

La splenomegalia

MARCO RABUSIN¹, FEDERICA PATARINO²

¹UO di Emato-Oncologia Pediatrica; ²Clinica Pediatrica, IRCCS "Burlo Garofolo", Trieste

Viene proposto un ripasso organico e strutturato delle cause correnti di splenomegalia del bambino, e un protocollo ragionato di approccio diagnostico.

La milza, che alla nascita pesa mediamente 11 grammi, aumenta progressivamente di dimensioni sino alla pubertà, raggiungendo un peso medio di 135 grammi per poi ridurre le sue dimensioni in età adulta. È costituita da un compartimento linfoide formato da guaine linfatiche periarteriose di cellule T associate a centri germinali con cellule B e da un sistema di filtraggio con trama reticolare e sinusoidi splenici. I due compartimenti sono separati da una zona marginale ricca in cellule dendritiche. Riceve il 5-6 % dell'output cardiaco, contenendo normalmente solo 25 ml di sangue, ma è in grado di ampliare notevolmente la sua capacità di **reservoir**; svolge, in epoca fetale, **attività ematopoietica** che può ripresentarsi, dopo la nascita, nelle patologie caratterizzate da emopoiesi inefficace (diseritropoiesi, mielofibrosi). Svolge ruolo di **filtro** nei confronti dei globuli rossi vecchi, cellule patologiche come sferociti, piastrine o globuli rossi legati ad anticorpi, cellule neoplastiche, e corpi estranei. Sul **versante immunologico** produce immunoglobuline, properdine e tuftsine; svolge un ruolo importante nella risposta anticorpale precoce nei confronti di antigeni iniettati per via endovenosa e una attività di fagocitosi nei confronti di batteri e parassiti¹.

Una piccola, soffice milza può esse-

SPLENOMEGALY IN INFANTS AND CHILDREN

(Medico e Bambino 2007;26:493-499)

Key words

Splenomegaly, Children, Ultrasonography, Differential diagnosis

Summary

The spleen in infants and children is involved in a wide variety of pathological conditions. Splenic disorders may be isolated like splenic cysts or, more frequently, due to multiorgan or systemic disease including hepatic diseases, malignancy, hemoglobinopathy, infectious diseases and storage diseases. The Authors review the role of the laboratory test, the ultrasonography and the peripheral blood smear in orienting the differential diagnosis. Invasive procedure as bone marrow aspiration, lymph node biopsy, hepatic biopsy or fine needle splenic biopsy are often warranted to establish the cause of splenomegaly.

re palpabile nel 15% dei neonati, nel 10% dei bambini e nel 5% degli adolescenti, mentre il riscontro di una splenomegalia cospicua è piuttosto raro costituendo, in casistiche occidentali, una percentuale variabile tra lo 0,5% e il 3% dei ricoveri ospedalieri/anno²⁴. Una valutazione retrospettiva eseguita presso il nostro Istituto, centro di riferimento pediatrico di 3° livello, conferma la rarità del sintomo come causa di ricovero, rappresentando lo 0,4% dei ricoveri/anno in Clinica Pediatrica e il 4% delle visite/anno presso l'ambulatorio di Emato-Oncologia.

Il paziente potrà presentarsi con una splenomegalia isolata oppure associata a epatomegalia o con linfadenopatia consensuale oppure, infine, la milza

sarà ingrandita nell'ambito di una malattia sistemica in cui saranno i sintomi a richiamare l'attenzione del medico. A sua volta la splenomegalia determina un eccesso di funzione di filtro (ipersplenismo) con conseguente citopenia periferica e aumento di attività emopoietica midollare.

FISIOPATOLOGIA E CLASSIFICAZIONE

Una splenomegalia può essere dovuta a:

□ **Iperplasia del sistema reticolo-endotheliale**: a questo gruppo, che costituisce circa un quarto dei casi complessivi, appartengono le splenomegalie infettive e quelle nell'ambito delle con-

nettività sistemiche quali il LES e la sindrome di Felty (artrite reumatoide giovanile sistemica con neutropenia e splenomegalia). L'ingrandimento della milza sarà quasi sempre sintomo d'accompagnamento di una malattia sistemica diversamente espressa. Le forme infettive, in relazione all'eziologia, sono riportate nella *Tabella I*.

□ **Congestione da ingorgo ematico:** a questo gruppo appartengono tutte le cause epatiche ed extra-epatiche di ipertensione portale in cui, dopo il sanguinamento da varici esofagee, la splenomegalia è il più frequente sintomo all'esordio ed è spesso ma non obbligatoriamente associata a epatomegalia; rappresenta il 20% delle cause di splenomegalia ed è determinata da:

1. cirrosi epatica;
2. ostruzione dell'asse spleno-portale a livello extra-epatico; secondaria a catterizzazione della vena ombelicale nel neonato, a condizioni trombofiliche congenite o acquisite, o meno frequentemente alla presenza di una fistola artero-venosa; tra le cause di ostruzione post-sinusoidale vi sono anche la VOD (*Veno-Occlusive Disease*), complicanza del paziente oncologico sottoposto a chemioterapia, e la sindrome di Budd-Chiari;
3. torsione del peduncolo splenico.

□ **Iperproduzione di cellule linfatiche o di istiociti** nel caso delle leucemie, linfomi, istiocitosi eritrofagocitica, mononucleosi infettiva e, più raramente, istiocitosi a cellule di Langerhans; spesso vi è il riscontro di una adenopatia consensuale.

□ **Aumento dell'emocateresi:** meccanismo comune alle patologie emolitiche congenite o acquisite quali:

1. sferocitosi o altre patologie di membrana del globulo rosso;
2. drepanocitosi, talassemie;
3. anemie emolitiche autoimmuni.

□ **Ematopoesi extramidollare** dove la milza vicaria la funzione alterata del midollo osseo nella capacità di produrre elementi figurati del sangue (beta-talassemia, anemie diseritropoietiche ecc.).

□ **Accumulo**, sempre nell'ambito del reticolo endoteliale, di materiale in eccesso. Accade in alcune patologie del metabolismo, che contribuiscono al

CAUSE INFETTIVE DI SPLENOMEGALIA

- **Batteriche:** febbre tifoide, endocardite batterica, brucellosi, tubercolosi miliare, infezioni disseminate da micobatteri atipici, bartonellosi
- **Da spirochete:** sifilide, leptospirosi, borreliosi (non Lyme)
- **Virali:** infezione da EBV, CMV e HIV
- **Protozoarie:** malaria, leishmaniosi viscerale, toxoplasmosi, schistosomiasi, larva migrans viscerale
- **Fungine:** istoplasmosi, coccidiomicosi, candidiasi epato-splenica

Tabella I

10% dei casi di splenomegalia:

1. Gaucher tipo 1;
2. Niemann-Pick tipo A e B;
3. malattia di Tangier nell'ambito delle ipercolesterolemie familiari.

□ **Massa occupante spazio** in cui la milza è sede unica di un processo espansivo; costituisce un altro 10% delle splenomegalie e può essere legata a:

1. cisti di tipo epidermoide, infettive da Echinococco o acquisite (pseudocisti);
2. tumori benigni quali l'emangioma, il linfangioma e l'amartoma;
3. tumori a comportamento biologico incerto quali l'emangioendotelioma e l'emangiopericitoma;
4. neoplasie maligne quali l'angiosarcoma.

Nell'insieme, possiamo dunque distinguere: splenomegalie congestizie (da ostacolo circolatorio intraepatico come nella cirrosi; pre-epatico come nella trombosi portale; sopra-epatico come nella sindrome di Budd-Chiari), splenomegalie infiltrative (come nelle malattie da accumulo e nelle malignità), splenomegalie funzionali (da risposta flogistica, come nella mononucleosi o nella leishmaniosi; da aumentata catteresi, come nelle iperemolisi; da eritropoiesi eterotopica, come nella talassemia) e infine pseudo-splenomegalie, come le splenomegalie "da occupazione" o da ptosi.

L'aumentata catteresi, in realtà, difficilmente, da sola, dà delle splenomegalie giganti: queste sono dovute piuttosto all'associazione di ipercatteresi ed eritropoiesi eterotopica, come nella talassemia, oppure di ipercatteresi più eritropoiesi più vasculopatia occlusiva come nella falcemia). Tra tutte queste

cause, quelle ematologiche costituiscono un terzo della totalità.

La splenomegalia "gigante" che rappresenta quindi il sintomo principale per cui si presenta il paziente, e di cui ci occuperemo in questo lavoro, costituisce una situazione relativamente rara, secondaria a numerose cause eziologiche e che richiede di essere risolta con un iter diagnostico spesso complesso e impegnativo. In prima battuta pertanto, prima di avviare accertamenti invasivi, dovremmo confermare che il viscere sia davvero ingrandito, in quanto, in età pediatrica, una milza palpabile può, molto raramente, essere legata a una visceroptosi legata a un difetto, congenito o acquisito, dei meccanismi di supporto; in questi casi la milza è situata in posizione anomala in addome ed è a elevato rischio di torsione del peduncolo vascolare⁵.

APPROCCIO DIAGNOSTICO

Il contesto clinico

Nessun sintomo può essere separato dal suo contesto: è ovvio che una splenomegalia assume immediatamente e naturalmente un significato diverso se è isolata e si presenta come l'unico segno di presentazione, magari di riscontro occasionale, oppure se si presenta in un bambino con un ritardo di sviluppo fisico o psicomotorio, o in un bambino malato da poco tempo, o ancora se accompagna una anemia. Se mettiamo assieme questi elementi con la storia clinica e con i dati di laboratorio di primo livello, possiamo distinguere già in prima battuta differenti ambiti nosologici su cui orientare gli accertamenti di secondo livello.

Proviamo, senza la pretesa di completezza o infallibilità:

- riscontro occasionale (magari con storia di patologia perinatale, e senza, o con modesti difetti ematologici): ostacolo circolatorio “puro” oppure splenomegalia “da occupazione” (cisti, angioma);
- riscontro occasionale, o per disturbi aspecifici con presenza di segni di sofferenza epatocellulare: malattia cirrogena;
- malattia recente (settimane) con febbre, anemizzazione: sospetto di malignità o infezione o di autoimmunità: mononucleosi, leishmaniosi; epatite autoimmune, autoemolisi, sindrome di Felty;
- esordio clinico lento (mesi): cirrosi, infezione cronica (AIDS, leishmaniosi);
- malattia di lunga durata (anni) con disturbo della crescita e/o dello sviluppo psicomotorio: malattia d’accumulo;
- evento acuto in paziente oncologico: VOD.

Esami ematochimici di 1° livello

Di fronte a una splenomegalia che non ha una causa immediatamente “identificabile”, i risultati di alcuni semplici esami di laboratorio (*Tabella II*) possono essere di estrema utilità per un primo orientamento diagnostico.

Esami strumentali

L’**ecotomografia** rappresenta nella maggior parte dei casi un esame im-

portante per lo studio di una milza ingrandita di origine incerta, consentendo:

- una misurazione precisa della sede e delle dimensioni del viscere attraverso la valutazione del diametro longitudinale con limite superiore che varia (*Tabella III*) in relazione all’età del paziente⁶;
- indicazioni morfologiche quali omogeneità o meno del parenchima, presenza di raccolte o masse occupanti spazio o di eventuali ectasie vasali;
- una valutazione dell’asse splenoportale e parenchima epatico che vanno sempre studiati contestualmente con valutazione ecodoppler;
- riscontro di eventuali linfonodi mesenterici;
- valutazione della morfologia renale che, in caso di presenza di cisti, potrebbe suggerire l’orientamento diagnostico di fibrosi epatica congenita, solitamente accompagnata, oltre che da splenomegalia, anche da epatomegalia e talora con citopenia.

Solo in base all’esito dell’ecografia si deciderà se e quando proseguire con ulteriori esami:

□ **TAC spirale** e **RMN** permettono di valutare morfologia e dimensioni del parenchima, fornendo informazioni sulla distribuzione del mezzo di contrasto, consentendoci inoltre uno studio dettagliato dell’albero vascolare portale e splenico sia in fase arteriosa che in fase venosa^{7,8}.

MISURAZIONE ECOGRAFICA DEL DIAMETRO LONGITUDINALE DELLA MILZA NEL BAMBINO

Età	Limite superiore suggerito in cm
0-3 mesi	6
3-6 mesi	6.5
6-12 mesi	7
1-2 aa	8
2-4 aa	9
4-6 aa	9.5
6-8 aa	10
8-10 aa	11
10-12 aa	11.5
12-15 aa	12
15-20 aa (femmina)	12
15-20 aa (maschio)	13

Da Rosenberg et al. AJR Am J Roentgenol 1991;157:119-21, modificato

Tabella III

□ **Scintigrafia colloidale con TC-99m** può essere utile, in casi molto selezionati, nel differenziare una milza congesta in cui il tracciante sarà concentrato nel parenchima da una milza infiltrata in cui il tracciante sarà diluito⁹.

□ **Agobiopsia splenica con ago sottile** condotta per via sottodiaframmatica sotto guida ecografica si è dimostrata molto utile nella diagnostica differenziale delle lesioni spleniche con sensibilità superiore al 90% e incidenza di rischi procedurali maggiori attorno all’1-2%¹⁰. Recentemente, grazie alla recente integrazione con valutazioni immunofenotipiche in citofluorimetria a flusso sul materiale prelevato, la sensibilità e la specificità nella diagnosi differenziale delle patologie mielo-linfoproliferative sono ulteriormente aumentate, consentendo un notevolissimo risparmio di splenectomie a scopo diagnostico¹¹; si tratta infatti di una pratica con rischio non trascurabile e il cui uso deve essere valutato con grande cautela.

Esami morfologici

□ **Striscio periferico** per valutare la morfologia delle emazie, presenza di cellule immature, vacuoli intracitopla-

ESAMI DI LABORATORIO DI 1° LIVELLO PER UNA DIAGNOSI ORIENTATIVA SULLA POSSIBILE CAUSA DELLA SPLENOMEGALIA

- **Emocromo**
- **Reticolociti** (aumentati nelle emolisi acute e croniche)
- **VES, PCR, LDH** (alterati nei processi infiammatori cronici e nelle malignità)
- **Uricemia** (spesso aumentata nell’esordio leucemico)
- **Bilirubina, transaminasi, gamma-GT, prove di coagulazione** (aumentati o alterati nelle epatopatie)
- **Protidemia con protidogramma e dosaggio di immunoglobuline** (ipoalbuminemia con ipergamma nelle cirrosi, nella leishmaniosi viscerale)
- **Lipidogramma** (alterato nelle dislipidemie)
- **Fosfatasi acida** (aumentata nel Gaucher)

Tabella II

smatici (nelle sfingolipidosi) o di parassiti intraeritrocitari (malaria).

□ *Aspirato midollare* con valutazione morfologica alla ricerca di blasti mieloidi e linfoidi, cellule di Langerhans e istiociti eritrofagocitici, istiociti con aspetto a “buccia di cipolla” nel Gaucher, cellule schiumose nella Niemann-Pick, Leishmanie libere o all’interno del citoplasma dei macrofagi. Alla valutazione morfologica vanno sempre associate indagini immunofenotipiche e citogenetiche.

□ *Biopsia epatica, linfonodale, ossea* con valutazione istologica e immunocitochimica.

PROTOCOLLO

L’ecografia e gli esami ematochimici di primo livello (*Tabella II*) ci consentiranno un orientamento diagnostico definendo differenti quadri clinici (*Figura 1*):

A. Ipertensione portale associata a segni di epatopatia (aumento di transaminasi, gammaGT, bilirubina, difetto di protidosintesi); in questo caso l’ipotesi primaria è che la splenomegalia dipenda da una difficoltà circolatoria a livello sinusoidale (patologia epato-celulare o del tratto biliare)¹². Gli esami

di secondo livello dovranno considerare tutte le possibili cause di cirrosi ma non solo:

- sierologia per virus epatogeni (nel sospetto di una epatite infettiva);
- SMA/LKM/ANA/ANCA (nel sospetto di una epatite autoimmune);
- dosaggio di alfa-1-antitripsina (nel sospetto di un difetto congenito);
- dosaggio di ceruloplasmina, cupremia e cupruria (nel sospetto di morbo di Wilson);
- difetto enzimatico specifico nel sospetto di alcune patologie del metabolismo dei carboidrati quali la glicogenosi di tipo IV e l’intolleranza

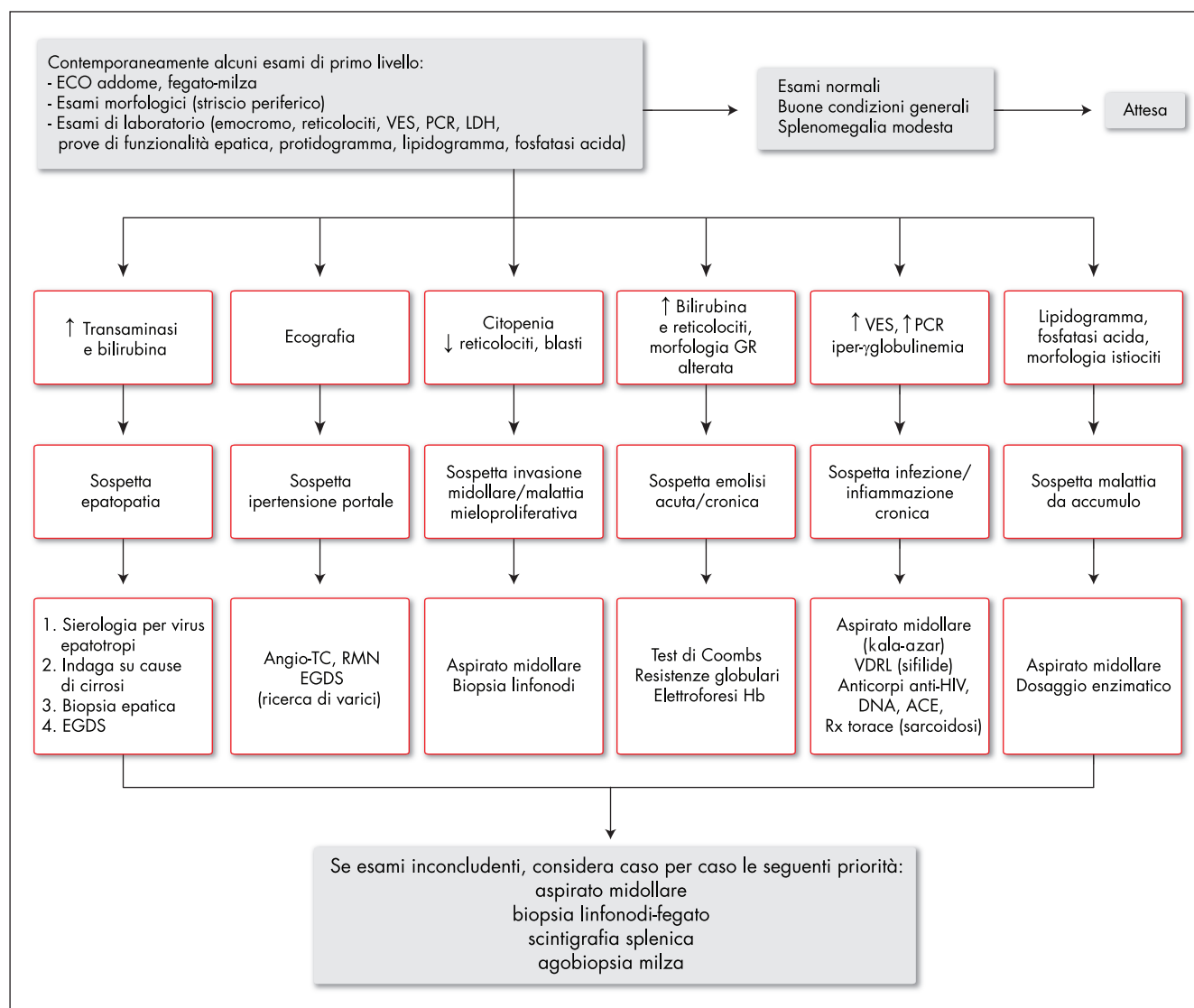


Figura 1. Algoritmo d’approccio alle diagnosi di natura di una splenomegalia. Come si vede, gli esami di primo livello, assieme alle dimensioni della milza e del contesto generale, consentono di orientare l’approfondimento successivo lungo distinti filoni.

ereditaria al fruttosio;

- test del sudore nel sospetto di fibrosi cistica che raramente (1% dei casi) si può manifestare primitivamente con una malattia epato-biliare;
- biopsia epatica per diagnosticare una patologia delle vie biliari possibile causa di ipertensione portale (atresia delle vie extraepatiche, paucità dei dotti biliari, colangite sclerosante) e per migliore definizione dell'epatopatia cronica;
- esofagogastrosopia alla ricerca di varici esofagee.

Tra le cause di ostruzione post-sinusoidale vi sono la malattia veno-occlusiva epatica (VOD), possibile complicanza del paziente oncologico sottoposto a chemioterapia e trapianto di midollo, e la sindrome di Budd-Chiari, condizione caratterizzata da ostruzione delle vene sovraepatiche o delle vene cava inferiore^{13,14}. La diagnosi è suggerita dall'ecografia con doppler e dall'angio-TAC e RMN.

B. Iperensione portale senza segni di epatopatia; l'ostruzione in questo caso può essere presente nel tratto extraepatico della vena porta. Tra le possibili cause vi sono:

- *Cavernoma della porta* in paziente con pregressa storia di cateterismo ombelicale alla nascita; la diagnosi è confermata dai dati anamnestici e dall'angio-TAC o RMN.
- *Condizioni trombofliche* quali il difetto di antitrombina III, il deficit di proteina C e proteina S o la presenza del fattore V di Leiden, che andranno quindi valutati assieme a uno studio angiografico e all'eventuale esecuzione di EDGS alla ricerca di varici esofagee.

C. Patologia linfo o mieloproliferativa suggerita dall'eventuale concomitanza di: citopenia, reticolociti bassi, leucocitosi con blasti linfoidi o mieloidi nello striscio periferico, innalzamento dei valori di LDH e uricemia. Le patologie da prendere in considerazione sono:

- *Leucemia acuta e cronica*. La splenomegalia è presente all'esordio nel 60% delle leucemie linfatiche acute, nel 40% delle leucemie mieloidi acute e nel 70%

delle leucemie mieloidi croniche; in quest'ultima patologia (molto rara in pediatria) la milza è spesso enorme e si associa a iperleucocitosi nel sangue periferico¹⁵⁻¹⁷. L'aspirato midollare con valutazione morfologica, immunofenotipica e citogenetica confermerà la diagnosi.

- *Linfomi*. Nell'ambito dei linfomi non-Hodgkin un coinvolgimento splenico è più frequente nei linfomi linfoblastici a cellule T (25% dei totali)¹⁸. Nei linfomi di Hodgkin la milza è interessata nel 25% dei casi rivestendo, in caso di coinvolgimento, un fattore prognostico negativo; importante sottolineare come la PET-TAC dimostri un'accuratezza superiore alla TAC tradizionale nella dimostrazione di un coinvolgimento splenico nell'Hodgkin¹⁹. La diagnosi nei linfomi si basa sulla biopsia del linfonodo o del tessuto infiltrato all'esordio.

- *Istiocitosi*. Il coinvolgimento splenico è la regola e fa parte dei criteri diagnostici essenziali nelle istiocitosi eritrofagocitiche dove peraltro sono la febbre e la citopenia i sintomi guida; l'elevazione dei trigliceridi e della ferritina, associati al calo del fibrinogeno e al riscontro di emofagocitosi nel midollo osseo, nei linfonodi o nella milza, confermeranno la diagnosi²⁰. Più rara (10%) e tipica della forma disseminata multisistemica è la splenomegalia nell'istiocitosi a cellule di Langerhans, dove peraltro costituisce fattore di rischio di severità di malattia. La diagnosi è anche qui biptica²¹.

- *Mononucleosi infettiva*. Raramente, ma non eccezionalmente, la mononucleosi può dar luogo a una splenomegalia molto cospicua, che può prevalere sugli altri segni di malattia, e permanere isolatamente, per alcune settimane, dopo la guarigione clinica.

D. Condizione acuta o cronica di emolisi, caratterizzata da anemia normocitica con aumento della bilirubina indiretta e dei reticolociti. Le patologie più comuni sono:

- *Anemia emolitica autoimmune* a esordio acuto, spesso severo, in cui la splenomegalia è associata a ittero, pallore, urine scure, e confermata dalla positività del test di Coombs.

- Tra i difetti di membrana del globulo rosso la causa più comune è la *sferocitosi*, patologia ereditata in modo autosomico dominante nel 75% dei casi (il 25% dei casi sono sporadici o raramente recessivi), caratterizzata dalla presenza di microsferociti allo striscio periferico e dalle resistenze globulari osmotiche ridotte. La splenectomia, quasi sempre risolutiva, è riservata in età pediatrica ai casi severi (Hb 6-8), ed è da effettuarsi dopo i 6 anni²².

- *Anemia falciforme*: rappresenta una possibile causa di splenomegalia. Nel tempo può anche verificarsi, in conseguenza degli infarti splenici, una progressiva scomparsa della splenomegalia e della funzione splenica con evoluzione in fibrosi²³. La diagnosi si basa sul riscontro di emazie falcemiche nello striscio e sull'elettroforesi dell'emoglobina.

E. Ematopoiesi extramidollare: la milza, ingrandita, vicaria l'alterata funzione del midollo osseo a produrre elementi figurati del sangue; sono condizioni diverse, tutte caratterizzate da anemia e alterazioni della morfologia delle emazie:

- *Beta-talassemia* nelle sue forme maior, intermedia, e nella talasso-drepanocitosi in cui coesistono eritropoiesi inefficace ed emolisi cronica caratterizzate da anisopoichilocitosi con prevalente microcitosi; è tipico il pattern emoglobinico in elettroforesi.

- *Anemie diseritropoietiche congenite* (CDA), patologie rare caratterizzate da segni di eritropoiesi inefficace con reticolociti bassi e presenza, nell'aspirato midollare, di displasia eritroide variabile in funzione del tipo di CDA²⁴.

- *Mielofibrosi*: raro disordine mieloproliferativo cronico con quadro midollare caratterizzato da fibrosi e potenziale trasformazione leucemica²⁵.

F. Una infezione cronica o una patologia infiammatoria caratterizzate da indici di flogosi alterati e ipergammaglobulinemia in cui la splenomegalia può essere il sintomo predominante se non l'unico:

- *Infezione da HIV* nel lattante nato da madre sieropositiva in cui concomitano spesso epatomegalia e linfadenopatia

tia sistemica; la diagnosi richiede, nel bambino con età < 18 mesi la ricerca del DNA virale.

□ *Sifilide congenita*; 2/3 dei neonati sono asintomatici alla nascita e sviluppano in settimane o mesi, se non trattati, una sintomatologia a interessamento multi-organo (cute, osso, linfonodi, SNC), in cui compare sempre la splenomegalia. La diagnosi è sierologica con VDRL e TPHA.

□ *Leishmaniosi viscerale o kala-azar*: rappresenta la localizzazione viscerale dell'infezione da *Leishmania chagasi, donovani e infantum* (quest'ultima presente nel bacino del Mediterraneo) e interessa il 20% dei pazienti infettati per via cutanea. Il quadro clinico è caratterizzato da febbre, associata ad astenia e marcata splenomegalia. La diagnosi si avvale della sierologia specifica e della ricerca dei parassiti liberi all'interno dei macrofagi nel midollo osseo.

□ *Sarcoidosi*: sebbene il polmone rappresenti l'organo più comunemente coinvolto, un interessamento splenico è presente in circa il 10% dei pazienti²⁶; la diagnosi è suggerita dal quadro radiologico toracico, dall'aumento del calcio serico e urinario e dell'ACE e confermata dal riscontro biptico delle tipiche lesioni granulomatose.

G. Malattia d'accumulo suggerita dall'aumento delle fosfatasi acide, da alterazioni del lipidogramma e dalla presenza di istiociti di morfologia anomala nello striscio periferico; le patologie da considerare saranno:

□ *Malattia di Gaucher* nella sua forma di tipo 1, non neuropatica, in cui la splenomegalia è un segno obbligatorio associato a epatomegalia, alterazioni ossee ed ematologiche; la diagnosi è confermata dalla presenza delle cellule di Gaucher nel midollo osseo, associata a ridotta attività enzimatica della B-glucosidasi su leucociti o fibroblasti²⁷. Indicazioni utili potranno venire anche dallo studio radiologico di segmenti ossei che potranno mostrare dismorfie caratteristiche.

□ *Malattia di Niemann-Pick* prevalentemente di tipo B, in cui la splenomegalia è tipicamente il primo sintomo (coesiste in genere interessamento polmonare), ma anche di tipo A (esor-

dio più precoce e ritardo psicomotorio); la conferma diagnostica viene dalla presenza delle tipiche cellule schiumose nel midollo osseo e dalla ridotta attività della sferingomielina su leucociti o fibroblasti.

□ *Malattia di Tangier*, rara, caratterizzata da accumulo di colesterolo nel SRE con frequente e precoce epatosplenomegalia e interessamento tipico e patognomonico delle tonsille che assumono colorazione arancione; il lipidogramma dimostra un basso livello di colesterolo HDL e un bassissimo livello di apolipoproteineA-I²⁹.

H. Massa occupante spazio può essere:

□ *Lesioni cistiche*, classificate in cisti vere congenite di tipo epidermoide, cisti da Echinococco e pseudocisti secondarie a traumi o infarti splenici. Morfologicamente le cisti vere sono caratterizzate dalla presenza di un rivestimento epiteliale. La diagnosi differenziale con imaging è difficile e richiede, dove indicato per dimensioni o complicanze, un approccio chirurgico con valutazione istologica³⁰.

□ *Tumori benigni*, di cui il più comune è l'emangioma, generalmente diagnosticato casualmente ma che può essere responsabile di aumento di dimensioni della milza; può apparire ecograficamente solido, cistico o a componente mista, e viene ben definito morfologicamente con TC/RMN con mezzo di contrasto. Il linfangioma può essere anch'esso un reperto casuale o determinare una splenomegalia e si presenta in ecografia come lesione cistica sottocapsulare con sepimentazioni all'interno e presenza di piccoli noduli calcifici sulla parete; non prende contrasto in TC o RMN³¹. L'amartoma è una neoformazione benigna, costituita da tessuto splenico che spesso in età pediatrica si presenta con sintomi sistemici associati e che ecograficamente ha l'aspetto di massa solida con ipervascolarizzazione all'ecodoppler, TC/ RMN³². Anche qui la diagnosi si avvale dell'imaging e dell'approccio chirurgico con valutazione istologica.

□ *Tumori a comportamento biologico incerto o tumori maligni*. Tra i primi vi

sono due neoplasie a comportamento biologico incerto quali l'emangiopericitoma, l'emangioendotelioma, mentre tra i tumori maligni primitivi della milza, sebbene molto raro, vi è l'angiosarcoma. Per tutte queste patologie l'approccio diagnostico passa attraverso la chirurgia (splenectomia totale o parziale).

Qualora gli esami di primo livello fossero tutti normali, lo stato generale del paziente buono e la splenomegalia modesta, l'attesa appare ragionevole. In caso di esami inconcludenti con milza "grande", dovremmo considerare, caso per caso, un approfondimento diagnostico più o meno invasivo che ri-consideri tutte le patologie discusse nel testo.

Indirizzo per corrispondenza:

Marco Rabusin

e-mail: rabusin@burlo.trieste.it

MESSAGGI CHIAVE

□ La splenomegalia come causa isolata o principale di visita o di ricovero è una condizione rara (4% delle visite e 0,4% dei ricoveri in un servizio emato-oncologico).

□ Può essere dovuta ad aumento delle funzioni del tessuto autoctono (emocateresi, risposta immune a infezioni specifiche o ad autoaggressione), a ostacolo circolatorio con dilatazione congestizia (cirrosi, trombosi della cava, trombosi delle sovraepatiche), a infiltrazione eterotopica (leucemia/linfoma, istiocitosi, eritropoiesi eterotopica), ad accumulo intracellulare di sostanze inutilizzate (malattie metaboliche). In un piccolo numero di casi la milza è sede di un processo estraneo occupante spazio (cisti, angioma, ematoma).

□ L'ecotomografia permette di definire meglio le dimensioni reali della milza e di discriminare in prima battuta le forme congestizie e quelle da massa.

□ Assieme alla ecotomografia, semplici esami di laboratorio (emocromo, morfologia delle emazie, reticolociti, enzimi epatici, test di flogosi, LDH, fosfatasi acida, protidogramma e lipidogramma) orientano fortemente la diagnosi di natura.

Bibliografia

1. Cairo J. Structure and functional organization of spleen. In: Williams Hematology, VII edition 2006; chapter 55, pp 773-6.
2. O'Reilly RA. Splenomegaly in 2505 patients at a large university medical center from 1963 to 1995: 449 patients. West J Med 1998;169:88-97.
3. Schloesser LL. The diagnostic significance of splenomegaly. Am J Med Sci 1963;245:84-90.
4. O'Reilly RA. Splenomegaly in 2505 patients at a large university medical center from 1913 to 1962: 2056 patients. West J Med 1998;169:78-87.
5. Nemcek AA Jr, Miller FH, Fitzgerald SW. Acute torsion of a wandering spleen: diagnosis by CT and duplex Doppler and color flow sonography. AJR Am J Roentgenol 1991;157(2):307-9.
6. Rosenberg HK, Markowitz R, Kolberg H, Park C, Hubbard A, Bellah RD. Normal splenic size in infants and children: sonographic measurements. AJR Am J Roentgenol 1991;157:119-21.
7. Donnelly LF, Foss JN, Frush DP, Bisset GS. Heterogenous splenic enhancement patterns of spiral CT images in children: minimizing misinterpretation. Radiology 1999;210:493-7.
8. Ito K, Mitchell DG, Honjo K, et al. MR imaging of acquired abnormality of the spleen. AJR Am J Roentgenol 1997;168:697-702.
9. Markisz JA, Treves ST, Davis RT. Normal hepatic and splenic size in children: scintigraphic determination. Pediatr Radiol 1987;17(4):273-6.
10. Caraway NP, Fanning CV. Use of fine-needle aspiration biopsy in the evaluation of splenic lesion in a cancer center. Diagn Cytopathol 1997;16(4):312-6.
11. Zeppa P, Picardi M, Marino G, et al. Fine-needle aspiration biopsy and flow cytometry immunophenotyping of lymphoid and myeloproliferative disorders of spleen. Cancer 2003;99(2):118-27.
12. Kelly D. Complications and management of chronic liver disease. In Disease of the liver and biliary system in children. Blackwell Science 1999;11:189-210.
13. Lassau N, Auperin A, Leclere J, Bennaceur A, Valteau-Couanet D, Hartmann O. Prognostic value of doppler-ultrasonography in hepatic veno-occlusive disease. Transplantation 2002;74(1):60-6.
14. Singh V, Sinha SK, Nain CK, et al. Budd-Chiari syndrome: our experience of 71 patients. J Gastroenterol Hepatol 2000;15(5):550-4.
15. Margolin J. Clinical presentation of Acute Lymphoblastic Leukemia. In: Pizzo, Principles and Practice of Pediatric Oncology, 4th edition 2002; chapter 19, pp 488-527.
16. Barnard DR, Lange B, Alonzo TA, Buckley J, Kobrinsky JN. Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome in children treated for cancer: comparison with primary presentation. Blood 2002;100(2):427-34.
17. Millot F, Traore P, Guillhot J, Nelken B, Leblanc T. Clinical and biological features at diagnosis in 40 children with chronic myeloid leukemia. Pediatrics 2005;116(1):140-3.
18. Magrath I. Malignant NH lymphomas in children, clinical presentation. In: Pizzo, Principles and Practice of Pediatric Oncology, 4th edition 2002; chapter 24, pp 660-99.
19. Arya LS, Dinand V, Bakshsi S, Thavaraj V, Singh R, Dawar R. Significance of splenomegaly in childhood Hodgkin disease. J Pediatr Hematol Oncol 2004;26(12):807-12.
20. Henter J, Elinder G, Ost A. Diagnostic guidelines for HLH. Seminar Oncol 1991;18:29-33.
21. Arico M, Egeler RM. Clinical aspect of Langerhans cell histiocytosis. Hematol Oncol Clin North Am 1998;12(2):247-58.
22. Bolton-Maggs PH. Hereditary spherocytosis; new guidelines. Arch Dis Child 2004;89(9):809-12.
23. Bunn HF. Pathogenesis and treatment of sickle cell disease. N Engl J Med 1997;337(11):762-9.
24. Heimpel H, Anselstetter V, Chrobak L, et al. Congenital dyserythropoietic anemia type II: epidemiology, clinical appearance, and prognosis based on long-term observation. Blood 2003;102(13):4576-81.
25. Cervantes F. Modern management of myelofibrosis. BJH 2004;128:583-92.
26. Salazar A, Mana J, Corbella X, Albareda JM, Pujol R. Splenomegaly in sarcoidosis. Sarcoidosis 1995;12(2):131-4.
27. Kaplan P, Anderson HC, Kacena KA, Yee JD. The clinical and demographic characteristics of nonneuropathic Gaucher disease in 887 children at diagnosis. Arch Pediatr Adolesc Med 2006;160(6):603-8.
28. Wasserstein MP, Desnick RJ, Schuchman EH, et al. The natural history of type B Niemann-Pick disease: results from a 10 year longitudinal study. Pediatrics 2004;114(6):672-7.
29. Lachaux A, Sassolas A, Bouvier R, et al. Early manifestation of Tangier disease. Arch Pediatr 1995;2(5):447-51.
30. Musy PA, Roche B, Belli D, Bugmann P, Nussle D, le Coultre C. Splenic cyst in pediatric patients: a report of 8 cases and review of the literature. Eur J Pediatr Surg 1992;2(3):137-40.
31. Abbott R, Levy A, Aguilera NS, Gorospe L, Thompson WM. From the archives of the AFIP: primary vascular neoplasms of the spleen: radiologic-pathologic correlation. Radiographics 2004;24(4):1137-63.
32. Hayes TC, Britton HA, Mewborne EB, Troyer DA, Saldivar VA, Ratner IA. Symptomatic splenic hamartoma: case report and literature review. Pediatrics 1998;101(5):E10.

PHYSIOMER®

Il lavaggio nasale dinamico

**Neonati e bambini
sino a 2 anni**

Getto Nebulizzato



**Adulti e bambini
oltre i 2 anni**

Getto Normale



Per l'igiene quotidiana del naso, nelle riniti, riniti allergiche, rinosinusiti, rinofaringiti.

www.automedicazione.it



Physiomer, soluzione isotonica e sterile di acqua di mare, non contiene gas propellenti né conservanti

sanofi aventis

È un dispositivo medico CE. Leggere attentamente le istruzioni d'uso.