



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia

**“RUOLO DELL’ENDOEPATOLOGIA NELLA
DIAGNOSI E PROGNOSI DELLA PORTO-
SINUSOIDAL VASCULAR DISORDER”**

**“ROLE OF ENDOHEPATOLOGY IN THE DIAGNOSIS
AND PROGNOSIS OF PORTO-SINUSOIDAL
VASCULAR DISORDER”**

Relatore: Chiar.mo
Prof. Antonio Benedetti

Tesi di Laurea di:
Elisa Morabito

Correlatore:
Dott. Giuseppe Tarantino

A.A. 2025/2026

Abstract

La porto-sinusoidal vascular disorder (PSVD) è una malattia vascolare epatica, caratterizzata da alterazioni del microcircolo portale e sinusoidale in assenza di cirrosi. Dal punto di vista clinico, rappresenta una condizione particolarmente complessa perché può determinare manifestazioni anche rilevanti di ipertensione portale in pazienti con funzione epatica conservata. Questa dissociazione rende spesso difficile non solo il riconoscimento della malattia, ma anche la valutazione della sua severità e del rischio di evoluzione clinica. La diagnosi di PSVD richiede un approccio integrato che combini dati clinici, istologici, radiologici, endoscopici ed emodinamici. La biopsia epatica rimane il cardine diagnostico, mentre le metodiche tradizionali di valutazione pressoria, come l'hepatic venous pressure gradient (HVPG), risultano meno accurate nelle forme presinusoidali di ipertensione portale. In questo scenario, l'endoepatologia rappresenta una prospettiva innovativa, poiché consente di integrare nella stessa seduta procedure come la biopsia epatica EUS-guided e la misurazione ecoendoscopica diretta della pressione portale (EUS-portal pressure gradient, EUS-PPG).

Questa tesi analizza il ruolo diagnostico e prognostico dell'EUS-PPG ma anche della pressione portale diretta (EUS-PVP) nella diagnosi e nella stratificazione prognostica di una coorte bicentrica di pazienti con diagnosi di PSVD, in relazione al rischio di sviluppare eventi clinici correlati all'ipertensione portale quali ascite, emorragia variceale o encefalopatia porto-sistemica. Dall'analisi è emerso che i pazienti che hanno sviluppato eventi clinici presentavano una maggiore espressione dell'ipertensione portale e valori più elevati di PVP e PPG rispetto ai pazienti rimasti liberi da eventi. In particolare, la PVP si è dimostrata il parametro più predittivo quando tale valore risultava $>$ di 25 mmHg, misurato al basale.

Dalla nostra analisi emerge che la misurazione diretta della pressione portale mediante EUS fornisce dati clinicamente rilevanti rispetto alle metodiche convenzionali, in una coorte di pazienti con PSVD. L'endoepatologia si configura quindi come un approccio promettente al fine di orientare una gestione personalizzata dei pazienti con ipertensione portale non cirrotica.

Abstract

Porto-sinusoidal vascular disorder (PSVD) is a vascular liver disease characterized by alterations of the portal and sinusoidal microcirculation in the absence of cirrhosis. From a clinical perspective, it represents a particularly complex condition because it can lead to significant manifestations of portal hypertension in patients with preserved liver function. This dissociation often makes not only the recognition of the disease difficult, but also the assessment of its severity and risk of clinical progression.

The diagnosis of PSVD requires an integrated approach combining clinical, histological, radiological, endoscopic and hemodynamic data. Liver biopsy remains the diagnostic cornerstone, whereas traditional methods for pressure assessment, such as the hepatic venous pressure gradient (HVPG), are less accurate in presinusoidal forms of portal hypertension. In this scenario, endohepatology represents an innovative perspective, as it allows procedures such as EUS-guided liver biopsy and direct endoscopic ultrasound-guided measurement of portal pressure, namely EUS-guided portal pressure gradient measurement (EUS-PPG), to be integrated in the same session.

This thesis analyzes the diagnostic and prognostic role of EUS-PPG, as well as direct portal pressure measurement (EUS-PVP), in the diagnosis and prognostic stratification of a bicentric cohort of patients diagnosed with PSVD, in relation to the risk of developing clinical events related to portal hypertension, such as ascites, variceal bleeding or portosystemic encephalopathy. The analysis showed that patients who developed clinical events had a greater expression of portal hypertension and higher PVP and PPG values than patients who remained event-free. In particular, PVP proved to be the most predictive parameter when its baseline value was greater than 25 mmHg.

Our analysis suggests that direct measurement of portal pressure by EUS provides clinically relevant data compared with conventional methods in a cohort of patients with PSVD. Endohepatology therefore represents a promising approach to guide personalized management of patients with non-cirrhotic portal hypertension.

Indice

Abstract	3
Introduzione	8
1. Disturbo vascolare porto-sinusoidale (PSVD):	10
1.1 Nascita del concetto di PSVD	10
1.2 Epidemiologia.....	10
1.3 Patogenesi	11
1.4 Sintomatologia e complicanze.....	13
1.5 Diagnosi	14
1.6 Management e trattamento	16
CAPITOLO 2	18
2. PSVD: evoluzione delle metodiche diagnostiche, confronto tra approcci tradizionali e tecniche innovative	18
2.1 Tecniche di imaging convenzionali	18
2.1.1 Ecografia addominale con Doppler.....	18
2.1.2 Tomografia computerizzata	19
2.1.3. Risonanza magnetica nucleare.....	20
2.2 Metodiche non invasive: elastografia epatica e splenica	21
2.3 Diagnostica emodinamica tradizionale: HVPG.....	23
2.3.1 Tecnica di esecuzione della procedura:	24
2.3.2 Interpretazione dell’HVPG nella PSVD	28
2.4 il ruolo dell’endoepatologia	30
2.4.1 La biopsia epatica nella PSVD: il ruolo potenziale della EUS-LB (<i>Endoscopic Ultrasound-Guided Liver Biopsy</i>).....	31
2.4.2 EUS-PPG (<i>Endoscopic Ultrasound-guided Portal Pressure Gradient</i>).....	39
CAPITOLO 3	44
3.1 Razionale e obiettivi dello studio.....	44
3.2 Disegno dello studio e popolazione.....	45
3.3 Valutazione diagnostica e caratteristiche basali	46
3.4 Valutazione emodinamica EUS-guided e confronto con misure transvenose.....	49
3.5. Caratteristiche dei pazienti che hanno sviluppato eventi clinici	49
3.6 Analisi statistica.....	51
3.7 Confronto tra pazienti con e senza eventi clinici	52
3.7.1 Analisi AUROC.....	54
3.7.2 Analisi di Kaplan-Meier.....	55

3.6.3 Regressione logistica e regressione di Cox	57
3.7 Discussione	58
3.8 Limiti dello studio.....	59
3.9 Conclusioni e possibili sviluppi futuri	60
BIBLIOGRAFIA.....	63

Introduzione

La valutazione dell'ipertensione portale rappresenta uno dei temi centrali dell'epatologia clinica, poiché condiziona in modo significativo la prognosi e la gestione dei pazienti con malattia epatica. Tradizionalmente, gran parte delle conoscenze diagnostiche e terapeutiche in questo ambito derivano dallo studio della cirrosi, modello nel quale il danno parenchimale, la fibrosi avanzata e l'aumento delle resistenze sinusoidali costituiscono i principali determinanti della progressione clinica. Tuttavia, non tutte le forme di ipertensione portale seguono questo modello.

La porto-sinusoidal vascular disorder (PSVD) si inserisce proprio in questo spazio diagnostico più complesso, nel quale la presenza di manifestazioni portali può non accompagnarsi ai reperti tipici della cirrosi. Per questo motivo, la PSVD rappresenta una condizione particolarmente rilevante non solo dal punto di vista nosologico, ma anche dal punto di vista metodologico: obbliga infatti a ripensare il modo in cui vengono interpretati i dati clinici, istologici, radiologici ed emodinamici nei pazienti con ipertensione portale non cirrotica.

Il problema principale non è soltanto riconoscere la malattia, ma valutarne correttamente la severità e il rischio evolutivo. In questi pazienti, parametri comunemente utilizzati nelle epatopatie croniche possono risultare poco informativi o discordanti rispetto al quadro clinico. Di conseguenza, la diagnosi e la stratificazione prognostica richiedono un approccio integrato, capace di combinare informazioni provenienti da metodiche diverse e di interpretarle alla luce della specifica fisiopatologia vascolare della malattia.

Negli ultimi anni, l'evoluzione delle tecniche ecoendoscopiche ha aperto nuove prospettive in questo ambito. L'endoepatologia, attraverso procedure come la biopsia epatica EUS-guided e la misurazione diretta della pressione portale mediante EUS, propone un modello diagnostico nel quale dati istologici, morfologici ed emodinamici possono essere raccolti in modo più coordinato. Questo approccio appare particolarmente interessante nelle condizioni in cui le metodiche tradizionali non riescono a descrivere completamente la complessità del quadro clinico.

La presente tesi nasce quindi dall'esigenza di approfondire il ruolo dell'endoeepatologia nella PSVD, con particolare attenzione alla sua possibile utilità non solo diagnostica, ma anche prognostica. Il lavoro è articolato in tre parti. Il primo capitolo fornisce l'inquadramento generale della PSVD, descrivendone evoluzione concettuale, epidemiologia, patogenesi, manifestazioni cliniche, criteri diagnostici e gestione. Il secondo capitolo analizza le principali metodiche diagnostiche impiegate nella valutazione della malattia, mettendo a confronto approcci tradizionali e tecniche innovative. Il terzo capitolo presenta uno studio clinico dedicato alla valutazione emodinamica EUS-guided nei pazienti con PSVD, con l'obiettivo di esplorarne il ruolo nella stratificazione del rischio di eventi clinici.

In questa prospettiva, la tesi intende sottolineare come la PSVD richieda un cambiamento di paradigma rispetto alla valutazione tradizionale dell'ipertensione portale. L'integrazione tra metodiche convenzionali e procedure endoeepatologiche potrebbe contribuire a una caratterizzazione più precisa del paziente, favorendo una gestione più personalizzata e orientata al rischio.

CAPITOLO 1

1. Disturbo vascolare porto-sinusoidale (PSVD):

1.1 Nascita del concetto di PSVD

Il passaggio dalla definizione di ipertensione portale non cirrotica (NCPH) a quella di porto-sinusoidal vascular disorder (PSVD) rappresenta un importante avanzamento concettuale e clinico nella comprensione delle patologie vascolari epatiche. Nel tempo, tuttavia, la definizione di NCPH ha mostrato importanti limiti concettuali e diagnostici. Risultava infatti limitata da diversi aspetti, tra cui l'utilizzo del termine "idiopatico", oggi considerato inadeguato alla luce dell'identificazione di molteplici condizioni associate, quali esposizione farmacologica, infezioni croniche, disordini immunologici e stati trombofilici. Inoltre, la NCPH si basava esclusivamente sulla presenza di ipertensione portale, escludendo pertanto le fasi iniziali o precliniche della malattia, nelle quali possono già essere presenti alterazioni microvascolari epatiche. Un ulteriore limite era rappresentato dai criteri diagnostici eccessivamente restrittivi, che escludevano altre epatopatie croniche e consideravano la trombosi portale un criterio di esclusione, nonostante essa possa rappresentare sia una possibile conseguenza sia una manifestazione del processo patologico. La definizione di PSVD supera tali limitazioni, includendo un più ampio spettro di alterazioni istopatologiche a carico dei piccoli rami portali e dei sinusoidi, indipendentemente dalla presenza di ipertensione portale o dall'identificazione di una causa specifica(1). In questo modo, PSVD consente una migliore rappresentazione del continuum della malattia vascolare epatica, una più accurata correlazione clinico-patologica e una maggiore appropriatezza diagnostica. (2,3)

1.2 Epidemiologia

La PSVD è considerata una malattia rara rispetto alle principali epatopatie croniche come la steatosi epatica associata a disfunzione metabolica, le epatiti virali e la cirrosi. La sua reale prevalenza è difficilmente stimabile, poiché molti casi possono rimanere non

diagnosticati o essere erroneamente classificati come epatopatie criptogenetiche o cirrosi compensata. In Asia è più frequente, soprattutto nei giovani adulti di sesso maschile ed è spesso associata a fattori ambientali e socioeconomici, al contrario, in Europa e Nord America la PSVD è oggi considerata rara e viene spesso identificata in contesti di valutazione istologica o in pazienti con segni di ipertensione portale non spiegata da cirrosi o trombosi portale. Inoltre nelle coorti europee non emerge una chiara predominanza di genere. (2) Circa la metà di tutti i pazienti presenta condizioni associate, tra cui malattie immunologiche, esposizione a farmaci (come azatioprina, oxaliplatino o antiretrovirali), infezioni croniche (in particolare HIV), disordini trombofilici o malattie genetiche, suggerendo una forte eterogeneità eziologica. Nel complesso, la PSVD rappresenta una condizione probabilmente sottostimata nella pratica clinica, la cui epidemiologia è in evoluzione(4,5). La recente standardizzazione diagnostica ha permesso di identificare un numero crescente di pazienti, ma la mancanza di studi longitudinali su larga scala limita ancora la definizione precisa della sua incidenza, prevalenza e distribuzione globale.(3)

1.3 Patogenesi

La patogenesi della porto-sinusoidal vascular disorder (PSVD) non è ancora completamente chiarita e appare multifattoriale, derivando dall'interazione tra predisposizione genetica, disfunzione immunitaria, fattori trombotici, esposizioni ambientali e danno vascolare diretto. Le condizioni pro-trombotiche, come deficit di proteina C o mutazioni del fattore V Leiden, suggeriscono un ruolo rilevante dei fenomeni microtrombotici nella genesi del danno vascolare portale, sebbene non sia sempre chiaro se la trombosi sia causa o conseguenza della PSVD.

Dal punto di vista fisiopatologico, la PSVD è caratterizzata da un rimodellamento progressivo del microcircolo epatico, con interessamento delle piccole vene portali e dei sinusoidi. Le principali alterazioni istologiche comprendono la venopatia portale obliterativa (OPV), l'iperplasia nodulare rigenerativa (NRH) e la fibrosi settale incompleta (ISF), che riflettono diversi gradi di danno vascolare e adattamento parenchimale. Tali modificazioni derivano da un processo di obliterazione e restringimento progressivo dei

piccoli vasi portal, associato a una riorganizzazione nodulare del parenchima epatico in assenza di cirrosi.(2,3)

Un ruolo centrale è attribuito alla disregolazione immunitaria, con attivazione cronica del sistema immunitario che contribuisce al danno endoteliale e al rimodellamento vascolare. Citochine pro-infiammatorie come TNF- α e IL-6 favoriscono processi fibrotici e angiogenetici, mentre l'attivazione delle cellule stellate epatiche contribuisce alla fibrogenesi. Sono inoltre coinvolti linfociti T citotossici e macrofagi attivati, che determinano ulteriori alterazioni endoteliali. Anche la disfunzione dell'asse intestino-fegato, attraverso aumentata permeabilità intestinale e traslocazione batterica, può sostenere uno stato infiammatorio cronico di basso grado con conseguente danno vascolare.(2)

Infine, numerose evidenze supportano un contributo genetico, con associazioni a mutazioni nei geni della telomerasi (TERT, TERC), geni coinvolti nello sviluppo vascolare (NOTCH1, CTC1), oltre a varianti come KCNN3 e DGUOK, e condizioni sindromiche quali Turner e Adams-Oliver. Nel complesso, la PSVD rappresenta una malattia eterogenea in cui fattori genetici, immunologici, infettivi, trombotici e ambientali convergono nel determinare un danno progressivo del microcircolo epatico(6–9).

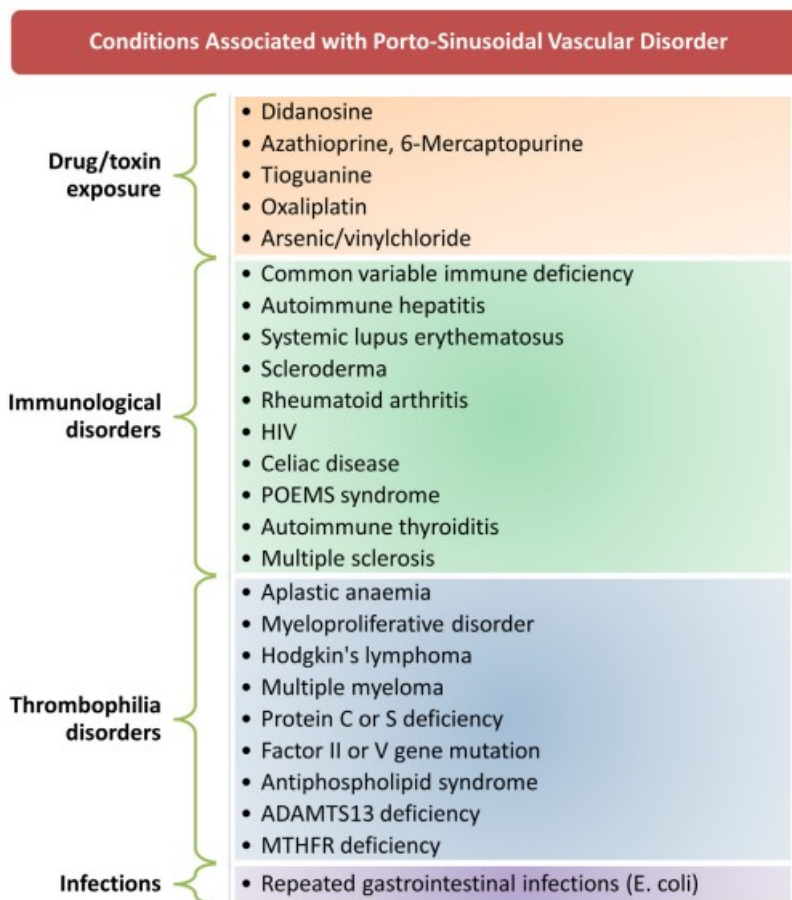


Figura 1: Disturbi sistemici, infezioni, fattori metabolici e immunologici, farmaci o tossine associati alla PSVD.

1.4 Sintomatologia e complicanze

La *porto-sinusoidal vascular disorder* (PSVD) presenta un decorso clinico estremamente variabile. Nella maggior parte dei casi i pazienti sono asintomatici fino alla comparsa delle complicanze dell'ipertensione portale, mentre la funzione epatica rimane generalmente conservata, con livelli normali di albumina e bilirubina e solo lievi alterazioni degli indici di citolisi o colestasi.

La manifestazione clinica più frequente è il sanguinamento da varici esofago-gastriche, che rappresenta l'esordio della malattia in circa il 20–40% dei casi. Nel tempo, una quota significativa di pazienti sviluppa varici di grandi dimensioni, mentre l'ascite si osserva con frequenza variabile (circa 10–50%), spesso in forma transitoria e talvolta scatenata da eventi acuti come il sanguinamento varicoso. L'encefalopatia epatica è invece rara e

generalmente lieve o precipitata da fattori intercorrenti come infezioni o procedure di shunt porto-sistemico.(2,3)

Un'altra complicanza rilevante è la trombosi della vena porta, che può comparire in circa un terzo dei pazienti entro alcuni anni dalla diagnosi e che rappresenta un elemento chiave nella storia naturale della malattia(10). I fattori di rischio includono condizioni trombofiliche, infezioni (in particolare HIV), episodi emorragici ricorrenti e alterazioni del flusso portale legate alla vasculopatia sottostante. In molti casi si ipotizza che la trombosi possa rappresentare una complicanza di una PSVD preesistente.

Il decorso della PSVD è generalmente lento e meno aggressivo rispetto alla cirrosi, ma caratterizzato da possibili complicanze severe legate all'ipertensione portale, come ipertensione portopolmonare, sindrome epatopolmonare e sviluppo di noduli rigenerativi. La prognosi dipende soprattutto dalla comparsa e dalla gravità di queste complicanze: la mortalità a lungo termine può raggiungere il 15–20% a 8 anni, mentre la sopravvivenza a 5 anni senza trapianto è generalmente del 70–80%. La presenza di ascite e di comorbidità immunologiche o emato-oncologiche rappresenta un fattore prognostico sfavorevole.(2)

Nel complesso, la PSVD deve essere considerata una patologia a decorso eterogeneo, spesso paucisintomatica nelle fasi iniziali ma potenzialmente complicata dallo sviluppo progressivo di ipertensione portale e delle sue conseguenze cliniche.

1.5 Diagnosi

La diagnosi di porto-sinusoidal vascular disorder (PSVD) si basa su un'integrazione di dati clinici, istologici ed emodinamici. Secondo i criteri proposti dal gruppo VALDIG, il presupposto fondamentale per porre diagnosi è rappresentato dalla disponibilità di una biopsia epatica adeguata, di almeno 20 mm, in assenza di cirrosi. A tale requisito deve associarsi almeno un segno specifico di ipertensione portale, oppure almeno una lesione istologica specifica di PSVD, quali venopatia portale obliterativa, iperplasia nodulare rigenerativa o fibrosi settale incompleta(11,12). In alternativa, la diagnosi può essere supportata dalla combinazione di un segno non specifico di ipertensione portale con un

reperto istologico non specifico ma compatibile con la malattia. Questa impostazione ha modificato l'approccio diagnostico tradizionale, consentendo di riconoscere la PSVD anche in assenza di ipertensione portale clinicamente manifesta e valorizzando il ruolo centrale dell'esame istologico.

La biopsia epatica rappresenta quindi il gold standard diagnostico, poiché consente non solo di escludere la cirrosi, ma anche di identificare le alterazioni vascolari porto-sinusoidali caratteristiche della malattia. La necessità di un campione adeguato è particolarmente rilevante, poiché le lesioni possono essere sottili, focali e distribuite in modo disomogeneo nel parenchima epatico. In assenza di lesioni istologiche specifiche, la diagnosi deve essere formulata con maggiore cautela, integrando i reperti istologici aspecifici con segni clinici o radiologici di ipertensione portale.

La valutazione emodinamica tradizionale si avvale della misurazione del gradiente pressorio venoso epatico (HVPG), che nei pazienti con PSVD risulta generalmente normale o solo lievemente aumentato (<10 mmHg), sottostimando tuttavia la reale pressione portale a causa della componente presinusoidale dell'ipertensione e della frequente presenza di shunt intraepatici. Le tecniche di imaging, quali ecografia Doppler, tomografia computerizzata e risonanza magnetica, contribuiscono al sospetto diagnostico evidenziando segni di ipertensione portale ed escludendo ostruzioni vascolari.

Tuttavia, le limitazioni dell'HVPG nelle forme presinusoidali, come la PSVD, rendono spesso incompleta la valutazione emodinamica con i metodi convenzionali, evidenziando la necessità di strumenti diagnostici più accurati. In questo contesto, l'ecoendoscopia (EUS) rappresenta una promettente innovazione, consentendo un approccio minimamente invasivo alla valutazione diretta del sistema portale. In particolare, la misurazione del gradiente pressorio portale guidata da ecoendoscopia (*Endoscopic Ultrasound-Portal Pressure Gradient*, EUS-PPG) emerge come tecnica avanzata in grado di integrare valutazione emodinamica e imaging, con potenziali implicazioni rilevanti nella diagnosi e nella gestione dell'ipertensione portale nei pazienti con PSVD (2,13).

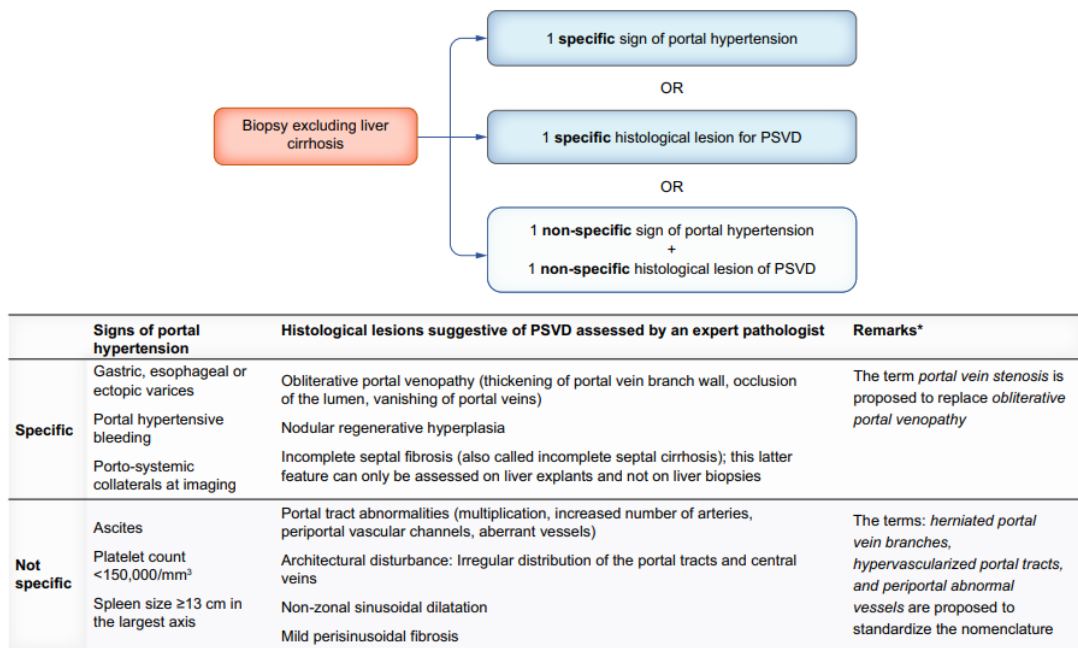


Figura 2: Criteri del gruppo Valdig per la diagnosi di PSVD(3)

1.6 Management e trattamento

La gestione della PSVD si basa su un approccio multidisciplinare volto sia all'identificazione delle condizioni associate sia al trattamento delle complicanze dell'ipertensione portale(3,14). Tutti i pazienti devono essere valutati per patologie ematologiche, immunologiche, trombofiliche o genetiche ed eventuali esposizioni a farmaci o tossine, oltre a essere sottoposti a screening endoscopico per varici. La terapia delle varici segue in gran parte le linee guida della cirrosi (beta-bloccanti non selettivi o legatura endoscopica), mentre la sorveglianza con ecografia Doppler è raccomandata per individuare precocemente la trombosi portale, la cui gestione rimane ancora non completamente standardizzata nella PSVD.

Nei casi con complicanze più severe, come sanguinamento varicoso ricorrente o ascite refrattaria, possono essere necessari interventi più invasivi. Il TIPS (*Transjugular Intrahepatic Porto-systemic Shunt*) rappresenta un'opzione efficace e generalmente sicura, con risultati sovrapponibili o migliori rispetto ai pazienti cirrotici e un minor rischio di complicanze a lungo termine. Anche alcune procedure chirurgiche, come splenectomia o embolizzazione splenica, possono essere utili in pazienti selezionati con

ipersplenismo sintomatico, mentre gli shunt chirurgici rappresentano un'alternativa nei casi refrattari alla terapia medica ed endoscopica, se la funzione epatica è conservata.(2)

Nei pazienti che evolvono verso forme avanzate con perdita di parenchima epatico e scompenso clinico, il trapianto di fegato rappresenta l'opzione definitiva, con buoni tassi di sopravvivenza e bassa incidenza di recidiva. Nel complesso, la gestione della PSVD è ancora in parte basata sull'adattamento di strategie utilizzate nella cirrosi, evidenziando la necessità di ulteriori studi per definire protocolli specifici per questa patologia.

CAPITOLO 2

2. PSVD: evoluzione delle metodiche diagnostiche, confronto tra approcci tradizionali e tecniche innovative

2.1 Tecniche di imaging convenzionali

Le tecniche di imaging convenzionali rivestono un ruolo fondamentale nel percorso diagnostico della *porto-sinusoidal vascular disorder* (PSVD), pur non essendo sufficienti, da sole, a porre diagnosi definitiva. Il loro valore risiede soprattutto nella capacità di identificare segni indiretti di ipertensione portale, valutare l'anatomia del sistema venoso portale e sovraepatico, escludere cause alternative di ipertensione portale non cirrotica e orientare il sospetto diagnostico verso una patologia vascolare porto-sinusoidale (3,15,16). In questo senso, Ecografia Doppler, Tomografia Computerizzata (TC) e Risonanza Magnetica Nucleare (RMN) rappresentano strumenti complementari alla biopsia epatica e alla valutazione emodinamica(17).

2.1.1 Ecografia addominale con Doppler

L'ecografia addominale con studio Doppler rappresenta generalmente la metodica di primo livello nella valutazione dei pazienti con sospetta PSVD. Si tratta di un esame non invasivo, ampiamente disponibile, ripetibile e privo di esposizione a radiazioni ionizzanti. Il suo principale contributo consiste nella valutazione iniziale del fegato, della milza e del sistema venoso portale.

Dal punto di vista morfologico, l'ecografia può documentare segni indiretti di ipertensione portale, quali splenomegalia, dilatazione della vena porta, presenza di ascite e sviluppo di circoli collaterali porto-sistemici. Nei pazienti con PSVD, tali reperti possono essere presenti anche in assenza di una chiara nodularità della superficie epatica o di altri segni tipici di cirrosi avanzata(18).

Lo studio Doppler aggiunge informazioni emodinamiche rilevanti. Esso consente di valutare la pervietà della vena porta, la direzione e la velocità del flusso portale, la

presenza di flusso rallentato o epatofugo e l'eventuale sviluppo di shunt spontanei (19). Un aspetto particolarmente importante nella PSVD è l'esclusione della trombosi della vena porta e delle vene sovraepatiche(1,20) (Figura 3). La trombosi portale può infatti rappresentare sia una complicanza della PSVD sia una diagnosi alternativa da considerare nel percorso di inquadramento dell'ipertensione portale non cirrotica (3,15). L'ecografia Doppler è inoltre utile nel follow-up. I pazienti con PSVD presentano un rischio aumentato di sviluppare trombosi portale nel corso della malattia; per questo motivo, il monitoraggio ecografico periodico può contribuire all'identificazione precoce di complicanze vascolari. Tuttavia, la metodica presenta alcune limitazioni. È operatore-dipendente, può essere condizionata da obesità, meteorismo intestinale e conformazione addominale, e non permette una caratterizzazione dettagliata del parenchima epatico o delle alterazioni microvascolari tipiche della PSVD. Inoltre, pur potendo suggerire la presenza di ipertensione portale, non consente di distinguere con certezza PSVD, cirrosi iniziale o altre forme di epatopatia cronica (2)

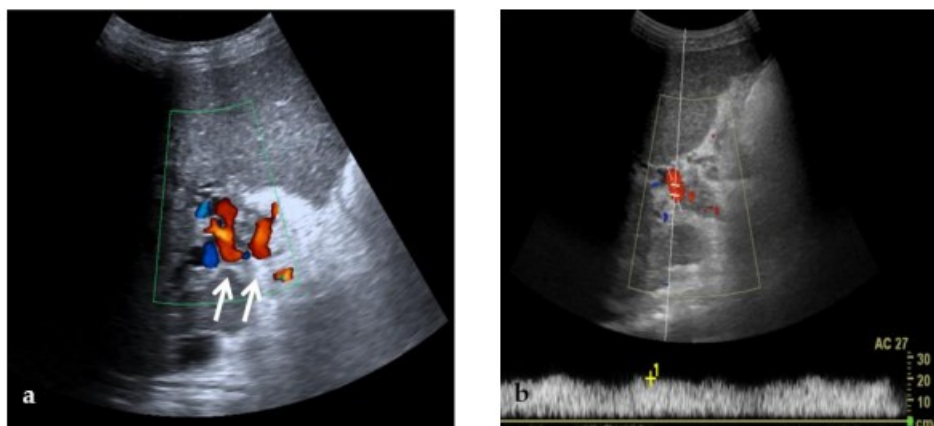


Figura 3: L'immagine mostra multipli vasi collaterali a livello della porta hepatis e assenza del tronco portale principale, reperti compatibili con trasformazione cavernomatosa della vena porta. (20,21)

2.1.2 Tomografia computerizzata

La TC con mezzo di contrasto rappresenta una metodica di secondo livello utile per una valutazione più completa dell'anatomia epatica, splenica e vascolare. Nella PSVD, la TC è impiegata soprattutto per confermare i segni radiologici di ipertensione portale, valutare il circolo venoso portale e splancnico ed escludere patologie alternative(2,16) .

Un importante contributo della TC riguarda la diagnosi differenziale. Questa metodica consente di valutare eventuali masse epatiche, lesioni infiltrative, linfadenopatie, segni di sarcoidosi, schistosomiasi, malattie ematologiche o altre condizioni sistemiche che possono mimare o associarsi a quadri di ipertensione portale non cirrotica (2,3). Tuttavia, la TC presenta limiti rilevanti: espone il paziente a radiazioni ionizzanti, richiede l'impiego di mezzo di contrasto iodato e non consente una diagnosi istologica. Pertanto, il suo ruolo rimane quello di metodica di supporto e di orientamento diagnostico.

2.1.3. Risonanza magnetica nucleare

La RMN epatica rappresenta la metodica di imaging convenzionale più accurata per la caratterizzazione del parenchima epatico e delle lesioni focali. Rispetto alla TC, offre un maggiore contrasto tissutale, non utilizza radiazioni ionizzanti e consente una valutazione multiparametrica del fegato e del sistema vascolare.

Nel sospetto di PSVD, la RMN può evidenziare segni di ipertensione portale analoghi a quelli osservabili alla TC, quali splenomegalia, collaterali porto-sistemiche, varici e ascite. Tuttavia, il suo valore aggiunto consiste nella migliore valutazione della morfologia epatica, del pattern di *enhancement* e delle lesioni nodulari benigne (figura 4). Nei pazienti con PSVD possono infatti essere presenti noduli simil-FNH, noduli rigenerativi o alterazioni perfusionali che possono rendere complessa la diagnosi differenziale neoplasie epatiche primitive quali l'HCC(2,16). La RMN con mezzo di contrasto epatospecifico consente una migliore distinzione tra noduli rigenerativi, lesioni simil-FNH e lesioni potenzialmente maligne, contribuendo alla corretta gestione clinica(22). Nonostante tali vantaggi, la RMN presenta limiti di disponibilità, costo, durata dell'esame e controindicazioni specifiche (dispositivi impiantabili non compatibili o claustrofobia). Inoltre, pur aumentando il sospetto diagnostico, non sostituisce la biopsia epatica nella conferma della malattia vascolare.

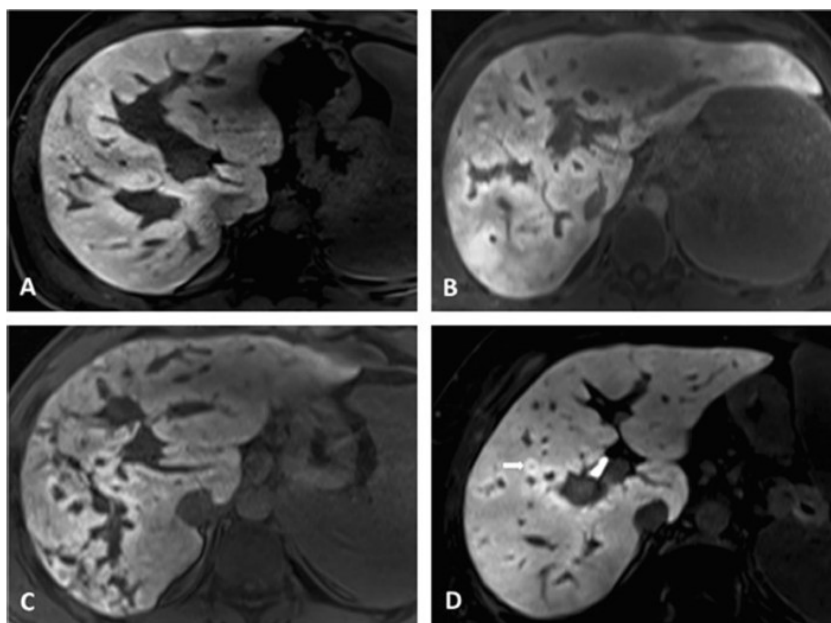


Fig. 4 Periportal hyperintensity in patients with PSVD on HBP. A 22-year-old male patient with periportal hyperintensity along the left and right portal vein. Additional small FNH-like lesion in segment VIII (short white arrow). B 28-year-old male patient with periportal hyperintensity along the left and right portal vein. C 26-year-old male patient with periportal hyperintensity along the right portal vein. D 45-year-old female patient with periportal hyperintensity along the right portal vein. Small FNH-like lesion is also present (short arrow)

Figura 4: Iperintensità periportale alla RMN epatobiliare nei pazienti con PSVD(16)

2.2 Metodiche non invasive: elastografia epatica e splenica

L'elastografia epatica e splenica rappresenta una metodica non invasiva di crescente interesse nella valutazione dei pazienti con sospetta PSVD. Pur non consentendo una diagnosi definitiva, essa può contribuire al sospetto diagnostico e alla diagnosi differenziale con la cirrosi, soprattutto nei casi in cui siano presenti segni clinici o radiologici di ipertensione portale in assenza di marcata fibrosi epatica. La *liver stiffness measurement* (LSM) valuta la rigidità del parenchima epatico ed è comunemente utilizzata come indicatore indiretto del grado di fibrosi. Nella PSVD, tuttavia, la rigidità epatica è spesso normale o solo lievemente aumentata, poiché la malattia non è caratterizzata da una fibrosi cirrotica diffusa. Questo dato può risultare particolarmente utile quando coesistono splenomegalia, piastrinopenia, varici o collaterali porto-sistemici: la discrepanza tra ipertensione portale significativa e valori relativamente bassi di LSM deve orientare verso una forma di ipertensione portale non cirrotica (2,3).

Il principale limite della LSM è rappresentato dalla possibile sovrapposizione con valori osservabili nelle fasi iniziali della cirrosi o in altre epatopatie croniche. Inoltre, la rigidità epatica può essere influenzata da fattori non strettamente fibrotici, come

infiammazione, colestasi, congestione o steatosi. Per questo motivo, l'elastografia epatica deve essere interpretata come dato complementare e non come criterio diagnostico isolato.

La *spleen stiffness measurement* (SSM) appare più strettamente correlata alla severità dell'ipertensione portale(23). Nella PSVD, infatti, l'aumento della rigidità splenica può riflettere la congestione del sistema portale anche quando la rigidità epatica rimane relativamente bassa. Questo profilo, caratterizzato da SSM elevata e LSM non marcatamente aumentata, può risultare suggestivo di ipertensione portale non cirrotica(24). Alcuni studi recenti hanno inoltre valutato la SSM come parametro utile per identificare o escludere varici ad alto rischio nei pazienti con PSVD (25).

Un parametro promettente è il rapporto tra rigidità splenica e rigidità epatica, definito SSM/LSM index. Il rationale è che, nella cirrosi, entrambe le misure tendono ad aumentare, mentre nella PSVD la milza può risultare molto rigida per effetto dell'ipertensione portale e il fegato relativamente poco rigido per l'assenza di cirrosi (figura 5). Ferreira-Silva et al. hanno mostrato che questo indice può contribuire alla diagnosi differenziale tra PSVD e cirrosi nei pazienti con ipertensione portale, proponendo un *cut-off* di 2 come valore utile per orientare il sospetto verso PSVD (26).

In sintesi, l'elastografia non sostituisce la biopsia epatica, ma può migliorare l'inquadramento non invasivo della PSVD. La LSM contribuisce a evidenziare la dissociazione tra ipertensione portale e assenza di fibrosi avanzata, mentre la SSM e il rapporto SSM/LSM possono fornire informazioni più direttamente correlate alla severità dell'ipertensione portale. Il principale valore clinico di queste metodiche risiede quindi nella selezione dei pazienti da avviare ad approfondimenti diagnostici e nella diagnosi differenziale con la cirrosi (2,3,25,26).

Elastography measurement	PSVD (n = 44)	Cirrhosis (n = 44)	p value
LSM, median (IQR), kPa	6.2 (5.2–10.2)	27.8 (17.7–53.9)	<0.001
SSM median (IQR), KPa	59.4 (33–77.7)	47.3 (24.3–60.3)	0.042
SSM/LSM median (IQR), kPa	5.62 (3.15–9.68)	1.55 (1.06–3.24)	<0.001

Figura 5: La tabella mostra valori significativamente inferiori di liver stiffness measurement (LSM) nei pazienti con PSVD rispetto ai pazienti cirrotici, a fronte di valori di spleen stiffness measurement (SSM) elevati in entrambi i gruppi. Il rapporto SSM/LSM risulta nettamente più alto nella PSVD, supportando il suo potenziale ruolo nella diagnosi differenziale tra ipertensione portale non cirrotica e cirrosi (26).

2.3 Diagnostica emodinamica tradizionale: HVPG

La misurazione del gradiente pressorio venoso epatico, o *Hepatic Venous Pressure Gradient* (HVPG), rappresenta la metodica invasiva tradizionalmente utilizzata per la valutazione emodinamica dell'ipertensione portale (27,28). Essa ne costituisce il riferimento diagnostico e prognostico nelle forme sinusoidali, in particolare nella cirrosi, dove riflette in modo affidabile l'aumento delle resistenze intraepatiche a livello sinusoidale (14,29,30). Nel contesto della PSVD, tuttavia, il ruolo dell'HVPG è più complesso: la metodica può fornire informazioni utili per l'inquadramento emodinamico, ma presenta limiti rilevanti a causa della natura prevalentemente presinusoidale della malattia (3). Il razionale dell'HVPG si basa sulla possibilità di stimare indirettamente la pressione portale attraverso la misurazione della pressione venosa epatica occlusa, o *Wedged Hepatic Venous Pressure* (WHVP). In condizioni di cirrosi, l'occlusione temporanea di una vena epatica consente alla pressione registrata a monte dell'occlusione di riflettere la pressione sinusoidale e, indirettamente, la pressione portale. Tale principio è stato dimostrato inizialmente in studi sperimentali e successivamente confermato nell'uomo, permettendo l'introduzione dell'HVPG nella pratica clinica come marker surrogato della pressione portale (31).

La tecnica dell'HVPG fu descritta per la prima volta negli anni Cinquanta, in un periodo in cui la misurazione della pressione portale richiedeva ancora procedure altamente

invasive, come la laparotomia o la puntura diretta della vena porta. L'approccio endovascolare rappresentò quindi un importante avanzamento, poiché consentì una valutazione meno invasiva dell'ipertensione portale attraverso la cateterizzazione delle vene epatiche (32).

2.3.1 Tecnica di esecuzione della procedura:

- Requisiti tecnici e competenze dell'operatore: L'esecuzione dell'HVPG richiede competenze specifiche nella cateterizzazione vascolare e nell'impiego della fluoroscopia. La precisione tecnica è fondamentale, poiché piccoli errori nel posizionamento del catetere, nella calibrazione del trasduttore o nella registrazione dei valori pressori possono compromettere l'affidabilità del risultato. Questo aspetto è particolarmente importante quando l'HVPG viene utilizzato per stratificare il rischio, monitorare la risposta terapeutica al B-bloccante o confrontare dati in ambito di ricerca clinica (27,29).
- Cateterizzazione della vena epatica: La procedura viene eseguita in sala angiografica. L'accesso vascolare è generalmente ottenuto sotto guida ecografica, nella maggior parte dei casi attraverso la vena giugulare interna destra. Dopo il posizionamento di un introduttore vascolare, solitamente di calibro compreso tra 7 e 10 French, il catetere viene avanzato sotto guida fluoroscopica fino a raggiungere una vena epatica, preferibilmente la vena epatica destra o media. Per la misurazione è preferibile utilizzare un catetere a palloncino occludente, poiché consente un'occlusione più stabile e una valutazione più accurata della pressione venosa epatica occlusa rispetto ai cateteri angiografici end-hole (33,34). Il palloncino viene gonfiato progressivamente con una piccola quantità di aria o mezzo di contrasto iodato diluito, adattando il volume al calibro della vena(35). È importante evitare un'eccessiva insufflazione, che potrebbe causare dolore o una manovra di Valsalva involontaria, determinando un aumento artificiale della pressione registrata. La corretta occlusione della vena epatica deve essere verificata mediante iniezione di una piccola quantità di mezzo di contrasto. La presenza di stasi del contrasto conferma l'efficacia dell'occlusione, mentre l'eventuale visualizzazione di comunicazioni venovenose può indicare

una misurazione non affidabile della WHVP (36,37). La sala angiografica deve essere dotata di un trasduttore digitale di pressione e di un sistema di monitoraggio in grado di registrare i tracciati pressori venosi. La calibrazione del trasduttore su una linea di base pari a zero, a livello della linea medio-ascellare e dell'atrio destro medio, garantisce misurazioni pressorie accurate. Durante la misurazione, i movimenti del paziente, del catetere o del trasduttore devono essere ridotti al minimo per evitare risultati erranei.

- Misurazione della *Free Hepatic Venous Pressure* (FHVP): Questa pressione viene misurata prima dell'occlusione della vena epatica. Il catetere viene posizionato in sede libera, generalmente a 1–3 cm dalla confluenza della vena epatica con la vena cava inferiore. È necessario verificare che la punta del catetere non sia appoggiata alla parete venosa, poiché tale condizione potrebbe produrre valori falsamente elevati. La presenza di piccole oscillazioni venose nel tracciato pressorio rappresentano un elemento utile per confermare il corretto posizionamento del catetere. Dopo un breve tempo di stabilizzazione, generalmente compreso tra 10 e 20 secondi, viene registrato il valore della FHVP. Se la differenza tra la FHVP e la pressione della vena cava inferiore supera i 2 mmHg, può essere indicata una venografia per escludere una stenosi venosa focale (27).
- Misurazione della WHVP: viene effettuata dopo aver ottenuto l'occlusione completa del ramo venoso epatico mediante palloncino. Una volta occlusa la vena, la pressione viene registrata solo dopo stabilizzazione del tracciato, che può richiedere fino a circa un minuto o più. Per garantire la precisione della misurazione, è raccomandato eseguire tre rilevazioni indipendenti (figura 7). I valori ottenuti dovrebbero essere altamente concordanti e non differire tra loro più di 1 mmHg. In caso di valori discordanti, è necessario rivalutare il corretto posizionamento del catetere, l'efficacia dell'occlusione e l'eventuale presenza di comunicazioni venose. La semplice media di valori molto variabili può infatti ridurre l'accuratezza del calcolo dell'HVPG (38).

- Calcolo dell'HVPG: L'HVPG viene calcolato sottraendo la FHVP alla WHVP; quindi, $HVPG = WHVP - FHVP$ (figura 6). Questo valore rappresenta il gradiente pressorio tra il sistema portale e la circolazione venosa sistemica. Nella pratica clinica, la FHVP viene preferita alla pressione atriale destra per il calcolo del gradiente, poiché fornisce informazioni prognostiche più accurate. La pressione atriale destra può infatti essere influenzata da variabili extraepatiche, come l'aumento della pressione intra-addominale (ad esempio in presenza di ascite), e pertanto non è raccomandata per il calcolo dell'HVPG. Dal punto di vista clinico, l'HVPG consente di stratificare la severità dell'ipertensione portale. Nei pazienti con cirrosi, un valore di HVPG ≥ 10 mmHg identifica un'ipertensione portale clinicamente significativa, mentre valori ≥ 12 mmHg si associano a un aumentato rischio di sanguinamento da varici.
- L'affidabilità dell'HVPG dipende da numerosi fattori tecnici. Tra questi rientrano il corretto posizionamento del catetere, la completa occlusione della vena epatica, il tempo di stabilizzazione della pressione, la calibrazione del trasduttore e la riduzione dei movimenti del paziente durante la registrazione. Anche la sedazione può influenzare i valori pressori. La sedazione profonda dovrebbe essere evitata, poiché può ridurre le resistenze vascolari sistemiche e determinare una sottostima della pressione portale. Quando necessario, può essere utilizzata una sedazione minima, ad esempio con basse dosi di Midazolam (0,02 mg/kg), al fine di migliorare il comfort del paziente senza alterare in modo significativo la misurazione (33). Se l'HVPG viene eseguito insieme a una biopsia epatica transgiugulare, è preferibile effettuare le misurazioni pressorie prima della somministrazione di dosi maggiori di sedativi o analgesici.
- La corretta documentazione dei valori pressori è essenziale. I tracciati dovrebbero essere registrati in modo permanente, su supporto cartaceo o digitale, a una velocità sufficientemente lenta da consentire una valutazione dettagliata e una successiva revisione(35). Le sole letture numeriche visualizzate sul monitor non sono considerate sufficienti, poiché non permettono una verifica retrospettiva accurata della qualità del tracciato (figura 8). Una refertazione

completa dovrebbe includere i valori di FHVP, WHVP, HVPG, il numero di misurazioni effettuate, la concordanza tra i valori, la vena epatica utilizzata, il tipo di catetere, eventuali difficoltà tecniche e la presenza di comunicazioni venose o altre anomalie angiografiche.

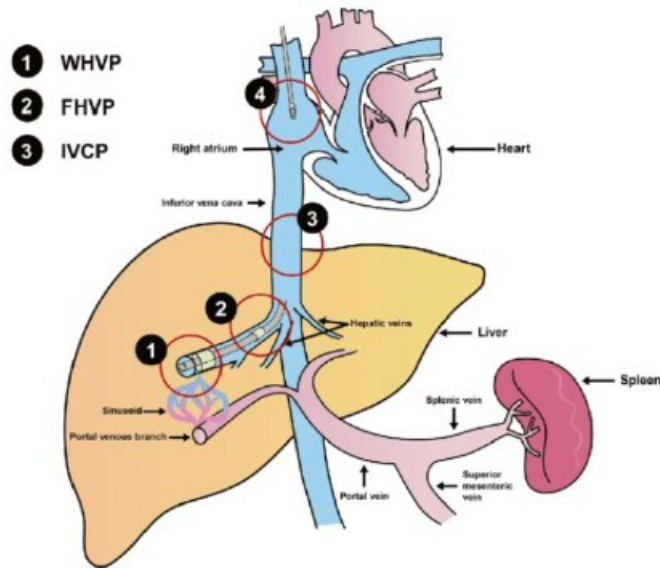


Figura 6: Rappresentazione dei principali parametri pressori valutati durante la procedura HVPG: WHVP, FHVP, IVCP e pressione atriale destra (29)



Figure 3. Hepatic vein catheterization. (a) Wedged hepatic venous pressure measurement position using an occlusion balloon (arrowhead). (b) Venography of hepatic venous outflow (arrowhead) after deflating the occlusion balloon. (c) Measurement of free hepatic venous pressure was performed 1–3 cm from the confluence (arrowhead) of the hepatic vein to the inferior vena cava. Wedged pressure measurement position using an occlusion balloon (arrowhead).

Figura 7: Fasi fluoroscopiche della misurazione dell'HVPG: rilevazione della WHVP con palloncino occludente, venografia di controllo e misurazione della FHVP in sede libera(29).

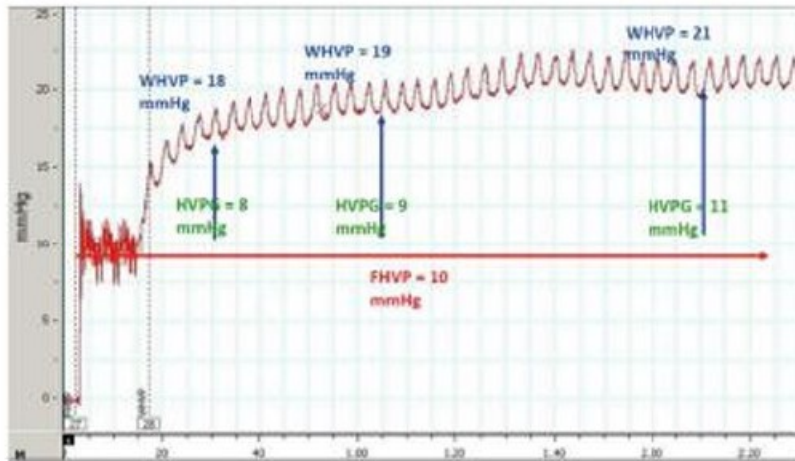


Figura 8: Registrazione emodinamica della pressione venosa epatica durante la procedura HVPG. Dopo una fase iniziale di stabilizzazione del tracciato, vengono rilevati valori progressivi di WHVP e il corrispondente gradiente pressorio venoso epatico, calcolato rispetto alla FHVP(29).

2.3.2 Interpretazione dell'HVPG nella PSVD

Nella PSVD l'interpretazione dell'HVPG richiede particolare cautela. A differenza della cirrosi, in cui l'aumento delle resistenze vascolari è prevalentemente sinusoidale, nella PSVD il danno coinvolge soprattutto le piccole diramazioni portali e il microcircolo porto-sinusoidale, con una componente presinusoidale rilevante (3). Poiché l'HVPG stima indirettamente la pressione portale attraverso la pressione venosa epatica occlusa (WHVP), la metodica risulta accurata soprattutto quando l'ostacolo al flusso è localizzato a livello sinusoidale. Nelle forme presinusoidali, invece, l'aumento della pressione portale può non essere adeguatamente trasmesso alla WHVP, determinando una sottostima del gradiente reale. Di conseguenza, nei pazienti con PSVD l'HVPG è spesso normale o solo lievemente aumentato, frequentemente inferiore a 10 mmHg, anche in presenza di manifestazioni cliniche evidenti di ipertensione portale, quali splenomegalia, piastrinopenia, varici gastro-esofagee o collaterali porto-sistemici (3). Tale riscontro non deve quindi essere interpretato come assenza di ipertensione portale, ma come espressione di inaccuratezza della metodica in questo contesto fisiopatologico. Un ulteriore fattore di possibile sottostima è rappresentato dalle comunicazioni venose intraepatiche, o *vein-to-vein communications* (figura 9)(5). Queste comunicazioni, descritte con maggiore frequenza nella PSVD rispetto alla cirrosi, possono interferire con

la corretta occlusione della vena epatica durante la misurazione della WHVP, determinando valori pressori inferiori rispetto alla reale pressione portale (3). La loro presenza deve quindi essere considerata soprattutto nei pazienti con segni clinici di ipertensione portale ma HVPG non francamente elevato. Alla luce di questi elementi, l'HVPG non rappresenta una metodica sufficiente per confermare o escludere la diagnosi di PSVD. Il suo valore è principalmente interpretativo: un gradiente francamente elevato suggerisce una componente sinusoidale significativa, come avviene nella cirrosi o in alcune epatopatie croniche avanzate; al contrario, un HVPG normale o lievemente aumentato in presenza di varici, splenomegalia o collaterali porto-sistemici deve orientare verso una forma presinusoidale o non cirrotica di ipertensione portale, come nella PSVD. La metodica deve quindi essere valutata all'interno di un approccio integrato che comprenda biopsia epatica, imaging vascolare, endoscopia digestiva ed eventuali metodiche non invasive.

Queste limitazioni hanno favorito l'interesse verso tecniche capaci di valutare in modo più diretto ed integrato la fisiopatologia del sistema portale alterato(39). In particolare l'*EUS-guided portal pressure gradient* (EUS-PPG) rappresenta una delle innovazioni più promettenti per la definizione e stadiazione prognostica in questo contesto clinico (40–42).

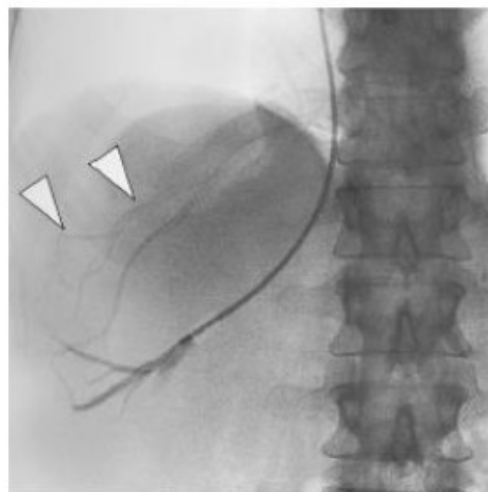


Figura 8: Venografia epatica con evidenza di comunicazioni venose intraepatiche. Dopo iniezione di mezzo di contrasto con palloncino occludente in posizione wedged, sono visibili comunicazioni vein-to-vein, indicate dalle frecce. Questo reperto può interferire con la corretta misurazione della WHVP e determinare una sottostima dell'HVPG(29).

2.4 il ruolo dell'endoepatologia

Con il termine endoepatologia si indica un ambito emergente della endoscopica interventistica che applica le tecniche endoscopiche avanzate, in particolare l'ecoendoscopia (*endoscopic ultrasound, EUS*), alla diagnosi e alla gestione delle malattie epatiche e dell'ipertensione portale(13,43,44). Tradizionalmente, l'endoscopia nel paziente epatopatico è stata utilizzata soprattutto per lo screening e il trattamento delle varici esofago-gastriche. Lo sviluppo dell'EUS ha progressivamente ampliato questo ruolo, consentendo non solo la visualizzazione delle strutture vascolari e parenchimali adiacenti al tratto gastrointestinale, ma anche l'esecuzione di procedure diagnostiche e interventistiche mirate. L'endoepatologia comprende oggi diverse applicazioni, tra cui la biopsia epatica EUS guidata (*EUS-guided liver biopsy, EUS-LB*), la misurazione ecoendoscopica del gradiente pressorio portale (*EUS-guided portal pressure gradient, EUS-PPG*), l'elastografia ecoendoscopica (*EUS Shear wave elastography; EUS-SWE*) e alcune procedure terapeutiche rivolte alle complicanze dell'ipertensione portale (*EUS-coil/glue embolization*) (13,43,45,46). Il suo valore innovativo non risiede soltanto nella disponibilità di nuove tecniche, ma soprattutto nella possibilità di integrare valutazioni differenti all'interno di un'unica procedura diagnostica. Infatti, la prerogativa dell'approccio endoepatologico è quello della strategia **"one-stop shop"**, cioè un approccio nel quale più tecniche e quindi più informazioni clinicamente rilevanti vengono raccolte nella stessa seduta endoscopica(43,44). In un singolo tempo procedurale è possibile eseguire la valutazione endoscopica delle varici, lo studio flussimetrico vascolare epatico (*color/power doppler*), la misurazione diretta del gradiente pressorio portale e, quando indicato, il prelievo bioptico epatico (figura 9)(47). Tale modello riduce la frammentazione dell'iter diagnostico e consente una valutazione simultanea di aspetti morfologici, emodinamici e istologici.

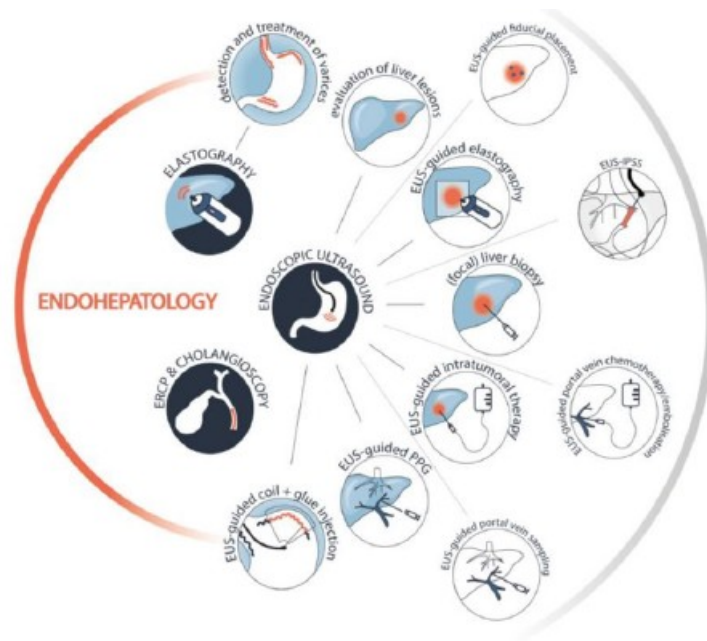


Figura 9: La figura riassume le principali applicazioni diagnostiche e terapeutiche dell'endoepatologia, evidenziando il ruolo centrale dell'ecoendoscopia nello studio e nella gestione delle malattie epatiche e dell'ipertensione portale. Tra le procedure rappresentate sono incluse l'elastografia, la biopsia epatica EUS-guided, la misurazione del gradiente pressorio portale mediante EUS-PPG, il trattamento delle varici e altre tecniche ecoendoscopiche emergenti(43).

Nel contesto della PSVD, questo approccio assume particolare interesse in quanto permette di ottenere informazioni complementari ed integrate allo stesso tempo, riducendo il numero di procedure separate di accessi ospedalieri e migliorando la diagnosi, la prognosi e la terapia dei pazienti. In una malattia complessa e spesso sotto-diagnosticata, questo modello potrebbe contribuire a distinguere più accuratamente PSVD, cirrosi iniziale e altre forme di ipertensione portale non cirrotica.

In conclusione, l'endoepatologia rappresenta una delle evoluzioni più promettenti nel percorso diagnostico della PSVD. La sua importanza deriva dalla possibilità di superare alcuni limiti delle metodiche tradizionali attraverso un approccio integrato, capace di combinare dati endoscopici, istologici ed emodinamici. (13,39).

2.4.1 La biopsia epatica nella PSVD: il ruolo potenziale della EUS-LB (*Endoscopic Ultrasound-Guided Liver Biopsy*)

La biopsia epatica rappresenta il riferimento diagnostico fondamentale nella PSVD, poiché consente di escludere la cirrosi e di identificare le alterazioni istologiche vascolari caratteristiche della malattia. (2-4,12). Le tre lesioni istologiche considerate specifiche

per la diagnosi di PSVD sono la venopatia portale obliterativa, l'iperplasia nodulare rigenerativa e la fibrosi settale incompleta (3). La venopatia portale obliterativa, oggi spesso descritta anche come stenosi dei rami portali, è caratterizzata da ispessimento fibroso della parete dei piccoli rami venosi portali con conseguente restringimento o obliterazione del lume e, nei casi più avanzati, scomparsa dei rami portali all'interno degli spazi portali. L'iperplasia nodulare rigenerativa consiste invece in una trasformazione nodulare diffusa del parenchima epatico in assenza di setti fibrotici significativi, espressione di una distribuzione disomogenea del flusso ematico intraepatico. La fibrosi settale incompleta è invece caratterizzata dalla presenza di sottili setti fibrotici incompleti, che determinano un'alterazione dell'architettura epatica in assenza di criteri istologici di cirrosi. La corretta identificazione di queste lesioni richiede un campione adeguato, poiché le alterazioni possono essere sottili, focali e distribuite in modo irregolare nel parenchima epatico (2,11).

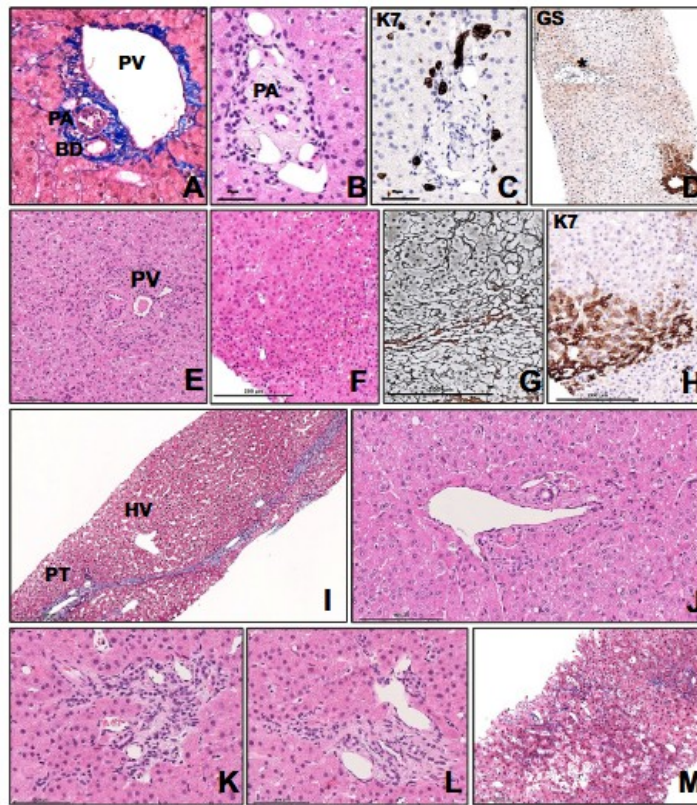


Fig. 3. Features of PSVD on liver histology. (A) Normal portal tract with a triad characterised by a large PV completely embedded in the portal collagen and smaller PA and interlobular BD (Scale bar 50 μ m; Masson's trichrome). (B-D) Obliterative portal venopathy/portal vein stenosis. On the H&E stain (B, scale bar 75 μ m), this portal tract is characterised by a complete absence of the PV. Immunohistochemistry for K7 acts as a complementary technique to confirm that this structure is a PT by showing the interlobular BD and ductular reaction (C, scale bar 75 μ m). Immunohistochemistry for GS enables the recognition of the centrilobular area. The portal tract (*) seen in that figure is therefore also better identified (D, scale bar 300 μ m). (E) Obliterative portal venopathy/portal vein stenosis (scale bar 100 μ m). On the H&E stain, the PV branch is small, difficult to recognise, with narrowing of its lumen. (F-H) Nodular regenerative hyperplasia (scale bar 200 μ m). The small hyperplastic nodules close to atrophic hepatocytes plates seen on the H&E stain (F) are enlightened by the Reticulin stain (G) and by K7 immunohistochemistry, that underlines the atrophic ischaemic plates (H). (I) Incomplete septal fibrosis (scale bar 300 μ m; Masson's trichrome). Thin septa are crossing the liver parenchyma creating some nodular architecture, without cirrhosis, but with approximation of the HV to the PTs. This lesion is part of the spectrum of alterations observed in regressing cirrhosis. (J-M) Non-specific histological signs of PSVD: herniated portal vein, a vein in direct contact with the hepatocyte plates, (J, H&E, scale bar 150 μ m), hypervascularised PT and abnormal periportal vessels (K and L, H&E, scale bar 100 μ m), sinusoidal congestion with delicate perisinusoidal fibrosis (M, Masson's Trichrome, scale bar 150 μ m). BD, bile duct; GS, glutamine synthetase; HV, hepatic vein; K7, keratin 7; PA, portal arterial branch; PTs, portal tracts; PV, portal vein.

Figura 10: Principali lesioni diagnostiche della porto-sinusoidal vascular disorder: venopatia portale obliterativa, iperplasia nodulare rigenerativa e fibrosi settale incompleta. La loro identificazione, in assenza di cirrosi, costituisce un elemento centrale per la diagnosi istologica di PSVD. (3)

In questo contesto, la biopsia epatica EUS guidata (EUS-LB), rappresenta una tecnica di crescente interesse. Infatti, consente l'acquisizione di tessuto epatico mediante ago biotico introdotto attraverso un ecoendoscopio lineare, sotto guida ecografica diretta e con controllo Doppler delle strutture vascolari. A differenza della biopsia percutanea, nella quale il tragitto viene pianificato attraverso la parete addominale e generalmente interessa il lobo destro, l'approccio ecoendoscopico permette di visualizzare il parenchima epatico da una posizione endoluminale, principalmente dallo stomaco e dal duodeno, riducendo la distanza tra sonda ecografica e fegato e fornendo, altresì la possibilità di scegliere il sito o i siti di campionamento (bilobar EUS-LB) (13,48,49).

Dal punto di vista operativo, la procedura viene eseguita con ecoendoscopio lineare, in sedazione o anestesia, in base alle caratteristiche del paziente. Dopo l'introduzione dell'ecoendoscopio, l'operatore identifica il parenchima epatico in scansione B-mode. Il lobo sinistro viene generalmente esplorato dalla cavità gastrica, mentre il lobo destro può essere generalmente raggiunto attraverso una finestra transduodenale. Prima della puntura viene utilizzato il Doppler per identificare e preservare strutture vascolari rilevanti, come rami portali, biliari, vene epatiche o arterie intraepatiche, selezionando un tragitto quanto più possibile sicuro (13,43,45). Una volta individuata la sede di prelievo, viene introdotto un ago da biopsia, preferendo un calibro 19 Gauge, con design della punta tipo Franseen o *Fork-tip da fine-needle biopsy* (FNB)(50,51). Questi aghi sono progettati per ottenere frustoli tissutali rispetto agli aghi da aspirazione tradizionali e risultano particolarmente utili quando è necessaria una valutazione architetturale del parenchima. L'ago viene fatto avanzare nel parenchima epatico sotto visione ecografica continua; successivamente vengono eseguite una o più attuazioni dell'ago, con tecnica di aspirazione dinamica (*wet-suction*) (45,51,52).

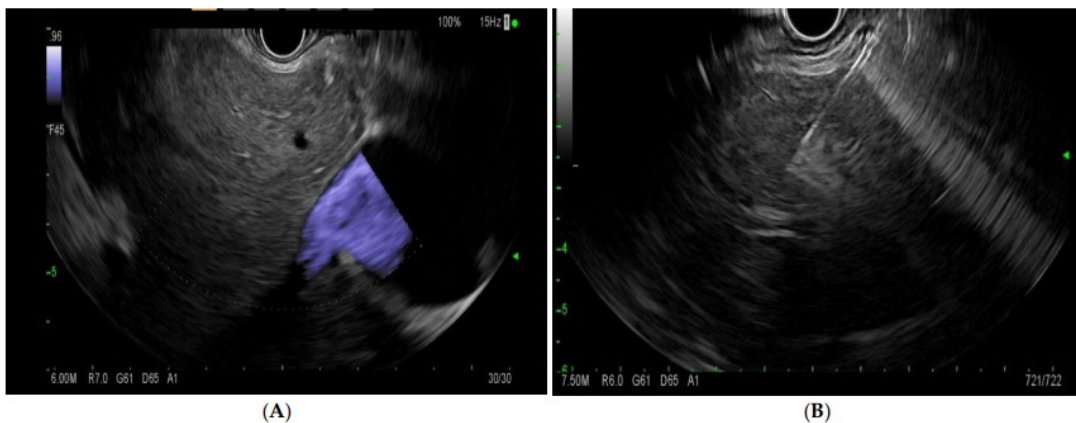


Figure 4. (A)—endoscopic ultrasound image of the liver with doppler. (B)—endoscopic-ultrasound-guided liver biopsy using a 19 G needle.

Figura 11: (A) Immagine ecoendoscopica del parenchima epatico con valutazione Doppler, utile per identificare le strutture vascolari e selezionare un tragitto di puntura sicuro. (B) Esecuzione della biopsia epatica ecoendoscopicamente guidata mediante ago da 19G, avanzato nel parenchima sotto visualizzazione diretta. Il controllo ecografico in tempo reale consente di ottimizzare il prelievo e ridurre il rischio di complicanze vascolari(53).

Le principali controindicazioni sono rappresentate da condizioni che aumentano il rischio emorragico, come coagulopatia non correggibile, piastrinopenia severa, ascite, interposizione di tessuto o struttura vascolari tra la parete del viscere ed il parenchima epatico (54,55). Nei pazienti con ascite importante o rischio emorragico elevato, la biopsia transgiugulare è l'alternativa tecnica da preferire (56,57). Nel contesto della PSVD, tali aspetti sono particolarmente rilevanti, poiché molti pazienti presentano piastrinopenia da ipersplenismo e segni di ipertensione portale che impongono una valutazione del rischio del singolo caso ed una certa *expertise* (58).

Le modalità di acquisizione del campione rappresentano un elemento tecnico fondamentale dell'EUS-LB, poiché influenzano la lunghezza del frustolo, il grado di frammentazione, la contaminazione ematica e il numero di tratti portalici completi valutabili (59–61). Le principali tecniche descritte comprendono la suzione standard, la *wet suction*, la *wet heparin suction* e la *tecnica slow pull*. Nella *suzione standard*, dopo il posizionamento dell'ago nel parenchima epatico, viene applicata pressione negativa mediante siringa, generalmente da 10 o 20 mL. Questa tecnica consente di aumentare la quantità di tessuto aspirato, ma può determinare una maggiore contaminazione ematica del campione e, in alcuni casi, una maggiore frammentazione del frustolo. Per tale motivo, pur essendo semplice e ampiamente utilizzata, la suzione standard non è sempre considerata la strategia ottimale quando l'obiettivo è ottenere un campione istologico architettonicamente integro (43,45,61). La *wet suction technique* prevede invece il preliminare riempimento del lume dell'ago con soluzione sterile. L'eliminazione dell'aria all'interno dell'ago facilita la trasmissione della pressione negativa e può migliorare il recupero del materiale bioptico. Una variante di questa tecnica è la *wet heparinized suction*, nella quale l'ago viene preparato con soluzione eparinata. L'obiettivo è ridurre la formazione di coaguli all'interno del lume dell'ago, limitare la frammentazione del campione e migliorare la qualità del frustolo istologico. Studi prospettici e descrizioni tecniche hanno suggerito che l'impiego di ago eparinato possa migliorare il recupero del tessuto e la qualità del campione rispetto alla tecnica "dry" tradizionale (59,61).



Figura 12: Preparazione per l'esecuzione della *wet suction*, tecnica che si è dimostrata superiore alla *dry suction* nella biopsia epatica ecoendoscopicamente guidata. L'ago viene preparato con eparina diluita per prevenire la formazione di coaguli al suo interno(62).

Una tecnica alternativa è la *slow pull technique*(63,64). In questo caso, dopo la puntura del parenchima epatico, lo stiletto viene represso lentamente e progressivamente mentre l'ago viene mosso avanti e indietro all'interno del tessuto. La retrazione graduale dello stiletto genera una minima pressione negativa capillare, sufficiente a favorire l'ingresso del tessuto nel lume dell'ago senza applicare una suzione intensa mediante siringa. Il razionale della tecnica *slow pull* è quindi ottenere un campione istologico adeguato riducendo al tempo stesso la contaminazione ematica e la frammentazione del materiale(64,65). Rispetto alla suzione standard, la tecnica *slow pull* può essere vantaggiosa quando si vuole privilegiare la qualità istologica rispetto alla quantità grezza di materiale. La minore pressione negativa tende, infatti, a ridurre l'aspirazione di sangue, migliorando la leggibilità del campione e facilitando la valutazione dei tratti portalici completi. Questo è rilevante nella PSVD, poiché la diagnosi non dipende semplicemente dalla presenza di tessuto epatico, ma dalla possibilità di analizzare in modo accurato gli spazi portalici, l'eventuale obliterazione dei rami venosi portalici, la nodularità rigenerativa e l'assenza di cirrosi.

La scelta tra *wet suction*, *wet heparin suction*, *slow pull* o suzione standard non è ancora completamente standardizzata e dipende dall'esperienza del centro, dal tipo di ago utilizzato, dalla sede del prelievo e dall'obiettivo diagnostico. Le review più recenti sottolineano come le tecniche *wet suction*, soprattutto con ago eparinato, e *slow pull* possano ottimizzare la qualità del campione rispetto alla suzione "dry", ma evidenziano anche la necessità di ulteriori studi comparativi per definire il protocollo ideale nell'EUS-

LB (50,51,61). L'adeguatezza istologica è un punto centrale nella PSVD. In generale, una biopsia epatica dovrebbe fornire un campione di almeno 20 mm e un numero sufficiente di tratti portalici completi, poiché solo un campione rappresentativo consente di valutare correttamente la distribuzione degli spazi portalici, l'eventuale scomparsa di rami venosi portalici, la presenza di nodularità rigenerativa e l'assenza di architettura cirrotica. L'EUS-LB ha dimostrato in numerosi studi un'elevata resa diagnostica, con tassi di adeguatezza generalmente superiori al 90% e risultati complessivamente comparabili a quelli della biopsia percutanea e trans-giugulare, soprattutto quando vengono impiegati aghi FNB di nuova generazione (13,48,49,65). Uno dei principali vantaggi dell'EUS-LB rispetto alla biopsia percutanea è la possibilità di ottenere campioni da entrambi i lobi epatici nella stessa seduta. Questo aspetto è particolarmente rilevante nella PSVD, poiché le lesioni vascolari possono essere eterogenee e non uniformemente distribuite. Il campionamento bilobare può quindi aumentare la probabilità di intercettare alterazioni focali o discontinue, riducendo il rischio di errore di campionamento. La biopsia percutanea, pur rimanendo una metodica consolidata, tende invece a campionare prevalentemente il lobo destro e può essere meno rappresentativa nei casi in cui la malattia abbia distribuzione irregolare (13,43,45). Un secondo vantaggio è la possibilità di eseguire la biopsia all'interno di una valutazione ecoendoscopica più ampia. Questo approccio si inserisce nel concetto di *"one-stop strategy"*, già descritto nei capitoli precedenti e risulta particolarmente adatto ad una malattia complessa come la PSVD, nella quale la diagnosi richiede l'integrazione di dati istologici, endoscopici ed emodinamici. Dal punto di vista della sicurezza, l'EUS-LB presenta un profilo favorevole. Il controllo Doppler permette di evitare vasi di calibro significativo lungo il tragitto dell'ago, riducendo potenzialmente il rischio di complicanze emorragiche. Gli eventi avversi riportati includono dolore addominale, sanguinamento, ematoma, infezione, tuttavia le complicanze maggiori sono rare se la procedura viene eseguita in centri esperti e dopo adeguata selezione del paziente (13,66). Rispetto alla biopsia percutanea, alcuni studi riportano una migliore tollerabilità, minore dolore post-procedurale e riduzione del tempo di osservazione o degenza, pur mantenendo una resa diagnostica sovrapponibile (65,67).

Variable/Parameter	EUS-Guided LB (n = 40)	Percutaneous LB (n = 40)	P
Demographic data at the time of LB			
Age, y	52.5 (19–76)	53.0 (25–75)	0.847
Sex, male:female	13:27	13:27	n/a
Weight, kg	99.5 (57–163.4)	93.5 (48.5–159.5)	0.121
Body mass index, kg/m ²	35.9 (17.2–50.9)	32.4 (20.8–56.2)	0.054
Indications for LB, n (%)			
Abnormal liver enzymes	25 (62.5)	27 (67.5)	0.945
Suspected NASH	9 (22.5)	7 (17.5)	
Fibrosis staging	6 (15.0)	6 (15.0)	
Laboratory data at the time of LB			
Alkaline phosphatase, U/L	79 (55–1,031)	98 (46–926)	0.424
Aspartate aminotransferase, U/L	42 (10–477)	45 (13–542)	0.104
Alanine aminotransferase, U/L	52 (5–380)	62 (9–434)	0.371
Total bilirubin, mg/dL	0.4 (0.2–1.1)	0.5 (0.2–32.1)	0.003
Platelets, cells × 10 ⁹	240 (125–471)	224 (126–616)	0.281
International normalized ratio	1.0 (0.8–1.3)	1.0 (0.8–1.4)	0.173
LB data			
No. passes, n	2 (1–3)	3 (1–7)	<0.0001
Longest core length, cm	2.1 (0.8–5.0)	2.0 (0.7–3.0)	0.551
Total core length, cm	3.6 (1.6–14.3)	6 (2–9)	0.047
Complete portal tracts, n	13 (4–38)	17 (4–40)	0.031
LB with ≥11 complete portal tracts, n (%)	24 (60.0)	30 (75.0)	0.232
Histological diagnosis established, yes, n (%)	37 (92.5)	38 (95.0)	1
Hospital-related data and follow-up within 48 h post-LB			
Hospital stay, h	2.0 (1.0–6.0)	4.0 (1.5–8.0)	<0.0001
NRS-PI*	2.0 (0–7.0)	3.0 (0–9.0)	0.003
Opiate use, yes, n (%)	0 (0)	2 (5.0)	0.91
Patient-reported symptoms post-LB, yes, n (%)	7 (17.5)	13 (32.5)	0.194
Adverse events, yes, n (%)	0 (0)	0 (0)	1
Follow-up >48 h post-LB			
Median time until last known follow-up, d	20 (1–349)	74 (3–455)	0.077
Patient-reported symptoms/ complications†, yes, n (%)	1 (2.6)	1 (2.5)	1
Adverse events, yes, n (%)	0 (0)	0 (0)	1

Figura 13: La tabella riassume i principali outcome procedurali e istologici del confronto tra biopsia epatica ecoendoscopicamente guidata e biopsia percutanea, includendo adeguatezza del campione, numero di tratti portalici completi, resa diagnostica, dolore post-procedurale, durata dell'osservazione ed eventi avversi (48)

Il confronto con la biopsia percutanea deve tuttavia essere interpretato in modo equilibrato. La biopsia percutanea resta una metodica ampiamente validata e adeguata nella maggior parte dei casi con anatomia favorevole e rischio emorragico controllato. L'EUS-LB non deve quindi essere considerata una sostituzione sistematica della biopsia percutanea, ma una tecnica particolarmente vantaggiosa in specifici scenari clinici: quando è utile il campionamento bilobare, quando si desidera integrare la biopsia con altre procedure endoscopiche e/o ecografiche (43,45,65).

In conclusione, l'EUS-LB rappresenta una metodica innovativa e promettente nella diagnosi della PSVD. Il suo valore non risiede solo nella possibilità di ottenere tessuto epatico, ma nella capacità di inserirsi in una strategia endoepatologica integrata. Rispetto alla biopsia percutanea, offre vantaggi potenziali in termini di campionamento bilobare,

controllo ecografico e Doppler in tempo reale, tollerabilità e possibilità di associazione con altre procedure diagnostiche nella stessa seduta.

2.4.2 EUS-PPG (*Endoscopic Ultrasound-guided Portal Pressure Gradient*)

La misurazione ecoendoscopica del gradiente pressorio portale (EUS-PPG), rappresenta una delle applicazioni più innovative dell'endoepatologia nella valutazione dell'ipertensione portale. A differenza dell'HVPG, discusso nel capitolo precedente, l'EUS-PPG consente una misurazione diretta della pressione portale mediante un accesso diretto della vena porta e della vena epatica EUS-guidato. Il gradiente viene calcolato come differenza tra la pressione venosa diretta portale ed epatica(42,68,69).

Dal punto di vista strumentale, l'EUS-PPG viene eseguita mediante ecoendoscopio lineare associato a un sistema dedicato per la misurazione pressoria(68,70). Nelle prime esperienze cliniche la procedura è stata eseguita utilizzando un ago da *Fine Needle Aspiration* da 25G collegato a un manometro compatto o a un sistema di trasduzione pressoria. Successivamente sono stati sviluppati dispositivi specifici, come l'*EchoTip Insight™ Portosystemic Pressure Gradient Measurement System*, progettati per consentire l'accesso ecoendoscopico ai vasi portali ed epatici e la registrazione diretta dei valori pressori (40,71). Il sistema comprende generalmente un ago da 25G, un tubo di connessione non comprimibile, un rubinetto a tre vie, una siringa e un trasduttore digitale di pressione. L'ago consente la puntura diretta dei vasi sotto guida EUS; il tubo trasmette il segnale pressorio al trasduttore, mentre il rubinetto permette di gestire lavaggio, azzeramento e registrazione della pressione(13,70,72). Il calibro ridotto dell'ago limita il trauma sulla parete vascolare e sul parenchima epatico, mentre la punta ecogenica facilita la visualizzazione durante l'avanzamento nel lume del vaso (69).

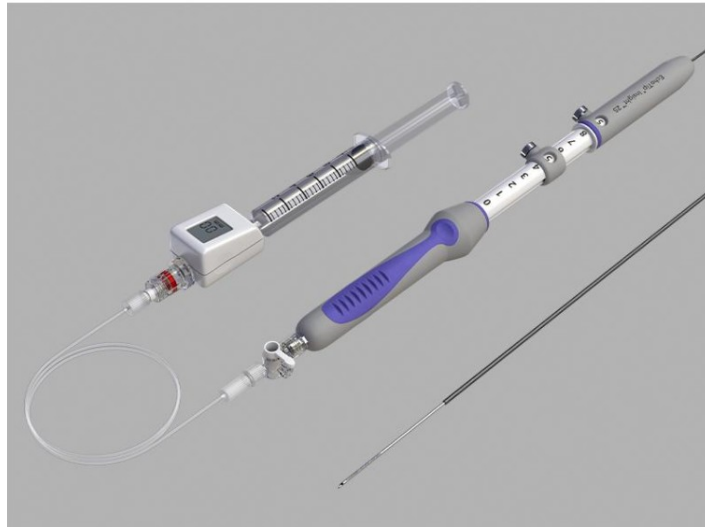


Figura 14: Strumentazione per EUS-guided portal pressure gradient measurement. Sistema dedicato per la misurazione EUS-guided del gradiente pressorio portale, costituito da ago ecoendoscopico da 25G, tubo di connessione, rubinetto a tre vie, siringa e trasduttore digitale di pressione(73)

Prima dell'introduzione dell'ago, il circuito viene riempito con soluzione salina, spesso eparinata, per eliminare l'aria e prevenire la formazione di coaguli nel lume dell'ago o nel tubo di connessione. La presenza di aria o microcoaguli può infatti compromettere la trasmissione del segnale e alterare l'accuratezza della misurazione. Il trasduttore viene quindi azzerato a livello della linea medio-ascellare, in corrispondenza del piano dell'atrio destro, analogamente a quanto avviene nelle misurazioni emodinamiche invasive tradizionali. Una corretta calibrazione rappresenta un passaggio essenziale per evitare errori sistematici nella registrazione pressoria (72). La procedura viene generalmente eseguita in sedazione profonda o cosciente da operatori esperti in ecoendoscopia interventistica. Dopo l'introduzione dell'ecoendoscopio nel tratto digestivo superiore, le strutture vascolari intraepatiche vengono identificate mediante scansione B-mode e Doppler. Il Doppler consente di confermare il flusso venoso del vaso, valutarne calibro e la direzione del flusso, e soprattutto selezionare un tragitto di puntura privo di strutture vascolari o biliari interposte (74). La misurazione viene eseguita in modo sequenziale. In genere, si identifica una vena epatica accessibile, spesso la vena epatica media o sinistra, attraverso una finestra transgastrica. Quindi, l'ago viene fatto avanzare sotto guida ecografica diretta fino al lume del vaso. Prima della registrazione può essere effettuato un breve lavaggio con soluzione salina, al fine di mantenere la pervietà del sistema. Dopo un periodo di stabilizzazione del tracciato (30-60 sec), vengono acquisite più misurazioni

consecutive, solitamente almeno tre, che devono risultare tra loro concordanti (75). Successivamente viene identificato un ramo intraepatico della vena porta, accessibile per via transgastrica o transduodenale. Anche in questa fase il Doppler è fondamentale per distinguere la vena porta da strutture arteriose o biliari e per selezionare un accesso sicuro. L'ago viene quindi introdotto nel lume portale e la pressione viene registrata con la stessa modalità sopra descritta. Il valore finale della pressione portale e della pressione venosa epatica viene calcolato come media delle misurazioni valide, escludendo eventuali letture instabili o discordanti, che possono derivare dal contatto della punta dell'ago con la parete vascolare, da movimenti respiratori o da una trasmissione pressoria non ottimale.

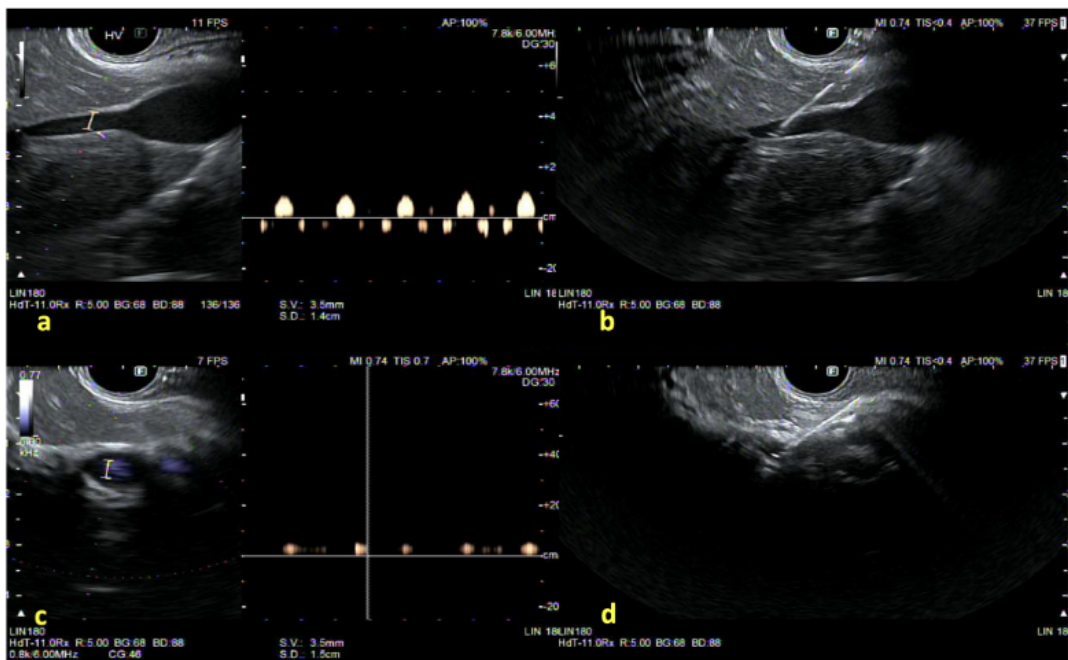


Figure 4. EUS-guided portal pressure measurement: (a) identification of the hepatic vein (HV) using power Doppler, which revealed a multi-phasic waveform; (b) then, puncture of hepatic vein (HV) with a 25-G EUS-FNA needle; (c) identification of the portal vein (PV) using power Doppler, which revealed a monophasic waveform; and (d) finally, puncture of the portal vein with a 25-G EUS-FNA needle (permission has been taken from Dr. Jayanta Samanta for the publication of this image). The copyright of the image belongs to the authors.

Figura 15: Misurazione ecoendoscopica del gradiente pressorio portale mediante EUS-PPG.(13)

Il *portal pressure gradient (PPG)* viene calcolato secondo la formula: $PPG = \text{pressione portale (PVP)} - \text{pressione venosa epatica (HVP)}$. In alcuni protocolli, qualora l'accesso alla vena epatica non sia tecnicamente favorevole, può essere utilizzata come riferimento la

pressione della vena cava inferiore retro-epatica. (47). Al termine delle rilevazioni, l'ago viene ritirato sotto controllo ecografico. Il Doppler può essere nuovamente utilizzato per verificare l'assenza di sanguinamento lungo il tragitto di puntura. Il paziente viene quindi monitorato nel periodo post-procedurale secondo i protocolli del centro. Le complicanze riportate sono generalmente rare e comprendono dolore addominale transitorio, sanguinamento autolimitato o piccoli ematomi; gli eventi avversi maggiori risultano poco frequenti nelle casistiche disponibili, soprattutto quando la procedura viene eseguita in centri con adeguata esperienza (44).

Nella PSVD, l'interesse per l'EUS-PPG deriva dalla possibilità di ottenere una misurazione diretta della pressione portale in una patologia nella quale le metodiche indirette possono risultare incomplete o fuorvianti(39,42). In questo contesto, l'EUS-PPG può rappresentare un'integrazione utile soprattutto nei pazienti con segni clinici o endoscopici di ipertensione portale non adeguatamente spiegati dal gradiente venoso epatico. Le evidenze più specifiche nella PSVD derivano dallo studio di Santopaolo et al., che ha valutato il ruolo prognostico della misurazione diretta del gradiente portale mediante EUS in pazienti con PSVD. In questa coorte, l'EUS-PPG ha mostrato valori superiori rispetto all'HVPG e si è associato agli eventi di scompenso, suggerendo un possibile ruolo non solo diagnostico, ma anche prognostico. Questo dato è rilevante perché nella PSVD la funzione epatica può rimanere relativamente conservata, mentre il rischio clinico dipende soprattutto dalla severità dell'ipertensione portale.

Aspect	HVPG	EUS-PPG
Portal pressure measurement	Indirect (via hepatic vein catheterization), measures hepatic venous pressure gradient (HVPG)	Direct (via endoscopic ultrasound-guided puncture) measures the portal pressure gradient (PPG)
Procedure type	Angiography	Endoscopy
Required equipment	Dedicated X-ray machine, contrast agents	Conventional EUS platform, fine needle for puncture
Types of portal hypertension assessed	Sinusoidal	Sinusoidal and presinusoidal
Accuracy and reproducibility	Highly validated, reproducible with inter-observer variability < 5%	Limited validation studies
Contraindications	Allergy to contrast, severe coagulopathy (platelets < 20 × 10 ⁹ /L or PT < 30%)	Coagulopathy (platelets < 50 × 10 ⁹ /L or PT < 50%), contraindications for upper GI endoscopy, altered anatomy
Additional procedures possible	Transjugular liver biopsy, cardiopulmonary pressure assessment	All types of additional endoscopic interventions (e.g., variceal assessment and treatment, mucosal biopsies, FNA/B of lesions, SWE measurement)
Patient sedation	Local anesthesia or mild sedation	Conscious sedation
Procedure time	30–60 min	30–60 min
Safety profile	Invasive, rare complications include bleeding, hematoma, or infection (<1% reported incidence)	Minimally invasive, rare complications include bleeding at the puncture site or transient bacteremia (<2%)
Grade of evidence	Validated in clinical practice	Preliminary data; requires validation against HVPG
Clinical utility	Established tool for diagnosing CSPH, assessing TIPS candidacy, and monitoring therapy efficacy	A promising alternative for CSPH diagnosis, with potential applicability in patients where HVPG is contraindicated or for the objective assessment of PSVD
Advantages	Gold reference with robust data	Combines diagnostic and therapeutic capabilities in one session, avoids radiation exposure, and provides direct measurement
Sensitivity and specificity	High sensitivity for sinusoidal portal hypertension; sensitivity > 90%, specificity > 95% for CSPH	Preliminary studies report sensitivity and specificity comparable to HVPG, but data are limited

HVPG: Hepatic venous pressure gradient; EUS-PPG: endoscopic ultrasound-guided portal pressure gradient; CSPH: clinically significant portal hypertension; TIPS: transjugular intrahepatic portosystemic shunt; PT: Prothrombin time; FNA: fine needle aspiration.

Figura 16: La tabella riassume le principali differenze tra la misurazione transgiugulare del gradiente pressorio venoso epatico e la misurazione ecoendoscopica diretta del gradiente pressorio portale, considerando modalità di accesso, tipo di pressione misurata, strumentazione, sedazione, sicurezza, grado di evidenza e utilità clinica. L'EUS-PPG risulta particolarmente interessante nelle forme presinusoidali di ipertensione portale, come la PSVD, nelle quali l'HVPG può sottostimare la reale pressione portale

In conclusione, l'EUS-PPG rappresenta una metodica emergente particolarmente interessante nella PSVD, poiché consente una valutazione diretta dell'emodinamica portale. Il suo principale valore risiede nella possibilità di integrare il dato pressorio con le informazioni endoscopiche, ecoendoscopiche e istologiche ottenibili nella stessa seduta. Alla luce delle evidenze disponibili, questa tecnica potrebbe contribuire a migliorare la diagnosi, la stratificazione prognostica e la gestione personalizzata dei pazienti con ipertensione portale non cirrotica, soprattutto nei centri specializzati in endoepatologia.

CAPITOLO 3

3.Studio clinico

3.1 Razionale e obiettivi dello studio

La porto-sinusoidal vascular disorder (PSVD) rappresenta una forma complessa di malattia vascolare epatica nella quale la prognosi è fortemente condizionata dallo sviluppo e dalla severità dell'ipertensione portale, pur in assenza di cirrosi. Come discusso nei capitoli precedenti, la funzione epatica può rimanere relativamente conservata anche in presenza di manifestazioni cliniche significative, quali varici esofago-gastriche, splenomegalia, piastrinopenia, ascite o shunt porto-sistemici. Per questo motivo, la valutazione del rischio clinico nei pazienti con PSVD non può basarsi esclusivamente sulle valutazioni tradizionali, ma richiede strumenti capaci di caratterizzare in modo diretto l'emodinamica portale. La misurazione transvenosa del gradiente pressorio venoso epatico (HVPG), pur rappresentando il riferimento emodinamico nella cirrosi, presenta limiti nelle forme presinusoidali di ipertensione portale. In questo contesto, l'endoepatologia e, in particolare, la misurazione ecoendoscopica della pressione portale (EUS-PPG), offrono la possibilità di ottenere informazioni indispensabili per un corretto inquadramento diagnostico, prognostico e terapeutico di questi pazienti.

Lo studio clinico analizzato in questa tesi nasce quindi dall'ipotesi che la valutazione emodinamica ecoendoscopicamente guidata possa migliorare la stratificazione prognostica dei pazienti con PSVD, identificando soggetti a maggior rischio di sviluppare eventi clinici correlati all'ipertensione portale. Quindi, l'obiettivo primario dello studio è quello di valutare il valore prognostico della pressione portale diretta (EUS-PVP) e del gradiente pressorio portale (PPG) in questo specifico setting clinico. Gli obiettivi secondari includono la valutazione della fattibilità tecnica della procedura, la correlazione tra misure emodinamiche, parametri elastosonografici e con parametri clinici standard utilizzati nella gestione dei pazienti con epatopatia cronica.

3.2 Disegno dello studio e popolazione

Lo studio è stato condotto come studio prospettico osservazionale su pazienti con sospetta o confermata PSVD e segni clinici, biochimici, radiologici o endoscopici di ipertensione portale. I pazienti sono stati arruolati nell'ambito di un protocollo clinico condiviso tra il nostro centro e quello del CEMAD Policlinico Gemelli Università Cattolica Sacro Cuore approvato dai locali comitati etici come percorso endoepatologico multiparametrico integrato finalizzato alla stadiazione dell'ipertensione portale e alla definizione prognostica.

Tra febbraio 2021 e luglio 2025 sono stati valutati 178 pazienti per eleggibilità. Di questi, 47 pazienti presentavano criteri diagnostici specifici per diagnosi di PSVD in accordo con i criteri VALDIG e sono stati inclusi nell'analisi. Il follow-up era disponibile per 45 pazienti, con una mediana di osservazione di 582 giorni (range 18 - 1527 giorni). Durante il follow-up, 13 pazienti, pari al 27,6% della coorte, hanno sviluppato eventi clinici o complicanze correlate all'ipertensione portale. I pazienti analizzati ed arruolati nell'analisi con diagnosi di PSVD, presentavano fattori di rischio e segni specifici e/o aspecifici di ipertensione portale sulla base di dati clinici, laboratoristici, radiologici o endoscopici. La diagnosi di PSVD era supportata da conferma istologica. I criteri di esclusione comprendevano scompenso epatico attivo al momento della valutazione, trombosi della vena porta, precedente posizionamento di TIPS e fattori anatomici tali da impedire una misurazione tecnicamente adeguata del PPG. Tra i fattori di rischio eziopatogenetici, si registravano: 18 casi con deficit primari di immunoglobuline, tossicità da agenti alchilanti in 8 casi, tossicità da inibitori della calcineurina in 5 casi, infezione da HIV in 2 casi, precedente linfoma in 2 casi, tossicità da trastuzumab in 2 casi, mieloma multiplo in 1 caso, mutazione del fattore V Leiden in 1 caso e forme idiopatica in 8 casi. Questa distribuzione conferma l'eterogeneità clinica della PSVD e il frequente legame con condizioni sistemiche, immunologiche, ematologiche o farmacologiche.

Condizione associata	Numero di pazienti
PAD	18
Forma idiopatica	8
Tossicità da agenti alchilanti	8
Tossicità da inibitori della calcineurina	5
HIV	2
Pregresso linfoma	2
Tossicità da trastuzumab	2
Mieloma multiplo	1
Mutazione del fattore V Leiden	1

Tabella 1: Condizioni associate alla PSVD nei pazienti inclusi nello studio

3.3 Valutazione diagnostica e caratteristiche basali

La diagnosi di PSVD nella coorte è stata formulata attraverso un'integrazione di criteri clinici, endoscopici, radiologici e istologici in accordo alla *Consensus del VALDIG group* (29). Tra i segni specifici di ipertensione portale si considerava la presenza di varici esofagee in 29 pazienti, varici gastriche in 6 pazienti, pregresso sanguinamento varicoso in 5 pazienti e shunt porto-sistemici in 18 pazienti. Tra i segni non specifici: trombocitopenia in 32 pazienti, ascite in 9 pazienti e splenomegalia in 43 pazienti.

Diagnostic criteria for PSVD	
Specific sign of PH	n. pts
• Oesophageal varices	29
• Gastric varices	6
• Previous Variceal bleeding	5
• Porto-systemic Shunts	18
Specific histologic lesions	
• OPV (portal vein stenosis)	8
• NRH	9
• Incomplete septal fibrosis	8
Non-Specific sign of PH	
• Thrombocytopenia	32
• Ascites	9
• Splenomegaly	43
Non-Specific histologic lesions	
• Portal tract abnormalities	9
• Architectural disturbance	19
• Mild perisinusoidal fibrosis	4

Tabella 2: Criteri diagnostici di PSVD nella coorte. La tabella mostra i segni specifici e non specifici di ipertensione portale e le lesioni istologiche specifiche e non specifiche utilizzate per la classificazione diagnostica dei pazienti secondo i criteri VALDIG/EASL.

Lesioni istopatologiche specifiche venivano riscontrate come segue: venopatia portale obliterativa in 8 pazienti, iperplasia nodulare rigenerativa in 9 pazienti e fibrosi settale incompleta in 8 pazienti. Tra le lesioni non specifiche sono state osservate anomalie dei tratti portalici in 9 pazienti, alterazione dell'architettura epatica in 19 pazienti e fibrosi perisinusoidale lieve in 4 pazienti. La biopsia epatica è stata ottenuta mediante approccio percutaneo in 34 pazienti ed EUS-guidato in 13 pazienti. L'adeguatezza istologica, definita dalla presenza di più di 11 tratti portalici completi, è stata raggiunta in 44 pazienti, pari al 94% della coorte.

Le caratteristiche cliniche basali confermavano un profilo compatibile con ipertensione portale non cirrotica. L'età mediana era di 54 anni, con range compreso tra 22 e 83 anni, e 26 pazienti erano di sesso maschile, pari al 55,3%. La conta piastrinica media era ridotta, pari a $112,8 \times 10^9/L$, mentre i parametri di funzione epatica erano globalmente conservati: INR medio 1,09, bilirubina mediana 1,03 mg/dL, albumina media 3,89 g/dL e MELD score medio 8,9. Il diametro longitudinale splenico mediano era pari a 17 cm. Per quanto riguarda i parametri elastografici, la liver stiffness measurement media era 9,74

kPa, mentre la spleen stiffness media era 54,9 kPa, dato coerente con un quadro di ipertensione portale in assenza di marcata fibrosi epatica diffusa.

Variable	(n=47)
Age yrs (SD)	54.0 (22.0 – 83.0)
Males	26 (55.3)
Platelet count, $\times 10^9/L$	112.8 (73.1)
BMI (kg/m^2)	24.9 (4.35)
Creatinin (mg/dL)	0.93 (0.85)
INR	1.09 (0.11)
Bilirubin (mg/dL)	1.03 (0.40 – 3.65)
Albumin (g/dL)	3.89 (0.47)
AST (U/L)	36.5 (17.6)
Fib4	4.63 (3.64)
MELD score	8.9 (3.23)
Spleen diameter (cm)	17.0 (9.0 – 29.0)
LSM (kPa)	9.74 (11.6)
SSM (kPa)	54.9 (25.6)
Diabetes	6 (12.7)
Oesophageal varices	29 (61.7)

Tabella 3: Caratteristiche cliniche, laboratoristiche, elastografiche, endoscopiche ed emodinamiche basali dei 47 pazienti inclusi nello studio.

3.4 Valutazione emodinamica EUS-guided e confronto con misure transvenose

L'analisi dei parametri emodinamici ha considerato tutte le singole componenti misurate: *portal vein pressure* (PVP), *hepatic venous pressure* (HVP) oltre che *portal pressure gradient* (PPG). Il successo tecnico delle misurazioni è stato assoluto per la PVP, ottenuta in tutti i 47 pazienti e del 96% per il PPG dato che la componente dell'HVP è stata ottenuta con successo solo in 45 pazienti. Nella coorte complessiva, la PVP mediana è risultata 23 mmHg, con range 10–34 mmHg. La HVP di 8 mmHg, con range 1–23 mmHg; Il PPG mediano è risultato 15 mmHg, con range 0–31 mmHg. In un sottogruppo di 30 pazienti era disponibile anche la manometria transvenosa: WHVP è risultata 16 mmHg, la FHVP mediana 11 mmHg e l'HVPG mediano 5 mmHg. Il confronto tra misure EUS-guided e transvenose evidenzia una chiara discrepanza tra PPG e HVPG, coerente con quanto summenzionato relativamente ai limiti della metodica standard nel setting clinico specifico.

EUS-acquired measures (all cases)		Transvenous measures (30 cases)	
PVP mmHg	23 (10 - 34)	Wedged-HVP	16 (5 - 26)
HVP (43)	8 (1 - 23)	Free-HVP	11 (1 - 18)
PPG (147) mmHg	15 (0 - 31)	HVPG mmHg	5 (2 - 24)

Tabella 4: Misure emodinamiche EUS-guided e confronto con misure transvenose

3.5. Caratteristiche dei pazienti che hanno sviluppato eventi clinici

Un elemento centrale dello studio è rappresentato dall'analisi dei pazienti che hanno sviluppato eventi clinici durante il follow-up. Nella coorte complessiva 13 su 47 pazienti (27,6%), sono andati incontro ad eventi clinici clinicamente rilevanti correlati all'ipertensione portale. Gli eventi osservati comprendevano: sanguinamento da varici (in 7 pazienti), comparsa o peggioramento dell'ascite (5), encefalopatia epatica (3) e, in alcuni casi eventi concomitanti (emorragia + ascite o ascite + encefalopatia). L'analisi dei

singoli casi evidenzia che i pazienti con eventi clinici presentavano più frequentemente lesioni istologiche specifiche di PSVD, in particolare venopatia portale obliterativa e iperplasia nodulare rigenerativa. Questo aspetto risultava particolarmente evidente nei soggetti con esposizione a farmaci a tossicità vascolare, soprattutto derivati del platino e inibitori della calcineurina. In questi pazienti, la presenza di lesioni istologiche specifiche si associava a una maggiore espressione clinica dell'ipertensione portale (varici esofagee, shunt porto-sistemici, trombocitopenia e splenomegalia). Il sanguinamento da varici rappresentava la complicanza più frequente in questo sottogruppo, confermando il ruolo centrale del danno vascolare porto-sinusoidale nella comparsa di eventi emorragici. Un comportamento clinico parzialmente diverso emergeva nei pazienti con immunodeficienza comune variabile. In questo sottogruppo, gli eventi sembravano manifestarsi più frequentemente con ascite ed encefalopatia rispetto al sanguinamento varicoso. Tale dato suggerisce che, pur condividendo il medesimo inquadramento diagnostico di PSVD, i pazienti possano presentare fenotipi clinici differenti in base alla condizione associata, al tipo di danno istologico prevalente e alla modalità di espressione dell'ipertensione portale. Un ulteriore aspetto rilevante riguarda l'elastografia. La maggior parte dei pazienti che ha sviluppato eventi clinici presentava valori di LSM non orientativi per cirrosi. Questo dato conferma che, nella PSVD, la severità clinica non dipende principalmente dall'avanzamento fibrotico del danno epatico, ma dalla severità della componente presinusoidale dell'ipertensione portale. In questo contesto assume particolare importanza anche il rapporto tra rigidità splenica e rigidità epatica. Come già discusso in precedenza, il rapporto SSM/LSM tende a essere elevato nei pazienti con PSVD rispetto ai pazienti con ipertensione portale cirrotica, poiché il parenchima splenico diventa marcatamente rigido per effetto della congestione portale, mentre il fegato non presenta la rigidità tipica della cirrosi. Questo dato supporta il ruolo del danno vascolare porto-sinusoidale come principale determinante della progressione clinica. Tale concetto è coerente con gli studi che hanno proposto l'indice SSM/LSM come parametro utile nella diagnosi differenziale tra PSVD e cirrosi nei pazienti con ipertensione portale.

Nel complesso, i pazienti che hanno sviluppato eventi clinici non presentavano compromissione della funzione epatica, ma una maggiore espressione dell'ipertensione portale e una maggiore frequenza di lesioni istologiche specifiche di PSVD. Questo profilo conferma che, nella PSVD, la prognosi è guidata soprattutto dalla severità del disturbo vascolare portale e dalle sue conseguenze emodinamiche, più che da un quadro di insufficienza epatocellulare avanzata.

Gender/age	PLT	ALT	Albumin	Risk factors	Histologic lesions	PH signs	LSM/SSM	PVP/PPG	HVPG	Clinical events
M 58	60	25	3.6	AZA	sinusoidal dilation, perisinusoidal fibrosis	EV, thrombocytopenia, splenomegaly	n.a.	25/18	n.a.	Variceal bleeding
F 78	94	18	3.9	oxaplatin	OPV, sinusoidal dilation	EV, thrombocytopenia, splenomegaly	7/n.a.	18/11	n.a.	EPS
F 45	42	27	4.2	CVID	Portal tract abnormalities	PSS, thrombocytopenia, splenomegaly	13/n.a.	19/n.a.	9	Variceal bleeding, ascites
F 39	72	39	3.6	AZA	NRH, perisinusoidal fibrosis	EV, PSS, thrombocytopenia, splenomegaly	10/n.a.	30/21	9	ascites
M 54	45	35	4.3	No	OPV, portal branch herniation, sinusoidal dilation	PSS, thrombocytopenia, splenomegaly	6/41	15/13	4	HE
M 83	44	19	3.4	multiple myeloma	NRH	Ascites, thrombocytopenia, splenomegaly	10/73	34/23	10	Ascites
M 80	118	13	4.4	oxaplatin	OPV	EV, splenomegaly	6/71	24/21	n.a.	Variceal bleeding
M 22	38	42	4.1	IgA deficiency	portal branch herniation	EV, thrombocytopenia, splenomegaly	8/66	17/14	3	Variceal bleeding
M 52	64	27	3.8	oxaplatin	OPV	EV, thrombocytopenia, splenomegaly	8/62	31/24	4	Variceal bleeding
F 54	165	8	3.5	oxaplatin	OPV	EV, PSS, thrombocytopenia, splenomegaly	6/29	19/11	2	Variceal bleeding
M 52	90	48	3.3	unclear	NRH	EV, PSS, thrombocytopenia, splenomegaly	27/75	31/23	5	Variceal bleeding
M 67	48	29	4.1	oxaliplatin	OPV, portal branch herniation	EV, Ascites, splenomegaly	5/58	34/31	3	ascites
M 61	40	61	3.1	CVID	NRH	EV, PSS, thrombocytopenia, splenomegaly, ascites	n.a.	23/14	n.a.	Ascites, HE

Tabella 5: Caratteristiche dei pazienti che hanno sviluppato eventi clinici

3.6 Analisi statistica

L'analisi statistica è stata condotta con l'obiettivo di identificare variabili associate allo sviluppo di eventi clinici durante il follow-up. Le variabili continue sono state descritte mediante media e deviazione standard o mediana e range/intervallo interquartile, in base alla distribuzione dei dati. Quando i test di normalità indicavano una distribuzione non normale, sono stati utilizzati test non parametrici. Le variabili categoriche sono state espresse come numero assoluto e percentuale. L'analisi AUROC, o area under the receiver operating characteristic curve, è stata utilizzata per valutare la capacità

discriminativa delle variabili emodinamiche nel predire lo sviluppo di eventi clinici. Questa analisi permette di stimare quanto un parametro sia in grado di distinguere i pazienti che svilupperanno l'evento da quelli che rimarranno liberi da eventi. Un'AUC pari a 0,5 indica una capacità discriminativa non superiore al caso, mentre valori progressivamente più vicini a 1 indicano una performance diagnostica o prognostica più elevata.

3.7 Confronto tra pazienti con e senza eventi clinici

Il confronto tra pazienti con e senza eventi clinici ha permesso di identificare alcuni parametri significativamente associati all'outcome. I pazienti che hanno sviluppato eventi clinici presentavano una conta piastrinica inferiore rispetto ai pazienti stabili, con valori mediani di $72 \times 10^9/L$ rispetto a $114 \times 10^9/L$. Anche i valori di AST erano più elevati nei pazienti con eventi. Dal punto di vista elastosonografico, la LSM risultava significativamente maggiore nei pazienti che sviluppavano eventi clinici, con valore medio di 17,4 kPa rispetto a 6,6 kPa nei pazienti senza eventi.

Dal punto di vista emodinamico, i pazienti con eventi clinici presentavano valori più elevati di PVP e PPG rispetto ai pazienti stabili. In particolare, la PVP media era pari a 25,7 mmHg nei pazienti con eventi rispetto a 20,3 mmHg nei pazienti senza eventi, mentre il PPG medio 17,2 mmHg rispetto a 12,2 mmHg. Per quanto l'HVPG risultava più alto nei pazienti decompensati, la differenza non risultava significativa.

variable	PSVD patients (n=47)	No clinical event (n=34 pts)	Clinical event (n=13 pts)	P value
Age yrs (SD)	54.0 (22.0 – 83.0)	54.0 (22.0 – 83.0)	55.0 (22.0 – 75.0)	0.73
Males	26 (55.3)	16 (47.1)	10 (76.9)	0.29
Platelet count, ×10⁹/L	95.0 (37.0 – 345.0)	114.0 (37.0 – 345.0)	72.0 (43.0 – 244.0)	0.009
Creatinin (mg/dL)	0.71 (0.4 – 5.72)	0.70 (0.38 - 5.72)	0.77 (0.42 – 1.36)	0.52
INR	1.10 (0.87 – 1.38)	1.09 (0.87 - 1.38)	1.10 (0.91 – 1.38)	0.7
Bilirubin (mg/dL)	1.03 (0.40 – 3.65)	0.99 (0.40 - 3.65)	1.13 (0.43 – 3.20)	0.78
Albumin (g/dL)	3.90 (2.40 – 4.90)	3.90 (3.20 – 4.90)	3.60 (2.40 – 4.30)	0.11
AST (U/L)	33.0 (14.0 – 96.0)	29.5 (14.0 – 96.0)	41.0 (26.0 – 84.0)	0.014
Spleen diameter (cm)	17.0 (9.0 – 29.0)	17.0 (9.0 – 29.0)	18.0 (12.0 – 26.0)	0.26
LSM (kPa)	9.7 (11.6)	6.6 (2.9)	17.4 (19.4)	0.005
SSM (kPa)	54.9 (25.6)	54.1 (26.0)	58.0 (25.5)	0.6
Diabetes	6 (12.7)	4 (11.7)	2 (15.4)	1.0
Oesophageal varices	28 (59.6)	20 (58.9)	8 (61.5)	1.0
NSBB	18 (38.3)	12 (35.3)	6 (46.1)	0.4
PVP (mmHg)	21.8 (8.4)	20.3 (8.6)	25.7 (6.7)	0.03
PPG (mmHg)	13.5 (7.4)	12.2 (7.7)	17.2 (5.2)	0.02
HVPG (mmHg)	5.9 (4.7)	4.9 (3.3)	9.1 (7.1)	0.06

Tabella 6: Confronto tra pazienti con e senza eventi clinici durante il follow-up. Sono evidenziati i principali parametri associati all'outcome

3.7.1 Analisi AUROC

L'analisi del ruolo discriminativo/predittivo della PVP in funzione degli eventi clinici successivi, eseguita mediante *AUROC analysis* ha mostrato un'area under the receiver operating curve di 0,703, con intervallo di confidenza al 95% pari a 0,539–0,868. Il cut-off identificato era 25 mmHg, con sensibilità pari a 0,667 e specificità di 0,697. Questo risultato indica una capacità discriminativa discreta della PVP nel predire lo sviluppo di eventi clinici. Il PPG ha mostrato un'AUROC di 0,691, con intervallo di confidenza al 95% pari a 0,550–0,828. Il cut-off identificato era 12 mmHg, con sensibilità pari a 0,833 e specificità pari a 0,515. Quindi, rispetto a PVP, il PPG presentava maggiore sensibilità ma minore specificità.

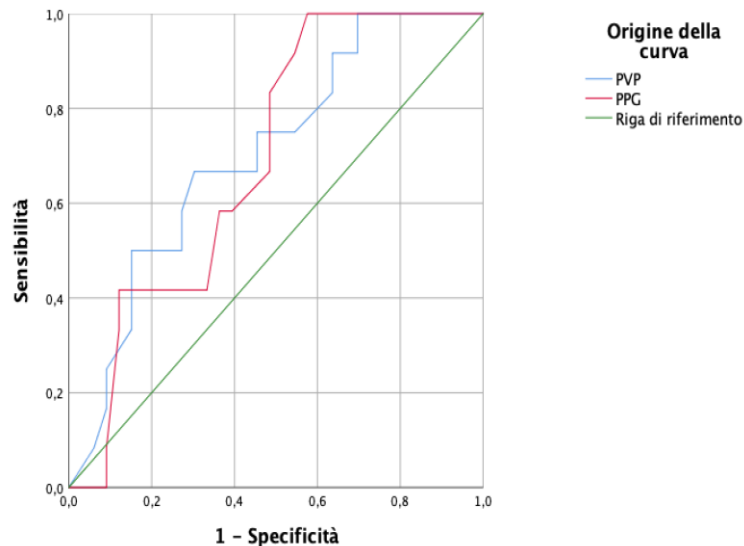


Tabella 7: Analisi AUROC di PVP e PPG per la predizione degli eventi clinici. La figura mostra le curve ROC relative alla capacità discriminativa di PVP e PPG nel predire lo sviluppo di eventi clinici durante il follow-up

Variabile	AUROC	IC 95%	Cut-off	Sensibilità	Specificità
PVP	0,703	0,539-0,868	25 mmHg	0,667	0,697
PPG	0,691	0,550-0,828	12 mmHg	0,833	0,515

Tabella 8: Analisi AUROC delle misurazioni emodinamiche EUS-guided nella predizione di eventi clinici durante il follow-up.

Questi dati suggeriscono che entrambe le misure emodinamiche EUS-acquisite possono contribuire alla stratificazione del rischio, ma la PVP potrebbe rappresentare un parametro particolarmente interessante per la più facile acquisizione, l'immediatezza interpretativa e il valore prognostico osservato.

Un'ulteriore analisi AUROC è stata condotta per valutare la correlazione di PVP e PPG relativamente alla presenza di varici esofagee. In questo caso, la PVP ha mostrato un'AUC di 0,75, con cut-off di 18 mmHg, sensibilità di 0,75 e specificità di 0,65; il PPG, invece, ha raggiunto un'AUC di 0,82, con cut-off di 12 mmHg, sensibilità di 0,86 e specificità di 0,71. Questi risultati indicano che le misure emodinamiche sono associate non solo agli eventi clinici futuri, ma anche alla severità dell'ipertensione portale già riscontrata nel corso della valutazione endoscopica.

3.7.2 Analisi di Kaplan-Meier

L'analisi di Kaplan-Meier è stata utilizzata per valutare la probabilità di sopravvivenza libera da eventi clinici in funzione del valore basale dei marcatori emodinamici EUS-acquisiti. La coorte è stata stratificata utilizzando il cut-off di 25 mmHg di PVP e di 12 mmHg di PPG, identificati sopra. I pazienti con PVP superiore a 25 mmHg presentavano una riduzione significativa dell'*event-free survival* rispetto ai pazienti con PVP uguale o inferiore a tale soglia.

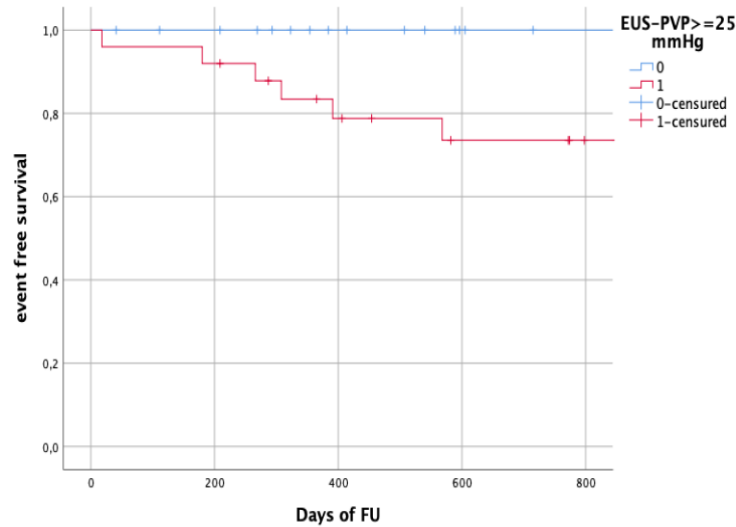


Tabella 9: Curva di Kaplan-Meier della sopravvivenza libera da eventi nei pazienti con PSVD stratificati in base al valore basale di EUS-PVP.

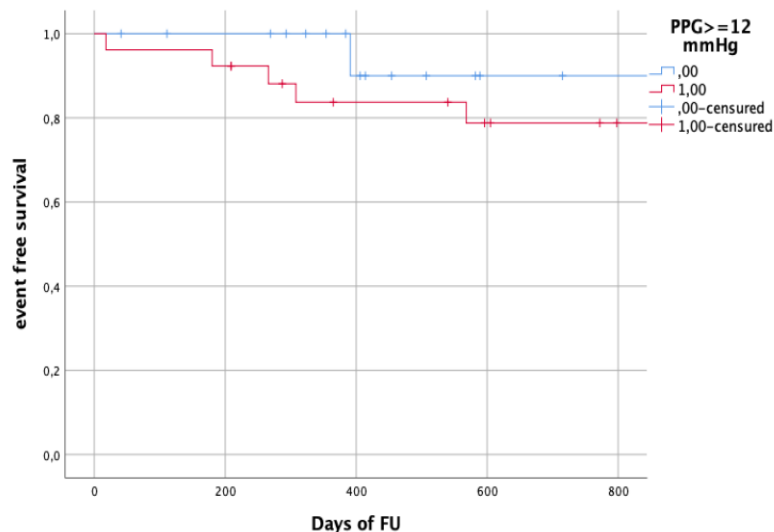


Tabella 10: Curva di Kaplan-Meier della sopravvivenza libera da eventi nei pazienti con PSVD stratificati in base al valore basale di EUS-PPG.

La differenza tra le curve è risultata statisticamente significativa al test di Wilcoxon generalizzato, con $p = 0,014$. Questo dato indica che una PVP > 25 mmHg alla valutazione basale si associa a una significativa probabilità di sviluppare eventi clinici durante il follow-up. Non risultava analogamente significativo il ruolo prognostico di PPG > 12 mmHg. Dal punto di vista interpretativo, la Kaplan-Meier analysis permette di rappresentare graficamente il tempo alla comparsa dell'evento, aggiungendo una dimensione temporale all'informazione fornita dall'AUROC.

Nel contesto della PSVD, questo risultato è particolarmente rilevante perché suggerisce che la misurazione diretta singola della pressione portale può individuare pazienti a maggior rischio prima della comparsa di complicanze cliniche maggiori.

3.6.3 Regressione logistica e regressione di Cox

Per valutare l'associazione indipendente tra variabili cliniche, elastografiche ed emodinamiche e sviluppo di eventi clinici sono stati utilizzati modelli di regressione. La regressione logistica multivariata ha evidenziato un'associazione indipendente e significativa tra LSM e PVP con lo sviluppo di eventi clinici come evidenziato nella tabella.

Predittore	OR	IC 95%	p value
LSM	1,32	1,04-1,67	0,02
PVP > 25 mmHg	1,34	0,88-12,6	0,05

Tabella 11: La tabella mostra l'associazione tra LSM, PVP categorizzata e sviluppo di eventi clinici nei pazienti con PSVD.

La regressione di Cox è stata utilizzata per valutare il rapporto tra le variabili predittive e l'outcome in funzione del tempo. La LSM è risultata associata allo sviluppo di eventi clinici, con hazard ratio pari a 1,03 e intervallo di confidenza al 95% 1,00–1,05.

Variabile	B	S.E.	p value	Exp(B)	IC 95%
LSM	0,03	0,01	0,02	1,03	1,00-1,05
PVP > 25 mmHg	0,98	0,38	0,01	2,67	1,26-5,64

Tabella 12: Analisi di Cox dei predittori di eventi clinici.

La tabella mostra l'associazione tra LSM, EUS-PVP categorizzata e rischio di sviluppare eventi clinici durante il follow-up.

Questo indica che l'aumento della rigidità epatica si associa a un incrementato rischio nel tempo, sebbene l'effetto sia quantitativamente modesto. Più rilevante risulta l'impatto della PVP >25 mmHg sul rischio di complicanze; infatti questa variabile mostra un hazard ratio pari a 2,67. Pertanto, i pazienti con PVP >25 mmHg presentavano un rischio significativamente maggiore di sviluppare eventi clinici durante il follow-up.

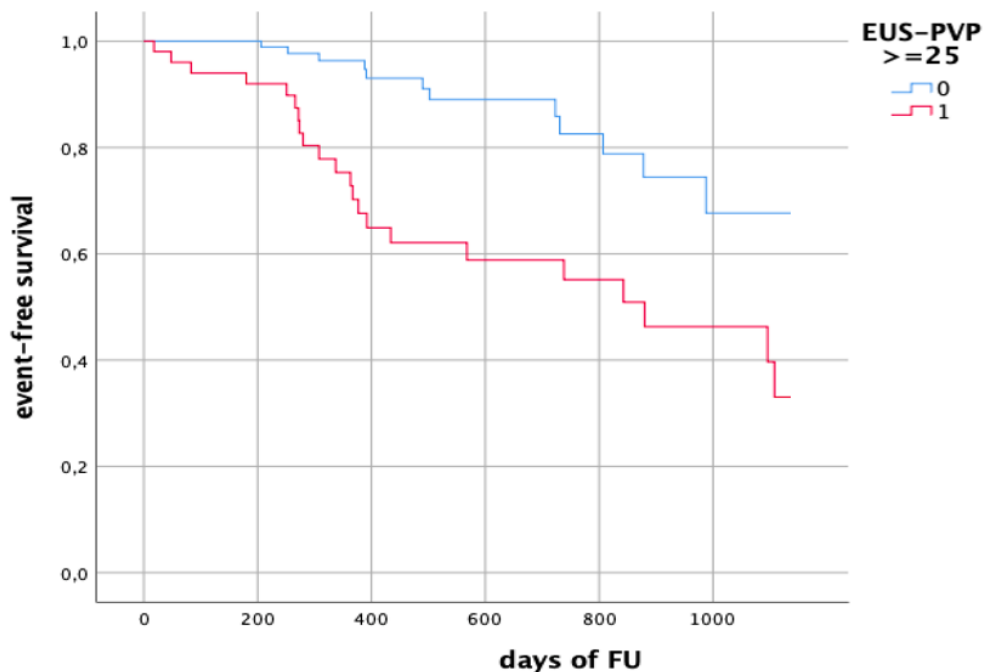


Tabella 13: Analisi di Kaplan-Meier secondo EUS-PVP ≥ 25 mmHg.

Questi risultati suggeriscono che la PVP misurata mediante EUS è un predittore indipendente di evoluzione clinica nella PSVD con ipertensione portale. Il dato appare coerente con il razionale fisiopatologico della malattia, nella quale la severità dell'ipertensione portale può non essere adeguatamente misurata con il test tradizionale.

3.7 Discussione

I risultati dello studio evidenziano il potenziale ruolo della valutazione emodinamica ecoendoscopicamente guidata nella stratificazione prognostica dei pazienti con PSVD. In una patologia caratterizzata da una funzione epatica spesso conservata e da una prevalente espressione pre-sinusoidale dell'ipertensione portale, la misurazione diretta della pressione in vena porta può fornire informazioni aggiuntive rispetto ai parametri clinici, laboratoristici ed emodinamici transvenosi secondo tecnica standard. Infatti, il primo dato che emerge chiaramente è la discrepanza tra le pressioni EUS-acquisite rispetto all'HVPG confermando che la misurazione transvenosa non è in grado di intercettare la severità dell'ipertensione portale in questo setting clinico. Questo dato

supporta il razionale dell'EUS-PPG come metodica necessaria, nei pazienti con segni clinici o endoscopici di ipertensione portale e valori di HVPG < 10 mmHg.

Il dato principale emerso dallo studio è l'associazione tra valori più elevati di PVP/PPG e lo sviluppo di eventi clinici. In particolare, la PVP si è dimostrata il parametro più rilevante dal punto di vista prognostico: il livello soglia di 25 mmHg appare distinguere efficacemente i pazienti con diversa probabilità di sviluppare eventi clinici potenzialmente fatali. L'analisi dei pazienti de-compensati conferma che la progressione della PSVD non è legata alla compromissione della funzione epatica ma a una maggiore espressione dell'ipertensione portale e alla presenza di lesioni istologiche specifiche come nei pazienti esposti in precedenza a farmaci a tossicità vascolare.

L'elastosonografia deve essere interpretata in modo integrato. La maggior parte dei pazienti con eventi presentava valori di LSM più elevati ma non orientativi per cirrosi. In questo contesto, il rapporto SSM/LSM esprime meglio l'entità della congestione splenica pur in assenza di patologica rigidità epatica. Tale profilo, come evidenziato in letteratura, differisce da quello tipico dell'ipertensione portale cirrotica e può contribuire alla diagnosi differenziale e alla stratificazione del rischio.

Nel complesso, questi risultati suggeriscono che la valutazione dei pazienti con PSVD dovrebbe essere multi-parametrica. La combinazione di dati istologici, segni clinico-endoscopici, marcatori elastosonografici e misurazioni emodinamiche dirette infatti permettono una caratterizzazione accurata del rischio individuale. In questa prospettiva, l'endoepatologia non rappresenta soltanto un'evoluzione tecnica, ma un possibile modello integrato per migliorare diagnosi, stadiazione e terapia della PSVD.

3.8 Limiti dello studio

Lo studio presenta alcuni limiti che devono essere considerati nell'interpretazione dei risultati. Il primo limite è rappresentato dalla numerosità campionaria relativamente bassa. Sebbene la coorte sia prospettica e ben caratterizzata, il numero complessivo di pazienti inclusi e soprattutto il numero di eventi clinici osservati sono pochi. Questo può

influenzare la stabilità delle analisi statistiche, in particolare nei modelli multivariati e rende necessaria una validazione esterna dei risultati proposti.

Un secondo limite riguarda la natura selezionata della popolazione. Infatti, i pazienti sono stati arruolati in strutture epatologiche terziarie dove si concentra una più alta prevalenza di patologia evoluta. Di conseguenza, i risultati potrebbero non essere immediatamente generalizzabili a tutti i pazienti con PSVD in fasi più precoci di malattia.

Un ulteriore aspetto riguarda l'eterogeneità eziologica della coorte. La PSVD include condizioni eziopatogenetiche e cliniche molto diverse tra loro e quindi con difficile identificazione di un modello prognostico generalizzabile a tutti i sottogruppi.

Relativamente alla procedura di EUS-PPG, anche se il successo tecnico è molto elevato, la metodica necessita di standardizzazione tecnica prima di poter essere applicata nella pratica clinica. Infine, i cut-off individuati devono essere considerati esplorativi. Il valore di PVP >25 mmHg per la predizione degli eventi clinici e i cut-off di PVP/PPG associati alla presenza di varici necessitano di conferma in studi prospettici multicentrici, con coorti più numerose, follow-up più lungo e definizione uniforme degli endpoint clinici.

3.9 Conclusioni e possibili sviluppi futuri

Il presente studio conferma il ruolo emergente dell'endoepatologia nella valutazione della porto-sinusoidal vascular disorder, evidenziando come l'approccio ecoendoscopico possa contribuire non solo alla diagnosi, ma anche alla stratificazione prognostica dei pazienti con ipertensione portale non cirrotica. In una patologia complessa come la PSVD, nella quale la funzione epatica può rimanere conservata anche in presenza di manifestazioni clinicamente rilevanti di ipertensione portale, la possibilità di integrare dati endoscopici, istologici ed emodinamici rappresenta un elemento di particolare valore.

L'aspetto più innovativo dell'endoepatologia risiede nella possibilità di superare la frammentazione dell'iter diagnostico tradizionale. Attraverso una strategia integrata, potenzialmente realizzabile in un'unica seduta, è possibile associare la valutazione endoscopica delle varici, lo studio ecoendoscopico del sistema portale, la biopsia epatica

e la misurazione diretta della pressione portale. Questo modello appare particolarmente adatto alla PSVD, poiché la diagnosi e la prognosi dipendono dall'interpretazione combinata di alterazioni istologiche, segni clinico-endoscopici e dati emodinamici.

I risultati dello studio sperimentale supportano questa prospettiva. La misurazione EUS-guidata della pressione portale e del gradiente pressorio portale si è dimostrata tecnicamente fattibile e clinicamente informativa. In particolare, i pazienti che hanno sviluppato eventi clinici durante il follow-up presentavano valori più elevati di PVP e PPG, confermando il legame tra l'entità dell'ipertensione portale ed il rischio di complicanze. Il dato più rilevante riguarda la PVP, che ha mostrato una discreta capacità discriminativa all'analisi AUROC, una significativa associazione con la sopravvivenza libera da eventi all'analisi di Kaplan-Meier e un ruolo prognostico all'analisi di regressione sec. Cox. In questo contesto, una EUS-PVP superiore a 25 mmHg sembra identificare un sottogruppo di pazienti con maggiore probabilità di sviluppare complicanze correlate all'ipertensione portale.

Alla luce di questi risultati, l'endoepatologia potrebbe rappresentare un nuovo paradigma nella gestione dei pazienti con PSVD e contribuire a personalizzare il follow-up, modulare la sorveglianza endoscopica e orientare più precocemente le decisioni terapeutiche.

I prossimi obiettivi su cui si orienterà il nostro gruppo di ricerca specifico sarà la validazione dei risultati in studi prospettici multicentrici, con coorti più numerose e con follow-up più lungo, quindi la conferma del valore prognostico di PVP/PPG e dei relativi livelli soglia da correlare al rischio. Un ulteriore obiettivo sarà la costruzione di modelli prognostici multi-parametrici specifici: la combinazione di PVP, PPG, reperti istologici, segni di ipertensione portale, piastrinopenia, rapporto SSM/LSM e surrogati della malattia di base potrebbe fornire una stratificazione del rischio più accurata rispetto all'utilizzo dei singoli parametri.

In conclusione, i risultati di questa tesi suggeriscono che l'endoepatologia avrà un ruolo centrale nel percorso diagnostico e prognostico dei pazienti affetti da PSVD. La misurazione diretta della pressione portale mediante EUS non deve essere considerata

soltanto una nuova tecnica emodinamica, ma parte di un approccio integrato capace di descrivere in modo più accurato la complessità della malattia.

BIBLIOGRAFIA

1. Kmeid M, Liu X, Ballentine S, Lee H. Idiopathic Non-Cirrhotic Portal Hypertension and Porto-Sinusoidal Vascular Disease: Review of Current Data. *Gastroenterol Res.* aprile 2021;
2. Premkumar M, Anand AC. Porto-sinusoidal Vascular Disease: Classification and Clinical Relevance. *J Clin Exp Hepatol.* settembre 2024;
3. De Gottardi A, Sempoux C, Berzigotti A. Porto-sinusoidal vascular disorder. *J Hepatol.* ottobre 2022;
4. ERN RARE-LIVER; a study of VALDIG, an EASL consortium, Magaz M, Giudicelli-Lett H, Abraldes JG, Nicoară-Farcău O, et al. Porto-sinusoidal vascular liver disorder with portal hypertension: Natural history and long-term outcome. *J Hepatol.* 1 gennaio 2025;
5. Wöran K, Semmler G, Jachs M, Simbrunner B, Bauer DJM, Binter T, et al. Clinical Course of Porto-Sinusoidal Vascular Disease Is Distinct From Idiopathic Noncirrhotic Portal Hypertension. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 1 febbraio 2022;
6. Malamut G, Ziolkowski M, Suarez F, Beaugrand M, Viallard JF, Lascaux AS, et al. Nodular regenerative hyperplasia: The main liver disease in patients with primary hypogammaglobulinemia and hepatic abnormalities. *J Hepatol.* 1 gennaio 2008;
7. Schouten JN, Verheij J, Seijo S. Idiopathic non-cirrhotic portal hypertension: a review. *Orphanet J Rare Dis.* dicembre 2015;
8. Puente A, Fortea JI, Del Pozo C, Huelin P, Cagigal ML, Serrano M, et al. Porto-Sinusoidal Vascular Disease Associated to Oxaliplatin: An Entity to Think about It. *Cells.* 24 novembre 2019;
9. Baumert LS, Shih A, Chung RT. Management of liver disease and portal hypertension in common variable immunodeficiency (CVID). *JHEP Rep.* novembre 2023;
10. Khanna R, Sarin SK. Non-cirrhotic portal hypertension – Diagnosis and management. *J Hepatol.* 1 febbraio 2014;
11. De Gottardi A, Rautou PE, schouten J, Rubbia-Brandt L, Leebeek F. Porto-sinusoidal vascular disease: proposal and description of a novel entity. maggio 2019;
12. Guido M, Sarcognato S, Sonzogni A, Lucà MG. Obliterative portal venopathy without portal hypertension: an underestimated condition. 12 agosto 2015;
13. Bruni A, Dell'Anna G, Samanta J, Fanizza J, Mandarino FV, Dhar J, et al. Advances in Endo-Hepatology: The Role of Endoscopic Ultrasound in the Management of Portal Hypertension. *Diagnostics.* 10 aprile 2025;

14. De Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C, Abraldes JG, et al. Baveno VII – Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol.* aprile 2022;
15. De Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C, Abraldes JG, et al. Baveno VII – Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol.* aprile 2022;
16. Lampichler K, Semmler G, Wöran K, Simbrunner B, Jachs M, Hartl L, et al. Imaging features facilitate diagnosis of porto-sinusoidal vascular disorder. *Eur Radiol.* 27 settembre 2022;
17. Barisic-Jaman M, Milosevic M, Pastrovic F, Skrtic A, Grgurevic I. Porto-sinusoidal vascular disease: a new definition of an old clinical entity. *Clin Exp Hepatol.* 2023;
18. Jin SJ, Choi WM. Porto-Sinusoidal Vascular Disease: A Concise Updated Summary of Epidemiology, Pathophysiology, Imaging, Clinical Features, and Treatments. *Korean J Radiol.* 2023;
19. Rosselli M, Popescu A, Bende F, Al Refaie A, Lim A. Imaging in Vascular Liver Diseases. *Medicina (Mex).* 27 novembre 2024;
20. Marra P, Dulcetta L, Carbone FS, Muglia R, Muscogiuri G, Cheli M, et al. The Role of Imaging in Portal Vein Thrombosis: From the Diagnosis to the Interventional Radiological Management. *Diagnostics.* 30 ottobre 2022;
21. DeLeve LD, Valla DC, Garcia-Tsao G. Vascular disorders of the liver # †. *Hepatology.* maggio 2009;
22. Barge S, Grando V, Nault JC, Broudin C. Prevalence and clinical significance of nodular regenerative hyperplasia in liver biopsies. 28 settembre 2015;
23. Colecchia A, Ravaioli F, Marasco G, Colli A, Dajti E, Di Biase AR, et al. A combined model based on spleen stiffness measurement and Baveno VI criteria to rule out high-risk varices in advanced chronic liver disease. *J Hepatol.* 1 agosto 2018;
24. Berzigotti A. Non-invasive evaluation of portal hypertension using ultrasound elastography. *J Hepatol.* 1 agosto 2017;
25. Moga Lucile, Paradis V, Ferreira-Silva J, Gudavalli K, Indulti F. Performance of spleen stiffness measurement to rule out high-risk varices in patients with porto-sinusoidal vascular disorder. 1 febbraio 2025;
26. Ferreira-Silva J, Gaspar R, Liberal R, Cardoso H, Macedo G. Splenic-hepatic elastography index is useful in differentiating between porto-sinusoidal vascular disease and cirrhosis in patients with portal hypertension. *Dig Liver Dis.* gennaio 2023;
27. Bosch J, García-Pagán JC. Calculating Hepatic Venous Pressure Gradient: Feel Free to Stay Free. *J Vasc Interv Radiol.* 1 agosto 2016;

28. Suk KT. Hepatic venous pressure gradient: clinical use in chronic liver disease. *Clin Mol Hepatol*. 2014;
29. Bettinger D, Berzigotti A, Mandorfer M, Ripoll C, Labenz C, Ziser E, et al. Transjugular diagnostic procedures in hepatology: Indications, techniques and interpretation. *JHEP Rep*. agosto 2025;
30. Abraldes JG, Sarlieve P, Tandon P. Measurement of Portal Pressure. *Clin Liver Dis*. 2014;
31. Reynolds TB, Balfour DC, Levinson DC, Mikkelsen WP, Pattison AC. COMPARISON OF WEDGED HEPATIC VEIN PRESSURE WITH PORTAL VEIN PRESSURE IN HUMAN SUBJECTS WITH CIRRHOSIS 12. *J Clin Invest*. 1 febbraio 1955;
32. Taylor WJ, Myers JD. Occlusive Hepatic Venous Catheterization in the Study of the Normal Liver, Cirrhosis of the Liver and Noncirrhotic Portal Hypertension. *Circulation*. marzo 1956;
33. Steinlauf A, Garcia-Tsao G, Zakko M, Dickey K, Gupta T, Groszmann R. Low-dose midazolam sedation: an option for patients undergoing serial hepatic venous pressure measurements. Baltimore; 1999;
34. Chelliah ST, Keshava SN, Moses V, Surendrababu NR, Zachariah UG, Eapen C. Measurement of hepatic venous pressure gradient revisited: Catheter wedge vs balloon wedge techniques. *Indian J Radiol Imaging*. ottobre 2011;
35. Ferral H, Garcia-Pagan JC. HVPG as a Gold Standard: Consensus Statements of Panel 1. In. 2022;
36. Maleux G, Willems E, Fieuws S, Heye S, Vaninbrouckx J, Laleman W, et al. Prospective Study Comparing Different Indirect Methods to Measure Portal Pressure. *J Vasc Interv Radiol*. 1 novembre 2011;
37. Maruyama H. Hepatic venous pressure gradient (HVPG) measurement: Tips and pitfalls of hepatic venous catheterization. *Portal Hypertens Cirrhosis*. giugno 2022;
38. Ma J, Gong X, Luo J, Gu J, Yan Z, Zhang W, et al. Impact of Intrahepatic Venovenous Shunt on Hepatic Venous Pressure Gradient Measurement. *J Vasc Interv Radiol*. 1 dicembre 2020;
39. Santopaolo F, Giuli L, Tripodi G, Pallozzi M, Ponziani FR, Annicchiarico BE, et al. Prognostic Role of Endoscopic Ultrasound Guided Direct Portal Pressure Gradient Measurement in Porto-Sinusoidal Vascular Disorder. *Liver Int*. maggio 2025;
40. Huang JY, Samarasena JB, Tsujino T, Lee J, Hu KQ, McLaren CE, et al. EUS-guided portal pressure gradient measurement with a simple novel device: a human pilot study. *Gastrointest Endosc*. maggio 2017;

41. Vanderschueren E, Laleman W, Bonne L, Maleux G, Wagner DR, Yeh C, et al. Endoscopic ultrasound-guided portosystemic pressure gradient measurement vs. transjugular balloon occlusion measurement in patients with cirrhosis (ENCOUNTER): A bicentric EU study. *JHEP Rep.* agosto 2025;
42. Dhindsa BS. Endoscopic ultrasound-guided portal pressure gradient measurement: a systematic review and meta-analysis. *Ann Gastroenterol.* 2024;
43. Bazarbashi AN, Schulman AR. Endohepatology: Current perspectives and future directions. *Hepatol Commun.* settembre 2025;
44. Kim S, Lewey S, Meuller L, Adler DG. Endohepatology in clinical practice: EUS-guided portal pressure measurement combined with EUS-guided liver biopsy and variceal screening and treatment in outpatients. *Endosc Ultrasound.* marzo 2024;
45. Dhar J, Samanta J. Endoscopic ultrasound guided liver biopsy and portal pressure gradient: when, why and how? Can it become the standard of care in endo-hepatology? febbraio 2025;
46. Roy A, Sharma M, Kulkarni AV, Lakhtakia S, Singh AP, Kalapala R, et al. Endohepatology: Evolving Indications, Challenges, Unmet Needs and Opportunities. *Gastro Hep Adv.* 2026;
47. Hajifathalian K, Westerveld D, Kaplan A, Dawod E, Herr A, Ianelli M, et al. Simultaneous EUS-guided portosystemic pressure measurement and liver biopsy sampling correlate with clinically meaningful outcomes. *Gastrointest Endosc.* 1 aprile 2022;
48. Ali AH, Nallapeta NS, Yousaf MN, Petroski GF, Sharma N, Rao DS, et al. EUS-guided versus percutaneous liver biopsy: A prospective randomized clinical trial. *Endosc Ultrasound.* maggio 2023;
49. Chandan S, Deliwala S, Khan SR, Mohan BP, Dhindsa BS, Bapaye J, et al. EUS-guided versus percutaneous liver biopsy: A comprehensive review and meta-analysis of outcomes. *Endosc Ultrasound.* marzo 2023;
50. Shah R. EUS-guided liver biopsy using 22G FNB vs. 19G FNB needles: a prospective comparison of core specimen size and diagnostic adequacy.
51. Nieto J, Dawod E, Deshmukh A, Penn E, Adler D, Saab S. EUS-guided fine-needle core liver biopsy with a modified one-pass, one-actuation wet suction technique comparing two types of EUS core needles. *Endosc Int Open.* luglio 2020;
52. Vozzo C, Saleh MA, Drake R, Chahal P. Endoscopic ultrasound-guided liver biopsy: needle types and suction methods. *VideoGIE.* novembre 2021;
53. Ramai D, Pannu V, Facciorusso A, Dhindsa B, Heaton J, Ofosu A, et al. Advances in Endoscopic Ultrasound (EUS)-Guided Liver Biopsy. *Diagnostics.* 19 febbraio 2023;

54. Neuberger J, Patel J, Caldwell H, Davies S, Hebditch V, Hollywood C, et al. Guidelines on the use of liver biopsy in clinical practice from the British Society of Gastroenterology, the Royal College of Radiologists and the Royal College of Pathology. *Gut*. agosto 2020;
55. Veitch AM, Radaelli F, Alikhan R, Dumonceau JM, Eaton D, Jerrome J, et al. Endoscopy in patients on antiplatelet or anticoagulant therapy: British Society of Gastroenterology (BSG) and European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline update. *Gut*. settembre 2021;
56. Behrens G, Ferral H. Transjugular Liver Biopsy. *Semin Interv Radiol*. giugno 2012;
57. Kalambokis G, Manousou P, Vibhakorn S, Marelli L, Cholongitas E, Senzolo M, et al. Transjugular liver biopsy – Indications, adequacy, quality of specimens, and complications – A systematic review. *J Hepatol*. 1 agosto 2007;
58. Mohan BP, Shakhathreh M, Garg R, Ponnada S, Adler DG. Efficacy and safety of EUS-guided liver biopsy: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 1 febbraio 2019;
59. Zakaria A, Diab A, Dowd M, Taunk P, Abbas A. EUS-guided liver biopsy using a modified wet heparin suction technique. *VideoGIE*. ottobre 2022;
60. Schembre D. The point of EUS-guided liver biopsy. *Gastrointest Endosc*. 1 maggio 2021;
61. Mok SRS, Diehl DL, Johal AS, Khara HS, Confer BD, Mudireddy PR, et al. A prospective pilot comparison of wet and dry heparinized suction for EUS-guided liver biopsy (with videos). *Gastrointest Endosc*. 1 dicembre 2018;
62. Diehl DL. Top tips regarding EUS-guided liver biopsy. *Gastrointest Endosc*. febbraio 2022;
63. Chen TY, Cao JW, Jin C, Ji Y, Zhong L, Wang LM, et al. Comparison of specimen quality among the standard suction, slow-pull, and wet suction techniques for EUS-FNA: A multicenter, prospective, randomized controlled trial. *Endosc Ultrasound*. settembre 2022;
64. Rangwani S, Ardeshta DR, Mumtaz K, Kelly SG, Han SY, Krishna SG. Update on endoscopic ultrasound-guided liver biopsy. *World J Gastroenterol*. 28 luglio 2022;
65. Rai P, Majeed A. Endoscopic ultrasound-guided liver biopsy using a single-pass slow-pull technique with a 19-G Franseen tip fine-needle biopsy needle: A prospective study. 2023;
66. Kalsi H, Singh S, Mohan BP, Watson R, Advani R. Efficacy and diagnostic yield of 19G versus 22G fine needle biopsy needles in EUS-guided liver biopsy: A systematic review and meta-analysis. *Endosc Ultrasound*. novembre 2025;

67. Do espirito santo PA, Coelho Meine G. Endoscopic ultrasound-guided versus percutaneous liver biopsy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. gennaio 2025;
68. Huang JY, Samarasena JB, Tsujino T, Chang KJ. EUS-guided portal pressure gradient measurement with a novel 25-gauge needle device versus standard transjugular approach: a comparison animal study. *Gastrointest Endosc.* 1 agosto 2016;
69. Fujii-Lau L, Leise M, Kamath P, Gleeson F, Levy M. Endoscopic ultrasound-guided portal-systemic pressure gradient measurement. *Endoscopy.* 19 dicembre 2014;
70. Lesmana CRA. Endoscopic ultrasound-guided portal pressure gradient measurement in managing portal hypertension. *World J Gastrointest Surg.* 27 giugno 2023;
71. Samarasena JB, Chang KJ. Endoscopic Ultrasound-Guided Portal Pressure Measurement and Interventions. maggio 2018;
72. Adler DG. Top tips for EUS-guided portal pressure gradient measurement (with video). *Gastrointest Endosc.* 1 gennaio 2025;
73. Daniels. EchoTip Insight™ [Sito web] [Internet]. Cook Medical. Disponibile su: <https://www.cookmedical.com/endoscopy/echotip-insight-portosystemic-pressure-gradient-measurement-system/>;
74. Ryou M, DeWitt JM, Das KK, Shami VM. AGA Clinical Practice Update on Interventional EUS for Vascular Investigation and Therapy: Commentary. *Clin Gastroenterol Hepatol.* luglio 2023;
75. Zhang W, Peng C, Zhang S, Huang S, Shen S, Xu G, et al. EUS-guided portal pressure gradient measurement in patients with acute or subacute portal hypertension. *Gastrointest Endosc.* 1 marzo 2021.