cînd creșterile moderate de AST, ALT, bilirubinei sunt considerate o caracteristică comună în infecția COVID-19 [8, 9], tot odată fiind raportate cazuri rare de insuficiență hepatică acută cauzată de SARS-CoV-2 [7, 8, 9]. Alte afecțiuni clinice, întîlnite mai rar în infecția cu Covid, sunt colecistita acută, [8, 9] tromboza de arteră hepatică, [9] sau o entitate numită colangiopatia post-COVID-19, caracterizată prin colestază severă și modificări structurale ale căilor biliare care pun viața în pericol [6–9].

Scopul studiului. Evaluarea funcției și supraviețuirii grefei în cazul infectării cu SARS COV – 2, și importanța conduitei tratamentului primitorului, cu evitarea complicațiilor în post transplant hepatic.

Material și metode. Se prezintă cazul unei paciente de 52 ani, diagnosticată cu **Ciroză hepatică** de etiologie virală mixtă (HVB/HVD), decompensată portal și parenchimos, st. Child-Pugh C (11p). MELD Na 21. Hipersplenism gr.III. CID sindrom. Insuficiență hepatică cronică. Hiponatriemie. **Tromboza venei porte (Tromb parietal v. porte segmentul extrahepatic).** Varice esofagiene gr II. Gastropatie portal-hipertenzivă. Pacienta a fost evaluată biochimic și instrumental, conform protocolului pentru

transplant hepatic. Au fost examinate funcțiile respiratorii (R-grafia pulmonară, spirometria pulmonară cu body-pletismografia), cardiace (ECG, ECO-CG, Holter monitoring), testați markerii virali (VHB, VHC, VHD), inclusiv ADN VHB, ARN VHD, excluse alte infecții virale (CMV, EBV, HSV), toxoplasmoză. S-au exclus procesele inflamatorii active, autoimune și de volum, prin testarea markerilor autoimuni (ANA, ANCA, Anti ds DNA, Anti LKM, Anti Mitochondriali) tumorali (AFP, CEA, CA-19-9, CA125), excluse alte procese de volum extrahepatice (ecografia bazinului mic, angio CT abdominală, mamografia), efectuate consultații la specialiștii de profil (cardiolog, ginecolog, neurolog, ORL, mamolog). Luînd în vedere perioada pandemică de Covid și lipsa donatorilor în moarte cerebrală, procedura de transplant hepatic a fost realizată cu donator viu. În calitate de donator viu a fost examinat fiul pacientei, fiind evaluat conform protocolului de transplant hepatic: biochimic, excluse hepatitele virale, alte infecții virale (CMV, EBV, HSV), toxoplasmoză, examinate funcțiile respiratorii, cardiace, testați markerii autoimuni, tumorali, apreciată volumetria hepatică prin examinare angio CT ale arterelor hepatice și pancreatice, studiat arborele biliar, prin efectuarea RMN abdominală regim colangiopancreatografic. Rezultatele examinărilor, atît al donatorului, cît și primitorului, au fost evaluate prin Consiliu multidisciplinar (chirurg de transplant, anesteziolog, hepatolog) și acceptată procedura de transplant hepatic cu donator viu, LD. Primitorul și donatorul, cu 12 ore înainte de TH, au fost testați la SARS COV – 2, prin aprecierea testului PCR SARS COV-2.

Rezultate și discuții. Perioada postoperatorie a primitorului a decurs obișnuit. Din ziua 14 post-transplant, s-a constatat o creștere semnificativă ale enzimelor hepatice (ALT 665 U/l, AST 174 U/l), scaune moi semioformate, însoțite de mucus, pînă la 4-5 ori/zi, disconfort abdominal. Examinările biochimice și imunologice efectuate exclud hepatita virală acută, reactivarea infecției virale (VHB, CMV, EBV, VHE). Testată la PCR SARS COV -2 – rezultat negativ, Ag. fecal *Cl. Difficile*, toxina A și B – confirmat pozitiv. În legătură cu prezența colitei pseudomembranoase, s-a inițiat tratamentul corespunzător cu Vancomicina. Evoluția bolii în continuă agravare: ALT 1250 U/l, AST 277,0 U/l, bilirubina 123,0-86,0 mmol/l, FA – N, GTP- 157 U/l, Feritina – 1274,0 ng/ml, D-dimeri – 2,91 mgFEU/l, PCR – 70,0-24,7 mg/l, testarea repetată la PCR SARS COV -2 confirmă prezența infecției virale. R-grafia pulmonară – *Scorul Brixia 8 (30%) Infiltratie inflamatorie pulmonară hilo-bazală, revarsat pleural la baza toracelui drept.* Starea pacientei hemodinamic stabilă, saturația păstrată pe parcursul infecției virale. Pacienta monitorizată în dinamică, enzimele hepatice se mențin constant crescute, necătînd la

tratamentul efectuat. Testate culturile (urocultura, hemocultura, nasofaringe) pentru excluderea unei suprapopulări bacteriene, indicat tratament etiopatogenetic și imunosupresor, ținând cont de infecția virală SARS-CoV-2 și riscul respingerii grefei hepatice.

S-a demonstrat, că patogenia infecției COVID-19 este determinată de 2 procese principale. La debutul bolii, procesul este declanșat în principal de replicarea SARS-CoV-2, pe când mai târziu, evoluția bolii este declanșată de un răspuns imun/inflamator dereglat care dezvoltă leziuni tisulare. Unul dintre scopurile terapiei imunomodulatorii și antiinflamatorii la acești pacienți este reducerea riscului unei furtuni citochinice în faza 2 a bolii COVID-19. Corticosteroizii sistemici (spre exemplu, dexametazona) formează piatra de temelie ale acestei abordări terapeutice. Tratamentul cu corticosteroizi sistemici (dexametazonă 6 mg/ zi sau echivalentul acesteia) poate crește riscul de reactivare a hepatitei virale B la primitorii cu HBsAg-pozitivi, chiar dacă sunt administrați pentru doar câteva zile. Acest risc crește concomitent cu creșterea dozei și timpul de expunere [10, 11, 16]. Reieșind din aceste afirmații, pacienta evaluată la markerii virali, ADN VHB, este continuat tratamentul antiviral (AN), și de substituție cu administrarea Ig anti hepatita B, în funcție de anticorpilor anti HBs. Coagulopatia este o altă complicație frecventă la pacienții cu COVID-19, fiind stabilit un risc crescut al morbidității și mortalității, cu creșterea riscului de tromboze vasculare, în special în perioada post-transplant imediată [12 – 16]. Prin urmare, doza terapeutică de anticoagulare, de preferință cu greutate moleculară mică sau heparină nefracționată, trebuie luată în considerare la pacienții internați cu COVID-19, fiind crescut riscul venotromboembolic (D-dimeri >2 mg/L), ținând cont de funcția renală și riscul de sângerare [13, 15, 16].

Prin urmare, tratamentul pacientului în perioada post TH imediată trebuie foarte atent monitorizat. Deoarece medicamentele imunosupresoare la primitorii de TH pot crește susceptibilitatea la infecția cu SARS-CoV-2, acestea necesită individual echilibrate, în funcție de starea clinico-biologică a pacientei, ținând cont de potențialul lor de a influența pozitiv evoluția bolii COVID-19, cu suprimarea inflamației în stadiile ulterioare ale bolii. S-a constatat, că IS (imunosupresia) care conține MMF este considerată un predictor independent de COVID-19 sever [6, 7]. Tot odată, rolul protector al tacrolimusului (TAC) a fost menționat în experiența europeană a lui Belli et al, [7, 8] unde utilizarea TAC (tacrolimus) în regimul IS are un efect pozitiv asupra supraviețuirii grefei. O meta-analiză asupra literaturii disponibile a concluzionat o retragere completă a IS la beneficiarii cu TH și COVID-19, care administrează MMF prin înlocuirea cu alte regimuri IS

în funcție de severitatea bolii [7, 17, 18]. De menționat, că dozele și tipul de imunosupresie necesită ajustate în perioada infecției cu SARS-CoV-2, trebuie personalizate în funcție de severitatea infecției cu COVID-19, regimul specific utilizat, perioada post-transplant, și riscul respingerii alogrefei. Cu acest scop, la pacientă MMF a fost temporar sistat, imunosupresia fiind (tacrolimus) menținută la nivel suboptim.

În ciuda îmbunătățirii tehnicilor chirurgicale de transplant hepatic și a managementului postoperator, există complicații semnificative care pun viața în pericol, inclusiv prin eșecul grefei, cu creșterea morbidității și mortalității pacientului. Examenul imagistic este foarte important în diagnosticul precoce și managementul complicațiilor prezente [16, 17]. Ecografia abdominală cu Doppler sistemului portal este considerată o modalitate imagistică de bază în evaluarea vascularizării hepatice. Evoluția bolii cu dinamică negativă, prezența disfuncției grefei, implică efectuarea tomografiei abdominale computerizate (CT), care atestă o colecție lichidiană masivă (6,6x5,9x10,5 cm) la nivelulul conturului medial hepatic, suspect pentru biliom supurat în segmentul S5 hepatic. Colecția lichidiană a fost rezolvată prin efectuarea puncției transparietohepatice cu drenare. Evaluarea pacientei în dinamică atestă o dinamică pozitivă, prin diminuarea formațiunii, confirmată ecografic cu Doppler portal. Enzimele hepatice stagnante, cu scăderea treptată din ziua 27 (ALT 665 U/l, AST 174 U/l). Complicațiile biliare în post transplant hepatic sunt frecvente și cresc morbiditatea și mortalitatea postoperatorie [9, 13, 14]. Incidenta crescută ale acestor complicații este legată de vascularizarea tractului biliar care este furnizată exclusiv de vasele provenite din artera hepatică [19, 20]. Astfel, tromboza arterei hepatice cauzează ischemie cu afectarea ireversibilă al arborelui biliar intra și extrahepatic [16, 17]. Recent, Nemes et al. au raportat o corelație directă între complicațiile biliare și scorul MELD crescut (>25), nivelul scăzut de sodiu plasmatic în pre-transplant, prezența carcinomului hepatocelular, vârsta înaintată a donatorului (>60 ani), timpul prelungit al fazei anehepatice, timpul prelungit de ischemie rece (>12 h) și durata prelungită în unitatea de terapie intensivă [20]. Printre cei mai mulți factori de risc potențiali evaluați, tromboza de arteră hepatică a fost unica care a fost asociată cu creșterea incidenței complicațiilor biliare. Prin urmare, prezența complicațiilor biliare, probabil sunt datorate mai multor factori de risc:

- Patologia de bază pre-existentă cu tromboza de v.portae, hiponatremie
- Traumatismul operator pe fondal de patologia hepatică, care au favorizat și influențat evoluția bolii.

- Infecția virală cu SARS COV 2, cu dezvoltarea hepatitei virale acute,
- Asocierea infecției concomitente (colita pseudomembranoasă cu *Cl. Difficile*) [19, 20].

După 39 zile de la debut, starea clinică, enzimele hepatice ameliorate, tacrolimus ajustat conform protocolului, cu reluarea MMF. Examinările ulterioare pun în evidență absența fluxului de arteră hepatică, dar cu dezvoltarea colateralelor pancreato-duodenale, sugestiv pentru ocluzia arterei hepatice commune cu colateralizarea fluxului în ramificația dreaptă, dereglări hemodinamice minore, scor Eco Doppler I (12 puncte).

Pacienta evaluată în dinamică, în condiții de ambulator (biochimic, ecografic; imagistic). La 12 luni post TH, starea pacientei satisfăcătoare, restabilită forța fizică și musculară, normalizată funcția de sinteza hepatică, continuă tratamentul imunosupresor și etiopatogenetic conform protocolului de transplant hepatic.

Concluzii:

1. Factorii, care au contribuit la evoluția grefei hepatice sunt patologia de bază pre-existentă, infecția virală SARS COV 2, colita pseudomembranoasă cu *Cl. Difficile*, dereglările hemodinamice vasculare, complicațiile biliare, durata prelungită în unitatea de terapie intensivă și perioada de spitalizare îndelungată.
2. Tratamentul medicamentos imunosupresor, asociat infecției cu SARS COV 2, în perioada post TH imediată necesită atent monitorizat, deoarece terapia imunosupresoare trebuie individualizată și echilibrată în funcție de starea clinico-biologică a pacientului, ținând cont de doză, tipul de imunosupresie, severitatea COVID-19, perioada post-transplant, și riscul respingerii alogrefei.

Declarație de conflict de interese. Autorul nu raportează niciun conflict de interese în această lucrare.

Declarație de finanțare. Lucrarea a fost realizată în cadrul Programului de Stat „Bolile cronice hepatice și pancreatice: aspecte nutriționale și chirurgicale” 20.80009.8007.37.

Bibliografie

1. Thomas R. Daugaard, Hans-Christian Pommergaard, Andreas A. Rostved *et al.* Postoperative complications as a predictor for survival after liver transplantation – proposition of a prognostic score. *International Hepato-Pancreato-Biliary Association Inc.* Published by Elsevier Ltd. All rights reserved., <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2018.03.001> HPB 2018, 20, 815–822
2. Emad Hamdy Gad, Ayman Alsebaey, Maha Lotfy, *et al.* Complications and mortality after adult to adult living donor liver transplantation: A retrospective cohort study. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amsu.2015.04.021> *Ann Med Surg (Lond)*. 2015; 4: 162-171
3. Beatriz Amaral, Madalena Vicente, Carla Sofia Maravilha Pereira, *et al.* Approach to the liver transplant early postoperative period: an institutional standpoint. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2019;31(4):561-570
4. O'Connor ME, Prowle JR. Fluid overload. *Crit Care Clin*. 2015; 31 (4):803–821. [PubMed] [Google Scholar] doi: 10.1016/j.ccc.2015.06.013. Epub 2015 Jul 29.
5. Maged T. Elghannam, Moataz H. Hassanien, Yosry A. Ameen, Gamal M. ELattar, *et al.* COVID-19 and liver diseases. *Egyptian Liver Journal (2022) 12:43* <https://doi.org/10.1186/s43066-022-00202-2>
6. Dongxiao Li, Xiangming Ding, Meng Xie, *et al.* COVID-19-associated liver injury: from bedside to bench. *J Gastroenterol (2021) 56:218–230* <https://doi.org/10.1007/s00535-021-01760-9>
7. Jean-Francois, Dufour, Thomas Marjot, Chiara Becchetti, Herbert Tilg. COVID-19 and liver disease. *Gut* 2022; 0:1–13. doi:10.1136/gutjnl-2021-326792
8. Di Maira T, Berenguer M. COVID-19 and liver transplantation. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020; 17:526–528. doi: 10.1038/s41575-020-0347-z. [PMC free article][PubMed] [CrossRef][Google Scholar]
9. Thomas Marjot, Christiane S. Eberhardt, Tobias Boettler, Luca S. Belli, *et al.* Impact of COVID-19 on the liver and on the care of patients with chronic liver disease, hepatobiliary cancer, and liver transplantation: An updated EASL position paper. *Journal of Hepatology* 2022 vol. 77 j 1161–1197
10. Chiara Becchetti, Sarah Gabriela Gschwend, Jean-François Dufour, and Vanessa Banz. COVID-19 in liver transplant recipients: a systematic review. *J Clin Med*. 2021; 10:4015. doi: 10.3390/jcm10174015. [PMC free article][PubMed] [CrossRef][Google Scholar]
11. Gwilym J. Webb, Andrew M. Moon, Eleanor Barnes, A. Sidney Barritt, *et al.* Age and comorbidity are central to the risk of death from COVID-19 in liver transplant recipients. *Journal of Hepatology*. 2021; 75: 226–228. doi:10.1016/j.jhep.2021.01.036. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef][Google Scholar]
12. Shui-Sheng Zhang, Li Dong, Gao-Ming Wang *et al.* Progressive liver injury and increased mortality risk in COVID-19 patients: a retrospective cohort study in China. *World J Gastroenterol* 2021; 27: 835–53. doi:10.3748/wjg.v27.i9.835
13. Antunes de Brito CA, de Oliveira Filho JRB, Marques DT, *et al.* COVID-19 and hepatic artery thrombosis: a case report. *Am J Case Rep* 2021; 22: e932531. doi:10.12659/AJCR.932531pmid:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34333508
14. Roth NC, Kim A, Vitkovski T, *et al.* Post-COVID-19 cholangiopathy: a novel entity. *Am J Gastroenterol* 2021; 116: 1077 – 1082. doi:10.14309/ajg.0000000000001154 mid:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33464757
15. Nardo AD, Schneeweiss-Gleixner M, Bakail M, *et al.* Pathophysiological mechanisms of liver injury in COVID-19. *Liver Int* 2021; 41: 20–32. doi:10.1111/liv.14730
16. Webb G.J., Marjot T., Cook J.A., *et al.* Outcomes following SARS-CoV-2 infection in liver transplant recipients: an international registry study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020; 5: 1008–1016. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30271-5. [PMC free article][PubMed] [Cross-Ref][Google Scholar]
17. Becchetti C., Gschwend S.G., Dufour J.-F., Banz V.

- COVID-19 in liver transplant recipients: a systematic review. *J Clin Med.* 2021;10: 4015. doi: 10.3390/jcm10174015.[PMC free article][PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
18. Belli L.S., Fondevila C., Cortesi P.A., *et al.* Protective role of tacrolimus, deleterious role of age and comorbidities in liver transplant recipients with Covid-19: results from the ELITA/ELTR multi-center European study. *Gastroenterology.* 2021; 160:1151–1163.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2020.11.045.[PMC free article][PubMed] [CrossRef][Google Scholar]
 19. Vincent J.-L., Levi M., Hunt B.J. Prevention and management of thrombosis in hospitalised patients with COVID-19 pneumonia. *Lancet Respir Med.* 2022; 10:214–220. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00455-0. [PMC free article][PubMed] [CrossRef][Google Scholar]
 20. Mary Y. Tadros, Amir L. Louka. Postoperative imaging of living donor liver transplantation complications. *Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine (Online)*; ISSN 2090-4762; v. 49(1); p. 4-11. Egypt <https://doi.org/10.1016/j.ejnm.2017.10.009>