

# MÁSTER EN HEPATOLOGÍA



## Enfermedad vascular portosinusoidal: Un “nuevo” concepto

**Luis Téllez**

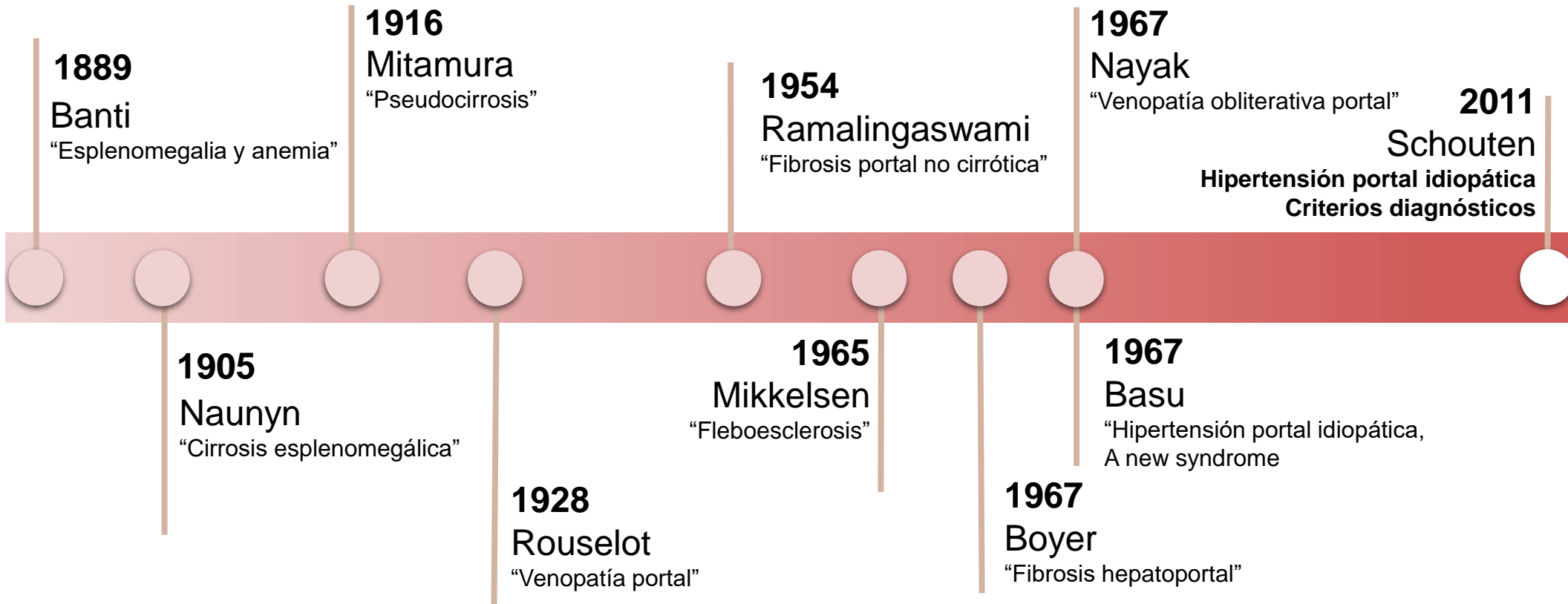
Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital  
Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS,

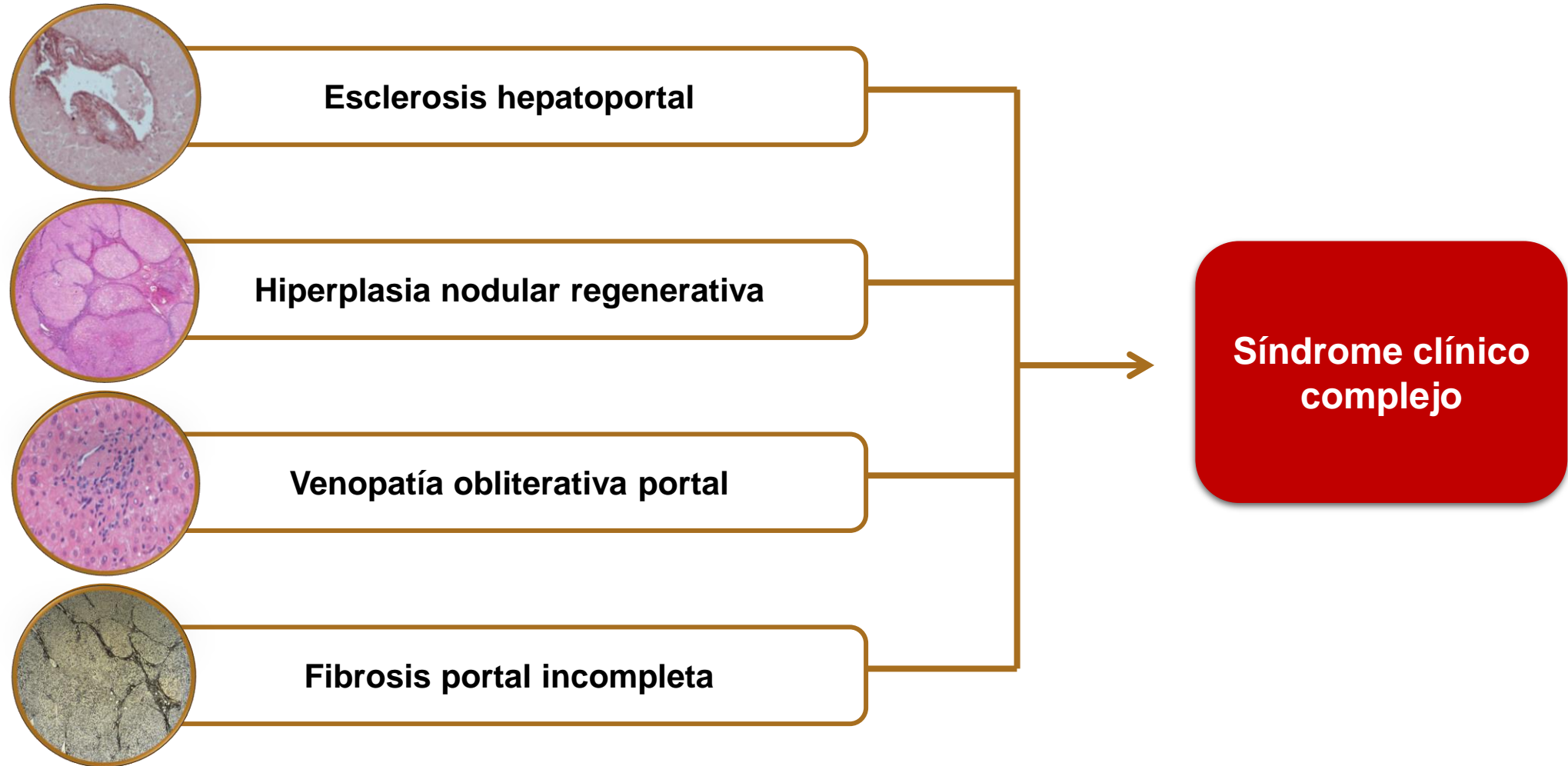
Universidad de Alcalá, Madrid



@luistevilla  
@DigestivoHRyC





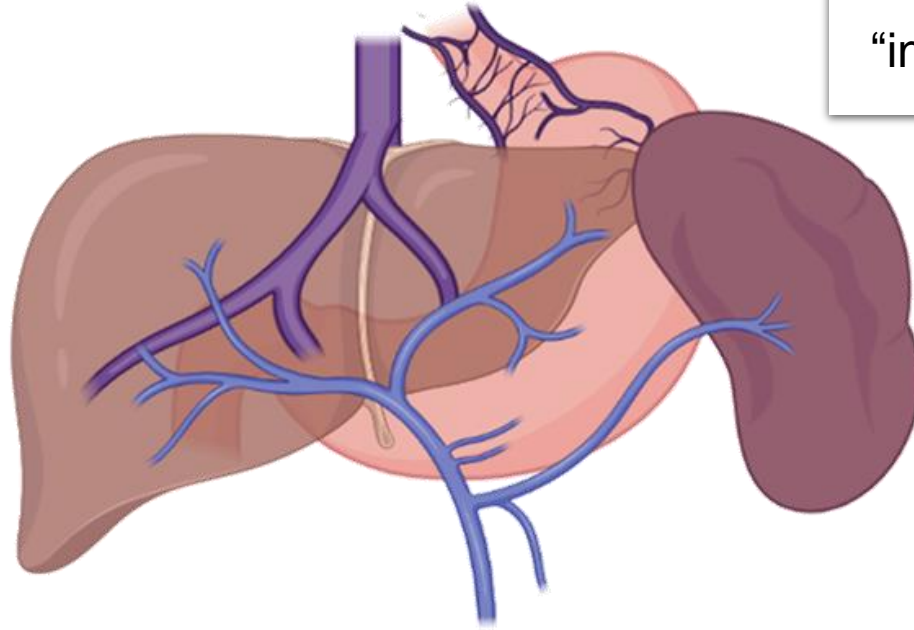


**Hipertensión portal**

idiopática

no cirrótica

**PRESENCIA** de Signos  
“inequívocos” de hipertensión portal

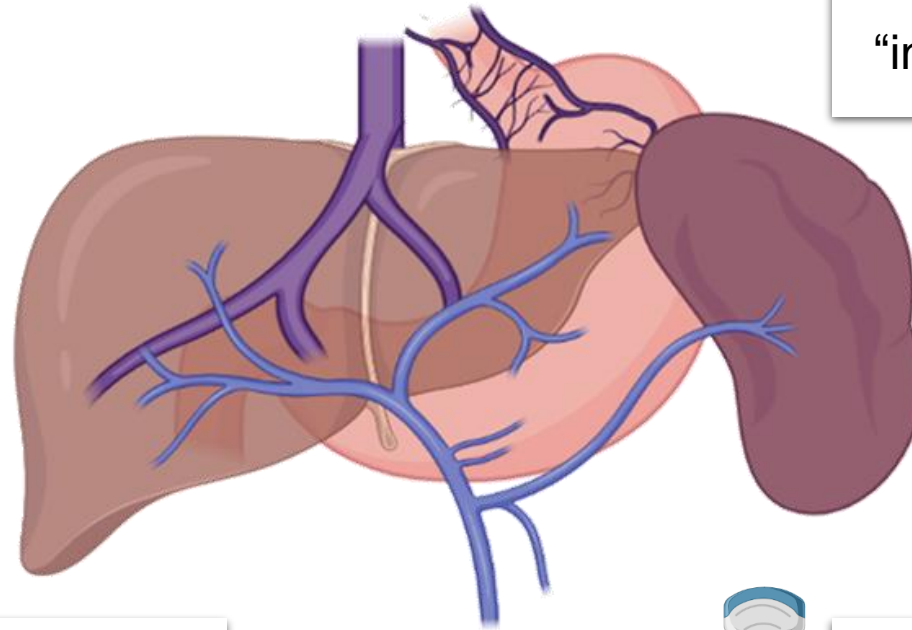


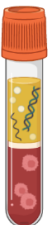
Hipertensión portal

**idiopática**

no cirrótica

**PRESENCIA** de Signos  
“inequívocos” de hipertensión portal




 **NO** otras enfermedades hepáticas  
(virus, autoinmune, metabólicas,...)

 **NO** trombosis vascular esplénica

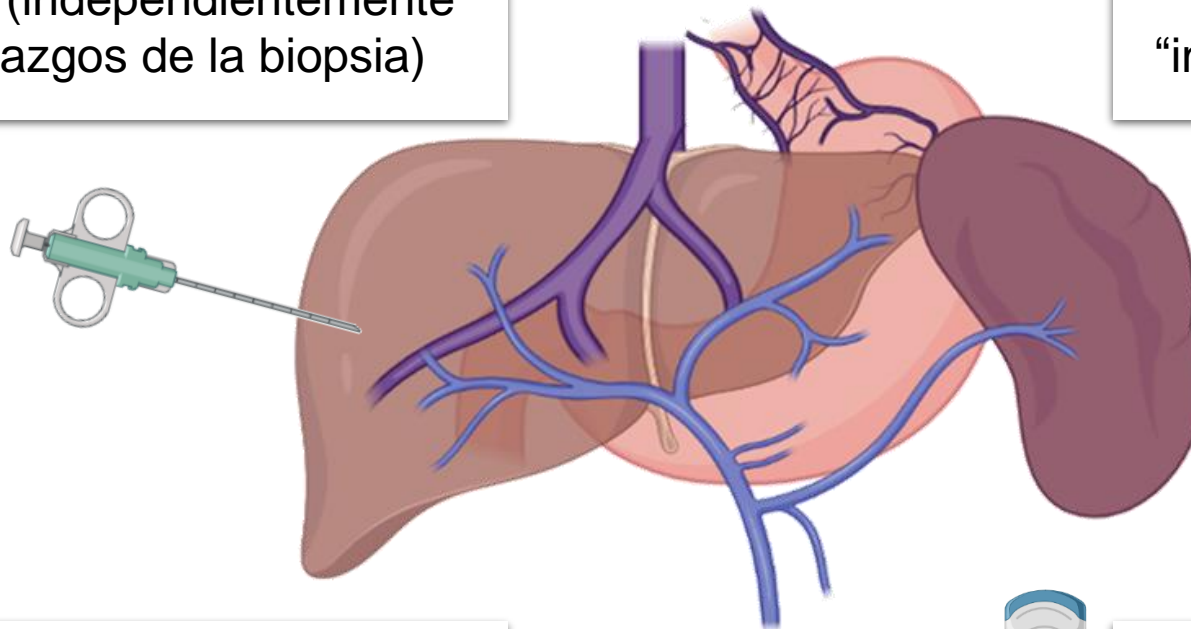
Hipertensión portal

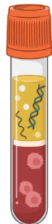
idiopática

**no cirrótica**

  
**NO** cirrosis (independientemente de los hallazgos de la biopsia)

**PRESENCIA** de Signos “inequívocos” de hipertensión portal



  
**NO** otras enfermedades hepáticas (virus, autoinmune, metabólicas,...)

  
**NO** trombosis vascular esplénica

Hipertensión portal

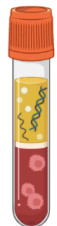
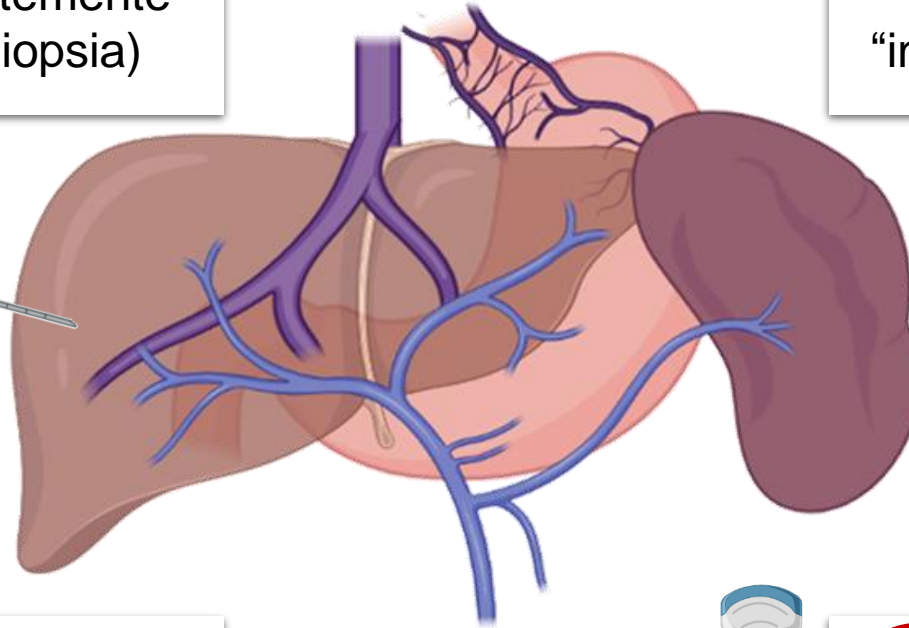
idiopática

no cirrótica



**NO** cirrosis (independientemente de los hallazgos de la biopsia)

**PRESENCIA** de Signos “inequívocos” de hipertensión portal



**NO** otras enfermedades hepáticas (virus, autoinmune, metabólicas,...)



**NO** trombosis vascular esplénica

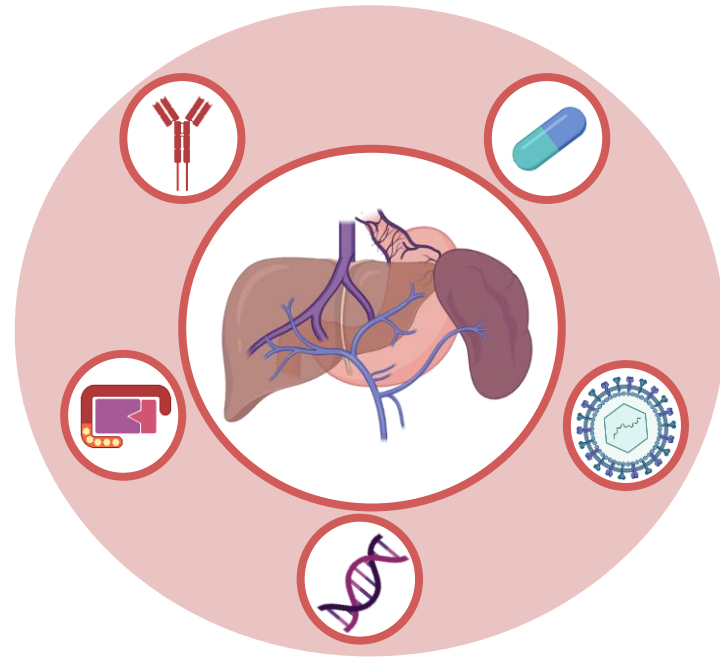
Hipertensión portal

**idiopática**

no cirrótica



# Origen de la enfermedad vascular portosinusoidal



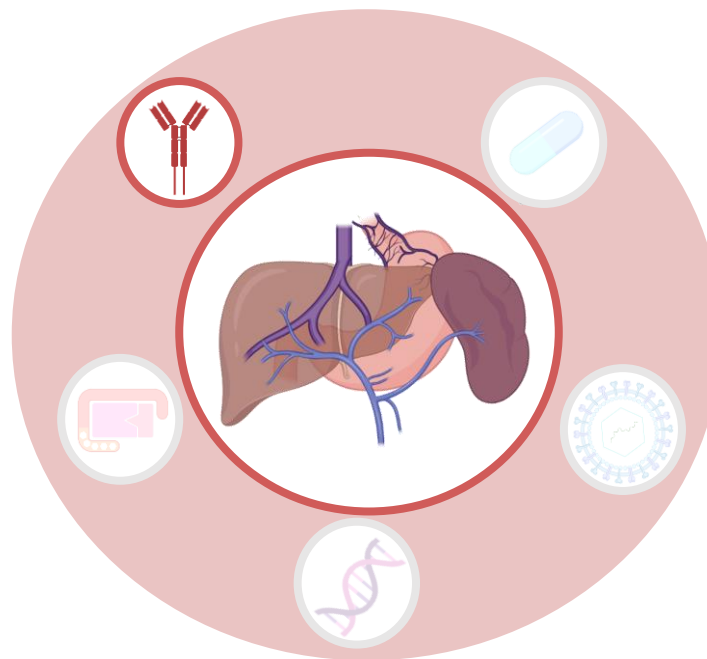
## Enfermedades inmunológicas

### Inmunodeficiencias

- Humorales: IDCV, HiperIgM, S. Burton
- Déficit de IgA
- Desregulación de inmunidad celular

### Autoinmunidad

- Órgano-específicas
- No órgano-específicas



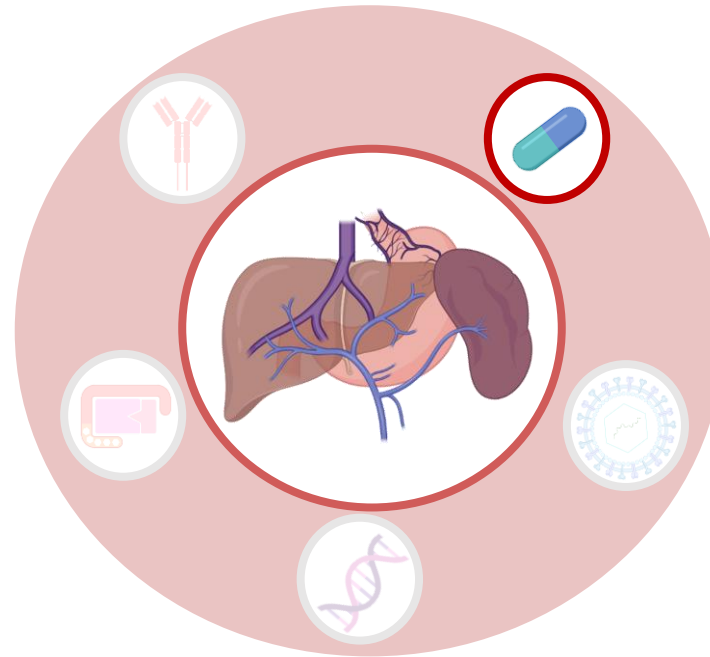
## Enfermedades inmunológicas

### Inmunodeficiencias

- IDCV
- Déficit de IgA
- Desregulación de inmunidad celular

### Autoinmunidad

- Órgano-específicas
- No órgano-específicas



## Toxicidad farmacológica/ ambiental

- **Azatioprina/ 6-mercaptopurina**
- **Oxaliplatino**
- **Didanosina**
- Estavudina
- Vitamina A
- Cloruro de polivinilo
- Arsénico
- **Aceite de colza adulterado**

Puente A et al. Cells. 2019  
Solís-Herruzo et al. Gastroenterology. 1987  
Sarin S. Indian J Exp Biol 1999  
Maida I, et al. 2006  
Vispo E et al. Curr Opin Infect Dis. 2011

## Enfermedades inmunológicas

### Inmunodeficiencias

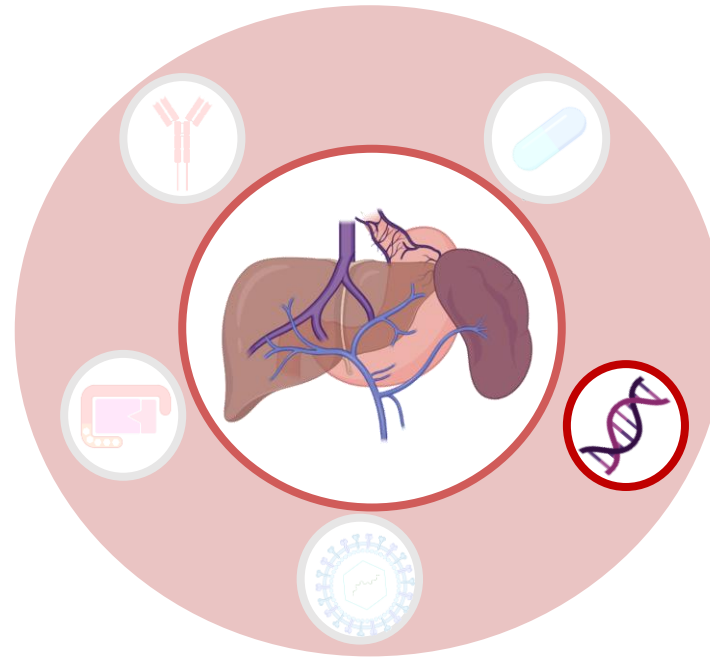
- IDCV
- Déficit de IgA
- Desregulación de inmunidad celular

### Autoinmunidad

- Órgano-específicas
- No órgano-específicas

## Toxicidad farmacológica/ ambiental

- **Azatioprina/ 6-mercaptopurina**
- **Oxaliplatino**
- **Didanosina**
- Estavudina
- Vitamina A
- Cloruro de polivinilo
- Arsénico
- **Aceite de colza adulterado**



## Trastornos genéticos

### Suceptibilidad

- HLA DR3

### Mutaciones en genes

- Mutación pN46S (recesiva) gen DGUOK
- Mutación (dominante) gen KCNN3
- Mutación (dominante) gen FOVP
- Mutación (recesiva) gen GIMAP5

### Síndromes genéticos

- Mutaciones TERT
- Fibrosis quística
- Síndrome de Adams-Olivier
- Síndrome de Turner
- Síndrome PI3K activado (APDS)

Drzewiecki K. J Exp Med. 2021  
Besmond et al. Liver Int. 2021  
Koot BG et al. J Hepatol. 2016  
Vilarinho S et al. Hepatology. 2016  
Taneja V, et al. Tissue Antigens. 1987

## Enfermedades inmunológicas

### Inmunodeficiencias

- IDCV
- Déficit de IgA
- Desregulación de inmunidad celular

### Autoinmunidad

- Órgano-específicas
- No órgano-específicas

## Toxicidad farmacológica/ ambiental

- **Azatioprina/ 6-mercaptopurina**
- **Oxaliplatino**
- **Didanosina**
- Estavudina
- Vitamina A
- Cloruro de polivinilo
- Arsénico
- **Aceite de colza adulterado**

## Trastornos genéticos

### Suceptibilidad

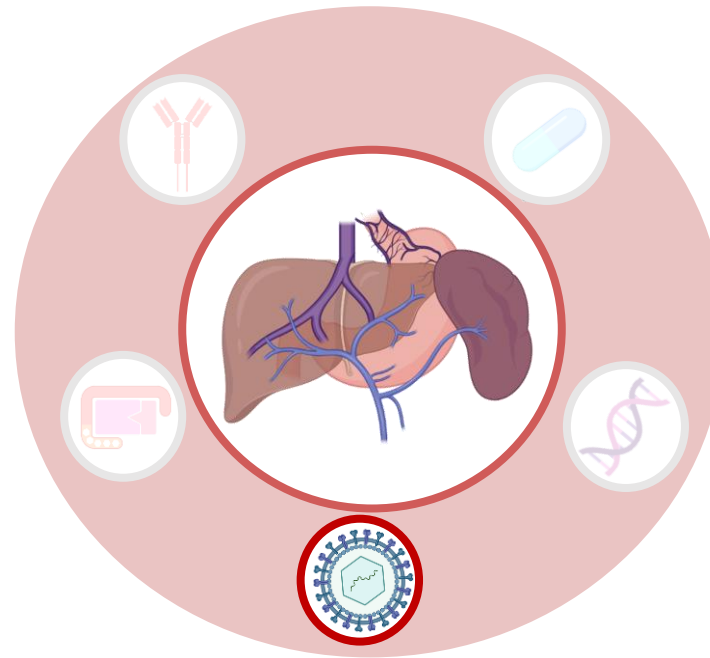
- HLA DR3

### Mutaciones en genes

- Mutación pN46S (recesiva) gen DGUOK
- Mutación (dominante) gen KCNN3
- Mutación (dominante) gen FOVP
- Mutación (recesiva) gen GIMAP5

### Síndromes genéticos

- Mutaciones TERT
- Fibrosis quística
- Síndrome de Adams-Olivier
- Síndrome de Turner
- Síndrome PI3K activado (APDS)



## Infecciones

- Infecciones intestinales de repetición
- Onfalitis (sepsis del cordón umbilical)
- Infección por VIH- enteropatía

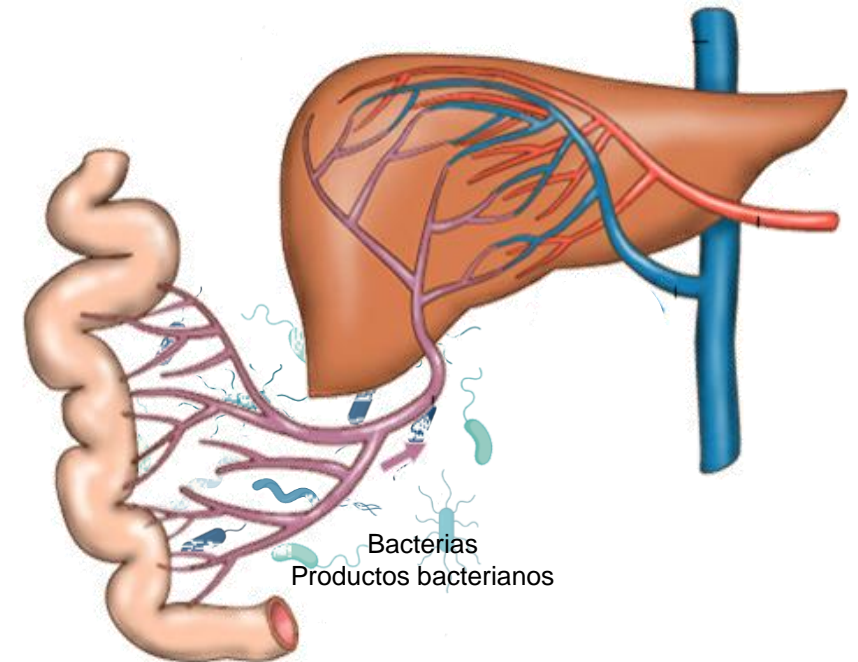
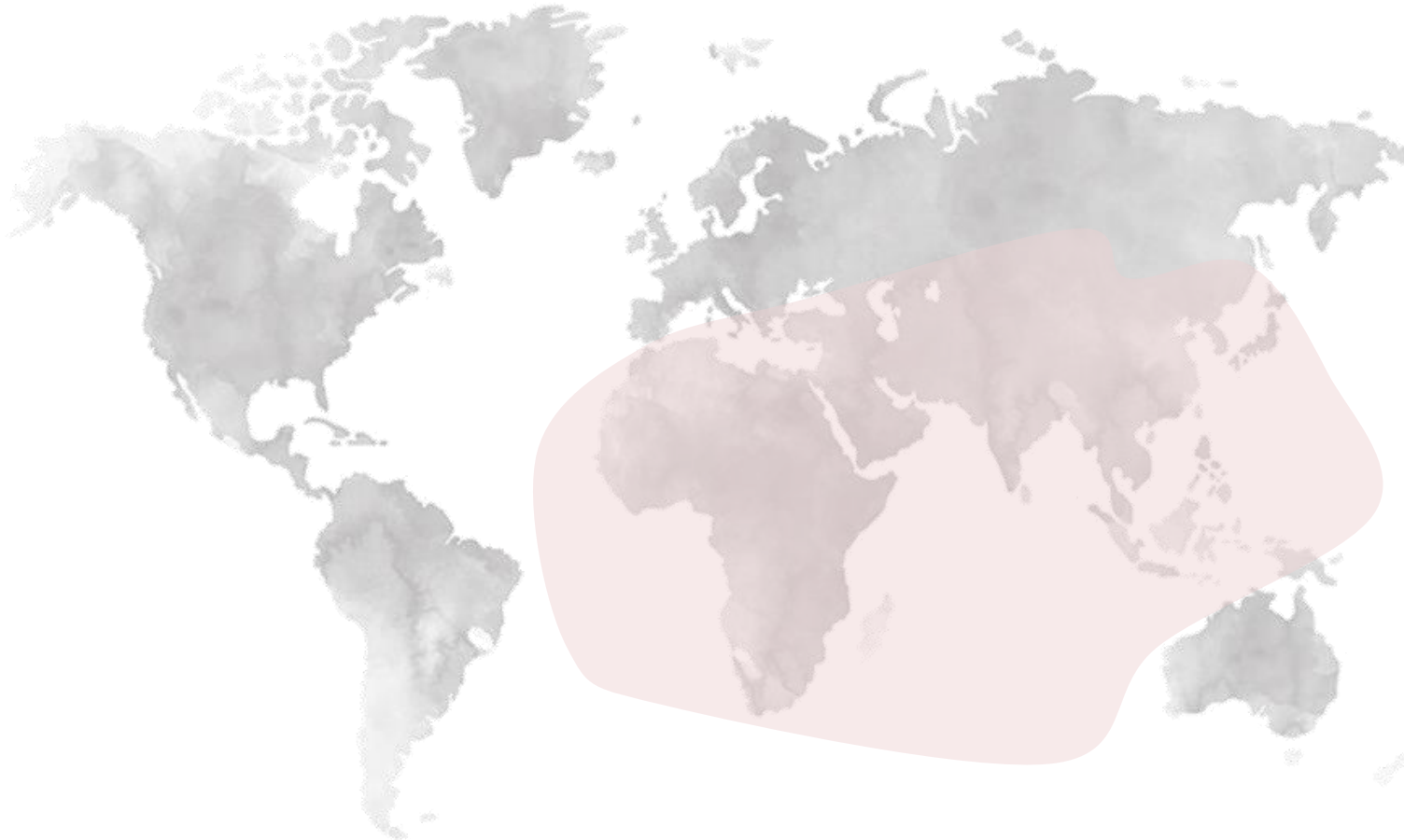
Goel A et al. Indian J Med Res. 2019  
Kono K et al. Gastroenterology. 1988

## Teoría higienista:

- Mayor prevalencia en países con menor desarrollo
- Disminución de la prevalencia con el tiempo (mejoría de condiciones higiénicas)

- Infecciones bacterianas intestinales
- Onfalitis

- Émbolos sépticos sinusoidales
- Microtrombosis



## Enfermedades inmunológicas

### Inmunodeficiencias

- IDCV
- Déficit de IgA
- Desregulación de inmunidad celular

### Autoinmunidad

- Órgano-específicas
- No órgano-específicas

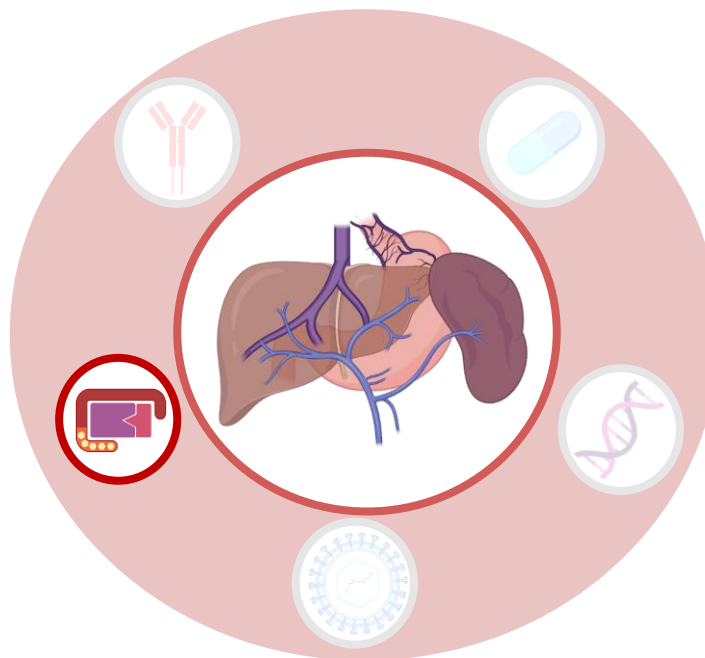
## Enfermedades hematológicas

### Hemopatías

- Anemia aplásica
- Síndrome mieloproliferativo
- Linfoma de Hodgkin
- Mieloma múltiple

### Trombofilias

- Déficit de proteína C y S
- Mutación del factor II o V
- Síndrome antifosfolípido
- Deficiencia de ADAMS13



## Toxicidad farmacológica/ ambiental

- **Azatioprina/ 6-mercaptopurina**
- **Oxaliplatino**
- **Didanosina**
- Estavudina
- Vitamina A
- Cloruro de polivinilo
- Arsénico
- **Aceite de colza adulterado**

## Trastornos genéticos

### Suceptibilidad

- HLA DR3

### Mutaciones en genes

- Mutación pN46S (recesiva) gen DGUOK
- Mutación (dominante) gen KCNN3
- Mutación (dominante) gen FOVP
- Mutación (recesiva) gen GIMAP5

### Síndromes genéticos

- Mutaciones TERT
- Fibrosis quística
- Síndrome de Adams-Olivier
- Síndrome de Turner
- Síndrome PI3K activado (APDS)

## Infecciones

- Infecciones intestinales de repetición
- Onfalitis (sepsis del cordón umbilical)
- Infección por VIH- enteropatía

## Enfermedades inmunológicas

### Inmunodeficiencias

- IDCV
- Déficit de IgA
- Desregulación de inmunidad celular

### Autoinmunidad

- Órgano-específicas
- No órgano-específicas

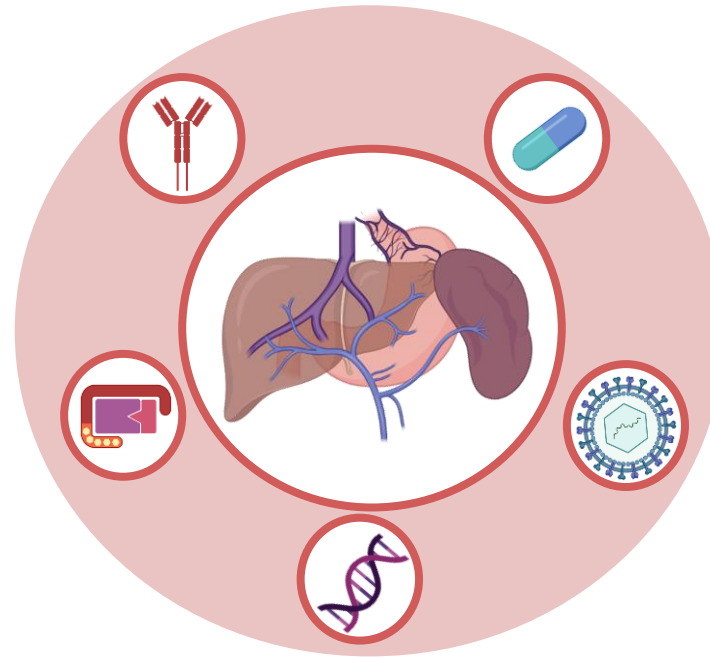
## Enfermedades hematológicas

### Hemopatías

- Anemia aplásica
- Síndrome mieloproliferativo
- Linfoma de Hodgkin
- Mieloma múltiple

### Trombofilias

- Déficit de proteína C y S
- Mutación del factor II o V
- Síndrome antifosfolípido
- Deficiencia de ADAMS13



## Infecciones

- Infecciones intestinales de repetición
- Onfalitis (sepsis del cordón umbilical)
- Infección por VIH- enteropatía

## Toxicidad farmacológica/ ambiental

- **Azatioprina/ 6-mercaptopurina**
- **Oxaliplatino**
- **Didanosina**
- Estavudina
- Vitamina A
- Cloruro de polivinilo
- Arsénico
- **Aceite de colza adulterado**

## Trastornos genéticos

### Suceptibilidad

- HLA DR3

### Mutaciones en genes

- Mutación pN46S (recesiva) gen DGUOK
- Mutación (dominante) gen KCNN3
- Mutación (dominante) gen FOVP
- Mutación (recesiva) gen GIMAP5

### Síndromes genéticos

- Mutaciones TERT
- Fibrosis quística
- Síndrome de Adams-Olivier
- Síndrome de Turner
- Síndrome PI3K activado (APDS)



## Enfermedades inmunológicas

- Activación de linfocitos T intrasinusoidales

## Toxicidad farmacológica/ ambiental

- Ruta del metabolismo de las purinas (AZA, Ddi)
- Deplección de glutatión-sintetasa
- Estrés oxidativo
- Aumento de metaloproteasas

## Infecciones

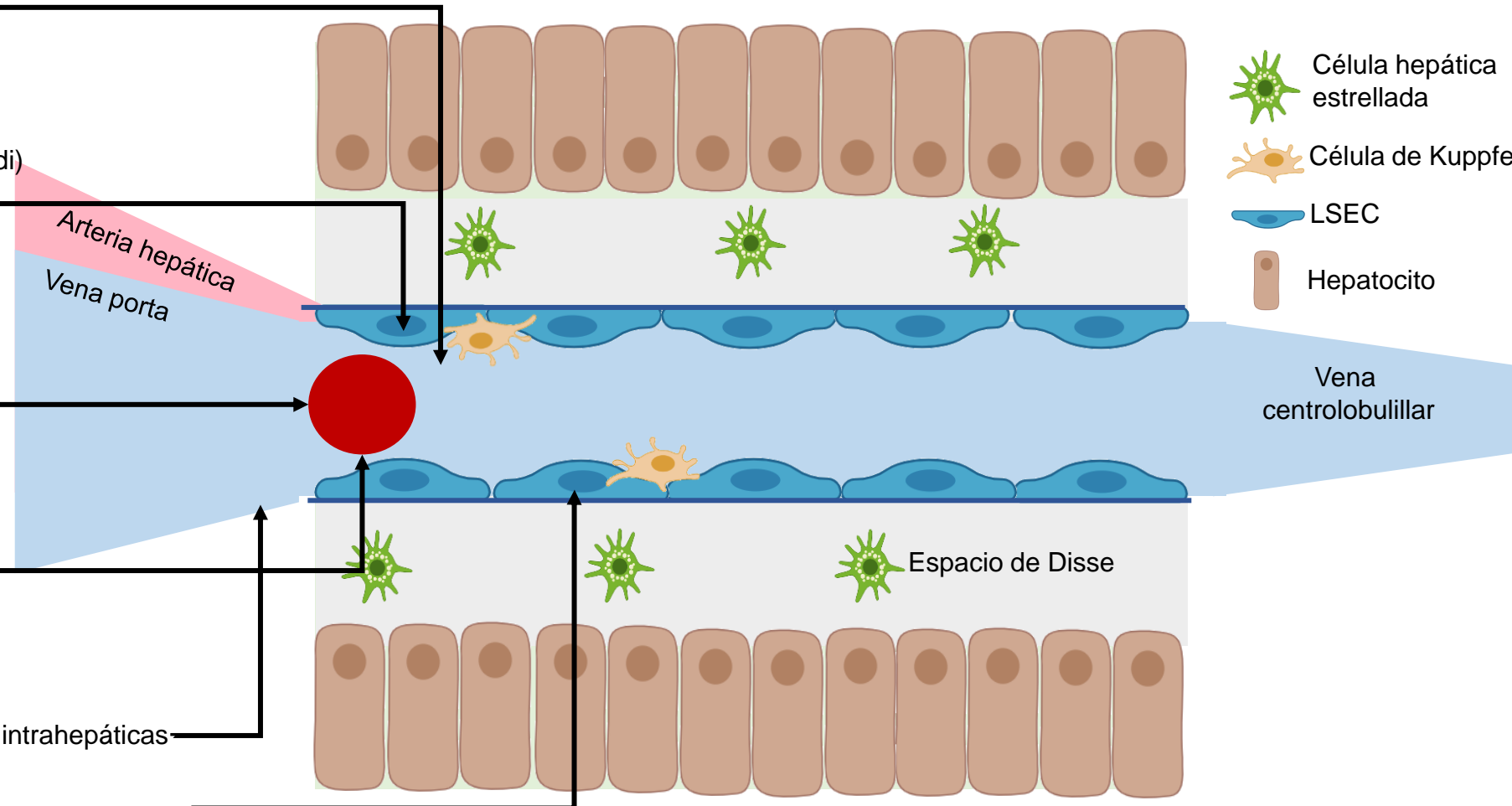
- Émbolos sépticos
- Microtrombosis

## Enfermedades hematológicas

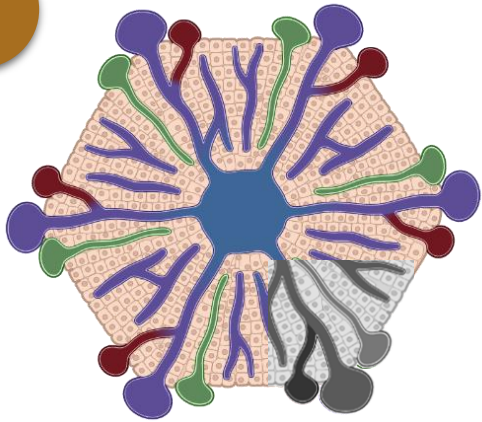
- Microtrombosis

## Enfermedades genéticas

- Gen FOV3 → Expresión en vénulas portales intrahepáticas
- Gen DGOUK → Metabolismo de las purinas
- Gen KCNN3 → Canal transmembrana SK3 en LSEC
- Gen GIMAP5 → Expresión en el sinusoides

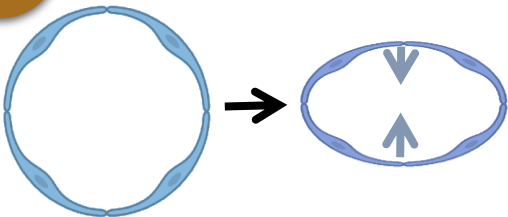


1



**Microtrombosis**

2

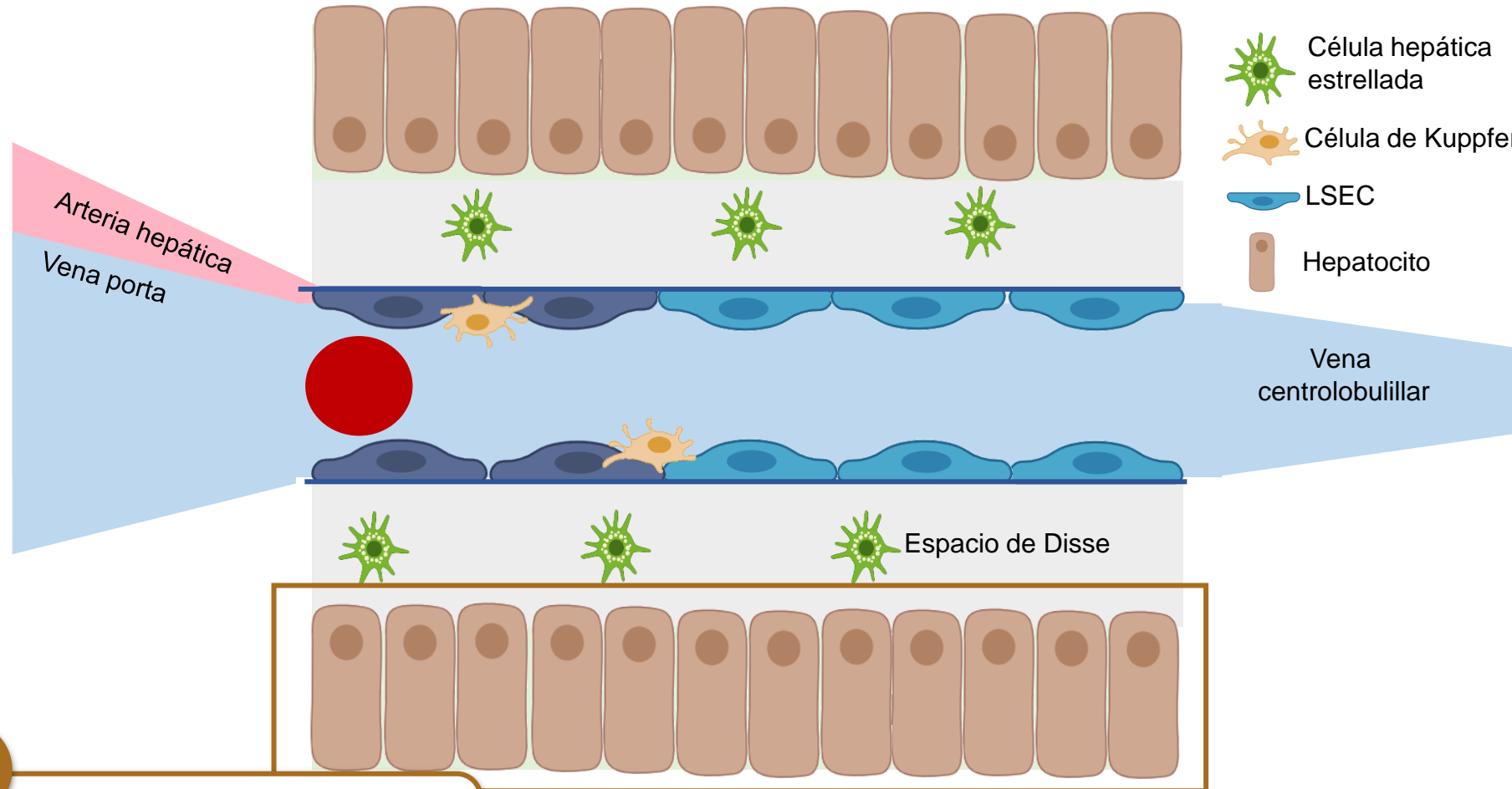


**Cambios funcionales**

- Vasoconstricción
- Ausencia de respuesta vasodilatadora

3

**Sin lesión hepatocitaria significativa**



## Hipertensión portal

idiopática

no cirrótica

1. ¿Qué significa tener hipertensión portal?
2. ¿Todos deben tener hipertensión portal?

## Hipertensión portal

idiopática

no cirrótica

1. ¿Qué significa tener hipertensión portal?
2. ¿Todos deben tener hipertensión portal?

Inequívocos	Sugestivos
GPVH $\geq 10$ mmHg (HPCS)	Esplenomegalia
Presencia de varices esofagogástricas	Trombocitopenia
Shunt porto-sistémico	Ascitis
“Caput medusae”	Trombosis portal- enlentecimiento portal
	Elastografía de transición $\geq 25$ kPa

## Hipertensión portal

idiopática

no cirrótica

### 1. ¿Qué significa tener hipertensión portal?

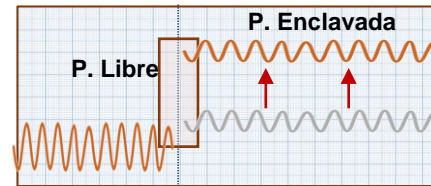
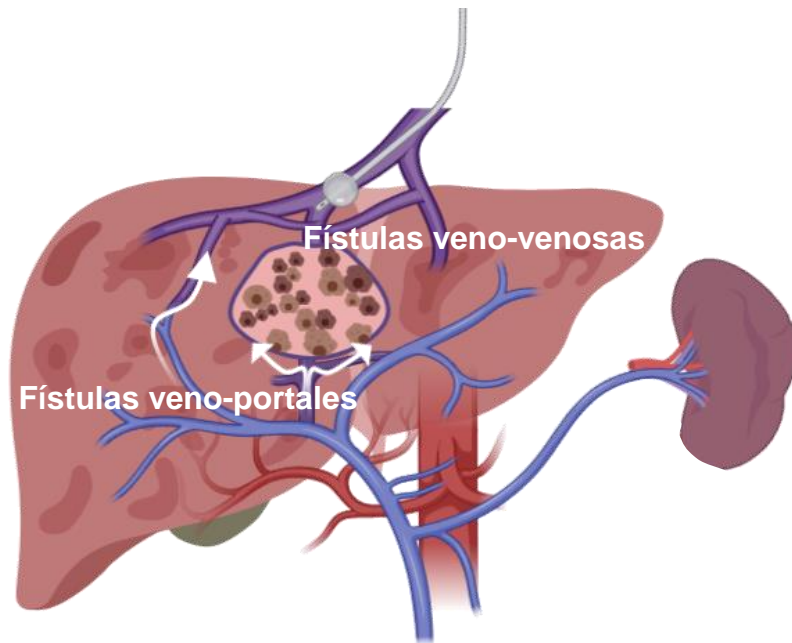
Inequívocos	Sugestivos
<b>GPVH <math>\geq 10</math> mmHg (HPCS)</b>	Esplenomegalia
Presencia de varices esofagogástricas	Trombocitopenia
Shunt porto-sistémico	Ascitis
“Caput medusae”	Trombosis portal- enlentecimiento portal
	Elastografía de transición $\geq 25$ kPa

## Hipertensión portal

idiopática

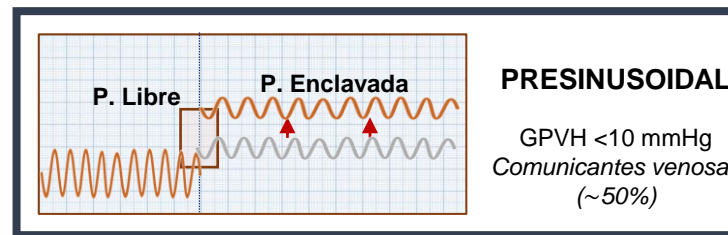
no cirrótica

### 1. ¿Qué significa tener hipertensión portal?



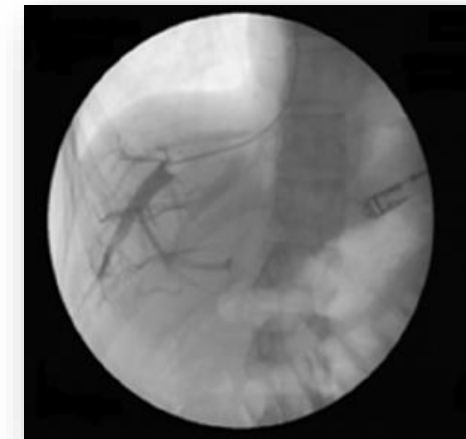
**SINUSOIDAL**

GPVH > 5 mmHg  
HPCS si > 10 mmHg



**PRESINUSOIDAL**

GPVH < 10 mmHg  
Comunicantes venosas (~50%)



Variables	PSVD (27)	TVP (33)	CH (39)
Presión enclavada, mmHg	14 ± 3,0	11 ± 3,0	25,5 ± 4,5
Presión libre, mmHg	6,5 ± 2,0	7,5 ± 3,0	8,5 ± 4,0
<b>GVPH, mmHg</b>	<b>7,0 ± 3,0</b>	<b>3,5 ± 2,0</b>	<b>17,0 ± 3,0</b>

**Hipertensión portal**

idiopática

no cirrótica

2. ¿Todos deben tener hipertensión portal?

## Hipertensión portal

idiopática

no cirrótica

### 2. ¿Todos deben tener hipertensión portal?

Características al diagnóstico	Frecuencia
<b>Asintomático</b>	<b>58%</b>
Trombocitopenia/Esplenomegalia	53%
Alteración pruebas de imagen	3%
Hipertransaminasemia	1%
<b>Sintomático</b>	<b>42%</b>
Hemorragia digestiva VVEE/VVGG	28%
Ascitis	10%
Edema	7%
Disnea	4%



Diagnóstico clínico



Hipertensión portal

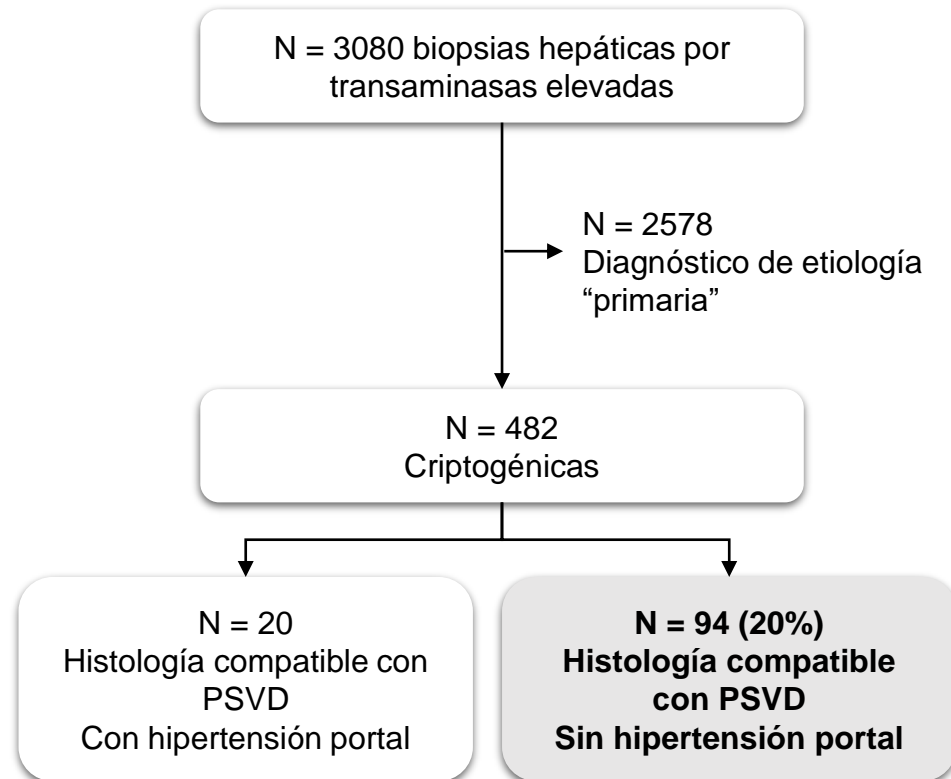


## Hipertensión portal

idiopática

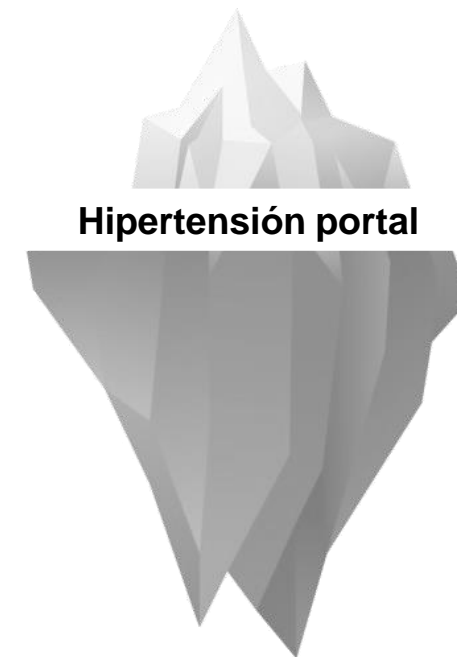
no cirrótica

### 2. ¿Todos deben tener hipertensión portal?



Diagnóstico clínico

Fases pre-sintomáticas



Hipertensión portal

idiopática

**no cirrótica**

1. ¿Necesitamos la biopsia para descartar cirrosis?
2. ¿Necesitamos la biopsia para diagnosticar?

Hipertensión portal

idiopática

**no cirrótica**

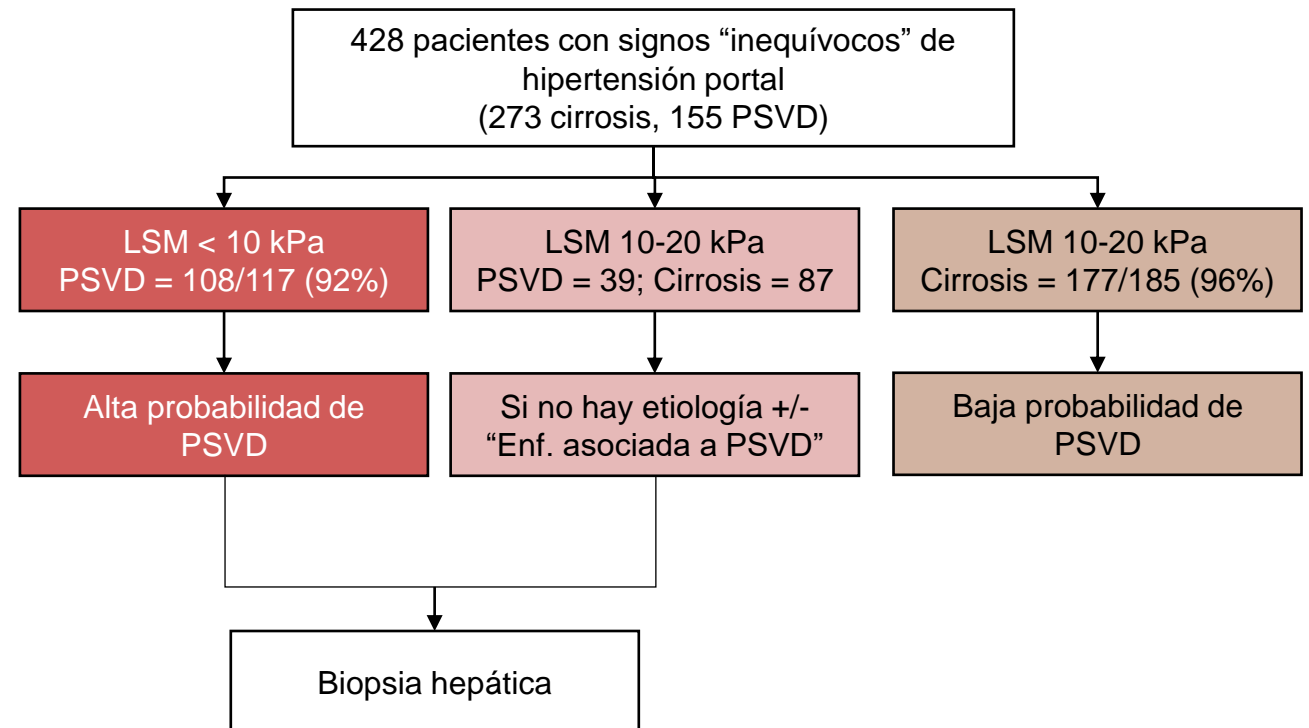
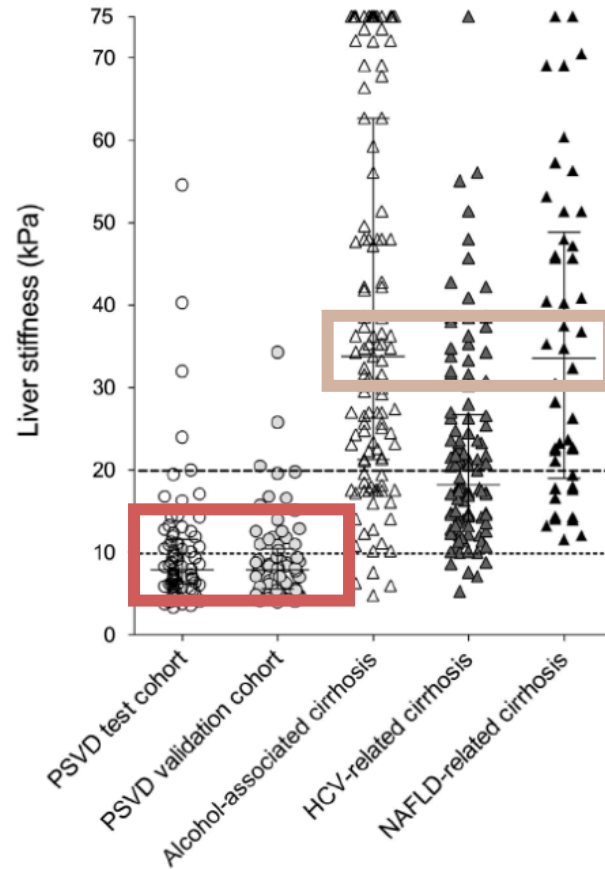
1. ¿Necesitamos la biopsia para descartar cirrosis?

Hipertensión portal

idiopática

**no cirrótica**

## 1. ¿Necesitamos la biopsia para descartar cirrosis?

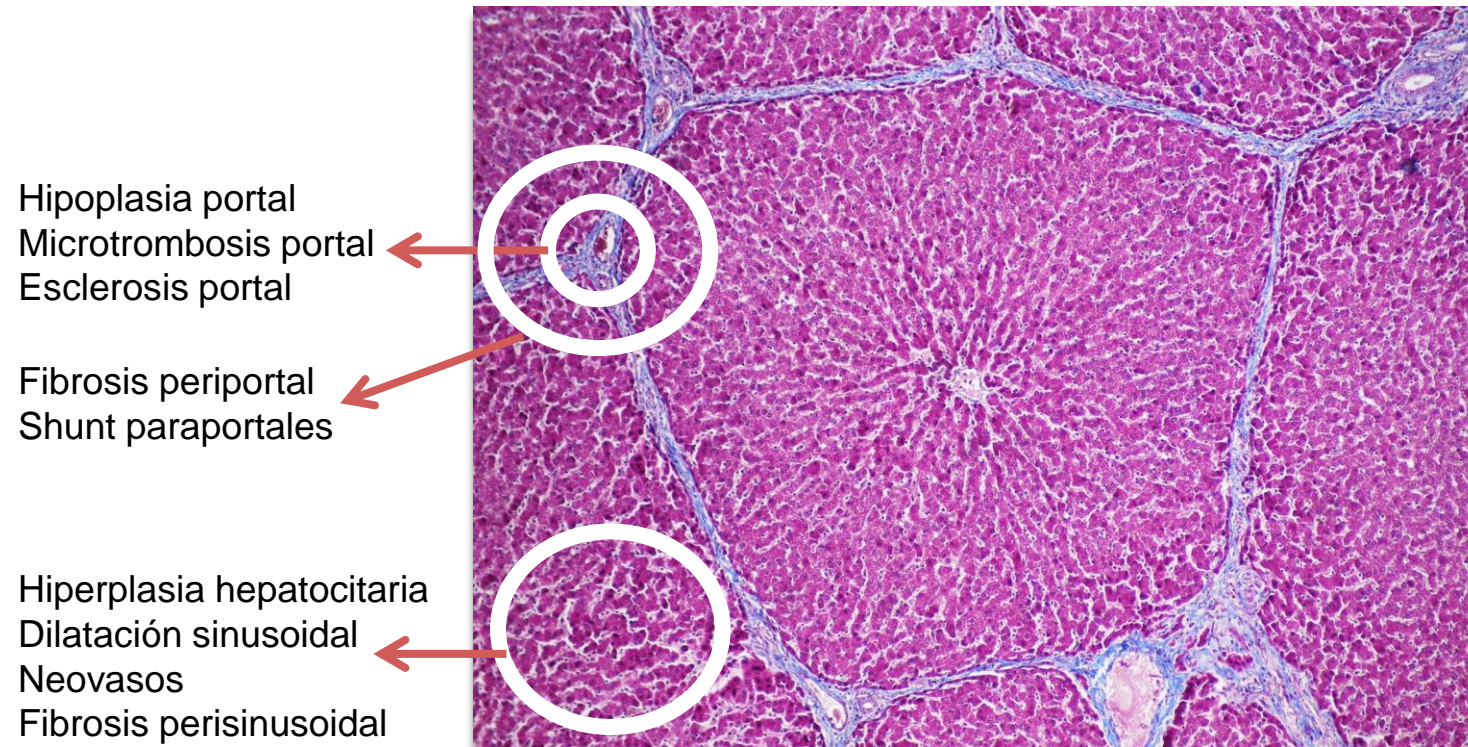


Hipertensión portal

idiopática

**no cirrótica**

## 2. ¿Necesitamos la biopsia para diagnosticar?



Hipertensión portal

idiopática

no cirrótica

## 2. ¿Necesitamos la biopsia para diagnosticar?

- *Biopsia representativa: ~20 mm, >10 espacios porta*
- *Patólogo experto*

### Hallazgos histológicos de la enfermedad vascular portosinusoidal

#### Hallazgos histológicos específicos

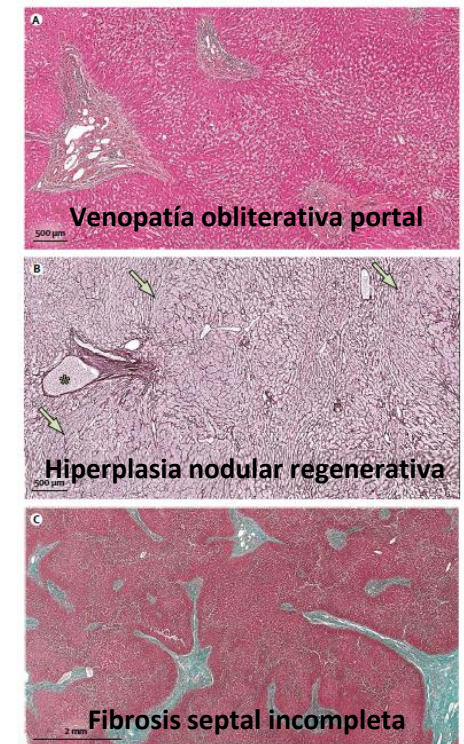
**Venopatía obliterativa portal** (estrechamiento/ oclusión de la luz de las vénulas portales). *También: esclerosis hepatportal, fleboesclerosis, obliteración portal.*  
Ausencia o disminución de vénulas portales

**Hiperplasia nodular regenerativa**

**Fibrosis septal incompleta**

#### Hallazgos histológicos inespecíficos

Anomalías en los espacios portales (multiplicación, dilatación arteriolar, canales periportales, vasos aberrantes)  
Arquitectura alterada: Distribución irregular de espacios porta y vénulas centrales  
Dilatación sinusoidal  
Fibrosis perisinusoidal leve





# Evolución en el conocimiento de la enfermedad

**1889**

**Banti**

“Esplenomegalia y anemia”

**1916**

**Mitamura**

“Pseudocirrosis”

**1905**

**Naunyn**

“Cirrosis esplenomegálica”

**1928**

**Rouselot**

“Venopatía portal”

**1954**

**Ramalingaswami**

“Fibrosis portal no cirrótica”

**1965**

**Mikkelsen**

“Fleboesclerosis”

**1967**

**Nayak**

“Venopatía obliterativa portal”

**1967**

**Basu**

“Hipertensión portal idiopática,  
A new syndrome”

**1967**

**Boyer**

“Fibrosis hepatoportal”

**2011**

**Schouten**

**Hipertensión portal idiopática**  
**Criterios diagnósticos**

**2017**

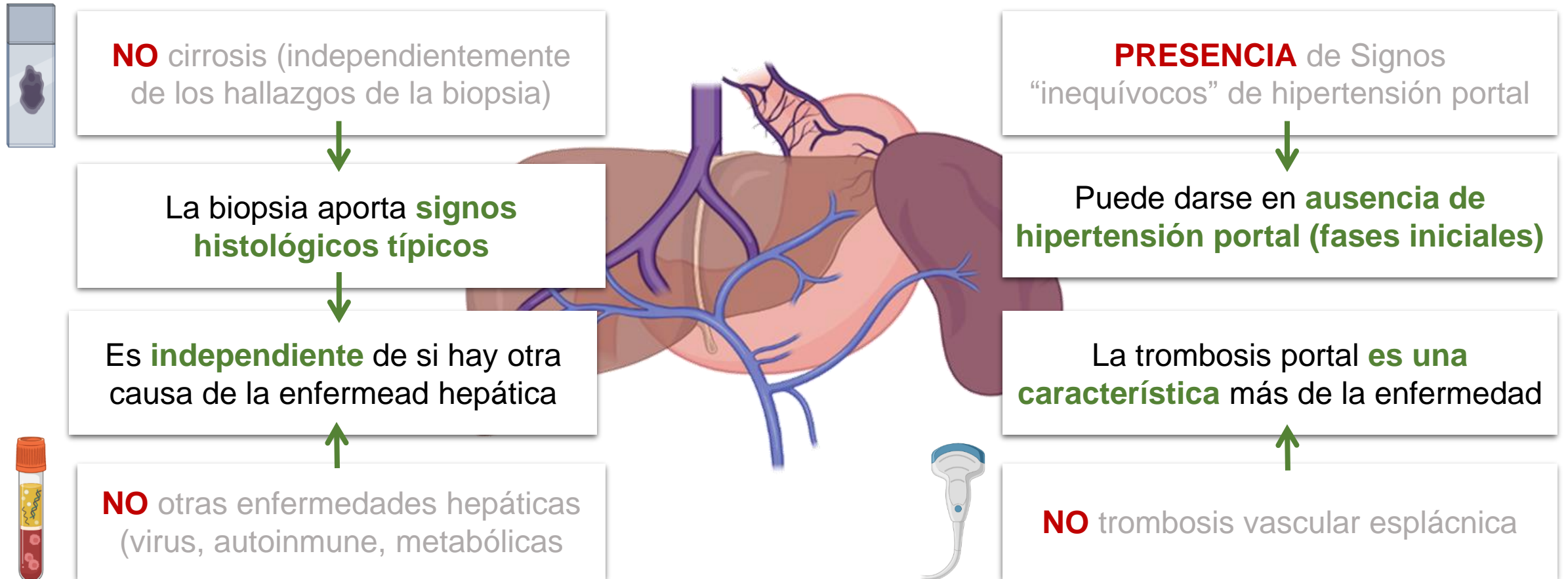
**Conferencia de Ascona**  
**Enfermedad vascular portosinusodal**

**2021**

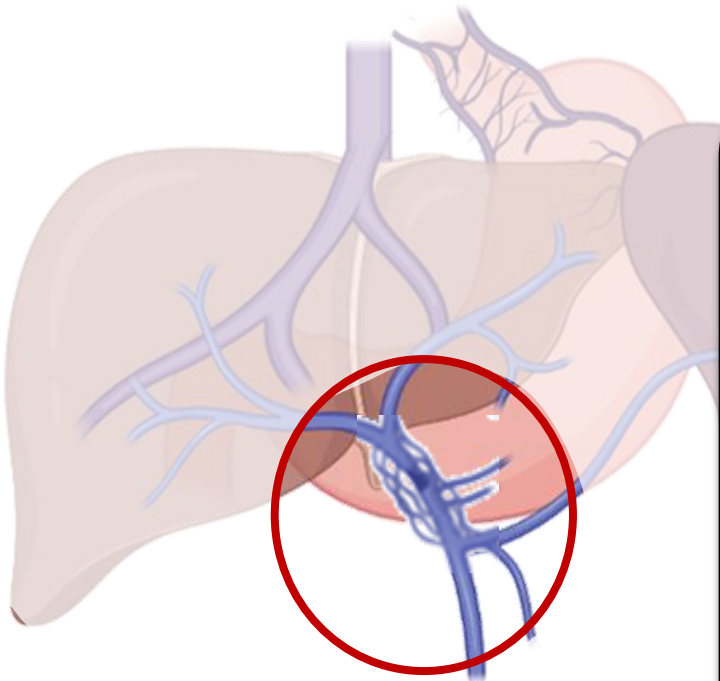
**Baveno VII**

**Nuevos criterios**

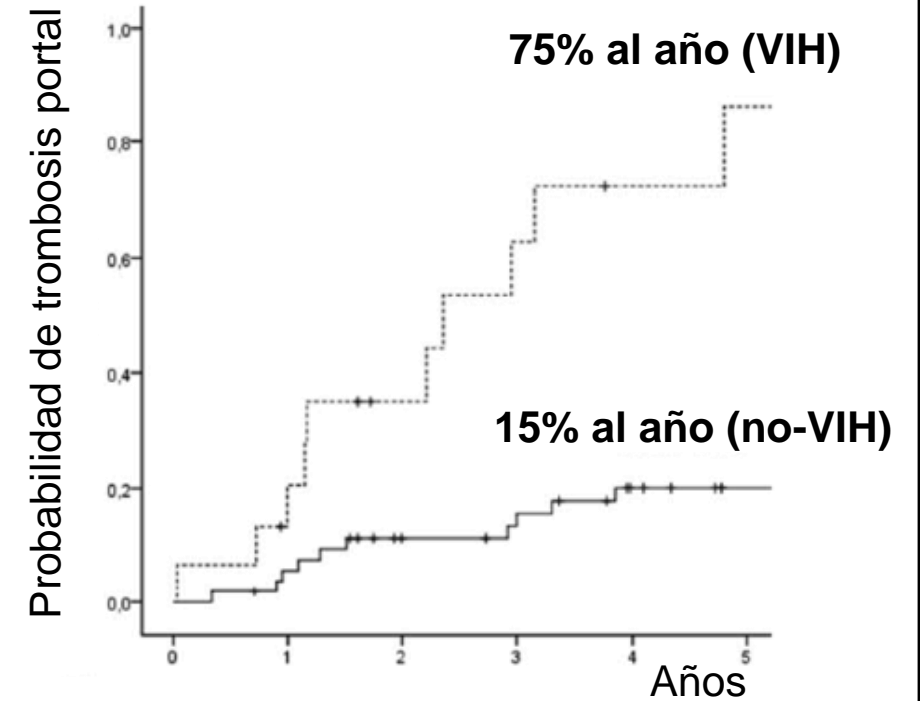
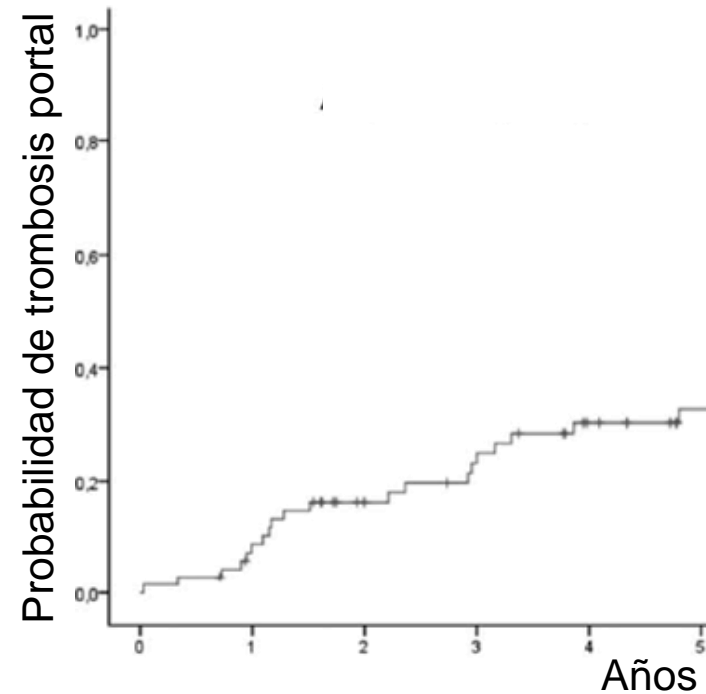
## *Hipertensión portal idiopática no cirrótica* → *Enfermedad vascular portosinusoidal*







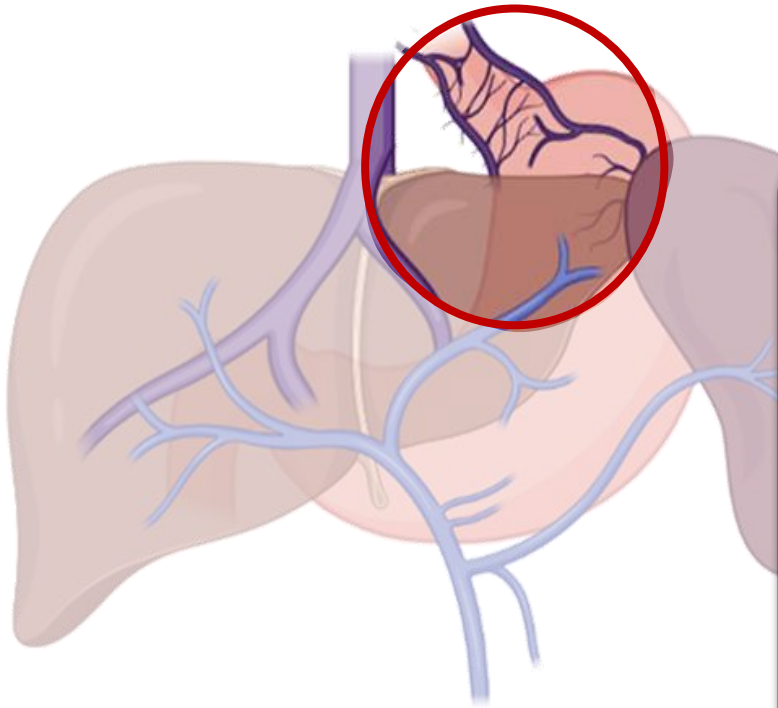
N=69 pacientes



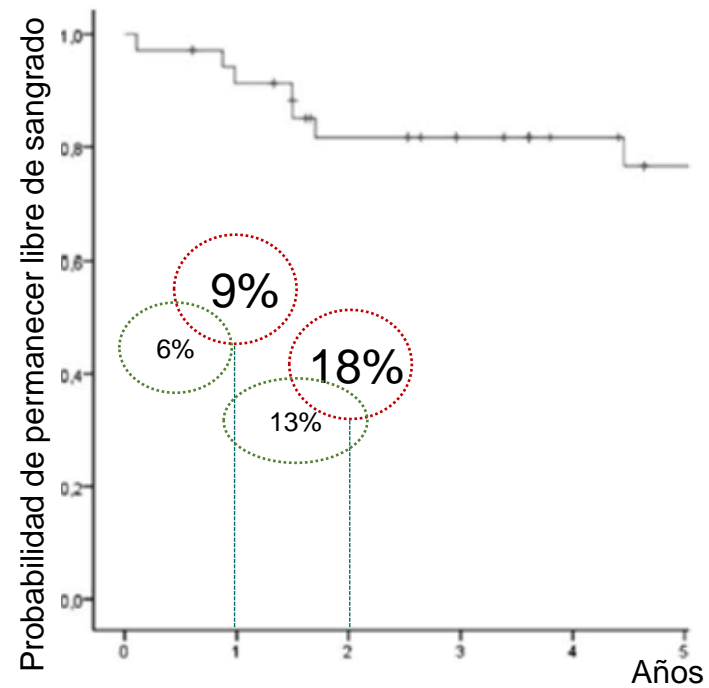
## Factores de riesgo de trombosis portal

- ✓ VIH (hipercoagulabilidad)
- ✓ Hemorragia varicosa (hipertensión portal)

➔ Anticoagulación: 54% recanalización

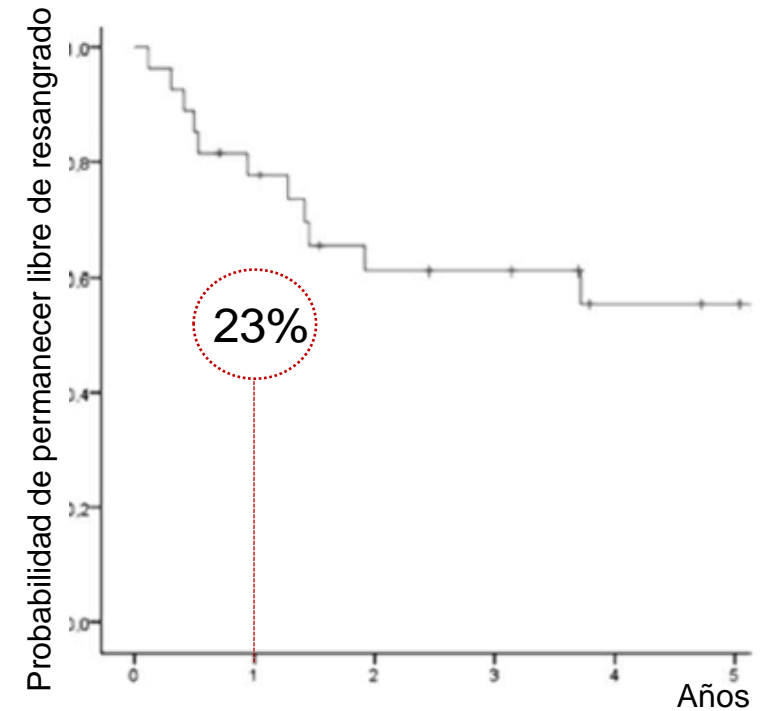


## Profilaxis primaria ( $\beta$ -bloq)

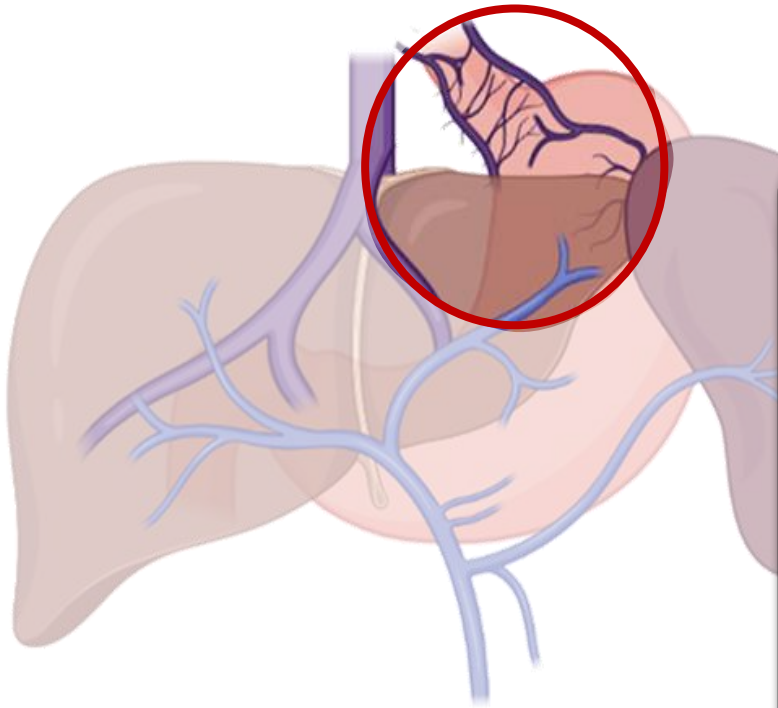


Primera hemorragia ~ cirrosis

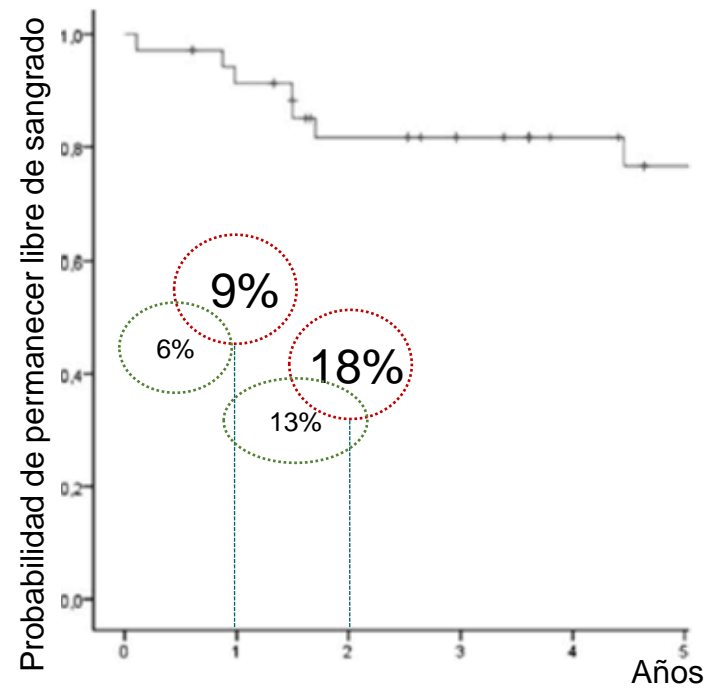
## Profilaxis secundaria ( $\beta$ -bloq + LBE)



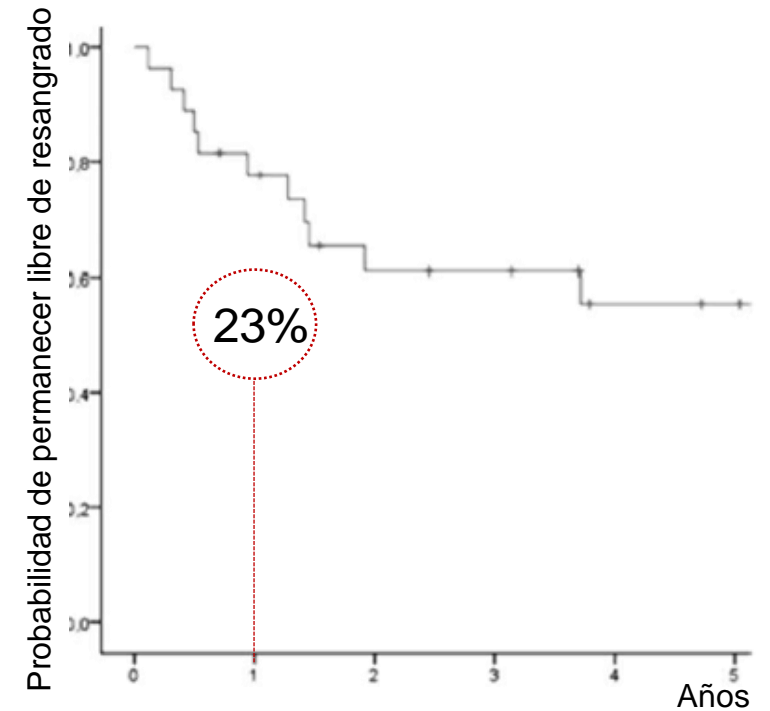
Recidiva hemorragia ~ cirrosis



### Profilaxis primaria ( $\beta$ -bloq)

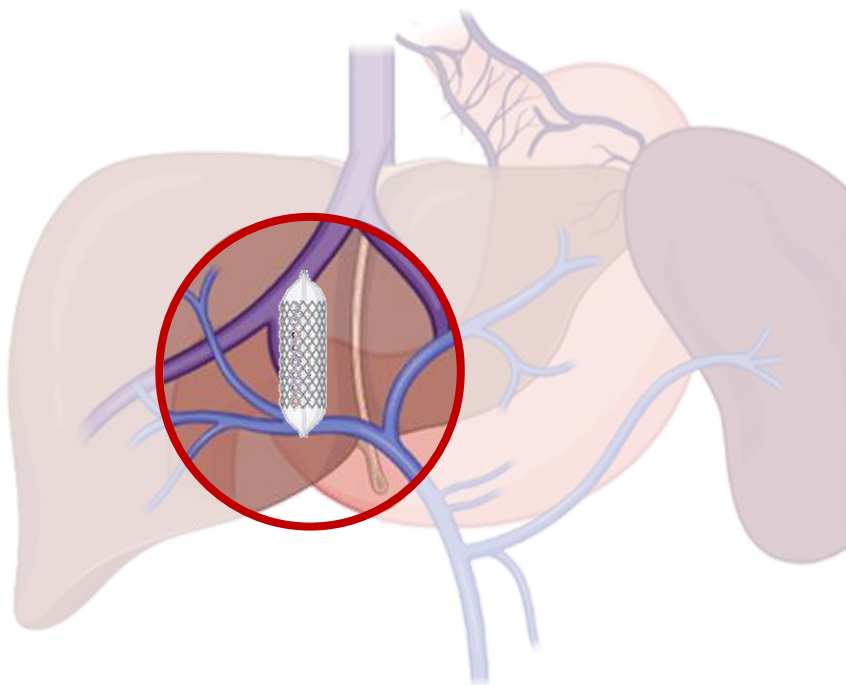


### Profilaxis secundaria ( $\beta$ -bloq + LBE)



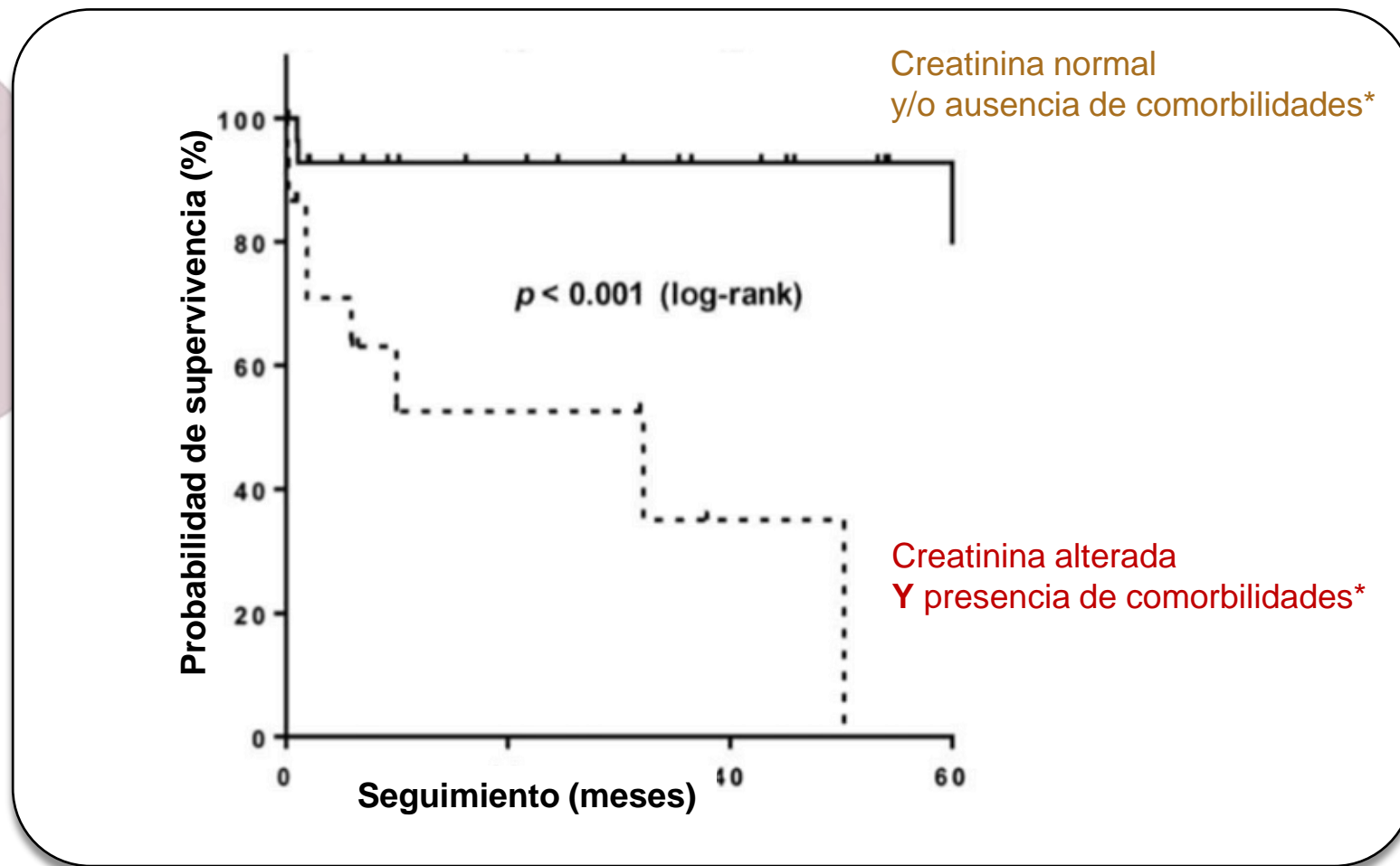
**Baja mortalidad: 3-3,4% a las 6 semanas**

Variable	Supervivencia		Supervivencia libre de trasplante	
	HR (CI 95%)	P (0,05)	HR (CI 95%)	P (<0,05)
Edad (por 10 años)	1,63 (1,22-1,63)	0,001	1,48 (1,1-1,79)	0,01
Sexo femenino	0,98 (0,43-2,23)	0,96	1,15 (0,53-2,5)	0,72
Sangrado como primer síntoma	1,05 (0,46-2,4)	0,90	0,81 (0,38-1,76)	0,6
Presencia de comorbilidades	0,70 (0,29-1,68)	0,41	0,97 (0,39-1,95)	0,73
Tratamiento farmacológico	0,75 (0,27-2,06)	0,58	0,70 (0,26-1,90)	0,49
Tamaño del bazo	1,00 (0,82-1,22)	0,99	0,98 (0,82-1,16)	0,98
Bilirrubina	1,10 (0,90- 1,10)	0,87	0,96 (0,76-1,20)	0,95
Tiempo de protrombina	0,98 (0,77-1,25)	0,87	0,96 (0,76-1,20)	0,24
<b>Ascitis</b>	<b>3,44 (1,35-8,80)</b>	<b>0,01</b>	<b>2,50 (1,08-5,77)</b>	<b>0,03</b>
Trombosis portal	1,84 (0,53-6,4)	0,37	1,54 (0,45-5,25)	0,49

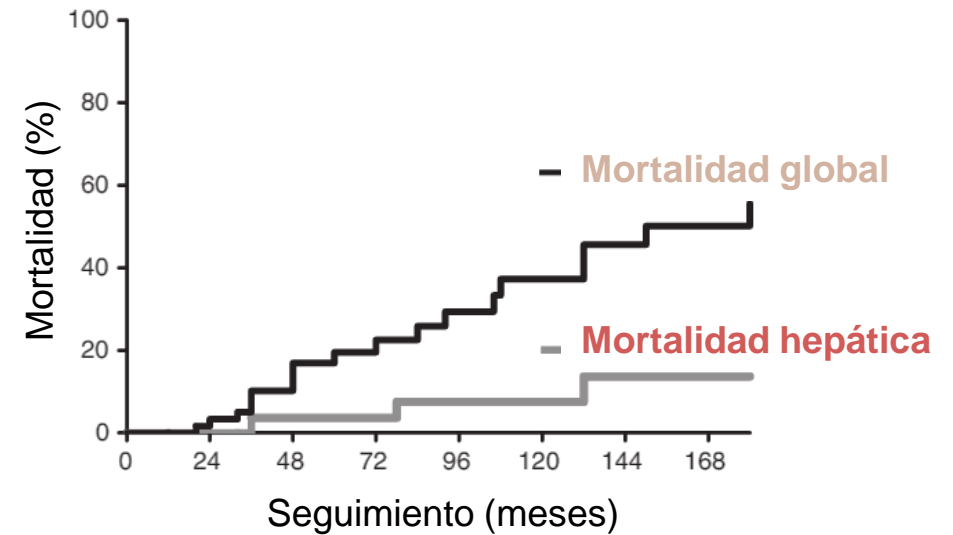
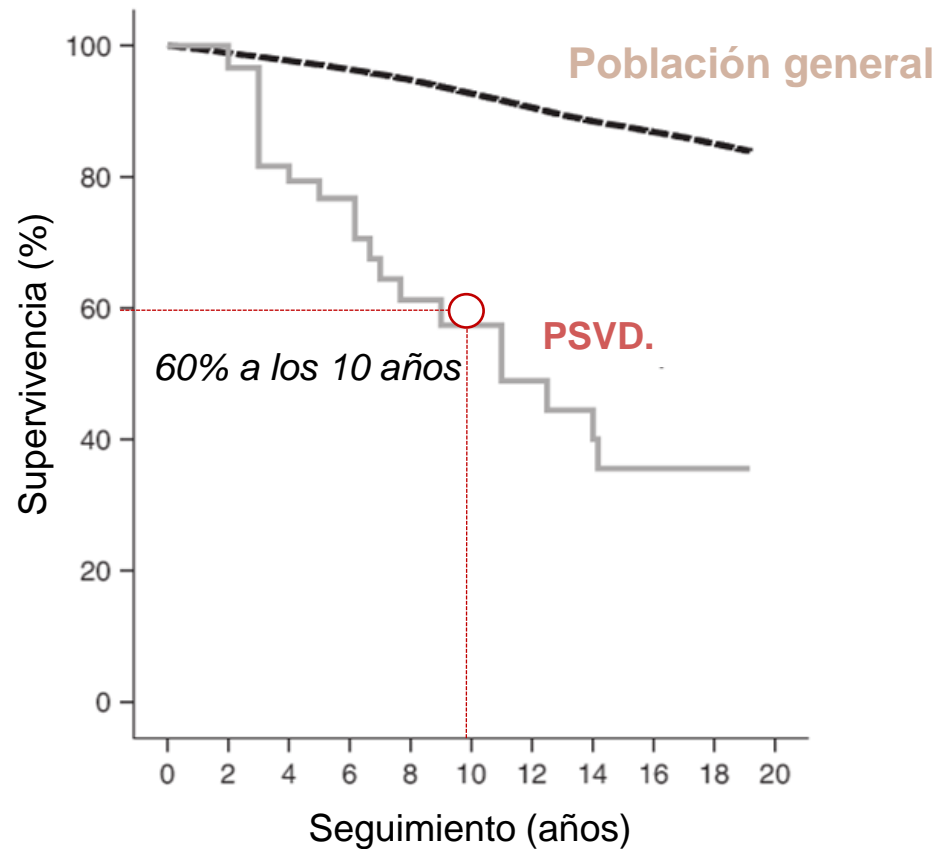


## Comorbilidades:

- Neoplasia hematológica/ sólida
- Trombofilia
- Inmunodeficiencia
- Enfermedad autoinmune sistémica
- Trasplante de órgano sólido



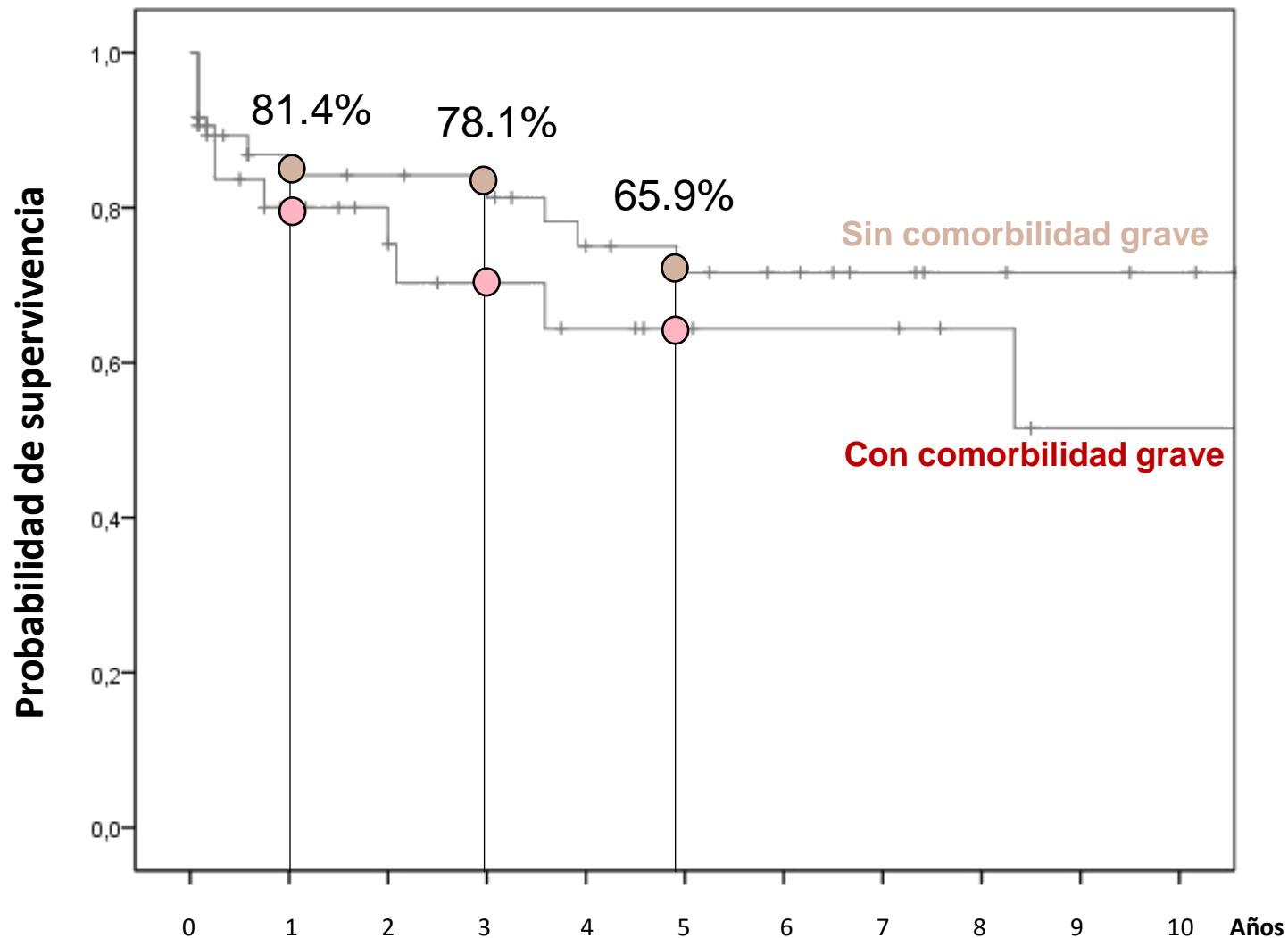
N=62 pacientes  
Seguimiento: 90 meses



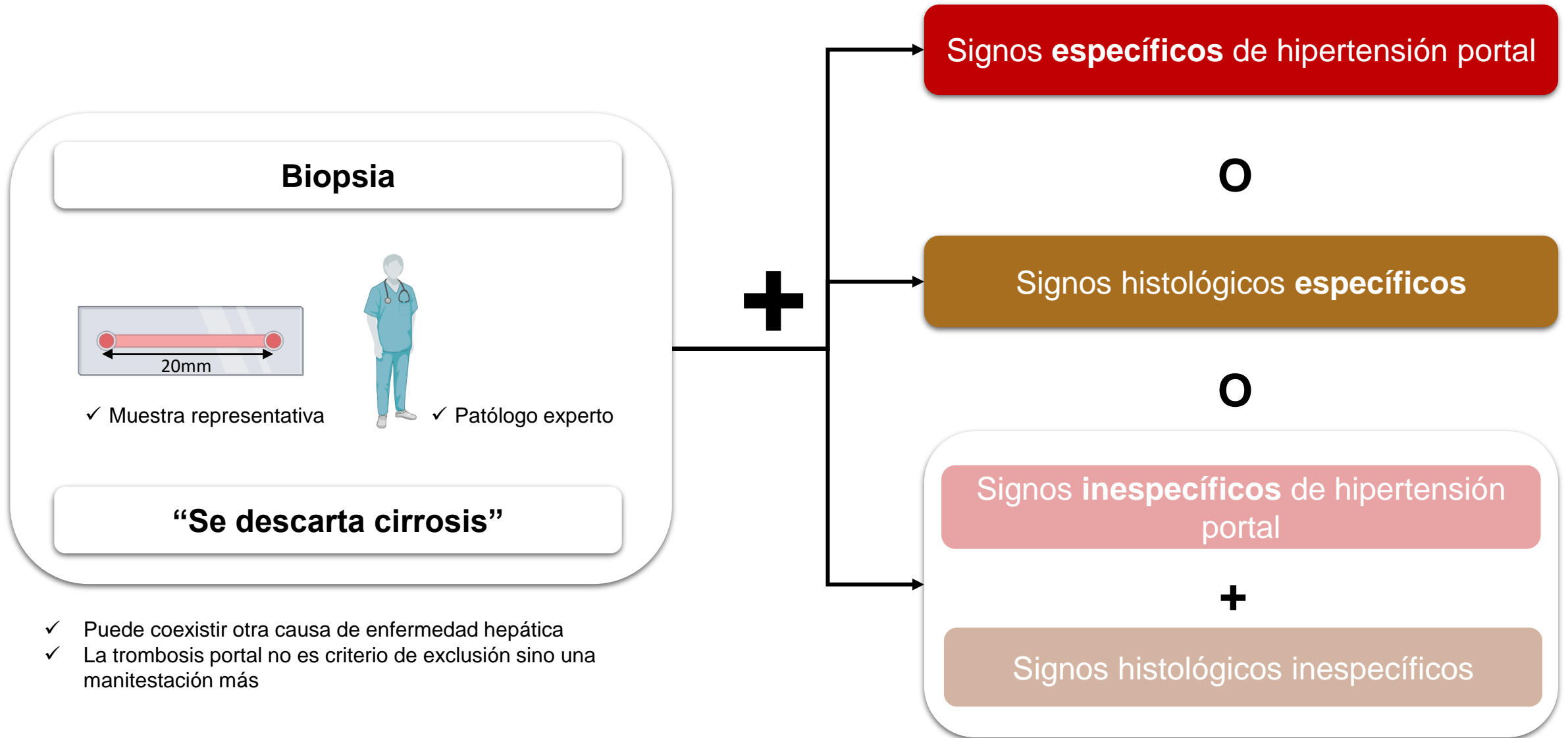
- × ↑ del riesgo de muerte respecto a la población general
- ✓ Rara causa de muerte hepática (~13%)
- × El 44% falleció por neoplasias no hepáticas

# Manejo de la enfermedad vascular portosinusoidal

N= 80 pacientes  
Europa  
PSVD + TOH

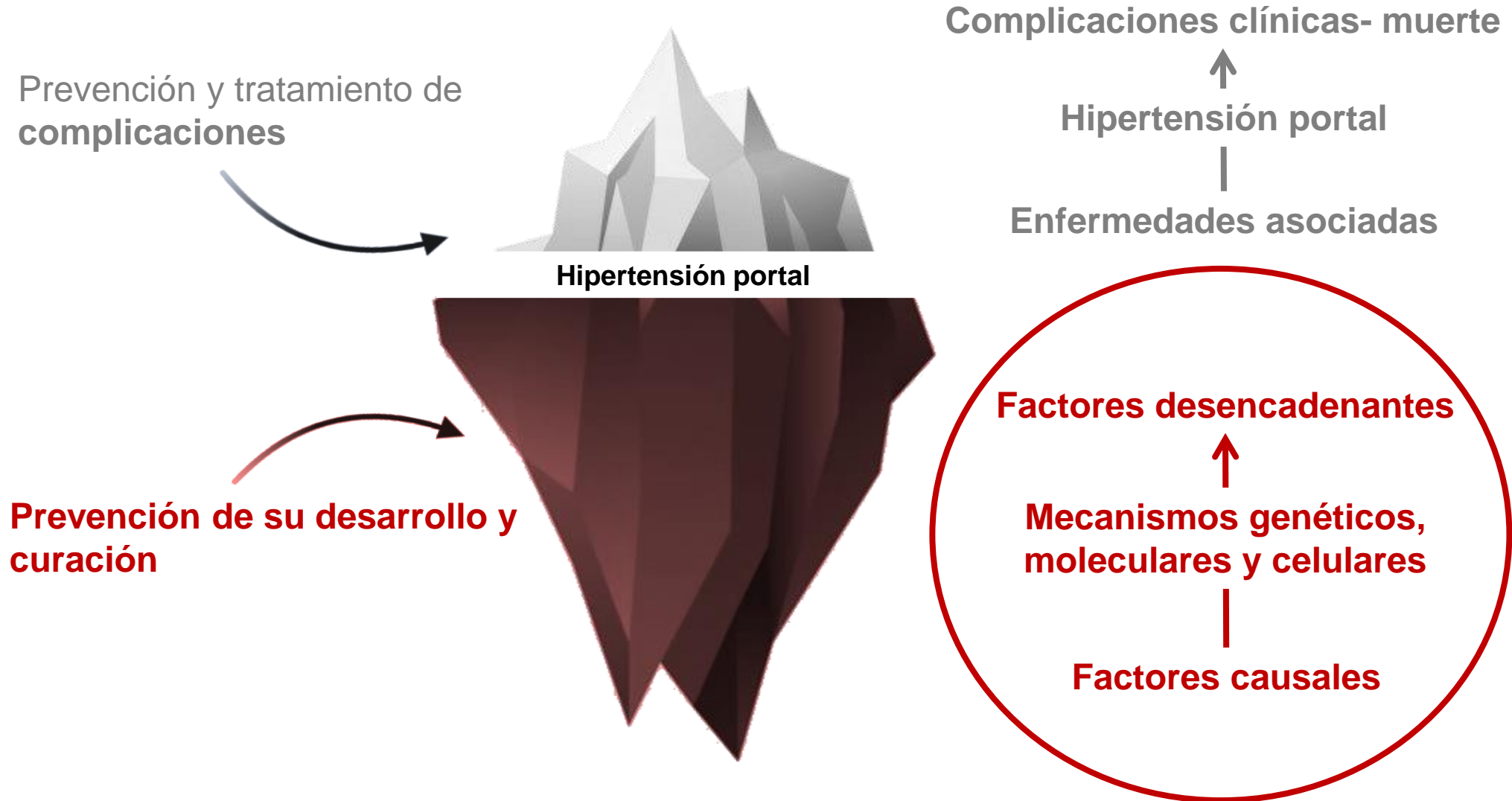


Comorbilidad	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Leve	48	32	30	28	23	21	19	16	14	12	11
Grave	32	19	16	12	9	7	6	6	4	3	3



- ✓ Puede coexistir otra causa de enfermedad hepática
- ✓ La trombosis portal no es criterio de exclusión sino una manifestación más





**HEPATOLOGÍA**

**Coordinador asistencial**  
**L. Téllez**

**Hemodinámica hepática**

L. Téllez  
A. Guerrero

**Hepatología clínica**

J. Martínez  
M.A. Rodríguez Gandía  
R. González Alonso  
R. Martín Mateos  
J.L. Lledó  
R. Sánchez Aldehuelo  
J. Graus  
**A. Albillos**

**Ecografía hepática**

D. Burgos  
C. Martín de Argila  
E. Garrido  
M. García

**Enfermería**

E. Frontino  
M. Torres  
**L. Oña**

**RADIOLOGÍA VASCULAR**

A. Olavarría  
R. Romera  
A. Palomera  
J. Cobos  
J. Sánchez  
J. Urbano  
**J. Blázquez**

**CIRUGÍA HEPÁTICA**

A. Buenadicha  
R. Peromingo  
P. López Hervás  
**J. Nuño**

**A. PATOLÓGICA**

**C. Perna**



*“Con un equipo entusiasmado puedes conseguir casi cualquier cosa”*



[luis.tellez@salud.madrid.org](mailto:luis.tellez@salud.madrid.org)



[@DigestivoHRyC](https://twitter.com/DigestivoHRyC) © 2023