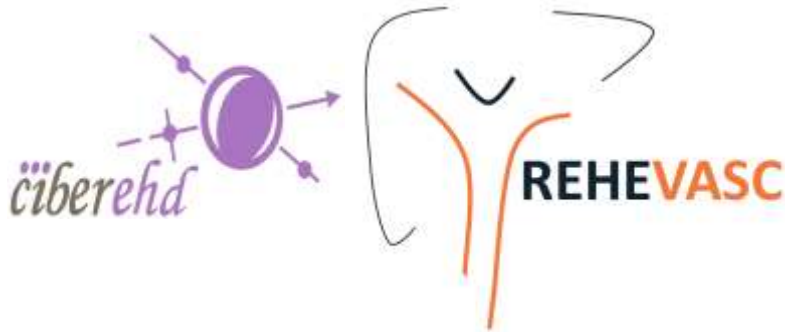


# Trombosis portal idiopática y asociada a la cirrosis: manejo clínico

Juan Carlos Garcia-Pagán

Barcelona Hepatic Hemodynamic Lab. Liver Unit.

Hospital Clinic



**XXII JORNADAS DE AVANCES EN HEPATOLOGÍA.**

Málaga 18-19 de Mayo de 2023

Aula Magna, Facultad de Medicina

Trombosis portal no-cirrótica o asociada a cirrosis

¿Realmente influencia este hecho en el manejo clínico?

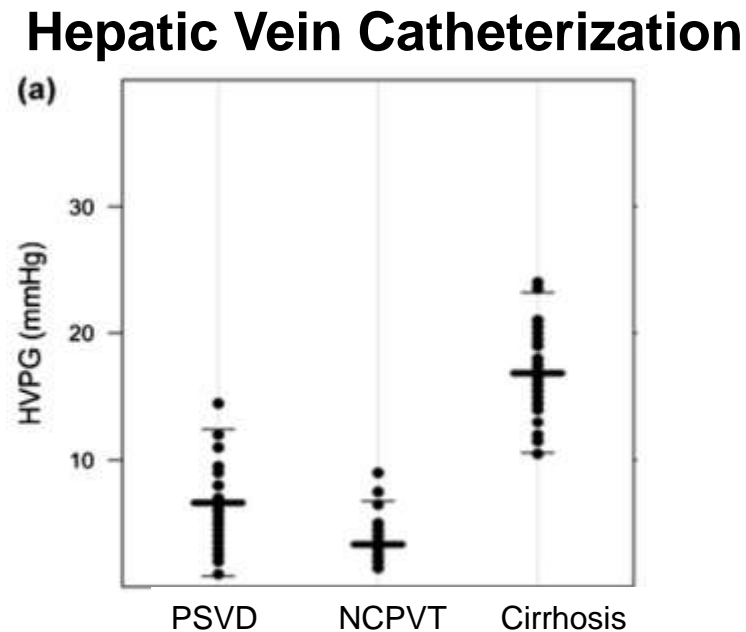
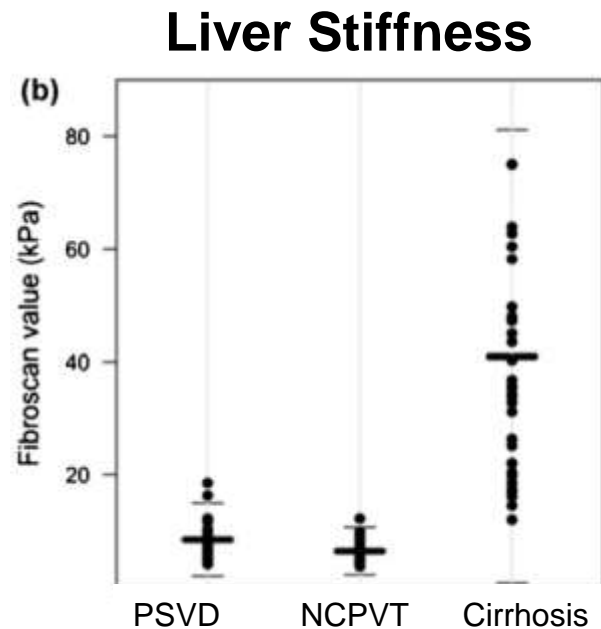
SI



# PVT. Healthy or diseased liver?

Not always easy to differentiate!

- Long-Term PVT promote macroscopic changes (atrophy/hypertrophy...) that may be misdiagnosed as chronic liver disease (cirrhosis, PSVD...)
- Elastography and HVPG may help discarding cirrhosis but may be similar in PVSD and healthy livers (Seijo et al. Dig Liv Dis 2012)



- Sometimes, even after liver biopsy difficult to differentiate from PSVD

# PVT. Etiology/Risk factors

## Healthy Liver

**Acquired or Inherited Prothrombotic Dis. 40-50%**

- *Myeloproliferative Neoplasms (JAK2; CALR; NGS)*

- *Prothrombin gen mutation; SAF; Others*

**Local Factor: Surgery, abd. inflammation... 20-30%**

**Idiopathic 20-30%**

- Patients may have **more than one etiological factor**, and importantly **a third of patients with a local factor** also have an underlying systemic prothrombotic disorder. Always do an exhaustive prothrombotic study.
- Huge Impact in therapeutic decisions.

# Etiology/Risk factors

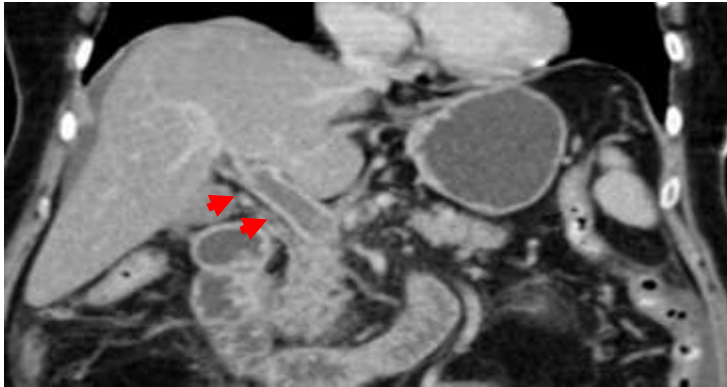
## Cirrhosis

- Severity of Liver Disease (Child-Pugh; Spleen size)
- Reduction of portal blood flow  $<15$  cm/seg

No need to perform thrombophilic study!

# Aspectos relevantes en TP cirrótica y no cirrótica

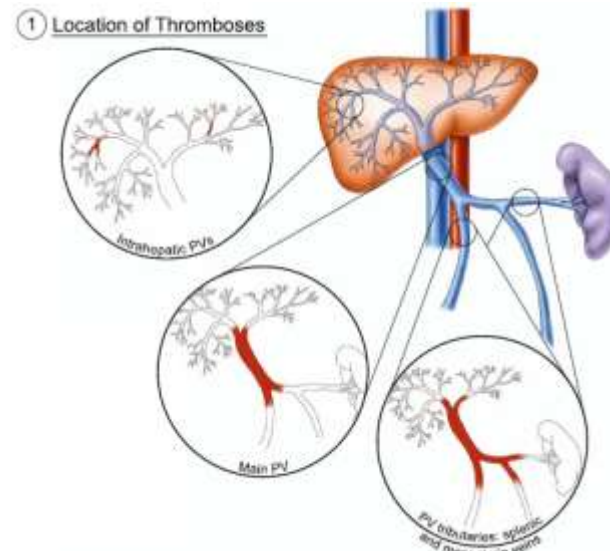
## Antigüedad/edad del trombo: Agudo/reciente vs Crónico



- No siempre es fácil.
- Imagen previa (¡fiable!)
- Vena identificable con material en su interior

## Extensión: Trombo Parcial/Oclusivo; Segmentos afectados

Percent of Lumen Occluded

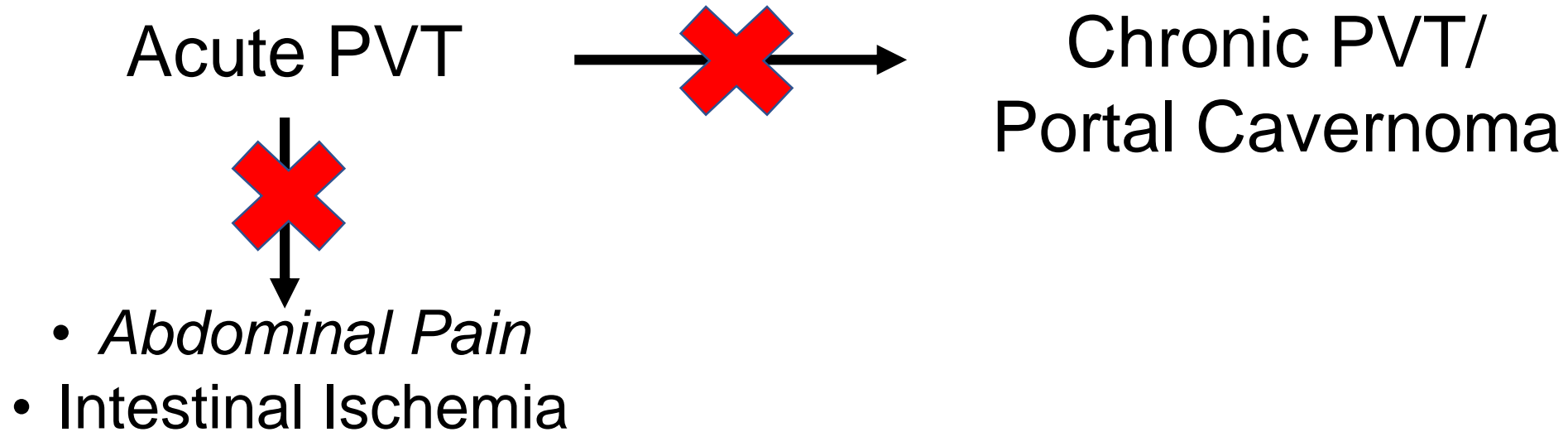


- US-Doppler (Dco)
- Angio-TAC/RM (completar estadiaje)

## Un correcto estadiaje de extensión permite:

- Estimar probabilidad de recanalizar:
  - T. Parcial: Mayor (ACO e incluso espontáneamente).
  - T. oclusiva y extensa: Menor.
- Evaluar respuesta a Trto o progresión de la trombosis.
- Planificar procedimientos intervencionistas

## PVT treatment. Non-Cirrhotic PVT



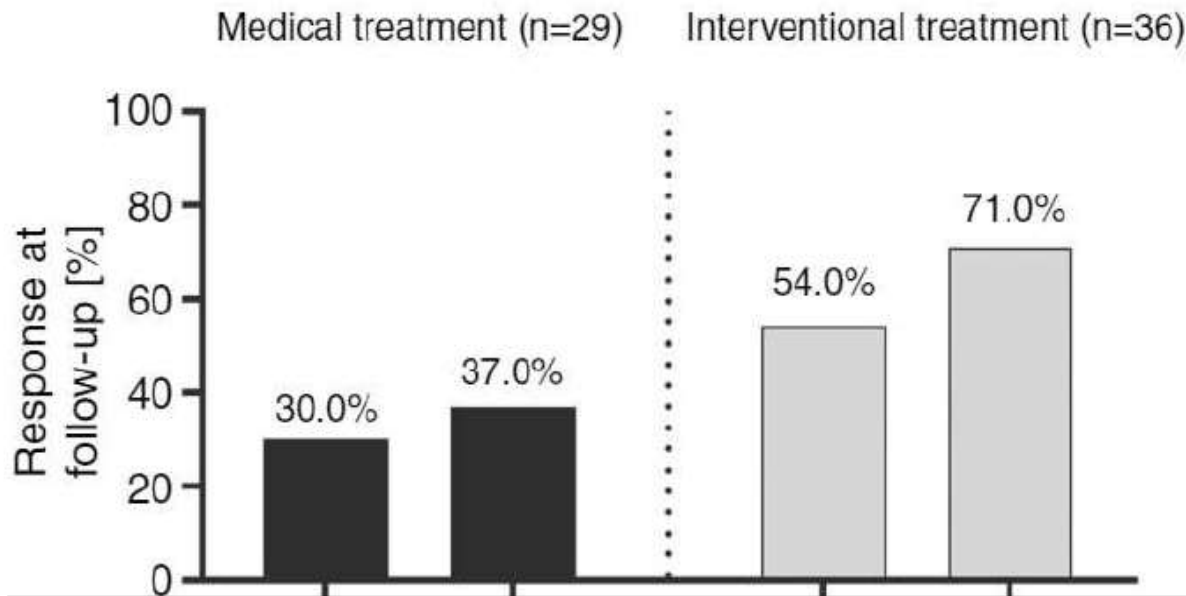
Aim of Rx in Acute PVT:

- Prevent Ischemic Complications (Highly effective; low number of adverse events)
- Prevent Progression to Chronic PVT (complete recanalization in just 20% of pts)



# Prospective Multicenter Observational (Not Randomized). IR or Anticoagulation in Acute PVT

(B) All patients with acute PVT: response at follow-up



Complications	Medical Rx	Interventional Rx	
Bowel gangrene during index hospitalisation requiring surgery <sup>b</sup> , n (%)	4 (15)	4 (10) <sup>c</sup>	0.538
Bleeding complications during index hospitalisation <sup>b</sup> , n (%)			
Grade 1 <sup>d</sup>			
Cutaneous bleeding, self-limiting	0	4 (10)	
Liver and mesenteric hematoma, self-limiting	0	4 (10)	
Intraperitoneal, self-limiting	0	1 (2.5)	
Grade 2			
Intraperitoneal, transfusions	0	1 (2.5)	
Grade 3b			

Role of Interventional RX still open. Further studies needed.  
 Baveno VII (2021): In referral Centers, consider IR if persistent Intestinal Ischemia despite ACO

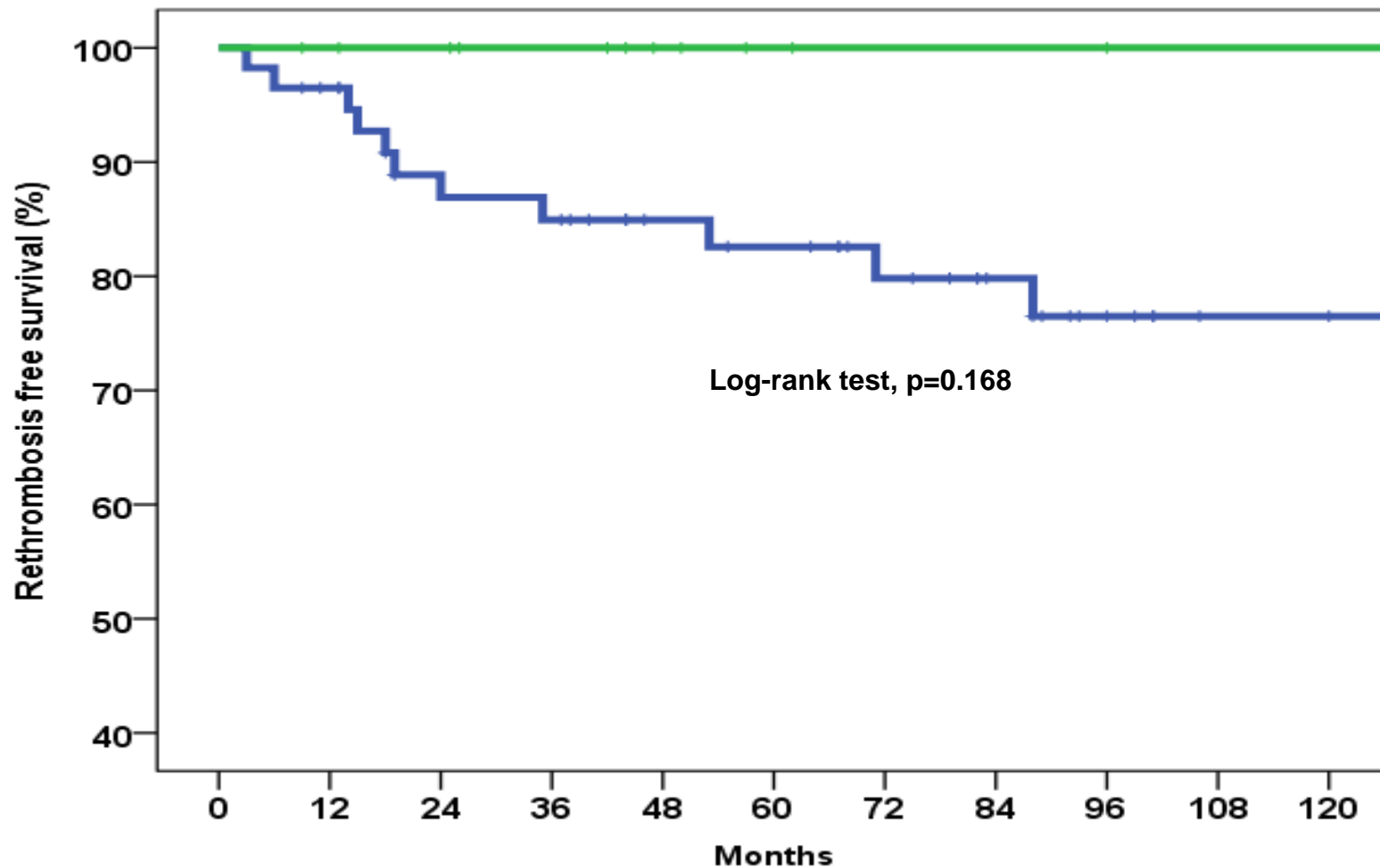
# Chronic PVT/Cavernoma. Healthy Liver

## Main aim of treatment

- Not to achieve recanalization but to prevent rethrombosis:
  - More common than suspected, frequently asymptomatic (look for it), and may deteriorate outcome.
  - Different risk according with underlying etiology.

Current Guidelines: Long-term anticoagulation if existence of an underlying prothrombotic disorder or if previous thrombosis on other vascular territories

# Rethrombosis in pts with Idiopathic or exclusively Local PVT receiving or not ACO



Anticoagulation received for different reasons (0/12)

No receiving anticoagulation according with guidelines (11/57)

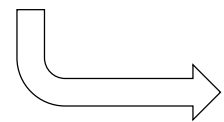


Unrecognized prothrombotic disorder/condition?

## BCS with MPN not the usual increase in blood cells Molecular tools (JAK2; Calreticulin; MPL)

Still MPN that are negative for these mutations.  
Could NGS (Identifying patients with lower mutation loads  
and other clonal mutations) be able to better characterize  
these patients?

72 pts with idiopathic/isolated local NC-PVT (JAK2-, CALR-, MPL-) without any other prothrombotic disorder. NGS to all.



1 patient JAK2 Exon 12 (reclassified as MPN)

71 idiopathic/isolated local NC-PVT



27/71 (38%) ≥ 1 high molecular risk (HMR)-variants

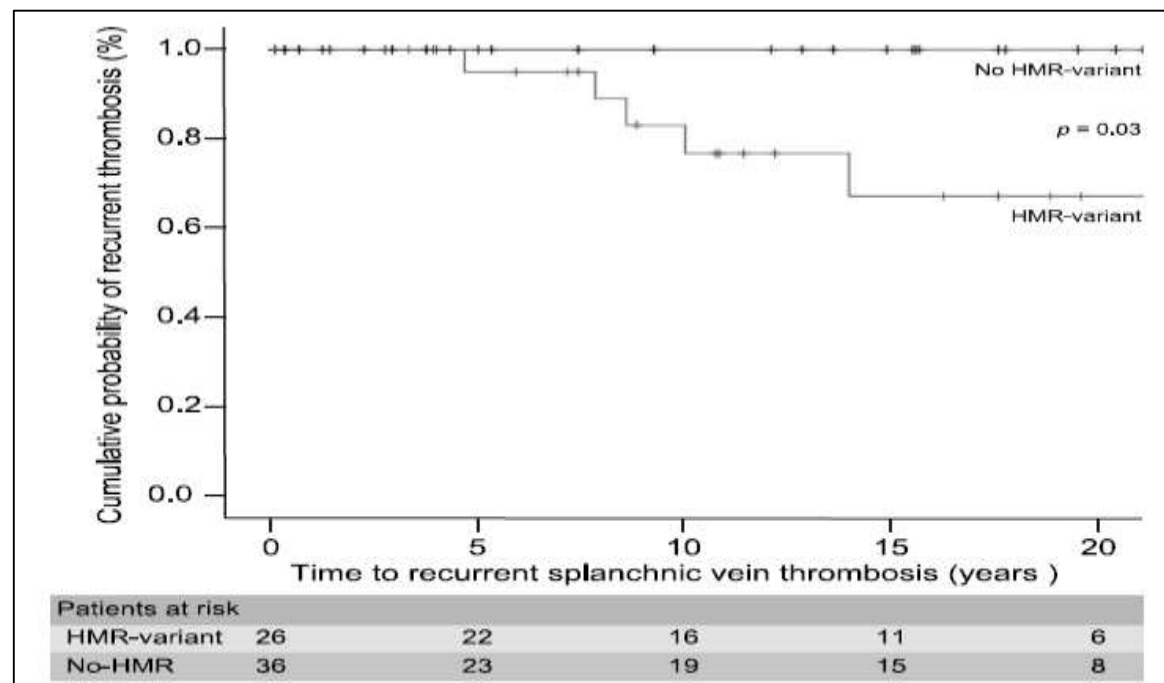
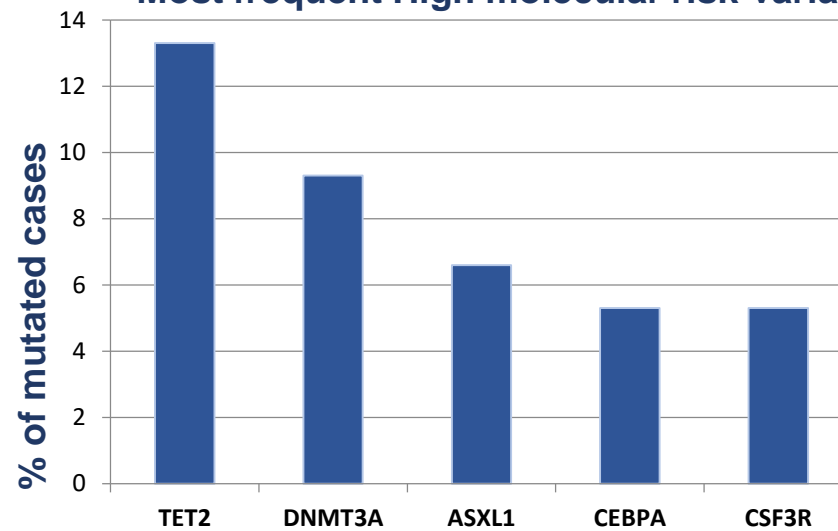


62 of these did not receive long-term ACO

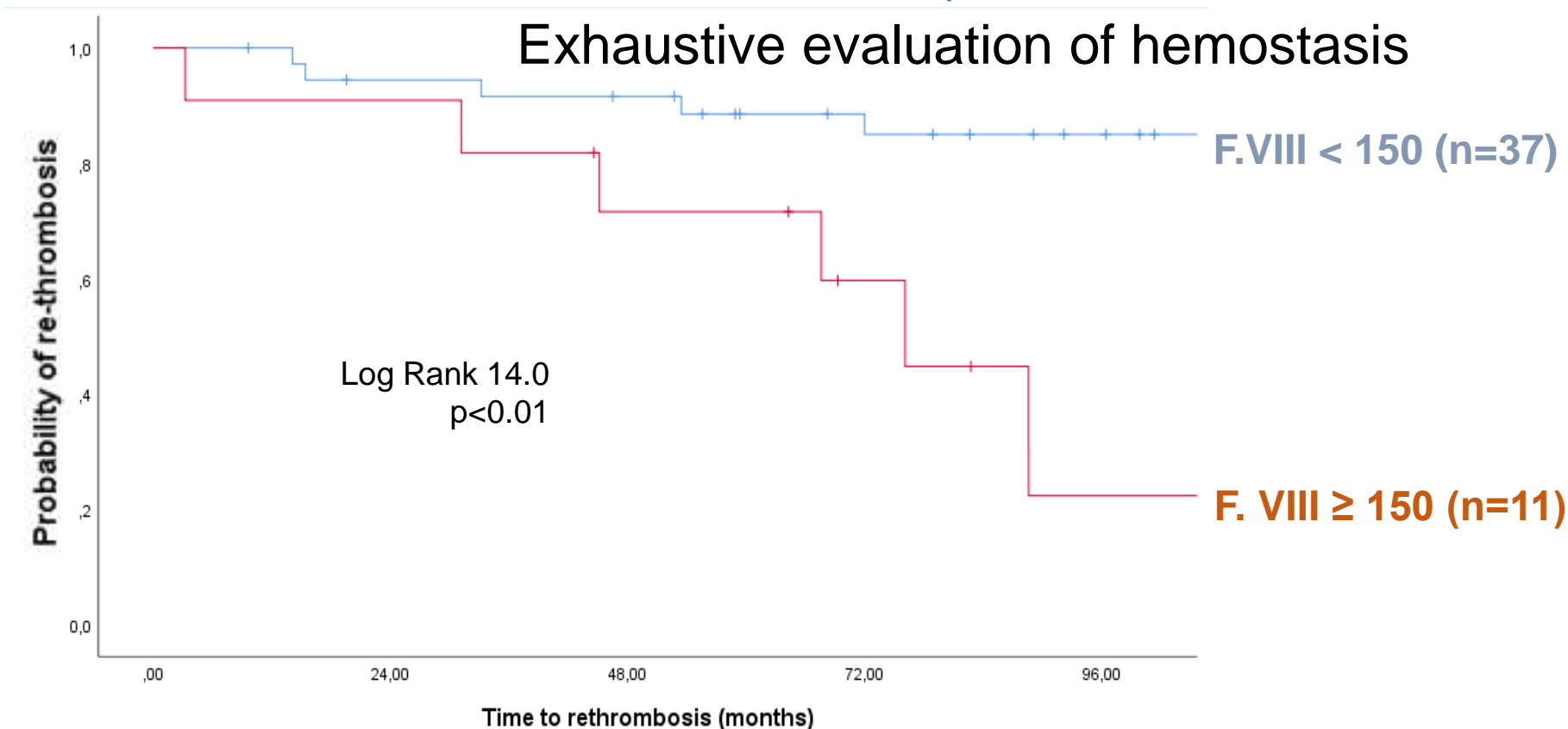
- 26 pts ≥ 1 HMR
- 36 pts no HMR



Most frequent High molecular risk-variants (HMR)



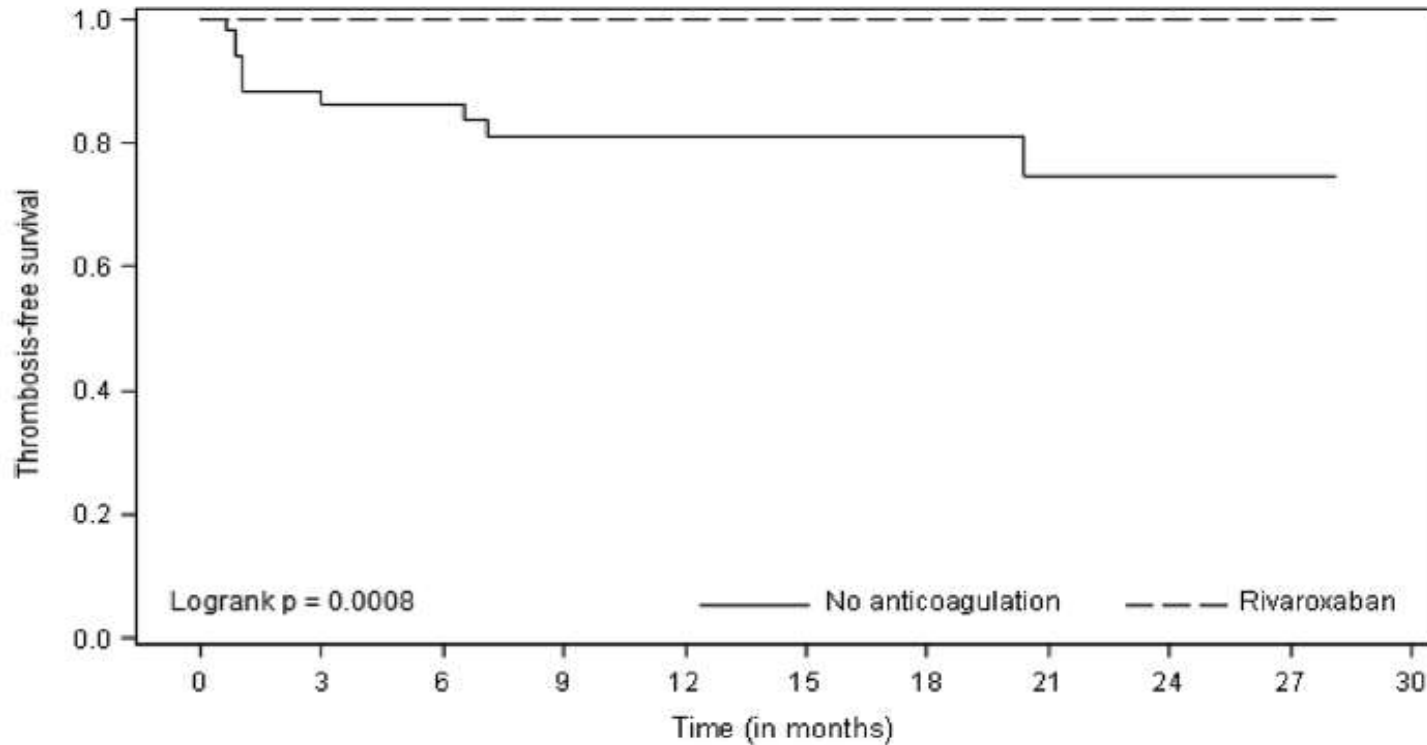
In 48 pts with idiopathic/exclusively local Chronic PVT (Negative thrombophilic study) not receiving anticoagulation



Factor VIII  $\geq 150\%$ , the only independent factor predicting rethrombosis and this was validated in an independent cohort of other 70 pts

# RCT: Chronic PVT without high-risk thrombophilia. Rivaroxaban 15 mg/d vs. No anticoagulation (n=111 pts)

Recurrent thrombosis free survival



Rivaroxaban

No-ACO

- No increased risk of bleeding
- D-Dimers < 500 ng/ml low risk re-Thrombosis
- **Almost 80% of pts no rethrombosis after 2.5 years**

Number of Subjects at Risk

—	56	40	36	26	23	12	12	11	11	8
- - -	55	45	39	32	25	17	17	17	17	12

# TP en Cirrosis

Pacientes con cirrosis ya tienen HTP cuando desarrollan TP.

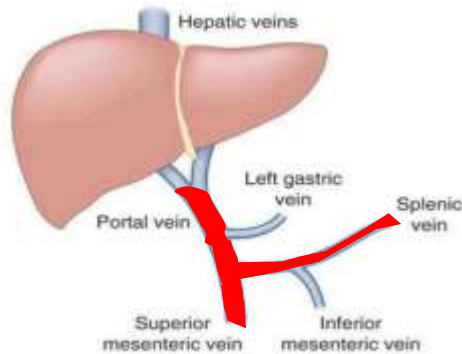
En 2/3 partes hallazgo casual (Imagen cribado HCC)

En 1/3 se detecta en ingreso por complicación HTP (¿Causa?  
¿Coincidencia?)

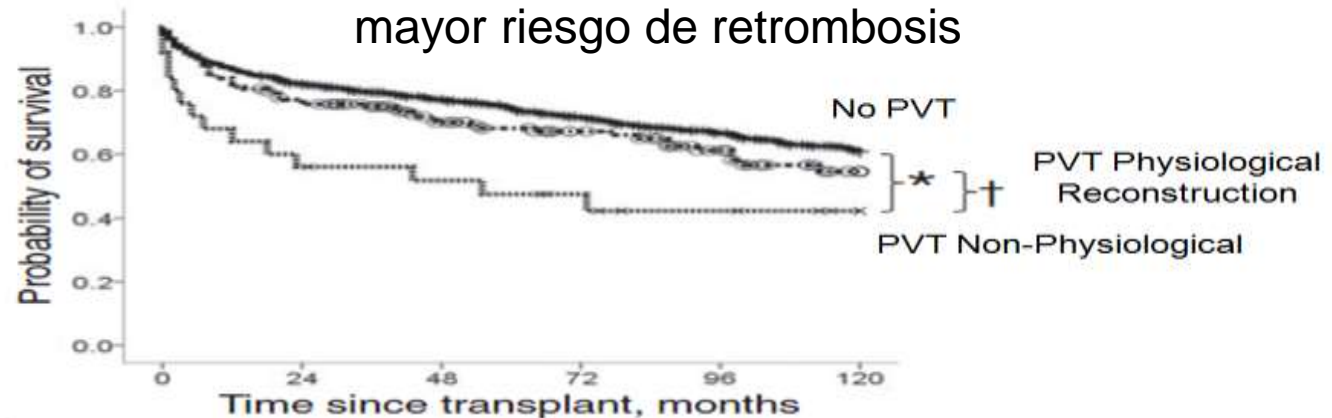
Infrecuente isquemia intestinal (por descompresión por colaterales  
preexistentes)



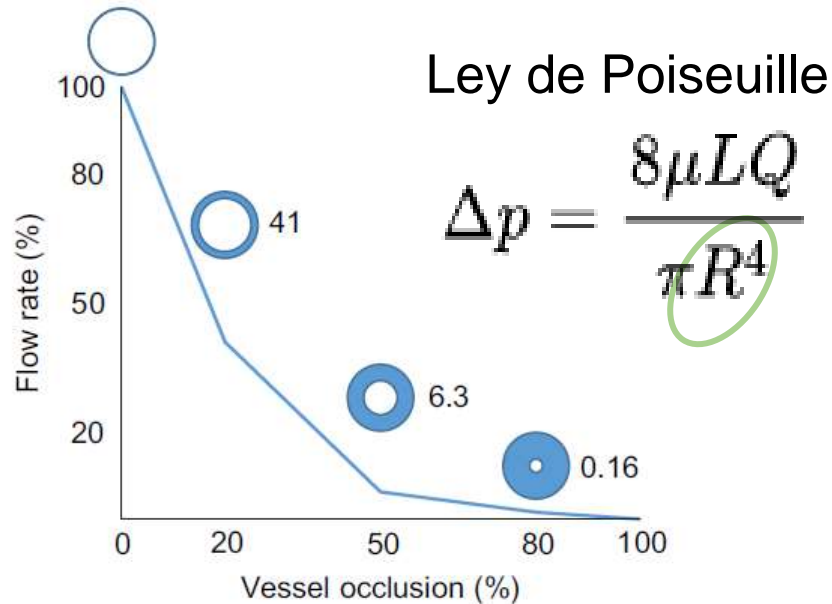
La TP extensa (que afecta confluente esplenomesentérico) dificulta el trasplante y aumenta la mortalidad post-trasplante.



TP que impide la reconstrucción fisiológica: Mayor mortalidad y mayor riesgo de retrombosis



En pacientes cirróticos, candidatos a TOH, se recomienda tratar ya con anticoagulantes TPs de menor extensión (pero fácilmente identificable; del 25% de luz).



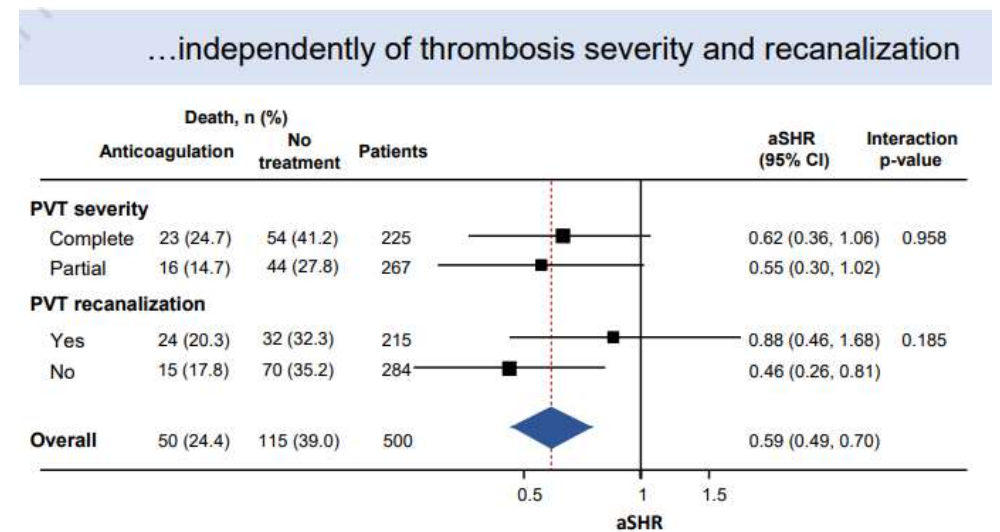
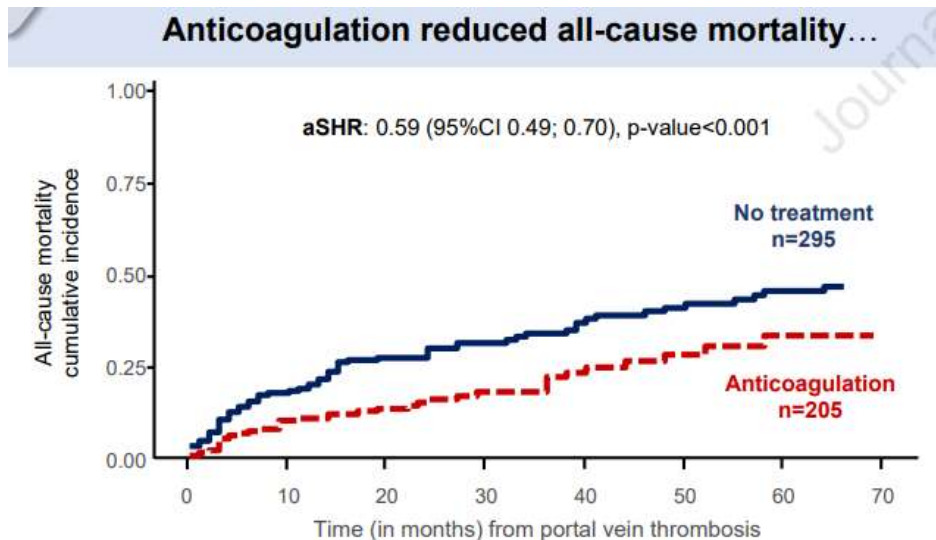
Una trombosis que reduzca el 50% de la luz provoca un marcado aumento en la resistencia al flujo y por tanto de la presión

En pacientes cirróticos se recomienda, empíricamente, tratar TPs que ocupen un 50% o más de la luz portal, asumiendo que ello provocaría un mayor aumento de la PP y deterioro de la función hepática.

Metanálisis datos agregados. El tratamiento anticoagulante logra la recanalización portal completa en 40-50% de pacientes. No precisan que vasos afectados o si TP parcial o oclusiva

Loffredo et al. Gastroenterology 2017

ACO improves survival in patients with cirrhosis and PVT: Individual patient data meta-analysis



Guerrero et al. J Hepatol 2023

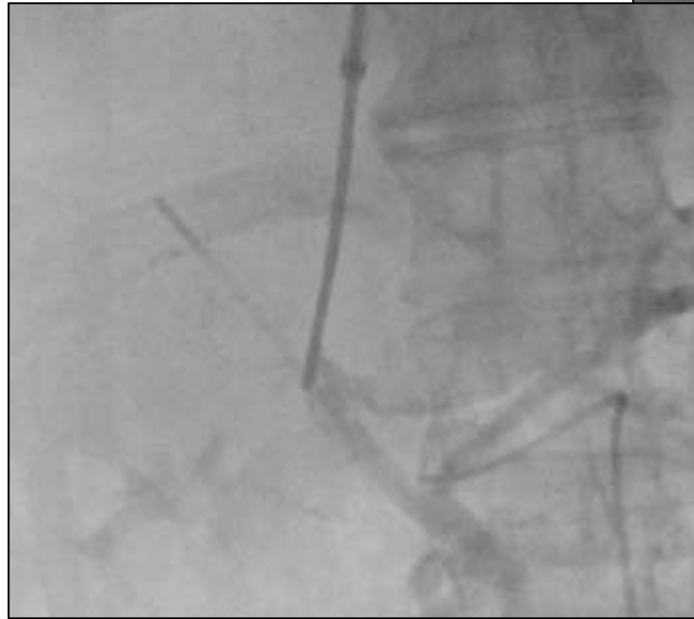
## Role of Interventionism in chronic PVT

### PV Recanalization as a treatment of refractory Complications of PH (Bleeding, Refractory Ascites...)



Always consider avoiding to end with a TIPS (Healthy Liver)  
Physiological restoration of Sinusoidal Blood Flow

# But some times we need a TIPS....



# Take Home Messages

1. Ante una TP debemos diferenciar si el hígado es sano o patológico, si el trombo es reciente o crónico, los vasos que afecta, si es parcial o oclusiva y si se acompaña de síntomas o es asintomática. Ello tiene importantes implicaciones diagnósticas, pronósticas y terapéuticas.
2. En aprox. un 50% de TP en hígado sano existe un trastorno protrombótico asociado y por ello se requiere realizar un estudio exhaustivo de estas enfermedades. Su presencia se asocia a un mayor riesgo de retrombosis y a la necesidad de tratamiento anticoagulante continuado para prevenirla. La introducción de nuevas técnicas y determinaciones (NGS, Factor VIII; D-Dimero) podrían mejorar nuestra capacidad de establecer el riesgo de retrombosis. Sin embargo, la TP en la cirrosis se relaciona con la gravedad de la HTP y de la enf hepática y en estos pacientes no se requiere realizar un estudio protrombótico.

# Take Home Messages

3. Los pacientes con trombosis reciente y signos de isquemia intestinal (usualmente con hígado sano) deben ser tratados urgentemente con anticoagulación, pero al mismo tiempo ser discutidos con cirugía y Rx intervencionista y hacer un seguimiento estrecho. Si persisten los signos de isquemia y no hay indicación quirúrgica debe considerarse, en centros con experiencia, la trombólisis mecánica/química.
4. En TP aguda/reciente sobre hígado sano, la anticoagulación debe extenderse por al menos seis meses (mejor 12) con el objetivo de prevenir el desarrollo de TP crónica y por ello de desarrollar hipertensión portal.

## Take Home Messages

5. El objetivo de la anticoagulación en pacientes con TVP crónica no es lograr la recanalización, sino prevenir la retrombosis. Por lo tanto, la decisión sobre la anticoagulación a largo plazo debe basarse en el riesgo de retrombosis.
6. En pacientes con cirrosis candidatos a TOH que presentan TP, debe intentarse mantenerse el eje esplenoportal lo suficientemente permeable para permitir la reconstrucción portal fisiológica. Por ello, debe iniciarse el tratamiento anticoagulante ante una TP relevante (que ocupe >25% de la luz).
7. En no candidatos a TOH, se recomienda anticoagular cuando la TP supera el 50% de la luz.



## Take Home Messages

8. Datos observacionales sugieren un efecto beneficioso del tratamiento anticoagulante mejorando la supervivencia de los pacientes cirróticos con TP incluso independientemente de lograr la recanalización.
9. En pacientes con complicaciones refractarias de la HP, la recanalización de la vena porta, en centros expertos, es una buena opción y siempre debe ser considerada. En hígados sanos, comprobar si es posible la recanalización sin TIPS (esto mantendrá el flujo sanguíneo sinusoidal fisiológico).

## Hepatic Hemodynamic. Clinic

V. Hernández-Gea  
F. Turon  
A. Baiges  
M. Magaz  
P. Olivas  
V. Perez  
S. Shalaby  
A. Cardenas  
A. Blassi

## CDI. HCP

A. Garcia-Criado	E. Belmonte
A. Darnell	M. Barrufet
I. Nuñez	M. Burrel
P. Bermudez	A. Soler
A. Gelabert	

# Barcelona Team



## Surgery. HCP

Y Fundora  
J Fuster  
JC Garcia-Valdecasas

## Hematology.HCP

A Alvarez  
JC Reverter  
M. Nomdedeu

**Intensive Care Unit and Hepatology General Wards Personnel. IMDIM. HCP**

Median time of ACO treatment to achieve recanalization is 6 months. After 12 months further recanalization highly unlikely.

## What should we expect if stopping ACO?

Rethrombosis (27-38.5%) after successful recannalization has been reported after stopping anticoagulation

Amitrano et al. 2010; Delgado et al. 2012; Pettinari et al.2019

In seven of the 35 pts (20%) without recanalization additional PVT progression after treatment discontinuation.

Pettinari et al.2019

**If you stop Anticoagulation, Close surveillance to discard rethrombosis/thrombosis progression!**