



L'ecocontrastografia nella splenomegalia nodulare associata alla malattia di Niemann-Pick di tipo B: enhancement atipico di un angioma

Contrast-enhanced ultrasonography in nodular splenomegaly associated with type B Niemann-Pick disease: An atypical hemangioma enhancement pattern

E. Benedetti ^{a §,*}, A. Proietti ^b, P. Miccoli ^c, F. Basolo ^b, E. Ciancia ^d, P.A. Erba ^e, S. Galimberti ^a, E. Orsitto ^{f §}, M. Petrini ^a

^a Dipartimento di Oncologia, Trapianti e Nuove Tecnologie in Medicina, Divisione di Ematologia, Università di Pisa, Pisa, Italia

^b Dipartimento di Chirurgia, Università di Pisa

^c Dipartimento di Chirurgia, Seconda Unità Operativa di Chirurgia Generale, Università di Pisa, Pisa, Italia

^d II Unità di Anatomia Patologica, Ospedale Universitario, Pisa, Italia

^e: Centro Regionale di Medicina Nucleare, Dipartimento di Oncologia, Trapianti e nuove tecnologie in Medicina, Università di Pisa

^f Radiologia e Medicina d'urgenza, Ospedale Universitario, Pisa, Italia.

[§] Società Italiana di Ultrasonologia in Medicina e Biologia, Scuola di ecografia di base e d'urgenza

* Indirizzo per corrispondenza. Edoardo Benedetti, Dipartimento di Oncologia, Trapianti e Nuove Tecnologie in Medicina, Divisione di Ematologia, Università di Pisa, Via Roma 67, 56100 Pisa emilia@ipcf.cnr.it

Sommario *Introduzione:* La malattia di Niemann-Pick (NPD) tipo A e B è una patologia da accumulo di lipidi. Il tipo A è un disordine fatale dell'infanzia. Il tipo B è una forma non-neuronopatica osservata sia nei bambini che negli adulti con possibile riscontro di epatomegalia e/o splenomegalia (nodulare) durante un esame ecografico. Il tipo C dipende da un difetto nel trasporto del colesterolo.

Metodi: Una donna di 21 anni si è presentata al Pronto Soccorso con febbre, faringodinia e dolore al quadrante addominale superiore sinistro. Gli esami ematochimici hanno evidenziato anemia, piastrinopenia, aumento delle AST, ALT, GGT, FA, LDH trigliceridi, colesterolo totale, e ridotto HDL. La PCR per CMV ed EBV era negativa. La radiografia del torace era negativa. L'ecografia transaddominale ha rilevato splenomegalia (>22 cm long axis) con una lesione ipoecogena irregolare sottocapsulare al polo superiore compatibile con infarto splenico e la presenza di multiple lesioni nodulari iperecogene con diametro da 1 cm fino a 5.

L'ecocontrastografia nella malattia di Niemann-Pick

Risultati: È stata quindi eseguita una ecografia con mezzo di contrasto con SonoVue® (Bracco) che ha confermato la presenza di un infarto splenico. Le lesioni nodulari mostravano un enhancement in fase arteriosa con wash out in fase parenchimatosa tardiva. La ¹⁸F-FDG-PET ha mostrato un uptake nodulare splenico. Nel sospetto di un processo linfoproliferativo è stata eseguita una splenectomia. La diagnosi è stata di NPD tipo B con infarto splenico e le lesioni nodulari sono risultate essere emangiomi.

Discussione: Concludendo, la CEUS ha confermato la diagnosi e l'estensione dell'infarto splenico, ma l'enhancement nodulare atipico supportato dalle immagini ¹⁸F-FDG-PET è stato fuorviante, suggerendo l'ipotesi di lesioni linfomatose.

Parole Chiave: CEUS; malattia di Niemann-Pick; splenomegalia nodulare.

Abstract Introduction: Niemann-Pick disease (NPD) types A and B are lipid storage disorders. NPD type A is a fatal disorder of infancy. Type B is a non-neuronopathic form observed in children and adults. It is associated with enlargement of the liver, spleen, or both, and nodular splenomegaly may be detected with ultrasound.

Methods: A 21-year-old female was admitted to the Emergency Room with fever, pharyngitis, and left upper quadrant abdominal pain. Labwork revealed anemia, thrombocytopenia, increased levels of AST, ALT, GGT, AF, LDH, triglycerides, and total cholesterol and low levels of HDL-cholesterol. PCR blood assays for CMV and EBV were both negative. Chest x-ray was unremarkable. Transabdominal B-mode ultrasound (US) revealed splenomegaly (long axis: >22 cm), an irregular subcapsular hypoechoic lesion in the superior pole that was consistent with splenic infarction, and multiple round highly echogenic nodes measuring 1-5 cm in diameter. Contrast enhanced **ultrasonography** (CEUS) was performed using SonoVue® (Bracco).

Results: The presence of a splenic infarction was confirmed. The nodular lesions showed arterial-phase enhancement with late parenchymal phase wash-out. ¹⁸F-FDG-PET revealed splenic nodular uptake. Primary splenic lymphoma was suspected, and the patient underwent open splenectomy. The diagnosis was type B NPD with splenic hemangiomas.

Discussion: CEUS confirmed the diagnosis and extent of splenic infarction, but the nodular atypical enhancement pattern together with nodular ¹⁸F-FDG-PET uptake was misleading, suggesting as it did lymphoproliferative involvement of the spleen.

Key Words: CEUS; Niemann-Pick disease; nodular splenomegaly

Introduzione

La malattia di Niemann-Pick (NPD) di tipo A e di tipo B è una patologia da accumulo di lipidi dovuta a deficit di un enzima, la sfingomielinasi acida (ASM) e all'accumulo del suo substrato, la sfingomielina. Il deficit di ASM si trasmette come carattere recessivo [1]. Il tipo A è un grave disordine neurodegenerativo. Epatosplenomegalia, moderata linfadenomegalia e ritardo psicomotorio sono evidenti già a sei mesi di vita e sono seguiti da una neurodegenerazione rapida che porta a morte prematura a tre anni di età. Il tipo B è un disordine non neuronopatico. La maggior parte delle diagnosi sono fatte nell'infanzia o nella fanciullezza, quando l'ingrandimento del fegato e/o della milza è individuato durante un esame obiettivo di routine. Il decorso clinico della NPD di tipo B è abbastanza eterogeneo. In pazienti non gravemente affetti, la splenomegalia può non essere notata fino all'età adulta. Le manifestazioni della malattia possono essere minime e la qualità di vita normale. Il tipo C di malattia di Niemann-Pick è una malattia neuroviscerale mortale da accumulo di lipidi con eredità di tipo autosomica. Le manifestazioni cliniche variano da una malattia rapidamente fatale ad una malattia neurodegenerativa a decorso cronico, con inizio nell'età adulta. Sono stati descritti casi di splenomegalia nodulare nella NPD [2-4] compreso uno in cui i noduli somigliavano ad angiomi [4].

L'ecocontrastografia nella malattia di Niemann-Pick

In questo studio la splenomegalia nodulare nella NPD di tipo B è stata studiata con ecografia B-mode, con ecocontrastografia (CEUS) e con tomografia ad emissione di positroni con 2-[fluorine-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose (^{18}F -FDG-PET).

Materiali e metodi

Una ragazza di 21 anni si è recata al pronto soccorso a causa di febbre, faringite e dolore al quadrante addominale superiore sinistro. Gli esami ematochimici e l'emocromo con formula hanno rilevato un'anemia (emoglobina 9,3 gr/dl), una trombocitopenia (62,000/ μL) ed elevati livelli di aspartato-aminotransferasi (104 U/L), di alanina-aminotransferasi (90 U/L), di gamma-glutamilttransferasi (71 U/L), di fosfatasi alcalina (525 U/L), di lattico-deidrogenasi (1053 U/L), di trigliceridi (197 mg - 40-150 normale) e di colesterolo totale (234 mg/dl) con bassi livelli di HDL colesterolo (34 mg/dl - 45-65 normale). La PCR per il citomegalovirus ed il virus di Epstein Barr erano negative. La ragazza è risultata negativa per le infezioni da virus dell'epatite A, dell'epatite B, per il virus dell'immunodeficienza umana (HAV, HCV, HIV, rispettivamente), per la toxoplasmosi, per Bartonella e negativa al test di Widal-Wright. La paziente era vaccinata contro l'infezione dell'epatite la B (HBV) ed i titoli degli anticorpi antiHBs erano 19,4 IU/ml. L'esame radiografico del torace era nella norma.

L'ecografia addominale B-mode è stata eseguita con un apparecchio portatile MyLab25 (Esaote) e sonda convex (3.5-5.0 megahertz). Si è rilevata una marcata splenomegalia (diametro bipolare: >22 cm), una lesione ipoecogena a margini irregolari nella regione sottocapsulare del polo superiore, altamente indicativa di infarto splenico e multipli noduli rotondeggianti iperecogeni a margini ben definiti del diametro variabile da 1 a 5 cm (fig. 1a, b). Uno dei noduli iperecogeni era localizzato in adiacenza alla sospetta zona infartuale (fig. 2a, b). Non sono state individuate linfadenomegalie addominali. I linfonodi superficiali delle zone laterocervicali, sottomandibolari, sovra e sotto claveari, ascellari e inguinali bilateralmente sono stati esplorati con un trasduttore lineare (7.5-10 megahertz), ma non si è riscontrata nessuna caratteristica ecografica patologica [5]. Il fegato mostrava aspetto ecografico regolare, senza evidenza di le lesioni focali.

La PET con ^{18}F -FDG è stata eseguita con uno scanner GE. Le immagini sono state acquisite 45 minuti dopo iniezione e.v. di 10 mCi di ^{18}F -FDG.

L'ecocontrastografia CEUS è stata eseguita con un ecografo portatile MyLab25 (Esaote) con harmonic contrast-tuned imaging e un trasduttore convex phased-array 3.5-MHz.

Previo consenso informato, sono stati iniettati endovena in bolo 2,4 ml di mezzo di contrasto ecografico (SonoVue®, Bracco) formato da microbolle di esafluoruro di zolfo stabilizzate da fosfolipidi, con successiva somministrazione di 5 ml di soluzione salina. Il quadrante superiore sinistro dell'addome è stato esplorato di continuo per 5 minuti, finché l'enhancement non ha iniziato a diminuire. Per minimizzare la rottura delle microbolle è stato usato un indice meccanico molto basso (0.06-0.08) e il fascio di ultrasuoni è stato focalizzato sugli strati più profondi della regione di interesse.

L'ecocontrastografia nella malattia di Niemann-Pick

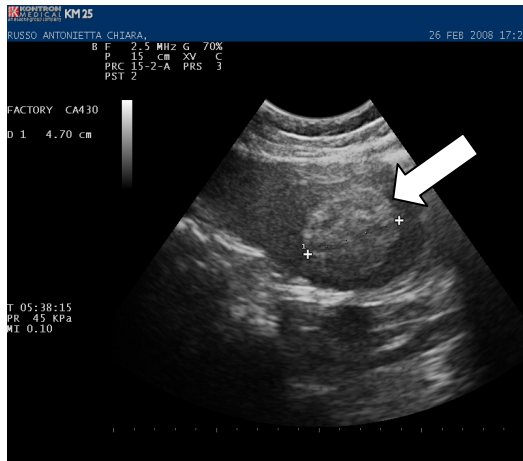


Fig. 1a. Ecografia B-mode: nodulo splenico iperecogeno a margini ben definiti che misura 4,7 cm di diametro (freccia bianca)

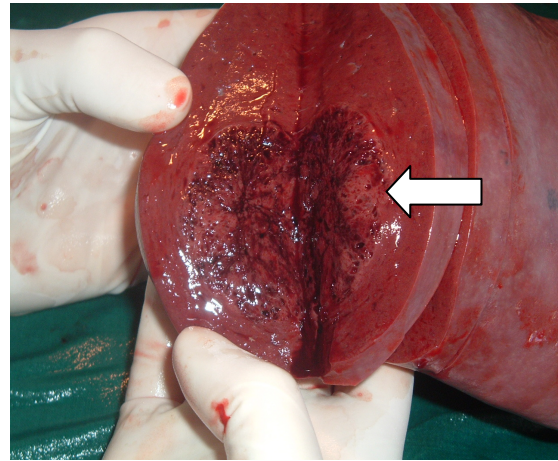


Fig. 1b. All'esame macroscopico il nodulo appare marroncino e spugnoso (testa di freccia bianca).

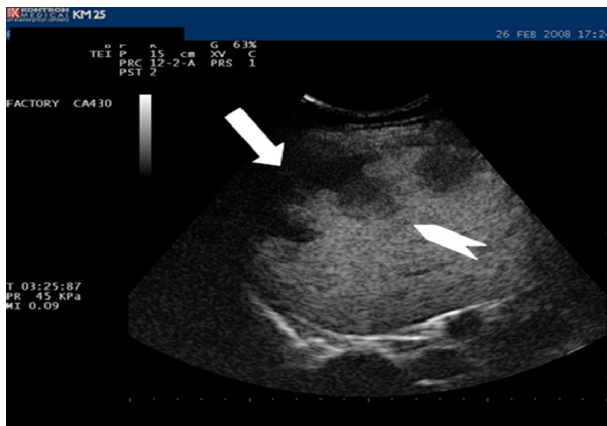


Fig. 2a. La fase contrastografica tardiva (3 minuti) mostra un infarto splenico (freccia Bianca) vicino ad un nodulo (testa di freccia Bianca).

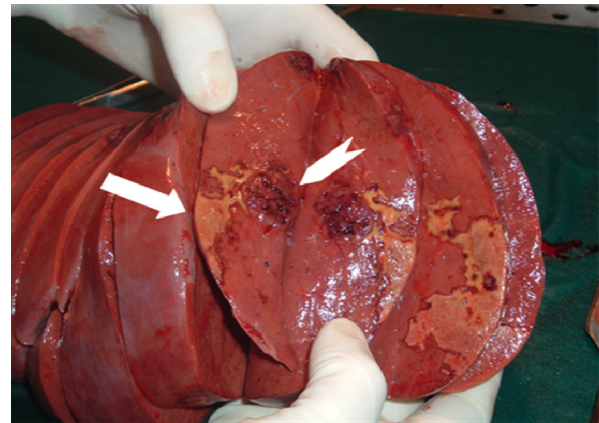


Fig. 2b. Aspetto macroscopico dell'infarto splenico (freccia Bianca) e del nodulo splenico (testa di freccia Bianca).

Risultati

La CEUS ha confermato la presenza di un infarto splenico in corrispondenza del polo superiore della milza, dimostrato dall'assenza di enhancement arterioso e tardivo della lesione irregolare sottocapsulare (fig. 2a). Le lesioni nodulari hanno mostrato un enhancement arterioso con wash-out durante la fase parenchimatosa tardiva, risultando quindi lievemente ipoecogene rispetto al restante parenchima. Questo è stato successivamente confermato da un secondo bolo di 2.4-mL di mdc (fig. 3a, b, c). Nella la figura 3a, il parenchima splenico appare iperecogeno, come conseguenza della prima iniezione del mezzo di contrasto. Il nodulo, che era inizialmente ipoecogeno a causa del precedente wash-out, ha iniziato a mostrare enhancement dopo 18 s dall'iniezione del secondo bolo. L'enhancement completo si è avuto a 39 s (fig. 3b) ed il wash-out a 2 minuti (fig. 3c). La PET con ^{18}F -FDG ha rivelato multiple zone di captazione in corrispondenza delle lesioni nodulari (standard uptake del più grande nodulo: 5,5) (fig. 4). È stato sospettato un disordine linfoproliferativo primitivo splenico e la paziente è stata sottoposta ad una splenectomia. La fase postoperatoria è stata complicata da un'emorragia che ha richiesto multiple unità di emazie concentrate (è riportato in letteratura che la splenectomia di una milza che misura >15 cm è associata ad una maggior perdita di sangue, a tempi operatori più lunghi e ad una maggiore ospedalizzazione [6].) La paziente ha inoltre sviluppato una febbre, risoltasi con antibiotici ad ampio spettro. Venti giorni dopo l'intervento la paziente è stata dimessa in buone condizioni generali.

L'ecocontrastografia nella malattia di Niemann-Pick

All'esame macroscopico (fig. 5) la milza pesava 1200 grammi e misurava 25x14x5 cm; è stato confermato l'infarto del polo superiore. Le lesioni nodulari apparivano brunastre e spugnose (fig. 1b). Una era localizzata in adiacenza all'infarto e le 2 lesioni sono state distinte l'una dall'altra in parte grazie ai diversi pattern di enhancement ecocontrastografici (fig. 2a).

I risultati di immunoistochimica hanno consentito la diagnosi definitiva di Neumann-Pick Disease: diffusa positività per CD68 e positività alla colorazione oil Red-O, debole positività all'acido periodico di Schiff, negatività alla colorazione di Pearls (fig. 6a, b). L'immunoistochimica per il CD34 ha rivelato la presenza di vasi dilatati all'interno dei noduli (fig. 7a, b) (rispetto ai vasi nel parenchima splenico circostante), in accordo con la diagnosi dei emangiomi. Una biopsia del midollo osseo eseguita appena prima della splenectomia ha rilevato il coinvolgimento del midollo osseo da NPD (fig. 6b). La diagnosi di NPD successivamente è stata confermata dall'analisi genetica.

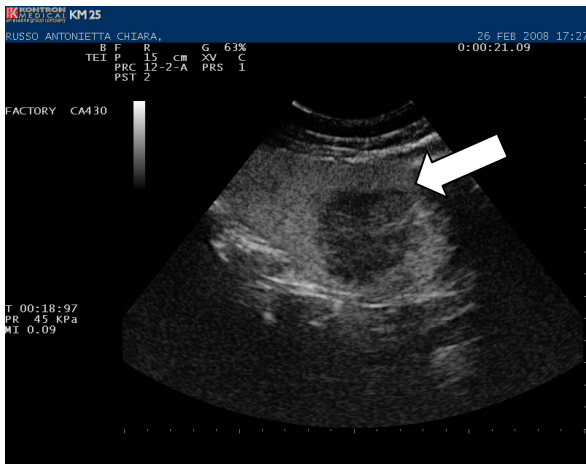


Fig. 3a. CEUS effettuata dopo la somministrazione di un secondo bolo di SonoVue® (2.4 ml). Enhancement a 18 s.

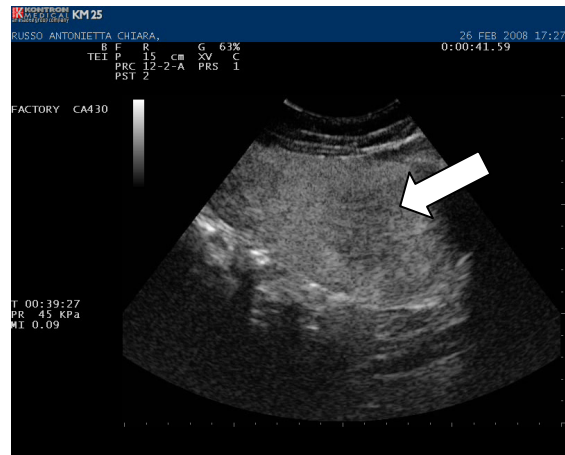


Fig. 3b. Enhancement a 39 s.

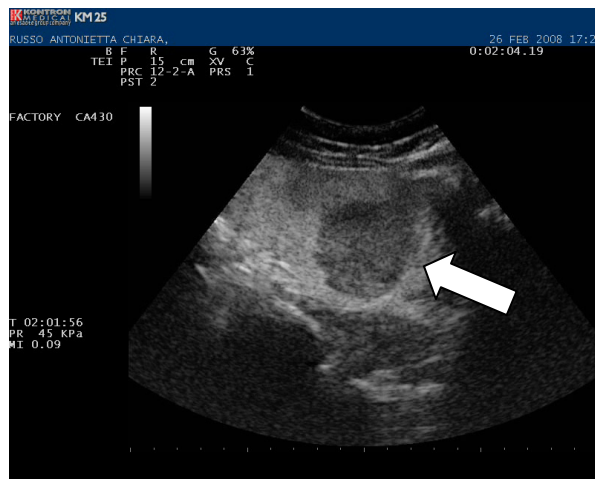


Fig. 3c. Enhancement a 2.02 min.

L'ecocontrastografia nella malattia di Niemann-Pick

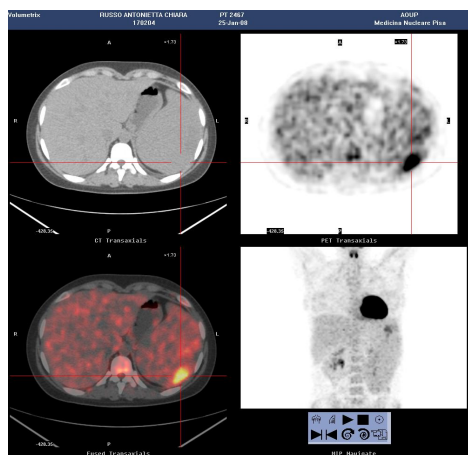


Fig. 4. La ^{18}F -FDG-PET mostra una captazione a livello dei noduli splenici (captazione standard del nodulo più grande: 5.5).

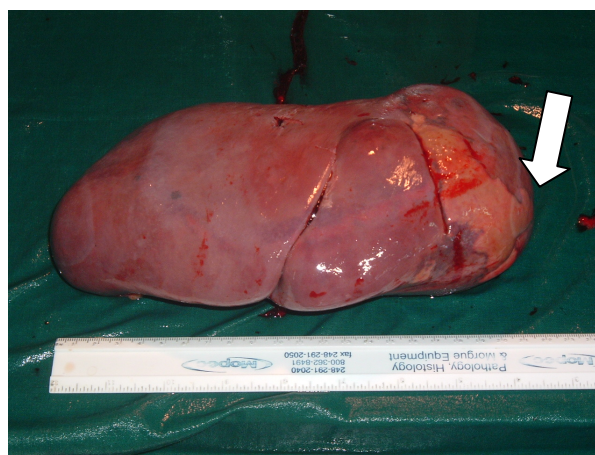


Fig. 5. La milza misurava 25x14x5 cm e pesava 1200 grammi. Evidente l'infarto sottocapsulare al polo superiore (freccia bianca)

Discussione

La malattia di Niemann-Pick (NPD) di tipo A e di tipo B è una patologia da accumulo di lipidi dovuta a deficit di un enzima lisosomiale, la sfingomielinasi acida (ASM) e al successivo accumulo intracellulare del suo substrato, la sfingomielina. Il tipo A è un grave disordine fatale dell'infanzia, la neurodegenerazione è continua e rapida e conduce alla morte in 3 anni. Il tipo B è una forma non-neuronopatica osservata in bambini e in adulti. I pazienti raggiungono frequentemente l'età adulta (il fenotipo può estrinsecarsi in qualsiasi momento dall'infanzia all'età adulta con un'ampia variabilità) [1,7]. Epato e splenomegalia sono i segni clinici più consistenti, sebbene possano comunque insorgere complicanze respiratorie [8]. I pazienti solitamente hanno elevati livelli di trigliceridi e di LDL-colesterolo, bassi livelli di HDL-colesterolo ed talvolta storia di coronaropatie. Altri sintomi clinici possibili comprendono l'affaticamento, il dolore articolare, sanguinamenti, cefalee, il dolore gastrointestinale e le fratture [9]. È più frequente in individui di origine africana (medio-orientale o settentrionale) con un'incidenza stimata che varia dal ~ 0,5 a 1 per 100.000 nascite. Comunque la reale incidenza è probabilmente più alta perché le stime citate sopra sono basate solamente sugli studi enzimatici dei laboratori di biochimica. Il tipo C di NPD è una malattia neuroviscerale mortale da accumulo di lipidi ad eredità autosomica. La diagnosi istologica di NPD è basata sul rilievo de "la cellula schiumosa" o "cellula di Niemann-Pick". Questo istiocita si trova in tessuti e organi clinicamente coinvolti, in particolare in quelli del sistema monocito-macrofagico.

Nel paziente con NPD, i tessuti senza almeno alcune cellule schiumose sono rari.

Negli stadi terminali della malattia, gli organi del sistema del monocito-macrofagico, come i linfonodi e la milza, spesso sono completamente infiltrati da queste cellule [10].

Ci sono pochi dati in letteratura riguardo le caratteristiche ecografiche di un coinvolgimento splenico da NPD. Nei casi riportati in letteratura di NPD di tipo B o C, che si presentano con i noduli splenici, i noduli sono stati descritti come ben definiti ed altamente ecogeni [2-4]. In un caso, le caratteristiche dei nodi erano simili a quelle degli angiomi [4]. L'iperecogenicità dei noduli splenici è stata in un primo momento attribuita al loro elevato contenuto di lipidi. Ciò è stato riportato nei casi di NPD di tipo C, che si presentano con splenomegalia nodulare e ritardo mentale [4,11].

Nella nostra paziente, l'ecografia B-mode ha rivelato una splenomegalia con noduli iperecogeni ed un probabile infarto splenico. La milza in media misura circa 110 - 120 millimetri di lunghezza, 70 millimetri di larghezza e 40 millimetri di spessore e pesa 150-200 g.

Una splenomegalia può presentarsi in determinate infezioni e può anche essere causata dai tumori, dal sequestro di sangue, dai disordini ematologici, o dall'ipertensione portale [12,13]. Rispetto ad

L'ecocontrastografia nella malattia di Niemann-Pick

altri organi parenchimatosi la milza è di rado sede di lesioni focali primitive, [14], la cui prevalenza nella popolazione generale è stimata intorno allo 0,1% [15].

Le lesioni spleniche primitive maligne sono rare ed includono il linfoma non-Hodgkin, la malattia di Hodgkin e l'angiosarcoma. Non ci sono dati definitivi riguardo i pattern ecocontrastografici connessi a queste entità.

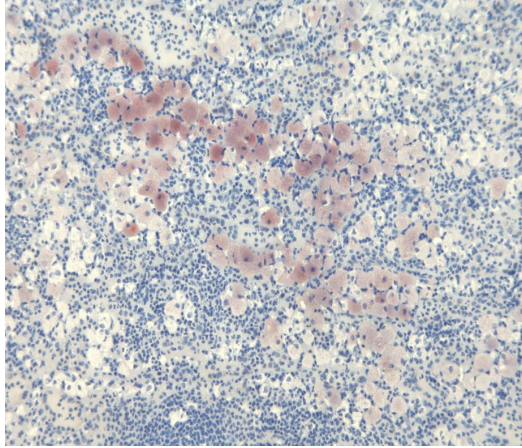


Fig. 6a. Aspetto microscopico del parenchima splenico. Colorazione Oil Red O per i lipidi nei macrofagi (5x).

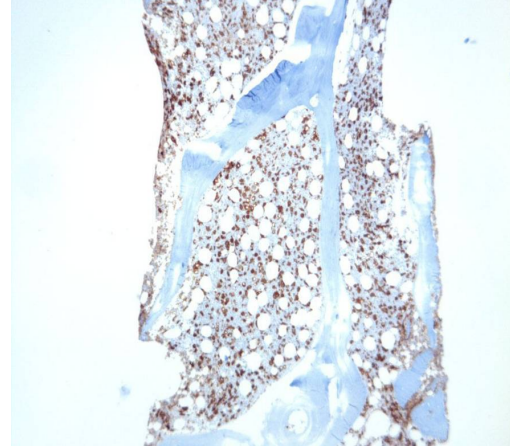


Fig. 6b. Aspetto microscopico del parenchima splenico. Biopsia osteomidollare che dimostra la presenza di cellule schiumose (PG-M1 x5).

I tumori splenici benigni sono rari e vengono diagnosticati incidentalmente. Includono le cisti, gli angiomi, gli amartomi e i linfangiomi. All'ecografia B-mode gli angiomi e gli amartomi splenici possono presentarsi ipoecogeni, isoecogeni o iperecogeni [16].

I tumori vascolari sono i tumori primitivi non emolinfoproliferativi più comuni. Possono presentarsi drammaticamente con rottura splenica spontanea ed emoperitoneo massivo. L'angioma è la neoplasia vascolare primitiva benigna più comune della milza. Ecograficamente gli angiomi possono presentarsi come masse ben definite, intraspleniche o peduncolate, ecogene. Alcuni sono solidi; altri sono cisti complesse. Possono coesistere calcificazioni ecogene con cono d'ombra posteriore [17].

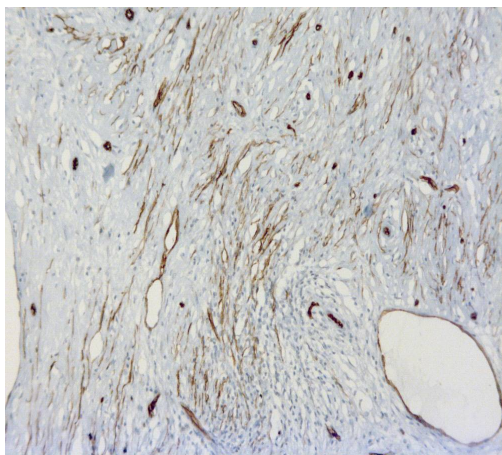


Fig. 7a. Colorazione CD34 nel parenchima splenico.

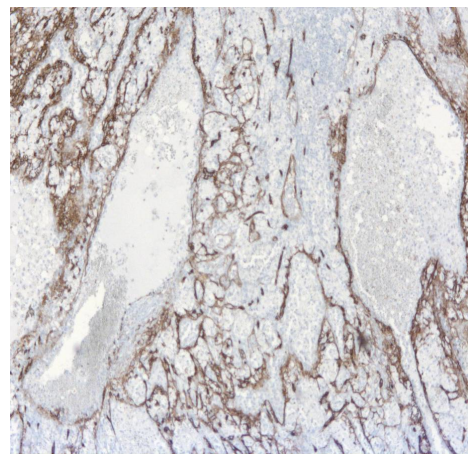


Fig. 7b. Colorazione CD34 nel nodulo splenico mostra vasi ectasici (rispetto a quelli del parenchima normale). Queste caratteristiche sono proprie dell'angioma (5x)

L'ecocontrastografia nella malattia di Niemann-Pick

Le lesioni maligne nella milza sono principalmente ipoecogene (97% dei casi). Si presentano il più delle volte in pazienti con linfoma (80% delle lesioni spleniche focali). Nella malattia di Hodgkin, le lesioni possono essere di varie dimensioni e possono insorgere nel contesto di una infiltrazione diffusa. Nei linfomi non-Hodgkin ad alto grado (NHLs), le lesioni superano spesso 30 millimetri, mentre in NHL di basso grado ci sono aree di infiltrazione diffusa e piccole lesioni focali (<10 millimetri). Le lesioni metastatiche della milza si verificano intorno allo 0.5-9% dei pazienti oncologici, principalmente da tumore del polmone, mammella, pancreas, prostata, o melanoma [18]. In uno studio alcuni autori hanno valutato la presenza di lesioni focali ecogene della milza in pazienti con linfoma. Lesioni focali spleniche sono state trovate in 178 pazienti con linfoma maligno. Infiltrati focali splenici iper-riflettenti si sono riscontrati principalmente in pazienti con NHL di basso grado (9 su 11). In tutti i 9 casi, l'infiltrazione misurava meno di 3 cm di diametro e la milza misurava più di 8 x 20 cm [19]. All'ecografia la maggior parte dei linfomi splenici sono caratterizzati da una bassa ecogenicità e da margini indistinti. Sono state inoltre descritte lesioni iperecogene, complesse e "lesioni a bersaglio", ma sono rare [13]. La CEUS permette di studiare la micr-vascolarizzazione delle lesioni focali spleniche. L'enhancement dell'arteria splenica inizia circa 12 secondi dopo l'iniezione del bolo di SonoVue®. Segue un enhancement disomogeneo del parenchima splenico, simile al pattern zebrato, ben noto in tomografia computerizzata (CT) o in risonanza magnetica (MRI) [14]. Durante il primo minuto dopo l'iniezione di Sonovue, si vedono le arteriose che si irradiano dall'ilo splenico; l'enhancement venoso è invece limitato. Circa 50 sec dopo l'iniezione, il parenchima splenico risulta uniformemente contrastato e rimane così per 5-7 minuti. SonoVue® dà un enhancement milza-specifico che dura più a lungo (5 minuti) rispetto all'enhancement portale epatico, probabilmente perché c'è un certo grado di uptake parenchimale.

Il sito di accumulo per questo mezzo di contrasto di seconda generazione è sconosciuto, ma può essere il sistema reticoloendoteliale o i sinusoidi [20]. Rispetto al rene sinistro, che mostra un enhancement intenso ma transitorio, la milza appare invece ipoecogena durante la fase precoce e iperecogena durante la fase tardiva [16]. Questa caratteristica è propria della milza ed è quindi utile per la rilevazione di tessuto splenico e per la caratterizzazione delle lesioni spleniche focali.

I piccoli angiomi capillari mostrano solitamente un pattern di enhancement simile a quello del tessuto splenico adiacente e quindi sono costantemente isogeni. Una lesione iperecogena nelle immagini di base, che non è più evidente nelle scansioni ecografiche dopo mdc è diagnosticata come emangioma. I più grandi angiomi cavernosi mostrano un enhancement maggiore, con opacizzazione lenta o rapida e riempimento centripeto o diffuso. L'enhancement nei grandi angiomi è molto denso e prolungato e ci può essere un cono d'ombra posteriore. I noduli di linfoma e le metastasi ematogene possono presentarsi come isoecogene (inosservabile) o ipoecogene, ma dopo iniezione del mezzo di contrasto ecografico esse appaiono chiaramente come difetti, ipoecogene cioè. Il <gradiente di contrasto lesione--parenchima aumenta progressivamente a partire dalla fase arteriosa alla fase tardiva di enhancement parenchimale [21].

La nostra paziente era anemica e trombocitopenica, senza nessun segno di neuronopatia. (Era una studentessa senza danno della funzione conoscitiva.) I suoi sintomi addominali sono stati causati principalmente dall'infarto nel polo superiore della milza. I multipli e ben definiti noduli iperecogeni della milza evidenziati durante l'ecografia del B-mode potevano inizialmente sollevare il sospetto di angiomi, di amartomi, o del più raro linfoma splenico. Come già detto, i pattern CEUS osservati nei linfomi splenici primitivi non sono mai stati descritti con certezza. Il wash-out tardivo dei noduli splenici nella nostra paziente – sebbene lieve – ha suggerito ulteriori integrazioni diagnostiche. Per tutte le queste ragioni, è stata effettuata una 18F-FDG-PET, che ha mostrato multiple zone di captazione in corrispondenza dei noduli splenici.

I noduli della nostra paziente avevano un pattern CEUS dissimile dal comportamento contrastografico proprio degli angiomi [22]. Il wash-out tardivo dei nodi splenici nella nostra paziente con NPD (angiomi) poteva essere collegata con l'enhancement milza-specifico prodotto da Sono-Vue®, che dura più a lungo dell'enhancement epatico e venoso [23].

L'ecocontrastografia nella malattia di Niemann-Pick

I noduli splenici presentavano un pattern CEUS con wash-out tardivo in fase parenchimatografica tardiva e una captazione del 18F-FDG alla PET, entrambe altamente indicative di linfoma splenico. Data la complessità della diagnosi differenziale, si è deciso per una splenectomia. Lo scopo di questa procedura era non solo diagnostico, ma poteva anche essere terapeutico se il paziente avesse avuto un linfoma splenico primitivo senza coinvolgimento di altri organi.

Sono state descritte due varianti spleniche di linfoma che tendono ad essere confinate alla milza almeno inizialmente: la forma caratterizzata da linfociti villosi circolanti e il linfoma della zona marginale [24]. La presenza di vasi ectasici all'interno dei noduli splenici potrebbe essere legato al ruolo cruciale svolto dai macrofagi nella regolazione dell'angiogenesi durante la riparazione delle ferite e durante la progressione del tumore. Queste cellule producono una serie di fattori proangiogenetici, compresi il fattore di crescita endoteliale vascolare, il tumor necrosis factor alfa, il fattore stimolante le colonie granulocito-macrofagiche, l'interleuchina (IL)-1 e IL-6, come pure altri fattori che possono regolare l'angiogenesi, compreso le metalloproteinasi e l'ossido nitrico [25]. È stato dimostrato che i macrofagi associati al tumore regolano lo switch angiogenetico, essenziale per la progressione dei tumori mammari [26]. La captazione nodulare di 18F-FDG nel nostro caso è stata fuorviante. Tuttavia, l'assorbimento intenso di 18F-FDG è osservato non solo in tessuti maligni, ma anche in lesioni infiammatorie (per esempio, sarcoidosi, nella tubercolosi, nelle micosi, negli ascessi addominali) [27]. Falsi positivi alla PET con 18F-FDG sono dovuti a polmonite lipoidea (condizione benigna legata all'aspirazione o all'inalazione involontaria di sostanze oleose) che mima un nodulo polmonare solido. Il preparato istopatologico contiene cristalli di colesterolo, cellule schiumose, pseudogranulomi ed un infiltrato linfocitario [28-30]. Vari deficit enzimatici congeniti causano splenomegalia legata all'accumulo di istiociti-macrofagi nella polpa rossa della milza. Il citoplasma schiumoso di queste cellule è il risultato dell'accumulo di vari tipi di fosfolipidi, specialmente della sfingomielina nella NPD. La presenza di queste cellule con attività metabolica potrebbe spiegare la captazione del 18F-FDG osservato nei noduli della milza e l'angiogenesi con vasi ectasici riscontrata nella nostra paziente.

Successivamente è stata fatta una diagnosi definitiva di NPD di tipo B, sulla base dell'analisi genetica. Al meglio della nostra conoscenza, questo è il primo caso che descrive il pattern di enhancement nodulare splenico nella NPD.

In conclusione, la CEUS è stata utile per la diagnosi e per la valutazione delle dimensioni dell'infarto splenico, responsabile del dolore addominale della nostra paziente, ma insieme alla PET è risultata ingannevole riguardo alla natura dei nodi splenici. Il pattern di enhancement CEUS era in effetti altamente indicativo di lesioni maligne, mentre i noduli sono risultati invece essere angiomi con un atipico enhancement.

Bibliografia

- [1] Schuchman EH. The pathogenesis and treatment of acid sphingomyelinase-deficient Niemann-Pick disease. *J Inher Metab Dis* 2007;30:654-63.
- [2] Schubert F. Echogenic splenic tumours in type B Niemann-Pick disease. [Australas Radiol](#) 1994;38:127-9.
- [3] Fröhlich E, Harzer K, Heller T, Rühl U. Ultrasound echogenic splenic tumors: nodular manifestation of type C Niemann-Pick disease. *Ultraschall Med* 1990;11:119-22.
- [4] Omarini LP, Frank-Burkhardt SE, Seemayer TA, Mentha G, Terrier F. Niemann-Pick disease type C: nodular splenomegaly. [Abdom Imaging](#) 1995;20(2):157-60.
- [5] Leboulleux S, Girard E, Rose M et al. Ultrasound criteria of malignancy for cervical lymph nodes in patients followed up for differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 Sep;92(9):3590-4.
- [6] Pugliese R, Maggioni D, Scandroglio I et al. Splenectomy in haematologic diseases. Clinical indications and surgical technique. *Chir Ital* 2005;57:283-91.

L'ecocontrastografia nella malattia di Niemann-Pick

- [7] Dardis A, Zampieri S, Filocamo M, Burlina A, Bembi B, Pittis MG. Functional in vitro characterization of 14 SMPD1 mutations identified in Italian patients affected by Niemann Pick Type B disease. [Hum Mutat](#) 2005;26:164.
- [8] [Mendelson DS](#), [Wasserstein MP](#), [Desnick RJ](#), et al. Type B Niemann-Pick disease: findings at chest radiography, thin-section CT, and pulmonary function testing. *Radiology* 2006; 238:339-45.
- [9] [McGovern MM](#), [Pohl-Worgall T](#), [Deckelbaum RJ](#) et al. Lipid abnormalities in children with types A and B Niemann-Pick disease. *J Pediatr* 2004;145:77-81.
- [10] Mills SE, Carter D, Greenson JK et al. Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology. Lippincott Williams & Wilkins (LWW). 4th edition 2004;chapter 18:792-794.
- [11] [Vanier MT](#), [Rodriguez-Lafrasse C](#), [Rousson R](#) et al. Prenatal diagnosis of Niemann-Pick type C disease: current strategy from an experience of 37 pregnancies at risk. *Am J Hum Genet* 1992;51:111-22.
- [12] Andrews MW. Ultrasound of the spleen. *World J Surg* 2000; 24:183-7.
- [13] Peddu P, Shah M, Sidhu PS. Splenic abnormalities: a comparative review of ultrasound, microbubble-enhanced ultrasound and computed tomography. *Clin Radiol* 2004;59:777-92.
- [14] Goerg C, Schwerk WB, Goerg K. Splenic lesions: sonographic patterns, follow up, differential diagnosis. *Eur J Radiol* 1991;13:59-66.
- [15] Wernecke K, Peters PE, Kruger KG. Ultrasonographic patterns of focal hepatic and splenic lesions in Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma. *Brit J Radiol* 1987;60:655-60.
- [16] Gorg C. The forgotten organ: Contrast enhanced sonography of the spleen. *Eur J Radiol* 2007; 64:189-201.
- [17] [Abbott RM](#), [Levy AD](#), [Aguilera NS](#), [Gorospe L](#), [Thompson WM](#). Primary Vascular Neoplasms of the Spleen: Radiologic-Pathologic Correlation. *RadioGraphics* 2004;24:1137-63.
- [18] Robertson F, Leander P, Ekberg O. Radiology of the spleen. *Eur Radiol* 2001;11:80-95.
- [19] [Riera-Knorrenschild J](#), [Görg C](#), [Dennhardt N](#), [Restrepo I](#), [Neubauer A](#). Focal echogenic involvement in malignant lymphoma: a diagnostic problem. *Ultraschall Med* 2000;21:3-7.
- [20] Lim AK, Patel N, Eckersley RJ, Taylor-Robinson SD, Cosgrove DO, Blomley MJ. Evidence for spleen-specific uptake of a microbubble contrast agent: a quantitative study in healthy volunteers. *Radiology* 2004;231:785-8.
- [21] Catalano O, Sandomenico F, Vallone P, D'Errico AG, Siani A. Contrast-enhanced sonography of the spleen. *Semin Ultrasound CT MR* 2006;27:426-33.
- [22] [Claudon M](#), [Cosgrove D](#), [Albrecht T](#) et al. EFSUMB study group. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS)-update 2008. *Ultraschall Med* 2008;29:28-44.
- [23] Lim AK, Patel N, Eckersley RJ, Taylor-Robinson SD, Cosgrove DO, Blomley MJ. Evidence for spleen-specific uptake of a microbubble contrast agent: a quantitative study in healthy volunteers. *Radiology* 2004;231:785-8.
- [24] Catovsky D, Matutes E. Splenic lymphoma with circulating villous lymphocytes/splenic marginal-zone lymphoma. *Semin Hematol* 1999;36:148-54.
- [25] [Lin EY](#), [Li JF](#), [Gnatovskiy L](#) et al. Macrophages regulate the angiogenic switch in a mouse model of breast cancer. *Cancer Res* 2006;66:11238-46.
- [26] [Dirkx AE](#), [Oude Egbrink MG](#), [Wagstaff J](#), [Griffioen AW](#). Monocyte/macrophage infiltration in tumors: modulators of angiogenesis. *J Leukocyte Biol.* 2006;80:1183-96.
- [27] Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF et al. Early detection of relapse by whole-body positron emission tomography in the follow-up of patients with Hodgkin's disease. *Ann of Oncol* 2003;14:123-30.
- [28] Mokhlesi B, Angulo-Zereceda D, Yaghmai V. False-positive FDG-PET scan secondary to lipoid pneumonia mimicking a solid pulmonary nodule. *Ann Nucl Med* 2007;21:411-4.
- [29] [Tahon F](#), [Berthezène Y](#), [Hominal S](#) et al. Exogenous lipoid pneumonia with unusual CT pattern and FDG positron emission tomography scan findings. *Eur Radiol* 2002;12 Suppl 3:S171-3.

L'ecocontrastografia nella malattia di Niemann-Pick

[30] [Talwar A](#), [Mayerhoff R](#), [London D](#), [Shah R](#), [Stanek A](#), [Epstein M](#). False-positive PET scan in a patient with lipoid pneumonia simulating lung cancer. Clin Nucl Med 2004;29:426-8.