

Gli aspetti ecografici della localizzazione epatica e splenica in corso di Amiloidosi AL

G. Carnevale Maffè, M. Gnocchi, E. Oriani

Medicina Interna e Oncologia Medica - I.R.C.C.S. Policlinico S. Matteo - Pavia

Poster premiato al XV Congresso Nazionale SIUMB 2003

Parole chiave: Amiloidosi AL; Ecografia; Fegato; Milza; Lesione focale

Scopo. L'ecografia dell'addome rappresenta uno strumento indispensabile nella valutazione del coinvolgimento d'organo in corso di Amiloidosi da catene leggere immunoglobuliniche (AL), malattia sistemica in cui un'alterazione delle proteine determina accumulo nei tessuti di materiale fibrillare, in particolare a livello cardiaco, renale, epatico e talora splenico.

Scopo dello studio è descrivere i peculiari aspetti ecografici riscontrati a carico di fegato e milza in corso di tale malattia.

Materiali e Metodi. In 45 pazienti con diagnosi di Amiloidosi AL è stata effettuata un'ecografia dell'addome con sonda convex da 3.75 MHz, valutando la volumetria e la morfologia di fegato e milza, le alterazioni di struttura sia diffuse che focali.

In tutti i pazienti sono stati valutati crasi ematica e indici di funzionalità epatica.

Risultati. 28 pazienti presentavano netta epatomegalia, in 21 pazienti la struttura era iperecogena, in 15 pazienti vi era marcata disomogeneità diffusa, in 4 pazienti erano presenti lesioni di tipo focale ipoecogene compatibili con amiloidoma; in 1 paziente la milza non era ingrandita ma diffusamente disomogenea, 3 pazienti presentavano splenomegalia con diffusa disomogeneità; 2 pazienti avevano lesioni focali spleniche, ad aspetto francamente nodulare, iperecogeno.

Conclusioni. Riteniamo di segnalare gli aspetti ecografici riscontrati a carico di fegato e milza in corso di Amiloidosi AL in quanto, nella nostra ampia casistica di tale rara malattia, hanno presentato percentuale di incidenza e correlazione con clinica ed esami di laboratorio tali da poter essere considerati patognomonici di coinvolgimento di tali organi.

Hepatic and splenic involvement in AL amyloidosis: ultrasonographic findings

Key words: AL Amyloidosis; Ultrasound (US); Liver; Spleen; Focal lesion

Aim. Ultrasonography (US) is very useful in the diagnosis of diffuse parenchymal involvement due to AL Amyloidosis. The Authors analyzed the results of US liver and spleen scans in patients with AL Amyloidosis to assess the typical findings of hepatic and splenic involvement.

Methods. Abdominal US was performed with a 3.75 MHz convex probe.

The volume, morphology and sonographic patterns of the liver and spleen were considered. Laboratory findings included peripheral blood cell count and hepatic function.

Results. 28/45 patients had hepatomegaly; in 21/45 the structure was hyperechoic and in 15/45 there was a diffuse alteration of the normal pattern; hypoechoic focal amyloidotic lesions were found in 4/45 patients. One patient had a normal-sized spleen with dyshomogeneous echo pattern, three others had splenomegaly with dyshomogeneous echo patterns, and 2/45 patients had hyperechoic focal lesions.

Conclusion. The Authors describe liver and spleen US feature during the course of AL amyloidosis and suggest specific relations with clinical and laboratory features.

Introduzione

L'amiloidosi da catene leggere immunoglobuliniche (AL) è la forma sistemica più comune nel mondo occidentale e l'incidenza stimata in una comunità statunitense è pari a 9 casi per milione di abitanti all'anno (1). E' causata da un clone plasmacellulare midollare di piccole dimensioni che secerne una catena leggera strutturalmente ano-

mala che si deposita sotto forma di fibrille di amiloide nei tessuti di vari organi alterandone la funzione. E' una malattia rara il cui esito è invariabilmente fatale, ma con ampio intervallo di sopravvivenza, che dipende dall'estensione del danno agli organi vitali.

Il deposito di amiloide è progressivo, ma un singolo organo, o la combinazione di alcuni

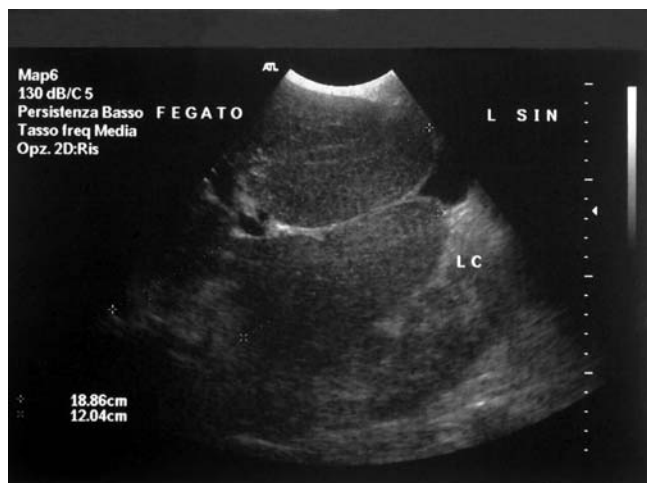


Fig. 1. Imponente epatomegalia omogenea con netta ipertrofia del lobo sinistro (18.86 cm) e del lobo caudato (12.04 cm) a contorni globosi (scansione longitudinale).

Figure 1. Massive homogenous enlargement of the liver, with clear hypertrophy of the left lobe (18.86 cm) and caudate lobe (12.04 cm) with globular borders (longitudinal scan).

organi, di solito domina il quadro clinico e influenza prognosi e trattamento. Il decorso clinico di tale malattia è complicato da interessamento prevalentemente cardiaco, ma frequentemente anche renale, epatico, splenico e gastroenterico; in minor misura sono coinvolti dal deposito di proteina anomala i linfonodi sia superficiali che profondi, la tiroide, le ghiandole salivari e i tessuti molli. Sono già stati descritti gli aspetti ecografici dell'interessamento cardiaco (2), nella diagnostica del quale l'ecocardiografia ha una sensibilità dell'80%, del rene e della tiroide (3-5). La localizzazione epatica dei depositi di amiloide è comune e determina epatomegalia che può raggiungere dimensioni notevoli; si ha aumento di fosfatasi alcalina e gamma GT (6), ma in taluni casi solo in fasi avanzate. Raramente vi è insufficienza epatica e il non frequente aumento della bilirubina ha significato prognostico sfavorevole. Queste alterazioni di laboratorio, in alcuni casi relativamente tardive, ma sicuro indice di coinvolgimento epatico, possono non essere sufficienti a prevedere l'andamento della malattia e per un approccio terapeutico efficace potrebbe essere molto importante identificare segni ecografici che possano precocemente suggerire il deposito epatico di amiloide, oltre a codificare dal punto di vista iconografico l'amiloidosi epatica. Analogamente identificare il coinvolgimento splenico, anche in assenza di alterazioni della crasi ematica, è estremamente utile per quantificare l'estensione di malattia. Nella nostra ampia casistica raccolta in 3 anni abbiamo avuto modo di constatare, integrando valutazione clinica ed esami di laboratorio, che l'interessamento epatico e splenico in corso di amiloidosi AL configurava alcuni aspetti peculiari, talora differenti dalle alterazioni epatiche e spleniche in corso di altre patologie coinvolgenti fegato e milza, e pertanto fortemente suggestivi per la diagnosi di localizzazione (7).

Scopo di questo lavoro è descrivere tali aspetti riscontrati per identificarne i caratteri patognomonici che consentano completa stadiazione di malattia.

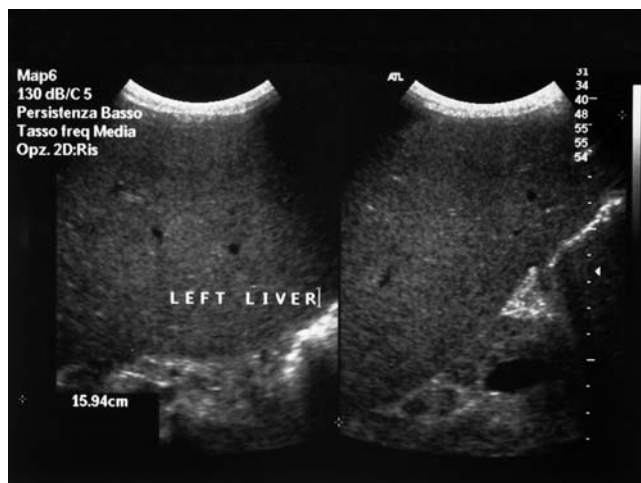


Fig. 2. Nettissimo aumento del diametro longitudinale (15.94 cm) e dello spessore del lobo sinistro del fegato (scansione longitudinale).

Figure 2. The left lobe of the liver is very enlarged (15.94 cm) and increased in thickness (longitudinal scan).

Materiali e Metodi

Nel corso di 3 anni è stata eseguita ecografia dell'addome con sonda convex da 3.5 MHz in 45 pazienti con biopsia positiva per Amiloidosi AL (23 maschi e 22 femmine), età mediana 61 anni (34-75). Nello studio volumetrico del fegato si valutava il diametro longitudinale del lobo destro sulla linea emiclaveare destra (< 15 cm), del lobo sinistro e del lobo caudato sulla vena cava inferiore (< 10 e 3.5 cm). Per la milza si valutava il diametro antero-posteriore (< 10 cm), il trasversale (< 6 cm) e il longitudinale (< 12 cm), considerando ingrandita la milza quando due diametri risultavano anormali. Gli esami di laboratorio correlati all'ecografia sono stati: emocromo, piastrine, fosfatasi alcalina, gammaGT, colinesterasi, bilirubina, elettroforesi ed immunoelettroforesi delle sieroproteine.

Risultati

I risultati dello studio con ecografia sono stati i seguenti: 28 pazienti (62%) presentavano marcata epatomegalia (Fig. 1 e 2); in 21 pazienti (47%) il fegato appariva iperecogeno; in 15 pazienti (33%) si dimostravano marcate alterazioni della trama di tipo diffuso con vaste aree iperecogene a disposizione settoriale (Fig. 3) e in 4 pazienti (9%) si evidenziava presenza di lesione focale ipoecogena, unica o multipla, compatibile con amiloidoma (Fig. 4-7); 1 paziente (2%) aveva milza non ingrandita, ma con alterazione diffusa della trama (Fig. 8); 3 pazienti (6%) presentavano milza di volume aumentato, disomogenea diffusamente, sia con echi grossolani (Fig. 9,10), sia con ampie aree iperecogene simil-focali confluenti fra loro (Fig.11); 2 pazienti (4%) avevano una singola lesione focale splenica, l'una omogenea (Fig.12), l'altra disomogenea, ma in cui prevaleva il pattern iperecogeno (Fig. 13).



Fig. 3. Marcato aumento del lobo destro del fegato, a profilo arrotondato e irregolare, con struttura nettamente disomogenea per alternanza di vaste aree iperecogene e altrettante aree ipoecogene, a contorni frastagliati (scansione longitudinale).
Figure 3. Increased dimensions of the right hepatic lobe with irregular rounded borders and a clearly dyshomogeneous pattern caused by alternation of wide hyperechoic and hypoechoic areas with lobulated contours (longitudinal scan).



Fig. 4. Al lobo sinistro del fegato area ovale a contorni irregolari di circa 37 x 18 mm, nettamente ipoecogena suggestiva per localizzazione focale di amiloide.
Figure 4. In the left liver an oval area (37 x 18 mm) with irregular borders and hypoechoic pattern is suggestive of a focal amyloid deposit.

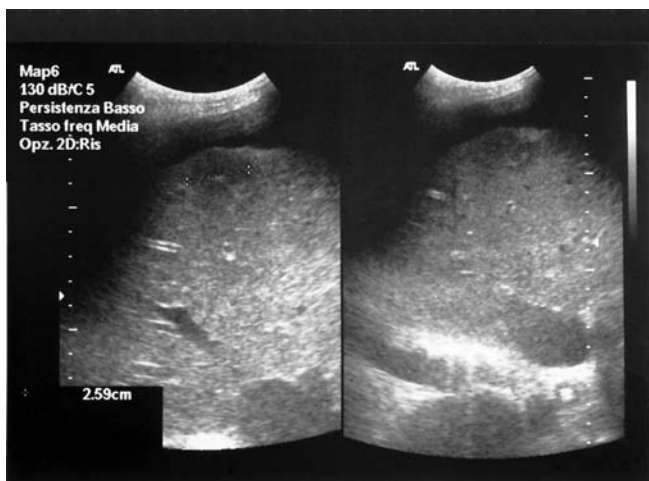


Fig. 5. Fegato nettamente aumentato e ascite; al lobo destro in sede sottoglissoniana lesione ovale ipoecogena di 26 mm a contorni irregolari compatibile con amiloidoma.
Figure 5. Grossly enlarged liver with ascites; in the right lobe an oval hypoechoic lesion of 26 mm with irregular borders is suggestive of a focal amyloid deposit.

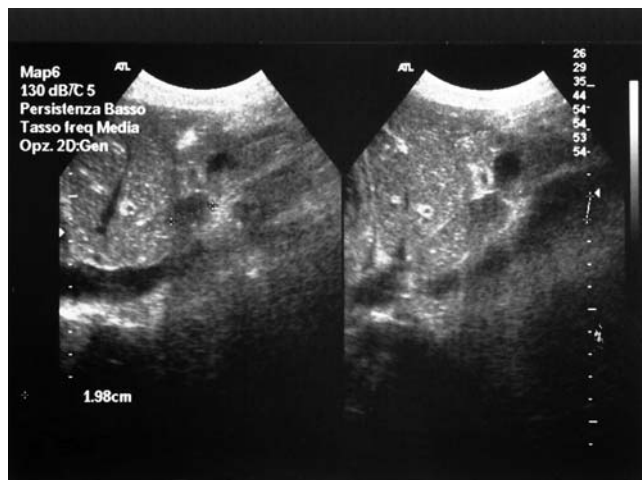


Fig. 6. Lesione focale tondeggiante ipoecogena al lobo caudato del fegato di circa 20 mm compatibile con amiloidoma epatico.
Figure 6. In the caudate lobe of the liver a rounded focal hypoechoic lesion (20 mm) compatible with amyloidotic focal lesion.

Discussione

L'ampio numero di soggetti esaminati ci ha permesso di rilevare la costante presenza di alcuni aspetti, tali da farli considerare diagnostici di coinvolgimento epatico e splenico e definirli tipici di tale malattia, pur presentando variabilità di espressione. E' parso significativo l'imponente aumento volumetrico del fegato, spesso maggiore di 5 cm rispetto alle normali dimensioni, talora asimmetrico in quanto prevalente al lobo sinistro (Figg. 1 e 2) e indipendente

dalla dilatazione delle vene sovraepatiche che si riscontra nel frequente coinvolgimento cardiaco della malattia (fegato "da stasi"). Nei pazienti esaminati l'alterazione dei contorni, quale espressione della netta epatomegalia, in alcuni casi solo settoriale, è apparsa talora a morfologia piuttosto inusuale (Fig. 3). Nella valutazione dell'aspetto della lesione focale epatica di malattia (amiloidoma epatico), abbiamo identificato sulla base dei risultati attuali, l'ipoecogenicità come aspetto costante (Figg. 4-7), sia che la lesione si presentasse singola o multipla.

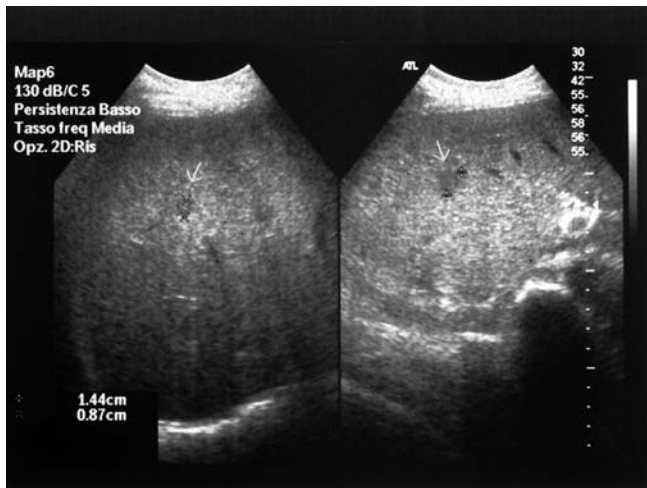


Fig. 7. Fegato nettamente aumentato e disomogeneo con due lesioni tonde ipoecogene di 15 e 9 mm riferibili a lesioni amiloidotiche.
Figure 7. The liver is very enlarged and dyshomogeneous with two hypoechoic focal lesions measuring 15 and 9 mm compatible with focal amyloid deposition.



Fig. 8. Milza non ingrandita, ma ad ecostruttura disuniforme per molteplici spots grossolani iperecogeni che conferiscono aspetto "a vetro smerigliato", compatibile con infiltrazione di tipo diffuso.
Figure 8. The spleen not enlarged but it displays a dyshomogenous "ground glass pattern" compatible with diffuse infiltration.

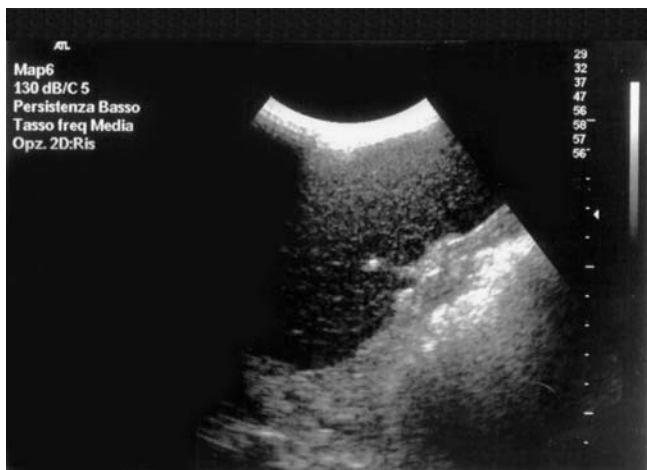


Fig. 9. Voluminosa splenomegalia caratterizzata da numerosissimi echi grossolani iperecogeni diffusi a tutto il parenchima.
Figure 9. Spleen very enlarged with diffuse coarse pattern.



Fig. 10. Milza solo moderatamente aumentata, ma diffusamente disomogenea ad echi grossolani.
Figure 10. Spleen slightly enlarged with diffuse coarse pattern.



Fig. 11. Splenomegalia con ampie zolle iperecogene ad aspetto simil-focale, a contorni policiclici confluenti fra loro che coinvolgono la porzione centrale della milza, suggestive per depositi di amiloide.
Figure 11. The spleen is very enlarged. In the central portion there are wide hyperechoic areas with lobulated contours that resemble focal lesions and are suggestive of amyloid deposit.

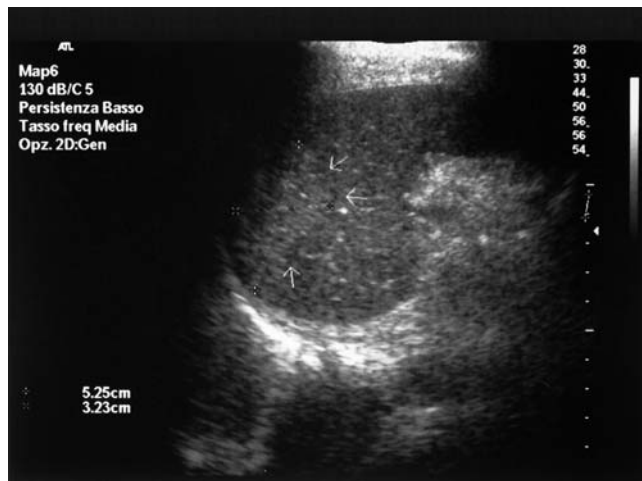


Fig. 12. Milza ingrandita a morfologia alterata per asimmetrico aumento del polo superiore ove si visualizza un'ampia area focale iperecogena di 5.2 cm, a contorni irregolari, compatibile con ampia zona di deposito di amiloide.
Figure 12. In the spleen, which is enlarged only in the upper pole, there is a broad hyperechoic area (5.2 cm) with irregular borders, which is suggestive of focal amyloid deposit.



Fig. 13. Nella porzione centrale della milza vasta area focale nodulare di 8.2 x 5.5 cm nettamente disomogenea, prevalentemente iperecogena, ma con aree anecogene interne e cerchine iperecogene periferico che configura pseudocapsula. Reperto suggestivo per amiloidoma splenico.
Figure 13. A wide focal lesion (8.2 x 5.5 cm) with smooth margins, dyshomogeneous hyperechoic pattern, and inner anechoic areas in the central portion of the spleen. The lesion is suggestive of splenic amyloidoma.

La morfologia di tale lesione in due pazienti risultava piuttosto oblunga e a contorni irregolari (Figg. 4 e 5), mentre in due pazienti era francamente tondeggiante e a contorni netti (Figg. 6 e 7); in tutti i casi allo studio con color-Doppler non si rilevava presenza di flusso vascolare. La natura amiloidotica di tali lesioni focali è stata confermata dalla scomparsa dopo terapia. La variabilità dei risultati nell'ambito dell'alterazione diffusa dell'ecostruttura epatica, talora costituita solo da

netto aumento dell'ecogenicità e talora da marcata disomogeneità della trama (Fig. 3), non ci ha consentito a tutt'oggi di affermare quanto l'uno o l'altro aspetto possano essere sufficientemente specifici e perchè tale variabilità si verifichi.

Tuttavia in entrambi i casi ci è parso che il quadro si differenzi dall'iperecogenicità e disomogeneità strutturali in corso di epatopatia cronica virale e di altre epatopatie di tipo diffuso, sia per l'aspetto che per la costante associazione con abnorme epatomegalia e globosità dell'organo.

Un'ipotesi di studio successivo potrebbe correlare la variabilità di struttura con il tipo di proteina anomala coinvolta nella malattia e ulteriori informazioni, a nostro giudizio, potrebbero essere ottenute con lo studio ecografico del fegato con mezzo di contrasto. Tale metodica potrebbe essere utile sia per meglio caratterizzare l'alterazione diffusa che per identificare eventuali lesioni focali non evidenti in B-mode. A conferma del coinvolgimento epatico ipotizzato con l'ecografia risultava significativa la correlazione tra il pattern ecografico e i valori della fosfatasi alcalina ($P = 0.003$), la scomparsa delle lesioni focali, la riduzione dell'epatomegalia e della disomogeneità strutturale dopo terapia. Con lo studio della milza abbiamo documentato vari pattern ecografici di coinvolgimento d'organo, sia diffuso che focale. Nei casi di localizzazione diffusa (Figg. 8-11) la struttura risultava disomogenea, caratterizzata sia da echi grossolani con aspetto "a vetro smerigliato", sia da confluenza di ampie aree iperecogene ad aspetto "simil-focale", in presenza o meno di splenomegalia, lieve o marcata. L'amiloidoma splenico, confermato mediante scintigrafia con aprotinina, appariva come una voluminosa lesione focale nodulare, in un caso iperecogena omogenea, a contorni irregolari (Fig. 12), nell'altro (Fig. 13) disomogenea, iperecogena, ma con alcune aree intranodulari anecogene, a contorni molto netti, tipo capsula (7). Nei pazienti con diagnosi ecografica di localizzazione

splenica non si riscontravano significative alterazioni della crasi ematica, tuttavia l'assenza di altre patologie, che giustificassero alterazioni strutturali della milza, e la frequente modificazione del quadro durante e dopo la terapia sono stati, a nostro giudizio, elementi sufficienti a considerare diagnostici gli aspetti ecografici descritti.

In questo articolo abbiamo descritto alcuni peculiari aspetti ecografici riscontrati a carico di fegato e milza in corso di Amiloidosi AL. La nostra ampia casistica di pazienti ci ha consentito di concludere, alla luce della percentuale di incidenza e della stretta correlazione con l'andamento clinico e gli esami di laboratorio, che i quadri

riscontrati possono essere considerati, se non patognomonici, fortemente suggestivi del coinvolgimento di tali parenchimi e pertanto estremamente utili nella completa stadiazione di questa grave malattia, alla quale consegnerà la definizione della prognosi e la terapia.

A nostro giudizio descrivere gli aspetti ecografici della localizzazione epatica e splenica di Amiloidosi appare particolarmente importante in questa patologia in cui la biopsia è risultata indagine troppo invasiva, non correntemente utilizzabile per l'alto rischio di complicanze (emorragie e infezioni).

Bibliografia

References

- 1) Kyle RA, Gerts MA. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. *Seminars in Hematology* 1995; 32: 45-59
- 2) Falk RH, Plehn JF, Deering T, Schick EC Jr, Boinay P, Rubinow A, Skinner M, Cohen AS. Sensivity and specificity of the echocardiographic features of cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol* 1987 Feb 15; 59(5): 418-422
- 3) el-Rseshaid K, al-Tamami M, Jhoy KV, Madda JP, Hokim A. Amyloidosis of the Thyroid gland: role of ultrasonography. *J Clin Ultrasound* 1994; 22(4): 239-244
- 4) Bagnolesi P, Rondine PP, Perri G, Romagnoli C, Cilotti A. Renal amyloidosis. An echographic study of 7 cases. *Radiol Med* 1988; 76(5): 434-437
- 5) Carnevale Maffè G, Ruga A, Nava A. Ultrasound scan findings in AL amyloidosis. *Amyloid* 2001; 8(S2): 75
- 6) Gertz MA, Kyle RA. Hepatic amyloidosis (primary [AL], immunoglobulin light chain): the natural history in 80 patients. *Am J Med* 1988; 85: 73-80
- 7) Carnevale Maffè G, Ruga A, Nava A. Splenic amyloidoma. *Haematologica* 2002; 87(1): E1M02

Indirizzo per corrispondenza:

Prof. Gabriella Carnevale Maffè
Piazza Arduino 9, 27100 Pavia
gcmaffe@smatteo.pv.it.