



Aspetti ecografici dell'amiloidosi AL: revisione di un'ampia casistica

Pietro Formagnana¹, Gabriella Carnevale Maffè¹, Monica Mafra¹,
Maurizia Gnocchi², Elena Oriani³, Gino Roberto Corazza¹

¹*Clinica Medica I, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia,*

²*Divisione di Medicina Interna, Ospedale Civile, Voghera (PV), e ³Divisione di Medicina Generale, Ospedale SS. Antonio e Margherita, Tortona, Italia*

Aspetti ecografici dell'amiloidosi AL: revisione di un'ampia casistica

Le amiloidosi sistemiche sono un gruppo complesso di patologie caratterizzate dal deposito interstiziale di materiale proteico che comporta un progressivo danno d'organo. La forma più frequente risulta essere l'amiloidosi da catene leggere immunoglobuliniche (AL), causata da un clone plasmacellulare che produce una catena leggera strutturalmente anomala. Una precoce ed accurata diagnosi, confermata dalla dimostrazione istologica di amiloide nei tessuti, costituisce condizione fondamentale per una terapia efficace e per il miglioramento della prognosi. Tuttavia l'estrema variabilità e la frequente aspecificità dei sintomi rendono spesso difficile la diagnosi e la completa stadiazione di malattia. Lo scopo di questa revisione è quello di definire i principali quadri ecografici che riteniamo, in accordo all'ampia casistica disponibile, se non patognomonic, fortemente suggestivi di interessamento amiloidotico d'organo.

Ultrasonographic findings in AL amyloidosis: review of a large series

The systemic amyloidoses are a complex group of disease characterized by tissue deposition of misfolded proteins that lead to progressive organ damage. The most common type is immunoglobulin light chain amyloidosis (AL); this condition is caused by clonal plasma cells that produce misfolded light chain. Early and accurate diagnosis, confirmed by histological demonstration of amyloid in tissue, is the key to effective therapy and to improve prognosis. Nevertheless the extreme variability and the often non-specificity of symptoms make diagnosis and disease's staging so difficult. The purpose of this review is to describe the main ultrasonographic findings that we believe, due to the large series available, if not pathognomonic, highly suggestive of amyloidotic organ involvement.

Introduzione

Il termine amiloidosi identifica un gruppo eterogeneo di patologie in cui alcune proteine autologhe vanno incontro ad alterazioni conformazionali tali da portarle ad aggregare e a depositarsi nei tessuti sotto forma di fibrille insolubili (sostanza amiloide). Caratteristicamente, all'interno di ciascuna fibrilla, le subunità polipeptidiche assumono una struttura secondaria beta elicoidale a foglietto ripiegato

con orientamento antiparallelo [1]. L'amiloidosi da catene leggere immunoglobuliniche (AL) è la forma sistemica più comune nel mondo occidentale, con un'incidenza stimata di circa 0.8 per 100,000 abitanti/anno. Il progressivo accumulo di amiloide induce sofferenza cellulare sia per l'ostacolo alla normale diffusione dei liquidi extracellulari sia per la compressione meccanica sulle cellule metabolicamente attive [2]. Nell'amiloidosi AL il deposito di sostanza amiloide può interessare praticamente tutti gli organi, ma di solito colpisce soprattutto il cuore, i reni, la milza, il fegato ed il tratto gastroenterico; in minor misura sono coinvolti i linfonodi sia superficiali che profondi, la tiroide, le ghiandole salivari ed i tessuti molli. L'estrema variabilità e la frequente aspecificità del quadro clinico rendono spesso difficile la diagnosi [3]; in caso di sospetto si impone, in primo luogo, la ricerca di una componente monoclonale mediante elettroforesi sierica ed urinaria, seguita da immunofissazione. La diagnosi di certezza, tuttavia, richiede la dimostrazione istologica dei depositi di amiloide nei tessuti [1, 3]. Per la valutazione del grado di interessamento sistemico sono invece necessari esami bioumorali ed indagini strumentali, quali la scintigrafia con SAP radiomarcata. In tal senso riteniamo l'ecografia uno strumento estremamente utile nella valutazione del coinvolgimento d'organo in corso di amiloidosi AL; inoltre in pazienti ancora asintomatici o con sintomatologia aspecifica, essa, in caso di reperti ecografici suggestivi, può indurre sospetto di malattia, portando ad ulteriori accertamenti diagnostici. È bene sottolineare come in letteratura siano già stati descritti alcuni aspetti ecografici tipici di interessamento amiloidotico d'organo in corso di amiloidosi AL, soprattutto per quanto riguarda il cuore [4], la tiroide [5], i reni, la milza, il fegato [6-9] ed il tratto gastroenterico [10, 11], ma con casistiche meno numerose. Tralasciando il coinvolgimento cardiaco, più studiato e per il quale l'ecocardiografia ha dimostrato una sensibilità pari a circa l'80% [4], in questa revisione riportiamo i caratteri ecografici specifici di coinvolgimento amiloidotico a carico di fegato, milza, reni, tratto gastroenterico e tiroide.

Scopo del lavoro

L'ampio numero di pazienti affetti da amiloidosi AL, da noi sottoposti ad indagine ecografica sistematica e progressiva, ci ha permesso di definire alcuni aspetti ecografici, a nostro avviso patognomonici, utili per la diagnosi il più possibile precoce di coinvolgimento d'organo, anche in assenza di segni clinici o qualora altri esami bioumorali e strumentali non indirizzassero in tal senso. Scopo della presente revisione è proprio quello di codificare tali aspetti, per i quali in letteratura ancora poco viene riportato.

Materiali e metodi

Sono stati inclusi in questa revisione tutti i pazienti con diagnosi di amiloidosi AL, confermata da biopsia positiva, che sono stati sottoposti ad indagine ecografica presso il nostro ambulatorio nel periodo compreso tra il 1998 ed il 2013. Complessivamente sono stati recuperati i referti e le immagini ecografiche di 131 pazienti, in particolare 69 maschi e 62 femmine, di età mediana di circa 63 anni (range 34-89), di cui almeno 56 pazienti presentavano più di organo coinvolto. Gli esami ecografici sono stati condotti tutti dal medesimo operatore per via transaddominale, utilizzando una sonda convex da 3.5 MHz per lo studio di fegato, milza e reni ed una sonda lineare da 7.5 MHz per la valutazione del tratto gastroenterico e della tiroide. I parametri ecografici valutati sono stati: il volume, la morfologia, l'ecostruttura/ecogenicità per quanto riguarda la valutazione di fegato, milza, reni e tiroide; per lo studio del tratto gastroenterico sono state valutate le alterazioni di spessore, ecogenicità, stratificazione e vascolarizzazione della parete e il calibro d'ansa. Si deve sottolineare che per quanto riguarda la va-

lutazione volumetrica degli organi sono state utilizzate le seguenti misurazioni: per il fegato sono stati valutati i diametri longitudinali del lobo destro sulla linea emi-claveare destra (<15 cm), del lobo sinistro e del lobo caudato sulla vena cava inferiore (<10 e 3.5 cm rispettivamente); per la milza sono stati valutati i diametri longitudinale (<12 cm), antero-posteriore (<10 cm) e trasversale (<6 cm), considerando la milza ingrandita quando 2 diametri risultavano aumentati; per i reni sono stati misurati i diametri bipolare (<11 cm), antero-posteriore (<3.5 cm) e trasversale (<6 cm); infine anche nel caso della tiroide sono stati valutati i tre diametri principali (longitudinale <5.0 cm, trasversale <2.0 cm e antero-posteriore <1.5 cm). In relazione allo studio dell'apparato gastro-intestinale è stato considerato lo spessore di parete (<8 mm a livello di antro, <3 mm per il piccolo ed il grosso intestino), il regolare alternarsi di strati iper- ed ipo-ecogeni, le alterazioni della vascolarizzazione parietale, valutate al color-power-Doppler ed il calibro trasversale di ansa (<2.5 cm).

Risultati

Nella valutazione del fegato il riscontro di epatomegalia è stato il reperto più frequente, indipendentemente dai segni ecografici suggestivi di insufficienza ventricolare destra, in particolare la dilatazione della vena cava inferiore e delle vene sovraepatiche; nella maggior parte dei casi tale aumento volumetrico è stato molto imponente (Figura 1), con incremento del diametro longitudinale dei lobi spesso superiore ai 4-5 cm; un aspetto particolare è consistito nella talora asimmetria dell'epatomegalia, in tal caso tipicamente caratterizzata dalla prevalenza dei segmenti di sinistra (max lobo sinistro: 19 cm; lobo caudato 12 cm). In tutti i casi di epatomegalia da interessamento amiloidotico i contorni epatici sono apparsi arrotondati e nettamente globosi, talvolta a morfologia piuttosto inusuale. Altro reperto caratteristico è stato rappresentato dalla disomogeneità diffusa della trama epatica e dell'ecogenicità strutturale, a volte prevalentemente iperecogena, altre volte ipoecogena ed altre, infine, con alternanza di aree ipo- ed iper-ecogene. In 5 pazienti si è evidenziata la presenza di lesione focale nettamente ipoecogena, unica o multipla, compatibile con amiloidoma (Figura 2), caratteristicamente priva di vascolarizzazione al color-Doppler. Nello studio della milza i reperti ecografici suggestivi di interessamento di malattia sono stati l'organomegalia con globosità dei contorni (max diametro longitudinale 18.7 cm), la disomogeneità della trama e la presenza di lesione focale (2 pazienti). In relazione all'alterazione della trama si deve aggiungere che essa è risultata caratterizzata sia da echi grossolani con aspetto a vetro smerigliato, sia dalla confluenza di ampie aree iperecogene ad aspetto simil-focale, sia dalla presenza di ampie aree ipoecogene sfumate configurando aspetto dark (Figura 3).

Anche a carico dei reni uno dei reperti maggiormente caratteristici è risultato essere l'organomegalia, particolarmente a carico dei diametri longitudinale ed antero-posteriore; altrettanto frequente e caratteristico è stato il riscontro di iperecogenicità diffusa omogenea con perdita del regolare rapporto cortico-midollare e della differenziazione parenchima-seno pellico (Figura 4). In una minoranza dei pazienti è stato riscontrato rene piccolo, iperecogeno, con contorni bozzuti ed irregolari compatibile con rene grinzoso e non caratteristico di interessamento amiloidotico, compatibile con insufficienza renale cronica aspecifica. Altro carattere meritevole di menzione è stato il frequente riscontro di cisti renali, solitamente corticali semplici, sia mono- che bilaterali, con un'incidenza significativamente maggiore rispetto ad una popolazione sana di confronto ($p < 0.05$).

Lo studio ecografico del tratto gastrointestinale ha mostrato quali reperti significati l'aumento di spessore della parete, la perdita della fisiologica stratificazione, l'aspetto globalmente ipoecogeno ma con strato sottomucoso iperecogeno relativamente prevalente ed il mesentere circostante ispessito ed iperecogeno (Figura 5). Frequente ma non specifica è risultata la dilatazione delle anse intestinali nel tratto interessato

da malattia e nella porzione a monte dello stesso. L'utilizzo della metodica color-Doppler ha documentato scarsa o nulla vascolarizzazione parietale e mesenteriale. In ultimo l'indagine ecografia condotta a livello della ghiandola tiroidea ha permesso la definizione di due differenti pattern di interessamento amiloidotico: in uno la tiroide è caratterizzata da ingrandimento globale, contorni sfumati ad aspetto cotonoso ed iperecogenicità strutturale; nel secondo essa presenta dimensioni indifferentemente normali od aumentate, contorni sfumati e trama diffusamente e marcatamente disomogenea con molteplici areole ipoecogene, configurando aspetto a vetro smerigliato (Figura 6). Da segnalare che in tutti i casi con le alterazioni descritte è stata ottenuta conferma istologica di coinvolgimento da parte di malattia.

Discussione

L'ampio numero di soggetti esaminati ci ha permesso di rilevare la costante presenza di alcuni reperti ecografici, tali da farli considerare diagnostici di interessamento d'organo dell'amiloidosi AL e definirli tipici di tale malattia; infatti per ogni organo ecograficamente siamo riusciti ad identificare parametri volumetrici, morfologici e strutturali che riteniamo sicura espressione di deposito extra-cellulare di sostanza amiloide. In particolare per quanto riguarda il fegato è parso significativo l'imponente aumento volumetrico, la globosità e la rotondità dei contorni e la frequente prevalenza dei segmenti di sinistra. In merito alla disomogeneità della trama ed all'ecogenicità non è stato possibile individuare un quadro univoco, vista la rilevazione di quadri sia iperecogeni, sia ipoecogeni sia alternativamente iper- ed ipo-ecogeni; è bene comunque sottolineare come in ogni caso vi sia marcata alterazione della normale ecostruttura ed ecogenicità. Ciononostante riteniamo che il quadro, soprattutto nelle varianti iperecogene, si differenzi dall'iperecogenicità e disomogeneità strutturale presente in corso di epatopatia cronica virale o di altre epatopatie di tipo diffuso, sia per l'aspetto che per la costante associazione con imponente epatomegalia e globosità dei contorni. Nel caso di localizzazione focale (amiloidoma epatico) il carattere più costante e significativo è rappresentato dalla netta ipoecogenicità; altro carattere specifico è risultato essere l'assenza di vascolarizzazione al color-Doppler. D'altro canto i contorni e la forma non sono parsi per nulla significativi. Nel coinvolgimento splenico il carattere maggiormente tipico è risultato la diffusa alterazione della trama in un quadro sia di megalia arrotondata e globosa che in milza di dimensioni conservate. Per il coinvolgimento focale i margini netti e l'iperecogenicità; l'ecostruttura, invece, è stata nel primo caso omogenea e nel secondo disomogenea per la presenza di alcune aree intranodulari francamente anecogene. Considerando i reni i reperti tipici sono stati l'aumento volumetrico, come detto prevalente a carico dei diametri longitudinale ed antero-posteriore, e l'iperecogenicità della corticale con perdita sia del rapporto cortico-midollare sia della differenziazione parenchima-seno pelico. Da sottolineare, come sopra detto, la correlazione statisticamente significativa con la presenza di cisti renali mono- e bilaterali. Assolutamente non specifico, invece, è stato l'aspetto del rene grinzoso, analogo a quello osservabile in altre patologie renali croniche in fase avanzata. Nel coinvolgimento del tubo gastroenterico l'ecografia ha mostrato il deposito di amiloide sia a livello intraparietale, principalmente in sede sottomucosa, sia nello spessore dei muscoli conferendo a questi ultimi aspetto imbottito iperecogeno. Piuttosto orientativo di deposito di amiloide a livello intestinale risulta essere il reperto di parete intestinale ispessita, globalmente ipoecogena, con sottomucosa iperecogena prevalente e scarsa o nulla vascolarizzazione al color-Doppler. Parametro, questo, molto utile nella diagnosi differenziale con le malattie infiammatorie croniche intestinali e con quelle neoplastiche. In ultimo considerando la tiroide i due pattern ecografici descritti sono, secondo il nostro parere, estremamente suggestivi per coinvolgimento amiloidotico. Un possibile reperto orientativo in tal senso, occasionalmente presente, è costituito dalla presenza di linfonodi laterocervicali nettamente ipoecogeni, volumi-

nosi, globosi, a pacchetto o a catena e non vascularizzati al color-Doppler. Concludendo, la nostra ampia casistica di pazienti ci permette di affermare che i quadri riscontrati possono essere considerati, se non patognomonicamente, fortemente suggestivi del coinvolgimento di tali parenchimi e pertanto estremamente utili sia nella diagnosi il più precoce possibile, sia nella completa stadiazione di questa grave malattia.

Tabelle e figure

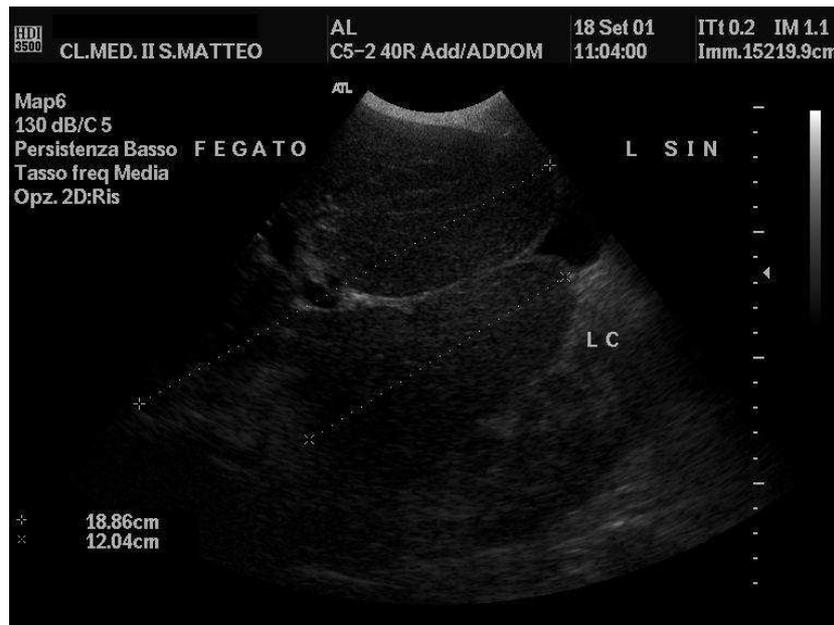


Figura 1. Imponente epatomegalia omogenea con marcata ipertrofia del lobo caudato (12.04 cm) e del lobo sinistro (18.86 cm) a contorni globosi ed arrotondati.

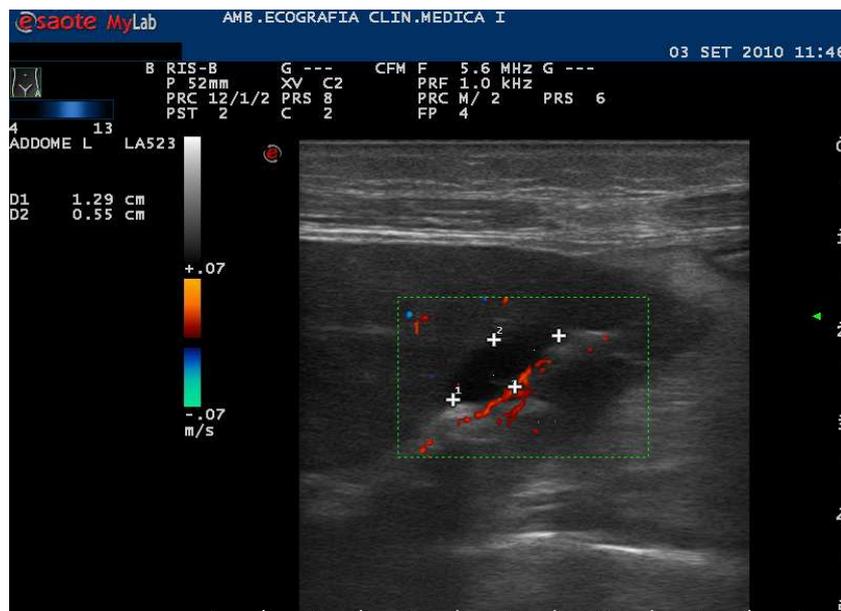


Figura 2. Al lobo sinistro del fegato presenza di immagine nodulare, nettamente ipoecogena di 13x5 mm, priva di segnali vascolari, suggestiva per localizzazione focale di amiloide.



Figura 3. Voluminosa area focale nodulare di 8.2x5.5 cm, nettamente disomogenea, prevalentemente iperecogena, ma con multiple aree anecogene interne e cerchione ipoeecogeno periferico che configura pseudo-capsula, nel contesto della milza. Reperto compatibile con amiloidoma splenico.



Figura 4. Rene destro con dimensioni al limite superiore, ad ecostruttura parenchimale iperecogena finemente disomogenea, compatibile con iniziale amiloidosi. In tale contesto immagine tondeggianti anecogena centimetrica al polo inferiore riferibile a cisti semplice corticale.



Figura 5. Sigma con parete di spessore aumentato (6.3 mm), globalmente ipoecogena, con ipertrofia della sottomucosa. Perifericamente ad esso mesentere (MES) ispessito ed iperecogeno.



Figura 6. Tiroide di dimensioni regolari, contorni sfumati ad aspetto cotonoso ed iperecogenità strutturale.

Bibliografia

1. Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med* 2003;349(6):583-596.
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. Tsang W, Lang RM. Echocardiographic evaluation of cardiac amyloid. *Curr Cardiol Rep* 2010;12(3):272-276.
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, Ruga A, Nava A. Splenic amyloidoma. *Haematologica* 2002;87(1):EIM02.
9. 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.
10. Gandolfi L, Colecchia A, Leo P et al. Endoscopic ultrasonography in the diagnosis of gastrointestinal amyloid deposits: clinical case report. *Endoscopy* 1995;27(1):132-134.
11. Shirahama M, Morita S, Koga T et al. Gastrointestinal amyloidosis associated with multiple myeloma: sonographic features. *J Clin Ultrasound* 1991;19(8):493-497.