Rodrigo Martinez de Mello Vianna

**Resultados do transplante multivisceral na
trombose porto-mesentérica difusa**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade
de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa: Ciências em Gastroenterologia

Orientador: Prof. Dr. Luiz Augusto Carneiro D’Albuquerque

**São Paulo
2014**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Vianna, Rodrigo Martinez de Mello

Resultados do transplante multivisceral na trombose porto-mesentérica difusa /
Rodrigo Martinez de Mello Vianna . -- São Paulo, 2014.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Ciências em Gastroenterologia.

Orientador: Luiz Augusto Carneiro D'Albuquerque.

Descritores: 1.Transplante multivisceral 2.Transplantes 3.Trombose
4.Procedimentos cirúrgicos do sistema digestório 5.Transplante de fígado
6.Intestinos/transplante

USP/FM/DBD-441/14

DEDICATÓRIA

À minha esposa, Adriana, e aos meus filhos, Lucas, Gabriel e Rafael. Meu eterno amor, admiração e gratidão por sua compreensão, carinho, presença e incansável apoio ao longo do período de elaboração deste trabalho.

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos pacientes que, bravamente, colocam a vida em nossas mãos, contribuindo assim para o avanço da ciência.

EPÍGRAFE

“O sucesso é ir de fracasso em fracasso sem perder entusiasmo”.

Winston Churchill

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	1
2 OBJETIVO.....	6
3 REVISÃO DA LITERATURA.....	8
3.1 Trombose de veia porta.....	9
3.1.1 Etiologia.....	9
3.1.2 Classificação.....	11
3.1.3 Tratamento atual.....	11
3.2 Transplante hepático.....	16
3.3 Transplante multivisceral	18
3.3.1 Histórico.....	18
3.3.2 Complicações	23
3.4 Retração da cavidade abdominal.....	31
4 CASUÍSTICA E MÉTODOS	33
4.1 Protocolo de estudo	34
4.2 População alvo	34
4.3 Critérios de inclusão	34
4.3.1 Diagnóstico de trombose porto-mesentérica grau IV	35
4.4 Critérios de exclusão	35
4.5 Tamanho da amostra	35
4.6 Amostra.....	36
4.7 Protocolo do transplante multivisceral	36
4.7.1 Seleção do doador	36
4.7.2 Preparo do enxerto	37
4.7.3 Procedimento cirúrgico do transplante multivisceral	37
4.7.4 Imunossupressão	40
4.7.5 Indução.....	40
4.7.6 Profilaxia de infecções	41
4.7.7 Anticoagulação.....	41
4.7.8 Monitoramento da rejeição.....	42
4.8 Variáveis do estudo	42

4.8.1 Variável principal.....	43
4.8.2 Variáveis secundárias	43
4.9 Análise estatística.....	44
4.10 Armazenamento dos dados e <i>software</i> estatístico.....	45
5 RESULTADOS.....	46
5.1 Etiologia para indicação do TMV	47
5.2 Escores MELD e PELD	49
5.3 Origem dos pacientes.....	49
5.4 Doadores	50
5.5 Compatibilidade do enxerto	50
5.6 Citomegalovírus.....	50
5.7 Tempo de Isquemia	51
5.8 Procedimento cirúrgico	51
5.9 Tempo de hospitalização.....	51
5.10 Complicações cirúrgicas	52
5.11 Complicações pós-operatórias.....	52
5.11.1 Infecção.....	52
5.11.2 Doença do enxerto <i>versus</i> hospedeiro	53
5.11.3 Rejeição do enxerto	53
5.12 Estado nutricional	53
5.13 Sobrevida após o transplante	53
5.14 Análise das diferenças entre os grupos: não óbito <i>versus</i> óbito	54
5.14.1 Variáveis pré-operatórias	55
5.14.2 Variáveis analisadas no período peri-operatório	56
5.14.3 Variáveis analisadas no período pós-transplante.....	56
5.14.4 Análise dos exames laboratoriais.....	57
5.15 Análise das medidas laboratoriais ao longo do tempo.....	57
5.15.1 Valores séricos ao longo do tempo	57
5.15.2 Análise de variância ao longo do tempo.....	60
5.16 Análise de sobrevida.....	60
6 DISCUSSÃO.....	62
7 CONCLUSÃO.....	71
8 REFERÊNCIAS	73

RESUMO

Objetivo: Avaliar o prognóstico clínico do transplante multivisceral (TMV) na vigência de trombose difusa do sistema porto-mesentérico. **Introdução.** O transplante hepático (TH) na vigência de cirrose e trombose difusa do sistema porto-mesentérico é controverso e muitas vezes contraindicado em muitos centros de transplante hepático. O transplante hepático utilizando técnicas alternativas como a hemitransposição portocava falha na eliminação de complicações provenientes da hipertensão portal. O TMV substitui o fígado e todo o sistema venoso porto-mesentérico. **Métodos:** Uma base de dados de pacientes submetidos a transplante intestinal foi mantida com análise prospectiva de resultados. O diagnóstico de trombose difusa do sistema porto-mesentérico foi estabelecido através de tomografia abdominal em fases arterial e venosa, ou por ressonância magnética com reconstrução venosa. **Resultados:** Vinte e cinco pacientes com trombose de porta, estágio IV, foram submetidos ao TMV. Onze pacientes receberam transplante renal concomitante. Rejeição aguda confirmada por biópsia foi notada em cinco pacientes, que foram tratados com sucesso. Com um seguimento médio de 2,8 anos, a sobrevida de enxertos e pacientes foi de 80%, 72% e 72%, respectivamente. Até a presente data, todos os sobreviventes estão com boa função de enxerto e sem nenhum sintoma ou evidência de hipertensão portal. **Conclusão:** O TMV deve ser considerado como opção para o tratamento de pacientes com trombose porto-mesentérica difusa. O transplante multivisceral é o único procedimento que reverte completamente a hipertensão portal e a doença de base com uma sobrevida superior ao TH com reconstruções vasculares alternativas.

SUMMARY

Objective: To evaluate the clinical outcomes of multivisceral transplantation (MVT) in the setting of diffuse thrombosis of the portomesenteric venous system. **Background:** Liver transplantation (LT) in the face of cirrhosis and diffuse portomesenteric thrombosis (DPMT) is controversial and contraindicated in many transplant centers. LT using alternative techniques such as portocaval hemitransposition fails to eliminate complications of portal hypertension. MVT replaces the liver and the thrombosed portomesenteric system. **Methods:** A database of intestinal transplant patients was maintained with prospective analysis of outcomes. The diagnosis of diffuse PMT was established with dual-phase abdominal computed tomography or magnetic resonance imaging with venous reconstruction. **Results:** Twenty-five patients with grade IV DPMT received 25 MVT. Eleven patients underwent simultaneous cadaveric kidney transplantation. Biopsy proven acute cellular rejection was noted in 5 recipients, which was treated successfully. With a median follow-up of 2.8 years, patient and graft survival were 80%, 72%, and 72% at 1, 3, and 5 years, respectively. To date, all survivors have good graft function without any signs of residual/recurrent features of portal hypertension. **Conclusions:** MVT can be considered as an option for the treatment of patients with diffuse DPMT. MVT is the only procedure that completely reverses portal hypertension and addresses the primary disease, while achieving superior survival results in comparison to the alternative vascular reconstructions.

1 INTRODUÇÃO

A TVP é definida pela presença de oclusão do tronco portal incluindo os ramos intra-hepáticos direito e esquerdo. A trombose pode, em alguns casos, se estender para a veia mesentérica superior e/ou veia esplênica¹.

O primeiro caso de TVP foi descrito por em 1868 por Balfour e Stewart, em um paciente com esplenomegalia, ascite e varizes esofágicas². Nas primeiras séries publicadas de trombose portal não foram encontrados fatores etiológicos ligados ao seu desenvolvimento³⁻⁵. Com o avanço dos métodos de diagnóstico e detecção de distúrbios de hipercoagulação e doenças mieloproliferativas, estima-se que a incidência de trombose portal idiopática possa ser responsável por menos de 10% dos casos^{6,7}.

Em estudo feito por Ogren et al.⁸, em 23.796 autópsias realizadas na cidade de Malmö, na Suécia, durante os anos de 1970 e 1982 durante os anos de 1970 e 1982, a prevalência de trombose portal foi de 1%. Dentre os 254 pacientes portadores de TVP, 28% tinham cirrose, 23% doença maligna primária hepatobiliar, 44% doença maligna secundária do sistema hepatobiliar, 10% história de infecção intrabdominal severa e 3% doença mieloproliferativa.

Em pacientes cirróticos sem malignidade hepática concomitante, a incidência varia enormemente nas maiores séries. Okuda et al.⁹ mostrou uma incidência de 0,6% em 708 cirróticos estudados com angiografia abdominal. Entretanto, em outras séries nas quais os pacientes foram submetidos a tratamento cirúrgico de hipertensão portal, a TVP foi identificada em 10 a 21%¹⁰⁻¹².

Em pacientes submetidos a transplante hepático, a incidência varia de 0,6 a 26%¹³⁻¹⁸. A enorme variação é dependente da época em que os pacientes foram avaliados, dos métodos diagnósticos empregados e da predisposição do centro transplantador em avaliar pacientes com trombose portal¹³.

A maior incidência de TVP ocorre em indivíduos com cirrose descompensada e hepatocarcinoma, podendo chegar a 35%¹⁹. O desenvolvimento de TVP nos indivíduos portadores de cirrose pode estar associado à piora da função hepática, ao aparecimento de ascite e à ocorrência de sangramento gastresofágico²⁰.

Apesar de o mecanismo exato da causa de trombose portal em indivíduos cirróticos ser desconhecido, estase com diminuição do fluxo portal, associada a uma diminuição dos níveis de anticoagulantes incluindo as proteínas C, S e antitrombina III, tem sido implicada na fisiopatologia da trombose¹⁹. Entre as alterações hemodinâmicas observadas na trombose portal destacam-se o aumento da resistência vascular intra-hepática somada à vasoconstrição provocada pela deficiência de produção de óxido nítrico no fígado. Como sequelas desse fenômeno, ocorre o desenvolvimento de circulação colateral porto-sistêmica, varizes gastroduodenais e síndrome hiperdinâmica sistêmica^{21,22}.

O transplante hepático (TH), contraindicado no passado para os pacientes portadores de cirrose e TVP, atualmente é realizado com sucesso na maior parte dos casos de TVP não complexa²³. Entretanto, a trombose porto-mesentérica difusa (TPMD) é tecnicamente desafiadora e está

associada a uma menor taxa de sobrevida quando comparada às taxas dos pacientes nos quais a veia porta é prvia ou parcialmente trombosada^{13,24}. A maioria dos centros de transplante de fgado ainda considera a TPMD uma contraindicao para o transplante heptico. Nessa circunstncia, tcnicas cirrgicas utilizando a circulao venosa sistmica, como a hemitransposio cavoportal, anastomose renoportal, uso de veias colaterais bem como a arterializao da veia porta so utilizadas para restabelecer o fluxo venoso portal do receptor.

A literatura descrevendo essas estratgias cirrgicas ainda escassa, com sries pequenas, seguimentos curtos e resultados pouco satisfatrios²⁵⁻³⁵. Alm disso, do ponto de vista fisiolgico, na ausncia de *shunt* esplenorrenal prvio, todas essas variaes tcnicas no abordam a hipertenso portal do receptor, permanecendo o paciente com varizes esofgicas, esplenomegalia e ascite.

Outra possvel abordagem seria a de substituir completamente o sistema venoso porto-mesentrico do receptor, realizando um transplante multivisceral (TMV)³⁶⁻³⁸. Embora tecnicamente esse procedimento cirrgico possa ser extremamente difcil devido circulao colateral existente no retroperitnio, o TMV a nica opo que apresenta o potencial de reverter completamente a hipertenso portal e suas complicaes, assim como a cirrose heptica. No nosso centro, esta se tornou a opo de escolha para o manejo dos receptores de transplante heptico com TPMD. Este estudo apresenta a primeira srie de pacientes submetidos a

transplante multivisceral com relato dos resultados a longo prazo. Nossa experiência inclui 25 pacientes nos quais o TMV foi realizado na presença de trombose difusa do sistema porto-mesentérico.

2 OBJETIVO

- Avaliar os resultados do transplante multivisceral nos pacientes com trombose mesentérica completa.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 TROMBOSE DE VEIA PORTA

3.1.1 Etiologia

Várias causas de origem local ou sistêmica podem contribuir para o desenvolvimento da trombose portal (Figura 1). Na maioria dos casos, mais de um fator etiológico são identificados³⁹⁻⁴¹. A maioria dos pacientes permanece assintomática ou com sintomas inespecíficos durante uma fase subaguda, na qual existe uma evolução da trombose subclínica para trombose crônica associada ao aparecimento de sintomas e complicações relacionadas à hipertensão portal, tais como: esplenomegalia, aparecimento de varizes gastresofágicas, ascite e pancitopenia^{20,42,43}. Imediatamente após a interrupção do fluxo venoso portal ocorre vasodilatação da artéria hepática, a qual também é observada durante o transplante hepático. Esse resgate arterial estabiliza a função hepática no período agudo da trombose. Um segundo mecanismo de resgate ocorre com o desenvolvimento de colaterais próximas à veia porta. Nos casos agudos sintomáticos, normalmente ocorre congestão seguida de isquemia intestinal, dor abdominal, diarreia, sangramento retal, distensão abdominal, febre e acidose láctica. Doenças inflamatórias, infecciosas e tumores do abdome são os fatores locais mais comuns implicados no desenvolvimento de trombose portal^{3,19}. Em neonatos, sepse umbilical originária de onfalite e canulação da veia umbilical são os fatores mais comumente envolvidos no desenvolvimento da TVP^{43,44}.

Em um estudo feito por Collaizo et al., incluindo 112 pacientes com TVP e TPMD idiopática, pelo menos um fator trombofílico de risco foi identificado em 38 pacientes (38,4%). História de malignidade hematológica foi o fator encontrado em 11 pacientes (11,1%), seguido de história de cirurgia abdominal prévia em 10 pacientes (10,1%) e uso de contraceptivo oral em oito pacientes (8,2%). Outros cinco pacientes tinham homocisteinemia moderada. Em 21 pacientes, defeitos de coagulação adquiridos estavam presentes e 53 pacientes (53,5%) possuíam mais de um fator de risco associado⁴⁵.

Figura 1. Fatores locais ou sistêmicos implicados na etiologia da trombose de veia porta (Adaptado de Parikh et al., Portal Vein Thrombosis; The Am J of Med (2010) 123, 111-119. Com permissão)

3.1.2 Classificação

A trombose porto-mesentérica pode ser classificada em quatro estágios, de acordo com a extensão da doença (Tabela 1).

Tabela 1. Classificação da trombose da veia porta

Estágio I	Trombose parcial da VP (< 50% do lúmen da veia com ou sem mínima extensão para a VMS)
Estágio II	50% de oclusão da VP (incluindo oclusão total com ou sem extensão mínima para a VMS)
Estágio III	Trombose completa da VP e da VMS proximal
Estágio IV	Trombose completa de VP e da VMS

3.1.3 Tratamento atual

3.1.3.1 Clínico

Os tratamentos clínicos da trombose de porta variam de acordo com a doença de base e com a presença de cirrose hepática. Em pacientes com trombose portal crônica, na ausência de cirrose hepática, o tratamento clínico tem como objetivos: 1) prevenção do aparecimento ou da piora de varizes gastroesofágicas, 2) prevenção de sangramento digestivo por ruptura de varizes e 3) prevenção da extensão do trombo para o sistema venoso esplâncnico (veia esplênica e mesentérica)¹⁹. Aproximadamente 80 a 90% dos pacientes com trombose portal crônica apresentam varizes

esofágicas no momento do diagnóstico e 30% apresentam varizes gástricas. Não existe na literatura, até a presente data, uma maneira efetiva de prevenir o aparecimento de varizes esofágicas nos pacientes com trombose portal crônica. Em pacientes com varizes de médio e grande calibre, uma análise multivariada feita por Condat et al. demonstrou prolongamento de sobrevida com a utilização de beta bloqueadores não seletivos aliada ao uso de terapias endoscópicas com redução da incidência do primeiro sangramento e de sangramentos de repetição^{46,47}. Em pacientes com história de sangramento ou sangramento ativo, o tratamento cirúrgico foi bastante reduzido devido ao avanço da escleroterapia endoscópica e do uso de *shunt* porto-sistêmico intra-hepático transjugular (TIPS) além dos avanços de transplante hepático. TIPS foi descrito pela primeira vez por Joseph Rösch, em 1969⁴⁸. Em 1982, Colapinto descreveu o primeiro caso clínico com o uso de TIPS e, em 1985, Palmaz colocou o primeiro *stent* metálico na circulação portal através do parênquima hepático de forma semelhante à técnica utilizada nos dias de hoje^{49,50}. Desde o início desse tipo de terapia na década de 1990, o uso de TIPS ganhou popularidade no mundo inteiro por varias razões. É menos invasivo que os procedimentos cirúrgicos, não requer o uso de agente anestésico e apresenta uma mortalidade relacionada ao procedimento bastante baixa. O uso de TIPS pode ser feito em cirróticos graves e em trombose parcial do sistema porta com excelentes resultados hemostáticos (> 95%) e com baixos índices de ressangramento (< 20%). Pode ser usado como terapia de resgate em duas situações: hemorragia digestiva alta aguda e profilaxia secundária. Além disso, TIPS apresenta um

índice de hemóstase em ressangramento em torno de 70 a 90%, especialmente em pacientes com gradiente de pressão venosa acima de 20mmHg. TIPS também apresenta um efeito bastante positivo no tratamento de ascite e síndrome hepatorenal. Como efeitos negativos, apresenta uma frequência grande de reintervenções endoscópicas devido à oclusão do *stent*. Em pacientes com trombose significativa do sistema porto-mesentérico, o uso de TIPS é contraindicado.

3.1.3.2 Cirúrgico

Bastante populares nas décadas de 1970 e 1980, os *shunts* venosos cirúrgicos perderam muita popularidade nas últimas duas décadas (1990 e 2000) devido aos avanços nas modalidades terapêuticas endoscópicas, radiológicas e farmacológicas, combinados à evolução dos transplantes abdominais⁵¹⁻⁵⁴. Em situações de ineficácia dos tratamentos clínico e endoscópico, as derivações cirúrgicas podem ser utilizadas de maneira paliativa em situações de emergência. O transplante de fígado ou multivisceral permanece como a terapia definitiva para esses pacientes^{38,55,56}.

Nos pacientes cirróticos com trombose completa extensa do sistema porta, a opção de construção do *shunt* cirúrgico pode ser impossibilitada devido à escassez de vasos adequados para a descompressão portal e de alto risco de mortalidade e gravidade da doença hepática.

Em pacientes com trombose parcial e menos extensa, quatro categorias de *shunts* venosos podem ser utilizadas: a) totais; b) parciais; c) seletivos e d) super seletivos.

Nos *shunts* porto-sistêmicos totais ocorre descompressão total do sistema portal através de anastomose da veia porta ou de uma de suas tributárias diretamente à veia cava ou a uma de suas tributárias, respectivamente. Esses *shunts* são TIPS comumente construídos através de anastomose látero-lateral com 10 milímetros ou mais de diâmetro, causando descompressão total do sistema porto-mesentérico. Apesar de terem uma eficácia terapêutica significativa no tratamento das varizes esofágicas e da ascite refratária, têm como grande contraindicação o desenvolvimento da encefalopatia de difícil controle no pós-operatório⁵⁷⁻⁵⁹. Devido aos níveis proibitivos de encefalopatia causados pelos *shunts* totais, os *shunts* parciais se popularizaram no final da década de 1980 e início dos anos 1990. Nos *shunts* parciais, o diâmetro da anastomose porto cava é de no máximo 8 mm e inclui, na maioria dos casos, a interposição de pequena prótese de material sintético (politetrafluoroetileno). A diminuição do calibre da anastomose tem como intuito manter algum fluxo venoso para o fígado, diminuindo assim os índices de encefalopatia sem comprometer o efeito de descompressão da hipertensão portal causado pelo *shunt*^{60,61}.

A descompressão seletiva do sistema porto-esplênico foi descrita inicialmente com a introdução clínica do *shunt* esplenorrenal distal por Warren em 1967⁶². No procedimento inicial descrito pelo autor, a hipertensão portal é seletivamente descomprimida através da anastomose

da veia esplênica com a veia renal, causando diminuição da pressão venosa no baço e nos vasos gástricos curtos. Porém, com o tempo, notou-se a ocorrência de varizes, devido ao desenvolvimento de colaterais pancreáticos, colônicos, gástricos e esplênicos entre os dois sistemas⁶³. A modificação do procedimento com adição de desconexão dos vasos esplenopancreáticos tornou o procedimento mais eficaz com a maioria das grandes séries publicadas mostrando uma baixa incidência de recorrência de varizes esofágicas (< 10%), níveis de encefalopatia aceitáveis (5 a 15%) e boa sobrevida⁶⁴⁻⁶⁶ em pacientes com doença hepática estável (Child A/B). Devido à perda da seletividade do *shunt* esplenorrenal distal, tentativas de *shunts* superseletivos (coronário caval) e com colaterais incluindo veias gastroepiploicas foram utilizadas em pacientes com trombose porto-esplênica na vigência de hemorragia digestiva alta⁶⁷⁻⁶⁹. Em pacientes com TVP extensa e varizes sangrantes, nos quais não exista veia de adequado calibre para a realização de *shunt* ou TIPS, pode-se ainda realizar o procedimento de Sugiura modificado. Nesse procedimento realiza-se desvascularização gastroesofágica seguida de transecção esofágica.

Em um estudo recente de Voros et al., 46 pacientes foram submetidos ao procedimento (Child A/4, Child B/16 e Child C/26). Controle do sangramento foi atingido em 100% dos casos, porém com 24% (11 dos 46 pacientes) de mortalidade pós-operatória. O índice de mortalidade foi de 34% (9/26) nos pacientes com cirrose Child C, e 12,5% nos pacientes com Child B (2/16).

3.2 Transplante hepático

O transplante hepático, antes contraindicado em pacientes com trombose portal, agora é feito rotineiramente nesses pacientes. Nos estágios menos extensos de trombose portal (I e II), o trombo pode ser removido durante o transplante através de tromboendovenectomia e eversão associados à dissecação proximal da veia porta^{70,71}. Em pacientes com estágio III (extensão para veia mesentérica proximal), o uso de colaterais ou interposição com enxertos de veia nas veias mesentérica inferior ou superior tem sido utilizados quando o fluxo portal adequado não pode ser restabelecido com tromboendovenectomia.

Ocasionalmente, a presença da veia mesentérica distal superior friável ou da extensa TPM (estágio IV) sem uma veia porta tributária ampla impede o restabelecimento do fluxo venoso adequado à veia porta do doador. Nesses pacientes, alternativas cirúrgicas incluindo a hemitransposição porto-cava, anastomose renoportal, arterialização da veia porta e uso de colaterais podem ser utilizadas (Figura 2)^{55,72-74}. Nesses procedimentos ocorre revascularização portal do fígado transplantado através do uso de circulação sistêmica sem descompressão do sistema porto mesentérico. Em pacientes com *shunt* esplenorrenal espontâneo ou cirúrgico, a descompressão do sistema portal é possível em casos seletivos através da anastomose esplenorrenal com bons resultados a longo prazo⁷².

Legenda: A. Hemitransposição porto-cava término-terminal; B. Hemitransposição porto-cava término-lateral (interrupção do fluxo da veia cava infra-hepática); C. Hemitransposição porto-cava término-lateral com (fluxo calibrado); D. Hemitransposição porto-cava com interposição de veia ílica distal a anastomose portal convencional; E. Anastomose renoportal com interposição de veia ílica.

Figura 2. Alternativas técnicas com reconstrução sistêmica da veia porta através de hemitransposição porto-cava ou anastomose renoportal (de Paskonis et al. Clin Transplant. 2006;20:551-62, com permissão)

3.3 Transplante multivisceral

3.3.1 Histórico

Lillehei⁷⁵ de Minesota foi o primeiro a descrever em detalhes a técnica de transplante intestinal em cães na década de 1950. Nesse modelo, Lillehei⁷⁵ removia o jejuno e íleo de cães e os preservava *ex vivo* por diferentes períodos, seguindo-se por implante ortotópico através de anastomose com a artéria e veia mesentéricas. Nos animais em que a imunossupressão era administrada, a sobrevida era de três a cinco semanas, enquanto a daqueles que nada receberam, apenas de seis a nove dias.

O primeiro modelo de transplante multivisceral incluindo o intestino, estômago, fígado e pâncreas foi proposto por Starzl⁷⁶ em 1960, com uma sobrevida máxima de nove dias em cinco dos 38 cães submetidos ao procedimento. Nesse modelo, Starzl⁷⁶ também observou que a rejeição do fígado acontecia mais lentamente e também era menos grave quando comparada ao transplante hepático isolado.

Transplante Clínico

Na década de 1960, oito transplantes de intestino foram realizados por diferentes centros mundiais, sete nas Américas e um na França (Figura 3).

Figura 3. Transplantes de intestino realizados na década de 1960

Lillehei⁷⁷, em 1967, reportou na revista *Surgery* o primeiro transplante clínico de intestino delgado em humanos. Nesse caso, uma paciente de sexo feminino de 46 anos tinha sido vítima de uma trombose mesentérica aguda, necessitando de ressecção intestinal extensa desde o ligamento de Treitz ao reto. O doador era um jovem de 14 anos e a vascularização do enxerto foi feita através de anastomoses com a artéria e veia mesentérica do doador aos vasos ilíacos do receptor. A paciente progrediu com múltiplos embolismos pulmonares e faleceu 12 horas após o procedimento.

Alguns outros casos anedóticos de transplante intestinal em humanos foram relatados nos anos 1970, porém o efeito imunossupressor da ciclosporina descoberta no início dessa década foi fundamental para o desenvolvimento dos transplantes de órgãos sólidos.

Em 1983, Starzl⁷⁸ realizou pela primeira vez um transplante multivisceral (fígado, pâncreas, estômago, intestino delgado, cólon e dois rins). A paciente era uma menina de sete anos de idade com intestino curto, falência hepática e renal. Durante a cirurgia, hemorragia extensa e coagulopatia de difícil controle levaram à parada cardíaca e à morte. Nova tentativa foi feita por Williams⁷⁹, em novembro de 1986, em Chicago. Nesse caso, um menino de nove meses com intestino curto e cirrose recebeu um transplante multivisceral composto por fígado, pâncreas, parte do estômago e intestino delgado. O paciente se recuperou bem inicialmente, vindo a falecer quatro dias depois por choque hemorrágico devido à ruptura de parte da anastomose arterial.

Em 1987, Starzl⁷⁸ realizou o primeiro transplante multivisceral com sobrevida acima de seis meses. A paciente, uma menina de três anos e meio com diagnóstico de intestino curto e falência hepática, foi submetida a um transplante multivisceral. Dieta enteral foi iniciada após algumas semanas e a criança chegou a ser retirada de nutrição parenteral. Três meses após o transplante, a paciente desenvolveu doença linfoproliferativa pós-transplante. Após a regressão da doença, cinco meses após o transplante, nova massa hilar foi diagnosticada com a parada da imunossupressão. A paciente faleceu 192 dias após o procedimento.

Em 1989, mais um transplante multivisceral foi realizado na Universidade de Innsbruck em um paciente com adenocarcinoma de pâncreas infiltrando os vasos mesentéricos e ligamento hepatoduodenal⁸⁰. O paciente recuperou-se bem do procedimento e foi retirado de nutrição parenteral. Faleceu sete meses depois por recorrência tumoral.

FK-506

Com o surgimento da droga FK-506 (tacrolimus) e seu sucesso com o uso em outros órgãos sólidos, uma nova série de transplantes intestinais foram feitos na Universidade de Pittsburgh. Entre 1990 e 1993, 59 transplantes incluindo o intestino (intestino isolado n = 22, fígado/intestino combinados = 26 e multiviscerais n = 11) foram feitos em 32 pacientes pediátricos e 27 adultos. A imunossupressão administrada consistia em FK-506, esteroides, prostaglandina E1, azatioprina e OKT3. Nesta série, a sobrevida do enxerto em um ano foi de 60%⁸¹.

Em 1991, surge em Nebraska mais um centro de transplantes intestinais. Ao final de 1994, 20 transplantes (cinco intestinos isolados e 15 fígado/intestino combinados) foram feitos com uma sobrevida de paciente e enxerto de 75% e 65%, respectivamente.

Ainda na década de 1990, surgem outros programas nos Estados Unidos, em Miami, Nova York e Califórnia.

Ao final de 1995, 25 programas fizeram 182 transplantes, incluindo o intestino em 172 pacientes (intestino isolado em 38%, fígado/intestino em

46% e transplante multivisceral em 16%), com sobrevida de 65% para intestino isolado, 64% para fígado/intestino e 51% para multiviscerais. A sobrevida em três anos foi de 29%, 38% e 37%, respectivamente. Em 80% dos transplantados a nutrição parenteral foi retirada com sucesso.

Em 2001, com a progressiva melhora da sobrevida, o aperfeiçoamento da técnica cirúrgica e do cuidado pós-operatório, o transplante intestinal deixou de ser um procedimento experimental e passou a ser reconhecido pelo sistema nacional de saúde americano (Medicare) como procedimento de aplicabilidade clínica para as seguintes indicações:

- insuficiência hepática colestática causada pelo uso de nutrição parenteral;
- trombose de dois acessos venosos centrais (veias subclávias, jugulares ou femorais);
- dois ou mais episódios de sepse por infecção bacteriana de cateter central com necessidade de internação hospitalar ou um episódio de fungemia;
- episódios frequentes de desidratação com difícil controle, apesar de otimização de reposição hídrica e uso de nutrição parenteral.

3.3.2 Complicações

Infecção

A maioria dos pacientes submetidos ao transplante multivisceral tem uma história médica e cirúrgica complexa. O transplante multivisceral é um procedimento cirúrgico de tempo prolongado com diversas anastomoses intestinais. Além disso, drogas imunossupressoras potentes são usadas durante a indução e, possivelmente, durante episódios de rejeição. A infecção bacteriana relacionada ou não a episódios de rejeição continua a ser a maior causa de morte nesses pacientes.

Em estudo apresentado por Mangus et al., 121 pacientes submetidos ao transplante intestinal e multivisceral apresentaram um risco entre 90 e 100% de desenvolver pelo menos um episódio de infecção bacteriana, 15 a 30% de infecção por citomegalovírus e 30 a 50% de infecção fúngica no primeiro ano de pós-operatório. As infecções mais comuns foram sanguíneas (235,44%), urinárias (159,28%) e pulmonares (45,8%). O grupo de pacientes que recebeu transplante de intestino isolado apresentou um maior índice de infecções quando comparado aos transplantes multiviscerais (média de 5,2 e 4,2 episódios, respectivamente).

As bactérias mais comuns foram o *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus* e *Klebsiella pneumoniae*. Entre as infecções fúngicas, a grande maioria foi causada por *Candida* (71,95%). As infecções virais,

microbacterianas e parasitárias foram bastante incomuns no primeiro ano de pós-operatório (< 5%).

Rejeição

O intestino é o mais imunogênico entre todos os órgãos sólidos transplantáveis. A ocorrência de rejeição severa no transplante de intestino é uma complicação grave que pode levar à perda do enxerto em mais de 50% dos pacientes⁸². A rejeição pode ser fatal em alguns pacientes pelos altos índices de translocação bacteriana causados pela perda da barreira mucosa. Apesar do surgimento de novas drogas, 40 a 50% dos pacientes submetidos a transplante de intestino isolado apresentam algum grau de rejeição nos primeiros 90 dias. Confirmando uma teoria de mais de 20 anos, o fígado transplantado exerce um efeito protetor no enxerto intestinal, com menos de 20% dos pacientes submetidos a transplante multivisceral apresentando algum grau de rejeição nos primeiros 90 dias após o transplante⁸³.

Independentemente da modalidade, no momento do transplante é criada uma ostomia para fazer o seguimento endoscópico da condição vascular do intestino e principalmente para auxiliar o seguimento macroscópico e histológico do enxerto intestinal. Na maioria das instituições, ileoscopias e biópsias seriadas são feitas duas a três vezes por semana no primeiro mês pós-transplante. O reconhecimento precoce e o manejo adequado são fundamentais para reverter ou minimizar as consequências da rejeição. Um endoscópio especial com superzoom permite a visualização

das vilosidades, trama vascular e possíveis alterações patológicas. Inúmeros testes não invasivos vêm sendo avaliados para o diagnóstico de rejeição do intestino (citrulina, calprotectina, nível de gentamicina sérico entre outros), porém nenhum deles se mostrou específico e todos são positivos para a maioria dos processos inflamatórios intestinais⁸⁴. O padrão-ouro para o diagnóstico de rejeição é a ileoscopia com biópsia, seguido da avaliação histológica da amostra coletada.

Normalmente, o primeiro sinal de rejeição se manifesta por meio do aumento no débito da ostomia. Apesar de inespecífico, todo paciente com alto débito deve ser investigado para rejeição aguda. Presença de inflamação, intestino friável, diminuição do comprimento e da concentração, bem como dismorfismo das vilosidades são altamente sugestivos de rejeição (Figura 4). Microscopicamente, alguns dos achados mais comuns são: ausência ou encurtamento das vilosidades, infiltrado inflamatório e mais de seis apoptoses por 10 criptas⁸⁵.

O tratamento usual para rejeição celular aguda leve no transplante de intestino é realizado com pulso de corticosteroides. Em pacientes com rejeição moderada e severa, e nos casos de rejeição leve refratária ao tratamento com corticosteroides, anticorpos antilinfocítrios são utilizados. Episódios de rejeição grave normalmente levam semanas para serem revertidos. Durante esse período, o paciente pode apresentar sangramento intenso e sepse recorrente por perda da barreira da mucosa intestinal. Profilaxia antibacteriana, antifúngica e antiviral é mandatória nesse período. Necessidade de cuidado em unidade de tratamento intensivo, com suporte

hemodinâmico e respiratório também é comum. Realizar a enterectomia (Figura 5) ou aguardar a regeneração da mucosa na vigência de rejeição em um paciente criticamente doente é uma decisão muito difícil de ser tomada e requer experiência no tratamento desses pacientes.

Figura 4. A: Intestino transplantado normal; B: Rejeição leve, encurtamento das vilosidades e hiperemia; C: Rejeição moderada-grave: Presença de úlceras; D: Rejeição severa: ausência total de vilosidades, sangramento

Figura 5. Rejeição severa no 15º mês pós-operatório

Doença do enxerto *versus* hospedeiro (DEVH)

O fenômeno recíproco à rejeição é conhecido como doença do enxerto *versus* hospedeiro (DEVH). Normalmente ocorre quando células imunocompetentes do doador danificam os tecidos do receptor após o transplante. Essa complicação é bastante temida após o transplante intestinal devido à alta carga de tecido linfático presente no enxerto. Mais raro que a rejeição, a DEVH acomete entre 5 e 10% dos receptores de transplante intestinal. As áreas mais comumente acometidas são a pele, a medula óssea, o fígado, os pulmões e o trato gastrintestinal. Eritema cutâneo é a forma de apresentação mais comum. O diagnóstico histológico varia de invasão linfocitária nos casos mais leves a uma extensa necrose

nos graus avançados. Intensa atividade inflamatória e aumento do número de apoptoses são achados comuns e altamente suspeitos de DEVH na ausência de infecção viral e rejeição⁸⁶.

Doença linfoproliferativa pós-transplante (DLPT)

As doenças linfoproliferativas se encontram entre as complicações mais severas e potencialmente fatais relacionadas à imunossupressão crônica nos pacientes transplantados. A doença proliferativa pós-transplante (DPLT) representa uma causa comum de morbidade e mortalidade. Séries recentes apresentam uma incidência ao redor de 15% no transplante de intestino⁸⁷. Existe uma forte associação entre DPLT e infecção pelo vírus Epstein-Barr (EBV). Acredita-se que ao redor de 80% dos casos de DPLT são relacionados ao EBV. Os principais fatores de risco para o desenvolvimento da doença são: sorologia negativa para EBV no momento do transplante, receptores pediátricos, indução com agentes que depletam as células T e pacientes altamente imunodeprimidos⁸⁷.

DLPT no transplante de intestino em adultos acomete principalmente o enxerto. A apresentação clínica varia de obstrução intestinal, fístula ou sintomas relacionados com o crescimento tumoral no abdome.

A monitorização dos níveis do EBV deve ser realizada rotineiramente. O aumento do nível de EBV no sangue deve ser abordado com diminuição da imunossupressão e tomografia computadorizada de pescoço, tórax, abdome e pelve em busca de tumores ou linfonodos aumentados. O

tratamento é basicamente constituído pela diminuição ou retirada completa da imunossupressão e ressecção da massa tumoral. Rituximab é utilizado rotineiramente para os tumores com anticorpos CD20 positivos com altos índices de cura (> 90%). Quimioterapia convencional pode ser utilizada para casos mais graves, CD20 negativos e refratários ao tratamento convencional.

Figura 6. GVHD A: Acometimento cutâneo em um receptor de transplante multivisceral; B: Após um mês de tratamento

Citomegalovírus

A infecção por citomegalovírus (CMV) é um achado comum no transplante de intestino. Receptores com CMV negativo antes do transplante que recebem os órgãos de doadores CMV positivos apresentam maiores chances de desenvolverem a doença. As manifestações clínicas podem ser de diarreia, dor abdominal e sangramento digestivo. Úlceras são achados endoscópicos comuns. Microscopicamente, há um infiltrado inflamatório crônico, composto de linfócitos e histiócitos, com neutrófilos na lâmina própria. Grandes inclusões do CMV nos núcleos das células circundados por um halo claro e espessamento da membrana nuclear são diagnosticados.

A infecção por CMV pode variar de um achado laboratorial à completa destruição da mucosa intestinal. A gravidade das lesões pode levar à necessidade de enterectomia (Figura 7). Nas apresentações mais graves das doenças, sangramento digestivo difuso, sepse, perfuração intestinal e óbito podem ocorrer. A monitorização do CMV por PCR quantitativo deve ser feita rotineiramente. O uso de profilaxia com Ganciclovir/Valcyte e imunoglobulina contra o CMV por período prolongado é universal e um dos fatores diretamente implicados na melhora da sobrevida no transplante intestinal⁵¹.

Figura 7. Paciente com acometimento difuso por CMV no intestino transplantado. As setas mostram múltiplas úlceras no jejuno proximal. Nota-se também ausência total de mucosa

3.4 Retração da cavidade abdominal

Muitos dos candidatos a transplante de intestino e multivisceral apresentam uma cavidade abdominal extremamente pequena e restrita. A ausência do intestino e múltiplas intervenções cirúrgicas são responsáveis pela perda do compartimento abdominal. Várias estratégias são utilizadas para minimizar o problema, como o uso de expansores no momento da ressecção intestinal, uso de telas (Figura 8) e até mesmo o transplante de parede abdominal. O uso de telas de origem biológica ou não tem se mostrado muito eficaz e seguro. Mais importante que o material ou a técnica utilizada é a escolha de um doador 25 a 50% menor que o receptor. Isso

certamente facilita o fechamento da cavidade abdominal, diminuindo o número de complicações e reintervenções cirúrgicas.

Figura 8. Paciente submetida a transplante multivisceral com os rins em bloco. A: Nota-se a ausência de cavidade no abdome inferior; B: Órgãos após a reperusão; C: Fechamento inicial e grande defeito central; D: Início do fechamento com o uso de tela de origem biológica; E: Parede abdominal completamente fechada; F: Resultado final

4 MÉTODOS

Este estudo foi aprovado pelo *Intititutional Review Board* da Universidade de Indiana (*University of Indiana*), em Indianápolis, EUA, sob o protocolo número 0611-75.

4.1 Protocolo de estudo

Trata-se de um estudo retrospectivo e consecutivo de uma série de casos, realizado no período de maio a setembro de 2010.

4.2 População alvo

Foram avaliados os prontuários dos pacientes portadores de trombose porto-mesentérica submetidos a transplante multivisceral no *Departamento de Cirurgia da Escola de Medicina da Universidade de Indiana, em Indianápolis, EUA*, no período de julho de 2004 a maio de 2009.

4.3 Critérios de inclusão

Pacientes portadores de trombose porto-mesentérica grau IV submetidos a transplante multivisceral (TMV).

Acompanhamento mínimo de 12 meses de pós-operatório.

4.3.1 Diagnóstico de trombose porto-mesentérica grau IV

O diagnóstico da trombose difusa do sistema porto-mesentérico de grau IV foi considerado na presença de trombose completa da veia porta e trombose proximal e distal da veia mesentérica superior¹³.

O diagnóstico foi realizado durante a avaliação pré-transplante por meio de tomografia computadorizada do abdome com fase venosa ou angiorressonância magnética com reconstrução venosa, associada aos achados transoperatórios.

4.4 Critérios de exclusão

Pacientes selecionados para realização de TMV nos quais o fluxo portal foi restabelecido por meio de tromboendovenectomia ou de enxerto de veia porto-mesentérica, não necessitando de enxerto multivisceral.

4.5 Tamanho da amostra

O tamanho da amostra foi estabelecido pela inclusão de todos os pacientes que obedeceram aos critérios estipulados.

4.6 Amostra

Dos 100 pacientes selecionados para serem submetidos ao TMV, 31 atendiam ao critério de inclusão.

Seis doentes apresentaram o fluxo portal restabelecido por fluxo venoso alternativo e foram excluídos da análise: em três doentes o fluxo portal foi restabelecido pela dissecação proximal da veia porta associada à tromboendovenectomia e, nos outros três, pela reconstrução da veia mesentérica distal superior ou inferior com enxerto vascular de veia ilíaca do doador. A amostra final contou com 25 pacientes.

4.7 Protocolo do transplante multivisceral

4.7.1 Seleção do doador

A seleção do doador foi determinada pelo tamanho do recipiente, espaço peritoneal e história médica do doador. A avaliação da sorologia para citomegalovírus, hipernatremia e necessidade de vasopressores não foi considerada como critério para descarte do enxerto.

4.7.2 Preparo do enxerto

O enxerto foi preparado por meio de técnica já descrita anteriormente⁸⁸.

4.7.3 Procedimento cirúrgico do transplante multivisceral

A evisceração incluindo fígado, estômago, complexo pancreatoduodenal, baço, intestino delgado e porção do intestino grosso foi realizada com a preservação da veia cava (técnica *piggy back*). O sigmoide e o cólon esquerdo foram preservados em todos os receptores. O fluxo arterial do enxerto foi estabelecido pelo tronco comum das artérias celíaca e mesentérica superior do doador e pela aorta infrarrenal do receptor (Figura 9). O fluxo venoso foi estabelecido por meio de anastomose da veia cava supra hepática do doador com as veias hepáticas do receptor. A reconstrução do trato gastrointestinal foi realizada através de técnicas convencionais, incluindo anastomose estômago-estômago ou esôfago-estômago, piloroplastia e íleo-colostomia. Uma sonda para nutrição foi inserida no estômago ou no intestino delgado proximal e uma ileostomia terminal para monitorização endoscópica do enxerto (Figura 10).

Figura 9.

Figura 10.

4.7.4 Imunossupressão

O *crossmatch* de citometria de fluxo para células T e B foi fortemente positivo em três casos, mas não influenciou na escolha do protocolo de indução.

4.7.5 Indução

Foi realizada com globulina antitimocítica de coelho (rATG), esteroides e rituximab.

A dose de rATG administrada aos pacientes adultos foi de 5 x 2 mg/kg e nos pacientes pediátricos foi de 4 x 2mg/kg. A primeira dose de timoglobulina foi administrada após a reperfusão do enxerto. Todos os receptores receberam 500 mg de corticosteroide intravenoso como pré-medicação da rATG. O rituximab foi administrado em dose única (150mg/sq m) no primeiro dia de pós-operatório.

Manutenção

Para a imunossupressão de manutenção foi utilizada associação de tacrolimus e prednisona. A administração de tacrolimus enteral teve início imediatamente após o transplante por via enteral (sonda gastrojejunal). Os níveis séricos de tacrolimus foram mantidos entre 10-15 ng/dl no primeiro mês

e depois disso, reduzidos para 8-12 ng/dl. Nos casos em que os níveis séricos preconizados não foram alcançados após a primeira semana, foi utilizada a administração intravenosa.

4.7.6 Profilaxia de infecções

Antibióticos de largo espectro (vancomicina, piperacilina-tazobactam ou meropenem), antimicótico (fluconazol) e agentes antivirais (ganciclovir e cytogam) foram utilizados nos primeiros 10 dias de pós-operatório. Doses diárias de trimetoprim/sulfametoxazol foram administradas durante 24 meses após o transplante para a profilaxia da pneumonia por *Pneumocystis carinii*.

4.7.7 Anticoagulação

Todos os pacientes receberam ácido acetilsalicílico diariamente. Esquemas adicionais de anticoagulação não foram utilizados rotineiramente, exceto para pacientes com riscos adicionais de trombofilia.

4.7.8 Monitoramento da rejeição

Inicialmente, o monitoramento da rejeição foi realizado por endoscopia com magnificação pela ileostomia (Tabela 2). Após três a seis meses do transplante, quando a ileostomia era fechada, usou-se a colonoscopia. Na presença do aumento de eliminação de fezes, foram realizadas ileoscopia ou colonoscopia para diagnóstico de rejeição aguda ou doenças virais.

Tabela 2. Esquema de vigilância da rejeição do enxerto

Método de vigilância	Frequência	Período do pós operatório
Ileosopia	2x / semana	Primeiro mês
	1x / semana	Segundo mês
	2 / 2 semanas	Terceiro mês
	1x / mês	Quarto e quinto meses
Colonoscopia	1 x a cada 3 meses	Após o sexto mês
	1 x a cada 6 meses	Após o primeiro ano
	1 x / ano	Após o segundo ano

4.8 Variáveis do estudo

As variáveis utilizadas na análise deste estudo, bem como a classificação e critérios adotados, estão descritos a seguir.

4.8.1 Variável principal

- Tempo de sobrevida.

4.8.2 Variáveis secundárias

a. Variáveis analisadas no período pré-transplante

- Dados demográficos: idade, gênero e etnia;
- Etiologia da doença de base;
- Tempo de espera para o transplante;
- Origem do paciente: paciente externo ou paciente internado em UTI;
- História prévia de transplante hepático;
- História prévia de cirurgia abdominal;
- Escore MELD/PELD;
- BMI (Índice de Massa Corpórea);
- Estado doador /receptor para CMV;
- Doador: idade, compatibilidade.

b. Variáveis analisadas no período pré-operatório

- Tipo de transplante (retransplante, associação de transplante renal);
- Tempo de isquemia fria e quente;
- Tempo cirúrgico total;
- Transfusão de derivados de sangue durante a cirurgia.

c. Variáveis analisadas no período pós-transplante

- Dias de internação em UTI e internação hospitalar;
- Rejeição de enxerto;
- Complicações pós-operatórias;
- Óbitos: ocorridos durante o estudo com a causa principal;
- Via de alimentação: NPT, enteral, oral.

d. Exames laboratoriais

- Creatinina, AST, ALT e lipase (pré-operatório, 7, 30, 180 e 360 dias após o transplante).

4.9 Análise estatística

As análises estatísticas foram realizadas por um estatístico profissional. As variáveis quantitativas foram descritas pela média e o desvio padrão, mediana, frequência em percentual, valores mínimos e máximos. As variáveis categóricas foram descritas pela frequência absoluta e pela frequência relativa percentual.

As variáveis categóricas foram comparadas usando o teste de qui-quadrado; as médias das variáveis quantitativas foram comparadas usando o teste t para amostras independentes ou o teste de Mann-Whitney.

As médias ao longo do tempo foram comparadas pela Análise de Variância para medidas repetidas, seguida de Bonferroni para as comparações

múltiplas. Para variáveis com distribuição assimétrica foi realizada uma transformação logarítmica da mesma para utilização destes testes.

Foi apresentada a proporção de óbitos com o seu respectivo intervalo de confiança de 95%.

A sobrevida foi estimada usando o método de Kaplan-Meier.

Para todas as análises utilizou-se um valor de significância estatística de 0,05.

4.10 Armazenamento dos dados e *software* estatístico

Os dados foram armazenados em uma base de dados e analisados no programa SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*) versão 19.0 para *Windows*.

5 RESULTADOS

A amostra final de 25 pacientes contou com 19 homens e seis mulheres. A idade dos indivíduos variou de 2 a 66 anos, com uma média de 47,8 anos e desvio padrão (dp) de 15,94 anos. Apenas dois indivíduos eram crianças.

O tempo médio de espera na lista para o transplante foi de 41,2 dias (dp = 46,76 dias), variando de 2 a 155 dias.

5.1 Etiologia para indicação do TMV

A realização do TMV foi indicada em 17 pacientes apresentando comorbidades que impediam a realização isolada de TH e em oito pacientes com TPM difusa nos quais o fluxo portal não pode ser restabelecido (Tabela 3). Nove (36%) receptores apresentavam insuficiência renal associada e foram submetidos a transplante renal simultâneo.

Quatro receptores (16%) foram submetidos previamente a cinco transplantes de fígado e desenvolveram trombose difusa do sistema portomesentérico. Quatro (17%) pacientes apresentavam trombose portomesentérica aguda com insuficiência múltipla de órgãos e dois pacientes não apresentavam estágio final de doença hepática (Tabela 3).

Tabela 3. Descrição por sujeito da indicação primária do transplante. Comorbidades e tipo de transplante realizado

Idade/Gênero	Indicação primária	Comorbidade	Procedimento
2/F	Falha transplante de fígado, atresia biliar primária	TPM, 2 transplantes hepáticos prévios, retalho SMV	TMV +TR
8/F	Insuficiência hepática aguda	TPM aguda, enterectomia total	MVT
26/M*	Sangramento gastrointestinal massivo	TPM, hepatoblastoma, químico e radioterapia, falha <i>shunt</i> esplenorrenal e mesocaval	MVT
33/M	Tumor desmoide	TPM, colectomia total, múltiplas fistulas enterocutâneas	TMV
41/M	Cirrose por hepatite B	TPM	TMV
41/M	Colangite primária esclerosante	TPM; porctocloectomia total com total com <i>J pouch</i>	TMV
42/F*	Sangramento intestinal massivo	TPM, fibrose retroperitoneal idiopática	TMV
45/F	Cirrose biliar primária, ESR	TPM, TH prévio com SMV enxerto	TMV +TR
46/M	Cirrose criptogênica	TPM; Pancreatite aguda, pancreatite aguda e crônica	TMV
47/M	Insuficiência hepática aguda, ESRD	TPM aguda, enterectomia total, SGS	TMV+TR
50/F	Cirrose por hepatite autoimune	TPM, TH prévio com SMV <i>graft</i>	TMV
52/F	Cirrose de Laennec	TPM, pancreatite necrotizante	TMV
52/M	Insuficiência hepática aguda, IRC	TPM aguda, enterectomia total, SGS	TMV
54/M	Tumor carcinoide, cirrose biliar	TPM, ressecção de metástase hepática de tumor neuroendócrino	TMV
57/M	NASH, ESRD	TPM	TMV+TR
57/M	Insuficiência hepática aguda, NASH, ESR	TPM aguda, enterectomia parcial, SGS	TMV+TR
57/M	Cirrose de Laennec	TPM	TMV
58/M	Cirrose por hepatite C, ESRD	TPM, TH prévio, com HAT após TH	TMV+TR
58/M	NASH, ESRD	TPM	TMV+TR
60/M	Cirrose por deficiência de alpha 1 antitripsina	TPM	TMV
60/M	NASH, ESRD	TPM	TMV +TR
60/M	NASH	TPM, enterectomia parcial, esplenectomia	TMV
61/M	NASH	TPM	TMV
61/M	Colangite primária esclerosante	TPM, Gastrectomia Bilroth	TMV
66/M	NASH, ESRD	TPM	TMV +TR

5.2 Escores MELD e PELD

O escore mediano do MELD foi de 22 (7-40) e do PELD foi de 37 (21-53).

Figura 11. Escores MELD/PELD por número de casos

5.3 Origem dos pacientes

No momento da admissão para o transplante, 68% dos pacientes estavam em casa e 22% encontravam-se internados em unidades de cuidados intensivos.

5.4 Doadores

A idade dos doadores para receptores adultos variou de 9,1 a 49,5 anos, mediana de 20,5 anos. Para os receptores pediátricos a idade dos doadores variou de 3,7 a 7,9 anos, mediana de 5,8 anos.

5.5 Compatibilidade do enxerto

Vinte e três pacientes receberam enxertos de ABO idênticos e dois (8%) receberam enxertos com compatibilidade ABO.

5.6 Citomegalovírus

Os achados sorológicos de citomegalovírus nos doadores e receptores encontram-se descritos na Tabela 4.

Tabela 4. Sorologia para citomegalovírus, achados no doador e receptor (n e %)

Doador	Receptor	n
+	+	9 (36%)
+	-	2 (8%)
-	+	12 (48%)
-	-	2 (8%)

5.7 Tempo de Isquemia

O tempo médio de isquemia fria foi de 7 horas e 24 minutos (± 2 horas e 7 minutos) e de isquemia quente foi de 25 (± 7) minutos.

5.8 Procedimento cirúrgico

O tempo operatório médio foi de 11 horas e 4 minutos (± 2 horas e 8 minutos). A necessidade média de transfusão sanguínea foi de 38,5 ($\pm 36,8$) unidades.

Os episódios de coagulopatia intraoperatória foram manejados com tamponamento eletivo da cavidade abdominal e reintervenção cirúrgica em cinco pacientes (20%).

Nove receptores (38%) foram submetidos simultaneamente a transplante renal devido à insuficiência renal pré-transplante. Nenhum paciente morreu no transoperatório.

5.9 Tempo de hospitalização

O tempo médio de permanência na unidade de cuidados intensivos foi de sete dias, e de internação hospitalar, 40 dias.

5.10 Complicações cirúrgicas

Dezesseis pacientes apresentaram complicações cirúrgicas. Houve necessidade de reintervenção operatória em oito (32%) pacientes (excluindo os casos planejados para transplante renal). Seis pacientes desenvolveram deiscência da ferida operatória e, em dois pacientes, houve necessidade de reintervenção devido à hemorragia. Dois pacientes apresentaram fístula na anastomose gastrointestinal e um paciente apresentou obstrução de intestino delgado.

Tabela 5. Complicações cirúrgicas

Tipo de complicação	n	%
Sangramento	2	8
Obstrução intestinal	1	4
Diverticulite	1	4
Fístula na anastomose íleo-cólica/ retal	2	8
Deiscência da ferida operatória	3	12
Infecção intra-abdominal com coleção líquida	5	21

5.11 Complicações pós-operatórias

5.11.1 Infecção

Seis (25%) dos receptores desenvolveram infecção viral. Em quatro pacientes essa infecção foi causada por citomegalovírus, e em dois pacientes, por Epstein Bar.

5.11.2 Doença do enxerto *versus* hospedeiro

A doença do enxerto verso hospedeiro ocorreu em três pacientes.

5.11.3 Rejeição do enxerto

Quatro (16%) pacientes apresentaram rejeição celular aguda leve ($n = 2$) e grave ($n = 2$) e nenhum desses pacientes apresentou perda do enxerto devido à rejeição. Rejeição mediada por anticorpos não foi diagnosticada nesta amostra.

5.12 Estado nutricional

Nenhum paciente necessitou nutrição parenteral após a alta hospitalar.

5.13 Sobrevida após o transplante

A taxa de sobrevida desta amostra ($n = 25$) foi de 80% em um ano e 72% aos três e cinco anos de seguimento, com um valor médio de

seguimento de 2,78 (1,2-6,2). Os óbitos ocorreram em 7 (28%) dos 25 pacientes (IC95% de 12,1 a 49,4%).

Um paciente (4%) foi ao óbito nos primeiros 30 dias de pós-operatório, e cinco durante o primeiro ano pós-transplante. As causas de óbito estão listadas na Tabela 6.

Tabela 6. Causa do óbito e dias de sobrevida

Causa	Tempo de sobrevida (dias)
Pneumonia viral	23
Sepse	55
Sepse	67
Pneumonia atípica	139
GVHD	232
Infarto do miocárdio	666

5.14 Análise das diferenças entre os grupos: não óbito *versus* óbito

A distribuição e análise das variáveis nos 25 pacientes deste estudo que evoluíram para o óbito (n = 7) ou não (n = 18) e a sua significância na sobrevida foram avaliados pela análise do teste t de Student, Mann Whitney ou teste do χ^2 . As características dos grupos não óbito *versus* óbito estão descritas nas Tabelas 7 a 10.

➤ **Variáveis pré operatórias**

Tabela 7. Variáveis pré-operatórias e suas características na amostra (n e %) ou (média e $\pm$ dp) com resultados da análise estatística para as diferenças entre os dois grupos obtidas com o teste t de student ou com teste de independência do χ^2

Variável	Não Óbito (n=18)	Óbito (n=7)	p
Idade	45,0 $\pm$ 17,22	55,0 $\pm$ 9,60	0,16
Gênero (masculino)	13 (76,5%)	6 (85,7%)	0,63
Raça			
Negra	1 (5,9%)	1 (14,3%)	0,74
Hispânica	1 (5,9%)	0	
Árabe	1 (5,9%)	0	
Branca	14 (82,4%)	6 (85,7%)	
Tempo de Lista de Espera (dias)	36,5 $\pm$ 48,46	53,43 $\pm$ 43,03	0,42
Origem do paciente (casa)	9 (60%)	6 (87,7%)	0,35
Paciente de outro centro (Sim)	9 (52,9%)	1 (14,3%)	0,17
Transplante Hepático Prévio			
Nenhum	16 (88,9%)	6 (85,7%)	0,64
Um	1 (5,6%)	1 (14,3%)	
Dois	1 (5,6%)	0	
Cirurgia prévia (positivo)	12 (66,7%)	3 (42,9%)	0,37
Escores MELD / PELD	23,83 $\pm$ 10,52	26,57 $\pm$ 4,79	0,51
Sorologia citomegalovírus no doador (+)	8 (44,4%)	4 (57,1%)	0,67
Sorologia citomegalovírus no receptor(+)	16 (88,9%)	6 (85,7%)	1
Idade do doador (anos)	19,69 $\pm$ 9,10	27,74 $\pm$ 10,70	0,07
Compatibilidade ABO			
Idêntico	16 (88,9%)	7 (100%)	1
Compatível	2 (11,1%)		

➤ **Variáveis analisadas no período perioperatório**

Tabela 8. Variáveis perioperatórias e suas características na amostra (n e %) ou (média e $\pm$ dp) com resultados da análise estatística para as diferenças entre os dois grupos obtidas com análise de variância ou com teste de independência do χ^2

Variável	Não Óbito	Óbito	p
Enxerto Multivisceral	13 (72,2%)	3 (42,9%)	0,205
Enxerto Multivisceral com rim	5 (27,8%)	4 (57,1%)	
Tempo cirúrgico (horas)	11:18 02:11	10:30 $\pm$ 2:04	0,411
Tempo de isquemia fria (horas)	7:37 $\pm$ 1:55	6:53 $\pm$ 2:40	0,451
Tempo de isquemia morna (horas)	0:24 $\pm$ 0:07	0:26 $\pm$ 0:05	0,665
PRBC (unidade)	42,67 $\pm$ 41,44	28,00 $\pm$ 19,20	0,382
Plasma fresco congelado (unidade)	28,89 $\pm$ 26,54	17,71 $\pm$ 10,85	0,296
Plaquetas (unidade)	4,44 $\pm$ 3,03	2,71 $\pm$ 1,97	0,17

➤ **Variáveis analisadas no período pós-transplante**

Tabela 9. Variáveis pós-transplante e suas características na amostra (n e %) ou (média e $\pm$ dp ou mediana e valor mínimo e máximo) com resultados da análise estatística para as diferenças entre os dois grupos obtidas com teste t de Student, Mann Whitney ou com teste de independência do χ^2

Variável	Não óbito	Óbito	p
Rejeição antes de 90 dias			0,515
Ausente	15 (83,3%)	7 (100%)	
Leve	1 (5,6%)		
Severa	2 (11,1%)		
Rejeição após 90 dias			0,358
Ausente	16 (88,9%)	7 (100%)	
Leve	2 (11,1%)		
Infecção por fungo (<i>Aspergillus</i>)	1 (5,6%)	2 (28,6%)	0,180
PTLD	1 (5,6%)	0	1
Infecção por citomegalovírus	6 (33,3%)	2 (28,6%)	1
Infecção por Epstein Barr	1 (5,6%)	0	1
GVHD	0	3 (42,9%)	0,015*
Crio	0,50 (0-5)	1 (0-2)	0,836
Tempo de Internação (dias)	35,67 ± 10,63	50,25 ± 20,05	0,243

* variável com significância estatística

5.14.1 Análise dos exames laboratoriais

Avaliação pré-operatória da creatinina, lipase, ALT e ASG não apresentou diferença entre o grupo dos pacientes (não óbito e óbito) como demonstrado na Tabela 10.

Tabela 10. Mediana (mínimo-máximo) dos valores séricos pré-operatórios da creatinina, lipase, ALT e ASG com resultados da análise estatística para as diferenças entre os dois grupos obtidas com teste Mann Whitney

Exame pré-operatório	Não óbito	Óbito	p
Creatinina plasmática (mg/dL)	0,93 (0,4-4.3)	1,6 (0,9-2.9)	0,045*
Lípase sérica (U/L)	45 (16-357)	44 (28-70)	0,72
Alanina aminotransferase (U/L)	52,50 (13-351)	20 (11-67)	0,10
Aspartato aminotransferase (U/L)	66,5 (19-430)	52 (30-62)	0,10

* variável com significância estatística

5.15 Análise das medidas laboratoriais ao longo do tempo

5.15.1 Valores séricos ao longo do tempo

As variações das medianas dos níveis séricos da creatinina, lipase, ALT e AST coletadas no período pré e pós-operatório nos dias 7, 30, 180 e 360 entre os pacientes sobreviventes podem ser observadas nas Figuras 12 a 15.

Figura 12. Mediana dos níveis séricos da AST (U/L) no grupo dos pacientes sobreviventes coletados no pré-operatório (PO) e 7, 30, 90, 180 e 360 dias após o transplante multivisceral

Figura 13. Mediana dos níveis séricos da ALT(U/L) no grupo dos pacientes sobreviventes coletados no pré-operatório (PO) e 7, 30, 90, 180 e 360 dias após o transplante multivisceral

Figura 14. Mediana dos níveis séricos da Creatinina (mg/dL) no grupo dos pacientes sobreviventes coletados no pré-operatório (PO) e 7, 30, 90, 180 e 360 dias após o transplante multivisceral

Figura 15. Mediana dos níveis séricos da Lipase (U/L) no grupo dos pacientes sobreviventes coletados no pré-operatório (PO) e 7, 30, 90, 180 e 360 dias após o transplante multivisceral

5.15.2 Análise de variância ao longo do tempo

A análise de variância para medidas repetidas dos níveis séricos da aspartato aminotransferase ao longo do tempo ($F = 4,26$; $df = 5$; $p < 0,016$) seguida do teste de Bonferroni para as comparações múltiplas demonstrou uma redução significativa nos níveis séricos após a realização do transplante multivisceral nos dias 7, 30, 180 e 360 quando comparada aos níveis pré-operatórios. Não foram observadas alterações significantes no decorrer do tempo nos níveis séricos da creatinina, lipase e ALT.

Nos casos em que os dados não estavam disponíveis foi realizada uma substituição pela última observação (*last observation carried forward*).

5.16 Análise de sobrevida

Quanto à taxa de sobrevida (Figura 16) pós-transplante multivisceral constatou-se que a presença de GVHD teve influência no óbito. O valor estatístico do *logrank* foi 7,75 e o valor p associado foi de 0,005. Nesta amostra, todos os três pacientes que apresentaram GVHD faleceram durante o primeiro ano após transplante.

Figura 16. Curva de Kaplan-Meier analisando o tempo de sobrevida após o transplante multivisceral para os grupos com base na presença de GVH ao longo do tempo (anos)

6 DISCUSSÃO

Estima-se que de 2% a 26% dos pacientes com cirrose compensada apresentem trombose da veia porta na avaliação para transplante hepático. Como atualmente a alocação de órgãos nos EUA é embasada no escore de MELD, é possível que um candidato portador de TVP com cirrose compensada tenha que esperar a doação de fígado de um doador apropriado por um longo período de tempo. Esse fato, por sua vez, pode permitir a progressão do trombo e levar a um aumento da complexidade do procedimento cirúrgico no momento do transplante de fígado.

O grupo de transplante da Universidade de Indiana tem como conduta reavaliar radiologicamente os pacientes com diagnóstico de trombose da veia porta a cada três meses enquanto encontram-se na fila de espera para transplante de fígado, bem como o tratamento com anticoagulantes. Enquanto aguarda na fila de espera, esse grupo de pacientes enfrenta um aumento na taxa de mortalidade, menores resultados pós-transplante e uma taxa de sobrevida menor após o transplante de fígado²⁴.

Sharma et al.⁸⁹ demonstraram um aumento no risco da disfunção primária (9% *versus* 1,3%), reaparecimento de trombose e necessidade de retransplante (17,9% *versus* 7,7%), favorecendo o transplante de fígado em pacientes sem PVT.

A presença de TPM difusa ocasiona problemas adicionais, impossibilitando a realização do transplante hepático nesses pacientes. Aproximadamente metade dos pacientes da série deste estudo foi referida de outros centros, nos quais não foram considerados candidatos ao TH devido à TPM extensa.

Além da complexidade anatômica, alguns dos pacientes desta série também apresentavam comprometimento fisiológico. A magnitude da descompensação provavelmente não correspondia aos escores MELD/PELD. Quatro pacientes com TPM aguda apresentavam disfunção de múltiplos órgãos. Esses pacientes foram submetidos à ressecção maciça do intestino delgado gangrenado na presença de insuficiência hepática aguda devido à extensa TPM. Nesses pacientes o TMV foi considerado como sendo a melhor opção, já que o transplante hepático isolado não era mais possível devido à presença de intestino curto e falência hepática irreversível. Considerando-se a morbidade pré-operatória, os resultados são encorajadores.

A taxa total de sobrevida neste estudo (80% e 72% no primeiro e terceiro ano, respectivamente) é superior quando comparada com outras possibilidades terapêuticas (Tabela 1). Por exemplo, na maior série de hemitransposição porto-cava, a taxa de sobrevida foi de 60% e 48% no primeiro e terceiro anos, respectivamente²⁹. Apesar de a comparação entre os dois procedimentos não ser válida devido aos pequenos números incluídos nas séries, a existência de um estudo controlado e randomizado comparando os dois procedimentos é pouco provável. Indiscutivelmente, existe a possibilidade de se transplantar apenas o fígado com drenagem porto-mesentérica em casos seletivos de TPM, através de tromboendovenectomia extensa e uso de enxertos venosos para as veias mesentéricas superior e inferior, com descompressão efetiva da circulação

venosa mesentérica, como reportada em seis pacientes deste estudo. Acreditamos que a presença do enxerto multivisceral na sala cirúrgica durante a cirurgia do receptor permite uma dissecação mais agressiva do tronco mesentérico portal. A sobrevida em um ano desses pacientes foi de 83% com um período de seguimento médio de 2,8 (1,7-4,7) anos.

Pacientes com trombose venosa de grau I/II rotineiramente recebem transplante hepático isolado em nosso centro. É importante comentar que, com exceção dos pacientes com ressecção intestinal maciça, a tentativa de se transplantar apenas o fígado isoladamente foi feita na sala cirúrgica nos demais pacientes. Entretanto, em vários pacientes, principalmente naqueles com múltiplas cirurgias prévias e aderências importantes, a dissecação do sistema porto-mesentérico teve que ser abortada por presença de sangramento excessivo ou dano irreversível a órgãos adjacentes. Nos demais pacientes, o TMV foi realizado após esgotadas as opções de tromboendovenectomia e de enxerto venoso com drenagem mesentérica.

O uso da circulação sistêmica para o restabelecimento da circulação portal hepática não foi considerado por duas razões principais: 1) a inabilidade de descomprimir o sistema porto-mesentérico e 2) a sua associação com complicações resultantes do aumento da pressão sistêmica na veia cava infra-hepática (ascite, falência renal e edema de membros inferiores).

Na série de transplantes com hemitransposição porto-cava da Universidade de Miami, 30,4% (7/23) pacientes cursaram com sangramento digestivo no período pós-operatório e ascite prolongada foi observada em

praticamente todos os pacientes. Nos primeiros quatro pacientes, o rim foi transplantado durante o procedimento do enxerto multivisceral. Ocorreu alta incidência de necrose tubular aguda e disfunção renal devido à relativa instabilidade hemodinâmica e necessidade frequente da utilização de vasopressores no pós-operatório imediato.

Nos últimos dois anos, a abordagem dos pacientes que necessitaram transplante multivisceral e renal associados foi modificada. O enxerto renal agora é colocado em máquina de perfusão pulsátil por 24 a 48 horas até que o receptor se encontre hemodinamicamente estável para receber o enxerto renal. Nos 16 pacientes que receberam apenas TMV, a sobrevida do paciente e do enxerto foi maior tanto no primeiro como no terceiro ano (87% e 82%, respectivamente).

Quando o TH isolado foi realizado nos pacientes com TPT difusa, várias colaterais foram ligadas durante a hepatectomia nativa. Isso pode ter piorado a hipertensão portal pré-existente, aumentando o risco de hemorragia gastrointestinal no período pós-operatório. A hemitransposição cavoportal foi uma opção quando o TMV era um desafio e apresentava resultados pobres. Adicionalmente, com o aumento da pressão na veia cava inferior, a maioria dos pacientes desenvolveu ascite persistente e disfunção renal.

Na série de Miami, Selvaggi et al.²⁹ reportaram que 30,4% (7/23) dos pacientes apresentaram sangramento gastrointestinal no pós-operatório imediato da hemitransposição cavo portal²⁹. Esplenectomia associada a devascularização gástrica é uma opção cirúrgica que pode minimizar o

sangramento pós-operatório; entretanto, o efeito do procedimento é sabidamente temporário³¹.

Nos pacientes com *shunt* cirúrgico esplenorrenal patente, a descompressão do sistema venoso gastroesplênico pode ser obtida com uma anastomose renoportal com bons resultados⁹⁰. *Shunts* esplenorrenais espontâneos foram descritos na presença de hipertensão portal⁹¹. Entretanto, na nossa experiência com TMV (mais de 100 casos, dados não publicados), não foram identificados *shunts* esplenorrenais espontâneos durante a exenteração completa dos órgãos abdominais.

A veia renal foi identificada em toda a sua extensão durante o procedimento de remoção do complexo espleno pancreático. A anastomose da veia porta com a veia renal sem um *shunt* cirúrgico prévio pode não ser eficaz para descompressão do sistema porta nativo; entretanto, isso pode ter alguma vantagem em relação a hemitransposição cavoportal por não interromper o fluxo caval e prevenir efeitos deletérios afetando o rim direito. O possível “efeito sifão” causado pela reconstrução cavoportal ou renoportal não é claro. Na série deste estudo, nenhum paciente submetido a TMV apresentou complicações relacionadas a hipertensão porta residual como sangramento de varizes e ascite. Adicionalmente, não ocorreram situações de disfunção primária ou retransplante imediato por complicações vasculares. Nenhum dos pacientes desenvolveu insuficiência renal.

A trombose porto-mesentérica (TPM) é a causa mais comum de hipertensão portal em pacientes não cirróticos^{92,93}. Pacientes com hipertensão portal extra-hepática toleram bem episódios individuais de

sangramento de varizes. Entretanto, os riscos e as cargas de uma abordagem não cirúrgica, não definitiva ou de espera para hipertensão portal extra-hepática são substanciais. Alguns pacientes vão a óbito por hemorragias e suas complicações. O TMV pode ser considerado nessa situação, quando outras opções de tratamento para sangramento de varizes tenham falhado, particularmente em situações de sangramento recorrente potencialmente fatal. Na série deste estudo, dois pacientes com hipertensão porta extra-hepática devido à TPM receberam TMV. Nesses pacientes, vários episódios de sangramento de varizes potencialmente fatais, mesmo na vigência de tratamento clínico e cirúrgico apropriados, determinaram a indicação do TMV.

O TMV tem alcançado grande progresso na última década¹³. A taxa de sobrevida dos pacientes nos diversos centros de transplante aproximam-se das taxas dos transplantes de órgãos sólidos. Esse resultado é decorrência de vários fatores, incluindo o aprimoramento da técnica cirúrgica, o uso de imunossupressão de indução e a melhor compreensão dos mecanismos imunológicos envolvidos no processo. A ressecção de órgãos intra-abdominais na presença da TPM difusa pode ser um desafio devido à presença de veias colaterais com perda significativa de sangue em alguns casos (Tabela 2).

O componente intestinal do TMV oferece riscos adicionais, como rejeição e desidratação associada à alta eliminação do enxerto intestinal e GVHD. Neste estudo, quatro sujeitos (16%) apresentaram rejeição celular; destes, apenas dois apresentaram rejeição celular aguda severa. A inclusão

do transplante de fígado oferece vantagens imunológicas ao TMV, sendo que a taxa de rejeição total é menor no TMV quando comparada ao transplante isolado de intestino^{94,95}.

O TMV é o único procedimento cirúrgico alternativo capaz de repor o sistema venoso mesentérico na sua totalidade com remoção completa das varizes mesentéricas e gastroesofagianas com restabelecimento do sistema gastrointestinal. Nesta série, 17/25 pacientes apresentavam doenças associadas em outros órgãos abdominais ou história prévia de cirurgias extensas (Tabela 3). Quatorze pacientes com TPM sem comorbidades abdominais significantes foram listados para um *back-up* de TMV. Seis destes pacientes receberam transplante hepático associado à extensa tromboendovenectomia de eversão ou ao enxerto venoso da veia mesentérica distal superior ou da veia mesentérica inferior. A taxa de sobrevida de um ano desses pacientes foi 83% e dos outros sobreviventes foi de 67%, com um seguimento mediano de 2,8 (1,7-4,7) anos.

Acreditamos que a disponibilidade de um enxerto multivisceral na sala cirúrgica teve um papel importante no manejo desses pacientes, permitindo uma dissecação mais agressiva do sistema mesentérico. O transplante hepático melhora o estado permanente de vasoconstrição causado pela deficiência da produção de óxido nítrico, reduzindo potencialmente o desenvolvimento da circulação colateral e de varizes gastroesofágicas. Aparentemente, o transplante hepático nessa situação converte um paciente cirrótico com trombose porto-mesentérica para um novo *status*, o de trombose porto-mesentérica na ausência de cirrose. Isso pode melhorar as

condições gerais do paciente a uma determinada extensão; entretanto, não descomprime a hipertensão portal.

Exceções devem ser consideradas nos casos de pacientes com *shunt* cirúrgico esplenorrenal na ausência de comorbidades abdominais ou ampla história cirúrgica prévia. Nessa situação, a anastomose renoportal poderá descomprimir o sistema venoso gastroesplênico.

Os receptores que não necessitaram de transplante renal simultâneo (15, 62%) apresentaram relativamente melhor resultado (87% nos anos 1, 3 e 5) quando comparados com os receptores que necessitaram de transplante renal simultâneo. Entretanto, este achado não foi significativo estatisticamente (*log rank*; $p = 0,08$).

7 CONCLUSÃO

O transplante multivisceral é potencialmente o tratamento de escolha para os pacientes com TPM difusa, sendo o único procedimento que possibilita reversão completa da hipertensão portal, alcançando taxas de sobrevida maiores que as outras opções anteriores. Nossa recomendação, baseados nesta informação, é que todos os pacientes que estejam em avaliação para transplante hepático potencial com diagnóstico de TPM difusa devem ser referidos para avaliação em um centro experiente em transplante multivisceral.

8 REFERÊNCIAS

1. Bayraktar Y, Harmanci O. Etiology and consequences of thrombosis in abdominal vessels. *World J Gastroenterol.* 2006;12(8):1165-74.
2. Balfour G, Stewart T. Case of enlarged spleen complicated with ascites, both depending upon varicose dilatation and thrombosis of the portal vein. *Edinburgh Med J.* 1869;14:589-98.
3. Webb LJ, Sherlock S. The aetiology, presentation and natural history of extra-hepatic portal venous obstruction. *Q J Med.* 1979;48(192):627-39.
4. Maddrey WC, et al. Extrahepatic obstruction of the portal venous system. *Surg Gynecol Obst.* 1968;127(5):989-98.
5. Voorhees AB Jr, Price JB Jr. Extrahepatic portal hypertension. A retrospective analysis of 127 cases and associated clinical implications. *Arch Surg.* 1974;108(3):338-41.
6. Brown KM, Kaplan MM, Donowitz M. Extrahepatic portal venous thrombosis: frequent recognition of associated diseases. *J Clin Gastroenterol.* 1985;7(2):153-9.
7. Valla D, et al. Etiology of portal vein thrombosis in adults. A prospective evaluation of primary myeloproliferative disorders. *Gastroenterology.* 1988;94(4):1063-9.
8. Ogren M, et al. Portal vein thrombosis: prevalence, patient characteristics and lifetime risk: a population study based on 23,796 consecutive autopsies. *World J Gastroenterol.* 2006;12(13):2115-9.
9. Okuda K, et al. Incidence of portal vein thrombosis in liver cirrhosis. An angiographic study in 708 patients. *Gastroenterology.* 1985;89(2):279-86.
10. Orozco H, et al. Postoperative portal vein obstruction in patients with idiopathic portal hypertension. *J Clin Gastroenterol.* 1990;12(5):607.
11. Belli L, et al. Portal thrombosis in cirrhotics. A retrospective analysis. *Ann Surg.* 1986;203(3):286-91.

12. Sarfeh, I.J., Portal vein thrombosis associated with cirrhosis: clinical importance. *Arch Surg.* 1979;114(8):902-5.
13. Yerdel, M.A., et al., Portal vein thrombosis in adults undergoing liver transplantation: risk factors, screening, management, and outcome. *Transplantation.* 2000;69(9):1873-81.
14. Nonami, T., et al., The incidence of portal vein thrombosis at liver transplantation. *Hepatology.* 1992;16(5):1195-8.
15. Amitrano L, et al. Risk factors and clinical presentation of portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *J Hepatol.* 2004;40(5):736-41.
16. Amitrano L, et al. Portal vein thrombosis after variceal endoscopic sclerotherapy in cirrhotic patients: role of genetic thrombophilia. *Endoscopy.* 2002;34(7):535-8.
17. Amitrano L, et al. Inherited coagulation disorders in cirrhotic patients with portal vein thrombosis. *Hepatology.* 2000;31(2):345-8.
18. Francoz C, et al. Splanchnic vein thrombosis in candidates for liver transplantation: usefulness of screening and anticoagulation. *Gut.* 2005;54(5):691-7.
19. Parikh S, Shah R, Kapoor P. Portal vein thrombosis. *Am J Med.* 2010;123(2):111-9.
20. Garcia-Pagan JC, Valla DC. Portal vein thrombosis: a predictable milestone in cirrhosis? *J Hepatol.* 2009;51(4):632-4.
21. Groszmann RJ. Hyperdynamic circulation of liver disease 40 years later: pathophysiology and clinical consequences. *Hepatology.* 1994;20(5):1359-63.
22. Wiest R, Groszmann RJ. The paradox of nitric oxide in cirrhosis and portal hypertension: too much, not enough. *Hepatology.* 2002;35(2):478-91.

23. Pan C, et al. Single-center experience of 253 portal vein thrombosis patients undergoing liver transplantation in China. *Transplant Proc.* 2009;41(9):3761-5.
24. Englesbe MJ, et al. Portal vein thrombosis and liver transplant survival benefit. *Liver Transpl.* 2010;16(8):999-1005.
25. Li FG, Yan LN, Wang WT. Extensive thrombosis of the portal vein and vena cava after orthotopic liver transplantation with cavoportal hemitransposition: A case report. *Transplant Proc.* 2008;40(5):1777-9.
26. Norrby J, et al. Liver transplantation using cavoportal hemitransposition: A possibility in the presence of extensive portal vein thrombosis. *Transplant Proc.* 2001;33(4):2495-6.
27. Olausson M, et al. Liver transplantation using cavoportal hemitransposition - A life-saving procedure in the presence of extensive portal vein thrombosis. *Transplant Proc.* 2001;33(1-2):1327-8.
28. Paskonis M. Surgical strategies for liver transplantation in the case of portal vein thrombosis - current role of cavoportal hemitransposition and renoportal anastomosis (v. 20, p. 551, 2006). *Clin Transplant.* 2006;20(6):799.
29. Selvaggi G, et al. Ten-year experience in porto-caval hemitransposition for liver transplantation in the presence of portal vein thrombosis. *Am J Transplant.* 2007;7(2):454-60.
30. Shrotri M, et al. Case report of cavoportal hemitransposition for diffuse portal vein thrombosis in liver transplantation. *Transplant Proc.* 2003;35(1):397-8.
31. Tzakis AG, et al. Liver transplantation with cavoportal hemitransposition in the presence of diffuse portal vein thrombosis. *Transplantation.* 1998;65(5):619-24.
32. Bonnet S, et al. Long-term survival after portal vein arterialization for portal vein thrombosis in orthotopic liver transplantation. *Gastroenterol Clin Biol.* 2010;34(1):23-8.

33. Maggi U, et al. Portal vein arterialization for hepatic artery thrombosis in liver transplantation: a case report, Doppler-ultrasound aspects, and review of the literature. *Transplant Proc.* 2010;42(4):1369-74.
34. Nivatvongs SB, Sirijindakul B. Nontasoot, portal vein arterialization for liver transplantation with extensive portomesenteric vein thrombosis: a case report. *Transplant Proc.* 2004;36(8):2267-8.
35. Ott R, et al. Outcome of patients with pre-existing portal vein thrombosis undergoing arterialization of the portal vein during liver transplantation. *Transplant Int.* 2003;16(1):15-20.
36. Costa G, Cruz Jr RJ, Abu-Elmagd KM. Surgical shunt versus TIPS for treatment of variceal hemorrhage in the current era of liver and multivisceral transplantation. *Surg Clin North Am.* 2010;90(4):891-905.
37. Florman SS, et al. Multivisceral transplantation for portal hypertension and diffuse mesenteric thrombosis caused by protein C deficiency. *Transplantation.* 2002;74(3):406-7.
38. Vianna R, et al. Multivisceral transplantation for diffuse portomesenteric thrombosis in a patient with life-threatening esophagogastroduodenal bleeding. *Transplantation.* 2005;80(4):534-5.
39. Tripodi A, Mannucci PM. Abnormalities of hemostasis in chronic liver disease: reappraisal of their clinical significance and need for clinical and laboratory research. *J Hepatol.* 2007;46(4):727-33.
40. Northup PG. Hypercoagulation in liver disease. *Clin Liver Dis.* 2009;13(1): 109-16.
41. Amitrano LMA, Guardascione PR. Ames, coagulation abnormalities in cirrhotic patients with portal vein thrombosis. *Clin Lab.* 2007;53(9-12):583-9.
42. Turnes J, et al. Portal hypertension-related complications after acute portal vein thrombosis: impact of early anticoagulation. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6(12):1412-7.

43. Cohen J, Edelman RR, Chopra S. Portal vein thrombosis: a review. *Am J Med.* 1992;92(2):173-82.
44. Witte CL, et al. Protean manifestations of pylethrombosis. A review of thirty-four patients. *Ann Surg.* 1985;202(2):191-202.
45. Colaizzo D, et al. The JAK2 V617F mutation frequently occurs in patients with portal and mesenteric venous thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2007;5(1):55-61.
46. Condat B, et al. Current outcome of portal vein thrombosis in adults: risk and benefit of anticoagulant therapy. *Gastroenterology.* 2001;120(2):490-7.
47. Spaander MC, et al. Endoscopic treatment of esophagogastric variceal bleeding in patients with noncirrhotic extrahepatic portal vein thrombosis: a long-term follow-up study. *Gastroint Endosc.* 2008;67(6):821-7.
48. Rosch JWN, Hanafiee H. Snow, transjugular portal venography and radiologic portacaval shunt: an experimental study. *Radiology.* 1969;92(5):1112-4.
49. Colapinto RF, et al. Creation of an intrahepatic portosystemic shunt with a Gruntzig balloon catheter. *Can Med Assoc J.* 1982;126(3):267-8.
50. Palmaz JC, et al. Expandable intrahepatic portacaval shunt stents: early experience in the dog. *AJR Am J Roentgenol.* 1985;145(4):821-5.
51. Rana SS, Bhasin DK. Gastrointestinal bleeding: from conventional to nonconventional! *Endoscopy.* 2008;40(1):40-4.
52. Garcia-Tsao G, Lim JK. Management and treatment of patients with cirrhosis and portal hypertension: recommendations from the Department of Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center Program and the National Hepatitis C Program. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(7):1802-29.
53. Toubia N, Sanyal AJ. Portal hypertension and variceal hemorrhage. *Med Clin North Am.* 2008;92(3):551-74, viii.

-
54. Kravetz D. Prevention of recurrent esophageal variceal hemorrhage: review and current recommendations. *J Clin Gastroenterol*. 2007;41(Suppl 3):S318-22.
 55. Paskonis M, et al. Surgical strategies for liver transplantation in the case of portal vein thrombosis--current role of cavoportal hemitransposition and renoportal anastomosis. *Clin Transplant*. 2006;20(5):551-62.
 56. Costa G, Cruz Jr. RJ, Abu-Elmagd KM. Surgical shunt versus TIPS for treatment of variceal hemorrhage in the current era of liver and multivisceral transplantation. *Surg Clin North Am*. 2010;90(4):891-905.
 57. Stipa S, et al. Total shunting and elective management of variceal bleeding. *World J Surg*. 1994;18(2):200-4.
 58. Orloff MJ, et al. Treatment of bleeding from portal hypertensive gastropathy by portacaval shunt. *Hepatology*. 1995;21(4):1011-7.
 59. Orloff MJ, et al. Three decades of experience with emergency portacaval shunt for acutely bleeding esophageal varices in 400 unselected patients with cirrhosis of the liver. *J Am Coll Surg*. 1995;180(3):257-72.
 60. Collins JC, et al. Partial portacaval shunt for variceal hemorrhage: longitudinal analysis of effectiveness. *Arch Surg*. 1998;133(6):590-2; discussion 592-4.
 61. Sarfeh IJ, Rypins EB, Mason GR. A systematic appraisal of portacaval H-graft diameters. Clinical and hemodynamic perspectives. *Ann Surg*. 1986;204(4):356-63.
 62. Warren WD, Zeppa R, Fomon JJ. Selective trans-splenic decompression of gastroesophageal varices by distal splenorenal shunt. *Ann Surg*. 1967;166(3):437-55.
 63. Maillard JN, et al. Selectivity of the distal splenorenal shunt. *Surgery*. 1979;86(5):663-71.
 64. Henderson JM, Millikan WJ, Warren WD. The distal splenorenal shunt: an update. *World J Surg*. 1984;8(5):722-32.

65. Warren WD, et al. Selective variceal decompression after splenectomy or splenic vein thrombosis. With a note on splenopancreatic disconnection. *Ann Surg.* 1984;199(6):694-702.
66. Henderson JM, Warren WD. Selective variceal decompression: current status and recent advances. *Adv Surg.* 1984;18:81-115.
67. Inokuchi K, et al. New selective decompression of esophageal varices. By a left gastric venous-caval shunt. *Arch Surg.* 1970;100(2):157-62.
68. Inokuchi K. Selective decompression of esophageal varices by a left gastric venacaval shunt. *Surg Annu.* 1978;10:215-36.
69. Inokuchi K, Sugimachi K. The selective shunt for variceal bleeding: a personal perspective. *Am J Surg.* 1990;160(1):48-53.
70. Cescon M, et al. Thrombectomy of portal vein thrombosis in living donor liver transplantation. *Abdom Imaging.* 2003;28(1):60-1.
71. Dumortier J, et al. Eversion thrombectomy for portal vein thrombosis during liver transplantation. *Am J Transplant.* 2002;2(10):934-8.
72. Bhangui P, et al. Caval inflow to the graft for liver transplantation in patients with diffuse portal vein thrombosis: a 12-year experience. *Ann Surg.* 2011;254(6):1008-16.
73. Selvaggi G, et al. Ten-year experience in porto-caval hemitransposition for liver transplantation in the presence of portal vein thrombosis. *Am J Transplant.* 2007;7(2):454-60.
74. Maggi U, et al. Portal vein arterialization for hepatic artery thrombosis in liver transplantation: a case report, Doppler-ultrasound aspects, and review of the literature. *Transplant Proc.* 2010;42(4):1369-74.
75. Lillehei RC, Goott B, Miller FA. The physiological response of the small bowel of the dog to ischemia including prolonged in vitro preservation of the bowel with successful replacement and survival. *An Surg.* 1959;150:543-60.

-
76. Starzl TE, Kaupp Jr HA. Mass Homotransplantation of Abdominal Organs in Dogs. *Surg Forum*. 1960;11:28-30.
 77. Lillehei RC, et al. Transplantation of stomach, intestine, and pancreas: experimental and clinical observations. *Surgery*. 1967;62(4): 721-41.
 78. Starzl TE, et al. Abdominal organ cluster transplantation for the treatment of upper abdominal malignancies. *Ann Surg*. 1989;210(3):374-85; discussion 385-6.
 79. Williams JW, et al. Splanchnic transplantation. An approach to the infant dependent on parenteral nutrition who develops irreversible liver disease. *JAMA*. 1989;261(10):1458-62.
 80. Margreiter R, et al. Successful multivisceral transplantation. *Transplant Proc*. 1992;24(3):1226-7.
 81. Todo S, et al. Current status of intestinal transplantation. *Adv Surg*. 1994;27:295-316.
 82. Vianna, R., Immunologic basis of allograft rejection and immunosuppressive agents in intestinal transplantation. *Minerva Pediatr*. 2009;61(3):293-303.
 83. Vianna R, et al. Intestinal and multivisceral transplantation at Indiana University: 6 years' experience with 100 cases. *Clin Transplant*. 2009:219-28.
 84. Mercer DF. Hot topics in postsmall bowel transplantation: noninvasive graft monitoring including stool calprotectin and plasma citrulline. *Curr Opin Organ Transplant*. 2011;16(3):316-22.
 85. Wu T, et al. A schema for histologic grading of small intestine allograft acute rejection. *Transplantation*. 2003;75(8):1241-8.
 86. Wu G, et al. Graft-versus-host disease after intestinal and multivisceral transplantation. *Transplantation*. 2011;91(2):219-24.

87. Abu-Elmagd KM, et al. Lymphoproliferative disorders and de novo malignancies in intestinal and multivisceral recipients: improved outcomes with new outlooks. *Transplantation*. 2009;88(7):926-34.
88. Abu-Elmagd K, et al. Logistics and technique for procurement of intestinal, pancreatic, and hepatic grafts from the same donor. *Ann Surg*, 2000. 232(5): p. 680-7.
89. Sharma R, et al. Surgical complications following liver transplantation in patients with portal vein thrombosis--a single-center perspective. *J Gastrointest Surg*. 2010;14(3):520-7.
90. Kato T, et al. Liver transplantation with renoportal anastomosis after distal splenorenal shunt. *Arch Surg*. 2000;135(12):1401-4.
91. von Herbay A, Frieling T, Haussinger D. Color Doppler sonographic evaluation of spontaneous portosystemic shunts and inversion of portal venous flow in patients with cirrhosis. *J Clin Ultrasound*. 2000;28(7):332-9.
92. Orloff MJ, et al. Bleeding esophagogastric varices from extrahepatic portal hypertension: 40 years' experience with portal-systemic shunt. *J Am Coll Surg*. 2002. 194(6):717-28; discussion 728-30.
93. Zargar SA, et al. Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for bleeding esophageal varices in children with extrahepatic portal venous obstruction. *Hepatology*. 2002;36(3):666-72.
94. Vianna R, et al. Intestinal and multivisceral transplantation at Indiana University: 6 years' experience with 100 cases. *Clin Transpl*. 2009:219-28.
95. Abu-Elmagd KM, et al. Five Hundred Intestinal and Multivisceral Transplantations at a Single Center: Major Advances With New Challenges. *Ann Surg*. 2009.

Multivisceral Transplantation for Diffuse Portomesenteric Thrombosis

Rodrigo M. Vianna, MD,*† Richard S. Mangus, MD,* Chandrashekhar Kubal, MD,* Jonathan A. Fridell, MD,*
Thiago Beduschi, MD,* and A. Joseph Tector, MD, PhD*

Objective: To evaluate the clinical outcomes of multivisceral transplantation (MVT) in the setting of diffuse thrombosis of the portomesenteric venous system.

Background: Liver transplantation (LT) in the face of cirrhosis and diffuse portomesenteric thrombosis (PMT) is controversial and contraindicated in many transplant centers. LT using alternative techniques such as portocaval hemitransposition fails to eliminate complications of portal hypertension. MVT replaces the liver and the thrombosed portomesenteric system.

Methods: A database of intestinal transplant patients was maintained with prospective analysis of outcomes. The diagnosis of diffuse PMT was established with dual-phase abdominal computed tomography or magnetic resonance imaging with venous reconstruction.

Results: Twenty-five patients with grade IV PMT received 25 MVT. Eleven patients underwent simultaneous cadaveric kidney transplantation. Biopsy-proven acute cellular rejection was noted in 5 recipients, which was treated successfully. With a median follow-up of 2.8 years, patient and graft survival were 80%, 72%, and 72% at 1, 3, and 5 years, respectively. To date, all survivors have good graft function without any signs of residual/recurrent features of portal hypertension.

Conclusions: MVT can be considered as an option for the treatment of patients with diffuse PMT. MVT is the only procedure that completely reverses portal hypertension and addresses the primary disease while achieving superior survival results in comparison to the alternative options.

(*Ann Surg* 2012;255:1144–1150)

Portal vein thrombosis is a common complication of cirrhosis. Liver transplantation (LT) in patients with portal vein thrombosis is now routinely performed in most cases of noncomplex portal vein thrombosis; however, in patients with diffuse portomesenteric thrombosis (PMT), it is technically challenging and associated with inferior posttransplant survival when compared to patients with a patent portal vein.^{1–3} Many liver transplant centers consider diffuse PMT a contraindication for LT. Portal vein thrombosis can be divided into 4 stages according to the extent of the disease (Table 1).¹

Stages I and II can be removed with eversion thromboendovenectomy combined with proximal dissection of the portal vein to reestablish the blood flow to the transplanted liver.^{4,5} Stage III requires the use of collaterals or interposition venous grafts to the mesenteric veins when adequate portal flow cannot otherwise be established. Despite all efforts to reestablish mesenteric venous flow to liver graft, the presence of a friable distal superior mesenteric vein or

extensive PMT (stage IV) can preclude adequate revascularization of the donor portal vein.

In these circumstances, surgical techniques utilizing the systemic venous circulation such as cavoportal hemitransposition, renoportal anastomosis, and arterialization of the portal vein have been attempted to establish venous flow to the recipient portal vein.^{6–16} Even though venous flow can be reestablished to the transplanted liver using systemic drainage, from a physiologic perspective, these approaches do not decompress the recipient's underlying portal hypertension, leaving the patient with unmanaged esophageal varices, splenomegaly, and ascites. In addition, due to increased pressure in the inferior vena cava many patients develop renal failure during the postoperative period.¹⁷ The alternative approach described here would be to completely replace the recipient's portomesenteric venous system by performing a multivisceral transplant (MVT).^{18–20} MVT is the only surgical option that has the potential to completely reverse all of the patient's baseline disease, including manifestations of cirrhosis and portal hypertension. At our center, the use of MVT has become the option of choice for the management of potential liver transplant recipients with diffuse PMT, when all attempts to perform LT with mesenteric drainage fail. This report represents the first series of patients in which long-term outcomes are presented.^{19–21} Our experience includes 25 patients in which an MVT including liver, pancreaticoduodenal complex, stomach, and small intestine with or without a kidney, was performed in the presence of diffuse thrombosis of the portomesenteric system (Fig. 1).

MATERIALS AND METHODS

A retrospective analysis of all MVT recipients with the primary diagnosis of PMT from July 2004 to July 2009 was performed with data obtained from the intestinal transplant database maintained at our center (IRB No. 0611–75). The diagnosis of diffuse thrombosis of the portomesenteric system was confirmed in all recipients during the pretransplant evaluation either by computed tomographic imaging of the abdomen with venous phase or magnetic resonance imaging with venous reconstruction. The multivisceral graft was procured using standard techniques described elsewhere.²² Patients, in whom LT alone was possible either with eversion thromboendovenectomy or with portomesenteric vein grafts, were analyzed separately. LT was always attempted in all recipients. The presence of abdominal comorbidities was not by itself a reason to perform MVT.

Donor selection was determined by the recipient size, peritoneal space, and medical history of the donor. Donor cytomegalovirus (CMV) status, hypernatremia, downtime, and requirement of pressors on its own did not preclude use of the grafts. Median donor age for adult recipients was 21 (9–49) years and 5.8 (3.7–7.9) years for the pediatric recipients.

In the recipient operation, evisceration of the liver, stomach, pancreaticoduodenal complex, spleen, small intestine, and portion of the large intestine was performed with preservation of the vena cava with “piggyback” implantation of the graft. The descending and sigmoid colon were preserved in all of the recipients. The arterial inflow for the graft was established through a common patch of aorta

From the Department of Surgery, Division of Transplantation, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, IN; and Laboratory of Experimental Surgery, LIM-37, Division of Transplantation and Liver Surgery, University of Sao Paulo School of Medicine, Brazil.

Disclosure: The authors declare no conflicts of interest.

Reprints: Rodrigo M. Vianna, MD, Department of Surgery, Indiana University School of Medicine, 550 N University BLVD, UH 4601, Indianapolis, IN 46202. E-mail: rvianna@iupui.edu.

Copyright © 2012 by Lippincott Williams & Wilkins

ISSN: 0003-4932/12/25506-1144

DOI: 10.1097/SLA.0b013e31825429c0

TABLE 1. Portal Vein Thrombosis Grading

Stage 1	Partially thrombosed PV (<50% of the vessel lumen with or without minimal extension into the SMV.
Stage 2	50% occlusion of the PV, including total occlusions, with or without minimal extension into the SMV.
Stage 3	Complete thrombosis of both PV and proximal SMV.
Stage 4	Complete thrombosis of the PV and SMV.

PV indicates portal vein; SMV, superior mesenteric vein.

FIGURE 1. Multivisceral transplantation.

containing the donor celiac trunk and the superior mesenteric artery (Fig. 2).

This was reconstructed on the backbench to create a single conduit using either the donor supraceliac aorta or the donor common iliac artery bifurcation. The conduit was then anastomosed to the infrarenal aorta of the recipient. The venous outflow was established through the anastomosis of the suprahepatic vena cava of the donor into a common cuff created of the 3 hepatic veins of the recipient. Gastrointestinal continuity was reestablished by anastomosing the donor stomach to the recipient esophagus or stomach. Nissen fundoplication and pyloroplasty were routinely performed. Distal intestinal continuity was reestablished by performing an ileocolic anastomosis with a terminal ileostomy for endoscopic monitoring of the graft. In patients who required a simultaneous renal transplant, the kidney was routinely placed on a pulsatile perfusion pump. Originally, the renal transplant was performed immediately after the multivisceral implantation but, more recently, we have delayed the transplant for 24

to 48 hours when the recipients are typically more hemodynamically stable.

Induction immunosuppression included rabbit antithymocyte globulin (5 doses of 2 mg/kg for adults and 4 doses of 2 mg/kg for pediatric recipients), rituximab (150 mg/m² BSA), and solumedrol bolus with taper. The first dose of thymoglobulin was typically given intraoperatively after reperfusion of the graft. Maintenance immunosuppression consisted of tacrolimus and prednisone. Enteral tacrolimus was started immediately after transplantation; intravenous tacrolimus was used when adequate levels were not achieved with enteral therapy by the end of the first week posttransplant. Target tacrolimus levels between 8 and 12 ng/dL were maintained for the first 3 months and then decreased to 5 to 8 ng/dL. Broad-spectrum antibiotics (vancomycin, piperacillin-tazobactam or meropenem, fluconazole) and antiviral agents (intravenous ganciclovir and cytomegalovirus prophylaxis) were continued for 7 postoperative days. All patients received daily aspirin, and additional anticoagulation was only used in patients with a primary hypercoagulable defect. Patients received daily trimethoprim-sulfamethoxazole for 24 months after transplant for pneumocystis jiroveci pneumonia prophylaxis. Endoscopic surveillance for rejection was performed by serial magnification endoscopy through the ileostomy according to our protocol (Table 2).

The ileostomy was routinely taken down 3 to 6 months postoperatively, after which colonoscopy was required for future surveillance. Ileoscopy or colonoscopy outside the surveillance protocol was performed for increased stool output to rule out acute rejection or viral diseases.

RESULTS

Selection of Surgical Procedure

Over a 5-year period, 31 patients with PMT were evaluated for MVT at our center. Fifteen (48%) patients were referred from another liver transplant center where they were deemed unsuitable for LT due to extensive PMT. All cases were reviewed and approved by our multidisciplinary transplant committee before inclusion in the transplant list. Abdominal computed tomography/magnetic resonance imaging were also reviewed in conjunction with an experienced radiologist to confirm the diagnosis of extensive PMT. Seventeen patients (55%) had additional abdominal comorbidities (patients marked by “†” in Table 3).

In the operating room, all efforts were made to reestablish venous flow to the portal vein using the mesenteric venous system to perform an isolated LT. In 6 of 31 (19%), patients LT only was possible. In 3 of 6 patients, optimal portal flow was established by proximal dissection of the portomesenteric bifurcation with extensive thromboendovenectomy, and in the other 3 patients, alternative venous flow via construction of a jump graft from distal superior or inferior mesenteric vein was possible (Table 3). These 6 patients were excluded from detailed analysis presented in this study. In these patients, the pancreas was separated from the liver and intestine in the back table and used as an isolated graft in another recipient.

Recipient Characteristics

Recipient demographics are described in Table 4. All but 2 recipients were adults (median age 53 [2.5–67]). Median waiting time on the transplant list was 26 (3–167) days. Four recipients (13%) had previously undergone 5 liver transplants and developed diffuse PMT. Nine (29%) recipients underwent a simultaneous renal transplant for pretransplantation renal insufficiency. Four (13%) patients had acute PMT with irreversible liver failure. Two patients did not have end-stage liver disease (marked by ‡ in Table 3). Twenty-three patients received ABO identical grafts and 2 received compatible ABO grafts. Median Model for End-Stage Liver Disease (MELD) score was 22

FIGURE 2. Arterial reconstruction in MVT. A, Dissection of the native infrarenal aorta; B, Anastomosis of the donor aortic graft into the infrarenal native aorta; C, Completion of the end-to-side anastomosis; D, Final aspect of the arterial reconstruction after reperfusion of the graft.

TABLE 2. Protocol for Endoscopic Intestinal Surveillance

Surveillance ileoscopy	Twice a week	1 month
	Once a week	1 month
	Once in 2 weeks	1 month
	Once a month	3 months
	Once every 3 months	6 months
Surveillance colonoscopy after ileostomy takedown	Once every 3 months after the ileostomy	6 months
	Once in 6 months	1 year
	Once a year	Thereafter

(7–40) and median Pediatric End-Stage Liver Disease (PELD) score was 37 (21–53). Twelve (48%) patients were in hospital at the time of transplantation, and 7 patients were in the intensive care unit. Donor and recipient CMV status are listed in Table 4.

Operative Details

Median cold ischemia time was 8 (5–13) hours, and warm ischemia time was 22 (18–28) minutes. Median operative time was 10 (7–16) hours. Median blood transfusion requirement was 29 (5–146) units. Intraoperative coagulopathy was managed with elective packing of the abdominal cavity and planned reexploration in 5 patients.

Posttransplant Outcomes

There were no operative deaths and of 25 patients 1 (4%) died within 30 days of transplantation. Median length of stay in intensive care unit was 7 days and in hospital was 40 days. Five patients died within the first year posttransplant (80% one-year survival). None of the deaths were attributed to either cellular or vascular rejection.

None of the patients developed chronic rejection. All patients were discharged without the need for parenteral nutrition. The causes of death are listed in Table 5.

The actuarial patient survival was 80% at 1 year, and 72% at 3 and 5 years with a median follow-up of 2.78 (1.2–6.2) years (Fig. 3).

Recipients without simultaneous renal transplant (16; 64%) had relatively better outcomes (88% at 1, and 80% at 3 and 5 years) when compared with those requiring simultaneous renal transplants; however, this was not statistically significant (log rank; $P = 0.08$). Six (24%) recipients developed viral infections (4 CMV, 2 Epstein Barr Virus). Cutaneous graft versus host disease (GVHD) was found in 3 patients. Five (20%) patients experienced acute cellular rejection (2 mild, 1 moderate, and 3 severe). Antibody mediated rejection was not diagnosed in any of the patients. Readmission rates in the first year after transplant ranged from 0 to 9 (median 3). All survivors are taking an oral diet without the need for enteral or parenteral supplementation.

Surgical Complications

Surgical complications were encountered in 14 patients. Eight (57%) patients required reexplorations for various reasons (excluding planned take backs for renal transplant ($n = 5$)). Three patients developed wound dehiscence. Two patients required reexploration for hemorrhage. One patient was reexplored for small bowel obstruction and gastrointestinal anastomotic leak was found in 2 (Table 6). Residual or recurrent features of portal hypertension (gastroesophageal varices and/or ascites) were not observed in any of the patients.

Costs

The weighted reimbursements were adjusted to current dollar value for Medicaid, Medicare, and commercial reimbursements for

TABLE 3. Patient Characteristics, Preoperative Comorbidities, and Type of Transplant

Patient No.	Age/Sex	Primary Indication for Transplantation	MELD/PELD Score	Comorbidities	Procedure/Transplant Performed	Survival in Months, Status (Cause of Death)
1*‡	26/M	Massive GI bleeding	NA	PMT, hepatoblastoma, chemoradiotherapy, Failed splenorenal & mesocaval shunts	MVT	76, alive
2	41/M	Hepatitis B cirrhosis	22	PMT	MVT	73, alive
3	60/M	Alpha 1 AT deficiency cirrhosis	7	PMT	MVT	68, alive
4‡	46/M	Cryptogenic cirrhosis	13	PMT, acute pancreatitis, chronic pancreatitis	MVT	66, alive
5‡	33M	Desmoid tumor	21	PMT, total colectomy, multiple enterocutaneous fistulae	MVT	62, alive
6‡	41/M	Primary sclerosing cholangitis	26	PMT, total proctocolectomy with J pouch	MVT	1, dead (sepsis, MOF)
7†	56/F	Hepatitis C cirrhosis	7	PMT	LT + TEV	23, dead (lung cancer)
8	61/M	NASH	22	PMT	MVT	56, alive
9‡	58/M	Hepatitis C cirrhosis, ESRD	26	PMT, previous LT, HAT after LT	MVT, CRT	5, dead (hepatitis-C recurrence)
10	60/M	NASH, ESRD	27	PMT	MVT, CRT	22, dead (myocardial infarction)
11†	62/F	Autoimmune hepatitis cirrhosis	31	PMT	LT + TEV, CRT	6, dead (infective endocarditis)
12	66/M	NASH, ESRD	31	PMT	MVT, CRT	2, dead (sepsis, MOF)
13*‡	42/F	Massive GI bleeding	NA	PMT, idiopathic retroperitoneal fibrosis	MVT	8, dead (sepsis, MOF)
14‡	61/M	Primary sclerosing cholangitis	20	PMT, Bilroth gastrectomy	MVT	42, alive
15†	58/M	Hepatitis C cirrhosis	25	PMT	LT + IMVG	34, alive
16†	36/M	NASH	21	PMT	LT + TEV	32, alive
17	57/M	NASH, ESRD	22	PMT	MVT, CRT	30, alive
18‡	60/M	NASH	21	PMT, partial enterectomy, splenectomy	MVT	13, dead (fungal sepsis)
19‡	50/F	Autoimmune hepatitis cirrhosis	22	PMT, previous LT with SMV graft	MVT	29, alive
20‡	45/F	Primary biliary cirrhosis, ESRD	26	PMT, previous LT with SMV graft	MVT, CRT	27, alive
21	58/M	Laennec's cirrhosis	27	PMT	MVT	26, alive
22‡	48/M	Acute liver failure, ESRD	34	Acute PMT, total enterectomy, SGS	MVT, CRT	23, alive
23‡	2/F	Failed LT for biliary atresia, ESRD	53	PMT, previous LT x2 with SMV graft	MVT, CRT	23, alive
24†	57/F	Primary biliary cirrhosis	22	PMT	LT + SMVG	22, alive
25‡	8/F	Acute liver failure	21	Acute PMT, total enterectomy, SGS	MVT	21, alive
26†	61/M	Primary sclerosing cholangitis	17	PMT	LT + TEV	20, alive
27	58/M	NASH, ESRD	34	PMT	MVT, CRT	2, dead (sepsis, MOF)
28‡	57/M	Acute liver failure, NASH, ESRD	40	Acute PMT, partial enterectomy, SGS	MVT, CRT	17, alive
29‡	52/M	Acute liver failure	26	Acute PMT, total enterectomy, SGS	MVT	17, alive
30‡	54/M	Carcinoid tumor, biliary cirrhosis	21	PMT, liver resection for metastatic neuroendrine tumor	MVT	17, alive
31‡	52/F	Laennec's cirrhosis	16	PMT, necrotizing pancreatitis	MVT	14, alive

*These patients did not have cirrhosis.

†These patients received liver transplant only.

‡Abdominal comorbidities and previous surgeries.

AT indicates antitrypsin; NASH, nonalcoholic steatohepatitis; ESRD, end-stage renal disease; TEV, thromboendovenectomy; CRT, cadaveric renal transplant; HAT, hepatic artery thrombosis; SGS, short gut syndrome; MOF, multiorgan failure; SMVG, superior mesenteric vein graft; IMVG, inferior mesenteric vein graft.

TABLE 4. Recipient Demographics

Age, Median (range)	53 (2.5–67) years
Sex ratio (M:F)	19:5
MELD/PELD score, median (range)	22 (7–53)
Serum creatinine, median (range)	1.05 (0.4–4.3)
BMI, median (range)	27 (19–36)
Waiting time, median (range)	26 [7–167] days
Previous liver transplants	4 (25%)
Previous abdominal surgery	9 (37.5%)
In hospital at the time of transplant	2 (12%)
Underlying disease process	Portomesenteric thrombosis with NASH (6), failed liver transplant (4), SGS (3), PSC (2), PBC (2), autoimmune hepatitis (1), Laennec's cirrhosis (2), hepatitis B (1), liver resections for hepatoblastoma (1), alpha 1 antitrypsin deficiency (1), cryptogenic cirrhosis (1), desmoid tumor (1)
Donor/ recipient CMV status	
+/+	9 (36%)
+/-	2 (8%)
-/+	12 (48%)
-/-	2 (8%)

NASH indicates nonalcoholic steatohepatitis; SGS, short gut syndrome.

TABLE 5. Causes of death

	Cause of Death	Survival Days
1	Viral pneumonia	23
2	Atypical pneumonia	139
3	Myocardial infarction	666
4	Sepsis	55
5	GVHD	232
6	Sepsis	420
7	Sepsis	67

FIGURE 3. Overall patient survival.**TABLE 6.** Surgical complications

Surgical Complications	n	%
Bleeding	2	8
Bowel obstruction	1	4
Complicated diverticulitis	1	4
Ileocolic/rectal anastomosis leak	2	8
Wound dehiscence requiring surgery	3	12
Infected intra-abdominal fluid collections	5	20

all patients. The average weighted hospital reimbursement for the study cohort was \$686,000.

DISCUSSION

It is estimated that 2% to 26% of patients with otherwise compensated cirrhosis are found to have portal vein thrombosis during the evaluation for LT.¹ In patients with complex portal vein thrombosis, LT remains challenging, with relatively worse outcomes.²³ The overall patient survival in our study (80% and 72% at 1 and 3 years) is numerically higher than that reported in the largest experience of cavoportal hemitransposition (n = 23) (60% and 48% at 1 and 3 years, respectively).¹⁰ Although such comparisons are not valid, a controlled study comparing the 2 procedures is unlikely to occur. Undoubtedly, LT is possible in select cases of extensive portal vein thrombosis with intraoperative eversion thromboendovenectomy or with the use of a venous jump graft to the distal mesenteric veins; as reported in 6 patients in this study. We believe that having a multivisceral graft available in the operating room played an important role in management of these patients as it allowed more aggressive dissection of the mesenteric system. These patients had 1-year survival of 83% and overall survival of 67% at a median follow-up of 2.8 (1.7–4.7) years. Patients with stage I/II portal vein thrombosis routinely receive LT at our center and were not included in this study. LT with portomesenteric inflow was attempted in all patients in this study, which required aggressive dissection of the portomesenteric venous system. In some cases, particularly in the patients with previous surgical comorbidities and severe adhesions, dissection of the portomesenteric venous system had to be aborted due to excessive bleeding, or inability to find a patent branch of the mesenteric venous circulation, which prompted MVT (Fig. 4).

In the remaining cases, MVT was performed after having exhausted the options of eversion thromboendovenectomy or a venous bypass graft from the mesenteric venous system. The use of systemic venous circulation (eg, cavoportal hemitransposition) was not considered for 2 main reasons: (i) its inability to completely decompress the portal venous system and (ii) its association with complications that result from increased systemic venous pressure (renal failure, ascites, and leg edema). As reported in the Miami series, 30.4% (7/23) patients experienced gastrointestinal bleeding and ascites was noted in almost all patients after cavoportal hemitransposition.¹⁰ Adding splenectomy and gastric devascularization to LT is another possible surgical option in this setting; however, the benefit of this procedure is temporary.²⁴ In patients with a patent splenorenal shunt, decompression of the gastrosplenic venous system can be achieved with a renoportal anastomosis.^{25,26} The anastomosis of the portal vein to the renal vein without a patent splenorenal shunt may not decompress the native portal system although this may have some advantage over a cavoportal hemitransposition by not interrupting the caval flow and preventing deleterious effects to the right kidney. The possible “siphon effect” caused by cavoportal or renoportal reconstruction has not been demonstrated in the literature. Without decompression of the portomesenteric venous system, LT in the setting of PMT

FIGURE 4. Previous abdominal surgeries precluding LT only. A and B, Patient with PMT and multiple previous abdominal surgeries. C and D, Patient with previous liver transplant and multiple surgeries.

converts a cirrhotic patient with portal hypertension in to a noncirrhotic patient with portal hypertension. The experience with MVT in the setting of diffuse PMT is limited,^{19–21,27} which makes it difficult to compare the outcomes after MVT to that after other surgical option. Intestinal transplantation/MVT has experienced tremendous progress in the last decade.²⁸ Several factors including improvements in the surgical technique, use of induction immunosuppression, and better understanding of the immunological processes may be responsible for the improved outcomes. An improvement in long-term outcomes after MVT has also been seen at our center.²⁹ Some of the cases reported in this study were performed in the beginning of our program and therefore are a part of our learning curve. However, in a Cox regression analysis, transplant year did not have any significant impact on the survival outcomes.

Of 9 patients who received simultaneous MVT and kidney transplants, 5 are alive. The overall mortality was higher in these patients than in those receiving MVT only, but this difference was not statistically significant. This might reflect the sample size, however, as the published literature shows significantly higher posttransplant mortality in patients requiring dialysis before LT and therefore it might be reasonable to conclude that this would be the case for MVT recipients with prior renal insufficiency. In our opinion, this should remain a primary concern during patient selection and evaluation.^{30,31} Delayed graft function was noticed in the first 4 patients who received the kidney transplant at the end of MVT. We believed this was due to the relative hemodynamic instability and frequent requirement for inotropes in the early postoperative course. To prevent this, we have changed our approach, and the renal grafts are now placed on a pulsatile perfusion machine for 24 to 48 hours until the recipients are hemodynamically stable and better prepared to receive the renal graft. In the 16 patients who received MVT only, patient and graft survival was higher at 1 and 3 years (88% and 80%, respectively).

The survival in this group compares better with the Miami cavoportal cases because none of the patients in their series had a combined liver/kidney transplant. We believe that the outcomes after MVT are encouraging considering the morbidity and surgical complexity of this patient population. In addition to the anatomic complexities, some of the patients in our series were physiologically challenged. Their MELD/PELD scores perhaps underscored the magnitude of their disease. Four patients with acute PMT presented with multiple organ dysfunction at the time of transplant. These patients underwent massive resection of gangrenous small bowel in the setting of acute liver failure due to extensive thrombosis without recovery of the liver function. In these patients, MVT was considered as the best option as an isolated LT was not possible.

MVT in the setting of diffuse PMT can be challenging due to the presence of collateral veins, and significant blood loss can occur at the time of resection of native organs. The intestinal component of the MVT does bring additional risks such as rejection, dehydration associated with high output from the intestinal graft, and GVHD. MVT has a higher cost and higher admission rates than LT in the absence of complex portal vein thrombosis. However, patients undergoing LT with systemic drainage have longer periods of hospital admission, requiring dialysis and reoperations, which makes it very difficult to compare the groups. The rate of acute cellular rejection in this study was 24%; however, only 3 patients experienced severe acute cellular rejection. The inclusion of the liver allograft offers immunological privilege to the MVT graft, and the overall rate of rejection is lower in MVT when compared to that with isolated intestinal transplants.^{21,27} Chronic rejection of the intestinal graft is a particular problem in liver-free intestinal grafts,²¹ as acute rejection usually sets the stage for graft loss to chronic rejection. We anticipate that chronic rejection may not be a major problem in the study population due to inclusion of the liver graft, as found in another report with larger number of

patients and longer follow-up.²¹ None of our patients has progressed to chronic rejection to date.

Portomesenteric thrombosis is the most common cause of portal hypertension in noncirrhotic patients. Patients with extrahepatic portal hypertension tolerate individual episodes of variceal bleeding quite well. However, a few patients can experience life-threatening episodes of gastrointestinal bleeding after exhausting all medical and surgical options. MVT can be considered in this setting. In our series, 2 patients with extrahepatic portal hypertension due to PMT underwent MVT. Readmission rates during the first year after transplant ranged from 0 to 9 admissions (median 3). As expected, most readmissions occurred during the first 90 days after transplant (80%) with dehydration due to high ostomy output being the most common diagnosis. Average hospital reimbursement for MVT in these series was \$686,000. Even though reimbursements are higher compared with isolated liver transplant, it is difficult to compare these groups because LT in the setting of diffuse mesenteric thrombosis where alternative vascular approaches are used have significantly longer postoperative stays with multiple complications including ascites, edema, and renal failure requiring posttransplant dialysis.¹⁷

CONCLUSIONS

Survival for patients receiving intestinal transplantation and MVT has improved tremendously in the last decade. MVT can be considered as an option for the treatment of patients with diffuse PMT. MVT is the only procedure that completely reverses portal hypertension and addresses the primary disease while achieving superior survival results in comparison with the alternative options.

REFERENCES

- Yerdel MA, Gunson B, Mirza D, et al. Portal vein thrombosis in adults undergoing liver transplantation: risk factors, screening, management, and outcome. *Transplantation*. 2000;69:1873–1881.
- Englesbe MJ, Schaubel DE, Cai S, et al. Portal vein thrombosis and liver transplant survival benefit. *Liver Transpl*. 2010;16:999–1005.
- Pan C, Shi Y, Zhang JJ, et al. Single-center experience of 253 portal vein thrombosis patients undergoing liver transplantation in China. *Transplant Proc*. 2009;41:3761–3765.
- Cescon M, Sugawara Y, Matsui Y, et al. Thrombectomy of portal vein thrombosis in living donor liver transplantation. *Abdom Imaging*. 2003;28:60–61.
- Dumortier J, Czyglik O, Poncet G, et al. Eversion thrombectomy for portal vein thrombosis during liver transplantation. *Am J Transplant*. 2002;2:934–938.
- Li FG, Yan LN, Wang WT. Extensive thrombosis of the portal vein and vena cava after orthotopic liver transplantation with cavoportal hemitransposition: a case report. *Transplant Proc*. 2008;40:1777–1779.
- Norrby J, Mjornstedt L, Liden H, et al. Liver transplantation using cavoportal hemitransposition: a possibility in the presence of extensive portal vein thrombosis. *Transplant Proc*. 2001;33:2495–2496.
- Olausson M, Norrby J, Mjornstedt L, et al. Liver transplantation using cavoportal hemitransposition: a life-saving procedure in the presence of extensive portal vein thrombosis. *Transplant Proc*. 2001;33:1327–1328.
- Paskonis M, Jurgaitis J, Mehrabi A, et al. Surgical Strategies for liver transplantation in the case of portal vein thrombosis: current role of cavoportal hemitransposition and renoportal anastomosis. *Clin Transplant*. 2006;20:551–562. Review. Erratum in: *Clin Transplant*. 2006;20:799.
- Selvaggi G, Weppler D, Nishida S, et al. Ten-year experience in porto-caval hemitransposition for liver transplantation in the presence of portal vein thrombosis. *Am J Transplant*. 2007;7:454–460.
- Shrotri M, Sudhindran S, Gibbs P, et al. Case report of cavoportal hemitransposition for diffuse portal vein thrombosis in liver transplantation. *Transplant Proc*. 2003;35:397–398.
- Tzakis AG, Kirkegaard P, Pinna AD, et al. Liver transplantation with cavoportal hemitransposition in the presence of diffuse portal vein thrombosis. *Transplantation*. 1998;65:619–624.
- Bonnet S, Sauvanet A, Bruno O, et al. Long-term survival after portal vein arterialization for portal vein thrombosis in orthotopic liver transplantation. *Gastroenterol Clinique Et Biologique*. 2010;34:23–28.
- Maggi U, Camagni S, Reggiani P, et al. Portal Vein Arterialization for hepatic artery thrombosis in liver transplantation: a case report, doppler-ultrasound aspects, and review of the literature. *Transplant Proc*. 2010;42:1369–1374.
- Nivatvongs S, Sirijindakul B, Nontasoot B. Portal vein arterialization for liver transplantation with extensive portomesenteric vein thrombosis: a case report. *Transplant Proc*. 2004;36:2267–2268.
- Ott R, Bohner C, Muller S, et al. Outcome of patients with pre-existing portal vein thrombosis undergoing arterialization of the portal vein during liver transplantation. *Transpl Int*. 2003;16:15–20.
- Selvaggi G, Weppler D, Nishida S, et al. Ten-year experience in porto-caval hemitransposition for liver transplantation in the presence of portal vein thrombosis. *Am J Transplant*. 2007;7:454–460.
- Costa G, Cruz RJ, Jr, Abu-Elmagd KM. Surgical shunt versus TIPS for treatment of variceal hemorrhage in the current era of liver and multivisceral transplantation. *Surg Clin North Am*. 2010;90:891–905.
- Florman SS, Fishbein TM, Schiano T, et al. Multivisceral transplantation for portal hypertension and diffuse mesenteric thrombosis caused by protein C deficiency. *Transplantation*. 2002;74:406–407.
- Vianna R, Giovanardi RO, Fridell JA, et al. Multivisceral transplantation for diffuse portomesenteric thrombosis in a patient with life-threatening esophagogastrroduodenal bleeding. *Transplantation*. 2005;80:534–535.
- Abu-Elmagd KM, Costa G, Bond GJ, et al. Five hundred intestinal and multivisceral transplantations at a single center: major advances with new challenges. *Ann Surg*. 2009;250:567–581.
- Abu-Elmagd K, Fung J, Bueno J, et al. Logistics and technique for procurement of intestinal, pancreatic, and hepatic grafts from the same donor. *Ann Surg*. 2000;232:680–687.
- Sharma R, Kashyap R, Jain A, et al. Surgical complications following liver transplantation in patients with portal vein thrombosis: a single-center perspective. *J Gastrointest Surg*. 2010;14:520–527.
- Costa G, Cruz RJ, Jr, Abu-Elmagd KM. Surgical shunt versus TIPS for treatment of variceal hemorrhage in the current era of liver and multivisceral transplantation. *Surg Clin North Am*. 2010;90:891–905.
- Bhangui P, Lim C, Salloum C, et al. Caval inflow to the graft for liver transplantation in patients with diffuse portal vein thrombosis: a 12-year experience. *Ann Surg*. 2011;254:1008–1016.
- Kato T, Levi DM, DeFaria W, et al. Liver transplantation with renoportal anastomosis after distal splenorenal shunt. *Arch Surg*. 2000;135:1401–1404.
- Vianna R, Kubal C, Mangus R, et al. Intestinal and multivisceral transplantation at Indiana University: 6 years' experience with 100 cases. *Clin Transpl*. 2009;219–228.
- Grant D. Intestinal transplant registry update. Paper presented at: XII International Small Bowel Transplant Symposium; September 15–18, 2011; Washington, DC.
- Kubal C, Mangus R, Tector J, et al. 100 multivisceral transplants: a single center experience. Paper presented at: XII International Small Bowel Transplant Symposium; September 15–18, 2011; Washington, DC.
- Al Riyami D, Alam A, Badovinac K, et al. Decreased survival in liver transplant patients requiring chronic dialysis: a Canadian experience. *Transplantation*. 2008;85:1277–1280.
- Zand MS, Orloff MS, Abt P, et al. High mortality in orthotopic liver transplant recipients who require hemodialysis. *Clin Transplant*. 2011;25:213–221.