

**UNIVERSITATEA "TITU MAIORESCU" BUCURESTI**  
**FACULTATEA DE MEDICINA**

**Școala Doctorala – Domeniul Medicina**

**REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT**

**ANASTOMOZE ARTERIALE**  
**IN TRANSPLANTUL HEPATIC**

**Coordonator științific: Profesor dr. IRINEL POPESCU**

**Doctoranda: dr. PICU CATALINA NAUSICA**

**2022**

# **CUPRINS**

## **Introducere**

Considerente generale

Importanta si actualitatea temei

Prezentarea conținutului lucrării

## **Conținutul tezei**

1. Partea generala – stadiul actual al cunoașterii
  - 1.1. Transplantul hepatic – principii generale
  - 1.2. Anatomia arteriala hepatica – standard si variante anatomice
  - 1.3. Anastomoze arteriale – particularități
  - 1.4. Complicații vasculare in transplantul hepatic
  
2. Partea speciala – contribuția personala
  - 2.1. Ipoteza de lucru, obiectivele
  - 2.2. Metodologia cercetării – Material si metoda
  - 2.3. Studiul 1 – Impactul anomaliilor arteriale si al reconstrucțiilor asupra complicațiilor arteriale
  - 2.4. Studiul 2 – Retransplantul pentru tromboza de artera hepatica
  - 2.5. Rezultatele studiului doctoral
  - 2.6. Discuții

## **Concluzii**

## **Bibliografie**

## Introducere

Studierea anastomozelor în transplantul hepatic reprezintă un subiect complex și apartine, în contextul în care încă de la primele transplanturi hepatice s-a descris o variabilitate a modului în care acestea au fost efectuate. În cadrul transplantului hepatic, implantarea grefei are drept componente principale cele 4 anastomoze: cavo-cava, porta, arteriala și biliară.

În lucrarea *Orthotopic Homotransplantation of the Human Liver*<sup>1</sup> publicată în septembrie 1968 în *Annals of Surgery* – revista chirurgicală de referință și în prezent, Thomas Starzl, întemeietorul primului transplant hepatic ortotopic, prezintă detaliat aspecte ale tehnicii chirurgicale de transplant hepatic ortotopic pentru 7 pacienți având ca diagnostic hepatocarcinom sau atrezie biliară, transplantați în perioada iulie 1967 – martie 1968. Ordinea anastomozelor este menționată astfel: vena cava suprahepatică, vena cava infrahepatică, artera hepatică, vena porta, anastomoza biliară. În ceea ce privește anastomoza arterială, primele anastomoze au fost efectuate între artera hepatică comună sau trunchiul celiac al donatorului și artera hepatică comună sau artera hepatică proprie a receptorului. Primele cazuri în care au fost înregistrate variante arteriale anatomice (artera hepatică dreaptă înlocuită din artera mezenterică superioară) s-au rezolvat printr-o anastomoza cu artera hepatică proprie a receptorului, respectiv cu aorta receptorului (folosind un patch aortic Carrell). În ceea ce privește anastomozele biliare, acestea au fost efectuate într-o manieră complet diferită față de stadiul actual, fiind de tip colecisto-duodenal. În ceea ce privește complicațiile, dintre acestea se distinge tromboza de artera hepatică (apărută în 4 din cele 7 cazuri).<sup>1</sup>

Importanța studierii anastomozelor în transplantul hepatic este în legătură cu varietatea aspectelor tehnicilor chirurgicale și în același timp cu evidențierea unei problematice de standardizare a unor proceduri chirurgicale.

Anastomozele în transplantul hepatic reprezintă un subiect complex abordat în studiile de cercetare științifică internațională, atât din punctul de vedere al modului optim de efectuare, stabilirea unui standard, cât și corelarea cu evoluția postoperatorie, complicațiile, supraviețuirea, din acest context rezultând și motivația alegerii temei, în corelație cu vastitatea subiectului.

Cunoașterea vascularizației arteriale hepatice are o semnificație relevantă în practica curentă. Anatomia arterială hepatică a fost clasificată inițial de Michels (1966), apoi de Hiatt (1994), astfel<sup>1</sup>:

1. standard (artera hepatică comună din trunchiul celiac)

---

<sup>1</sup>Thomas Starzl et al, *Orthotopic Homotransplantation of the Human Liver*, *Annals of Surgery*, 1968: 392-414.

2. artera hepatica stângă de substituie din artera gastrica stângă
3. artera hepatica dreapta de substituție din artera mezenterica superioara
4. ambele artere hepatice (dreapta si stângă) de substituție
5. artera hepatica stângă accesorie din artera gastrica stângă
6. artera hepatica dreapta accesorie din artera mezenterica superioara
7. ambele artere hepatice (dreapta si stângă) accesorii
8. artera hepatica comuna din artera mezenterica superioara
9. artera hepatica comuna din aorta
10. alte anomalii rare

Anatomia arteriala hepatica prezinta o importanta deosebita in chirurgia hepatice. O cunoaștere profunda a variantelor anatomice arteriale hepatice este esențială in transplantul hepatic.

Au fost efectuate multiple studii in ceea ce privește anatomia arteriala hepatica si variațiile acesteia, însă fără a se determina o clasificare exhaustiva care sa se coreleze cu anastomozele si reconstrucțiile arteriale ce se impun a se efectua in transplantul hepatic in funcție de aceste variante.

De la prima raportare a variantelor anatomice arteriale efectuata de Michels si pana in prezent, au fost efectuate multiple studii in acest sens, dintre care se distinge *The hepatic artery in liver transplantation and surgery: Vascular anomalies in 701 cases*, studiu de referință in ceea ce privește anomaliile arteriale hepatice in transplantul hepatic, publicat in *Clinical Transplantation* in 2001. Anatomia arteriala a prezentat variații in 296 din cele 701 cazuri, reprezentând o incidenta a anomaliilor de 42.22%, subliniind astfel importanta cunoașterii acestora.

Cele mai frecvente tipuri de anomalii arteriale raportate au fost: artera hepatica dreapta de substituție sau înlocuită din artera mezenterica superioara, artera hepatica stângă de substituție sau înlocuită din artera gastrica stângă, artera hepatica dreapta de substituție sau înlocuită din artera mezenterica superioara si artera hepatica stângă de substituție sau înlocuită din artera gastrica stângă, bifurcație precoce a arterei hepatice, artera hepatica comuna din artera mezenterica superioara. In cadrul studiului au fost raportate anomalii arteriale nedescrise pana la momentul respectiv, încadrate drept „anomalii rare” in număr de 14, reprezentând 1.99%: artera hepatica dreapta din trunchiul celiac, artera hepatica dreapta din artera gastro-duodenala, artera hepatica stângă din artera hepatica comuna si artera hepatica dreapta din artera mezenterica superioara, artera

hepatica stângă și artera hepatică dreaptă din artera gastrică stângă, artera hepatică dreaptă din aorta.<sup>2</sup>

Studierea anatomiei arteriale hepatice reprezintă un aspect important ce a determinat evoluția metodelor de rezecție hepatică și a transplantului hepatic – transplantul split, precum și cel de la donator viu – transplanturi care se pot efectua datorită unei cunoașteri detaliate a anatomiei vasculare hepatice.

Obiectivele prezentului studiului sunt reprezentate de determinarea variațiilor anatomice arteriale hepatice, stabilirea metodelor optime de anastomoze și reconstrucții arteriale în transplantul hepatic și analizarea complicațiilor arteriale.

Ipoteza de lucru cuprinde în esență faptul că o anatomie arterială hepatică standard se asociază cu stabilirea unor anastomoze clasice în transplantul hepatic, în timp ce existența de variante anatomice determină necesitatea efectuării de reconstrucții arteriale.

Scopul actualului studiu este reprezentat de analizarea anatomiei arteriale hepatice (standard vs variante anatomice), a anastomozelor arteriale hepatice (standard vs reconstrucții arteriale), precum și a complicațiilor.

---

<sup>2</sup> Gruttadauria S, Foglieni CS, Doria C, Luca A, Lauro A, Marino IR. The hepatic artery in liver transplantation and surgery: Vascular anomalies in 701 cases. *Clinical Transplantation*. 2001;15(5):359–63.

## **Ipoteza de lucru, obiective**

Obiectivele prezentului studiului sunt reprezentate de determinarea variațiilor anatomice arteriale hepatice, stabilirea metodelor optime de anastomoze și reconstrucții arteriale în transplantul hepatic și analizarea complicațiilor arteriale - stenoza și tromboza de artera hepatică, cu modalitățile terapeutice variate ale acestora: anticoagulare (Heparina), Ilomedin (Iloprost), tromboliza (Actylase) ghidată radiologic, trombectomie, reconstrucția (refacerea) anastomozei arteriale, retransplant hepatic, cel din urmă reprezentând tratamentul gold standard pentru tromboza arterială hepatică.<sup>24</sup>

Ipoteza de lucru cuprinde în esență faptul că o anatomie arterială hepatică standard se asociază cu stabilirea unor anastomoze clasice în transplantul hepatic, în timp ce existența de variante anatomice determină necesitatea efectuării de reconstrucții arteriale.

Scopul actualului studiu este reprezentat de analizarea anatomiei arteriale hepatice (standard vs variante anatomice), a anastomozelor arteriale hepatice (standard vs reconstrucții arteriale), precum și a complicațiilor.

## **Material și metoda**

Am analizat retrospectiv 209 pacienți transplantați hepatic în Institutul Clinic Fundeni (București, România) în perioada 1 ianuarie 2015 - 31 decembrie 2017. În cadrul studiului, pacienții au fost monitorizați până la data de 30 aprilie 2019, prezentând o perioadă medie de urmărire de 34 luni (interval: 16 - 52 luni).

Transplanturile hepatice au fost efectuate cu grefe de la donatori în moarte cerebrală (n = 187) și de la donatori vii (n = 22).

Pacienții cu vârsta sub 18 ani, pacienții ce au efectuat transplant hepatic înainte de perioada de studiu și retransplant în perioada studiului, precum și pacienții ce au prezentat date incomplete au fost excluși din studiu. Elementul principal considerat drept complicație arterială este reprezentat de tromboza de artera hepatică, clasificată: precoce (care apare în decurs de o lună de la transplantul hepatic) sau tardivă (care apare după o lună de la transplantul hepatic), definită ca o lipsă a fluxului arterial hepatic și diagnosticată prin ecografie Doppler, confirmată de o tomografie computerizată (CT) cu substanță de contrast intravenoasă.

Au fost înregistrate într-o bază de date:

- date si analize preoperatorii: vârstă, sex, diagnostic (prezenta cirozei, infecției virale B/C/B+D, hepatocarcinom Milan/extraMilan), scor MELD, anatomia arteriala, venoasa, biliara (standard si variante anatomice)
- date chirurgicale: data si tipul transplantului efectuat (cu ficat întreg de la donator in moarte cerebrala, split, cu ficat de la donator viu: segmente II-III, segmente II-III-IV, segmente V-VIII), prezenta ascitei, existenta unei tromboze de vena cava/de vena porta/arteriale, anastomozele cava, porta, arteriala (standard/reconstrucții arteriale, graft arterial, patch aortic) si biliara (coledoco-coledociana/derivație bilio-digestiva)
- elemente intraoperatorii: ora începerii intervenției, ora finalului intervenției, durata operației, pierderi sangvine (mL), transfuzia de MER/plasma/trombocite intraoperator, durata ischemiei portale, durata ischemiei arteriale
- elemente postoperatorii: complicații (conform clasificării Clavien Dindo), complicații majore, complicații arteriale (stenoze/tromboze de artera hepatica), mortalitatea la 90 de zile, urmărirea (follow-up)
- supraviețuirea

Cazurile au fost evaluate preoperator prin tomografie computerizată cu substanță de contrast intravenoasa si, de asemenea, analizate sistematic in cadrul ședințelor multidisciplinare de transplant hepatic in vederea stabilirii anatomiei vasculare, biliare si respectiv a detaliilor tehnice.

Toate transplanturile hepatice au fost efectuate folosind o tehnică chirurgicală în următoarea secvență: (1) anastomoză cavo-cava prin triangulație (piggyback), (2) anastomoză portală termino-terminala, (3) anastomoză arterială (cu Prolene 6/0, 7/0 sau 8/0 surjet sau fire separate folosind lupe sau microscop) și (4) anastomoză biliară coledoco-coledociana termino-terminala sau anastomoză bilio-digestiva (hepatico-jejunală Roux-en-Y). Nu s-au efectuat șunturi porto-cave. S-a efectuat o revascularizare secvențială, grefa fiind perfuzată mai întâi la nivelul venei porte și apoi la nivelul arterei hepatice. În absența unor complicații hemoragice și/sau a trombocitopeniei, tuturor pacienților li s-a administrat profilactic heparină cu greutate moleculară mică (Clexane).

Protocolul de evaluare vasculara hepatica post-transplant cuprinde ecografii Doppler efectuate zilnic in prima săptămâna, ulterior examinări CT si ecografice Doppler secvențiale.

## **Analiza statistică**

Variabilele stabilite au fost comparate între pacienții cu și fără complicații arteriale folosind testele Fisher's exact, Student t sau Mann-Whitney, după caz. Odds Ratio (OR 95%CI) a fost stabilit prin modelul regresiei logistice, iar toate variabilele prezentând  $p < 0.2$  în analiza univariată au fost studiate într-un model de analiza multivariată prin metoda selecției Wald's backward. Pentru a aprecia diferitele dimensiuni din cohorta, curbele de supraviețuire au fost estimate prin metoda Kaplan-Meier și comparate prin testul Log-rank. Hazard Ratio (HR 95%CI) a fost estimat prin modelul regresiei Cox. Urmărirea (follow-up) a fost stabilită drept numărul de luni de la intervenția chirurgicală până la ultimul control sau până la deces.

Analizele statistice au fost efectuate utilizând IBM SPSS Statistics versiunea 26.0 pentru Windows și IBM SPSS Statistics versiunea 27 pentru MacOS. O valoare  $p$  mai mică de 0.05 a fost considerată semnificativă statistic.

### **Studiul 1 - Impactul variațiilor arteriale hepatice și reconstrucțiilor asupra complicațiilor arteriale în transplantul hepatic**

În perioada ianuarie 2015 - decembrie 2017, au fost transplantați hepatic 209 pacienți (cu ficat întreg de la donator aflat în moarte cerebrală sau cu ficat de la donator viu) în Institutul Clinic Fundeni. Receptorii au fost 130 de bărbați (62.2%) și 79 de femei (37.8%), cu o vârstă medie de 50 de ani (interval 21-67 de ani).

Cei 209 pacienți au fost împărțiți în 2 grupuri (nonHAT/HAS, respectiv HAT/HAS), având drept criteriu dezvoltarea postoperatorie a unei complicații arteriale (stenoza sau tromboza de arteră hepatică).

Astfel, pentru grupul nonHAT/HAS receptorii au fost 61.4% bărbați, iar pentru grupul HAT/HAS receptorii au fost 85.5% bărbați. Din punct de vedere al vârstei, pacienții din grupul HAT/HAS au fost cu 8 ani mai tineri decât cei din grupul nonHAT/HAS. Toți pacienții au prezentat scor Child-Pugh C. Scorul MELD mediu pentru grupul nonHAT/HAS a fost de 18 (interval: 6–35), iar scorul MELD mediu pentru grupul HAT/HAS a fost 16 (interval 10-21).

Nu a fost constatată nicio diferență în ceea ce privește vârsta și sexul primitorului, scorul MELD, hepatocarcinomul drept diagnostic, transfuzia eritocitară sau complicațiile majore – incluzând grad Clavien Dindo IIIA, IIIB, IV, V ( $p > 0.05$ ). De asemenea, variațiile arteriale și reconstrucțiile nu au

fost semnificativ asociate cu stenoza/tromboza de artera hepatică ( $p = 0.373$  și respectiv  $p = 0.703$ ). Grupul HAT/HAS a prezentat un timp operator crescut în comparație cu grupul nonHAT/HAS ( $p = 0.007$ ).

Indicațiile principale de transplant hepatic au fost:

- (1) carcinom hepatocelular: 56 de pacienți (26.79%)
- (2) ciroză virală B+D: 48 de pacienți (22.96%)
- (3) ciroză virală C: 29 de pacienți (13.87%)
- (4) ciroza etanolică: 28 de pacienți (13.39%)

#### Anatomie arterială și tipuri de reconstrucții

Anatomia arterială hepatică a fost clasică (tip I) în cazul a 154 de pacienți (73.7%). Am găsit variații anatomice arteriale (donori și primitori) în 55 de cazuri (26.3%):

- arteră hepatică stângă înlocuită (tip II) la 5 pacienți (2.39%)
- arteră hepatică dreaptă înlocuită (tip III) la 17 pacienți (8.13%)
- artere hepatice stângă și dreaptă înlocuite (tip IV) la 3 pacienți (1.43%)
- arteră hepatică stângă accesorie din artera gastrică stângă (tip V) la 5 pacienți (2.39%)
- artere hepatice dreaptă accesorie din artera mezenterică superioară (tip VI) la 4 pacienți (1.91%)
- artere hepatice stângă și dreaptă accesorii (tip VII) la 4 pacienți (1.91%)
- artera hepatică dreaptă/stângă accesorie și artera hepatică dreaptă/stângă înlocuită/ de substituție (tip VIII) la 3 pacienți (1.43%)
- artera hepatică comună din artera mezenterică superioară (tip IX) la 6 pacienți (2.87%)
- artera hepatică comună cu origine separată din aorta (tip X) la 1 pacient (0.48%)

Au fost observate, de asemenea, anomalii arteriale rare (7 cazuri – 3.35%):

- artera pentru segmentul IV din artera hepatică dreaptă
- 2 artere hepatice stângi din artera hepatică comună
- artera pentru segmentele V-VI din artera gastroduodenală
- trunchi comun celiac – artera mezenterică superioară
- bifurcare precoce a arterei hepatice comune
- artera hepatică stângă din trunchiul celiac + artera hepatică dreaptă din aorta
- artera hepatică dreaptă din trunchiul celiac

Reconstrucții arteriale au fost raportate în 97 de cazuri (45.5%). La receptor, localizările utilizate pentru anastomoza au fost:

- intermediare (artera hepatica comuna): 73.8% (n = 158) din pacienți
- distale (artera hepatica proprie sau artera hepatica comuna la bifurcația arterei gastroduodenale): 16.4% (n = 35) din pacienți
- proximale (trunchi celiac - artera splenica - aorta): 9.3% (n = 20) din pacienți

Cele mai frecvente reconstrucții arteriale au fost:

- site proximal grefon (trunchi celiac) - artera hepatica comuna primitor (n = 33, 34.02%)
- site distal grefon (reconstrucție complexă între trunchiul celiac și artera mezenterica superioara – artera hepatica dreapta accesorie din artera mezenterica superioara) – artera hepatica comuna (n = 12, 12.37%)
- artera hepatică dreaptă grefon – artera hepatica proprie sau artera hepatica comuna la emergenta arterei gastroduodenale primitor (n = 16, 16.49%).

În 6 cazuri (8.8%) s-a utilizat interpoziție de graft arterial iliac, în situația în care nu s-a putut asigura un flux adecvat al arterei hepatice native (diametru vascular scăzut sau stenoza de trunchi celiac). Anastomoza folosind aorta primitorului s-a efectuat în 5 cazuri (7.1%).

Variațiile anatomiei arteriale hepatice sunt detaliate în tabelul 1.

*Tabelul 1. Variații ale anatomiei arteriale hepatice*

| <b>Descrierea</b>                                           | <b>Tip (Michel și Hiatt)</b> | <b>Număr de cazuri</b> | <b>%</b> |
|-------------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------|----------|
| anatomie standard                                           | I                            | 154                    | 73.7     |
| arteră hepatică stângă înlocuită                            | II                           | 5                      | 2.39     |
| arteră hepatică dreaptă înlocuită                           | III                          | 17                     | 8.13     |
| artere hepatice stânga și dreapta înlocuite                 | IV                           | 3                      | 1.43     |
| arteră hepatică stângă accesorie din artera gastrica stângă | V                            | 5                      | 2.39     |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |      |     |      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|-----|------|
| artere hepatica dreapta<br>accesorie din artera<br>mezenterica superioara                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | VI   | 4   | 1.91 |
| artere hepatice stânga și<br>dreapta accesorii                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | VII  | 4   | 1.91 |
| artera hepatica dreapta/stângă<br>accesorie si artera hepatica<br>dreapta/stângă înlocuită/ de<br>substituție                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | VIII | 3   | 1.43 |
| artera hepatica comuna din<br>artera mezenterica superioara                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | IX   | 6   | 2.87 |
| artera hepatica comuna cu<br>origine separată din aorta                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | X    | 1   | 0.48 |
| Anomalii rare:<br>- artera pentru segmentul IV<br>din artera hepatica dreapta<br>- 2 artere hepatice stângi din<br>artera hepatica proprie<br>- artera pentru segmentele V-<br>VI din artera gastroduodenala<br>- Trunchi comun celiac –<br>artera mezenterica superioara<br>- bifurcarea precoce a arterei<br>hepatice<br>- artera hepatica stângă din<br>trunchiul celiac + artera<br>hepatica dreapta din aorta<br>- artera hepatica dreapta din<br>trunchiul celiac |      | 7   | 3.35 |
| Total cazuri                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |      | 209 | 100  |

Reconstrucțiile arteriale principale sunt descrise în Tabelul 2.

*Tabelul 2. Reconstrucții arteriale principale*

| <b>Principalele reconstrucții arteriale</b>                                                                                                                                                        | <b>Număr de cazuri</b> | <b>%</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|----------|
| Site proximal grefon (trunchi celiac) - artera hepatica comuna primitor                                                                                                                            | 33                     | 34.02    |
| Site distal grefon (reconstrucție complexă între trunchiul celiac și artera mezenterica superioara – artera hepatica dreapta accesorie din artera mezenterica superioara) – artera hepatica comuna | 12                     | 12.37    |
| Artera hepatică dreaptă grefon – artera hepatica proprie sau artera hepatica comuna la emergenta arterei gastroduodenale primitor                                                                  | 16                     | 16.49    |
| Interpoziție de graft arterial iliac                                                                                                                                                               | 6                      | 8.8      |
| Aorta primitor                                                                                                                                                                                     | 5                      | 7.1      |
| Patch aortic Carrel                                                                                                                                                                                | 7                      | 10.3     |

#### Incidența și semnele sugestive pentru apariția complicațiilor arteriale

Tromboza precoce de artera hepatica a fost diagnosticată la 3 pacienți (1.43%) dintre cei 209, după o durată medie de 8 zile de la transplantul hepatic (interval: 5–15). Tromboza tardivă de artera hepatica a apărut la 2 pacienți (0.95%) după o durată medie de 80 de zile de la transplantul hepatic (interval: 40 - 120).

Au fost descrise 2 cazuri de stenoză de anastomoza arteriala hepatica din cei 209 pacienți transplantați hepatic.

Semnele sugestive pentru apariția complicațiilor arteriale au inclus valori crescute ale transaminazelor, complicații biliare (fistula biliară), febră, rezultate anormale ecografice Doppler (indexuri de rezistivitate anormale), sepsis, disfuncție de grefă.

#### Gestionarea trombozei de artera hepatica, rezultate și analiza supraviețuirii

Din cei 7 pacienți prezentând complicații arteriale, toți au primit tratament medical (acid acetilsalicilic), 4 pacienți au fost supuși unui tratament endovascular cu Actilyse și trombectomie și 2 pacienți au fost retransplantați hepatic (în ziua 10 postoperator și respectiv în ziua 46).

Mortalitatea pacienților având complicații arteriale a fost de 28.6% (n = 2), în timp ce mortalitatea pacienților fără complicații arteriale a fost de 17.3% (n = 35). Durata medie de supraviețuire pentru grupul HAT/HAS a fost de 43.9 luni, în timp ce durata medie de supraviețuire pentru grupul nonHAT/HAS a fost de 36.9 luni, neprezentând semnificație statistică (p = 0.365).

Riscul de mortalitate în timpul urmăririi (follow-up) este crescut pentru grupul HAT/HAS, în comparație cu grupul nonHAT/HAS: HR = 1.91 (95%CI: 0.46 – 7.93).

Mortalitatea pacienților fără anomalii arteriale a fost de 19.2% (n = 30), în timp ce mortalitatea pacienților cu anomalii arteriale a fost de 13.2% (n = 7). Durata medie de supraviețuire pentru pacienții prezentând anomalii arteriale a fost de 45.5 luni, în comparație cu 43.1 luni pentru pacienții având anatomie arterială standard, neprezentând semnificație statistică (p = 0.366). Variațiile anatomice arteriale au reprezentat un factor de protecție pentru mortalitate în timpul urmăririi (follow-up): HR 0.69; 95%CI: 0.30 – 1.56.

Mortalitatea pacienților cu anastomoze standard a fost de 22.6% (n = 26), în timp ce mortalitatea pacienților cu reconstrucții arteriale a fost de 11.7% (n = 11). Durata medie de supraviețuire pentru pacienții având reconstrucții arteriale a fost de 46.2 luni, în timp ce pentru pacienții cu anastomoze standard durata medie de supraviețuire a fost de 41.8 (p = 0.069). Reconstrucțiile arteriale au reprezentat un factor de protecție pentru mortalitate în timpul urmăririi (follow-up): HR 0.53; 95%CI: 0.26 – 1.07.

#### Analiza factorilor de risc ai trombozei de artera hepatică

Caracteristicile pacienților cu și fără complicații arteriale sunt comparate în Tabelul 3.

*Tabelul 3. Caracteristicile primitorilor: comparație între grupurile HAT/HAS și nonHAT/HAS*

| <b>Caracteristicile primitorilor</b> | <b>Grupul nonHAT/HAS (n=202)</b> | <b>Grupul HAT/HAS (n=7)</b> | <b>p</b> |
|--------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------|----------|
| Vârstă*                              | 50.5 +/- 11.25                   | 42 +/- 16.5                 | 0.053    |
| Sex masculin                         | 124 (61.4%)                      | 6 (85.7%)                   | 0.258    |
| Hepatocarcinom                       | 55 (27.1%)                       | 1 (14.3%)                   | 0.677    |
| Scor Child                           | C                                | C                           | -        |
| Scor MELD**                          | 18 (6-35)                        | 16 (10-21)                  | 0.566    |
| Timp operator (ore)**                | 6.3 (4-13.2)                     | 8.7 (5.6-10.3)              | 0.007    |

|                              |            |           |       |
|------------------------------|------------|-----------|-------|
| Transfuzii sangvine (U)**    | 2 (0-32)   | 2 (0-9)   | 0.783 |
| Variații anatomice arteriale | 50 (24.8%) | 3 (42.9%) | 0.373 |
| Reconstrucții arteriale      | 90 (44.6%) | 4 (57.1%) | 0.703 |
| Complicații majore ***       | 50 (24.8%) | 4 (57.1%) | 0.075 |
| Anastomoza cu aorta          | 5 (2.5%)   | 0 (0%)    | 1.000 |
| Graft vascular               | 6 (3%)     | 0 (0%)    | 1.000 |
| Patch aortic                 | 7 (3.5%)   | 0 (0%)    | 1.000 |
| Artera scurta grefon         | 31 (15.3%) | 2 (28.6%) | 0.305 |
| Artera lunga grefon          | 10 (5%)    | 2 (28.6%) | 0.054 |
| Urmărire medie (luni)        | 35 (0-52)  | 23 (0-51) | 0.656 |
| Mortalitate la 90 de zile    | 26 (12.9%) | 2 (28.6%) | 0.238 |

\* Datele sunt prezentate ca mediane si deviații standard.

\*\* Datele sunt prezentate ca mediane și intervale.

\*\*\* Complicații majore - incluzând gradele Clavien Dindo IIIA, IIIB, IV, V

Efectul protector al vârstei a fost același in analiza univariata si multivariata ( $p = 0.064$  si respectiv  $p = 0.118$ ). Complicațiile majore au crescut de 4 ori (95%CI: 0.88-19.73) probabilitatea de stenoza/tromboza arteriala in analiza univariata si de 3.2 ori (95%CI: 0.58-17.76) in analiza multivariata, neavând semnificație statistica ( $p = 0.073$  si respectiv  $p = 0.179$ ). Artera lunga a grefonului creste de 9.6 ori probabilitatea de stenoza/tromboza arteriala in analiza univariata ( $p = 0.017$ ) si de 5.5 ori in analiza multivariata ( $p = 0.072$ ). Fiecare ora operatorie creste semnificativ (69%) probabilitatea de stenoza/tromboza arteriala (OR=1.69; 95%CI: 1.16-2.49;  $p = 0.007$ ), având de asemenea semnificație statistica in analiza multivariata (OR=1.63; 95%CI: 1.12-2.43;  $p = 0.016$ ).

*Tabelul 4. Comparație univariata si multivariata intre grupurile HAT/HAS si nonHAT/HAS*

| Caracteristici primitor | Analiza univariata  |       | Analiza multivariata |       |
|-------------------------|---------------------|-------|----------------------|-------|
|                         | OR (CI95%)          | p     | OR (CI95%)           | p     |
| Vârsta                  | 0.95 (0.89 - 1.00)  | 0.064 | 0.95 (0.89 - 1.01)   | 0.118 |
| Artera lunga grefon     | 9.58 (1.46 - 50.4)  | 0.017 | 5.48 (0.86-34.98)    | 0.072 |
| Timp operator (ore)     | 1.69 (1.16 - 2.49)  | 0.007 | 1.63 (1.10 - 2.43)   | 0.016 |
| Complicații majore      | 4.05 (0.88 - 19.73) | 0.073 | 3.22 (0.58 - 17.76)  | 0.179 |

## Studiul 2 – Retransplantul pentru tromboza de artera hepatica

Din cei 7 pacienți prezentând complicații arteriale, toți au primit tratament medical (acid acetilsalicilic), 4 pacienți au fost supuși unui tratament endovascular cu Actilyse și trombectomie și 2 pacienți au fost retransplantați hepatic (în ziua 46 postoperator și respectiv în ziua 10).

Primul caz, un pacient de 63 de ani diagnosticat în luna mai 2016 cu hepatocarcinom segmente VI-VII (42/40mm) dezvoltat pe ciroză virală (VHB-VHD) Child C, pentru care a efectuat chemoembolizare transarterială (TACE) supraselectivă în luna martie 2016. Evoluția a fost marcată de țesut tumoral rezidual (identificat la evaluarea imagistica CT de control), astfel încât a fost efectuată o a doua ședință de chemoembolizare transarterială (TACE) supraselectivă în data de 28 iulie 2016. În luna martie 2017 au fost identificate la CT de control două noi leziuni în segmentele VII-VIII (15mm; 12mm) pentru care pacientul a efectuat o a treia ședință de chemoembolizare transarterială (TACE) supraselectivă în data de 27 martie 2017.

În data de 20 noiembrie 2017, pacientul a efectuat transplant hepatic ortotopic cu ficat întreg de la donator în moarte cerebrală (greafă marginală anterior perfuzată și oxigenată la nivelul venei porte cu dispozitivul Liver Assist) pentru hepatocarcinom extraMilan – ciroza virală VHB-VHD Child C, MELD 15.

Anastomozele au fost efectuate într-o manieră standard: cavo-cava prin triangulație (piggyback), porto-portala termino-terminală, artera hepatică comună donator – artera hepatică comună primitor termino-terminală (sutură continuă și fire separate cu Prolene 7/0 folosind lupe), anastomoza coledoco-coledociană termino-terminală. Revascularizarea a fost efectuată în mod secvențial, greafa fiind perfuzată mai întâi la nivel portal, apoi la nivel arterial hepatic. Pacientul a primit heparină cu greutate moleculară mică (Clexane) în doza profilactică. Permeabilitatea arterială hepatică a fost evaluată ecografic Doppler zilnic în prima săptămână, ulterior efectuându-se explorări imagistice seriate de control. Evoluția postoperatorie a fost favorabilă în prima lună posttransplant hepatic.

În data de 26 decembrie 2017, în contextul unui episod febril, a fost identificată RMN o stenoză biliară asociată cu fistula biliară, motiv pentru care în data de 27 decembrie 2017 a fost plasat un stent biliar (ERCP). Ecografia abdominală ulterioară de control a identificat o arteră hepatică spastică. Evaluarea CT abdominală ulterioară (29 decembrie 2017) a relevat absența vizualizării arterei hepatice comune a grefei și a ramurilor sale intrahepatice.

A fost efectuată arteriografie în urgență cu administrarea de Actilyse (menținută 4 ore, fără ameliorarea aspectului imagistic), continuând cu administrarea de Ilomedin și Heparină. Evaluarea

CT efectuată la 48 de ore de la inițierea detrombozării a relevat tromboza completă a arterei hepatice comune și a ramurilor sale intrahepatice, cu aspect global nemodificat față de examinarea ulterioară. Evoluția ulterioară este marcată de citoliza hepatică și un al doilea episod febril, astfel încât este decisă relistarea pacientului.

În data de 6 ianuarie 2018 pacientul a fost retransplantat hepatic pentru diagnosticul de tromboza de artera hepatică. Anastomoza arterială a fost efectuată între artera mezenterică superioară a donatorului (varianta anatomică: artera hepatică dreaptă accesorie din artera mezenterică superioară) și aorta infrarenală a primitorului (folosind graft arterial iliac cadaveric).

La 18 luni după retransplant (luna iunie 2019), evaluările imagistice CT releva grea hepatică omogenă și axe vasculare permeabile.

Al doilea caz, reprezentat de o pacientă în vârstă de 18 ani diagnosticată cu boala Wilson – ciroza hepatică, transplantată hepatic în luna iunie 2017 cu hemificat drept de la donator viu, cu anastomozele:

- Vena suprahepatică dreaptă donator – vena cava inferioară primitor termino-laterală
- Vena portă dreaptă donator – vena portă primitor termino-terminală
- Artera hepatică dreaptă donator – artera hepatică comună primitor termino-terminală (prin interpoziție de grefon arterial cadaveric)
- Anastomoza coledoco-coledociană termino-terminală

În urma evaluărilor imagistice de control, în ziua 8 postoperator se evidențiază prin CT un grefon hepatic cu structură intens neomogenă prin prezența unor arii parafluide, dispuse difuz, predominant subcapsular, circumscrise de tulburări de perfuzie, cu aspect ce pledează pentru un substrat ischemic acut. De asemenea, absența vizualizării arterei hepatice comune și a ramurilor sale intrahepatice, ce asociază aspect hiperdens spontan al graftului vascular interpus între artera hepatică comună și trunchiul celiac, aspectul global sugerând un proces trombotic acut. Ax venos spleno-mezenterico-portal omogen opacifiat. Vena hepatică dreaptă omogen opacifiată.

A fost efectuată arteriografie în urgență cu administrarea de Actylise (menținută 4 ore), continuând cu administrarea de Ilomedin și Heparină, însă fără ameliorarea aspectului imagistic.

În acest context, în ziua 10 postoperator pacienta este retransplantată hepatic - ficat întreg de la donator aflat în moarte cerebrală cu anastomozele:

- Cavo-cava prin triangulație
- Porto-portala termino-terminală

- Trunchi celiac donator – aorta infrarenala prin interpoziție de grefon vascular cadaveric iliac
- Anastomoza coledoco-coledociana termino-terminala

Evoluția ulterioara a fost favorabila, evaluările imagistice relevând axe vasculare complet permeabile.

## **Rezultatele studiului doctoral**

Analiza caracteristicilor principale:

- distribuția pe grupe de vârstă
- distribuția în funcție de gen
- distribuția în funcție de scorul MELD
- diagnostic de ciroza
- diagnostic de hepatocarcinom
- infecție virală (VHB, VHB-VHD, VHC)
- distribuția în funcție de indicația de transplant
- tipul de transplant hepatic
- distribuția transplanturilor hepatice pe ani
- distribuția în funcție de anatomia arterială (standard și variante anatomice)
- distribuția în funcție de anastomoze și reconstrucții arteriale
- complicațiile arteriale
- distribuția în funcție de complicații conform clasificării Clavien Dindo
- durata intervenției (ore)
- necesarul de produși sangvini (MER) intraoperator

### Studiul 1 - Impactul variațiilor arteriale hepatice și reconstrucțiilor asupra complicațiilor arteriale în transplantul hepatic

Variații arteriale ale anatomiei hepatice standard au fost identificate în 26.3% de cazuri (n = 55). Cele mai frecvente variante anatomice întâlnite au fost artera hepatică dreaptă de substituție din artera mezenterică superioară (n = 17; 8.13%) și artera hepatică comună din artera mezenterică

superioara (n = 6; 2.87%). Reconstrucții arteriale au fost raportate în 97 de cazuri (45.5%). La primitori, localizările anastomozelor au fost intermediare: artera hepatica comuna (73.8%; n = 158), distale: artera hepatica proprie sau artera hepatica comuna la emergenta arterei gastro-duodenale (16.4%; n = 35) si proximale: trunchi celiac – artera splenica – aorta (9.3%; n = 20).

Cele mai frecvente reconstrucții arteriale sunt reprezentate de:

- artera scurta a grefonului – artera hepatica comuna primitor (n = 33; 34.02%)
- artera lunga a grefonului prin :
  - o reconstrucție complexa între trunchiul celiac si artera mezenterica superioara (artera hepatica dreapta accesorie din artera mezenterica superioara) – artera hepatica comuna primitor (n = 12; 12.37%)
  - o artera hepatica dreapta a grefonului – artera hepatica proprie primitor sau artera hepatica comuna la emergenta arterei gastro-duodenale primitor (n = 16; 16.49%)

## Studiul 2 – Retransplantul pentru tromboza de artera hepatica

Cazul 1: Pacient de 63 de ani diagnosticat cu hepatocarcinom - ciroza virala VHB-VHD Child C

|                         |            |                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-------------------------|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 03/2016                 | Diagnostic | Hepatocarcinom segmente VI-VII (42/40mm)                                                                                                                                                                                                          |
| 03/2016                 | Tratament  | Chemoembolizare transarterială (TACE) supraseductivă – rezoluție parțială                                                                                                                                                                         |
| 07/2016                 | Tratament  | TACE supraseductivă                                                                                                                                                                                                                               |
| 03/2017                 | CT         | 2 noi leziuni hepatice în segmentele VII-VIII (15mm; 12mm)                                                                                                                                                                                        |
| 03/2017                 | Tratament  | TACE supraseductivă                                                                                                                                                                                                                               |
| 20/11/2017              | Tratament  | Transplant hepatic ortotopic cu ficat întreg de la donator în moarte cerebrală (greafa marginală perfuzată și oxigenată la nivel portal cu dispozitivul Liver Assist) pentru hepatocarcinom extraMilan – ciroza virală (VHB-VHD) Child C, MELD 15 |
| Evoluție posttransplant |            |                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 26/12/2017              | Clinic     | Febra                                                                                                                                                                                                                                             |
| 26/12/2017              | CT         | Suspiciune de stenoza biliară                                                                                                                                                                                                                     |

|                        |                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|------------------------|---------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 27/12/2017             | MRI                                         | Stenoza biliara asociata cu fistula biliara                                                                                                                                                                                                                      |
| 27/12/2017             | ERCP                                        | Stent biliar                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 29/12/2017             | CT                                          | Tromboza de artera hepatica                                                                                                                                                                                                                                      |
| 29/12/2017             | Arteriografie                               | Administrarea de Actilyse (timp de 4 ore) – fără ameliorare imagistica radiologica                                                                                                                                                                               |
| 29/12/2017 – 6/01/2018 | Tratament                                   | Ilomedin si Heparina                                                                                                                                                                                                                                             |
| 31/12/2017             | CT după 48h de la inițierea detrombozarii   | Tromboza completa la nivelul arterei hepatice comune si a ramurilor sale intrahepatice (aspect global nemodificat)                                                                                                                                               |
| 31/12/2017             | Relistarea pacientului                      |                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 6/01/2018              | Tratament                                   | Retransplant hepatic pentru tromboza de artera hepatica – Artera mezenterica superioara donator (varianta anatomica: artera hepatica dreapta accesorie din artera mezenterica superioara) – aorta infrarenala primitor (folosind graft arterial iliac cadaveric) |
| 01/2018 - 06/2019      | Ecografii abdominale si evaluări CT seriate | Grefa hepatica omogena; axe vasculare permeabile                                                                                                                                                                                                                 |

Cazul 2: Pacienta de 18 ani diagnosticata cu boala Wilson – ciroza hepatica

|            |            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|------------|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2017       | Diagnostic | Boala Wilson – ciroza hepatica                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 13/06/2017 | Tratament  | <p>Transplantata hepatic cu hemificat drept de la donator viu, cu anastomozele:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vena suprahepatica dreapta donator – vena cava inferioara primitor termino-laterala</li> <li>• Vena porta dreapta donator – vena porta primitor termino-terminala</li> </ul> |

|                      |                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                      |                                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Artera hepatica dreapta donator – artera hepatica comuna primitor termino-terminala (prin interpoziție de grefon arterial cadaveric)</li> <li>• Anastomoza coledoco-coledociana termino-terminala</li> </ul>                                                                                                                                              |
| 21/06/2017           | CT                                          | Modificări structurale hepatice compatibile cu un substrat ischemic acut. Tromboza acuta la nivelul graftului interpus între artera hepatica dreapta a donatorului si artera hepatica comuna a primitorului. Absenta vizualizării arterei hepatice comune si a ramurilor sale intrahepatice.                                                                                                       |
| 21/06/2017           | Arteriografie                               | Administrarea de Actilyse (timp de 4 ore), ulterior Ilomedin si Heparina - fără ameliorare imagistica radiologica                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 23/06/2017           | Tratament                                   | Retransplantata hepatic - ficat întreg de la donator aflat in moarte cerebrala cu anastomozele: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cavo-cava prin triangulație</li> <li>• Porto-portala termino-terminala</li> <li>• Trunchi celiac donator – aorta infrarenala prin interpoziție de grefon vascular cadaveric iliac</li> <li>• Anastomoza coledoco-coledociana termino-terminala</li> </ul> |
| 23/06/2017 – prezent | Ecografii abdominale si evaluări CT seriate | Grefa hepatica omogena; axe vasculare permeabile                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

## Discuții

Cunoașterea vascularizației arteriale hepatice prezintă o relevanță semnificativă în practica curentă. Anatomia arterială hepatică nu este constantă; vascularizația arterială standard hepatică reprezintă 25-75% din cazuri. În cazul anomaliilor arteriale, cei 2 lobi hepatici sunt vascularizați de ramuri ale arterei mezenterice superioare, arterei gastrice stângi sau alte trunchiuri arteriale. De la publicarea primului raport în ceea ce privește anomaliile de vascularizație arterială hepatică, o varietate de studii au fost publicate, descriind variante arteriale hepatice comune și rare, dar și diferite clasificări.

Principalele constatări pot fi sumarizate astfel: prevalența variantelor anatomice este de 26.3%, procent similar celor raportate în alte serii.<sup>3</sup> Majoritatea variantelor descrise se încadrează în clasificarea Michaels'; cele mai frecvente variante anatomice raportate în prezentul studiu sunt:

- artera hepatică dreaptă (tip III): 17 pacienți (8.13%) – în concordanță cu studiile anterioare din domeniu
- artera hepatică comună din artera mezenterică superioară (tip IX): 6 pacienți (2.87%)

Descoperirile prezentului studiu subliniază faptul că distribuția arterială extrahepatică este variabilă, iar diferitele variații anatomice pot apărea într-un procent semnificativ. Aceste anomalii arteriale sunt relevante în prelevarea hepatică și, de asemenea, în efectuarea variatelor tipuri de transplanturi hepatice.

Am considerat importantă identificarea tuturor arterelor hepatice, precum și clasificarea lor în „accesorie” sau „înlocuită”. Arterele înlocuite au fost întotdeauna păstrate; pe de altă parte, arterele accesorii nu necesită întotdeauna o reconstrucție arterială (în cazul în care fluxul arterial este adecvat doar cu anastomoza efectuată sau în situația în care fluxul arterial este demonstrat prezent la nivelul tuturor segmentelor hepatice prin ecografie Doppler intraoperatorie).

Analiza datelor a relevat predominanța tipului 1 (fără variante arteriale, artera hepatică cu originea în trunchiul celiac): 154 de cazuri (73.7%). 10 cazuri (4.78%) au prezentat artera hepatică stângă (înlocuită sau accesorie – din artera gastrică stângă); 21 de cazuri (10.04%) au prezentat artera hepatică dreaptă (înlocuită sau accesorie – din artera mezenterică superioară). 6 cazuri

---

<sup>3</sup> Kluger MD, Memeo R, Laurent A, Tayar C, Cherqui D. Survey of adult liver transplantation techniques (SALT): An international study of current practices in deceased donor liver transplantation. *HPB*. 2011;13(10):692–8.

(2.87%) au prezentat o singura artera hepatica cu originea in artera mezenterica superioara. 7 cazuri au prezentat variante anatomice rare.

Cele mai frecvente reconstrucții arteriale au fost:

- trunchi celiac donator – artera hepatica comuna primitor (n = 33; 34.02%)
- artera lunga grefon (reconstrucție complexa intre trunchiul celiac si artera mezenterica superioara – artera hepatica dreapta accesorie din artera mezenterica superioara) – artera hepatica comuna primitor (n = 12; 12.37%).
- artera hepatica dreapta grefon – artera hepatica proprie primitor sau artera hepatica comuna la emergenta arterei gastroduodenale (n = 16; 16.49%)

Un graft vascular iliac cadaveric a fost folosit in 6 cazuri (8.8%), in situațiile in care nu a putut fi restabilit un flux arterial adecvat cu ajutorul arterei hepatice native (vase cu diametrul foarte scăzut sau stenoza vasculara).

Aorta primitorului a fost utilizata in 5 cazuri (7.1%).

Un patch aortic Carrel a fost folosit in 7 cazuri (10.3%).

Variațiile si reconstrucțiile arteriale nu au fost semnificativ asociate cu stenoza/tromboza arteriala ( $p = 0.373$  si respectiv  $p = 0.703$ ). Grupul HAT/HAS a prezentat o durata operatorie crescuta in comparație cu grupul nonHAT/HAS ( $p = 0.007$ ).

Complicațiile majore cresc de 4 ori (95%CI: 0.88-19.73) probabilitatea de HAT/HAS in analiza univariata si de 3.2 ori in analiza multivariata (95%CI: 0.58-17.76), fără a prezenta însă semnificație statistica ( $p = 0.073$  si respectiv  $p = 0.179$ ). O artera hepatica lunga a grefonului creste de 9.6 ori probabilitatea de stenoza/tromboza in analiza univariata si de 5.5 ori in analiza multivariata ( $p = 0.017$  si respectiv  $p = 0.072$ ).

Fiecare ora operatorie creste semnificativ (69%) probabilitatea de stenoza/tromboza arteriala (OR = 1.69; 95%CI: 1.16-2.49;  $p = 0.007$ ), prezentând semnificație statistica in analiza multivariata (OR=1.63; 95%CI: 1.12-2.43;  $p = 0.016$ ). Mortalitatea pacienților cu complicații arteriale a fost de 28.6% (n = 2), in timp ce mortalitatea pacienților fără complicații arteriale a fost de 17.3% (n = 35).

Riscul de mortalitate in timpul urmăririi a fost mai crescut in grupul HAT/HAS (HR=1.91; 95%CI: 0.46-7.93) in comparație cu grupul nonHAT/HAS.

Tromboza de artera hepatica după transplantul hepatic este o complicație severa ce necesita frecvent retransplant. Pacienții cu tromboza de artera hepatica pot prezenta o evoluție clinica fulminanta sau modificări indolente. Momentul apariției trombozei de artera hepatica a fost corelat

cu severitatea complicațiilor ulterioare, tromboza tardivă generând o evoluție atenuată. Cu toate acestea, evoluția pacienților cu tromboza de artera hepatică variază în mod considerabil.

Transplantul hepatic reprezintă cel mai eficient tratament pentru bolile hepatice acute și cronice aflate în stadiu final, însă prezintă o morbiditate și o mortalitate semnificative, în special în perioada postoperatorie precoce, moment în care pot apărea complicații severe, dintre care se disting nonfuncția primară de grea și tromboza de artera hepatică.<sup>4,5</sup>

Tromboza de artera hepatică reprezintă a doua cauză de insuficiență hepatică după nonfuncția primară de grea. Este principala complicație arterială în transplantul hepatic, fiind asociată cu o morbiditate marcată crescută, fiind întâia cauză de pierdere a greii (53%) și mortalitate (33%) în perioada postoperatorie imediată. Cu toate acestea, perfecționări în managementul postoperator au determinat o marcată reducere a incidenței acesteia.<sup>6</sup>

Tromboza precoce de artera hepatică este definită ca obstrucția arterială apărută în prima lună după transplantul hepatic, iar cea tardivă este definită ca apărând după o lună de la transplant. Incidența trombozei de artera hepatică variază între 2.5% și 15%. Inițial, simptomele și semnele sunt absente în tromboza arterială, astfel încât screeningul prin ecografii Doppler seriate prezintă o importanță deosebită.

Dacă tromboza precoce se asociază cu fistula biliară și sepsis, prognosticul este adesea rezervat.<sup>22</sup>

Tromboza arterială precoce se asociază cu o evoluție mai agresivă, o rată crescută de pierdere a greii și o mortalitate crescută; tromboza arterială tardivă prezintă o evoluție clinică moderată. Sunt descrise opțiuni terapeutice variate pentru managementul trombozei arteriale, incluzând tromboliza, trombectomia, reconstrucția arterială, însă retransplantul hepatic reprezintă tratamentul gold standard.

---

<sup>4</sup> Warner P, Fusai G, Glantzounis GK, Sabin CA, Rolando N, Patch D, et al. Risk factors associated with early hepatic artery thrombosis after orthotopic liver transplantation - Univariable and multivariable analysis. *Transplant International*. 2011 Apr;24(4):401–8.

<sup>5</sup> Chen J, Weinstein J, Black S, Spain J, Brady PS, Dowell JD. Surgical and endovascular treatment of hepatic arterial complications following liver transplant. Vol. 28, *Clinical Transplantation*. Blackwell Publishing Ltd; 2014: 1305–12.

<sup>6</sup> Pareja E, Cortes M, Navarro R, Sanjuan F, López R, Mir J. Vascular complications after orthotopic liver transplantation: Hepatic artery thrombosis. *Transplantation Proceedings*. 2010 Oct;42(8):2970–2.

Deoarece artera hepatica reprezintă singura cale prin care sângele oxigenat ajunge la ficatul transplantat, obstrucția acesteia determina ischemie parenchimotoasă și biliară. Manifestările clinice ale stenozei/trombozei de artera hepatica variază de la semne ușoare la insuficiența hepatică fulminantă, astfel încât se impun diagnosticul precoce și tratamentul prompt.

În cadrul studiului, tromboza precoce de artera hepatică a fost diagnosticată la 3 pacienți (1.43%) dintre cei 209, după o durată medie de 8 zile de la transplantul hepatic (interval: 5–15). Tromboza tardivă de artera hepatică a apărut la 2 pacienți (0.95%) după o durată medie de 80 de zile de la transplantul hepatic (interval: 40 - 120). Au fost descrise 2 cazuri de stenoză de anastomoza arterială hepatică din cei 209 pacienți transplantați hepatic. Din cei 7 pacienți prezentând complicații arteriale, toți au primit tratament medical (acid acetilsalicilic), 4 pacienți au fost supuși unui tratament endovascular cu Actilyse și trombectomie și 2 pacienți au fost retransplantați hepatic (în ziua 10 postoperator și respectiv în ziua 46).

Incidența retransplantului variază între 5% și 22%. Analiza diagnosticelor pentru retransplant releva faptul că tromboza arterială hepatică este cea mai frecventă indicație, urmată de rejetul cronic și recurența bolii.<sup>7</sup>

Expresia clinică depinde de momentul apariției trombozei arteriale, precum și de existența colateralelor. În ceea ce privește tromboza arterială precoce, aceasta prezintă adesea în cazul pacienților transplantați (și implicit imunodeprimați) drept semne clinice necroza de cale biliară, urmată de sepsis. Tromboza arterială tardivă poate fi asimptomatică, însă în majoritatea cazurilor expresia clinică este reprezentată de complicații biliare (necroza biliară), abcese hepatice, ischemie hepatică.<sup>8</sup>

Elementul fundamental în ceea ce privește complicațiile arteriale este reprezentat de diagnosticul precoce, ce permite tratament imediat. Ecografia Doppler este metoda de screening gold standard, detectând absența fluxului arterial hepatic și a ramurilor sale intrahepatice. Protocoalele pentru screeningul trombozei arteriale hepatice variază între diferitele centre în ceea ce privește frecvența efectuării. În cadrul Institutului Clinic Fundeni, metoda de screening a trombozei precoce de artera hepatică implică ecografie Doppler de rutină zilnic în prima săptămână posttransplant hepatic,

---

<sup>7</sup> Marudanayagam R, Shanmugam V, Sandhu B, Gunson BK, Mirza DF, Mayer D, et al. Liver retransplantation in adults: A single-centre, 25-year experience. *HPB*. 2010;12(3):217–24.

<sup>8</sup> Piardi T, Lhuair M, Bruno O, Memeo R, Pessaux P, Kianmanesh R, et al. Vascular complications following liver transplantation: A literature review of advances in 2015. *World Journal of Hepatology*. 2016;8(1):36–57.

ulterior evaluări imagistice seriate în funcție de caz. În cazul unei suspiciuni de tromboza arterială, se efectuează CT cu substanță de contrast intravenoasă, ulterior arteriografie. Metodele terapeutice se determină în funcție de prezentarea clinică, comorbiditățile pacientului, modificările grefonului. Tromboza arterială precoce are în mod general o evoluție clinică progresivă severă și o simptomatologie floridă. Tromboza arterială tardivă prezintă o simptomatologie echivocă (transaminaze crescute, fistula ischemică biliară, colestază, abcese hepatice). Această simptomatologie ambiguă poate determina o evoluție în sensul complicațiilor septice înainte de stabilirea diagnosticului de tromboza arterială, ce poate fi mult întârziat.

Manifestările clinice depind de tipul complicației (tromboza, stenoza, pseudoanevrism), momentul apariției (precoce sau tardivă) și promptitudinea diagnosticului. Opțiunile terapeutice includ tromboliza, angioplastie, refacerea anastomozei arteriale sau retransplant.<sup>9</sup>

Complicațiile arteriale reprezintă una din principalele cauze de insuficiență hepatică posttransplant. Scăderea vascularizației arteriale hepatice poate determina complicații biliare (necroza, biliom, fistula biliară, stenoza biliară). Evaluările imagistice care releva unul din aceste aspecte (sau în plus existența unor abcese hepatice) pot ridica suspiciunea unei ischemii. Un program strict de supraveghere ecografic Doppler poate permite diagnosticarea precoce a unor complicații arteriale și tratamentul prompt al acestora. Principalele cauze ale trombozei arteriale sunt reprezentate de cudarea vasului din cauza unei lungimi inadecvate, rejetul grefei, vârsta înaintată a donatorului, fluxul arterial scăzut, stenoza arterială, reconstrucția vasculară, retransplantul hepatic, sepsisul.<sup>10</sup>

În cea mai mare parte, stenozele arteriale se produc la nivelul anastomozei. Au fost raportate diverse cauze în dezvoltarea stenozelor arteriale, precum: disecție intimă arterială hepatică, leziune a arterei produsă prin clampare, kinking arterial, diferențe în calibrul vascular (necesitând anastomoza oblică), compresie extrinsecă, leziuni ale vasa vasorum ale arterei hepatice, rejet acut.<sup>16</sup>

Elementul esențial în situația unei complicații vasculare este reprezentat de diagnosticul precoce și tratamentul imediat. Undele tardus-parvus apărute la ecografia Doppler indică un flux arterial deficitar, având ca substrat o stenoza/tromboza arterială.

---

<sup>9</sup> Frongillo F, Lirosi MC, Nure E, Inchingolo R, Bianco G, Silvestrini N, et al. *Diagnosis and Management of Hepatic Artery Complications after Liver Transplantation*. *Transplantation Proceedings*. 2015;47(7):2150–5.

<sup>10</sup> Hutchinson E. *Hepatic artery thrombosis*. Vol. 7, *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. 2010: 69.

In urma studiului *Early hepatic artery thrombosis after liver transplantation: A systematic review of the incidence, outcome and risk factors* publicat in 2009 in *American Journal of Transplantation*, s-a concluzionat faptul ca rata de supraviețuire la un an post retransplant hepatic pentru tromboza precoce de artera hepatica este aproximativ 50%, celelalte complicații vasculare având o rata de supraviețuire de 86%.

Incidenta trombozei de artera hepatica variaza între 4% si 9%, necesitând un al doilea transplant hepatic in >50% din cazuri.<sup>15</sup> In studiul *Hepatic artery occlusion in liver transplantation: What counts more, the type of reconstruction or the severity of the recipient's disease?* publicat in revista *Liver Transplantation* in 2018, Christian E. Oberkofler et al au demonstrat faptul ca permeabilitatea arteriala după transplantul hepatic este predominant determinata de tipul de reconstrucție vasculara si mai puțin de caracteristicile pacientului sau ale patologiei sale.<sup>11</sup>

Reconstrucția arteriala ideala este reprezentata de o anastomoza scurta si non-redundanta creata între artera hepatica a donatorului si a primitorului. In lucrarea *Early hepatic artery thrombosis after liver transplantation: what is the impact of the arterial reconstruction type?* publicata in *World Journal of Surgery* in 2017, A.Herrero et al au demonstrat in analiza multivariata faptul ca utilizarea unei artere lungi a grefonului (indiferent de nivelul anastomozei la primitor) reprezintă un factor de risc independent pentru tromboza precoce de artera hepatica (OR 3.2; 95%CI 1.2-9; p = 0.02). Reconstrucțiile arteriale folosind o artera lunga a grefonului cu o localizare distala arteriala hepatica a primitorului (artera hepatica proprie sau artera hepatica comuna la emergenta arterei gastroduodenale) sunt asociate cu o rata crescuta a trombozei arteriale precoce in comparație cu reconstrucțiile la alt nivel (p = 0.02). In cazul folosirii unei artere scurte a grefonului, nu a fost constatata nicio diferență in ceea ce privește localizarea anastomozei la primitor si rata de apariție a complicațiilor arteriale.<sup>12</sup>

Evoluția mai puțin agresiva a trombozei arteriale tardive in comparație cu cea precoce poate fi explicata prin dezvoltarea unei circulații colaterale arteriale (de la nivelul arterei mezenterice superioare, arterei splenice, arterei frenice inferioare, arterei gastrice stângi). Astfel este posibila

---

<sup>11</sup> Oberkofler CE, Reese T, Raptis DA, Kuemmerli C, de Rougemont O, de Oliveira ML, et al. Hepatic artery occlusion in liver transplantation: What counts more, the type of reconstruction or the severity of the recipient's disease? *Liver Transplantation*. 2018;24(6):790–802.

<sup>12</sup> Herrero A, Souche R, Joly E, Boisset G, Habibeh H, Bouyabrane H, et al. Early Hepatic Artery Thrombosis After Liver Transplantation: What is the Impact of the Arterial Reconstruction Type? *World Journal of Surgery*. 2017;41(8):2101–10.

persistenta normala a indexului de rezistivitate in cazul unor pacienți fără artera hepatica permeabila.<sup>13</sup>

In studiul *Liver retransplantation in adults: A single-centre, 25-year experience*, publicat in *HPB* in 2010, s-a concluzionat faptul ca principala indicație de retransplant este reprezentata de tromboza de artera hepatica (31.6%). Aproximativ 2/3 din retransplanturile hepatice au fost efectuate in primele 6 luni de la transplant. Ratele de supraviețuire descrise la 1, 3, 5 si 10 ani post retransplant hepatic au fost de 66%, 61%, 57% si respectiv 47%. Vârsta donatorului < 55 de ani si scorul MELD < 23 au fost asociate cu rezultate mai bune după retransplantul hepatic (fiind factori de risc independenți in determinarea rezultatelor post retransplant). In cadrul analizei univariate s-au identificat factorii predictivi pentru supraviețuire, retransplantul precoce fiind asociat cu rezultate mai scăzute in comparație cu retransplantul efectuat la peste 1 luna de la intervenția inițială (p = 0.015).<sup>13</sup>

In același sens, momentul retransplantului prezinta un rol semnificativ in supraviețuirea grefei si a pacientului. In lucrarea *Liver retransplantation in adults: A single-centre, 25-year experience*, publicata in *HPB* in 2010, a fost demonstrat faptul ca pacienții pentru care intervalul de retransplant a fost intre 8 si 30 de zile de la primul transplant au prezentat rate scăzute de supraviețuire in comparație cu pacienții retransplantati la peste 30 de zile de la intervenția initiala.<sup>13</sup>

---

<sup>13</sup> *Late hepatic artery thrombosis after liver transplantation: which strategy? A single-center retrospective study, Transplant International, 2019*

## Concluzii

Scopurile studiului au fost de a determina cu acuratețe variațiile arteriale hepatice, de a stabili metodele optime de anastomoze arteriale și reconstrucții în transplantul hepatic și de a analiza complicațiile arteriale.

Anatomia vasculară a celor 209 cazuri de transplanturi hepatice din Institutul Clinic Fundeni (București) investigate retrospectiv (perioada 1 ianuarie 2015 – 31 decembrie 2017) a fost descrisă conform clasificării Michels, adăugând alte variații arteriale rare. Descrierile anatomice chirurgicale/intraoperatorii prezintă o acuratețe mai mare în comparație cu studiile imagistice/radiologice.

Prevalența variantelor anatomice este de 26.3%, procent similar celor raportate în alte serii. Majoritatea variantelor descrise se încadrează în clasificarea Michaels'; cele mai frecvente variante anatomice raportate în prezentul studiu sunt:

- artera hepatică dreaptă (tip III): 17 pacienți (8.13%) – în concordanță cu studiile anterioare din domeniu
- artera hepatică comună din artera mezenterică superioară (tip IX): 6 pacienți (2.87%)

Cele mai frecvente reconstrucții arteriale au fost:

- trunchi celiac donator – artera hepatică comună primitivă ( $n = 33$ ; 34.02%)
- artera lungă grefon (reconstrucție complexă între trunchiul celiac și artera mezenterică superioară – artera hepatică dreaptă accesorie din artera mezenterică superioară) – artera hepatică comună primitivă ( $n = 12$ ; 12.37%).
- artera hepatică dreaptă grefon – artera hepatică proprie primitivă sau artera hepatică comună la emergența arterei gastroduodenale ( $n = 16$ ; 16.49%)

Nu a fost constatată nicio diferență în ceea ce privește vârsta și sexul primitivului, scorul MELD, hepatocarcinomul drept diagnostic, transfuzia eritocitară sau complicațiile majore – incluzând grad Clavien Dindo IIIA, IIIB, IV, V ( $p > 0.05$ ). De asemenea, variațiile arteriale și reconstrucțiile nu au fost semnificativ asociate cu stenoza/tromboza de artera hepatică ( $p = 0.373$  și respectiv  $p = 0.703$ ). Grupul HAT/HAS a prezentat un timp operator crescut în comparație cu grupul nonHAT/HAS ( $p = 0.007$ ).

Informațiile referitoare la variatele tipuri de anomalii arteriale, precum și stabilirea unor metode specifice de anastomoze și reconstrucții arteriale prezintă o importanță deosebită în determinarea unor rezultate optime în transplantul hepatic.

Retransplantul hepatic este o modalitate optima de tratament pentru pacienții prezentând tromboza arteriala, oferind o supraviețuire crescuta pe termen lung.

Cea mai frecventa indicație pentru retransplantul hepatic este tromboza arteriala precoce (30.6%). Aproximativ 2/3 din pacienții retransplantați hepatic au efectuat aceasta intervenție în primele 6 luni după transplantul primar. Majoritatea retransplanturilor hepatice tardive sunt efectuate în primii 5 ani posttransplant, 10.7% din pacienți necesitând retransplant hepatic după 5 ani. Retransplantul hepatic precoce este asociat cu rezultate scăzute în comparație cu cel tardiv.<sup>10</sup>

Tromboza arteriala hepatica are drept cauze principale elementele tehnice (precum multiplele anastomoze care implica un număr mare de suturi chirurgicale având o morfologie anormala a lumenului arterial cu un risc crescut de leziuni endoluminale si tromboza subiacenta), însă în plus sunt stabilite cauze ce aparțin de variabilele donatorilor (vârsta înaintată a donatorilor, precum si donatorii marginali).<sup>9</sup>

Ecografia Doppler reprezintă protocolul gold standard pentru screeningul trombozei arteriale hepatice.

Tromboza precoce de artera hepatica a fost diagnosticată la 3 pacienți (1.43%) dintre cei 209, după o durata medie de 8 zile de la transplantul hepatic (interval: 5–15). Tromboza tardiva de artera hepatica a apărut la 2 pacienți (0.95%) după o durata medie de 80 de zile de la transplantul hepatic (interval: 40 - 120). Au fost descrise 2 cazuri de stenoză de anastomoza arteriala hepatica din cei 209 pacienți transplantați hepatic. Semnele sugestive pentru apariția complicațiilor arteriale au inclus valori crescute ale transaminazelor, complicații biliare (fistula biliara), febră, rezultate anormale ecografice Doppler (indexuri de rezistivitate anormale), sepsis, disfuncție de grefă.

Din cei 7 pacienți prezentând complicații arteriale, toți au primit tratament medical (acid acetilsalicilic), 4 pacienți au fost supuși unui tratament endovascular cu Actilyse și trombectomie și 2 pacienți au fost retransplantați hepatic (în ziua 10 postoperator și respectiv în ziua 46).

Mortalitatea pacienților având complicații arteriale a fost de 28.6% (n = 2), în timp ce mortalitatea pacienților fără complicații arteriale a fost de 17.3% (n = 35). Durata medie de supraviețuire pentru grupul HAT/HAS a fost de 43.9 luni, în timp ce durata medie de supraviețuire pentru grupul nonHAT/HAS a fost de 36.9 luni, neprezentând semnificație statistica (p = 0.365). Riscul de mortalitate în timpul urmăririi (follow-up) este crescut pentru grupul HAT/HAS, în comparație cu grupul nonHAT/HAS: HR = 1.91 (95%CI: 0.46 – 7.93).

Mortalitatea pacienților fără anomalii arteriale a fost de 19.2% (n = 30), în timp ce mortalitatea pacienților cu anomalii arteriale a fost de 13.2% (n = 7). Durata medie de supraviețuire pentru pacienții prezentând anomalii arteriale a fost de 45.5 luni, în comparație cu 43.1 luni pentru pacienții

având anatomie arterială standard, ne reprezentând semnificație statistică ( $p = 0.366$ ). Variațiile anatomice arteriale au reprezentat un factor de protecție pentru mortalitate în timpul urmăririi (follow-up): HR 0.69; 95%CI: 0.30 – 1.56.

Mortalitatea pacienților cu anastomoze standard a fost de 22.6% ( $n = 26$ ), în timp ce mortalitatea pacienților cu reconstrucții arteriale a fost de 11.7% ( $n = 11$ ). Durata medie de supraviețuire pentru pacienții având reconstrucții arteriale a fost de 46.2 luni, în timp ce pentru pacienții cu anastomoze standard durata medie de supraviețuire a fost de 41.8 ( $p = 0.069$ ). Reconstrucțiile arteriale au reprezentat un factor de protecție pentru mortalitate în timpul urmăririi (follow-up): HR 0.53; 95%CI: 0.26 – 1.07.

Efectul protector al vârstei a fost același în analiza univariată și multivariată ( $p = 0.064$  și respectiv  $p = 0.118$ ). Complicațiile majore au crescut de 4 ori (95%CI: 0.88-19.73) probabilitatea de stenoza/tromboza arterială în analiza univariată și de 3.2 ori (95%CI: 0.58-17.76) în analiza multivariată, neavând semnificație statistică ( $p = 0.073$  și respectiv  $p = 0.179$ ). Artera lungă a grefonului crește de 9.6 ori probabilitatea de stenoza/tromboza arterială în analiza univariată ( $p = 0.017$ ) și de 5.5 ori în analiza multivariată ( $p = 0.072$ ). Fiecare ora operatorie crește semnificativ (69%) probabilitatea de stenoza/tromboza arterială (OR=1.69; 95%CI: 1.16-2.49;  $p = 0.007$ ), având de asemenea semnificație statistică în analiza multivariată (OR=1.63; 95%CI: 1.12-2.43;  $p = 0.016$ ).

## Bibliografie

1. *Netter's Surgical Anatomy and Approaches*, 2<sup>nd</sup> edition, Elsevier, 2020: 20-160.
2. prof dr I Popescu, *Tratat de Chirurgie Hepato-Bilio-Pancreatice si Transplant Hepatic*, Editura Academiei Romane, 2016: 17-60; 415-456.
3. prof dr I Popescu, *Transplantul Hepatic*, Editura Academiei Romane, 2011: 201-269.
4. Thomas Starzl et al, *Orthotopic Homotransplantation of the Human Liver*, *Annals of Surgery*, 1968: 392-414.
5. CM Goss, *Blood supply and anatomy of the upper abdominal organs with a descriptive atlas*, Lippincott, 1955: 153-4.
6. Gruttadauria S, Foglieni CS, Doria C, Luca A, Lauro A, Marino IR. The hepatic artery in liver transplantation and surgery: Vascular anomalies in 701 cases. *Clinical Transplantation*. 2001;15(5):359–63.
7. López-Andújar R, Moya A, Montalvá E, Berenguer M, de Juan M, San Juan F, et al. Lessons learned from anatomic variants of the hepatic artery in 1,081 transplanted livers. *Liver Transplantation*. 2007 Oct;13(10):1401–4.
8. Ishigami K, Zhang Y, Rayhill S, Katz D, Stolpen A. Does Variant Hepatic Artery Anatomy in a Liver Transplant Recipient Increase the Risk of Hepatic Artery Complications After Transplantation?. *American Journal of Roentgenology*. 2004 May: 1577-1584.
9. Vasconcelos-Filho JOM, Magalhães PRM, Monteiro BR, Moura AA, Silva GC, Fonseca-Neto OCL, et al. Frequency of Anatomic Variations on Hepatic Arteries and Types of Reconstruction Employed: Study on Livers Prepared for Transplantation. *Transplantation Proceedings*. 2020 Jun 1;52(5):1312–3.
10. Lyu SQ, Ren J, Zheng RQ, Meng XC, Huang MS, Wang P. Contrast-enhanced sonography for diagnosing collateral transformation of the hepatic artery after liver transplantation. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2015 Sep 1;34(9):1591–8.
11. Figueroa R, Golse N, Alvarez FA, Ciaccio O, Pittau G, Sa Cunha A, Cherqui D, Adam R, Vibert E. Indocyanine green fluorescence imaging to evaluate graft perfusion during liver transplantation. *HBP*. 2019 Sept: 387-392.
12. Reese T, Raptis DA, Oberkofler CE, de Rougemont O, Györi GP, Gosteli-Peter M, et al. A systematic review and meta-analysis of rescue revascularization with arterial conduits in liver transplantation. *American Journal of Transplantation*. 2019 Feb 1;19(2):551–63.

13. Li PC, Thorat A, Jeng L bin, Yang HR, Li ML, Yeh CC, et al. Hepatic artery reconstruction in living donor liver transplantation using surgical loupes: Achieving low rate of hepatic arterial thrombosis in 741 consecutive recipients—tips and tricks to overcome the poor hepatic arterial flow. *Liver Transplantation*. 2017 Jul 1;23(7):887–98.
14. Vivarelli M, Cucchetti A, Giuliano, Barba L, Bellusci R, de Vivo A, et al. Ischemic Arterial Complications After Liver Transplantation in the Adult Multivariate Analysis of Risk Factors. Vol. 139, *Archives of Surgery*. 2004 Oct: 1069-74.
15. Utz Settmacher, Thomas Steinmuller, Werner Luck, Robert Eisele, Tom Theruvath, Michael Heise, Peter Neuhaus. Complex vascular reconstructions in living donor liver transplantation. *Transplant International*. 2003 Jun: 742-47.
16. Kim SJ, Yoon YC, Park JH, Oh DY, Yoo YK, Kim DG. Hepatic artery reconstruction and successful management of its complications in living donor liver transplantation using a right lobe. *Clinical Transplantation*. 2011 Nov;25(6):929–38.
17. de Candia A, Como G, Tedeschi L, Zanardi R, Vergendo M, Rositani P, et al. Color doppler sonography of hepatic artery reconstruction in liver transplantation. *Journal of Clinical Ultrasound*. 2002;30(1):12–7.
18. Reese T, Raptis DA, Oberkofler CE, de Rougemont O, Györi GP, Gosteli-Peter M, et al. A systematic review and meta-analysis of rescue revascularization with arterial conduits in liver transplantation. *American Journal of Transplantation*. 2019 Feb 1;19(2):551–63.
19. Mourad MM, Liossis C, Gunson BK, Mergental H, Isaac J, Muiesan P, et al. Etiology and management of hepatic artery thrombosis after adult liver transplantation. *Liver Transplantation*. 2014;20(6):713–23.
20. Li Y, Lianne Nieuwenhuis M, Voskuil D, Hu S, et al. Donor genetic variants as risk factors for thrombosis after liver transplantation: A genome-wide association study. *Am J Transplant*. 2021 Jan: 3133-47.
21. Arshad F, Lisman T, Porte RJ. Hypercoagulability as a contributor to thrombotic complications in the liver transplant recipient. *Liver International*. 2013 Jul;33(6):820–7.
22. Bekker J, Ploem S, de Jong KP. Early hepatic artery thrombosis after liver transplantation: A systematic review of the incidence, outcome and risk factors. *American Journal of Transplantation*. 2009 Apr;9(4):746–57.
23. Mourad MM, Liossis C, Kumar S, Gunson BK, Mergental H, Isaac J, et al. Vasculobiliary complications following adult right lobe split liver transplantation from the perspective of reconstruction techniques. *Liver Transplantation*. 2015 Jan ;21(1):22–8.

24. Mourad MM, Liossis C, Gunson BK, Mergental H, Isaac J, Muiesan P, et al. Etiology and management of hepatic artery thrombosis after adult liver transplantation. *Liver Transplantation*. 2014;20(6):713–23.
25. Silva MA, Jambulingam PS, Gunson BK, Mayer D, Buckels JAC, Mirza DF, et al. Hepatic artery thrombosis following orthotopic liver transplantation: A 10-year experience from a single centre in the United Kingdom. *Liver Transplantation*. 2006 Jan;12(1):146–51.
26. Oh CK, Pelletier SJ, Sawyer RG, Dacus AR, McCullough CS, Pruett TL, et al. Uni- and multi-variate analysis of risk factors for early and late hepatic artery thrombosis after liver transplantation. *Transplantation*. 2001;71(6):767–72.
27. Iida T, Kaido T, Yagi S, Hori T, Uchida Y, Jobara K, et al. Hepatic arterial complications in adult living donor liver transplant recipients: A single-center experience of 673 cases. *Clinical Transplantation*. 2014;28(9):1025–30.
28. Radunz S, Saner FH, Treckmann J, Rekowski J, Theysohn JM, Müller S, et al. Hepatic artery and biliary complications in liver transplant recipients with radioembolization bridging treatment for hepatocellular carcinoma. *Clinical Transplantation*. 2017 Nov 1;31(11).
29. Stine JG, Pelletier SJ, Schmitt TM, Porte RJ, Northup PG. Pre-transplant portal vein thrombosis is an independent risk factor for graft loss due to hepatic artery thrombosis in liver transplant recipients. *HPB*. 2016;18(3):279–86.
30. Gunsar F, Rolando N, Pastacaldi S, Patch D, Raimondo ML, Davidson B, et al. Late hepatic artery thrombosis after orthotopic liver transplantation. *Liver Transplantation*. 2003 Jun 1;9(6):605–11.
31. Sugawara Y, Kaneko J, Akamatsu N, Imamura H, Kokudo N, Makuuchi M. Anticoagulant Therapy Against Hepatic Artery Thrombosis in Living Donor Liver Transplantation. Vol. 34, *Transplantation Proceedings*. 2002: 3325-26
32. Zhong J, Smith C, Walker P, Sheridan M, Guthrie A, Albazaz R. Imaging post liver transplantation part I: vascular complications. Vol. 75, *Clinical Radiology*. W.B. Saunders Ltd; 2020: 845–53.
33. Dacha S, Barad A, Martin J, Levitsky J. Association of hepatic artery stenosis and biliary strictures in liver transplant recipients. *Liver Transplantation*. 2011 Jul;17(7):849–54.
34. Singhal A, Stokes K, Sebastian A, Wright HI, Kohli V. Endovascular treatment of hepatic artery thrombosis following liver transplantation. Vol. 23, *Transplant International*. 2010: 245–56.

35. Sommacale D, Aoyagi T, Dondero F, Sibert A, Bruno O, Fteriche S, et al. Repeat endovascular treatment of recurring hepatic artery stenoses in orthotopic liver transplantation. *Transplant International*. 2013 Jun;26(6):608–15.
36. Vivarelli M, la Barba G, Cucchetti A, Lauro A, del Gaudio M, Ravaioli M, et al. Can antiplatelet prophylaxis reduce the incidence of hepatic artery thrombosis after liver transplantation? *Liver Transplantation*. 2007 May;13(5):651–4.
37. Mohkam K, Fanget F, Darnis B, Harbaoui B, Rode A, Charpiat B, et al. Use of Systemic Vasodilators for the Management of Doppler Ultrasound Arterial Abnormalities after Orthotopic Liver Transplantation. *Transplantation*. 2016 Dec;100(12):2671–81.
38. Kluger MD, Memeo R, Laurent A, Tayar C, Cherqui D. Survey of adult liver transplantation techniques (SALT): An international study of current practices in deceased donor liver transplantation. *HPB*. 2011;13(10):692–8.
39. Warner P, Fusai G, Glantzounis GK, Sabin CA, Rolando N, Patch D, et al. Risk factors associated with early hepatic artery thrombosis after orthotopic liver transplantation - Univariable and multivariable analysis. *Transplant International*. 2011 Apr;24(4):401–8.
40. Chen J, Weinstein J, Black S, Spain J, Brady PS, Dowell JD. Surgical and endovascular treatment of hepatic arterial complications following liver transplant. Vol. 28, *Clinical Transplantation*. Blackwell Publishing Ltd; 2014: 1305–12.
41. Pareja E, Cortes M, Navarro R, Sanjuan F, López R, Mir J. Vascular complications after orthotopic liver transplantation: Hepatic artery thrombosis. *Transplantation Proceedings*. 2010 Oct;42(8):2970–2.
42. Marudanayagam R, Shanmugam V, Sandhu B, Gunson BK, Mirza DF, Mayer D, et al. Liver retransplantation in adults: A single-centre, 25-year experience. *HPB*. 2010;12(3):217–24.
43. Piardi T, Lhuair M, Bruno O, Memeo R, Pessaux P, Kianmanesh R, et al. Vascular complications following liver transplantation: A literature review of advances in 2015. *World Journal of Hepatology*. 2016;8(1):36–57.
44. Frongillo F, Lirosi MC, Nure E, Inchingolo R, Bianco G, Silvestrini N, et al. Diagnosis and Management of Hepatic Artery Complications after Liver Transplantation. *Transplantation Proceedings*. 2015;47(7):2150–5.
45. Hutchinson E. Hepatic artery thrombosis. Vol. 7, *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. 2010: 69.
46. Oberkofler CE, Reese T, Raptis DA, Kuemmerli C, de Rougemont O, de Oliveira ML, et al. Hepatic artery occlusion in liver transplantation: What counts more, the type of

- reconstruction or the severity of the recipient's disease? Liver Transplantation.* 2018;24(6):790–802.
47. Herrero A, Souche R, Joly E, Boisset G, Habibeh H, Bouyabrine H, et al. Early Hepatic Artery Thrombosis After Liver Transplantation: What is the Impact of the Arterial Reconstruction Type? *World Journal of Surgery.* 2017;41(8):2101–10.
  48. Late hepatic artery thrombosis after liver transplantation: which strategy? A single-center retrospective study, *Transplant International*, 2019
  49. Picu CN, Botea F, Brasoveanu V, Hrehoret D, Alexandrescu S, Grigorie R, Popescu I. The Impact of Hepatic Arterial Variations and Reconstructions on Arterial Complications in Liver Transplantation. *Modern Medicine.* Vol. 28. 2021: 175-83.
  50. Picu CN, Botea F, Hrehoret D, Alexandrescu S, Grigorie R, Brasoveanu V. Hepatic artery thrombosis in liver transplantation - case report and literature review. *Surgery, Gastroenterology and Oncology.* Vol 26. 2021: 138–42.

### **Lista lucrărilor (articolelor) științifice proprii reprezentative pentru tema aleasa**

1. **Picu CN**, Botea F, Brasoveanu V, Hrehoret D, Alexandrescu S, Grigorie R, Popescu I. *The Impact of Hepatic Arterial Variations and Reconstructions on Arterial Complications in Liver Transplantation*. Modern Medicine. Vol. 28. 2021: 175-83.
2. **Picu CN**, Botea F, Hrehoret D, Alexandrescu S, Grigorie R, Brasoveanu V. *Hepatic artery thrombosis in liver transplantation - case report and literature review*. Surgery, Gastroenterology and Oncology. Vol 26. 2021: 138–42.

### **Prezentări orale susținute la congrese științifice**

1. 2018 - The National Congress of the Romanian Association of Hepato-Pancreato-Biliary Surgery and Liver Transplantation, Cluj-Napoca, Romania - “Anatomical hepatic arterial variants, arterial anastomoses and reconstruction techniques in liver transplantation”
2. 2018 - The National Congress of Surgery, Sinaia, Romania - “Anatomical hepatic arterial variants, arterial anastomoses and reconstruction techniques in liver transplantation”
3. 2017 - The National Conference of “Titu Maiorescu” University of Medicine (“Innovative transdisciplinary approaches in modern medicine”), Bucharest, Romania - “Arterial anastomoses in liver transplantation”
4. 2017 - The National Surgery Conference, Iasi, Romania - “Arterial anastomoses in liver transplantation”
5. 2017 - Conference - “Days of the Fundeni Clinical Institute”, Romania - “Arterial anastomoses in liver transplantation”

### **Prezentări sub forma de poster susținute la congrese științifice naționale**

1. 2017 - Academician "Nicolae Cajal" Symposium, Romanian Academy of Medical Sciences, Bucharest, Romania - “Arterial anastomoses in liver transplantation”