



## REVISIÓN

### Hipertensión portal idiopática no cirrótica



### Idiopathic non-cirrhotic portal hypertension

Fanny Turon<sup>a</sup>, Gilberto Silva-Junior<sup>a</sup>, Virginia Hernandez-Gea<sup>a,b</sup> y Juan Carlos Garcia-Pagan<sup>a,b,\*</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Hepatología, Laboratorio de Hemodinámica Hepática, Hospital Clínic-IDIBAPS, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

<sup>b</sup> CIBERehd (Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas)

#### Introducción

La hipertensión portal idiopática no cirrótica (HPINC) es una causa rara de hipertensión portal (HTP) intrahepática de etiología incierta. Esta entidad ha recibido otros nombres como esclerosis hepatoportal, fibrosis portal no cirrótica, cirrosis septal incompleta, hiperplasia nodular regenerativa, transformación nodular parcial del hígado o venopatía portal obliterativa<sup>1-7</sup>. Aunque en el pasado se habían considerado estas entidades como diferentes enfermedades, actualmente se consideran una misma enfermedad en la que el amplio espectro histológico hallado en la biopsia hepática representaría diferentes estadios de la misma<sup>8</sup>. No obstante, no se puede descartar que dentro del mismo término se englobaran diferentes entidades nosológicas que tuvieran una manifestación fenotípica similar.

Para el diagnóstico de la HPINC se requiere la presencia de signos inequívocos de HTP con permeabilidad de las venas suprahepáticas y del eje esplenoportal en ausencia de cirrosis hepática y de otras causas conocidas de HTP<sup>9-11</sup>. Las alteraciones arquitecturales hepáticas abarcan un amplio espectro de lesiones que va desde cambios mínimos hasta alteraciones histológicas más relevantes, como la hiperplasia nodular regenerativa, pasando por una leve o moderada

fibrosis portal pero ninguna de estas alteraciones histológicas son patognomónicas. Típicamente los pacientes con HPINC tienen un curso más benigno que la HTP cirrótica y la función hepática suele estar conservada.

#### Epidemiología

La HPINC tiene una distribución mundial pero su prevalencia es variable. Se ha descrito una mayor prevalencia en países subdesarrollados afectando fundamentalmente a personas de un nivel socioeconómico bajo<sup>1,10-13</sup>. Es particularmente frecuente en Asia: en India, la HPINC constituye el 7,9-48% de los pacientes con HTP<sup>8,14,15</sup> y en Japón es responsable del 30%<sup>9,16</sup>. No existe una clara predominancia en cuanto al sexo y edad, sin embargo, pueden observarse discretas diferencias entre estudios de diferentes países<sup>9,17,18</sup>. Aunque no está claramente establecido, las diferencias en el nivel socioeconómico, las condiciones de vida, exposición a diferentes patógenos o la etnia podrían jugar un papel. En Japón, la incidencia de HPINC ha disminuido en las últimas décadas, probablemente debido a una mejora en la higiene y en los estándares de vida<sup>18</sup>.

#### Etiopatogenia

La etiología de la HPINC es desconocida. Se han postulado diferentes mecanismos en la etiopatogenia de esta entidad, pero hasta el momento ninguno de ellos ha sido demostrado.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [jcgarcia@clinic.ub.es](mailto:jcgarcia@clinic.ub.es) (J.C. Garcia-Pagan).

- Infecciones crónicas o recurrentes. Las infecciones repetidas del tracto digestivo con émbolos sépticos y la sepsis umbilical han sido propuestas como una de las causas de HPINC, ya que ocasionarían pyleflebitis y consecuentemente daño endotelial, microtrombosis, esclerosis y obstrucción de las ramas portales de pequeño y mediano tamaño<sup>19</sup>.
- Tóxicos y drogas. La exposición a algunos tóxicos y drogas se ha relacionado con la inducción de fibrosis en el espacio de Disse y desarrollo de HPINC7. Entre los tóxicos asociados a HPINC se encuentra la azatioprina y otros citotóxicos<sup>20,21</sup>.
- Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Se ha relacionado la infección por VIH en la patogenia de la HPINC, fundamentalmente aquellos pacientes que habían recibido tratamiento con terapia antiviral (en especial larga exposición a didanosina y/o estavudina)<sup>22</sup> o por efecto directo del VIH<sup>23-27</sup>. La discontinuación del tratamiento con didanosina se ha relacionado, en algunos estudios, con una reducción de la progresión de la HPINC<sup>28,29</sup>.
- Predisposición genética. Hasta la fecha no se ha identificado una base genética de la enfermedad. Sin embargo, se ha visto agregación familiar<sup>30</sup> y una mayor prevalencia de HLA-DR3 en pacientes indios<sup>31</sup>.
- Alteraciones inmunológicas. Se ha descrito una mayor prevalencia de trastornos de la respuesta inmune y disminución en la respuesta inmune celular en pacientes con HPINC<sup>32,33</sup>. En la mayoría de series de pacientes con HPINC se constata una asociación más frecuente de lo esperado con enfermedades autoinmunes (enfermedades del tejido conectivo, tiroiditis)<sup>34-36</sup> y se ha descrito la presencia de anticuerpos anti-DNA hasta en un 65% de pacientes japoneses con HPINC. Estudios recientes han descrito la presencia de HPINC en pacientes con deficiencias inmunes primarias severas<sup>37</sup>.
- Hipercoagulabilidad. Varios estudios muestran una mayor prevalencia de alteraciones protrombóticas en pacientes con HPINC. Estas se hallaron hasta en un 50% de pacientes en un estudio europeo incluyendo 28 pacientes, de los cuales 13 desarrollaron trombosis portal durante el seguimiento<sup>10</sup>. En cambio, otro estudio más reciente<sup>38</sup> objetivó alteraciones protrombóticas en tan solo un 7% de pacientes. Por ello, el papel de estas alteraciones requiere más estudios.

Miscelánea. Otros estudios han descrito el papel de endotelina-1, óxido nítrico y factor de crecimiento del tejido conectivo en el desarrollo de HPINC<sup>39-43</sup>.

## Presentación

La HPINC se caracteriza por la presencia de complicaciones derivadas de la HTP. Habitualmente, la función hepática está conservada<sup>10,11,44</sup>. Las varices gastroesofágicas están presentes en un 85-95% de los pacientes en el momento del diagnóstico de la enfermedad<sup>45</sup>. La gastropatía de la HTP está presente en menor frecuencia que en los pacientes con cirrosis hepática, sin embargo, las varices rectales son más comunes que en la cirrosis<sup>45,46</sup>. Es característico hallar una gran esplenomegalia<sup>10,11</sup>.

La hemorragia digestiva por HTP es la manifestación clínica más frecuente pero tiene mejor pronóstico que en la cirrosis hepática<sup>8,10,11,47,48</sup>. La causa principal son las varices esofágicas<sup>13</sup>. Se ha descrito la presencia de ascitis en aproximadamente el 50% de los pacientes con HPINC<sup>10</sup> y su presencia se ha relacionado con un peor pronóstico<sup>49</sup>. Suele ocurrir de forma transitoria, igual que el empeoramiento de las pruebas de función hepática, en contexto de un episodio de hemorragia digestiva, cirugía o infección<sup>8,10,11</sup>.

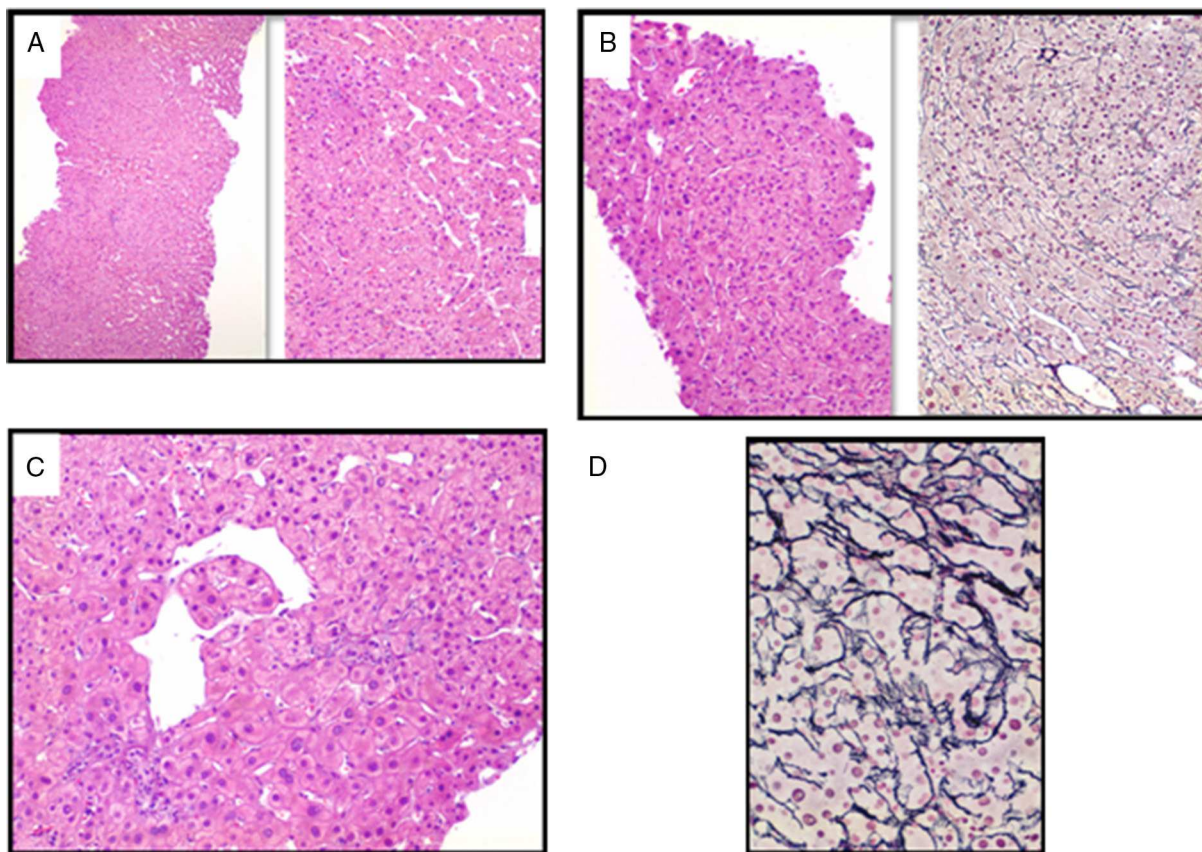
La encefalopatía hepática es una complicación rara, pero que en ocasiones puede ser grave<sup>50-52</sup>. Dos estudios prospectivos han descrito una prevalencia de síndrome hepatopulmonar del 10%<sup>53,54</sup>. No hay una relación evidente entre la HPINC y el desarrollo de hepatocarcinoma<sup>55-58</sup>. Hasta en un 45% de los casos puede evidenciarse anemia, leucopenia y trombocitopenia como manifestación del hiperesplenismo<sup>11</sup>. La trombosis de la vena porta tiene una incidencia superior a la observada en los pacientes con cirrosis hepática, siendo de aproximadamente 15% en un año<sup>10,22,49,59</sup> y llegando al 75% en pacientes con HPINC asociada al VIH<sup>22,59,60</sup>. En una cohorte de 69 pacientes con HPINC, la infección por VIH y la hemorragia variceal como manifestación al diagnóstico de la enfermedad fueron los 2 únicos factores independientes asociados al desarrollo de trombosis portal durante el seguimiento<sup>38</sup>.

## Diagnóstico

Frecuentemente, los pacientes con HPINC son diagnosticados erróneamente de cirrosis hepática. En un estudio patológico de hígados explantados se halló que de aquellos que tenían diagnóstico histológico compatible con HTINC, cerca del 80% llegaron al trasplante con el diagnóstico previo de cirrosis hepática criptogénica<sup>52</sup>. Ello probablemente refleja el hecho que en la actualidad no hay ninguna prueba que permita el diagnóstico definitivo de HPINC y este es un diagnóstico de exclusión. Sin embargo, existen datos que nos pueden hacer sospechar que estamos ante un caso de HPINC.

Las alteraciones histológicas son variables y aunque pueden ser sugestivas de HPINC no son patognomónicas. Son hallazgos comunes la esclerosis portal, con engrosamiento de la capa íntima e hipertrofia de la muscular, que ocasionan un estrechamiento y la obliteración de la luz de las vénulas portales, la dilatación sinusoidal, la presencia de vasos portales aberrantes, fibrosis perisinusoidal, microtrombosis o la presencia de hiperplasia nodular regenerativa<sup>10,44,61,62</sup> (fig. 1). Sin embargo, la biopsia hepática es fundamental para descartar cirrosis y otras causas de HTP.

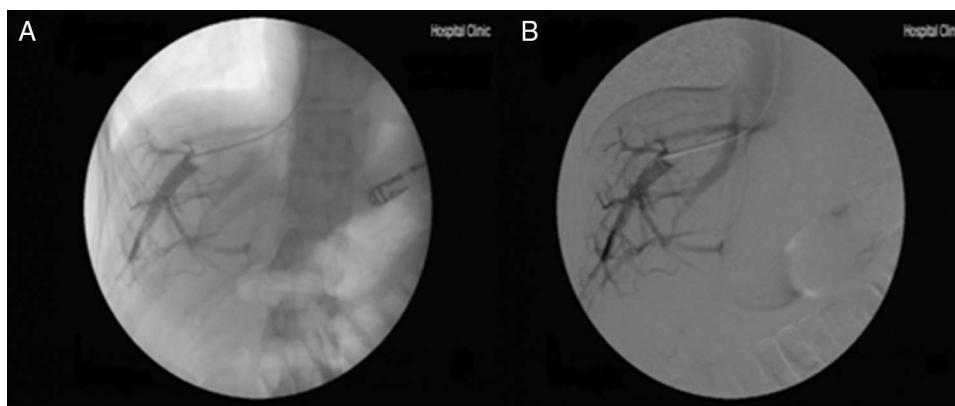
Las exploraciones de imagen pueden mostrar un hígado de tamaño normal y ecoestructura homogénea<sup>61</sup>. Sin embargo, más frecuentemente las alteraciones ecográficas sugieren una enfermedad hepática crónica: superficie hepática nodular, engrosamiento de las paredes de la vena porta > 3 mm (principalmente en las ramas intrahepáticas) y aflamamiento repentino de segunda división de las radículas intrahepáticas de la vena porta<sup>5,11,63</sup>. Como ya hemos mencionado, con mucha frecuencia el bazo es de gran tamaño y si se realiza una RNM pueden visualizarse los nódulos de Gamma Gandy (núcleos sideróticos que se encuentran frecuentemente en el bazo congestivo)<sup>61</sup>. Otro hallazgo



**Figura 1** Alteraciones histológicas en la hipertensión portal idiopática no cirrótica. (A) Dilatación sinusoidal. (B) Hiperplasia nodular regenerativa. (C) Vasos aberrantes paraportales. (D) Fibrosis perisinusoidal. *Fotos cedidas por la Dra. Alba Díaz.*

frecuente en las pruebas de imagen es la existencia de colaterales portosistémicas. El estudio ecográfico y el TAC o RNM son indispensables para evaluar el eje esplenoportal y las venas suprahepáticas, que por definición deben ser permeables para el diagnóstico de esta entidad. Sin embargo, no es infrecuente que estos pacientes desarrollen a lo largo de su historia natural trombosis del eje esplenoportal, pudiendo ser erróneamente diagnosticados de trombosis portal primaria si son estudiados por primera vez en el momento en el que la trombosis ya esté presente.

La práctica de un estudio hemodinámico hepático y/o la elastografía hepática pueden dar datos muy útiles de sospecha de HPINC. Así, los pacientes con HPINC presentan una alta incidencia de comunicantes vena-vena en el cateterismo de venas suprahepáticas (que en muchas ocasiones dificultan lograr una correcta oclusión de la vena suprahepática) (fig. 2) e, incluso si se logra una adecuada oclusión, el gradiente de presión venosa hepática es habitualmente normal o está sólo discretamente elevado, muy por debajo de lo esperado en un paciente con cirrosis hepática y signos



**Figura 2** Hemodinámica hepática en paciente con diagnóstico de hipertensión portal idiopática no cirrótica. (A) Presencia de colaterales vena-vena intrahepáticas. (B) Venografía en modo de sustracción evidenciando las colaterales.



semejantes de HTP, infraestimando la verdadera presión portal que presentan<sup>10,22,64,65</sup>. Ello se debe fundamentalmente al aumento de la resistencia intrahepática a nivel presinusoidal<sup>66,67</sup>. De forma semejante, los pacientes con HPINC presentan valores usualmente elevados en la elastografía hepática de transición (Fibroscan®) pero claramente inferiores a los valores descritos en pacientes con cirrosis hepática<sup>22,68</sup>. Raramente los pacientes con HPINC presentan valores superiores a 12 kPa<sup>22,65</sup>. Ante un paciente con signos claros de HTP, estos hallazgos en el GPVH y en el Fibroskan nos deberían hacer sospechar la presencia de una HPINC. Un estudio reciente utilizando acoustic radiation force impulse (ARFI); una técnica ecográfica que también mide la rigidez hepática de forma no invasiva sugiere que el hallazgo de una razón rigidez del bazo/hígado  $\geq 1,71$ , tendría una gran capacidad diagnóstica para diferenciar los pacientes con HPINC de los pacientes con cirrosis hepática y hepatitis crónica<sup>69</sup>. Se están evaluando otros métodos no invasivos para ayudar a establecer el diagnóstico de HPINC. Datos preliminares sugieren que los pacientes con HPINC presentan un perfil metabólico sérico diferencial (que incluye entre 3 y 5 metabolitos) cuya determinación podría permitir el diagnóstico específico positivo de esta entidad<sup>70</sup>. También se ha sugerido que el estudio del patrón de perfusión hepática mediante ultrasonografía con contraste<sup>71</sup> o el hallazgo de niveles séricos de vitamina B12  $\leq 250$  pg/ml<sup>72</sup> podrían permitir la diferenciación entre HPINC y cirrosis hepática criptogénica. No existen estudios en la actualidad que hayan validado estos hallazgos en muestra amplias de pacientes.

En resumen, el diagnóstico de HPINC se basa en la presencia de signos inequívocos de HTP (varices gastroesofágicas, esplenomegalia, ascitis, colaterales), la exclusión de cirrosis hepática mediante biopsia hepática o de otras enfermedades que ocasionen HTP y además, la evidencia de permeabilidad de las venas suprahepáticas y del eje esplenoportal. En ocasiones, nos encontraremos con pacientes en los que tenemos una alta sospecha de se traten de HPINC, pero que no cumplen todos estos criterios (por ejemplo presencia de trombosis portal en el momento del diagnóstico) y, hasta el descubrimiento de una prueba diagnóstica específica de esta entidad, deberemos de catalogarlos como de «posible» HPINC.

## Tratamiento

No existen guías clínicas de manejo de esta enfermedad ni un tratamiento específico de la misma. Por lo tanto, se aplican las mismas medidas terapéuticas y preventivas que en pacientes con cirrosis hepática e HTP, que parecen tener la misma aplicabilidad y efectividad que en estos<sup>73</sup>.

## Hemorragia aguda

Existen escasos estudios que evalúen de forma específica el manejo de la hemorragia aguda en estos pacientes<sup>74-76</sup>. Por lo tanto, el tratamiento del episodio agudo de la hemorragia no difiere del manejo en un paciente con cirrosis hepática<sup>77</sup>. La terapia combinada con drogas vasoactivas y el uso de la profilaxis antibiótica en pacientes con HPINC son temas de controversia ya que el comportamiento hemodinámico y la función hepática de estos pacientes son diferentes de

los pacientes con cirrosis. No obstante, no existen datos que contraindiquen el uso de estos tratamientos en pacientes con HPINC, por lo que se recomienda la aplicación de los mismos. La terapia endoscópica se ha mostrado efectiva en el control de la hemorragia aguda variceal en 95% de los pacientes con HPINC<sup>78</sup>. El transjugular intrahepatic porto-systemic shunt (TIPS) o el shunt portosistémico quirúrgico son alternativas para aquellos pacientes en los que falla el tratamiento médico y endoscópico. Bissonnette et al. reportaron recientemente una muy buena supervivencia en pacientes con HPINC y hemorragia variceal no controlada, que fueron tratados con la colocación de TIPS<sup>79</sup>. La encefalopatía pos-TIPS puede aparecer y usualmente es de fácil control aunque ocasionalmente requiere reducir el calibre del TIPS<sup>79</sup>. En referencia a la profilaxis primaria y secundaria de la hemorragia variceal, actualmente se recomienda seguir las mismas guías clínicas que se aplican en los pacientes cirróticos.

## Tratamiento anticoagulante

Debe de considerarse el uso de anticoagulación en pacientes con HPINC que tengan una condición protrombótica asociada o en aquellos que han desarrollado trombosis del eje portal<sup>7</sup>. No obstante, no existen estudios que hayan demostrado la efectividad de esta actitud y por ello la indicación o no del tratamiento anticoagulante deberá de individualizarse.

## Trasplante hepático

Hay varios casos publicados de trasplante hepático en pacientes con HPINC<sup>10,44,52,80-83</sup>. 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. El pronóstico posttrasplante a largo plazo es bueno y probablemente sin recurrencia de la enfermedad<sup>52,81,82</sup>. Si bien, como hemos indicado, la experiencia no es amplia.

## Soporte financiero

Financiado en parte por el Ministerio de Educación y Ciencia (SAF-2013-44723-R). CIBERehd está financiado por el Instituto de Salud Carlos III. Gilberto Silva-Junior es becario de la fundación CAPES, Ministerio de la Educación de Brasil, Brasilia-DF 70040-020, Brasil (Número del proceso BEX 5960/13-4).

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Referencias

1. Mikkelsen WP, Edmondson HA, Peters RL, Redeker AG, Reynolds TB. Extra- and intrahepatic portal hypertension without cirrhosis (hepatoportal sclerosis). *Ann Surg.* 1965;162:602-20.
2. Sherlock S, Feldman CA, Moran B, Scheuer PJ. Partial nodular transformation of the liver with portal hypertension. *Am J Med.* 1966;40:195-203.

3. Sama SK, Bhargava S, Nath NG, Talwar JR, Nayak NC, Tandon BN, et al. Noncirrhotic portal fibrosis. *Am J Med.* 1971;51:160–9.
4. Wanless IR, Mawdsley C, Adams R. On the pathogenesis of focal nodular hyperplasia of the liver. *Hepatology.* 1985;5:1194–200. S0270913985001525 [pii].
5. Wanless IR. Micronodular transformation (nodular regenerative hyperplasia) of the liver: A report of 64 cases among 2,500 autopsies and a new classification of benign hepatocellular nodules. *Hepatology.* 1990;11:787–97.
6. Sciot R, Staessen D, van Damme B, van Steenberghe W, Fevery J, de Groote J, et al. Incomplete septal cirrhosis: Histopathological aspects. *Histopathology.* 1988;13:593–603.
7. Schouten JN, Garcia-Pagan JC, Valla DC, Janssen HL. Idiopathic noncirrhotic portal hypertension. *Hepatology.* 2011;54:1071–81.
8. 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.
9. Okudaira M, Ohbu M, Okuda K. Idiopathic portal hypertension and its pathology. *Semin Liver Dis.* 2002;22:59–72.
10. Hillaire S, Bonte E, Denninger M-H, Casadevall N, Cadranet J-F, Lebrec D, et al. Idiopathic non-cirrhotic intrahepatic portal hypertension in the West: A re-evaluation in 28 patients. *Gut.* 2002;51:275–80.
11. 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.
12. Vakili C, Farahvash MJ, Bynum TE. Endemic idiopathic portal hypertension: Report on 32 patients with non-cirrhotic portal fibrosis. *World J Surg.* 1992;16:118–24, discussion 124–5.
13. Sarin SK, Kumar A, Chawla YK, Baijal SS, Dhiman RK, Jafri W, et al. Noncirrhotic portal fibrosis/idiopathic portal hypertension: APASL recommendations for diagnosis and treatment. *Hepatol Int.* 2007;1:398–413.
14. Boyer JL, Sen Gupta KP, Biswas SK, Pal NC, Basu Mallick KC, Iber FL, et al. Idiopathic portal hypertension. Comparison with the portal hypertension of cirrhosis and extrahepatic portal vein obstruction. *Ann Intern Med.* 1967;66:41–68.
15. Datta DV. Non-cirrhotic portal fibrosis ('idiopathic' portal hypertension in India). *J Assoc Physicians India.* 1976;24:511–27.
16. Okuda K, Nakashima T, Okudaira M, Kage M, Aida Y, Omata M, et al. Liver pathology of idiopathic portal hypertension. Comparison with non-cirrhotic portal fibrosis of India. The Japan idiopathic portal hypertension study. *Liver.* 1982;2:176–92.
17. Sarin SK, Kapoor D. Non-cirrhotic portal fibrosis: Current concepts and management. *J Gastroenterol Hepatol.* 2002;17:526–34.
18. Okuda K. Non-cirrhotic portal hypertension versus idiopathic portal hypertension. *J Gastroenterol Hepatol.* 2002;17 Suppl 3:S204–13.
19. Sarin SK, Aggarwal SR. Idiopathic portal hypertension. *Digestion.* 1998;59:420–3.
20. Nataf C, Feldmann G, Lebrec D, Degott C, Descamps JM, Rueff B, et al. Idiopathic portal hypertension (perisinusoidal fibrosis) after renal transplantation. *Gut.* 1979;20:531–7.
21. Barnard JA, Marshall GS, Neblett WW, Gray G, Ghishan FK. Noncirrhotic portal fibrosis after Wilms' tumor therapy. *Gastroenterology.* 1986;90:1054–6.
22. Chang P-E, Miquel R, Blanco J-L, Laguno M, Bruguera M, Abraldes J-G, et al. Idiopathic portal hypertension in patients with HIV infection treated with highly active antiretroviral therapy. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:1707–14.
23. Schiano TD, Kotler DP, Ferran E, Fiel MI. Hepatoportal sclerosis as a cause of noncirrhotic portal hypertension in patients with HIV. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:2536–40.
24. Maida I, Garcia-Gasco P, Sotgiu G, Rios MJ, Vispo ME, Martin-Carbonero L, et al. Antiretroviral-associated portal hypertension: A new clinical condition? Prevalence, predictors and outcome. *Antivir Ther.* 2008;13:103–7.
25. Saifee S, Joelson D, Braude J, Shrestha R, Johnson M, Sellers M, et al. Noncirrhotic portal hypertension in patients with human immunodeficiency virus-1 infection. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6:1167–9.
26. Mallet VO, Varthaman A, Lasne D, Viard J-P, Gouya H, Borgel D, et al. Acquired protein S deficiency leads to obliterative portal venopathy and to compensatory nodular regenerative hyperplasia in HIV-infected patients. *AIDS.* 2009;23:1511–8.
27. Kovari H, Ledergerber B, Peter U, Flepp M, Jost J, Schmid P, et al. Association of noncirrhotic portal hypertension in HIV-infected persons and antiretroviral therapy with didanosine: A nested case-control study. *Clin Infect Dis.* 2009;49:626–35.
28. Cachay ER, Peterson MR, Goicoechea M, Mathews WC. Didanosine Exposure and Noncirrhotic portal hypertension in a HIV clinic in North America: A follow-up study. *Br J Med Med Res.* 2011;1:346–55.
29. Vispo E, Morello J, Rodriguez-Novoa S, Soriano V. Noncirrhotic portal hypertension in HIV infection. *Curr Opin Infect Dis.* 2011;24:12–8.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. Inagaki H, Nonami T, Kawagoe T, Miwa T, Hosono J, Kurokawa T, et al. Idiopathic portal hypertension associated with systemic lupus erythematosus. *J Gastroenterol.* 2000;35:235–9.
36. Tsuneyama K, Harada K, Katayanagi K, Watanabe K, Kurumaya H, Minato H, et al. Overlap of idiopathic portal hypertension and scleroderma: Report of two autopsy cases and a review of literature. *J Gastroenterol Hepatol.* 2002;17:217–23.
37. Pulvirenti F, Pentassuglio I, Milito C, Valente M, de Santis A, Conti V, et al. Idiopathic non cirrhotic portal hypertension and spleno-portal axis abnormalities in patients with severe primary antibody deficiencies. *J Immunol Res.* 2014;2014:672458.
38. Siramolpiwat S, Seijo S, Miquel R, Berzigotti A, Garcia-Criado A, Darnell A, et al. Idiopathic portal hypertension: Natural history and long-term outcome. *Hepatology.* 2014;59:2276–85.
39. Kamath PS, Tyce GM, Miller VM, Edwards BS, Rorie DK. Endothelin-1 modulates intrahepatic resistance in a rat model of noncirrhotic portal hypertension. *Hepatology.* 1999;30:401–7.
40. Kamath P, Carpenter HA, Lloyd RV, McKusick MA, Steers JL, Nagorney DM, et al. Hepatic localization of endothelin-1 in patients with idiopathic portal hypertension and cirrhosis of the liver. *Liver Transpl.* 2000;6:596–602.
41. Yamaguchi E, Yamanoi A, Ono T, Nagasue N. Experimental investigation of the role of endothelin-1 in idiopathic portal hypertension. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007;22:1134–40.

42. Sato Y, Sawada S, Kozaka K, Harada K, Sasaki M, Matsui O, et al. Significance of enhanced expression of nitric oxide synthases in splenic sinus lining cells in altered portal hemodynamics of idiopathic portal hypertension. *Dig Dis Sci.* 2007;52:1987-94.
43. Morikawa H, Tamori A, Nishiguchi S, Enomoto M, Habu D, Kawada N, et al. Expression of connective tissue growth factor in the human liver with idiopathic portal hypertension. *Mol Med.* 2007;13:240-5. Morikawa.
44. Schouten JNL, Nevens F, Hansen B, Laleman W, van den Born M, Komuta M, et al. Idiopathic noncirrhotic portal hypertension is associated with poor survival: Results of a long-term cohort study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35:1424-33.
45. 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.
46. Chawla Y, Dilawari JB. Anorectal varices-their frequency in cirrhotic and non-cirrhotic portal hypertension. *Gut.* 1991;32:309-11.
47. Okuda K, Kono K, Ohnishi K, Kimura K, Omata M, Koen H, et al. Clinical study of eighty-six cases of idiopathic portal hypertension and comparison with cirrhosis with splenomegaly. *Gastroenterology.* 1984;86:600-10.
48. Nevens F, Staessen D, Scirot R, van Damme B, Desmet V, Fevery J, et al. Clinical aspects of incomplete septal cirrhosis in comparison with macronodular cirrhosis. *Gastroenterology.* 1994;106:459-63.
49. 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.
50. McDonald JA, Painter DM, Gallagher ND, McCaughan GW. Nodular regenerative hyperplasia mimicking cirrhosis of the liver. *Gut.* 1990;31:725-7.
51. Radomski JS, Chojnacki KA, Moritz MJ, Rubin R, Armenti VT, Wilson GA, et al. Results of liver transplantation for nodular regenerative hyperplasia. *Am Surg.* 2000;66:1067-70.
52. Krasinkas AM, Eghtesad B, Kamath PS, Demetris AJ, Abraham SC. Liver transplantation for severe intrahepatic noncirrhotic portal hypertension. *Liver Transpl.* 2005;11:627-34, discussion 610-1.
53. De BK, Sen S, Sanyal R. Hepatopulmonary syndrome in noncirrhotic portal hypertension. *Ann Intern Med.* 2000;132:924.
54. Kaymakoglu S, Kahraman T, Kudat H, Demir K, Cakaloglu Y, Adalet I, et al. Hepatopulmonary syndrome in noncirrhotic portal hypertensive patients. *Dig Dis Sci.* 2003;48:556-60.
55. Stromeyer FW, Ishak KG. Nodular transformation (nodular regenerative hyperplasia) of the liver. A clinicopathologic study of 30 cases. *Hum Pathol.* 1981;12:60-71.
56. Colina F, Alberti N, Solis JA, Martinez-Tello FJ. Diffuse nodular regenerative hyperplasia of the liver (DNRH). A clinicopathologic study of 24 cases. *Liver.* 1989;9:253-65.
57. Nzeako UC, Goodman ZD, Ishak KG. Hepatocellular carcinoma in cirrhotic and noncirrhotic livers. A clinico-histopathologic study of 804 North American patients. *Am J Clin Pathol.* 1996;105:65-75.
58. Nzeako UC, Goodman ZD, Ishak KG. Hepatocellular carcinoma and nodular regenerative hyperplasia: Possible pathogenetic relationship. *Am J Gastroenterol.* 1996;91:879-84.
59. Zocco MA, di Stasio E, de Cristofaro R, Novi M, Ainora ME, Ponzi F, et al. Thrombotic risk factors in patients with liver cirrhosis: Correlation with MELD scoring system and portal vein thrombosis development. *J Hepatol.* 2009;51:682-9.
60. Amitrano L, Brancaccio V, Guardascione MA, Margaglione M, Sacco M, Martino R, et al. Portal vein thrombosis after variceal endoscopic sclerotherapy in cirrhotic patients: Role of genetic thrombophilia. *Endoscopy.* 2002;34:535-8.
61. Chawla Y, Dhiman RK. Intrahepatic portal venopathy and related disorders of the liver. *Semin Liver Dis.* 2008;28:270-81.
62. Verheij J, Schouten JNL, Komuta M, Nevens F, Hansen BE, Janssen HLA, et al. Histological features in western patients with idiopathic non-cirrhotic portal hypertension. *Histopathology.* 2013;62:1083-91.
63. Ibarrola C, Colina F. Clinicopathological features of nine cases of non-cirrhotic portal hypertension: Current definitions and criteria are inadequate. *Histopathology.* 2003;42:251-64.
64. Garcia-Tsao G, Groszmann RJ, Fisher RL, Conn HO, Atterbury CE, Glickman M. Portal pressure, presence of gastroesophageal varices and variceal bleeding. *Hepatology.* 1985;5:419-24.
65. Seijo S, Reverter E, Miquel R, Berzigotti A, Abraldes JG, Bosch J, et al. Role of hepatic vein catheterisation and transient elastography in the diagnosis of idiopathic portal hypertension. *Dig Liver Dis.* 2012;44:855-60.
66. 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.
67. 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.
68. Vizzutti F, Arena U, Romanelli RG, Rega L, Foschi M, Colagrande S, et al. Liver stiffness measurement predicts severe portal hypertension in patients with HCV-related cirrhosis. *Hepatology.* 2007;45:1290-7.
69. Furuichi Y, Moriyasu F, Taira J, Sugimoto K, Sano T, Ichimura S, et al. Noninvasive diagnostic method for idiopathic portal hypertension based on measurements of liver and spleen stiffness by ARFI elastography. *J Gastroenterol.* 2013;48:1061-8.
70. Seijo S, Lozano JJ, Alonso C, Reverter E, Miquel R, Abraldes JG, et al. Metabolomics discloses potential biomarkers for the noninvasive diagnosis of idiopathic portal hypertension. *Am J Gastroenterol.* 2013;108:926-32.
71. Maruyama H, Ishibashi H, Takahashi M, Imazeki F, Yokosuka O. Effect of signal intensity from the accumulated microbubbles in the liver for differentiation of idiopathic portal hypertension from liver cirrhosis 1. *Radiology.* 2009;252:587-94.
72. Goel A, Ramakrishna B, Muliyl J, Madhu K, Sajith KG, Zachariah U, et al. Use of serum vitamin B12 level as a marker to differentiate idiopathic noncirrhotic intrahepatic portal hypertension from cryptogenic cirrhosis. *Dig Dis Sci.* 2013;58:179-87.
73. Siramolpiwat S, Seijo S, Miquel R, Berzigotti A, Garcia-Criado A, Darnell A, et al. Idiopathic portal hypertension: Natural history and long-term outcome. *Hepatology.* 2013. <http://dx.doi.org/10.1002/hep.26904>.
74. Kiire CF. Controlled trial of propranolol to prevent recurrent variceal bleeding in patients with non-cirrhotic portal fibrosis. *BMJ.* 1989;298:1363-5.
75. Kochhar R, Goenka MK, Mehta SK. Outcome of injection sclerotherapy using absolute alcohol in patients with cirrhosis, non-cirrhotic portal fibrosis, and extrahepatic portal venous obstruction. 1991;37:[http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5107\(91\)70780-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5107(91)70780-3)
76. Sarin SK, Govil A, Jain AK, Guptan RC, Issar SK, Jain M, et al. Prospective randomized trial of endoscopic sclerotherapy versus variceal band ligation for esophageal varices: Influence on gastropathy, gastric varices and variceal recurrence. *J Hepatol.* 1997;26:826-32.
77. 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.
78. Chawla YK, Dilawari JB, Dhiman RK, Goenka MK, Bhasin DK, Kochhar R, et al. Sclerotherapy in noncirrhotic portal fibrosis. *Dig Dis Sci.* 1997;42:1449-53.

79. Bissonnette J, Garcia-Pagan J-C, Albillos A, Ferreira C, Turon F, Tellez L, et al. Assessment of the transjugular porto-systemic shunt (TIPSS) in the management of complications of noncirrhotic portal hypertension. *J Hepatol.* 2015;62 Suppl 2:S228.
80. Bernard PH, le Bail B, Cransac M, Barcina MG, Carles J, Balabaud C, et al. Progression from idiopathic portal hypertension to incomplete septal cirrhosis with liver failure requiring liver transplantation. *J Hepatol.* 1995;22:495–9.
81. Loinaz C, Colina F, Musella M, Lopez-Rios F, Gomez R, Jimenez C, et al. Orthotopic liver transplantation in 4 patients with portal hypertension and non-cirrhotic nodular liver. *Hepatogastroenterology* 45:1787–94.
82. Dumortier J, Bizollon T, Scoazec JY, Chevallier M, Bancel B, Berger F, et al. Orthotopic liver transplantation for idiopathic portal hypertension: Indications and outcome. *Scand J Gastroenterol.* 2001;36:417–22.
83. 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.