

L'ecografia addominale nella β -talassemia major ed intermedia: l'esperienza di Ferrara e revisione della letteratura

Maria Rita Gamberini, Piermarco Cervi¹, Monica Sprocati, Maria Rita Govoni, Stefano Bigli¹, Vincenzo De Sanctis

U.O. di Pediatria Ospedaliera – Azienda Ospedaliera Universitaria Arcispedale S. Anna di Ferrara
¹U.O. di Radiologia – Azienda Ospedaliera Universitaria Arcispedale S. Anna di Ferrara

Abdominal ultrasound in beta-thalassaemia major and intermedia: the Ferrara's experience and a review of literature

Abdominal ultrasonography (US) was performed in 149 patients with thalassemia major (TM) (age: 32 ± 7 yrs) and in 47 patients with thalassemia intermedia (TI) (age: 33 ± 13 yrs). US findings were similar in the 2 groups, except for the cavernous transformation of the portal vein secondary to portal vein thrombosis, which prevalence was higher in TI patients (11% vs 0.6%, $p < 0.01$).

Liver size was increased in the 81% of patients where the prevalence of HCV-RNA positivity was higher in comparison with patients with normal liver size (58% vs 33%, $p < 0.05$).

Focal liver lesions were detected in 9 patients (calcifications: 2; haemangioma: 3; focal nodular hyperplasia: 4). In 34 patients (17%) deep nodes, mainly located in the hepato-duodenal ligament and peripancreatic area, were detected. In this group of patients higher ALT levels (60% vs 38%, $p < 0.05$) and higher prevalence of HCV-RNA positivity (68% vs 36%, $p < 0.05$) were found. Fifty-six percent of TM patients and 91% of TI patients were splenectomised; accessory spleen (maximum longitudinal diameter: 6 cm) was detected in 4 cases. Cholecystectomy due to lithiasis had been performed in the 11% of TM and 74% TI patients ($p < 0.05$). Overall prevalence of cholelithiasis was increasing by age and it was 51% and 74% in TM and TI patients, respectively ($p < 0.05$). Simple renal cysts were found in the 8% of patients, and their prevalence were increasing by age likewise in general population. Angiomyolipoma was observed in the 3,6% of patients. This frequency was higher in comparison with data reported in general population (0,04-0,13%). The prevalence of renal stone was 9% and was higher and earlier in age if compared with general population. Pancreas was identified in the 95% of patients and its size was normal in all cases; in 8 patients (5%) increased echogenicity was found. In conclusions, the diagnostic role of abdominal US in TM and TI patients should be reconsidered. The detection of diagnosis uncommon in general population justifies the need to perform multicentre study in order to check their prevalence in great numbers and in different age groups.

Key words: abdominal ultrasonography, thalassemia major, thalassemia intermedia.

Direttore Scientifico

Vincenzo De Sanctis (Ferrara)

Comitato di Redazione

Vincenzo Caruso (Catania), Paolo Cianciulli (Roma), Maria Concetta Galati (Catanzaro), Maria Rita Gamberini (Ferrara), Aurelio Maggio (Palermo)

Comitato Editoriale

Maria Domenica Cappellini (Milano), Marcello Capra (Palermo), Gemino Fiorelli (Milano), Alfio La Ferla (Catania), Turi Lombardo (Catania), Carmelo Magnano (Catania), Roberto Malizia (Palermo), Giuseppe Masera (Monza), Lorella Pitrolo (Palermo), Luciano Prossomariti (Napoli), Michele Rizzo (Caltanissetta), Calogero Vullo (Ferrara)

Segretaria di Redazione

Gianna Vaccari (Ferrara)

International Editorial Board

A. Aisopos (Athens, Greece), M. Angastiniotis (Nicosia, Cyprus), Y. Aydinok (Izmir, Turkey), D. Canatan (Antalya, Turkey), S. Fattoum (Tunis, Tunisia), C. Kattamis (Athens, Greece), D. Malyali (Istanbul, Turkey), P. Sobti (Ludhiana, India), T. Spanos (Athens, Greece)

Riassunto

Lecografia addominale è stata eseguita in 149 pazienti con talassemia major (TM) (età: 32 ± 7 anni) e in 47 pazienti con talassemia intermedia (TI) (età: 33 ± 13 anni). La diagnosi ecografiche erano simili nei 2 gruppi ad eccezione del cavemoma portale, la cui prevalenza è risultata significativamente più elevata nei pazienti con TI rispetto ai pazienti con TM (11% vs 0.6%; $p < 0.01$). Le dimensioni del fegato sono risultate aumentate nel 81% dei pazienti e in questo gruppo la prevalenza di HCV-RNA positività (58% vs 33%; $p < 0.05$) è risultata significativamente maggiore rispetto ai pazienti con fegato non aumentato. Lesioni focali epatiche erano presenti in 9 pazienti (calcificazioni: 2, emanangioma: 3; noduli epatici rigenerativi: 4). In 34 pazienti (17%) erano presenti linfonodi al legamento epatoduodenale e/o peripancreatici. Questo gruppo aveva una significativa maggior prevalenza di ALT aumentate (60% vs 38%, $p < 0.05$) e di positività per HCV-RNA (68% vs 36%, $p < 0.05$) rispetto al gruppo senza linfomegalia addominale. Il 56% dei pazienti con TM e il 91% dei pazienti con TI erano stati sottoposti a splenectomia: in 4 casi era presente una milza accessoria, con dimensioni massime di 6 cm. La splenomegalia era severa nel 7% dei pazienti con TM e in tutti i pazienti con TI. Una colecistectomia per calcolosi era stata effettuata nel 11% di pazienti con TM e nel 49% di TI ($p < 0.05$): nei pazienti con colecisti la prevalenza di calcolosi era simile nei due gruppi (45% e 46%): la prevalenza complessiva della calcolosi colecistica era del 51% nei pazienti con TM e del 74% nei pazienti con TI ($p < 0.05$) e aumentava con l'età in entrambi i gruppi di pazienti. Cisti renali semplici sono state riscontrate nell'8% dei pazienti, in incremento all'aumentare dell'età, analogamente quanto si osserva nella popolazione generale. La prevalenza di angiomiolipoma renale è risultata pari al 3.6%, maggiore rispetto a quella della popolazione generale (0.04-0.13%). La prevalenza di calcolosi renale è risultata del 9%, più frequente e a comparsa più precoce rispetto a quanto si osserva nella popolazione generale. Il pancreas è stato visualizzato nel 95% dei pazienti. Le dimensioni sono risultate nella norma in tutti i casi. In 8 pazienti (5%) con TM è stata riscontrata iperecogenicità del parenchima. In conclusione, bisognerà riconsiderare il ruolo diagnostico della ecografia addominale nei protocolli assistenziali dei pazienti con TM e TI. La presenza di patologie di non comune osservazione nella popolazione generale giustifica la necessità di effettuare studi multicentrici per verificarne la prevalenza in gruppi più ampi di soggetti e nelle varie fasce di età.

Key words: Ecografia addominale, talassemia major, talassemia intermedia.

Lecografia addominale è una indagine radiologica che pur non essendo riportata nell'elenco degli esami periodici nelle "Linee guida per il trattamento clinico della talassemia" (1), viene molto spesso impiegata per la valutazione degli organi addominali (fegato, milza, vie biliari) molto spesso interessati in questa emoglobinopatia. In questo studio riportiamo la nostra esperienza relativa alla ecografia addominale eseguita in 2 gruppi di pazienti con talassemia major (TM) e con beta-tallemia intermedia (TI) seguiti presso il nostro centro, e una revisione dei dati della letteratura.

Casistica e metodi

La casistica è costituita da 196 pazienti, 149 con TM e 47 con TI, seguiti presso il Day Hospital per la Diagnosi e Cura delle Talassemie ed Emoglobinopatie della Divisione Pediatrica dell'Azienda Ospedaliero Universitaria di Ferrara, esaminati nel corso del 2005 presso il Servizio di Radiologia del nostro Ospedale.

Tutti i pazienti con TM e 18 pazienti con TI erano in regolare terapia trasfusionale per mantenere valori di Hb pretrasfusionale di 9-9.5 g/dl ed in terapia chelante con deferossamina (65%), con deferiprone

(26%) o con trattamento combinato (9%). La terapia chelante con deferossamina era inoltre seguita da 17 pazienti con TI non trasfusi (59%).

Per le indagini ecografiche è stato utilizzato l'apparecchio Technos MP (Esaote).

L'esame ecografico dell'addome è stato effettuato con paziente a digiuno da almeno 8 ore, da uno dei radiologi ecografisti che si sono alternati nel corso dell'anno nell'ambulatorio radiologico.

L'esame è stato richiesto al fine di valutare le caratteristiche (dimensioni, ecogenicità dei parenchimi) degli organi addominali (fegato, milza, pancreas, reni). L'indagine comprendeva anche la valutazione dell'apparato linfonodale, del retroperitoneo, la ricerca di masse e l'eventuale presenza di liquido endoaddominale.

ETÀ	DIAMETRO LONGITUDINALE (cm)
3 mesi	6
12 mesi	3
2 anni	8
4 anni	9
6 anni	9.5
8 anni	10
10 anni	11
12 anni	11.5
15 anni	12-13

Tabella 2. Dati clinici nei 2 gruppi di pazienti talassemici sottoposti a valutazione ecografica.

	Talassemia Major	Talassemia Intermedia	P
N° pazienti	149	47	--
M/F	72/77	21/26	ns
Età (anni) (M \pm DS, range)	32 \pm 7 (9 - 49)	33 \pm 13 (6 - 56)	ns
Terapia trasfusionale regolare	100%	38%	--
Età (anni) d'inizio della regolare terapia trasfusionale (M \pm DS, range)	1.3 \pm 1.4 (0.1-7.4)	33 \pm 11 (15-51)	< 0.001
Splenectomia	56%	91%	< 0.05
Età (anni) alla splenectomia (M \pm DS, range)	14 \pm 9 (1-36)	20 \pm 12 (3-35)	< 0.01
Colecistectomia	11%	49%	< 0.05

Tabella 3. Dati di laboratorio nei 2 gruppi di pazienti esaminati.

	Talassemia Major	Talassemia Intermedia	P
HCV-Ab positività	90%	28%	< 0.05
HCV-RNA positività	54%	16%	ns
ALT normale	22%	50%	ns
ALT elevata	78%	50%	ns
HIV positività	2%	2%	ns
HbsAg positività	1%	0%	ns
Ferritina* (ng/ml)	1233 \pm 1085	742 \pm 686	< 0.01
Ferro epatico* (mg/g tessuto epatico secco)	7.2 \pm 5.8 (103 casi)	9 \pm 6 (12 casi)	ns

* M \pm DS

Per definire il volume del fegato è stato utilizzato un metodo semiquantitativo con definizione dell'organo come normale, aumentato o diminuito. Nella pratica quotidiana questa valutazione semiquantitativa viene preferita alla misurazione quantitativa (misurazione del diametro longitudinale del lobo destro e sinistro) poiché quest'ultimo metodo è ritenuto poco affidabile in considerazione dell'ampia variabilità delle misurazioni nello stesso osservatore e tra diversi osservatori (2). L'esame ecografico è utile per valutare la ecogenicità, la presenza di ipertrofia o ipotrofia lobari o segmentali, la presenza di lesioni focali dell'organo. Per valutare le dimensioni della milza è stato utilizzato il metodo descritto da Rosenberg *et al.* (3). In particolare, la misurazione del diametro longitudinale cranio-caudale, in una immagine coronale, è stata ottenuta all'ilo con paziente in decubito supino o laterale destro. I limiti superiori normali, distribuiti per età, sono riportati nella Tabella 1. Il grado di splenomegalia è stato stabilito in base all'entità dell'incre-

mento del diametro longitudinale rispetto al valore massimo normale (grado lieve: \leq 2 cm; grado moderato: 2-3 cm; grado severo: $>$ 3 cm). Per valutare le dimensioni del rene è stata utilizzata la misurazione del diametro longitudinale, confrontato con i dati di normalità forniti da Rosenbaum *et al.* (4).

Per la lunghezza della colecisti sono stati utilizzati i dati di normalità forniti da Siegel (5). A digiuno i valori variano da 1.5 a 3 cm nel bambino di età inferiore all'anno, da 3 a 7 cm nel bambino più grande, e raggiungono i 10 cm nell'adulto. Lo spessore della parete non supera i 3-3.5 mm a qualsiasi età.

Le dimensioni del pancreas sono state valutate con il metodo e i valori di normalità descritti da Siegel *et al.* (6). La misurazione del diametro massimo antero-posteriore è stata eseguita a livello della testa, del corpo e della coda. Tali diametri aumentano con l'età. A 10 anni sono sovrapponibili a quelli dell'adulto (valore medio della testa: 2 cm; del corpo: 1,1 cm; della coda: 2 cm).

La ecogenicità dei parenchimi è stata classificata come normale, diminuita o aumentata per confronto con il parenchima di riferimento (fegato vs rene; milza vs rene; pancreas vs fegato; rene vs milza e fegato). È stata, inoltre, valutata la omogeneità.

Per quanto riguarda i dati di laboratorio, la ricerca dell'Ab anti HCV e dell'HCV-RNA, il dosaggio della ferritina sierica, la determinazione delle ALT (alanino aminotransferasi) sono stati eseguiti con le metodiche standard in uso nel nostro laboratorio. Un paziente veniva definito con ALT aumentate quando nell'ultimo anno più del 50% delle determinazioni mensili superavano il limite massimo di normalità (40 U/L).

La determinazione del ferro epatico era disponibile in 103 pazienti con TM e in 12 pazienti con TI. Il dato era stato acquisito entro i due anni precedenti la data della ecografia, mediante RMN con la metodica del T2* o su biopsia epatica con dosaggio spettrofotometrico.

Le valutazioni statistiche sono state eseguite con il test del χ^2 e il test della varianza. Un valore di $p < 0.05$ è stato considerato significativo.

Risultati e discussione

I dati clinici e di laboratorio relativi ai 2 gruppi di pazienti con TM e TI vengono riportati nelle Tabelle 2 e 3. I 2 gruppi non differiscono per

età e per distribuzione tra i sessi.

Nei pazienti con TI sono risultati significativamente maggiori, rispetto ai pazienti con TM, l'età d'inizio della terapia trasfusionale (anni 33 ± 13 vs 1.3 ± 1.4 ; $p < 0.001$), la prevalenza (91% vs 56%; $p < 0.05$) e l'età alla splenectomia (anni 20 ± 12 vs 14 ± 9 ; $p < 0.01$), la prevalenza della colecistectomia (49% vs 11%; $p < 0.05$).

HCV-Ab è risultato positivo nel 90% dei pazienti con TM e nel 28% dei pazienti con

TI ($p < 0.05$). Nessuna differenza significativa è emersa tra i 2 gruppi di pazienti per la prevalenza della positività per HBsAg, per HCV-RNA con o senza incremento delle ALT.

Per quanto riguarda i depositi di ferro, la ferritina sierica è risultata significativamente più elevata nei pazienti con TM, mentre non è stata osservata una differenza significativa per la concentrazione del ferro epatico (disponibile solo per 12 pazienti con TI).

Le diagnosi ecografiche nell'intera popolazione esaminata e nei 2 gruppi di pazienti con TM e TI vengono riportate nella Tabella 4.

La prevalenza del cavernoma portale è risultata significativamente più elevata nei pazienti con TI rispetto ai pazienti con TM (11% vs 0.6%; $p < 0.01$), mentre per le altre diagnosi ecografiche non sono emerse differenze significative tra i 2 gruppi.

Fegato

Le dimensioni del fegato sono risultate aumentate nel 81% dei pazienti; tra questi era presente una ecogenicità aumentata di tipo omogeneo nel 66% dei casi, di tipo "grossolano" e disomogeneo nel 11% dei pazienti. Inoltre in 5 casi all'epatomegalia si associava una ipertrofia del lobo destro (2 casi), del lobo sinistro (2 casi) e del lobo caudato (1 caso). Le dimensioni del fegato sono risultate normali nel 19% dei pazienti in cui anche la ecogenicità era normale.

Le dimensioni del fegato sono risultate diminuite con ecogenicità disomogenea e grossolana in un

Tabella 4. Diagnosi ecografiche nei pazienti esaminati.

	Tutti i pazienti	Talassemia Major	Talassemia Intermedia	P
Epatomegalia	81%	79%	87%	ns
Splenomegalia (in 64 pazienti non splenectomizzati)	55%	51%	100%	ns
Calcolosi colecistica e fango biliare (in 159 pazienti non colecistectomizzati)	45%	45%	46%	ns
Linfoadenomegalia al legamento epato-duodenale	17%	19%	13%	ns
Cisti renali semplici	8%	8%	9%	ns
Calcolosi renale	9%	9%	8.5%	ns
Lesioni focali del fegato	4.6%	5.4%	2%	ns
Pancreas ipercogeno	4%	5%	0%	ns
Angiomiolipoma renale	3.6%	2.7%	4.2%	ns
Cavernoma della vena porta	3%	0.6%	11%	< 0.01
Milza accessoria (in 133 pazienti splenectomizzati)	2%	3%	0%	ns

Tabella 5. Enzimi epatici (ALT), HCV, ferritina sierica e determinazione del ferro epatico in pazienti con fegato di dimensioni normali o aumentate all'esame ecografico.

	Dimensioni normali	Dimensioni aumentate	P
Pazienti	37 (31 TM, 6 TI)	158 (117 TM, 7 TI)	
Età (anni)*	33 ± 9	31 ± 9	ns
ALT aumentate	30%	44%	ns
HCV-Ab pos	78%	75%	ns
HCV-RNA pos	33%	58%	< 0.05
HbsAg positività	1%	0%	ns
Ferritina* (ng/ml)	1012 ± 674	1151 ± 1128	ns
Ferro epatico* (mg/g tessuto epatico secco)	5.9 ± 5.5 (22 casi)	7.8 ± 5.9 (92 casi)	ns

* $M \pm DS$

paziente con cirrosi epatica HCV correlata. La epatomegalia è dovuta in genere alla fibrosi epatica secondaria:

- all'accumulo di ferro di origine trasfusionale e da assorbimento gastrointestinale
- alla epatite cronica, HCV correlata, presente in un numero elevato dei nostri pazienti adulti in cui la terapia trasfusionale è stata iniziata prima degli anni novanta
- alla presenza di eritropoiesi eterotopica con sede negli spazi portali nei pazienti con TI.

In due studi, riportati in letteratura, il volume epatico è stato correlato alla funzione epatica e al deposito di ferro.

Chan *et al.* (7), in 35 giovani pazienti con TM studiati mediante RMN attraverso una tecnica planimetrica, hanno riscontrato una correlazione positiva tra volume dell'organo e livelli di ALT, ma nessuna correlazione con la ferritina sierica.

Fischer *et al.* (8) in 23 pazienti con sovraccarico trasfusionale di ferro per TM o altra anemia, hanno calcolato che il volume epatico (misurato con metodo ecografico) aumentava del 18% per ogni 1000 $\mu\text{g/g}$ di ferro epatico accumulato (misurato con metodica SQUID).

Nella nostra casistica, il confronto per alcuni dati di laboratorio tra pazienti con fegato di dimensioni normali e aumentate è riportato nella Tabella 5. Nei pazienti con epatomegalia la prevalenza di HCV-RNA positività (58% vs 33%; $p < 0.05$) è significativamente aumentata, mentre i 2 gruppi non differivano per depositi di ferro e per aumento delle transaminasi. In sostanza, dai nostri dati emerge soprattutto il ruolo della infezione cronica da virus C nel causare l'incremento volumetrico del fegato rispetto all'accumulo di ferro.

Lesioni focali epatiche

Nella nostra casistica lesioni epatiche focali solide sono state riscontrate in 9 pazienti, costituite da:

- lesioni calcifiche: 2 casi (TM)
- emangioma: 3 casi (TM)
- noduli epatici rigenerativi: 4 casi (3 TM, 1 TI)

Le calcificazioni epatiche (dimensioni di 10 e 15 mm) erano localizzate in un unico segmento del fegato, nell'ambito di un parenchima epatico a struttura omogenea, senza anomalie delle vie biliari intra ed extraepatiche. In entrambi i pazienti erano assenti segni cutanei, cardiaci o retinici di

pseudoxantoma elastico ed è stata esclusa una possibile sarcoidosi e patologia tubercolare.

L'emangioma è la lesione tumorale benigna più frequente nella popolazione generale in quanto si riscontra nel 2-5% delle autopsie. All'esame ecografico l'emangioma si presenta come una lesione iperecogena a bordi lisci e ben definiti. Usualmente non richiede ulteriori accertamenti diagnostici a meno che non superi i 3 cm di diametro o presenti un aspetto ecografico atipico. In questi casi bisognerà richiedere una TC o RMN epatica. La diagnosi di nodule rigenerativo è stata confermata in tutti e 4 i casi con l'esame istologico della biopsia mirata della lesione nodulare. Tutti i pazienti erano HCV-Ab e HCV-RNA positivi; 3 pazienti erano affetti da cirrosi, 1 paziente da epatite cronica con grado 2/4 di fibrosi. Il dosaggio dell'alfafetoproteina è risultato nella norma, in tutti i casi. Nella nostra casistica non abbiamo osservato lesioni focali secondarie a epatocarcinoma. È bene ricordare, tuttavia, che questi pazienti sono a rischio di sviluppare tale patologia come complicanza dell'infezione da HCV e del sovraccarico di ferro (9), per cui l'ecografia epatica associata al dosaggio della alfafetoproteina deve essere eseguita ogni 6 mesi in tutti i pazienti con cirrosi allo scopo di diagnosticare e trattare precocemente tale patologia. A differenza di quanto riportato in letteratura, nella nostra casistica non abbiamo osservato pazienti con noduli epatici da ematopoiesi eterotopica. Sono stati descritti 3 casi di noduli solitari in 2 pazienti con TI (10, 11) e in un paziente con TM (12), con evidenti segni radiologici di marcata iperplasia midollare e/o foci di eritropoiesi eterotopica. Tali noduli hanno un aspetto di solito ipocogeno, omogeneo o disomogeneo, ipodenso alla CT. Queste lesioni alla RMN presentano un aspetto variabile.

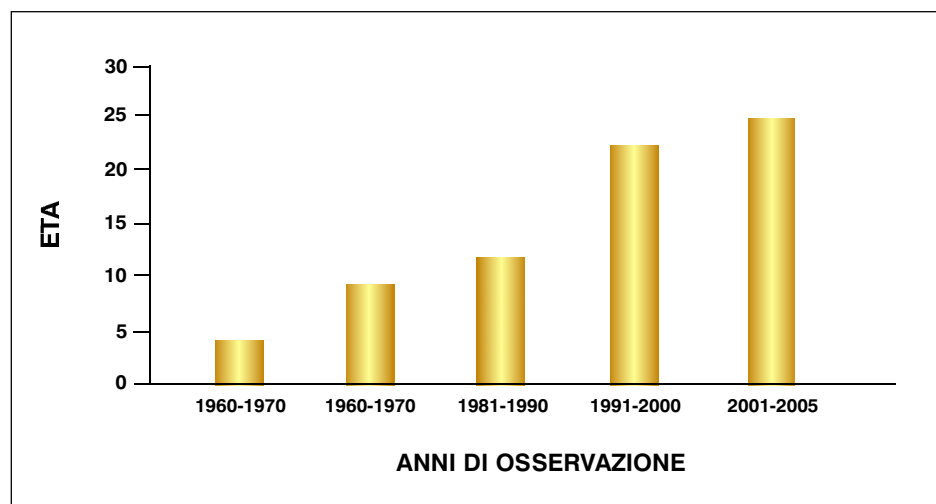
Milza

Nei pazienti con β -talassemia la splenomegalia è un segno clinico precoce, presente fin dal primo anno di vita.

Nei pazienti con TM che intraprendono una terapia trasfusionale regolare e che mantengono adeguati valori di Hb pretrasfusionale (non inferiore a 9.5-10 gr/dl), la splenomegalia tende a ridursi di entità o a stabilizzarsi.

Nella nostra casistica il 56% dei pazienti con TM è stato sottoposto a

Figura 1. Età alla splenectomia.



splenectomia; dalla Figura 1 è evidente come l'età media, distribuita per anno di esecuzione dell'intervento, sia progressivamente aumentata nel corso degli anni.

Nei pazienti con TM abbiamo osservato una milza di dimensioni normali nel 49% dei casi, una splenomegalia lieve-moderata nel 44% dei casi e una splenomegalia severa nel 7% dei pazienti. Una milza accessoria, di entità non clinicamente rilevante (dimensioni massime di 6 cm), è stata riscontrata in 4 pazienti splenectomizzati.

Nei pazienti con talassemia intermedia, non trasfusi regolarmente, la milza tende a divenire molto voluminosa e l'intervento di splenectomia si rende spesso necessario per le notevoli dimensioni raggiunte e/o nel tentativo di migliorare i livelli di Hb e ritardare l'inizio di una terapia trasfusionale regolare. Nella nostra casistica, il 91% dei pazienti con TI era stato splenectomizzato; nei rimanenti casi la milza era consistentemente ingrandita.

L'esame ecografico, insieme all'esame obiettivo, è utile per valutare le dimensioni dell'organo e le sue modifiche nel tempo, e per decidere l'approccio chirurgico più adeguato (laparoscopia, laparotomia, sede di accesso dalla parete addominale) in caso di intervento di splenectomia.

In tutti i pazienti esaminati la ecogenicità del parenchima splenico era omogenea e non sono state rilevate lesioni focali. È noto, tuttavia, che la milza può essere sede di eritropoiesi ectopica, che si presenta, come nel fegato, con masse anecogene. Inoltre, seppure raramente, può essere sede di ascesso splenico (13, 14).

Linfonodi al legamento epato-duodenale e peripancreatici

L'ecografia addominale è in grado di rilevare la presenza di anomalie dei linfonodi addominali (del legamento epatoduodenale, celiaci, peripancreatici, retroperitoneali). I linfonodi del legamento epatoduodenale, celiaci e peripancreatici possono aumentare frequentemente di dimensioni nelle epatopatie acute e croniche, nella patologia delle vie biliari, nei tumori primitivi o metastatici del fegato. In particolare una linfoadenopatia, in una o più sedi, si osserva nel 67%-88% dei pazienti con epatite cronica HCV correlata (15, 16), nel 17% dei pazienti con epatopatia da emocromatosi idiopatica (16) e nel 7% delle epatiti da HBV (16).

Nella nostra casistica è stata rilevata la presenza di linfonodi (da 1 a 3) al legamento epato-duodenale e/o peripancreatici, di dimensioni variabili fino a 25

Tabella 6. Calcolosi colecistica: prevalenza totale e per fasce di età nei pazienti con talassemia major (TM) e intermedia (TI).

	TM	TI	P
Prevalenza totale	51%	74%	< 0.05
Prevalenza per fasce di età (anni)			
9-19	14%	37%	ns
20-29	49%	78%	ns
30-39	53%	87%	< 0.05
40-49	68%	75%	ns
> 50	--	100%	--

mm, in 28 pazienti con TM e in 6 pazienti con TI. Questi pazienti presentano, rispetto ai pazienti in cui era assente la linfomegalia, una significativa maggior prevalenza dell'aumento delle ALT (60% vs 38%, test χ^2 ; $p < 0.05$) e di positività per HCV-RNA (68% vs 36%, test χ^2 ; $p < 0.05$), mentre non differivano per livelli di ferritina e per accumulo di ferro epatico.

In letteratura, sono stati pubblicati due studi relativi a pazienti con TM, in cui è stata osservata la stessa prevalenza (32%) di linfoadenopatia al legamento epatoduodenale, periepatico e paraaortico (17, 18). In entrambe le casistiche la presenza di linfoadenopatia addominale era correlata alla concomitante epatite cronica da HCV e alla siderosi epatica.

Nella TI l'incremento dei linfonodi può essere secondaria ad una eritropoiesi eterotopica, che può interessare anche i linfonodi delle altre stazioni addominali.

Calcolosi colecistica

Una calcolosi colecistica e la presenza di fango biliare sono state complessivamente riscontrate, rispettivamente, nel 45% e 46% dei pazienti con TM e TI, non colecistectomizzati. Se vengono considerati i pazienti sottoposti ad intervento di colecistectomia per la presenza di calcolosi, la

Tabella 7. Cisti renali semplici: distribuzione per età in pazienti con talassemia major (TM), intermedia (TI) e nella popolazione generale.

	TM	TI	Popolazione generale
Prevalenza totale	8%	8%	7.4%
Prevalenza per fasce di età (anni)			
18-29	0%	0%	4.3%
30-39	11.8%	0%	15.3%
40-49	14.3%	25%	21.8%
50-59	--	33.3%	23.3%
60-70	--		32.6%

p prevalenza complessiva sale al 51% nei pazienti con TM e al 74% nei pazienti con TI ($p < 0.05$). La prevalenza di calcolosi aumenta con l'età in entrambi i gruppi di pazienti (Tabella 6). Essa è sempre più elevata nei paziente con TI, ma raggiunge una significatività statistica solo nella fascia di età tra i 30 e i 39 anni (87% vs 53%; $p < 0.05$). I nostri dati confermano l'elevata prevalenza di calcolosi e il suo incremento con l'età (19-22). Nel 24% dei nostri pazienti era presente una colecisti aumentata di dimensioni che potrebbe favorire la formazione di calcoli a causa di una dismotilità della colecisti, come evidenziato in uno studio di *Portincasa et al.* (23).

Un altro fattore di rischio per lo sviluppo di calcolosi biliare è costituito dalla iperbilirubinemia indiretta secondaria a Sindrome di Gilbert (20).

Cisti renali semplici

Le cisti renali semplici sono state riscontrate complessivamente nel 8% dei pazienti con TM e TI. Esse erano bilaterali nel 37% dei casi e di dimensioni variabili da 1 a 7 cm. La prevalenza di cisti renali semplici e il suo incremento con l'età osservato nei 2 gruppi di pazienti con TI e TM (Tabella 7) è simile a quello presente nella popolazione generale (24, 25).

Angiomiolipoma renale

Nel corso di questa indagine ecografica l'angiomiolipoma è stato osservato in 7 pazienti (5 pazienti con TM e 2 pazienti con TI) di età compresa tra i 18 e 51 anni. Un paziente di 18 anni aveva presentato, nel 1987, un episodio improvviso di ematuria macroscopica associato a dolore al fianco destra. L'esame ecografico evidenziava una massa renale destra del diametro di 3.5 cm, confermata in ulteriori accertamenti (TC, urografia). Il paziente è stato sottoposto ad intervento di nefrectomia parziale per il sospetto di angiomiolipoma

confermato successivamente dagli esami istologici. Negli altri 6 pazienti, le dimensioni della lesione alla diagnosi variavano da 6 a 15 mm; 2 pazienti presentavano due lesioni (monolaterale in 1 caso, bilaterale in 1 caso). La prevalenza complessiva di angiomiolipoma renale osservata nei nostri pazienti (3.6%) è più elevata rispetto a quella della popolazione generale (0.04 -0.13%) e più bassa di quanto riportato nei pazienti con sclerosi tuberosa (80%) (26, 27).

L'angiomiolipoma è un tumore mesenchimale benigno composto da tessuto adiposo, muscolatura liscia e vasi sanguigni. Non è stato segnalato prima d'ora in pazienti con TI e TM.

Usualmente è di piccole dimensioni, spesso asintomatico, diagnosticato casualmente all'esame TC o all'ecografia renale. Se le dimensioni superano i 4 cm la rottura del tumore (secondaria a rottura di aneurismi intratumorali) si verifica nel 68-80% dei casi. In questi casi provoca dolore acuto al fianco ed ematuria, o shock nel caso di sanguinamento retroperitoneale. All'esame ecografico l'aspetto del tumore è molto tipico per la alta ecogenità dovuta alla componente adiposa. Al follow-up ecografico la crescita di tale tumore è lenta (0.5 mm ogni 3 anni). Un trattamento chirurgico elettivo (nefrectomia parziale, embolizzazione selettiva) viene indicato per le masse di grosse dimensioni (> a 8 cm).

Calcolosi renale

La calcolosi renale nella TM e nella TI (Tabella 8) ha una prevalenza più elevata e una comparsa più precoce rispetto alla popolazione generale italiana (28). Quattro pazienti su 16 non hanno mai presentato sintomi riferibili a colica renale. I pazienti sintomatici hanno presentato la prima colica all'età media di 27 anni.

In una casistica multicentrica italiana (29) relativa a 847 pazienti con TM (età media di 27 anni) la prevalenza di calcolosi è risultata sovrapponibile a quella della nostra casistica (9.3%).

Nei nostri pazienti con calcolosi la familiarità è risultata positiva nel 36% dei casi. In 7 su 8 pazienti esaminati è stata riscontrata una ipercalcemia, che potrebbe essere il fattore metabolico responsabile della formazione dei calcoli renali.

Reni

Le dimensioni e le caratteristiche ecografiche dei reni sono risultate nella norma in tutti i casi salvo alcune eccezioni:

- 1 paziente con monorene destro congenito;

Tabella 8. Calcolosi renale: prevalenza totale e distribuzione per età nei pazienti con talassemia major (TM), intermedia (TI) e nella popolazione generale.

Prevalenza	TM	TI	Popolazione generale
Totale	9%	8.5%	1.84%
Fasce di età (anni)			
18-29	5.7%	11.8%	
30-39	11.8%	13.8%	0.58%
40-44	12.5%	0%	
45-54	--	0%	2.8%
55-64	--	0%	4.1%

- 1 paziente con malattia di Cacchi (aspetto microcistico delle midollari)
- 1 paziente con reni bilateralmente ridotti di dimensioni con aspetto grinzoso, secondario a glomerulonefrite cronica membranosa-proliferativa HCV-HBsAg correlata acquisita nell'infanzia, in stadio avanzato di insufficienza renale
- 1 paziente con nefrocalcolosi
- 1 paziente affetto da diabete insulinodipendente con proteinuria e disfunzione renale, con reni di dimensioni ridotte

È utile ricordare che alcune condizioni comuni nei pazienti con talassemia (infezioni virali croniche da virus dell'epatite B e C, diabete insulinodipendente) possono causare nel tempo un danno glomerulare cronico che può condurre all'insufficienza renale cronica.

Cavernoma portale

Un cavernoma della vena porta è stato osservato in 6 pazienti (5 con TI e 1 con TM). La prevalenza complessiva è risultata pari al 3%, significativamente maggiore nel gruppo di pazienti con TI (11% vs 0.6%, χ^2 ; $p < 0.01$).

Tutti i pazienti erano stati splenectomizzati; in 2 pazienti con TI tale diagnosi era stata posta per la comparsa di una sintomatologia addominale acuta secondaria a trombosi della vena porta, che in un caso si era verificata in 10^a giornata dopo l'intervento di splenectomia. In questi pazienti i sintomi erano costituiti da febbre, dolore epigastrico, addome poco trattabile. In un caso era presente un caput medusae e versamento ascitico.

Questa complicanza è dovuta all'aumentato rischio trombotico presente nella popolazione talassemica e in particolare nei pazienti non trasfusi splenectomizzati con TI (30, 31).

Pancreas

L'organo è stato visualizzato nel 95% dei pazienti. Le dimensioni sono risultate nella norma in tutti i casi. In 8 pazienti con TM (5%) è stata riscontrata una ipercogenicità del parenchima. In un paziente la ipercogenicità del pancreas poteva essere addebitata al prolungato trattamento con prednisone (32), prescritto per una anemia emolitica da auto-alloanticorpi. Negli altri casi l'interpretazione della ipercogenicità è risultata incerta, poichè questo gruppo di pazienti non differiva sostanzialmente dagli altri soggetti con TM per quanto riguardava la prevalenza di diabete e la entità della siderosi epatica. La prevalenza di ipercogenicità pancreatica è stata riscontrata nel 3.4%

di pazienti con talassemia intermedia (22). In una casistica di 34 pazienti con TM, in età pediatrica, essa è risultata presente nel 76.5% dei casi (32). L'ipercogenicità pancreatica si associava a disfunzione della β cellula pancreatica, per cui questo dato ecografico è probabilmente da considerare come un probabile fattore di rischio per lo sviluppo di alterata omeostasi glucidica.

Conclusioni

La ecografia addominale è una indagine a basso costo, ripetibile, priva di rischi e ben accettata dai pazienti. Le alterazioni riscontrate nei nostri 196 pazienti (149 con TM e 47 con TI) giustifica l'utilità di effettuare un regolare e periodico controllo e follow-up nei pazienti con talassemia. La calcolosi colecistica e il fango biliare sono risultate le patologie di più frequente osservazione (45% nella TM, 46% nella TI). L'angiomiolipoma renale non è stato descritto prima d'ora in pazienti con emoglobinopatia. Nella nostra indagine esso è stato osservato in 7 pazienti di età compresa tra i 18 e i 51 anni. Non è possibile al momento formulare alcuna ipotesi sulla maggior prevalenza di questa patologia rispetto alla popolazione generale (3.6% vs 0.04-0.13%). Ulteriori studi sono necessari per verificare se nei pazienti talassemici è presente un rischio più elevato di sviluppare questa patologia mesenchimale benigna.

La calcolosi renale ha una prevalenza più elevata e una comparsa più precoce rispetto alla popolazione generale. La presenza di ipercalcemia riscontrata in 7 su 8 pazienti, giustifica la necessità di effettuare un controllo della calcemia in pazienti talassemici, soprattutto in tutti coloro che necessitano di un trattamento con vitamina D per un ipoparatiroidismo, complicanza di non rara osservazione nel soggetto talassemico adulto.

In conclusione, bisognerà riconsiderare il ruolo diagnostico della ecografia addominale nei protocolli assistenziali dei pazienti con TM e TI. La presenza di patologie di non comune osservazione nella popolazione generale giustifica la necessità di effettuare studi multicentrici per verificarne la prevalenza in gruppi più ampi di soggetti e nelle varie fasce di età.

Bibliografia

1. *Linee guida per il trattamento clinico della talassemia. A cura del TIF; Idelson-Gnocchi editori.*

2. Menu Y. Modern imaging of the liver and biliary tract. In "Oxford textbook of clinical pathology". Edited by McIntyre N, Benhhamou Jp, Bircher J, Rizzetto M, Rodes J, Oxford University Press, 1991; 326-352.
3. Rosenberg HK, Markowitz RI, Kolberg H, Park C, Hubbard A, Bellah RD. Normal splenic size in infant and children: sonographic measurements. *AJR* 1991; 157:119-121.
4. Rosenbaum DM, Korngold E, Teele RL. Sonographic assessment of renal length in normal children. *AJR* 1984; 142:467-469.
5. Siegel MJ. Liver and biliary tract. In "Pediatric Sonography" Edited by MJ Siegel. Raven Press, Ltd., New York, 171-236.
6. Siegel MJ, Martin KW, Worthington JL. Normal and abnormal pancreas in children: US studies. *Radiology* 1987; 165:15-18.
7. Chan YL, Li CK, Chik KW, Law MY, Howard R. Liver volume in thalassaemia major: relationship with body weight, serum ferritin and liver function. *Pediatr Radiol* 2005; 35:165-168.
8. Fischer R, Tiemann CD, Engelhardt R, Nielsen P, Durken M, Gabbe EE, Janka GE. Assessment of iron store in children with transfusion siderosis by biomagnetic liver susceptibility. *Am J Hematol* 1999; 60:289-299.
9. Borgna-Pignatti C, Vergine G, Lombardo T, Cappellini MD, Cianciulli P, Maggio A, Renda D, Lai ME, Mandas A, Forni G, Piga A, Bisconte MG. Hepatocellular carcinoma in the thalassaemia syndromes. *Br J Haematol* 2004; 124:114-117.
10. Dewarg G, Leung NWY, Ng HK, Bradley M, Li AKC. Massive, solitary, intrahepatic, extramedullary hematopoietic tumor in thalassaemia. *Surgery* 1990; 107:704-707.
11. Wong Y, Chen F, Yip LKC, Tsang KWT, Chan FL, Ooi GC. Imaging features of focal intrahepatic extramedullary haematopoiesis. *Br J Radiol* 1999; 72:906-910.
12. Kumar A, Aggarwal S, de Tilly LN. Case of the season: thalassaemia major with extramedullary hematopoiesis in the liver. *Semin Roentgenol* 1995; 2:99-101.
13. Al-Hawasawi ZM, Hummaida TI. Splenic abscess in childhood B-talassaemia major. *Saudi Med J* 2002; 23:345-347.
14. Aessopos A, Politou M, Farmakis D, Sideris P, Graspa A, Andreopoulos A, Kalahanis N, Karagiorgia M. Staphylococcus aureus abscess of the spleen in B-talassaemia patients. *Scand J Infect Dis* 2002; 34:466-468.
15. Cassani F, Valentini P, Cataleta M, Manotti P, Francesconi F, Giostra F, Ballardini G, Lenzi M, Zauli D, Bianchi FB. Ultrasound-detected abdominal lymphadenopathy in chronic hepatitis C: high frequency and relationship with viremia. *J Hepatol* 1997; 26:479-483.
16. Del Olmo JA, Esteban JM, Maldonado L, Rodriguez F, Escudero A, Serra MA, Rodrigo JM. Clinical significance of abdominal lymphadenopathy in chronic liver disease. *Ultrasound Med Biol* 2002; 28:297-301.
17. Chu WC, Metreweli C, Chik KW, Lam WW, Can Y, Li CK. Enlargement of hepatoduodenal ligament lymphonodes in beta-thalassaemia children receiving multiple transfusions: a common observation. *Haematologica* 2002; 87:882-884.
18. Papakostantinou O, Maris TG, Kostaridou S, Vasiliadou A, Gourtsoyiannis NC. Abdominal lymphadenopathy in beta-thalassaemia: MRI feature and correlation with iron overload and post-transfusion chronic hepatitis C. *Am J Roentgenol* 2005; 185:219-224.
19. Goldfarb A, Grisaru D, Gimmon Z, Okon E, Lebensart P, Rachmilewitz EA. High incidence of cholelithiasis in older patients with homozygous beta-thalassaemia. *Acta Haematol* 1990; 83:120-122.
20. Galanello R, Piras S, Barella S, Leoni GB, Cipollina MD, Perseu L, Cao A. Cholelithiasis and Gilbert's syndrome in homozygous beta-thalassaemia. *Br J Haem* 2001; 115:926-928.
21. El-Nawawy A, Kassen AS, Eissa M, Abdel-Fattah M, Safwat M. Gallbladder sludge and stones in multitransfused Egyptian thalassaemic patients. *Mediterr Health J* 2001; 7:635-641.
22. Papadaki MG, Kattamis AC, Menegas DG, Georgakopoulou TP, Mavrammati-Metaxotou A, Kattamia K. Abdominal ultrasonographic finding in patients with sickle-cell anaemia and thalassaemia intermedia. *Pediatr Radiol* 2003; 33:515-521.
23. Portincasa P, Moschetta A, Berardino M, Di Ciaula A, Vacca M, Baldassarre G, Pietrapertosa A, Cammarota R, Tannoia N, Palasciano G. Impaired gallbladder motility and delayed orocecal transit contribute to pigment gallstone and biliary sludge formation in beta-thalassaemia major adults. *World J Gastroenterol* 2004; 16:2383-2390.
24. Cuxart Perez M, Matas Serra M, Sans Lorman R, Garci Cebria M, Ferrer Subiros J, Nadal Vidal C. Prevalence of arterial hypertension, proteinuria and hematuria in patients with simple renal cyst. *Rev Clin Esp* 1993; 193:368-370.
25. Marumo K, Horiguchi Y, Oya M, Ohigashi T, Asakura H, Nakashima J, Murai M. Incidence and growth of simple cysts of the kidney in patients with asymptomatic microscopic hematuria. *Int J Urol* 2003; 10:63-67.
26. Eble Jn. Angiomyolipoma of kidney. *Semin Diag Pathol* 1998; 15:21-40.
27. Tsuboi N, Horiuchi K, Kimura G, Kondoh Y, Yoshida K, Nishimura T, Akimoto M, Miyashita T, Subosawa T. Renal masses detected by general health checkup. *Int J Urol* 2000; 7:404-408.
28. Ramello A, Vitale C, Marangella M. Epidemiology of nephrolithiasis. *J Nephrol* 2000; 13 (Suppl 3):S65-S70.
29. Girardi F, Quarta G, Origa R, Galanello R, Forni G, Volpao E, Facello S, Piga A. Kidney stones in thalassaemia major. P143, The 9th International Conference on Thalassaemia and Hemoglobinopathies, Palermo 15-19 October 2003.
30. Cappellini MD, Robbiolo L, Bottasso BM, Coppola R, Fiorelli G, Mannucci AP. Venous thromboembolism and hypercoagulability in splenectomized patients with thalassaemia intermedia. *Br J Haematol* 2000; 111:467-473.
31. Eldor A, Rachmilewitz EA. The hypercoagulability state in thalassaemia. *Blood* 2002; 99:36-43.
32. Gupta AK, Arenson AM, McKee JD. Effect of steroid ingestion on pancreatic echogenicity. *J Clin Ultrasound* 1987; 15:171-174.
33. Theochari M, Ioannidou D, Nounopoulos H, Bouloukos A, Papadogiannis M, Katsikari M, Karpathios T, Bartsocas CS. Ultrasonography of the pancreas, as a function index, in children with beta-thalassaemia. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13:303-306.

Correspondence to:

Dott.ssa Maria Rita Gamberini

U.O. di Pediatria e Adolescentologia

Azienda Ospedaliera Universitaria di Ferrara

Corso Giovecca, 203 – 44100 Ferrara

Tel. 0532/236402

E-mail: mr.gamberini@libero.it