



Ruolo dell'ecografia addominale nella diagnosi di amiloidosi AL: un caso clinico emblematico

Pietro Formagnana, Gabriella Carnevale Maffè, Monica Mafrica, Gino Roberto Corazza

Clinica Medica I, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia

Ruolo dell'ecografia addominale nella diagnosi di amiloidosi AL: un caso clinico emblematico

L'amiloidosi da catene leggere immunoglobuliniche (AL) è la forma di amiloidosi sistemica di più frequente riscontro. Essa è causata da un clone plasmacellulare secernente una catena leggera strutturalmente anomala che si deposita nei tessuti sotto forma di fibrille insolubili. L'estrema variabilità e la frequente aspecificità dei sintomi rendono spesso difficile la diagnosi e la completa stadiazione di malattia. La diagnosi di certezza richiede la dimostrazione istologica di amiloide nei tessuti. Una precoce ed accurata diagnosi costituisce condizione fondamentale per una terapia efficace e per il miglioramento della prognosi. In tal senso riteniamo l'ecografia di estrema utilità sia nella diagnosi il più precoce possibile sia nella completa stadiazione di malattia. In questo articolo descriviamo un caso emblematico nel quale il primo esame che ha suggerito la diagnosi di amiloidosi AL è stata l'ecografia addominale che altri esami strumentali quali la TC non avevano identificato e sospettato.

The role of abdominal ultrasound in the diagnosis of AL amyloidosis: an emblematic case report

The immunoglobulin light chain amyloidosis (AL) is the most common type of systemic amyloidosis. This condition is characterized by pathogenetic proteins produced by malignant plasma cells and the deposition of them in different organs in the form of insoluble fibrils. The extreme variability and the often non-specificity of symptoms make diagnosis and disease's staging so difficult. Definitive diagnosis is based on histological demonstration of amyloid in tissue. Early and accurate diagnosis is the key to effective therapy and to improve prognosis. In this respect we believe that ultrasonography examination is extremely useful either in early diagnosis or disease staging. In this article we describe an emblematic case in which the first examination suggestive of AL amyloidosis was abdominal ultrasound in spite of other imaging studies such as CT.

Introduzione

L'amiloidosi da catene leggere immunoglobuliniche (AL) è la forma di amiloidosi sistemica di più frequente riscontro nel mondo occidentale con un'incidenza stimata di 9 casi per milione di abitanti all'anno ed un'età media alla diagnosi di circa 60 anni [1]. Tale condizione patologica è causata da un clone plasmacellulare che secerne una catena leggera strutturalmente anomala che si deposita sotto-

forma di fibrille di amiloide a livello di vari organi alterandone la funzione. Il progressivo accumulo di detta sostanza amiloide induce, infatti, sofferenza cellulare sia per l'ostacolo alla normale diffusione dei liquidi extracellulari sia per la compressione meccanica sulle cellule metabolicamente attive [2]. In particolare le fibrille sono costituite dalla porzione N-terminale della regione variabile di una catena leggera monoclonale, prevalentemente catene λ (rapporto $k:\lambda=1:3$). Il quadro clinico iniziale risulta estremamente variabile visto il possibile coinvolgimento di molteplici organi, in particolare cuore, rene, fegato, milza, tessuto nervoso e tratto gastroenterico [3]. I sintomi e i segni più frequentemente lamentati all'esordio sono astenia (62%), affaticabilità e calo ponderale (52%), dispnea, parestesie, modificazioni del tono della voce e sindrome del tunnel carpale (21%) [3]. All'esame obiettivo si possono rilevare ipotensione ortostatica, edemi declivi, porpora (tipicamente periorbitale), epatosplenomegalia, macroglossia e linfadenopatia generalizzata. L'estrema variabilità e la frequente aspecificità del quadro clinico rendono spesso difficile e tardiva la diagnosi. Nell'amiloidosi AL si impone, in primo luogo, la ricerca di una componente monoclonale mediante elettroforesi sierica ed urinaria, seguita da immunofissazione. Nel caso di immunofissazione negativa, lo studio delle plasmacellule midollari in immunofluorescenza mediante l'utilizzo di antisieri anti-k e anti- λ può permettere di individuare la popolazione plasmacellulare monoclonale. La diagnosi di certezza richiede, tuttavia, la dimostrazione istologica dei depositi di amiloide nei tessuti. L'indagine può essere eseguita su un campione di grasso periumbelicale ottenuto con agoaspirazione, colorato con rosso Congo ed esaminato in luce polarizzata con evidenza della patognomica birifrangenza verde mela [4]. Per la valutazione del grado di interessamento sistemico sono invece necessari esami biochimici ed indagini strumentali, quali la scintigrafia con SAP radiomarcata. In tal senso riteniamo estremamente utile l'ecografia che si è mostrata in grado di identificare il coinvolgimento di tessuti molli ed organi superficiali (per esempio tiroide) e nello studio degli organi addominali [5-8] permettendo, non solo, una completa stadiazione di malattia, ma anche, come verrà descritto in questo lavoro, di porre il primo sospetto diagnostico. Tale concetto risulta ancora più importante ricordando come l'obiettivo primario del trattamento dell'amiloidosi sistemica sia l'inibizione della sintesi del precursore proteico amiloidogenetico, resistente alla chemioterapia tradizionale [9]. Fondamentale quindi è la diagnosi precoce prima che il deposito risulti irreversibile.

Caso clinico

Uomo di 74 anni, viene ricoverato presso la Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia per comparsa di astenia profonda, dispnea da sforzo ed edemi declivi. In anamnesi buone condizioni di salute sino all'età di 65 anni (aa) quando è insorto IMA, trattato farmacologicamente; l'anno successivo per comparsa di angor e dispnea viene sottoposto a quadruplice by-pass aorto-coronarico. All'età di 68 aa gli viene diagnosticata ipertrofia prostatica benigna e insufficienza renale cronica. A 72 aa incomincia a lamentare profonda astenia, importanti edemi declivi e dispnea per sforzi lievi per cui vengono effettuate indagini strumentali che mettono in evidenza la presenza di versamento pleurico bilaterale (esame citologico su toracentesi negativo) e linfadenomegalie toraco-addominali. Nel sospetto di patologia linfoproliferativa viene eseguita una biopsia linfonodale che evidenzia solo un quadro di sclero-ialinosi senza evidenza di localizzazione di linfoma. All'ingresso in reparto l'esame obiettivo rivelava ipofonesi plessica bibasilar e murmure vescicolare ridotto ad entrambe le basi polmonari; modica epatomegalia di consistenza parenchimale; edemi declivi agli arti inferiori; in fianco-fossa iliaca sinistra massa palpabile dura, modicamente dolorabile, non pulsante e a superficie liscia. I principali esami ematochimici alterati mostravano rialzo della creatininemia (2.17 mg/dl), proteinuria (0.31 g/24 h), azotemia aumentata (102 mg/dl), riduzione della colinesterasi (3941 mU/ml) e rialzo

della VES (48 mm/h). Nel corso della degenza veniva eseguita in primo luogo una TC torace-addome con e senza mezzo di contrasto, la quale mostrava numerosi linfonodi a livello toraco-addominale e presenza di tessuto diffuso ipodenso in sede perirenale e pararenale; colelitiasi; parenchimi addominali superiori nella norma. Si concludeva per malattia sistemica, probabilmente linfoproliferativa, forse di origine renale. Veniva quindi eseguita una biopsia linfonodale TC-guidata che risultava negativa per patologia linfoproliferativa. Veniva poi eseguita un'ecografia dell'addome superiore che evidenziava «fegato di volume nettamente aumentato, a contorni arrotondati e piuttosto globosi. In loggia pancreatica si identifica con difficoltà il pancreas che appare iperecogeno e circondato da una massa a contorni irregolari e non ben definiti, a struttura prevalentemente iperecogena nel cui contesto si identificano talora alcune aree tonde e ovalari sfumate, disomogenee con spots iperecogeni interni, compatibili con linfonodi (Figura 1)[...] Entrambi i reni appaiono ingranditi e a struttura parenchimale iperecogena, come per sofferenza diffusa (da amiloide?) e con molteplici immagini liquide intrapieliche [...] Bilateralmente in sede perirenale e pararenale si visualizza tessuto nettamente iperecogeno, omogeneo, analogo al tessuto peripancreatico, che ingloba i reni (Figura 2) con netto incremento dello spessore degli strati del retroperitoneo (Figura 3); in tale contesto non si identificano sicuri contorni di tumefazioni linfonodali [...] Tutti i reperti orientano per localizzazione ai parenchimi ed ai tessuti intra-addominali di amiloidosi». Veniva inoltre eseguita ecocardiografia che concludeva per quadro compatibile con amiloidosi cardiaca. Per confermare il sospetto diagnostico veniva eseguita immunofissazione sierourine e biopsia del grasso peri-ombelicale che, risultando positive, permettevano di porre alla dimissione diagnosi di amiloidosi AL a prevalente interessamento renale e cardiaco, con verosimile coinvolgimento epatico e dei tessuti molli del retroperitoneo peri-pancreatici e peri-renali. In seguito il paziente viene nuovamente ricoverato, in un primo tempo per eseguire ciclo chemioterapico con melphalan e desametasone, e successivamente per ricomparsa di astenia ingravescente ed imponenti edemi declivi. In tale evenienza veniva eseguita un'ulteriore ecografia addominale che mostrava anse intestinali conglobate e stipate di materiale solido con pareti ispessite (Figura 4) suggestiva per infiltrazione di amiloide; inoltre si segnalava netto ispessimento del mesentere circostante, iperecogeno, imbottito e disomogeneo (Figura 5) anch'esso possibile espressione di coinvolgimento amiloidotico anche del tratto gastrointestinale. Il paziente veniva quindi dimesso con diagnosi di amiloidosi AL a prevalente interessamento cardiaco, renale ed addominale (del mesentere e della parete intestinale).

Discussione

Il caso clinico presentato rappresenta un esempio emblematico del ruolo svolto dall'ecografia addominale nella diagnosi di amiloidosi AL. È bene sottolineare come l'ecografia, pur non permettendo la diagnosi di certezza, sia stata la prima indagine a sospettare la malattia e successivamente a permettere una completa stadiazione; infatti, gli altri accertamenti eseguiti (soprattutto la TC) propendevano per una patologia linfoproliferativa. Nel caso presentato i reperti che hanno maggiormente colpito la nostra attenzione sono stati: l'organomegalia, specificatamente nei reni a carico dei diametri antero-posteriore e longitudinale, con iperecogenicità strutturale; la presenza di tessuto iperecogeno imbottito che inglobava entrambi i reni condizionando dilatazione pielo-caliceale; l'inusuale aspetto delle tumefazioni linfonodali celiache e mesenteriche, ipoecogene con calcificazioni, a loro volta inglobate da tessuto iperecogeno che avvolgeva anche il pancreas, spesso ed a contorni irregolari; la presenza di anse intestinali distanziate da mesentere iperecogeno e ispessito, a parete di spessore aumentato, globalmente ipoecogena e caratterizzata da scarsa o nulla vascolarizzazione al color-Doppler. Considerando globalmente tutti questi reperti ed alla luce dell'esperienza

dell'esaminatore derivata dall'ampia coorte di pazienti con amiloidosi sottoposti ad ecografia, possiamo affermare di essere stati in grado di suggerire diagnosi di amiloidosi AL, successivamente confermata, laddove la TC orientava per malattia linfoproliferativa e non era in grado di proporre alcuna ipotesi diagnostica sulla natura del coinvolgimento del retroperitoneo e del tubo gastroenterico.

Tabelle e figure



Figura 1. Presenza di tessuto a struttura iperecogena, nel cui contesto si identificano alcune aree tonde e ovalari sfumate, disomogenee con spots iperecogeni interni, compatibili con linfonodi.

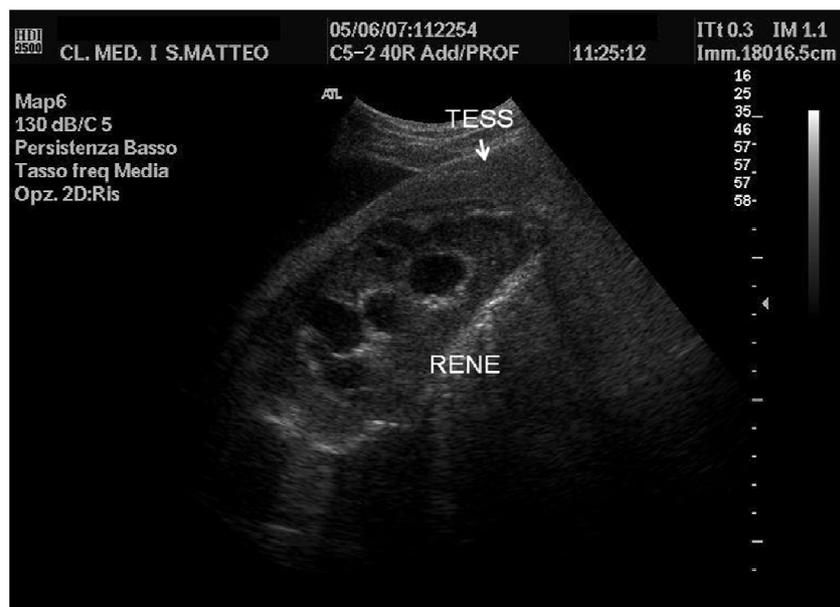


Figura 2. Rene ingrandito, a ecostruttura iperecogena e con molteplici immagini liquide intrapieliche da riferire a dilatazioni caliceali. In sede peri- e para-renale tessuto iperecogeno ed omogeneo che ingloba i reni con netto incremento dello spessore degli strati del retroperitoneo.

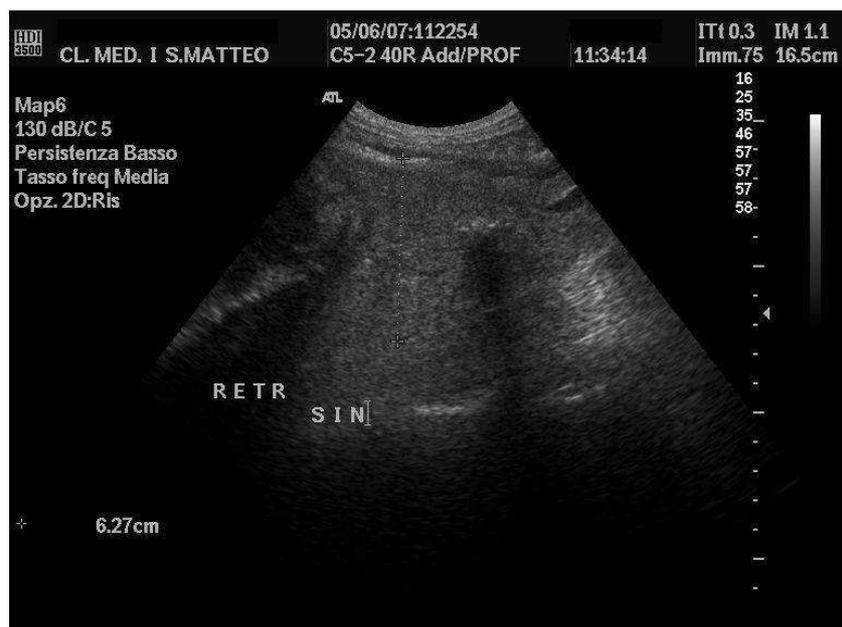


Figura 3. Netto incremento dello spessore del tessuto retroperitoneale che appare iperecogeno ed omogeneo.



Figura 4. Anse intestinali con parete di spessore aumentato, ipoecogena e priva di vascolarizzazione al color-Doppler. Perifericamente ad esse mesentere ispessito, iperecogeno e con aspetto imbottito, fortemente suggestivo per localizzazione gastrointestinale di amiloide.



Figura 5. Netto aumento dello spessore del mesentere che mostra aspetto iperecogeno compatibile con infiltrazione di amiloide a tale livello.

Bibliografia

1. Kyle RA, Linos A, Beard CM et al. Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1950 through 1989. *Blood* 1992;79(7):1817-1822.
2. Merlini G, Seldin DC, Gertz MA. Amyloidosis: pathogenesis and new therapeutic options. *J Clin Oncol* 2011;29(14):1924-1933.
3. Kyle RA, Gertz MA. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. *Sem Hemat* 1995;32(1):45-59.
4. Gerts MA, Li CY, Shirahama T et al. Utility of subcutaneous fat aspiration for the diagnosis of systemic amyloidosis. *Arch Intern Med* 1988;148:929-933.
5. el-Reshaid K, al-Tamami M, Johny KV et al. Amyloidosis of the thyroid gland: role of ultrasonography. *J Clin Ultrasound* 1994;22(4):239-244.
6. Bagnolesi P, Rondine PP, Perri G et al. Renal amyloidosis. An echographic study of 7 cases. *Radiol Med* 1988;76(5):434-437.
7. Carnevale Maffè G, Ruga G, Nava A et al. Ultrasound Scan Findings in AL Amyloidosis. *Amyloid* 2001;8(Suppl. 2):75-75.
8. Carnevale Maffè G, Gnocchi M, Oriani E. Gli aspetti ecografici della localizzazione epatica e splenica in corso di amiloidosi AL. *Giornale Italiano di Ecografia* 2004;7(3):233-238.
9. Merlini G. Treatment of primary amyloidosis. *Seminars in Hematology* 1995;32:60-79.