

Susana Seijo, Juan Carlos García-Pagán

Laboratorio de Hemodinámica Hepática. Unidad de Hepatología. Institut de Malalties Digestives i Metabòliques. IDIBAPS. Ciberehd. Hospital Clínic, Barcelona

## Introducción

Las enfermedades vasculares hepáticas comprenden un grupo de enfermedades que al ser relativamente poco frecuentes, siempre suponen un reto para el clínico en cuanto a su diagnóstico, pronóstico y tratamiento. En el presente capítulo revisaremos tres de estas enfermedades que comparten el hecho de causar hipertensión portal y el de haber implicados fenómenos de trombosis como mecanismo fisiopatológico común; la trombosis de venas suprahepáticas o síndrome de Budd-Chiari (SBC), la trombosis portal no asociada a cirrosis o a patología tumoral (TP) y la hipertensión portal idiopática (HPI).

## Síndrome de Budd-Chiari

El SBC comprende el conjunto de manifestaciones clínicas derivadas de la obstrucción al flujo de salida venoso hepático, independientemente del lugar donde se produzca la obstrucción, que puede localizarse desde las vénulas hepáticas de pequeño tamaño hasta la entrada de la vena cava inferior en la aurícula derecha<sup>1,2</sup>. Por definición se excluyen la enfermedad venooclusiva y las enfermedades cardiológicas congestivas.

## Etiología

El SBC se puede clasificar en primario o secundario. Dadas las diferentes implicaciones pronósticas y terapéuticas del SBC secundario, que se debe a invasión por un tumor maligno o a compresión por lesión ocupante de espacio, en el presente capítulo nos referiremos exclusivamente al SBC primario. La causa más frecuente de SBC en Occidente es la trombosis de las venas suprahepáticas. En Oriente y en el sur de África se debe más frecuentemente a la obstrucción de la vena cava inferior a nivel suprahepático, bien por trombosis de la misma o por presencia de membranas en la luz, probablemente secuela de una trombosis previa. En más del

## OBJETIVOS DE ESTE CAPÍTULO

- » Conocer las características clínicas de estas tres enfermedades vasculares hepáticas.
- » Proporcionar la información para realizar un diagnóstico preciso de estas entidades.
- » Actualización del tratamiento de las principales enfermedades vasculares hepáticas.

## REFERENCIAS CLAVE

1. Plessier A, Darwish MS, Hernández-Guerra M, Consigny Y, Fabris F, Trebicka J, *et al.* Acute portal vein thrombosis unrelated to cirrhosis: a prospective multicenter follow-up study. *Hepatology* 2010 Jan;51(1):210-8.
2. Darwish MS, Plessier A, Hernández-Guerra M, Fabris F, Eapen CE, Bahr MJ, *et al.* Etiology, management, and outcome of the Budd-Chiari syndrome. *Ann Intern Med* 2009 Aug 4;151(3):167-75.
3. García-Pagan JC, Heydtmann M, Raffa S, Plessier A, Murad S, Fabris F, *et al.* TIPS for Budd-Chiari syndrome: long-term results and prognostic factors in 124 patients. *Gastroenterology* 2008 Sep;135(3):808-15.
4. Llop E, de Juan C, Seijo S, García-Criado A, Abraldes JG, Bosch J, *et al.* Portal cholangiopathy: radiological classification and natural history. *Gut* 2011 Jan 26.
5. Chang PE, Miquel R, Blanco JL, Laguno M, Bruguera M, Abraldes JG, *et al.* Idiopathic portal hypertension in patients with HIV infection treated with highly active antiretroviral therapy. *Am J Gastroenterol* 2009 Jul;104(7):1707-14.

90% de los pacientes con SBC primario existe un factor protrombótico subyacente, que en un 10% de los pacientes puede ser múltiple (tablas 1 y 2). Por ello, siempre debe realizarse un estudio etiológico exhaustivo a pesar de que se haya detectado un posible factor. Las neoplasias mieloproliferativas

**TABLA 1. Trastornos protrombóticos asociados a SBC y TP**

Entidades hereditarias			Entidades adquiridas		
	TP	SBC		TP	SBC
Mutación del factor V Leiden	3-8%	6-32%	Neoplasias mieloproliferativas (policitemia vera, trombocitosis esencial, mielofibrosis idiopática)	17-35%	28-50%
Mutación G20210A del gen de la protrombina	9-22%	3-7%	Síndrome antifosfolípido (SAF)	1-11%	4-25%
Déficit de proteína C	1-9%	0-30%	Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN)	0-3%	0-19%
Déficit de proteína S	2-5%	0-20%	Enfermedad de Behçet	*	0-33%
Déficit de antitrombina	0-2%	0-23%	Factores de riesgo de trombosis		
			– Embarazo	0-40%	0-12%
			– Anticonceptivos orales	7-44%	6-60%

\*No investigada la asociación en profundidad

crónicas representan la causa más frecuente. No obstante, su diagnóstico puede ser difícil, al quedar enmascarado el aumento de las células sanguíneas, por la presencia de hipertensión portal con la consiguiente expansión de la volemia plasmática y/o por el hiperesplenismo. El diagnóstico de las neoplasias mieloproliferativas se ha visto facilitado desde el hallazgo de que más de un 90% de pacientes con policitemia vera y un 50% de pacientes con trombocitosis esencial o mielofibrosis primaria presentan la mutación JAK2V617F.

### Manifestaciones clínicas

La gravedad del SBC viene determinada por el número de venas afectas y por la velocidad de instauración de la trombosis. La tendencia natural de la enfermedad consiste en presentar episodios de trombosis separados en el tiempo. Entre los episodios, las áreas de parénquima con obstrucción de flujo pueden desarrollar colaterales veno-venosas que descomprimen las zonas afectadas, de tal modo que dichos episodios pueden pasar desapercibidos desde el punto de vista clínico hasta que el daño hepático es ya muy importante. En otros casos la enfermedad evoluciona de un modo brusco, debido a una trombosis inicial muy extensa, a retrombosis de lesiones antiguas o a trombosis asociada de la vena porta. Por ello, la forma de presentación clínica es heterogénea. La forma de presentación del SBC puede oscilar entre formas paucisintomáticas, o formas con dolor abdominal, vómitos, hepatomegalia dolorosa de aparición

brusca, ictericia y ascitis. Si la obstrucción es completa, rápidamente se observan signos de insuficiencia hepática aguda grave, con encefalopatía hepática y muerte. Actualmente, la presentación más común en nuestro medio es la de un síndrome de hipertensión portal con todas sus posibles complicaciones: ascitis, peritonitis bacteriana espontánea, síndrome hepatorenal y hemorragia digestiva por varices esofágicas. Cuando el SBC se asocia a trombosis de la vena cava inferior puede aparecer además circulación colateral cava-cava y síndrome nefrótico (proteinuria y edema en miembros inferiores).

### Diagnóstico

El diagnóstico de SBC requiere la demostración inequívoca de la existencia de una obstrucción al flujo venoso hepático. La US-Doppler sigue siendo la técnica de elección. Cuando es realizada por un facultativo experimentado obtiene el diagnóstico en aproximadamente el 75% de los casos. La angio-TC o angio-RM son útiles en casos equívocos. El cateterismo de venas suprahepáticas (figura 1) es útil para evaluar la extensión de la obstrucción al flujo y permitiría obtener una biopsia hepática en algunos casos para descartar otros procesos como la enfermedad sinusoidal oclusiva o una enfermedad hepática de otra causa.

### Tratamiento

El tratamiento del SBC se basa en el tratamiento de las manifestaciones clínicas, el control de la en-

TABLA 2. Pruebas recomendadas para el estudio de los trastornos trombofílicos

Factor etiológico	Estudio recomendado
Neoplasias mieloproliferativas	Determinación de la mutación JAK2V617F. Biopsia médula ósea, volumen eritrocitario total y eritropoyetina sérica, número de colonias eritroides en crecimiento espontáneo si las previas son negativas.
Síndrome antifosfolípido	Antiocardiopina por ELISA, anticoagulante lúpico
Hemoglobinuria paroxística nocturna	Citometría de flujo (ausencia de CD55 y CD59 en eritrocitos y leucocitos)
Hiperhomocisteinemia	Niveles séricos de metionina
Déficits de antitrombina, proteína C y proteína S	Relación con niveles de factor II, V, VII o X tras corregir un posible déficit de vitamina K. Estudio familiar
Factor V de Leiden	Resistencia a la proteína C activada o estudio molecular del polimorfismo G1691A
Mutación G0210A del gen de la protrombina	Estudio molecular de la mutación
Mutación MTHFR	Estudio molecular del polimorfismo C677T

fermedad trombofílica subyacente y la corrección de la obstrucción al flujo venoso hepático. En la actualidad no existen estudios prospectivos aleatorizados que comparen las distintas opciones terapéuticas entre sí. Por ello, las recomendaciones se basan en datos retrospectivos.

### ANTICOAGULACIÓN

Todos los pacientes con SBC, incluidos los asintomáticos, deben recibir tratamiento anticoagulante tan pronto como sea posible y de modo indefinido<sup>3</sup>. Habitualmente se utiliza acenocumarol o warfarina y se recomienda alcanzar un INR entre 2,5 y 3,5. No existen estudios que hayan evaluado la eficacia de su utilización pero existen evidencias indirectas que indican que esta práctica ha mejorado el pronóstico de la enfermedad.

### TROMBÓLISIS QUÍMICA

Se ha sugerido que el uso de trombolíticos en las primeras 72 h de la instauración del SBC podría revertir la obstrucción del flujo venoso. El activador tisular del plasminógeno es el agente trombolítico más utilizado. Puede instilarse a través de una vena periférica o localmente por cateterización de la vena trombosada. Los mejores resultados se han observado en pacientes con estenosis corta de la

vena suprahepática y cuando la trombólisis local se asocia a angioplastia.

Esta opción está contraindicada en los pacientes con una enfermedad potencialmente hemorrágica o en los que se ha realizado un procedimiento invasivo, incluso paracentesis en las 24 h previas. Las complicaciones de la trombólisis pueden ser fatales. Por todo ello solo debería plantearse en casos muy seleccionados y en centros experimentados.

### ANGIOPLASTIA/STENTING VENA SUPRAHEPÁTICA

En pacientes con estenosis parciales y segmentarias de la zona distal de las venas suprahepáticas está indicada la angioplastia para intentar corregir la estenosis. Este tratamiento restablece el drenaje fisiológico de las venas suprahepáticas<sup>4</sup> y por ello, en todo paciente con SBC se ha de evaluar la existencia de estas estenosis y en caso de hallarlas intentar su dilatación. La mayor limitación del procedimiento consiste en el desarrollo de reestenosis que obliga a la realización de sucesivas angioplastias. Se puede colocar una prótesis para evitarlas o reservar esta medida para estenosis recurrentes. No obstante, la colocación incorrecta de una prótesis puede complicar la posterior realización de una anastomosis porto-sistémica o de un trasplante

hepático, por lo que siempre ha de realizarse por personal experimentado.

### TRATAMIENTO DERIVATIVO

#### Quirúrgico

La base racional para utilizar técnicas derivativas en el tratamiento del SBC es convertir la porta en un conducto de drenaje del hígado congestivo<sup>5</sup>.

El *shunt* más utilizado es el mesocava con interposición de prótesis de politetrafluoroetileno calibrada de 8-10 mm o de vena yugular autóloga. Éste se prefiere al *shunt* porto-cava latero-lateral porque es más fácil de realizar cuando existe hipertrofia del lóbulo caudado<sup>6</sup>. Para la realización de cualquiera de los dos tipos de anastomosis es necesaria la permeabilidad de la vena cava inferior. En el caso de que exista trombosis de la vena cava, algunos grupos han descrito la realización de un *shunt* mesoatrial (anastomosis entre la vena mesentérica y la aurícula), pero es una técnica difícil y con elevada morbimortalidad<sup>7</sup>.

En aquellos casos en los que no se identifica una trombosis de la cava inferior, pero sí una importante estenosis de la misma por compresión extrínseca debida a la hipertrofia del lóbulo caudado, se ha sugerido que la existencia de una presión superior a 20 mmHg en la cava infrahepática o un gradiente de presión entre ésta y la aurícula derecha superior a 15 mmHg serían predictivos de una inadecuada función del *shunt* a menos que dicha estenosis sea corregida previamente con la colocación de un *stent*<sup>1,8</sup>. Es por ello por lo que en estas situaciones algunos autores han utilizado también el *shunt* mesoatrial.

La elevada mortalidad operatoria (próxima al 25% de los pacientes)<sup>9</sup> y de disfunción/trombosis del *shunt* (aproximadamente en un 30% de los casos)<sup>10</sup>, ensombrecen el efecto beneficioso de los *shunts* quirúrgicos. En contraste, los pacientes que sobreviven a la intervención quirúrgica y en quienes el *shunt* se mantiene permeable, tienen una excelente calidad de vida<sup>11</sup>. No obstante, hoy en día tenemos una mejor alternativa terapéutica derivativa, el TIPS.

#### Derivación portosistémica percutánea intrahepática (TIPS)

El TIPS ofrece frente a la cirugía una menor morbimortalidad y la superación de la estenosis de la cava inferior provocada por la hipertrofia del lóbulo caudado. Se requiere un entrenamiento especial para

su realización ya que su colocación es más compleja que en pacientes con cirrosis hepática. Pero no obstante, en manos experimentadas la técnica es realizable en más del 90% de los casos a pesar de que en un 50% de ellos no se puede canular ninguna vena suprahepática y se debe realizar el abordaje de la vena porta a través de una punción directa de la vena cava inferior intrahepática. La trombosis precoz del *stent* no es infrecuente (incluso durante la liberación de la prótesis). Por ello se recomienda iniciar una perfusión de heparina sódica inmediatamente después de la punción de la vena porta<sup>12</sup>.

El TIPS está indicado en los pacientes que no respondan al tratamiento médico. Un estudio reciente multicéntrico europeo que incluyó 124 pacientes con SBC tratados con TIPS, mostró una excelente supervivencia: 90% al año y 84% a los 5 años<sup>13</sup>.

En algunos pacientes, a pesar de que el TIPS se obstruye, ello no se acompaña de la reaparición de síntomas de hipertensión portal debido a la formación de colaterales durante el tiempo en que éste fue permeable. La introducción de prótesis recubiertas ha hecho disminuir de forma marcada la incidencia de obstrucción del TIPS<sup>14</sup>.

### TRASPLANTE HEPÁTICO

El trasplante (THO) está indicado en aquellos pacientes que presentan deterioro progresivo a pesar de la colocación de un TIPS. El TIPS previo no empeora la supervivencia de aquellos pacientes que finalmente requieren la realización de un trasplante hepático<sup>15</sup>. En pacientes con un deterioro inicial muy grave de la función hepatocelular (menos del 10% de enfermos con SBC) se puede considerar el THO como tratamiento inicial. En un estudio multicéntrico Europeo<sup>13</sup> se identificó a un subgrupo de pacientes que presentaron mala evolución a pesar de la colocación de un TIPS. Estos pacientes pueden ser identificados mediante un modelo pronóstico basado en la edad, niveles de bilirrubina y INR, y es en ellos en quienes debe evaluarse si el trasplante hepático precoz puede mejorar su pronóstico. Algunas consideraciones en relación al trasplante se mencionan a continuación:

- La supervivencia tras el trasplante hepático es elevada 76% y 71% al año y 5 años respectivamente.
- El TIPS previo no empeora la supervivencia post-THO<sup>15,16</sup>.

- En los pacientes en los que la causa del SBC es una neoplasia mieloproferativa crónica, el trasplante hepático no parece alterar la historia natural de esta enfermedad pese a la inmunosupresión<sup>17</sup>. De todos modos, es evidente que un manejo multidisciplinario de estos pacientes que incluya un tratamiento adecuado para su enfermedad hematológica es fundamental.
- El trasplante hepático además corregiría el trastorno primario que desencadenó la trombosis en aquellos casos debidos a un déficit de antitrombina, de proteína S o proteína C o los casos de mutación del factor V de Leiden<sup>18</sup>. Inicialmente, era frecuente la recurrencia de la trombosis en el injerto. No obstante, esto se ha evitado, en gran medida, debido a la instauración precoz y continuada de tratamiento anticoagulante (habitualmente en las 6-12 primeras horas).

### Trombosis del eje esplenoportal

El término trombosis venosa portal debería restringirse a los casos en que la trombosis afecta únicamente al tronco portal. Se prefiere el término trombosis del eje esplenoportal cuando la trombosis se extiende proximalmente a la vena esplénica, a la vena mesentérica superior o la vena mesentérica inferior<sup>19</sup>.

### Etiología

En ausencia de un tumor maligno que invada o comprima el eje esplenoportal, la trombosis es el mecanismo etiopatogénico más frecuente que ocasiona la obstrucción venosa.

Según las series estudiadas, en un 7-22% de los pacientes con trombosis portal no se identifica una condición protrombótica (trombosis portal idiopática)<sup>20</sup>. No obstante, en el resto de ocasiones, hasta en un 40% logra identificarse un factor local desencadenante y en el 60% de casos restantes factores trombogénicos sistémicos<sup>20-22</sup>. En más de un 15% de estos pacientes coexisten factores etiológicos múltiples. Ello apoya la teoría que considera la trombosis venosa portal como una enfermedad multifactorial<sup>23</sup> (tablas 1 y 2). Por ello, el estudio de la presencia de factores trombogénicos sistémicos se debe llevar a cabo aun habiendo sido reconocida la existencia de factores locales.

### Manifestaciones clínicas

Las consecuencias clínicas de la trombosis dependen del momento evolutivo y de la extensión del

trombo. El episodio agudo puede ocasionar un cuadro característico con múltiples manifestaciones clínicas (trombosis portal aguda), pero más frecuentemente este momento pasa inadvertido en la historia del paciente y la trombosis portal se diagnostica en fases avanzadas, cuando el paciente ha desarrollado una cavernomatosis portal.

### TROMBOSIS PORTAL AGUDA

La principal manifestación suele ser el dolor abdominal. Pueden aparecer síntomas inespecíficos como fiebre, síntomas dispepticos (náuseas y plenitud postprandial) y malestar general. Cuando el diagnóstico se demora y la trombosis se extiende hacia las arcadas venosas mesentéricas aparecen las manifestaciones de una trombosis venosa mesentérica de curso agudo (o subagudo) que puede abocar finalmente a una necrosis del intestino. En tales casos, el paciente desarrolla de modo progresivo: dolor abdominal, hematoquecia, y signos de peritonismo en la exploración abdominal. Si el cuadro no se detecta con precocidad aparecerán las manifestaciones de una necrosis isquémica del intestino con perforación, líquido libre intraabdominal y acidosis metabólica con insuficiencia renal y pulmonar. La aparición de una estenosis intestinal puede ser la secuela tardía de la isquemia venosa mesentérica.

### TROMBOSIS PORTAL CRÓNICA

Con frecuencia, la cavernomatosis portal o trombosis portal crónica es un hallazgo fortuito durante el estudio de un paciente con trombopenia, esplenomegalia o signos de hipertensión portal detectados por endoscopia e incluso por una ecografía abdominal indicada por otro motivo.

La interrupción del flujo portal da lugar al desarrollo rápido, incluso en el término de días, de colaterales en un intento de superar el territorio trombosado. A pesar de ello, la presión portal se incrementa. En un reciente estudio multicéntrico realizado en nuestro país, más del 60% de los pacientes que sobreviven a una trombosis portal aguda y no lograban recanalizar el eje esplenoportal desarrollaban varices gastroesofágicas en los dos años posteriores al episodio agudo<sup>24</sup>. Las varices pueden aparecer tan precozmente como al mes del episodio de agudo. Por esta razón, parece razonable recomendar la realización de una endoscopia precoz (a los 2-3 meses del episodio agudo) para descartar la presencia de varices y repetirla a los 9-12 meses si la primera resultó negativa, ya que en nuestra

experiencia, pacientes sin varices en una endoscopia precoz pueden desarrollarlas en los siguientes 9-12 meses y en ocasiones su presencia se establece como consecuencia de un episodio hemorrágico. En caso de que esta segunda endoscopia sea negativa, recomendamos iniciar un cribado cada 2-3 años de forma semejante a la que se realiza en los pacientes cirróticos con hipertensión portal<sup>25,26</sup>. La presencia de varices ectópicas es significativamente superior a la observada en los pacientes cirróticos. A pesar de que la hemorragia por varices en estos pacientes puede ser muy grave, la mortalidad es menor que la que se observa en pacientes cirróticos.

Los pacientes con cavernomatosis portal también pueden presentar ascitis que suele asociarse a la existencia de factores desencadenantes (hemorragia digestiva alta, infección) y su manejo terapéutico suele ser fácil<sup>27</sup>. En caso de ascitis de difícil tratamiento debe descartarse siempre una causa sobreañadida. De forma semejante a los pacientes cirróticos, en la cavernomatosis portal también puede desarrollarse encefalopatía hepática mínima<sup>28</sup>. Menos frecuentemente se ha reportado encefalopatía clínicamente significativa. En la analítica se puede observar un ligero déficit del tiempo de protrombina y un ligero ascenso de las transaminasas con mínimos cambios histológicos en la biopsia hepática.

### COLANGIOPATÍA PORTAL

Este término se aplica a aquellos casos con trombosis portal crónica que desarrollan anomalías de la vía biliar intra- y extrahepática y de la vesícula biliar<sup>29</sup>. El mecanismo fisiopatológico más aceptado de su aparición es la compresión de la vía biliar por las grandes colaterales periportales que crecen en la zona hilar y perivesicular.

La prevalencia de colangiopatía portal en pruebas de imagen como la colangio-RNM es muy elevada (superior al 80%)<sup>29-31</sup>. Estas alteraciones de la vía biliar pueden clasificarse en diferentes grados que se correlacionan con la probabilidad de desarrollar síntomas (grado I: irregularidades y angulaciones de la vía biliar; grado II: indentaciones o estenosis de la vía biliar sin dilatación; grado III: cuando existe dilatación de la vía biliar [figura 2])<sup>31</sup>. Sin embargo, tan solo en alrededor del 20-30% de pacientes incluidos en las series estudiadas, estas alteraciones llegan a provocar síntomas, tales como ictericia, dolor abdominal, litiasis biliar y colangitis<sup>31</sup>. Únicamente aquellos casos de colangiopatía portal se-

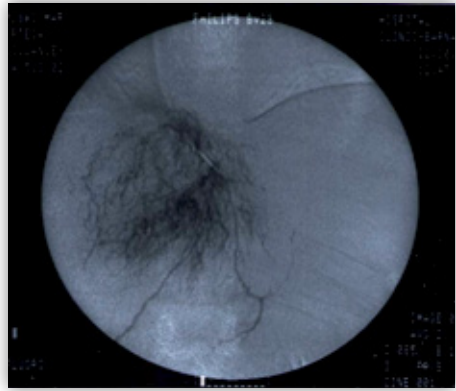


Figura 1. Imagen de venografía de venas suprahepáticas que muestra el patrón característico de *spiderweb*: formado por una rica circulación colateral entre las ramas tributarias de las venas suprahepáticas. Cabe destacar también la ausencia de relleno de las venas suprahepáticas. Ese patrón de *spiderweb* es característico de la venografía de los pacientes con síndrome Budd-Chiari.

vera (grado III) desarrollan síntomas<sup>31</sup>. Mucho más frecuente es la aparición de moderadas elevaciones de las enzimas de colestasis con bilirrubina normal y una discreta elevación de las transaminasas.

La colangiopatía, si aparece, lo hace muy precozmente tras el episodio de trombosis (la colangiopatía grado III ya puede detectarse al año del episodio de TP aguda)<sup>31</sup>. Una vez que la colangiopatía portal se instaura, es muy infrecuente su progresión radiológica si la cavernomatosis portal permanece estable y no hay fenómenos de retrombosis. Así, si al año de una TP aguda el paciente no ha desarrollado colangiopatía o ésta es menor de grado III (y por ello con escasa probabilidad de desarrollar síntomas) es altamente improbable que el paciente desarrolle síntomas de colangiopatía durante el seguimiento<sup>31</sup>.

### Diagnóstico

La ecografía con *Doppler* es muy útil para el diagnóstico. La angio-RM y la angio-TC son muy útiles para evaluar la extensión de la trombosis del eje esplenoportal. En ocasiones, la arteriografía del tronco celíaco y mesentérica superior con retorno venoso podrá ser útil para evaluar la posibilidad de realizar una intervención quirúrgica derivativa como tratamiento de una hemorragia gastrointestinal por hipertensión portal.

En el momento actual, la mayoría de los casos de trombosis portal pueden ser diagnosticados de for-



ma temprana, debido a la amplia disponibilidad de pruebas de imagen altamente sensibles para evaluar la permeabilidad del eje esplenoportal (ecografía, tomografía axial computarizada, resonancia) en el estudio del dolor abdominal (figuras 3 y 4).

## Tratamiento

### TROMBOSIS PORTAL AGUDA

La anticoagulación siempre está indicada ya que la repermeabilización espontánea es infrecuente y debe iniciarse lo más precozmente posible. En un estudio reciente, la tasa de recanalización (parcial o completa) ascendía al 60% cuando la anticoagulación se iniciaba en la primera semana desde el inicio de los síntomas, y de tan solo el 20% cuando se iniciaba más tarde (dentro de los 30 primeros días)<sup>32</sup>. El dolor abdominal suele remitir en 1-2 semanas. Con estas medidas, incluso en pacientes con afectación trombotica extensa, se puede esperar al menos una repermeabilización parcial. Por ello la indicación de terapias agresivas como la administración de fármacos trombolíticos vía sistémica o a nivel arterial mesentérico, o bien su administración *in situ* mediante acceso venoso transyugular o percutáneo transhepático, es controvertida. Se ha propuesto la realización de un TIPS para mantener un flujo elevado en la vena porta y lograr la repermeabilización del eje esplenoportal, pero no existen estudios que hayan evaluado si estas técnicas invasivas ofrecen ventajas en relación a la anticoagulación precoz<sup>33</sup>. Es recomendable prolongar la anticoagulación por un mínimo de 6 meses-1 año debido a que la repermeabilización puede tener lugar hasta 4-6 meses después de iniciado el tratamiento<sup>34</sup>. Parece razonable mantener este tratamiento de forma indefinida en pacientes con enfermedad trombofílica subyacente, con antecedentes personales o familiares de trombosis venosa profunda o con historia previa de dolor abdominal sospechoso de ser isquémico<sup>35</sup>. En pacientes en los que no se dan estas circunstancias, la decisión de mantener la anticoagulación de forma indefinida es controvertida.

### TROMBOSIS PORTAL CRÓNICA

#### Anticoagulación

La indicación de anticoagulación en la cavernomatosis portal es evitar la aparición de nuevos episodios tromboticos en el eje esplenoportal, que puedan descompensar el paciente al agravarse la hipertensión portal, o bien en otros territorios vas-

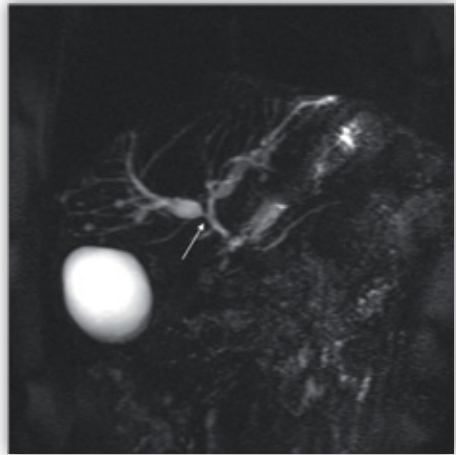


Figura 2. Imagen de colangio-RMN (*thick-slab*) en la que se observa la presencia una estenosis (flecha) acompañada de dilatación de la vía biliar intrahepática. Cortesía de la Dra. García-Criado, Servicio de Radiología, Hospital Clínic

culares<sup>36</sup>. Aunque la decisión debe individualizarse en cada paciente, la anticoagulación debe considerarse cuando existe un alto riesgo de recurrencia trombotica debido a una entidad procoagulante de base, o cuando existen antecedentes personales o familiares de trombosis venosa profunda. En los pacientes con antecedentes de hemorragia gastrointestinal o con varices esofágicas es recomendable retrasar el inicio de la anticoagulación hasta haber instaurado un tratamiento adecuado para prevenir la recidiva hemorrágica. La anticoagulación no incrementa la gravedad ni la mortalidad de los episodios de hemorragia<sup>36</sup>.

#### Tratamiento de la hemorragia por varices esofágicas

Si bien no existen estudios controlados que hayan evaluado esta actitud, se recomienda el uso de  $\beta$ -bloqueantes no selectivos o tratamiento endoscópico para prevenir el primer episodio de sangrado. En nuestra unidad recomendamos la utilización combinada de  $\beta$ -bloqueantes y tratamiento endoscópico con ligadura para la profilaxis secundaria. Tampoco hay estudios que evalúen cuál es el mejor tratamiento para lograr el control del episodio agudo de hemorragia por varices gastroesofágicas. Parece razonable aplicar a estos pacientes las mismas recomendaciones que para enfermos cirróticos utilizando fármacos vasoconstrictores y/o tratamientos endoscópicos<sup>37</sup>. En caso de fracaso del tra-

tamiento médico o endoscópico, puede plantearse la realización de un TIPS si bien este puede ser técnicamente muy difícil o imposible<sup>38</sup>. En caso de no poder realizarse el TIPS y plantearse la realización de una anastomosis quirúrgica derivativa de rescate debe reconocerse si existen vasos permeables potencialmente derivables. En nuestra experiencia, un 37% de los pacientes con trombosis portal también presentan trombosis esplénica y de la vena mesentérica superior, hechos que imposibilitan la cirugía derivativa. A la hora de considerar la posible realización de una anastomosis derivativa, se debe tener en cuenta el mayor riesgo de trombosis de la anastomosis. En caso de hemorragia incoercible o incontrolable, cuando no pueden realizarse las técnicas previamente expuestas, pueden intentarse otras medidas como la desvascularización quirúrgica selectiva (transección esofágica), la esplenectomía o la ligadura quirúrgica de las varices. Estas técnicas, sin embargo, están gravadas con una elevada tasa de recurrencia de las varices. En niños con trombosis del tronco portal con las venas portaes intrahepáticas permeables, se ha realizado con éxito una anastomosis desde la vena mesentérica hasta la rama portal intrahepática permeable. Esta técnica permitiría descomprimir el sistema venoso portal y al mismo tiempo revascularizar con sangre portal el hígado<sup>39</sup>. No existe experiencia en enfermos adultos.

### Tratamiento de la colangiopatía portal

No existen estudios que hayan evaluado de forma prospectiva las siguientes recomendaciones terapéuticas.

- En pacientes con colangiopatía radiológica pero asintomáticos, o únicamente con aumento discreto de las enzimas de colestasis, no se recomienda realizar ningún tipo de tratamiento. No obstante, las alteraciones enzimáticas suelen revertir con el uso de ácido ursodesoxicólico. Si esta acción puede prevenir el desarrollo de colangiopatía sintomática futura deberá ser evaluado.
- Si la obstrucción se ve complicada con la existencia de litiasis coledocal, en ocasiones es suficiente con la práctica de una esfinterotomía y extracción del cálculo por colangiografía endoscópica retrógrada. Si existen antecedentes de colangitis, también deberá intentarse la colangiografía endoscópica retrógrada con esfinterotomía<sup>40</sup>. La eficacia de la misma es dudosa si no hay litiasis coledocal asociada.

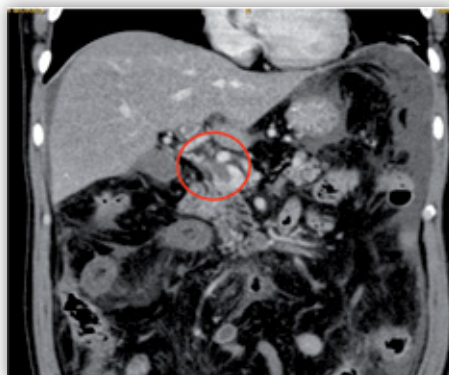


Figura 3. Corte coronal de TAC en el que se puede observar la presencia de un material de alta densidad en el interior de la vena mesentérica superior (círculo) que corresponde a una trombosis aguda a nivel de la vena porta y confluente esplenoportomesentérico. La ausencia de colaterales sugiere que nos encontramos ante un episodio agudo de TP. Cortesía de la Dra. García-Criado, Servicio de Radiología, Hospital Clínic.

- En caso de persistencia o recurrencia de procesos colangíticos puede considerarse el tratamiento mediante derivación quirúrgica del eje esplenoportal. El uso de técnicas derivativas se basa en que la descompresión del sistema venoso portal reducirá el tamaño de las colaterales que comprimen la vía biliar. Los datos de la eficacia real de esta técnica son escasos.
- Si la intervención quirúrgica no es posible, se intenta drenar la vía biliar mediante la colocación de prótesis insertadas en el colédoco que requerirán recambios periódicos debido a su frecuente obstrucción.
- Se ha sugerido que el tratamiento con  $\beta$ -bloqueantes no selectivos, al reducir el flujo portal, podría ser beneficioso. Sin embargo, este hecho no ha sido demostrado<sup>41</sup>.
- Las derivaciones bilioentéricas están asociadas con una elevada morbimortalidad y por ello no se recomiendan<sup>30</sup>.

### PRONÓSTICO

En más del 50% de los casos la causa de la muerte no guarda relación directa con la trombosis portal. Cuando ésta es la responsable de la muerte del paciente, en la mitad de los casos es debido a una hemorragia digestiva y el resto por trombosis extensa o recurrente<sup>36</sup>. Los factores predictivos de superviven-



cia no han sido convenientemente estudiados aunque parece que el principal determinante es la edad.

### Hipertensión portal idiopática

La hipertensión portal idiopática (HPI) es una enfermedad hepática rara, de etiología incierta que se caracteriza por el desarrollo de hipertensión portal (HTP). Es conocida también como esclerosis hepatoportal, fibrosis portal no cirrótica, cirrosis septal incompleta, hiperplasia nodular regenerativa, transformación nodular parcial del hígado. Probablemente, todas estas denominaciones hagan referencia a un amplio espectro histológico que puede constituir diferentes estadios de la enfermedad<sup>42</sup> o hagan referencia a múltiples entidades nosológicas que actualmente se encuentran englobadas dentro del término "hipertensión portal idiopática".

La hipertensión portal idiopática se caracteriza por la presencia de signos clínicos e inequívocos de HTP (varices gastroesofágicas, esplenomegalia, ascitis, colaterales), exclusión de cirrosis hepática mediante biopsia, exclusión de otras causas de hipertensión portal (como hemocromatosis, enfermedad de Wilson, etc.) por los criterios diagnósticos habituales, y la presencia de permeabilidad de las venas suprahepáticas y del eje esplenoportal<sup>43-45</sup>. Las alteraciones arquitecturales hepáticas abarcan un espectro que oscila desde cambios mínimos, hasta alteraciones histológicas más relevantes, como la hiperplasia nodular regenerativa, pasando por una leve o moderada fibrosis portal. Todas estas alteraciones histológicas no son patognomónicas. La función hepática suele estar conservada. El rasgo más característico es que se trata de una hipertensión portal intrahepática presinusoidal.

### Etiopatogenia

Se han postulado múltiples teorías en la etiopatogenia de esta entidad, pero hasta el momento ninguna de ellas ha sido demostrada.

**Infecciones.** Se ha propuesto que las infecciones repetidas del tracto digestivo que cursan con émbolos sépticos y la sepsis umbilical podrían ser una causa de HPI, al favorecer fenómenos de pileflebitis y posterior trombosis, esclerosis y obstrucción de las ramas portales de pequeño y mediano tamaño. Estudios recientes han relacionado la infección por VIH en la patogenia de esta enfermedad, fundamentalmente aquellos pacientes que habían recibido tratamiento con terapia antiviral, en especial con didanosina<sup>46</sup>.

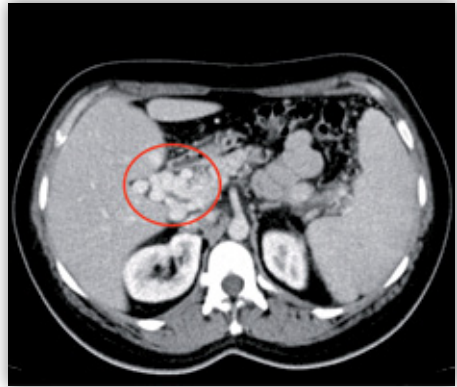


Figura 4. Corte axial de TAC que muestra la transformación cavernomatosa de la vena porta. En él se puede observar la presencia de múltiples vasos tortuosos que superan la zona trombosa. Cortesía de la Dra. García-Criado, Servicio de Radiología, Hospital Clínic.

**Tóxicos y drogas.** La exposición a arsénico ha sido considerada una causa de HPI en India<sup>47,48</sup>. También se han publicado casos de exposición a vinilio<sup>49</sup>, sulfato de cobre, tratamiento con metotrexato, 6-mercaptopurina, azatioprina, prednisolona en pacientes trasplantados renales, irradiación y quimioterapia en pacientes con tumor de Wilms, e hipervitaminosis A.

**Predisposición genética.** Hasta la fecha no se identificado una base genética de la enfermedad. Sin embargo, se ha visto agregación familiar<sup>50</sup> y una mayor prevalencia de HLA-DR3 en pacientes indios<sup>51</sup>.

**Alteraciones inmunológicas.** Se ha evidenciado en estos pacientes una mayor prevalencia de trastornos de la respuesta inmune y disminución en la respuesta inmune celular en comparación con los controles<sup>52,53</sup>. Además algunas series han observado asociación de la HPI con enfermedades autoinmunes (enfermedades del tejido conectivo, tiroiditis)<sup>54</sup>.

**Hipercogulabilidad.** Algunos trabajos consideran la presencia de trombosis intrahepáticas inadvertidas como la causa de la HPI. En este punto, algunos estudios han demostrado una mayor prevalencia de trastornos trombofílicos en estos pacientes<sup>44,45</sup>.

### Manifestaciones clínicas

La HPI se caracteriza por la presencia de las complicaciones derivadas de la HTP con una función

hepática generalmente conservada. En un 85-95% de los pacientes existen varices gastroesofágicas<sup>56</sup>. La manifestación clínica más frecuente es la hemorragia digestiva, de mejor pronóstico que en la cirrosis hepática<sup>42,45</sup>. La ascitis es infrecuente y suele ocurrir tras un episodio de hemorragia digestiva<sup>42,45</sup>. Otras complicaciones como la encefalopatía hepática o la ictericia son también raras. Se han descrito casos anecdóticos de síndrome hepatopulmonar<sup>57</sup> y hepatocarcinoma en pacientes con HPI<sup>58</sup>. Existe esplenomegalia de manera casi constante<sup>45</sup> asociada habitualmente a signos de hiperesplenismo. La trombosis de la vena porta puede observarse hasta en un 41-46% de los casos<sup>44,59</sup>, una prevalencia superior a la observada en la cirrosis hepática, habiéndose sugerido que, en ocasiones, esto podría estar en relación con la presencia de un trastorno protrombótico subyacente<sup>44</sup>.

### Diagnóstico

No existe ninguna prueba diagnóstica que permita el diagnóstico positivo de esta enfermedad, debiendo basarse éste en la presencia de signos inequívocos de HTP, la exclusión mediante biopsia hepática de cirrosis hepática y de cualquier enfermedad que ocasione HTP y la presencia de unas venas suprahepáticas y un eje esplenoportal permeables. Se trata, por tanto, de un proceso diagnóstico de exclusión que requiere la realización de un número elevado de exploraciones, algunas de ellas invasivas, como la biopsia hepática.

Las pruebas de función hepática son habitualmente normales o casi normales en estos pacientes. La biopsia hepática es fundamental para descartar cirrosis y otras causas de HTP. Las alteraciones histológicas son variables y no patognomónicas. Hallazgos comunes en esta enfermedad son la esclerosis portal, con engrosamiento de la capa íntima e hipertrofia de la muscular, que ocasiona un estrechamiento y la obliteración del lumen de las vénulas portales, la dilatación sinusoidal, la presencia de vasos portal aberrantes, microtrombosis o la presencia de hiperplasia nodular regenerativa<sup>60</sup>.

Las exploraciones radiológicas (ecografía, TAC y RMN) son indispensables para evaluar el eje esplenoportal y las venas suprahepáticas, que por definición en esta entidad deben ser permeables. Sin embargo, no es infrecuente que estos pacientes desarrollen a lo largo de su historia natural trombosis del eje esplenoportal. Si estos pacientes son

estudiados en el momento en el que la trombosis está presente, ocasiona que sean erróneamente diagnosticados de trombosis portal no cirrótica.

La mayoría de los pacientes con HPI, a pesar de tener signos inequívocos de hipertensión portal, muestran un gradiente de presión venosa hepática (GPVH) anormal pero inferior al dintel previamente descrito para hipertensión portal<sup>46,61</sup>. Sin embargo la presión portal está claramente elevada<sup>62,63</sup>. Esta infraestimación de la verdadera presión portal se debe fundamentalmente al aumento de la resistencia intrahepática a nivel presinusoidal<sup>62,63</sup> y a la presencia de comunicantes entre las venas suprahepáticas, que impiden alcanzar una correcta presión enclavada<sup>44,46,61</sup>. De manera similar, el fibroscan presenta valores anormales, pero inferiores a los *cut-off* descritos para predecir hipertensión portal<sup>46,61</sup>. Ante un paciente con hipertensión portal estos hallazgos en el GPVH y del fibroscan deberían hacer sospechar la presencia de una HPI.

### Tratamiento

No existen guías clínicas de manejo de esta enfermedad ni un tratamiento específico de la misma. Por lo tanto, se aplican las mismas medias terapéuticas y preventivas que en pacientes cirróticos.

Trasplante hepático (THO). Hay publicados alrededor de 40 casos de trasplante hepático en pacientes con HPI. Las indicaciones han sido el desarrollo de complicaciones progresivas y potencialmente mortales de la hipertensión portal, unido a la imposibilidad de realización de un *shunt* quirúrgico o TIPS<sup>64</sup>. Tres de estos pacientes mostraron recidiva de la HPI en el hígado trasplantado.

### Historia natural y pronóstico

La historia natural de esta enfermedad no es bien conocida. La mortalidad normalmente se debe a una hemorragia por varices, aunque es menor que en la cirrosis debido a que la función hepática se encuentra generalmente conservada. Tras la erradicación completa de las varices la supervivencia a los 5 años es del 100% tras el tratamiento endoscópico y del 85% tras el *shunt* quirúrgico<sup>65,66</sup>. Sin embargo, se han descrito casos de pacientes que desarrollan insuficiencia hepática y requieren THO<sup>67</sup>. El desarrollo de trombosis portal aumenta el riesgo de desarrollo de ascitis y hemorragia digestiva, y se asocia a un peor pronóstico<sup>59</sup>.

## Bibliografía

- Janssen HL, García-Pagán JC, Elías E, Mentha G, Hadengue A, Valla DC. Budd-Chiari syndrome: a review by an expert panel. *J Hepatol* 2003;38:364-71.
- Ludwig J, Hashimoto E, McGill DB, van Heerden JA. Classification of hepatic venous outflow obstruction: ambiguous terminology of the Budd-Chiari syndrome. *Mayo Clin Proc* 2007;65[1990];51-55.
- Valla DC. The diagnosis and management of the Budd-Chiari syndrome: consensus and controversies. *Hepatology* 2003;38:793-803.
- Fisher NC, McCafferty I, Dolapci M, Wali M, Buckels JA, Olliff SP *et al.* Managing Budd-Chiari syndrome: a retrospective review of percutaneous hepatic vein angioplasty and surgical shunting. *Gut* 1999;44:568-74.
- Tilanus HW. Budd-Chiari syndrome [see comments]. *Br J Surg* 1995;82:1023-30.
- Mitchell MC, Boitnott JK, Kaufman S, Cameron JL, Maddrey WC. Budd-Chiari syndrome: etiology, diagnosis and management. *Medicine (Baltimore)* 1982;61:199-218.
- Hemming AW, Langer B, Greig P, Taylor BR, Adams R, Heathcote EJ. Treatment of Budd-Chiari syndrome with portosystemic shunt or liver transplantation. *Am J Surg* 1996;171:176-80.
- Slakey DP, Klein AS, Venbrux AC, Cameron JL. Budd-Chiari syndrome: current management options. *Ann Surg* 2001;233:522-7.
- Zeitoun G, Escolano S, Hadengue A, Azar N, El Younsi M, Mallet A *et al.* Outcome of Budd-Chiari syndrome: a multivariate analysis of factors related to survival including surgical portosystemic shunting. *Hepatology* 1999;30:84-9.
- Panis Y, Belghiti J, Valla D, Benhamou JP, Fekete F. Portosystemic shunt in Budd-Chiari syndrome: long-term survival and factors affecting shunt patency in 25 patients in Western countries. *Surgery* 1994;115 :276-81.
- Madsen Ms, Petersen TH, Sommer H. Segmental Portal Hypertension. *Ann Surg* 1986;204:72-7.
- Perelló A, García-Pagán JC, Gilibert R, Suárez Y, Moitinho E, Cervantes F *et al.* TIPS is a useful long-term derivative therapy for patients with Budd-Chiari syndrome uncontrolled by medical therapy. *Hepatology* 2002;35:132-9.
- García-Pagán JC, Heydtmann M, Raffa S, Plessier A, Murad S, Fabris F *et al.* TIPS for Budd-Chiari syndrome: long-term results and prognostic factors in 124 patients. *Gastroenterology* 2008;135:808-15.
- Otal P, Smaira T, Bureau C, Peron JM, Chabbert V, Chemla P *et al.* Preliminary results of a new expanded-polytetrafluoroethylene -covered stent-graft for transjugular intrahepatic portosystemic shunt procedures. *AJR Am J Roentgenol* 2002;178:141-7.
- Segev DL, Nguyen GC, Locke JE, Simpkins CE, Montgomery RA, Maley WR *et al.* Twenty years of liver transplantation for Budd-Chiari syndrome: a national registry analysis. *Liver Transpl* 2007;13:1285-94.
- Mentha G, Giostra E, Majno PE, Bechstein WO, Neuhaus P, O'Grady J *et al.* Liver transplantation for Budd-Chiari syndrome: A European study on 248 patients from 51 centres. *J Hepatol* 2006;44:520-8.
- Valla D. Hepatic vein thrombosis (Budd-Chiari syndrome). *Semin Liver Dis* 2002;22:5-14.
- Karasu Z, Nart D, Lebe E, Demirbas T, Memis A, Kilic M *et al.* Liver transplantation in a patient with Budd-Chiari Syndrome secondary to factor V Leiden mutation. *Transplant Proc* 2003;35:3008-10.
- Valla DC, Condat B. Portal vein thrombosis in adults: pathophysiology, pathogenesis and management. *J Hepatol* 2000;32:865-71.
- Janssen HL, Meinardi JR, Vleggaar FP, van Uum SH, Haagsma EB, Der Meer FJ *et al.* Factor V Leiden mutation, prothrombin gene mutation, and deficiencies in coagulation inhibitors associated with Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: results of a case-control study. *Blood* 2000(1);96:2364-8.
- Bombeli T, Basic A, Fehr J. Prevalence of hereditary thrombophilia in patients with thrombosis in different venous systems. *Am J Hematol* 2002;70:126-32.
- Primignani M, Martinelli I, Bucciarelli P, Battaglioli T, Reati R, Fabris F *et al.* Risk factors for thrombophilia in extrahepatic portal vein obstruction. *Hepatology* 2005;41:603-8.
- Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet* 1999(3);353(9159): 1167-73.
- Turnes J, García-Pagán JC, González M, Aracil C, Calleja JL, Ripoll C *et al.* Portal hypertension-related complications after acute portal vein thrombosis: impact of early anticoagulation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1412-7.
- De Franchis R. Revising consensus in portal hypertension: Report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2010;53:762-8.

26. Janssen HL, Wijnhoud A, Haagsma EB, Van Uum SH, Van Nieuwkerk CM, Adang RP *et al.* Extrahepatic portal vein thrombosis: aetiology and determinants of survival. *Gut* 2001;49:720-4.
27. Rangari M, Gupta R, Jain M, Malhotra V *et al.* Hepatic dysfunction in patients with extrahepatic portal venous obstruction. *Liver Int* 2007;23:434-9.
28. Mínguez B, García-Pagán JC, Bosch J, Turnes J, Alonso J, Rovira A *et al.* Noncirrhotic portal vein thrombosis exhibits neuropsychological and MR changes consistent with minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2006;43:707-14.
29. Malkan GH, Bhatia SJ, Bashir K, Khemani R, Abraham P, Gandhi MS *et al.* Cholangiopathy associated with portal hypertension: diagnostic evaluation and clinical implications. *Gastrointest Endosc* 1999;49(Pt 1):344-8.
30. Condat B, Vilgrain V, Asselah T, O'Toole D, Rufat P, Zappa M *et al.* Portal cavernoma-associated cholangiopathy: a clinical and MR cholangiography coupled with MR portography imaging study. *Hepatology* 2003;37:1302-8.
31. Llop E, De Juan C, Seijo S, García-Criado A, Abraldes JG, Bosch J *et al.* Portal cholangiopathy: radiological classification and natural history. *Gut* 2011;60:853-60.
32. Turnes J, Hernández-Guerra M, González M, Aracil C *et al.* Historia natural de la trombosis portal aguda no cirrótica no neoplásica. *Gastroenterol Hepatol* 2005;1;28:A107.
33. Lopera JE, Correa G, Brazzini A *et al.* Percutaneous transhepatic treatment of symptomatic mesenteric venous thrombosis. *J Vasc Surg* 2002;1058-61.
34. Condat B, Pessione F, Helene DM, Hillaire S, Valla D. Recent portal or mesenteric venous thrombosis: increased recognition and frequent recanalization on anticoagulant therapy. *Hepatology* 2000;32:466-70.
35. De FR. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2010;53:762-8.
36. Condat B, Pessione F, Hillaire S, Denninger MH, Guillin MC, Poliquin M *et al.* Current outcome of portal vein thrombosis in adults: risk and benefit of anticoagulant therapy. *Gastroenterology* 2001;120:490-7.
37. De Franchis R. Evolving Consensus in Portal Hypertension Report of the Baveno IV Consensus Workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2005;43:167-76.
38. Radosevich PM, Ring EJ, Iaberge JM, Peltzer MY, Haskal ZJ, Doherty MM *et al.* Transjugular intrahepatic portosystemic shunts in patients with portal vein occlusion. *Radiology* 1993;186:523-7.
39. Cwikiel W, Keussen I, Larsson K *et al.* Interventional treatment of children with portal hypertension secondary to portal vein occlusion. *J Pediatr Surg* 2003(1):312-8.
40. Sezgin O, Oguz D, Altintas E *et al.* Endoscopic management of biliary obstruction caused by cavernous transformation of the portal vein. *Gastrointest Endosc* 2003;1:602-8.
41. Perlemuter G, Bejanin H, Fritsch J, Prat F, Gaudric M, Chaussade S *et al.* Biliary obstruction caused by portal cavernoma: a study of 8 cases. *J Hepatol* 1996;25:58-63.
42. Madhu K, Avinash B, Ramakrishna B, Eapen CE, Shyamkumar NK, Zachariah U *et al.* Idiopathic non-cirrhotic intrahepatic portal hypertension: common cause of cryptogenic intrahepatic portal hypertension in a Southern Indian tertiary hospital. *Indian J Gastroenterol* 2009;28:83-7.
43. Okudaira M, Ohbu M, Okuda K. Idiopathic portal hypertension and its pathology. *Semin Liver Dis* 2002;22:59-72.
44. Hillaire S, Bonte E, Denninger MH, Casadevall N, Cadranet JF, Lebrec D *et al.* Idiopathic non-cirrhotic intrahepatic portal hypertension in the West: a re-evaluation in 28 patients. *Gut* 2002;51:275-80.
45. Dhiman RK, Chawla Y, Vasishta RK, Kakkar N, Dilawari JB, Trehan MS *et al.* Non-cirrhotic portal fibrosis (idiopathic portal hypertension): experience with 151 patients and a review of the literature. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:6-16.
46. Chang PE, Miquel R, Blanco JL, Laguno M, Bruquera M, Abraldes JG *et al.* Idiopathic portal hypertension in patients with HIV infection treated with highly active antiretroviral therapy. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1707-14.
47. Nevens F, Fevery J, Van SW, Scirot R, Desmet V, De GJ. Arsenic and non-cirrhotic portal hypertension. A report of eight cases. *J Hepatol* 1990;11:80-5.
48. Datta DV, Mitra SK, Chhuttani PN, Chakravarti RN. Chronic oral arsenic intoxication as a possible aetiological factor in idiopathic portal hypertension (non-cirrhotic portal fibrosis) in India. *Gut* 1979;20:378-84.
49. Thomas LB, Popper H, Berk PD, Selikoff I, Falk H. Vinyl-chloride-induced liver disease. From idiopathic portal hypertension (Banti's syndrome) to Angiosarcomas. *N Engl J Med* 1975(2);292:17-22.

50. Dumortier J, Boillot O, Chevallier M, Berger F, Potier P, Valette PJ *et al.* Familial occurrence of nodular regenerative hyperplasia of the liver: a report on three families. *Gut* 1999;45:289-94.
51. Sarin SK, Mehra NK, Agarwal A, Malhotra V, Anand BS, Taneja V. Familial aggregation in noncirrhotic portal fibrosis: a report of four families. *Am J Gastroenterol* 1987;82:1130-3.
52. Nayyar AK, Sharma BK, Sarin SK, Malhotra P, Broor SL, Sachdev G. Characterization of peripheral blood lymphocytes in patients with non-cirrhotic portal fibrosis: a comparison with cirrhotics and healthy controls. *J Gastroenterol Hepatol* 1990;5:554-9.
53. Tokushige K, Komatsu T, Ohzu K, Yamauchi K, Obata H. A defective autologous mixed lymphocyte reaction in patients with idiopathic portal hypertension. *J Gastroenterol Hepatol* 1992;7:270-3.
54. Saito K, Nakanuma Y, Takegoshi K, Ohta G, Obata Y, Okuda K *et al.* Non-specific immunological abnormalities and association of autoimmune diseases in idiopathic portal hypertension. A study by questionnaire. *Hepatogastroenterology* 1993;40:163-6.
55. Bayan K, Tuzun Y, Yilmaz S, Canoruc N, Dursun M. Analysis of inherited thrombophilic mutations and natural anticoagulant deficiency in patients with idiopathic portal hypertension. *J Thromb Thrombolysis* 2009;28:57-62.
56. Rangari M, Sinha S, Kapoor D, Mohan JC, Sarin SK. Prevalence of autonomic dysfunction in cirrhotic and noncirrhotic portal hypertension. *Am J Gastroenterol* 2002;97:707-13.
57. Martínez-Pallí G, Drake BB, García-Pagán JC, Barberá JA, Arguedas MR, Rodríguez-Roisin R *et al.* Effect of transjugular intrahepatic portosystemic shunt on pulmonary gas exchange in patients with portal hypertension and hepatopulmonary syndrome. *World J Gastroenterol* 2005 21;11:6858-62.
58. Isobe Y, Yamasaki T, Yokoyama Y, Kurokawa F, Hino K, Sakaida I. Hepatocellular carcinoma developing six and a half years after a diagnosis of idiopathic portal hypertension. *J Gastroenterol* 2007;42:407-9.
59. Matsutani S, Maruyama H, Akiike T, Kobayashi S, Yoshizumi H, Okugawa H *et al.* Study of portal vein thrombosis in patients with idiopathic portal hypertension in Japan. *Liver Int* 2005;25:978-83.
60. Chawla Y, Dhiman RK. Intrahepatic portal venopathy and related disorders of the liver. *Semin Liver Dis* 2008;28:270-81.
61. Seijo S, Reverter E, Berzigotti A, Abraldes JG, Bruguera M, Bosch J *et al.* Hipertensión portal idiopática: impacto de la hemodinámica hepática y de la elastografía de transición en su sospecha clínica. *Gastroenterol Hepatol* 2010;33:181-2.
62. Sarin SK, Sethi KK, Nanda R. Measurement and correlation of wedged hepatic, intrahepatic, intrasplenic and intravariceal pressures in patients with cirrhosis of liver and non-cirrhotic portal fibrosis. *Gut* 1987;28:260-6.
63. Ohnishi K, Chin N, Tanaka H, Iida S, Sato S, Terabayashi H *et al.* Differences in portal hemodynamics in cirrhosis and idiopathic portal hypertension. *Am J Gastroenterol* 1989;84:409-12.
64. Inokuma T, Eguchi S, Tomonaga T, Miyazaki K, Hamasaki K, Tokai H *et al.* Acute deterioration of idiopathic portal hypertension requiring living donor liver transplantation: a case report. *Dig Dis Sci* 2009;54:1597-601.
65. Sarin SK, Kumar A. Noncirrhotic portal hypertension. *Clin Liver Dis* 2006;10:627-51.
66. Mathur SK, Shah SR, Nagral SS, Soonawala ZF. Transabdominal extensive esophagogastric devascularization with gastroesophageal stapling for management of noncirrhotic portal hypertension: long-term results. *World J Surg* 1999;23:1168-74.
67. Isabel FM, Thung SN, Hytiroglou P, Emre S, Schiano TD. Liver failure and need for liver transplantation in patients with advanced hepatoportal sclerosis. *Am J Surg Pathol* 2007;31:607-14.

