

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI NAPOLI FEDERICO II



FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA

DOTTORATO DI RICERCA IN IMAGING MOLECOLARE

DIPARTIMENTO DI SCIENZE BIOMEDICHE AVANZATE

DIRETTORE: Prof. Claudio Buccelli

**XXV CICLO
TESI DI DOTTORATO**

**Ruolo degli Aspetti Morfologici e Metabolici nella
Diagnosi Differenziale tra Patologie Benigne e Maligne
della Milza**

RELATORE
Ch.mo Prof.
Marco Salvatore

DOTTORANDA
Dott.ssa
Sabrina Segreto

ANNO ACCADEMICO 2012-2013

INDICE

Introduzione	pag. 1
1. Patologia Splenica	pag. 3
1.1 Tumori benigni e lesioni simil-tumorali	pag. 5
1.2 Tumori maligni	pag. 15
1.3 Infezioni	pag. 23
1.4 Traumi	pag. 25
1.5 Infarto	pag. 27
1.6 Altre affezioni spleniche	pag. 29
2. Materiali e metodi	pag. 34
2.1 Popolazione	pag. 34
2.2 Tecniche di Imaging	pag. 35
2.2.1 TC	pag. 35
2.2.2 PET/TC	pag. 36
2.3 Interpretazione delle immagini	pag. 37
2.4 Analisi statistiche	pag. 40

INTRODUZIONE

Possiamo definire la milza come un organo “trascurato”; questo probabilmente perché, nonostante svolga funzioni immunologiche ed ematologiche di estrema importanza, alcune delle quali ancora non completamente comprese, essa non è necessaria per la sopravvivenza. A confronto con altri organi intra-addominali, come il fegato ed il pancreas, c'è una significativa carenza di lavori scientifici concernenti la milza e ciò ancor più è vero se si considera la letteratura radiologica, in cui poco è stato pubblicato in merito alla diagnosi e caratterizzazione di condizioni patologiche spleniche [1].

Tuttavia, il sempre maggior uso di esami di diagnostica per immagini nonché i miglioramenti tecnici di questi mettono il radiologo alla prova sulla sua capacità di saper identificare e differenziare le affezioni spleniche.

Alterazioni morfologiche e metaboliche della milza possono essere riscontrate come un risultato incidentale o inaspettato in studi di imaging effettuati per cause non correlate o in pazienti senza una specifica diagnosi clinica. In questi casi, la questione realmente importante è definire se le anomalie spleniche sono dovute a processi benigni o maligni.

Sia la Tomografia Computerizzata (TC) che la Tomografia ad Emissione di Positroni con coregistrazione TC (PET/TC) hanno un ruolo rilevante nella diagnosi e caratterizzazione di numerose affezioni addominali. Tuttavia, per ciò che concerne la patologia splenica, sebbene un certo numero di studi abbia valutato il ruolo di entrambe le metodiche [1-15], nessuna chiara conclusione è stata ottenuta finora. Le principali motivazioni sono dovute ai criteri di selezione dei pazienti o della patologia, alla mancanza di accertate diagnosi istologiche, all'uso della risposta alla terapia come standard di riferimento ed all'utilizzo di apparecchiature di vecchia generazione [1-15].

Pertanto, noi abbiamo valutato il ruolo di dispositivi tomografici TC e PET/TC di nuova generazione nella diagnosi differenziale delle patologie spleniche benigne e maligne, usando l'esame cito/istologico come standard di riferimento.

Nello specifico, lo scopo del nostro studio è stato di:

- 1) definire gli aspetti della TC e PET/TC capaci di differenziare le patologie spleniche benigne dalle maligne;
- 2) valutare se la PET/TC aggiunge informazioni addizionali ai risultati della TC.

1. PATOLOGIA SPLENICA

Prima di esaminare in dettaglio gli aspetti del nostro studio, ho ritenuto opportuno fare una breve descrizione sulle caratteristiche di presentazione clinica ed all'imaging delle principali affezioni spleniche, con il fine di poter meglio comprendere l'intento del nostro lavoro.

Escludendo dalla dissertazione le varianti anatomiche e le anomalie congenite (lobulazioni spleniche, milza migrante, polisplenia, asplenia, milze accessorie, etc.), le condizioni patologiche che coinvolgono la milza possono essere classificate nelle seguenti categorie: traumi (ematomi subcapsulari, intraparenchimali o perisplenici, lacerazioni, rotture e lesioni vascolari quali infarti, pseudoaneurismi, fistole artero-venose), infezioni (come ascessi piogeni, candidiasi, istoplasmosi), disordini vascolari (infarti, aneurismi dell'arteria splenica, malformazioni artero-venose, alterazioni del circolo portale), disordini ematologici (come anemia falciforme, talassemia, sferocitosi), tumori benigni e condizioni simil-tumorali (come cisti, emangiomi, emangiomatosi splenica diffusa, amartomi, angiomi delle cellule litorali, angiomiolipomi, linfangiomi, pseudotumori infiammatori, ematopoiesi extramidollare), tumori maligni (come linfomi, sarcomi e metastasi), nonché altre

tipologie di affezioni che possono colpire la milza diffusamente o focalmente (come malattia di Gaucher, amiloidosi, emocromatosi, peliosi, sarcoidosi, lupus eritematoso sistemico).

L'ecografia (US) e la TC sono le tecniche di imaging più comunemente utilizzate per la valutazione delle affezioni concernenti la milza; la Risonanza Magnetica (RM) talora può essere considerata come una metodica "problem solving", seppure, avendo una sensibilità pressochè sovrapponibile o solo lievemente superiore alla TC, essendo la qualità delle immagini spesso inficiata dagli artefatti da movimento e presentando un alto costo e lunghi tempi d'esame, bisogna dire che tale metodica non è ancora ampiamente adoperata nello studio della patologia splenica. La PET/TC con somministrazione di ^{18}F -FDG (^{18}F -fluorodesossiglucosio), invece, è sempre più frequentemente impiegata nella stadiazione e nella valutazione della risposta al trattamento dei linfomi ed è considerata più accurata della TC o RM nel determinare il coinvolgimento splenico in tali patologie [16, 17].

1.1. TUMORI BENIGNI E LESIONI SIMIL-TUMORALI

CISTI

Le cisti spleniche non neoplastiche possono essere distinte in cisti vere (20%) e cisti false (80%), in base alla presenza o meno di una parete epiteliale. Le cisti vere a loro volta possono essere classificate in parassitarie (più spesso da *Echinococcus granulosus*) e congenite (costituenti solo il 2,5% di tutte le cisti) [1].

CISTI DA ECCHINOCOCCO

La milza è interessata in meno del 2-3% dei casi di ecchinococcosi; in più del 70% dei pazienti con interessamento splenico sono coinvolti altri organi, primo tra tutti il fegato, risultando la patologia splenica più spesso esser secondaria a diffusione ematogena del parassita o a rottura di una cisti epatica con diffusione endoaddominale dello stesso [18].

I pazienti generalmente sono asintomatici o possono presentare sintomi aspecifici correlati alle dimensioni o complicanze della cisti (dolore addominale, febbre). In caso di malattia idatidea epatica o polmonare nota, una lesione cistica di nuova diagnosi alla milza deve esser interpretata come coinvolgimento splenico,

specie in pazienti provenienti da regioni endemiche (come Europa centrale, Turchia, nord degli USA e Giappone, Cina centrale ed occidentale) [18].

Alla TC le cisti da echinococco appaiono come lesioni ben circoscritte, a contenuto fluido con valori di attenuazione simili a quelli dell'acqua e non si impregnano dopo somministrazione di mdc iodato idrosolubile ev. Talora la densità è più alta per la presenza di detriti, sabbia e/o infiammazione [1]. Possono presentare calcificazioni di parete indicando la morte del parassita; frequentemente vengono evidenziate anche cisti multiple separate, mentre meno comunemente vengono identificate cisti figlie e membrane collassate [18]. All'ecografia le lesioni appaiono anecogene, con duplicazione della parete (pericistio ed endocistio), in rari casi si rilevano cisti figlie e talora si possono identificare calcificazioni, membrane intracistiche e sabbia idatidea. Alla RM le cisti appaiono ipointense rispetto al parenchima epatico sulle immagini T1 pesate (con le cisti figlie a segnale più basso della principale) ed iperintense (spesso disomogeneamente) in quelle T2 pesate, senza assunzione di mdc paramagnetico.

Il trattamento consiste nella rimozione chirurgica, mentre l'aspirazione percutanea dovrebbe essere evitata per il rischio di reazioni allergiche alle componenti delle cisti e per il rischio di disseminazione dell'infezione.

CISTI CONGENITE

Le cisti epiteliali (dette anche epidermoidi, mesoteliali, primitive o vere), sono di natura congenita, molto meno frequenti a livello mondiale delle cisti da

ecchinococco, costituendo circa il 2,5% delle lesioni cistiche spleniche; sono usualmente determinate in maniera incidentale nei bambini e nei giovani adulti [19].

Sebbene risultino in genere stabili nelle dimensioni ed asintomatiche, talora cisti di grosse dimensioni possono causare sintomi dovuti ad effetto massa.

Alla TC esse appaiono come uni o multiloculari, con pareti sottili e ben definite, a contenuto omogeneo con valori di attenuazione simili all'acqua (0-10 UH). Possono non di rado presentare trabecole o sepimentazioni periferiche a partenza dalla parete e, nel 14% dei casi, calcificazioni parietali [18]. Le cisti congenite non presentano impregnazione dopo mdc ev e l'aspetto anche all'ecografia ed alla RM è quello tipico delle cisti (lesioni anecogene con rinforzo di parete posteriore, ipointense in T1 e ad alto segnale in T2, senza impregnazione dopo somministrazione di mdc).

PSEUDOCISTI

Costituiscono circa l'80% delle lesioni cistiche spleniche e sono anche riferite come cisti false o secondarie. Esse spesso originano come conseguenza di un trauma, infezione o infarto e sono considerate come lo stadio finale di un'ematoma intraparenchimale. In genere asintomatiche o con sintomi aspecifici, queste lesioni alla TC possono apparire come formazioni uni o multiloculari, a densità fluida o lievemente superiore a quella dell'acqua, a pareti ben definite, che non assumono mdc. Usualmente sono localizzate in prossimità della capsula splenica; più spesso rispetto alle cisti congenite (50% vs 14%) presentano calcificazioni parietali, mentre

le trabecolature o le sepimentazioni periferiche parietali sono più comuni nelle cisti congenite (86% vs 17%) [20]. Gli aspetti ecografici e di risonanza sono sovrapponibili a quelli per le cisti congenite.

Le lesioni cistiche false, a differenza di quelle vere (parassitiche e congenite) per definizione sono sprovviste di epitelio e le loro pareti sono costituite da tessuto fibroso; ciò non garantisce che con le tecniche di imaging si possa differenziare le cisti vere dalle false. Comunque, nella pratica clinica questa distinzione è usualmente non rilevante, poiché tutte le cisti senza componenti solide contestuali, ispessimenti di parete o impregnazione di mdc possono esser considerate benigne, differenziandole da tumori cistici (linfangiomi, emangiomi, metastasi cistiche o necrotiche). Anche gli ascessi splenici possono apparire simil-cistici, ma l'impregnazione di parete e talora la presenza di nuclei aerei contestuali, associati ad uno specifico quadro clinico, ci possono aiutare nella diagnosi differenziale.

Bisogna, tuttavia, ricordare che le cisti possono andare incontro a complicazioni, come infezioni, rottura, emorragia, presentando così sintomi clinici (febbre, dolore), nonché aspetto non caratteristico all'imaging.

La scelta di trattamento delle cisti spleniche è dipendente dalle dimensioni e dalla presenza/assenza di sintomatologia. In linea di massima si provvede ad un intervento chirurgico per cisti sintomatiche o più grandi di 5 cm, tuttavia cercando di effettuare un intervento mini-invasivo "spleen-preserving" [21], mentre ci si avvale della splenectomia in caso di cisti sintomatiche particolarmente grandi. Cisti più

piccole, asintomatiche, sono davvero un risultato incidentale, senza nessun significato clinico.

EMANGIOMA

E' il tumore benigno più comune della milza e la gran parte di questi è riscontrato incidentalmente in uno studio di imaging [9]. La prevalenza nei risultati autoptici va dallo 0,3% al 4%; questa ampia variabilità è dovuta alla mancanza di taluni osservatori nel differenziare tra varie lesioni vascolari benigne [1]. Raramente possono essere multipli o diffusi, come nell'emangiomatosi in cui l'intera milza è sostituita da angiomi, o essere associati con sindromi angiomatiche generalizzate (es. Klippel-Trenauney-Weber). Gli angiomi, di origine congenita, consistono di canali vascolari con sangue a lento flusso, distinguendosi in capillari e cavernosi (questi ultimi più frequenti). Le dimensioni variano da pochi millimetri fino a circa 15 cm. In genere sono asintomatici, seppure talora i pazienti possono presentare dolore al quadrante addominale superiore sinistro, disturbi gastro-intestinali o anche anemia, trombocitopenia e coagulopatia se di grosse dimensioni [1]. Di regola si accrescono lentamente e la rottura è la complicanza più frequente, verificandosi in circa il 25% dei pazienti [18].

All'ecografia le lesioni appaiono come iperecogene, a margini netti, potendo tuttavia, se di grosse dimensioni, risultare più complicate e disomogenee, con aree ipo/anecogene e calcificazioni contestuali. Alla TC basale le lesioni appaiono come masse ipodense ben definite, talora con aree cistiche o calcificazioni; alla RM sono

tipicamente isointensi nelle immagini T1-pesate ed iperintensi in quelle T2-pesate. Dopo la somministrazione ev di mdc iodato o paramagnetico il comportamento dell'angioma è analogo in TC ed RM e quello di più frequente riscontro consiste in impregnazione periferica in fase arteriosa, con progressivo riempimento centripeto e persistente ritenzione di mdc nelle fasi ritardate [22]. Comunque, a differenza dell'angioma epatico cavernoso, il riempimento globulare periferico di mdc non è comunemente visto nella milza, apparendo la rima di enhancement periferica in fase arteriosa più continua [9].

Altri patterns di enhancement che pure posso essere riscontrati sono immediata ed omogenea impregnazione con enhancement persistente, enhancement disomogeneo per la presenza di aree cistiche/necrotiche ed impregnazione di mdc periferica con persistente mancato enhancement della porzione centrale nelle immagini tardive.

Il trattamento degli emangiomi sintomatici più spesso consiste nella splenectomia.

LINFANGIOMA

E' una neoplasia benigna rara, a lenta crescita, in genere riscontrata nei bambini. Similmente all'emangioma, può essere isolato o può esser parte di una rara sindrome linfangiomatosa coinvolgente multipli organi. Grossi linfangiomi possono identificarsi come masse addominali nei bambini, ma negli adulti sono più spesso notati come un risultato incidentale all'imaging [23].

I linfangiomi splenici sono classificati come capillari, cavernosi o cistici a seconda delle dimensioni dei vasi linfatici anomali [24]. Quelli cistici sono di più comune riscontro e sono usualmente visti come cisti multiloculate di varia dimensione, con prevalente localizzazione sottocapsulare. Essi sono ana/ipoecogeni all'ecografia, ipodensi alla TC, con valori di attenuazione compresi tra 15 e 35 UH, scarso o nessuno enhancement dei setti ed occasionalmente con calcificazioni periferiche [1]. Alla RM presentano un'intensità di segnale in genere sovrapponibile a quella dei fluidi semplici, ma alcune cisti possono presentare alta intensità di segnale in T1 dovuta al contenuto proteinaceo o emorragico [25].

La splenectomia può essere necessaria per le lesioni sintomatiche e di grosse dimensioni; l'approccio è quello conservativo per lesioni piccole e solitarie.

ANGIOMA DELLE CELLULE LITORALI

E' una rara neoplasia vascolare, tipica della milza, in quanto origina dalle cellule di rivestimento dei seni vascolari (litorali) della polpa rossa e pertanto mostra caratteristiche sia endoteliali che macrofagiche. I pazienti possono essere asintomatici o presentarsi con splenomegalia ed ipersplenismo. Anche se la gran parte degli angiomi a cellule litorali sono benigni, sono stati riscontrati casi di trasformazione maligna [26], nonché di associazione con patologie neoplastiche maligne, come il carcinoma colon rettale, epatocellulare, polmonare, pancreatico o linfomi e meningiomi [27]. Alla TC si presenta in genere come lesioni multiple, di varie dimensioni, che appaiono isodense al parenchima in fase basale, ipodense in fase

precoce assumendo lentamente contrasto e potendo così apparire isodense al parenchima in fase tardiva, con persistente enhancement, data la loro struttura istologica di multipli canali vascolari. Alla RM può mostrare bassa intensità di segnale su tutte le sequenze similmente ai noduli siderotici, dato l'accumulo di emosiderina all'interno delle cellule litorali neoplastiche. La diagnosi di angioma a cellule litorali dovrebbe essere sospettata quando multipli noduli ipodensi sono visti in un paziente con splenomegalia ed ipersplenismo [28].

AMARTOMA

E' una malformazione congenita rara, simil-neoplastica, costituita da una mescolanza di elementi splenici normali in genere con prevalenza della polpa rossa; come la maggior parte delle altre lesioni spleniche benigne, viene di solito scoperto incidentalmente, o talora in seguito ad una sintomatologia da formazione occupante spazio (può misurare da 1 a 15 cm) o, ancora più raramente, associato con anemia e trombocitopenia, specialmente in pazienti giovani, probabilmente per il sequestro di cellule ematopoietiche. Può essere associato a sclerosi tuberosa [1].

All'ecografia appare come una lesione solida a margini netti iso o lievemente iperecogena rispetto al parenchima splenico; alla TC basale è solitamente isodenso al parenchima ed isointenso nelle sequenze RM pesate in T1 ed eterogeneamente iperintenso in T2. Dopo somministrazione di mdc, sia in TC che in RM, presenta un lento riempimento con enhancement prolungato, simile a quello degli angiomi, dovuto al sangue stagnante all'interno dei sinusoidi della polpa rossa, che può essere

utile per la diagnosi differenziale con i linfomi. In genere in fase precoce l'enhancement è diffuso, lento e disomogeneo, mentre in fase tardiva appare più uniforme e persistente, spesso maggiore rispetto a quello della milza adiacente [29]. Talora le lesioni, però, possono apparire isodense/isointense al parenchima dopo iniezione di mdc o presentare aree necrotico/cistiche.

Il trattamento con splenectomia completa o parziale è previsto nei pazienti sintomatici o in caso di rottura.

PSEUDOTUMORE INFIAMMATORIO

E' una rara lesione benigna, ad eziologia incerta, sebbene sia stata avanzata l'ipotesi di un'origine infettiva o autoimmune. La formazione è costituita da un infiltrato di cellule infiammatorie polimorfe con una variabile quantità di reazione granulomatosa, fibrosi e necrosi. In genere è asintomatica, ma può anche presentarsi con sintomi da effetto massa, considerando tra l'altro che, anche se benigna, tende ad aumentare di dimensioni. Alla TC in genere lo pseudotumor infiammatorio è visto come una massa ben circoscritta, con possibili aree di calcificazione, che può presentare enhancement omogeneo o disomogeneo e talora con un pattern di impregnazione ritardato [22]. Alla RM, come alla TC, né le caratteristiche basali né quelle post-contrastografiche sono specifiche, ciò data l'eterogeneità istologica di tali lesioni.

EMATOPOIESI EXTRAMIDOLLARE

Può essere associata a patologie ematologiche di una certa rilevanza come mielofibrosi, leucemia cronica, mieloma multiplo, o altre condizioni sistemiche che determinano anemia cronica, talora anche di grado lieve. Essa generalmente coinvolge fegato, milza e le regioni para-spinali del torace. Anche se il reperto più frequente a carico della milza è la comparsa di splenomegalia, l'ematopoiesi extramidollare può determinare la formazione di lesioni focali simil-tumorali che alla TC post mdc appariranno come aree ipodense rispetto al parenchima circostante [30]; alla RM le lesioni attive in genere risultano iperintense in T2, presentano segnale intermedio in T1 e minimo enhancement post mdc.

ALTRI TUMORI SPLENICI BENIGNI

Gli altri tumori benigni della milza sono molto rari e comprendono il fibroma, il lipoma e l'angiomiolipoma; essendo questi ultimi due a contenuto adiposo, possono facilmente esser caratterizzati alla TC e RM.

1.2. TUMORI SPLENICI MALIGNI

LINFOMA

Il linfoma splenico primario è raro e rappresenta meno dell'1% di tutti i linfomi; in genere si tratta di Linfoma non Hodgkin (LNH) diffuso a grandi cellule B [15]. La sintomatologia d'esordio più comune è il dolore o fastidio a livello del quadrante superiore sinistro dell'addome; di frequente riscontro sono anche sintomi sistemici quali perdita di peso, malessere generale e febbre. All'imaging in genere si presenta come una lesione solitaria di grosse dimensioni (>5 cm) o come masse multiple di varia grandezza (> 1 cm); le lesioni sono ipovascolari e meno contrastate rispetto al parenchima circostante (ipoecoiche/ipodense/ipointense). Può anche esser riportata splenomegalia ed il linfoma può essere confinato all'interno della capsula o talora espandersi localmente infiltrando strutture adiacenti [1].

Il linfoma splenico è definito primario quando coinvolge la milza, con o senza linfadenopatie all'ilo splenico; mentre è definito secondario quando coinvolge la milza ed altre stazioni linfonodali oltre che quelle all'ilo splenico [31].

L'interessamento secondario linfomatoso della milza è nettamente più frequente rispetto al primitivo ed i linfomi rappresentano il più comune tipo di tumore

maligno afferente l'organo [1, 18]. Il coinvolgimento splenico è trovato alla prima diagnosi di linfoma nel 30-40% dei pazienti con malattia di Hodgkin e nel 10-40% dei pazienti con linfoma non Hodgkin [2]. Il coinvolgimento splenico nella malattia di Hodgkin può aumentare lo stadio di malattia e quindi modificare il piano terapeutico, mentre l'infiltrazione splenica nel LNH può non sempre variare la stadiazione in quanto la maggioranza si presenta come malattia disseminata [32].

Il coinvolgimento linfomatoso splenico è raramente un risultato incidentale; i pazienti possono presentarsi con sintomatologia sistemica (perdita di peso, malessere, febbre) e/o con dolore al quadrante addominale superiore sinistro causato dalla splenomegalia [1].

La localizzazione splenica nel linfoma può assumere diverse forme:

(1) ingrandimento omogeneo senza lesioni focali, (2) infiltrazione diffusa con noduli miliari (<5 mm di diametro), (3) lesioni nodulari multifocali (1-10 cm di diametro), (4) grossa massa solitaria [1, 15, 18, 22].

La splenomegalia da sola non può essere usata per determinare il coinvolgimento splenico da linfoma, poiché il 30% delle milze con dimensioni normali possono essere coinvolte dalla neoplasia ed, inversamente, la splenomegalia può presentarsi senza associato coinvolgimento tumorale [15], come ad esempio nel corso di infezioni acute e croniche, malattie granulomatose, malattie emolitiche, collagenopatie, amiloidosi, ipertensione portale etc. Tuttavia in un paziente con linfoma la probabilità di coinvolgimento splenico linfomatoso aumenta con

l'aumentare delle dimensioni dell'organo. Il criterio più comunemente usato per valutare la splenomegalia, sia in TC che US, è la misurazione del diametro longitudinale, risultando patologico se > 13 cm [33]; esistono però altre modalità di misurazione dell'organo ed in particolare un approccio sicuramente più accurato alla valutazione del volume splenico è l'indice splenico, che è il prodotto della lunghezza (diametro longitudinale) per la larghezza (diametro trasverso) e per lo spessore (diametro antero-posteriore) della milza come visualizzato sull'immagine TC. In un recente lavoro de Jong e collaboratori affermano che un indice splenico > 725 cm³ (corrispondente al prodotto di circa 13 cm di altezza x 11 cm di larghezza x 5 cm di spessore) è altamente sensibile e specifico per splenomegalia e coinvolgimento splenico in paziente con linfoma [2]. I metodi più accurati sono comunque costituiti dai programmi computerizzati che permettono di calcolare il volume della milza da una serie di immagini TC o RM.

Le lesioni linfomatose appaiono ipoecogene all'ecografia, ipodense alla TC post contrasto ed alla RM risultano più spesso pressochè isointense rispetto al parenchima splenico sia nelle immagini T1 che T2 pesate (talora però lievemente ipo o lievemente iper in T2) ed ipointense dopo somministrazione di mdc ev.

Le lesioni si solito sono omogenee, ma talora possono presentare aree di necrosi con risultante aspetto cistico irregolare.

Calcificazioni sono rare, sebbene possano osservarsi dopo il trattamento o nelle lesioni aggressive [1, 32-33].

L'infiltrazione diffusa si può manifestare con un normale aspetto splenico, splenomegalia o sub-centimetriche nodularità. Noduli splenici focali possono essere visti sia nella milza normale che ingrandita.

In linea di massima i linfomi di Hodgkin e quelli non Hodgkin a bassa malignità tendono all'infiltrazione micronodulare diffusa, mentre i linfomi non Hodgkin ad elevata malignità presentano noduli di maggiori dimensioni. Vari sottotipi di linfoma possono avere caratteristiche presentazioni all'imaging: - il linfoma diffuso a grandi cellule B comunemente si presenta con splenomegalia moderata o con grandi masse spleniche ipovascolari con linfadenopatia addominale; - il linfoma zonale marginale, come altri tipi di linfomi indolenti (inclusi il linfoma follicolare), usualmente si presenta con marcata splenomegalia e linfadenopatia nei pazienti anziani; - l'infiltrazione diffusa è il pattern di presentazione della malattia di Hodgkin, riflettendo il predominante coinvolgimento delle guaine linfoidi peri-arteriolari. [15].

La ^{18}F -FDG PET/TC è la tecnica di scelta per la stadiazione e follow-up della malattia di Hodgkin e dei LNH ad alto grado [17]. In termini di sensibilità, specificità ed accuratezza la ^{18}F -FDG PET/TC è superiore alla TC e PET utilizzate separatamente nella stadiazione e ristadiazione dei linfomi Hodgkin e non Hodgkin [15]. Anche nella valutazione del coinvolgimento splenico in caso di linfoma la PET/TC ha mostrato maggiore sensibilità rispetto all'uso separato delle due metodiche [2].

Attualmente la ^{18}F -FDG PET/TC è raccomandata per la stadiazione prima della terapia nonché per la valutazione della risposta al trattamento nei linfomi curabili potenzialmente avidi di FDG (es. linfoma diffuso a grandi cellule B e linfoma di Hodgkin), mentre non è considerata utile nei sottotipi indolenti, non curabili, con variabile avidità per l'FDG (es. linfoma follicolare e mantellare) [34].

I due patterns di infiltrazione linfomatosa splenica allo studio PET/TC con ^{18}F -FDG sono: - milza diffusamente captante l'FDG, con maggiore attività del fegato e del midollo osseo e spesso con normale aspetto TC; - focalità spleniche singole o multiple ipercaptanti l'FDG [2, 15]. Falsi positivi possono osservarsi in fase post-terapica, soprattutto in seguito all'uso di agenti stimolanti l'ematopoiesi, per questo la PET/TC è raccomandata 4-6 settimane dopo la chemioterapia o la chirurgia ed 8-12 dopo la radioterapia a fasci esterni o radio-immunoterapia [16].

I linfomi aggressivi, di alto grado rilevano significativamente maggiore avidità per l'FDG rispetto ai tipi indolenti; in particolare la PET/TC con ^{18}F -FDG risulta ottimale nel linfoma diffuso a grandi cellule B, di Burkitt, nel linfoma anaplastico e follicolare di grado 3 tra i LNH e nel tipo sclerosi nodulare nella malattia di Hodgkin [16].

LEUCEMIA (ACUTA DELL'ADULTO O CRONICA)

Possono riscontrarsi all'imaging linfadenopatia, splenomegalia e noduli splenici miliari (talora difficili da differenziare dai microascessi fungini con la sola diagnostica per immagini). La leucemia a cellule capellute è un raro tipo indolente di

linfoma nell'adulto, associata a splenomegalia nella gran parte dei casi, talora con concomitante epatomegalia e linfadenopatia, mentre raramente presenta lesioni spleniche focali [35].

MASTOCITOSI, MIELOFIBROSI, MIELOMA MULTIPLO

La prima è una rara malattia dell'adulto caratterizzata da infiltrazione mastocitaria di vari organi tra cui la milza, con conseguente splenomegalia non captante il ^{18}F -FDG [36].

La mielofibrosi è un disordine mieloproliferativo cronico dell'adulto, a scarsa prognosi. Le manifestazioni all'imaging includono osteosclerosi, epatosplenomegalia e raramente linfadenopatie. La splenomegalia è il risultato più consistente ed è qualche volta massiva. Alla ^{18}F -FDG PET/TC si ha significativo diffuso incremento della captazione dell'FDG nella milza e fegato ingranditi, nonché nel midollo osseo [37].

Il coinvolgimento splenico nei pazienti con mieloma multiplo è visto nel 31% dei pazienti con studio autoptico ed i risultati all'imaging sono non specifici includendo splenomegalia, con o senza multiple lesioni focali, con possibile captazione dell'FDG [38].

ANGIOSARCOMA

Sebbene raro, è il più comune tumore primario maligno non ematopoietico della milza [1, 9]. È un tumore altamente aggressivo con scarsa prognosi, spesso con

metastasi a distanza, soprattutto epatiche, già in fase di prima diagnosi. [1, 22]. Più frequentemente i pazienti sono sintomatici, presentando dolore addominale, massa palpabile all'ipocondrio sinistro, febbre, perdita di peso, coagulopatia ed anemia da consumo. La splenomegalia è frequente ed è alta l'incidenza di rottura splenica (25% pazienti) [1, 22]. Le lesioni, singole o multiple, vanno da 1 a 18 cm in diametro e sono generalmente disomogenee.

All'ecografia queste lesioni sono viste come masse complesse eterogenee coinvolgenti la milza. Alla TC dopo mdc ev queste appaiono come masse ipervascolarizzate ma a densità disomogenea per la frequente presenza di aree interne di emorragia, necrosi e quindi calcificazioni. L'aspetto alla RM riflette l'eterogeneità del tumore, con aree miste di alta e bassa intensità di segnale sulle immagini T1 e T2 ed enhancement eterogeneo nella porzione solida del tumore in fase post contrastografica [39].

ALTRI TUMORI MALIGNI PRIMITIVI SPLENICI

Sono molto rari ed includono fibrosarcomi, leiomiomasarcomi, il teratoma maligno, l'istiocitoma fibroso maligno ed il cistoadenocarcinoma mucinoso.

METASTASI

Dato lo specifico micro-environment immunologico dell'organo, le metastasi spleniche sono rare, riscontrate in casistiche autoptiche dallo 1,5% al 3% dei casi [40, 41] e si sviluppano per lo più per disseminazione ematogena. Sono più frequenti nei

pazienti con malattia diffusa (presenza di metastasi in tre o più organi) ed i tumori primitivi che più spesso le determinano sono quelli della mammella, polmone, ovaio, colon-retto, stomaco, pancreas e soprattutto il melanoma, tanto che nel 34% dei pazienti con melanoma si dimostrano metastasi spleniche nel corso di autopsia [42].

I secondarismi splenici di solito appaiono come noduli multipli, sebbene nell'8-10% dei casi si possa avere un'infiltrazione diffusa. Gli impianti splenici sono di solito asintomatici. All'ecografia le lesioni sono più frequentemente ipoecogene, ma talora possono anche apparire come iperecogene, ad ecogenicità complicata o anecogene. Alla TC sono viste come lesioni ipodense, che appaiono meglio definibili in fase portale. Alla RM possono essere difficili da identificare nelle sequenze basali, ma appaiono come lesioni ipointense dopo somministrazione di mdc. Talora possono essere cistiche (ovaio, mammella, endometrio e melanoma), mentre le calcificazioni sono rare.

In pazienti con cancro ovarico o gastrointestinale e carcinosi peritoneali si possono avere impianti nodulari sierosali sulla milza causandone impronta ed indentazione della superficie. Anche nello pseudomixoma peritonei può essere coinvolta la milza. L'infiltrazione diretta della milza è rara ma può verificarsi in caso di tumori primitivi dello stomaco, pancreas, colon o rene [22].

In linea di massima è bene ricordare che metastasi isolate della milza in pazienti con tumore noto o sospetto sono estremamente rare; per tale motivo se non ci sono segni di metastasi in altri organi, lesioni spleniche isolate determinate alla eco/TC/RM sono più probabilmente benigne [1].

1.3. INFEZIONI

Sebbene le infezioni della milza siano rare, data l'elevata attività fagocitaria dell'organo, l'incremento dei pazienti immunodepressi per varie condizioni, come il cancro, il trapianto o l'AIDS, ha determinato un aumento della popolazione a rischio. La diffusione ematogena dei batteri, specie in corso di endocardite batterica, rappresenta la causa più frequente (circa il 75%); la superinfezione di aree infartuate o di un ematoma è responsabile di circa il 15% degli ascessi, mentre ancora più raramente questi possono essere la conseguenza della diffusione di un processo flogistico da organi adiacenti. I pazienti con ascesso splenico si presentano clinicamente con febbre, leucocitosi e dolore all'ipocondrio e/o emitorace sinistro, talora irradiato alla spalla. Tuttavia, sebbene questa presentazione sia tipica dell'ascesso splenico solitario in un ospite normale, il paziente immunodepresso con ascessi splenici multipli spesso non presenta segni locali. All'esame obiettivo si rileva splenomegalia in circa la metà dei pazienti.

Più frequentemente gli ascessi sono provocati da piogeni (endocardite, sovrainfezione di infarti/ematomi) ed in particolare da *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Escherichia coli* o *Salmonella*. Tuttavia con l'aumento dei casi di immunodepressione, sono anche aumentati gli ascessi di natura fungina. In genere gli

ascessi uniloculati hanno un'eziologia batterica, mentre le infezioni spleniche da funghi, o anche da micobatteri, si presentano con distribuzione miliare, multifocale o multiloculata.

All'ecografia, senza la conoscenza dei parametri clinici, gli ascessi splenici sono difficilmente differenziabili da altre LOS focali (ematoma, infarto, cisti, neoplasie), potendo presentarsi come macroascessi, per lo più da piogeni (anecogeni, ipoecogeni con differente ecostruttura dell'alone, ipercogeni, in parte contenenti gas, con o senza cono d'ombra posteriore), o microascessi, per lo più fungini (piccoli e diffusi noduli ipoecogeni).

Alla TC l'ascesso splenico appare come un'area ipodensa o ipovascolare, spesso con una capsula isodensa rispetto al parenchima splenico ma che può presentare enhancement dopo iniezione di mdc ev ("rim-enhancement"). Spesso il core centrale ipodenso è disomogeneo, con valori di attenuazione tra 20 e 40 UH; la presenza di aria contestuale è di raro riscontro.

Gli ascessi fungini, in genere multifocali e più piccoli di quelli piogeni (< 2 cm), appaiono ipodensi senza "rim-enhancement". In effetti, date le piccole dimensioni, la mancanza di enhancement ed il pattern miliare, questi a volte sono difficili da diagnosticare alla TC, identificandosi solo un aumento delle dimensioni dell'organo.

Anche gli ascessi tubercolari sono miliarici ma possono presentare lieve impregnazione post-contrastografica [18].

Alla RM i grossi ascessi appaiono ipointensi in T1, iperintensi in T2 e con “rim-enhancement” post-contrastografico, similmente alla TC; mentre quelli fungini possono avere intensità variabile [8, 15], comunque sempre meglio definibili con sequenze T2 pesate con soppressione del grasso o post-contrastografiche.

1.4. TRAUMI

La milza è l'organo più colpito in caso di trauma addominale chiuso. A causa della sua struttura anatomica, della sua capsula sottile, della fissazione tramite legamenti e della localizzazione intraperitoneale, la milza può facilmente andare incontro a grave emorragia. Lo spettro di lesioni post-traumatiche include: ematoma subcapsulare, intraparenchimale o perisplenico, lacerazione, danni vascolari con infarto parenchimale, pseudoaneurisma o fistola artero-venosa; nel danno severo la milza può anche rompersi in multipli frammenti e si associa estesa emorragia intraperitoneale [43].

L'ecografia può identificare la presenza di emoperitoneo (versamento libero nei recessi peritoneali nella rottura splenica immediata), rottura sottocapsulare (aree liquide anecogene, ma talora iso o fortemente iperecogene, situate tra il parenchima e la capsula splenica, generanti un'immagine di doppio contorno), lacerazione (interruzione del contorno dell'organo e lesioni a limiti irregolari, ipoecogene o talora

anche iperecogene rispetto al restante parenchima), nonché infarti (lesione ipoecogena a forma di cuneo).

La TC con mdc rappresenta la metodica di prima scelta nella valutazione del trauma splenico, avendo la più elevata sensibilità (circa 98%). Alla TC senza mdc gli ematomi si possono presentare come lesioni con incrementata densità (> 30 U.H.) [43]. Gli ematomi sottocapsulari appaiono come raccolte fluide, di forma ovale o semilunare, che appiattiscono o improntano il sottostante parenchima splenico; l'ematoma intrasplenico appare in fase post-contrastografica come un'ampia area di parenchima splenico ipodenso non perfuso, che può essere omogenea o disomogenea e può contenere coaguli ad elevata attenuazione.

Alla TC con mdc la lacerazione appare come un'area lieneare irregolare di ipodensità; questa può esser localizzata ovunque all'interno della milza (centralmente, in prossimità dell'ilo, a sede sottocapsulare). Alla scansione basale la densità della lacerazione è usualmente più alta della milza normale, a causa dell'emorragia. Lacerazioni di grosse dimensioni o ematomi intraparenchimali possono causare effetto massa, che è anche responsabile della sintomatologia algica riferita al quadrante addominale superiore sinistro [18].

Gli infarti splenici possono verificarsi in seguito ad una lesione dei vasi splenici e appaiono come aree cuneiformi di mancata perfusione che si estendono alla capsula splenica.

Bisogna stare molto attenti alla presenza di alterazioni TC che indicano l'emorragia in atto in quanto potrebbe in questi casi esser necessaria un'angiografia o

un intervento chirurgico; per questo è necessario ricercare: - lo stravaso di mezzo di contrasto, che appare come getto focale o “vampata di contrasto”; - uno pseudoaneurisma, che appare come un’area focale ben circoscritta di enhancement vascolare nel contesto del parenchima splenico, più ampia dei vasi normali; - una fistola artero-venosa.

La RM non è metodica comunemente usata in urgenza.

1.5. INFARTO

Oltre che post-traumatico, l’infarto può essere causato da fenomeni tromboembolici (circa il 70% dei casi, associato a flutter atriale, ad endocardite, a infarto miocardico con trombosi intramurale, a cateterismo cardiaco o a microangiopatie) ed anche si può manifestare in pazienti con malattia mieloproliferativa, sindromi trombofiliche, anemia falciforme, pancreatite, vasculiti etc. In genere gli infarti associati a condizioni tromboemboliche sono di più grosse dimensioni, rispetto ai microinfarti che si possono verificare nel corso di anemia falciforme, linfoma o leucemia [18] Gran parte dei pazienti sono sintomatici, presentando dolore al quadrante addominale superiore sinistro e febbre; tuttavia dal

30% al 50% dei pazienti si presentano con infarto splenico silente e per tal motivi i radiologi possono essere i primi a farne diagnosi [1].

All'ecografia ed alla TC l'aspetto caratteristico, come prima enunciato, è quello di lesione ipoecogena/ipodensa a forma di cuneo, con la base rivolta verso la capsula splenica e l'apice verso l'ilo. Tuttavia non sempre si identifica questo caratteristico aspetto, potendo talora gli infarti apparire come lesioni multiple ipodense, a margini indefiniti, indistinguibili da altre forme di patologia splenica focale.

Inoltre l'infarto in fase di guarigione diventa più piccolo e o si risolve completamente o residua in una cicatrice e/o calcificazioni. Quando l'infarto colpisce l'intera milza, per occlusione o avulsione dell'arteria splenica, si osserva mancato enhancement della milza ad eccezione della porzione immediatamente sottocapsulare [1]. L'infarto splenico si può studiare anche con la RM apparendo come lesione ipovascolare che se presenta infarcimento emorragico risulta altamente iperintenso sia in T1 che in T2.

1.6. ALTRE AFFEZIONI SPLENICHE

AMILOIDOSI

E' il risultato del deposito di materiale fibrillare in sede extracellulare in vari tessuti ed organi. Può essere sistemica o, più raramente, localizzata. La milza può essere coinvolta sia in caso di amiloidosi primitiva (AL) che secondaria (AA), le quali sono due forme di amiloidosi, distinte sulla base della biochimica delle fibrille di amiloide. Di solito si tratta di un interessamento diffuso dell'organo, seppure la splenomegalia non è frequentemente associata (4-13%) [44]. E' possibile osservare anche lesioni focali spleniche pseudotumorali sia nella forma sistemica che localizzata. La patologia di solito è asintomatica, sebbene talvolta si possono rilevare dolore, infarti, iposplenismo e talora si può avere anche rottura dell'organo.

Alla TC la milza presenta una diffusa ipodensità ed una ridotta impregnazione post-contrastografica [45]. Anche le lesioni focali sono ipodense ed ipovascolari, con margini mal definiti. Alla RM in caso di amiloidosi splenica si osserva una riduzione del segnale nelle sequenze T2-pesate.

MALATTIA DI GAUCHER

E' la più frequente malattia d'accumulo lisosomiale, dovuta ad un deficit congenito autosomico recessivo dell'enzima lisosomiale glucocerebrosidasi, con

conseguente accumulo all'interno dei macrofagi di glucocerebroside (un prodotto del catabolismo delle membrane cellulari). L'accumulo di questi macrofagi carichi di lipidi (cellule di Gaucher) si verifica soprattutto in fegato, milza, midollo osseo e, in minor misura, nei polmoni. La milza, in particolare, appare megalica, talora anche in maniera marcata, e possono determinarsi lesioni focali (30% dei casi), da riferire ad aree contenenti variabili quantità di cellule di Gaucher, fibrosi e zone infartuate. Tali lesioni alla TC appaiono come ipodense ed alla RM hanno aspetto variabile nelle immagini T2-pesate (anche se prevalentemente di basso segnale), appaiono generalmente iso-ipointense in T1 e con scarso enhancement dopo somministrazione di gadolinio [46].

EMOCROMATOSI

La milza può esser coinvolta sia nella forma primitiva della malattia, ma soprattutto in quella secondaria, determinandosi accumulo di ferro nelle cellule del sistema reticolo endoteliale che se alla TC si riflette con un aumento della densità dell'organo alla RM, che risulta più sensibile, causa una drastica riduzione di intensità di segnale dell'organo specie nelle sequenze fortemente T2-pesate, ciò date le proprietà paramagnetiche del ferro [47].

PELIOSI

E' una rara affezione in cui si vengono a formare "laghi" ematici all'interno di fegato, milza e raramente in altre localizzazioni del sistema reticolo-endoteliale. Le

lesioni constano di sinusoidi dilatati formanti cavità contenenti sangue. L'affezione è stata associata all'uso di contraccettivi orali e steroidi anabolizzanti; altre condizioni predisponenti sono l'HIV e l'immunosoppressione post-trapianto. In genere i pazienti sono asintomatici, ma si può anche andare incontro a rottura d'organo. [48].

Alla TC basale le lesioni appaiono come piccole ed ipodense, che talora possono confluire formando anche grosse masse multiloculate con setti ben definiti; tuttavia data l'emorragia le lesioni possono anche apparire iperdense; l'enhancement è variabile: alcune lesioni diventano isodense altre rimangono ipodense o talora si può anche avere un comportamento simil-angiomatoso [49]. Alla RM le lesioni della peliosi hanno caratteristiche di segnale variabile a seconda dello stato del sangue in esso contenuto.

SARCOIDOSI

E' una malattia granulomatosa sistemica ad eziologia sconosciuta, che può colpire numerosi organi, tra cui anche la milza, ma la principale localizzazione è il polmone (90% dei casi) [18, 50]. In genere la patologia splenica è asintomatica, seppure sono anche stati riportati dolore, febbre ed addirittura rottura d'organo.

Il coinvolgimento splenico nella sarcoidosi è comunemente visto come splenomegalia e meno frequentemente come noduli multipli, corrispondenti ad aggregati granulomatosi. I noduli sono ipodensi alla TC ed ipointensi in tutte le sequenze RM, senza presentare o solo con minimo e ritardato enhancement post-contrastografico. In genere vi si associa coinvolgimento epatico e linfadenopatie

addominali. La sarcoidosi talora può mimare un linfoma (seppure in quest'ultimo caso le linfadenopatie solitamente sono più grandi e spesso confluenti) o un coinvolgimento metastatico (ricerca del tumore primitivo) [22].

ANEMIA FALCIFORME

Nei pazienti con tale patologia gli eritrociti sono rigidi e frequentemente occludono i piccoli sinusoidi della polpa rossa. Ciò conduce a micro-infarti e micro-emorragie con caratteristica presentazione all'imaging. Se, inoltre, la milza in fase iniziale può presentarsi ingrandita, in fase avanzata perde gran parte delle sue funzioni apparendo atrofica con multiple aree infartuate e calcifiche [18].

Molte altre **malattie emolitiche croniche**, quali la talassemia, la sferocitosi, l'ellisocitosi, presentano coinvolgimento splenico, in genere manifestandosi con splenomegalia e talora con evidenza di lesioni infartuali/emorragiche. [51].

La milza può anche essere coinvolta in patologie sistemiche ad origine autoimmune, come il **Lupus Eritematoso Sistemico (LES)**. In pazienti con tale affezione si può verificare iposplenismo (fino al 5%) che si pensa sia dovuto ad alterazioni vasculitiche all'interno dell'organo: attorno alle arterie penicillari si sviluppano guaine concentriche di tessuto fibroso che producono la cosiddetta lesione a "bulbo di cipolla"; vi si associano in genere ispessimento della capsula ed iperplasia dei follicoli. La milza può esser di volume ridotto, normale o anche aumentato con possibile presenza di aree infartuali [52]. Sono state riportate multiple piccole

asintomatiche calcificazioni spleniche che possono essere direttamente correlate alla malattia tissutale connettivale [53].

Infine ricordiamo il frequente coinvolgimento della milza con insorgenza di splenomegalia in caso di **alterazioni del circolo portale** (cirrosi epatica, trombosi della vena porta e/o della vena splenica, fistola artero-venosa della milza).

Da questa breve descrizione delle principali affezioni spleniche quello che deriva è che molte di esse hanno aspetti sovrapponibili all'imaging, non permettendo pertanto una facile diagnosi di natura in assenza di dati clinico-anamnestici e laboratoristici del paziente.

Tuttavia, con il nostro studio abbiamo cercato di capire se alcuni aspetti morfologici e/o metabolici delle lesioni spleniche, valutati rispettivamente con TC con mdc iodato idrosolubile ev e PET/TC con ^{18}F -FDG, ci possano aiutare nella differenziazione delle patologie benigne dalle maligne.

2. MATERIALI E METODI

2.1. POPOLAZIONE

Sono stati selezionati retrospettivamente 54 pazienti che, da Gennaio 2004 a Dicembre 2010, erano stati sottoposti ad un esame diagnostico nel nostro dipartimento, più o meno a 30 giorni dal riscontro anatomo-patologico (ottenuto dopo splenectomia o esame istologico o citologico eco-guidato). Di questi, 47 pazienti avevano effettuato una TC e 28 una PET/TC, mentre 21 erano stati sottoposti ad entrambi. Perciò il gruppo di studio finale consisteva di 54 pazienti (26 F, 28 M; età media: 54,8 anni; range di età: 11-79 anni), che erano stati sottoposti a TC e/o PET/TC e splenectomia ($n=35$) o prelievo eco-guidato istologico ($n=13$) o citologico ($n=6$) nel nostro ospedale. Solo uno su 54 pazienti aveva cirrosi epatica.

Furono osservate le seguenti diagnosi patologiche: amartoma ($n=1$), angioliipoma ($n=1$), emangioma ($n=1$), angiomas multipla ($n=2$), angiosarcoma delle cellule litorali ($n=1$), cisti epidermoide ($n=3$), pseudocisti ($n=1$), ampia necrosi emorragica in paziente con talassemia ($n=1$), lesioni infiammatorie multiple in paziente con lupus eritematoso sistemico ($n=1$), malattia granulomatosa ($n=1$), pseudotumore infiammatorio ($n=1$), congestione splenica con infarti ($n=1$), milza attivata immunologicamente ($n=5$), ematopoiesi extra-midollare ($n=2$), discrasia

plasmacellulare ($n=1$), talassemia ($n=1$), malattia di Gaucher ($n=1$), linfoma di Hodgkin ($n=4$), linfoma non Hodgkin ($n=23$), metastasi da cancro pancreatico ($n=1$) e metastasi da tumore del colon ($n=1$).

2.2. TECNICHE DI IMAGING

2.2.1. TC

Furono usate una TC multistrato a 4 o 64 file di detettori (Aquilion 4 e 64, Toshiba Medical System, Otawara, Tochigi, Japan). Le scansioni furono acquisite usando i seguenti parametri:

- 1) TC 4 strati: collimazione del fascio di 4x3 mm; pitch 5,5; 120 kV; 300 mAs; tempo di rotazione 0,5 s ed opportuno campo di vista; le immagini furono ricostruite con uno spessore di 3 mm;
- 2) TC 64 strati: collimazione del fascio di 2x16 mm; pitch 5,5; 120 kV; modulazione automatica della corrente del tubo; tempo di rotazione 0,5 s ed opportuno campo di vista; le immagini furono ricostruite con uno spessore di 2 mm.

In tutti i 47 pazienti, l'esame fu eseguito 80 s (fase portale) dalla somministrazione endovenosa, a 3 ml/s, di 120 ml di un mezzo di contrasto iodato non ionico, iopromide (Ultravist, 370 mg di iodio per millilitro; Bayer Schering, Berlin, Germany), in una vena antecubitale, con un ago-cannula di 18-gauge. Inoltre,

furono effettuate una scansione dell'addome in fase precontrastografica, arteriosa (35 s) ed all'equilibrio (300 s), rispettivamente in 28, 32 e 38 pazienti.

Tutte le immagini furono trasferite su una workstation utilizzando il software Osirix per la visualizzazione e valutate usando una finestra addominale basale (ampiezza: 360 UH; centro: 60 UH), che poteva esser modificata dall'operatore.

2.2.2. PET/TC

Fu utilizzato un apparecchio PET/TC (Discovery-LS, GE-Medical-Systems, Milwaukee, WI, USA), consistente in uno scanner PET ed in una TC a 4 file di detettori.

Tutti i pazienti furono istruiti al digiuno per un minimo di 6 ore prima dell'esame. I livelli di glucosio nel sangue, valutati con un campionamento del sangue prima dell'iniezione di ^{18}F -FDG, dovevano essere nel range di normalità. L'esame PET/TC fu effettuato 60 min dopo la somministrazione endovenosa di 370 MBq di ^{18}F -FDG.

Le scansioni TC furono acquisite dalla base del cranio alla porzione superiore delle cosce usando i seguenti parametri: collimazione del fascio di 4x5 mm (140 kV, 80 mAs), tempo di rotazione di 0,5 s; pitch di 6.

I dati PET furono acquisiti con il paziente sul tavolo nella stessa posizione e coprendo lo stesso campo di vista della TC, con tempo di acquisizione di 5 min per ogni posizione del lettino (3-4). I dati ottenuti dalle acquisizioni TC furono usati per

la correzione delle attenuazioni dei dati PET. Le immagini PET furono ricostruite con uno spessore di 4.5 mm.

PET, TC ed immagini di fusione PET/TC furono riviste su una workstation utilizzando il software Osirix.

2.3. INTERPETAZIONE DELLE IMMAGINI

Le immagini TC sono state retrospettivamente interpretate da due radiologi (con 10 e 5 anni di esperienza, rispettivamente) e le immagini PET/CT da un radiologo ed un medico nucleare (entrambi con 10 anni di esperienza). Gli osservatori hanno valutato indipendentemente le immagini in cieco rispetto ai dati clinici, citopatologici ed ai risultati di qualsiasi altro test. In caso di disaccordo, un terzo osservatore (con 20 anni di esperienza), che era in cieco rispetto agli altri, revisionate le loro interpretazioni, ha preso la decisione finale.

Tutte le immagini TC sono state valutate focalizzandosi esclusivamente sulla milza per evitare che la valutazione degli altri organi potesse influenzare il giudizio sulle lesioni spleniche. Tutti gli osservatori delle TC hanno visionato le immagini dei 47 pazienti inizialmente solo in fase portale, per evitare che le altre fasi influenzassero la valutazione. Successivamente, gli osservatori hanno valutato anche le 28 TC eseguite senza contrasto, le 32 in fase arteriosa e le 38 all'equilibrio, per capire se queste potessero effettivamente modificare la valutazione sulle lesioni spleniche fatta sulle immagini in fase portale.

Tutte le immagini PET/TC sono state valutate focalizzandosi sulla milza per evitare che la valutazione degli altri organi potesse influenzare il giudizio sulle lesioni spleniche. I due osservatori hanno descritto la distribuzione del radiotracciante come diffusa o focale ed hanno misurato il SUV_{max} (maximum standardized uptake value). Solo successivamente sono stati compartiti i risultati splenici con quelli del fegato.

Sono stati definiti i seguenti parametri TC:

- Volume splenico
- Aspetti morfologici splenici

Gli aspetti morfologici splenici sono stati classificati come:

Pattern 1: splenomegalia con densità omogenea o disomogenea ma senza lesioni focali;

Pattern 2: lesioni focali ipodense singole/multiple;

Pattern 3: lesioni focali iperdense singole/multiple;

Pattern 4: lesioni cistiche o infartuali singole/multiple;

Per il *Pattern 2* e *3*, ogni osservatore ha descritto il numero totale di lesioni, la dimensione della maggiore, la forma (rotonda-ovalare, irregolare), la densità (omogenea, disomogenea) e la presenza di una capsula e/o calcificazioni.

Sono stati definiti i seguenti parametri PET/TC:

- Volume splenico
- Attività metabolica splenica
- SUV_{max}

L'attività metabolica splenica è stata classificata nel seguente modo:

Pattern 1: captazione splenica del ^{18}F -FDG superiore o uguale a quella del fegato (SUV_{max} della milza \geq SUV_{max} del fegato);

Pattern 2: lesioni focali singole/multiple con incrementata captazione del ^{18}F -FDG (SUV_{max} delle lesioni \geq SUV_{max} del fegato);

Pattern 3: captazione splenica del ^{18}F -FDG inferiore a quella del fegato senza lesioni focali (SUV_{max} della milza $<$ SUV_{max} del fegato) o lesioni focali singole/multiple con decrementato ^{18}F -FDG (SUV_{max} delle lesioni $<$ SUV_{max} del parenchima splenico normale circostante).

Sia alla TC che alla PET/TC, in caso di coesistenza di due *pattern* nello stesso paziente è stato descritto quello maggiormente rappresentato.

Il volume splenico (espresso in centimetri cubici) è stato calcolato automaticamente con il software Osirix tracciando il contorno della milza su ogni fetta assiale delle immagini TC e PET/TC. Un volume splenico maggiore di 450 cm^3 è stato considerato come incremento patologico [2].

Il SUV_{max} è stato calcolato con il software Osirix tracciando una regione di interesse con un diametro corrispondente ai due/terzi del diametro della milza o di una lesione focale. Un $SUV_{max} > 2,5$ è stato considerato come incremento patologico.

2.4. ANALISI STATISTICHE

E' stato utilizzato il test del chi-quadrato per valutare la presenza di un'associazione significativa della natura benigna o maligna delle lesioni con gli aspetti morfologici e metabolici, il volume splenico ($\leq 450 \text{ cm}^3$ e $> 450 \text{ cm}^3$), il SUV_{max} splenico ($\leq 2,5$ e $> 2,5$) e, relativamente alle lesioni focali, il numero (singole, multiple), dimensione ($\leq 5 \text{ cm}$ e $> 5 \text{ cm}$), forma (rotonda-ovalare, irregolare) e la presenza di una capsula e/o calcificazioni. E' stato eseguito il test di McNemar per proporzioni appaiate per calcolare il valore di P , come appropriato.

Un valore di P inferiore a 0.01 è stato considerato statisticamente significativo.

Un test t di Student a due code per dati non appaiati è stato usato per valutare la differenza delle variabili continue (volume e SUV_{max} della milza, dimensione e SUV_{max} delle lesioni focali) tra la natura benigna e maligna. Un valore di P inferiore a 0.01 è stato considerato statisticamente significativo.

In presenza di un'associazione significativa tra un parametro morfologico e/o metabolico, sono state calcolate sensibilità, specificità, accuratezza e valore predittivo positivo (VPP) e negativo (VPN).

3. RISULTATI

Sono stati osservati alla TC i seguenti aspetti morfologici della milza:

- 14 casi con *Pattern 1*,
- 20 casi con *Pattern 2*,
- 5 casi con *Pattern 3*,
- 8 casi con *Pattern 4*.

I 14 casi con *Pattern 1* comprendono 13 a densità omogenea ed 1 a densità disomogenea; gli 8 casi con *Pattern 4* comprendono 3 infarti e 5 lesioni cistiche. È stata osservata un'associazione significativa ($P=0.0001$) tra i *pattern* TC e la presenza di malattia benigna o maligna (*Tabella 1*). Poiché tutti i casi appartenenti ai *Pattern 3* e 4 (13/13) sono stati associati con patologie benigne (*Figure 1A e B e 2A e B*) e quelli appartenenti ai *Pattern 1* e 2 (25/34) con patologie maligne (*Figure 3A e B e 4A e B*), tutti i pazienti sono stati raggruppati secondo questi risultati. La *Tabella 2* mostra la sensibilità, specificità, accuratezza, valore predittivo positivo e negativo ottenuti.

Non è stata trovata associazione significativa tra le patologie benigne/maligne spleniche e le seguenti caratteristiche delle lesioni focali: numero, forma, densità, dimensione, presenza di capsula e/o calcificazioni.

Tabella 1

Relazione tra i *pattern* morfologici e metabolici e la natura benigna o maligna della patologia splenica.

TC	Benigna †	Maligna*	PET/TC	Benigna †	Maligna *
<i>Pattern 1*</i>	5	9	<i>Pattern 1*</i>	3	9
<i>Pattern 2*</i>	4	16	<i>Pattern 2*</i>	2	9
<i>Pattern 3†</i>	5	0	<i>Pattern 3†</i>	5	0
<i>Pattern 4†</i>	8	0			
(*† $P = 0.0001$)			(*† $P = 0.004$)		

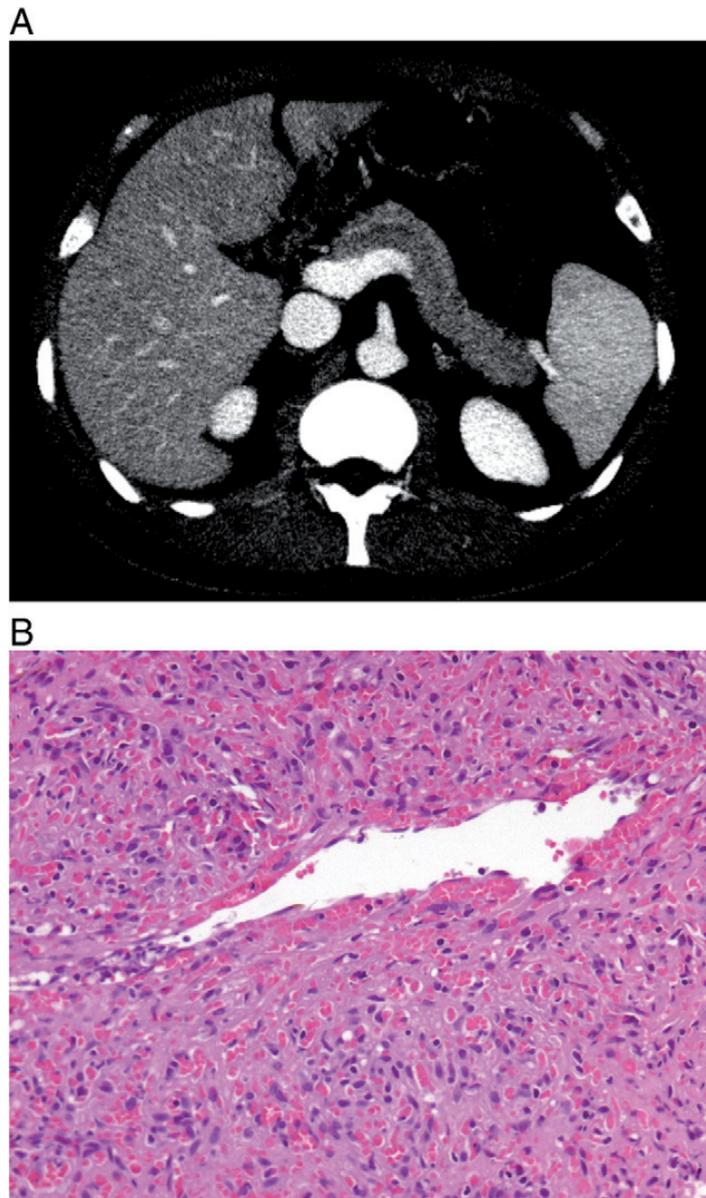
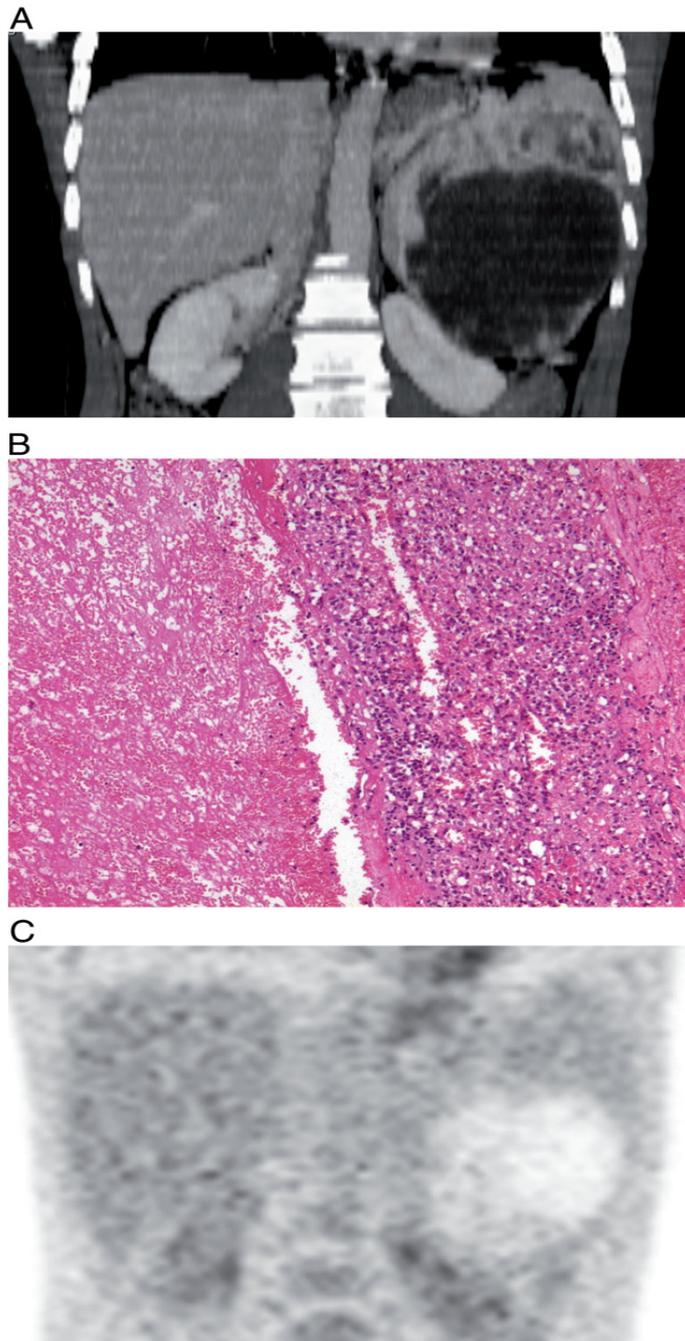
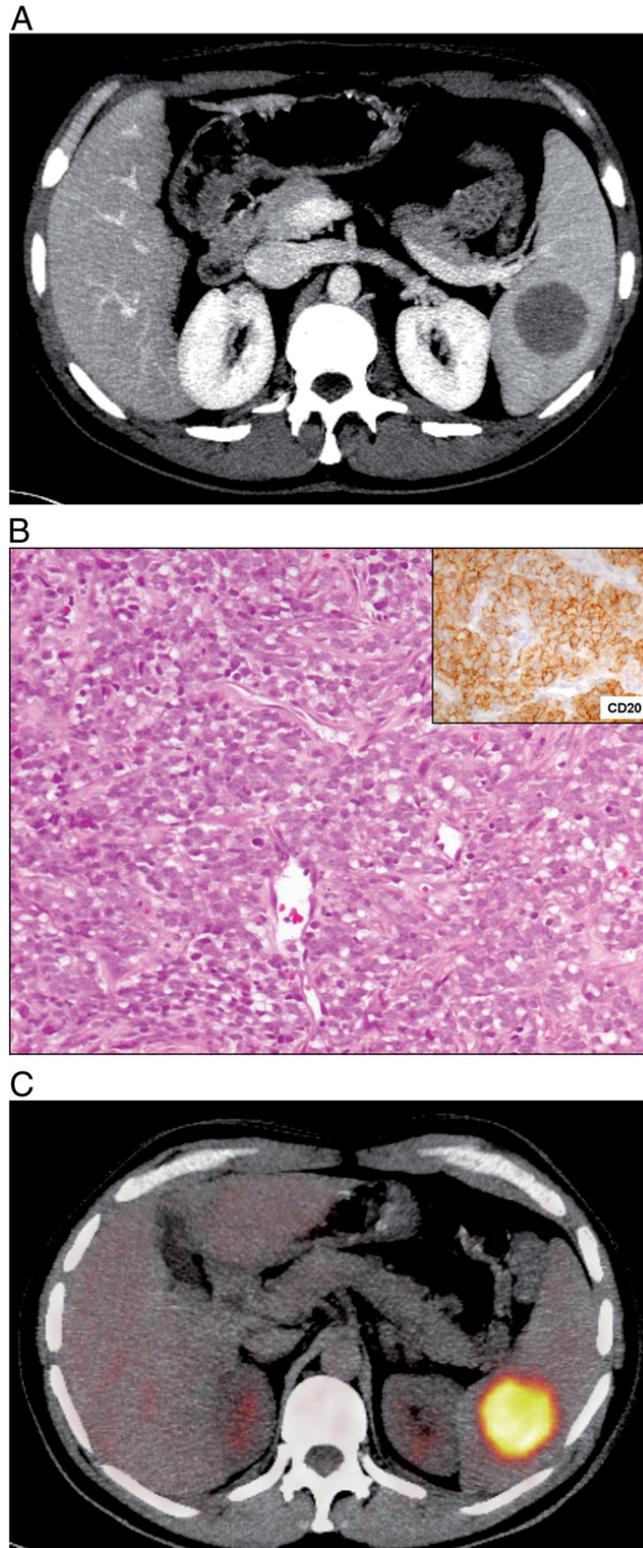


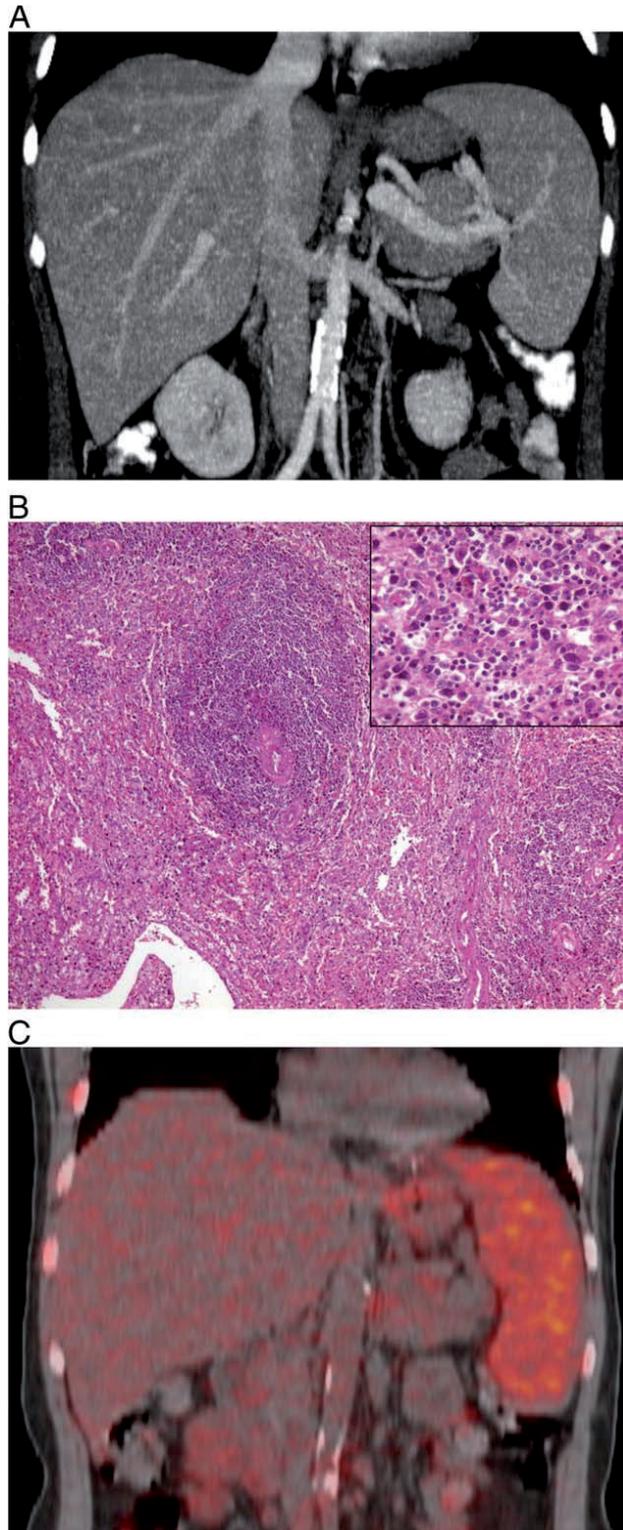
Fig. 1. (A, B) Amartoma splenico. (A) TC con mdc ev (fase portale): volume splenico normale (185 cm^3) con una lesione focale omogeneamente ipervascolarizzata (*Pattern* morfologico 3). (B) Esame istologico: irregolare spazio vascolare delimitato da cellule endoteliali appiattite, che appare circondato da elementi disorganizzati della polpa rossa (EE, $20\times$).



*Fig. 2. (A-C) Ampia area di emorragia in un paziente talassemico. (A) TC con mdc ev (fase portale), immagine ricostruita sul piano coronale (MPR): volume splenico notevolmente incrementato (2114 cm³) con apprezzabilità di un'area focale caratterizzata dalla presenza di un'ampia componente cistica ed una piccola componente ipervascolare craniale (*Pattern* morfologico 4 per prevalenza della componente cistica). (B) Esame istologico: parenchima splenico sovvertito da un'ampia area di emorragia (EE, 20×). (C) Ricostruzione coronale MPR di un'immagine PET: un'ampia area ipocaptante è osservata nella milza (*Pattern* metabolico 3).*



*Fig. 3. (A-C) Linfoma non Hodgkin a grandi cellule B (CD20 +). (A) TC con mdc ev (fase portale): volume splenico lievemente incrementato (481 cm^3) con presenza di una lesione focale solida ipodensa, di 40 mm di diametro (*Pattern* morfologico 2). (B) Esame istologico: grandi cellule con nucleo rotondo con piccoli nucleoli e citoplasma indistinto (EE, $20\times$); le cellule sono immunomarcate per CD20 (inserto, immunomarcatura $40\times$). (C) Immagine di fusione PET/TC: la lesione ipodensa mostra un patologico accumulo del tracciante ($\text{SUV}_{\text{max}} 27$) (*Pattern* metabolico 2).*



*Fig. 4. (A-C) Linfoma non Hodgkin extranodale a cellule T pleomorfe. (A) TC con mdc ev (fase portale): volume splenico modicamente incrementato (600 cm^3) con densità parenchimale omogenea (*Pattern* morfologico 1). (B) Esame istologico: infiltrazione splenica da parte di grandi cellule pleomorfe atipiche con nuclei multilobulati irregolari, talvolta multipli (EE, $10\times$); le cellule hanno nucleoli eosinofili prominenti e moderato citoplasma (inserto, $40\times$). (C) Immagine di fusione PET/TC ricostruita sul piano coronale: moderato incremento volumetrico della milza con diffusa captazione del tracciante ($\text{SUV}_{\text{max}} 4,5$) superiore a quella del fegato (*Pattern* metabolico 1).*

Tabella 2

Valori di sensibilità, specificità, accuratezza, valore predittivo positivo (VPP) e negativo (VPN) usando i *Pattern* morfologici 3 e 4 come benigni ed 1 e 2 come maligni ed i *Pattern* metabolici 3 come benigno e 1 e 2 come maligni.

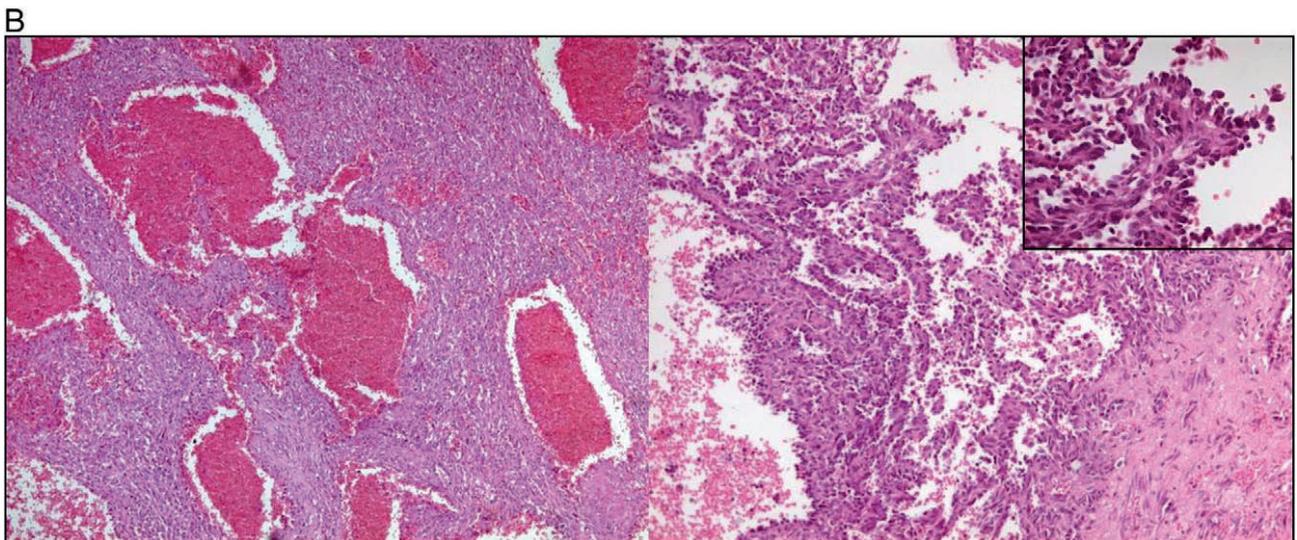
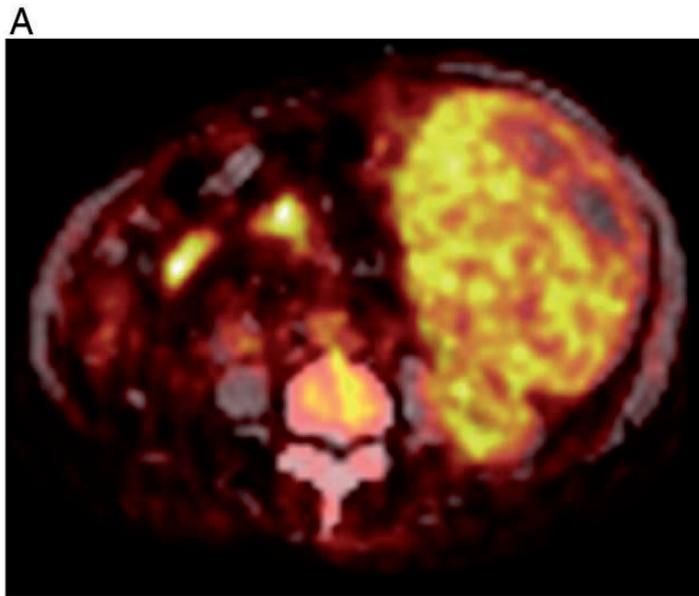
Morfologia		Metabolismo	
Sensibilità	100%	Sensibilità	100%
Specificità	59%	Specificità	50%
Accuratezza	81%	Accuratezza	82%
VPP	74%	VPP	78%
VPN	100%	VPN	100%

Alla PET/TC sono stati trovati i seguenti risultati di attività metabolica splenica:

- 12 casi con *Pattern* 1,
- 11 casi con *Pattern* 2,
- 5 casi con *Pattern* 3

I 12 casi con *Pattern* 1 comprendono 9 pazienti con captazione splenica del ^{18}F -FDG più alta del fegato e 3 con captazione splenica del ^{18}F -FDG uguale a quella del fegato. I 5 casi con *Pattern* 3 comprendono 4 pazienti con captazione del ^{18}F -FDG inferiore a quella del fegato ed 1 paziente con focale area di ipocaptazione.

E' stata osservata un'associazione significativa ($P=0.004$) tra i pattern PET/TC e la presenza di malattia benigna o maligna (*Tabella 1*). Poiché tutti i casi appartenenti al *Pattern* 3 (5/5) sono associati con patologia benigna e quelli appartenenti ai *Pattern* 1 e 2 con patologia maligna (*Figure 3C, 4C, 5A e B*), tutti i pazienti sono stati raggruppati secondo questi risultati. La *Tabella 2* mostra la sensibilità, specificità, accuratezza, valore predittivo positivo e negativo ottenuti.



*Fig. 5. (A, B) Angiosarcoma delle cellule litorali. (A) Immagine di fusione PET/TC: volume splenico incrementato (1450 cm^3) con diffusa captazione del tracciante ($\text{SUV}_{\text{max}} 30$) superiore a quello del fegato (*Pattern* metabolico 1). (B) Esame istologico: a destra, spazi vascolari dilatati delimitati da un singolo strato di cellule endoteliali cuboidali o fusiformi atipiche, con aree solide composte da cellule fusiformi raggruppate, simil-Kaposi (EE, $10\times$); a sinistra spazi sinusoidali con pattern pseudopapillare delineati da cellule endoteliali cuboidali atipiche (EE, $10\times$), talora con aspetto a “chiodo di scarpone” (inserto, EE $40\times$).*

Non è stata osservata differenza significativa nel volume splenico tra patologie benigne e maligne in TC come in PET/TC (*Tabella 3*).

Tabella 3

Relazione tra il volume splenico e la natura benigna o maligna della patologia splenica.

TC	Volume (cm ³)	PET/TC	Volume (cm ³)
Benigna*	1060 ± 772 (184 - 2829)	Benigna †	1102 ± 674 (400 - 2186)
Maligna*	1142 ± 888 (157 - 3800)	Maligna †	1247 ± 1001 (157 - 3800)

(*† P=NS)

I valori sono mostrati come media ± D.S: (intervallo)

E' stato osservato un SUV_{max} medio di 7,4±7 (range 0,4-30). Non è stata trovata differenza significativa in SUV_{max} tra patologie benigne (4,6±4,1) e maligne (8,9±7,9) considerando tutti i pazienti, così come stratificando per pazienti con e senza lesioni focali spleniche (*Tabella 4*).

Tabella 4

Relazione tra i valori di SUVmax e patologia splenica benigna o maligna considerando tutti i pazienti e stratificando per i pazienti con e senza lesioni focali spleniche.

Tutti i pazienti	SUV _{max}	Pazienti senza lesioni focali spleniche	SUV _{max}	Pazienti con lesioni focali spleniche	SUV _{max}
Benigna*	4,6 ± 4,1 (0,4-13)	Benigna †	3,2 ± 1,4 (1,3-5,7)	Benigna ‡	7,8 ± 6,6 (0,4-13)
Maligna*	8,9 ± 7,9 (1,5-30)	Maligna †	6,7 ± 8,8 (1,5-30)	Maligna ‡	11,1 ± 6,5 (5-27)

(*†‡ P=NS)

I valori sono mostrati come media ± D.S: (intervallo)

Nei 21 pazienti sottoposti sia a TC che PET/TC, l'accuratezza della TC (75%, 16/21 pazienti) e quella della PET/TC (81%, 17/21) non è risultata statisticamente differente (*Tabella 5*).

Tabella 5

Valori di sensibilità, specificità, accuratezza, valore predittivo positivo (VPP) e negativo (VPN) usando i *Pattern* morfologici 3 e 4 come benigni ed 1 e 2 come maligni ed i *Pattern* metabolici 3 come benigno e 1 e 2 come maligni nei 21 pazienti che si sottoposero sia alla TC che alla PET/TC.

Morfologia		Metabolismo	
Sensibilità	100%	Sensibilità	100%
Specificità	37%	Specificità	50%
Accuratezza	76%	Accuratezza	81%
VPP	72%	VPP	76%
VPN	100%	VPN	100%
(<i>P=NS</i>)			

Entrambe le metodiche sono limitate da risultati falsi-positivi.

In un paziente affetto da lupus eritematoso sistemico con multiple lesioni infiammatorie spleniche ed in un altro paziente con malattia granulomatosa splenica, la TC mostra multiple lesioni ipodense (*Pattern* morfologico 2) che presentano captazione del radiotracciante con un $SUV_{max} > 10$ alla PET/TC (*Pattern* metabolico 2) (*Figure 6A e B*). In due pazienti con milza attivata immunologicamente, la splenomegalia associata con densità parenchimale omogenea (*Pattern* morfologico 1) mostra un incremento diffuso della captazione del ^{18}F -FDG maggiore o uguale a quello del fegato (*Pattern* metabolico 1). In questi 4 casi sia la TC che la PET/TC classificano erroneamente una condizione splenica benigna come maligna.

L'informazione metabolica ha mostrato un valore aggiuntivo rispetto ai risultati morfologici solo in un paziente, che presentava milza attivata

immunologicamente: la TC mostra un *Pattern* morfologico 2, mentre la PET/TC un *Pattern* metabolico 3.

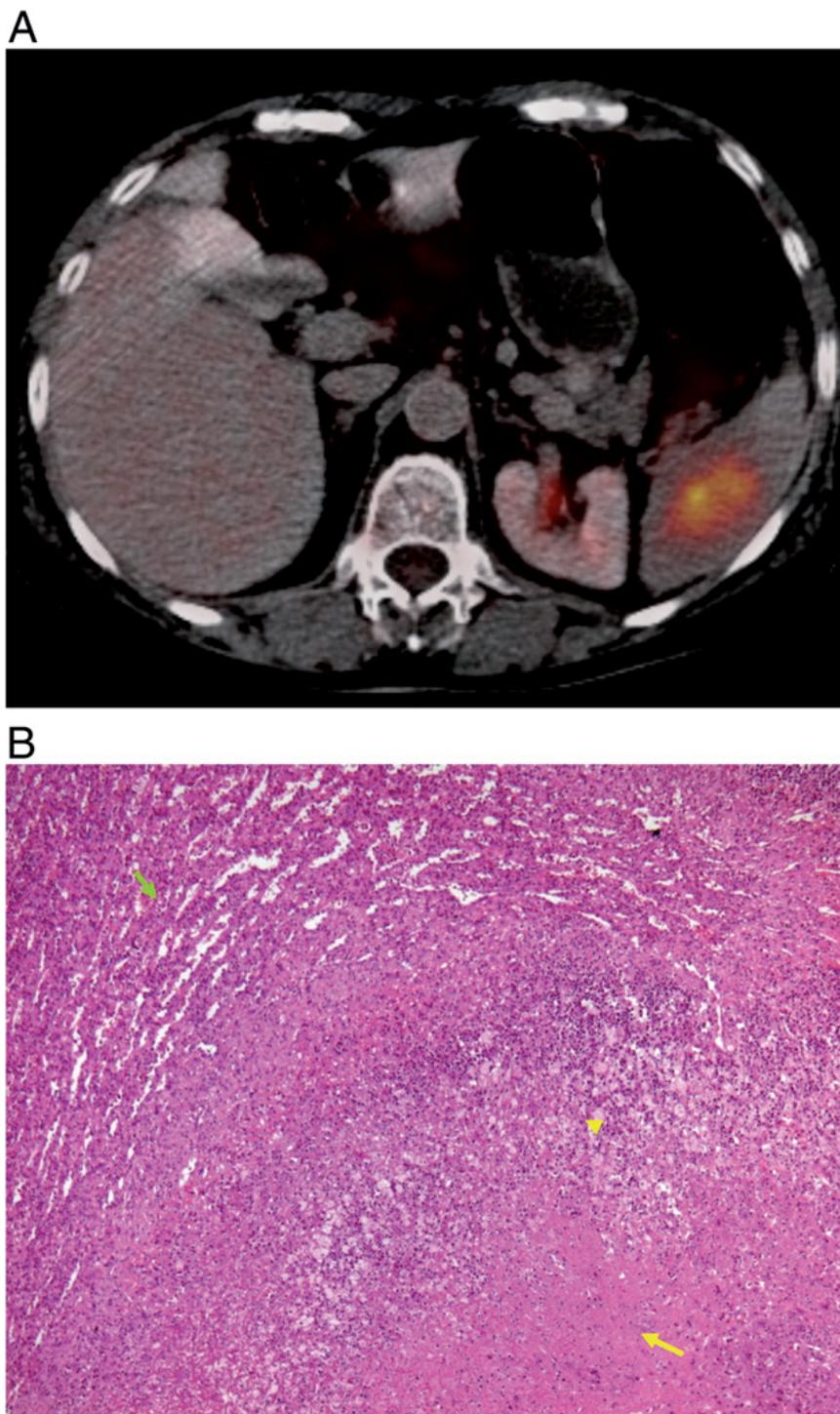


Fig. 6. (A, B.) Lesioni infiammatorie in paziente con lupus eritematoso sistemico. (A) Immagine di fusione PET/TC: volume splenico normale (410 cm^3) con evidenza di area focale di captazione del tracciante ($\text{SUV}_{\text{max}} 10,7$) (*Pattern* metabolico 2). (B) Esame istologico: necrosi fibrinoide (freccia gialla) circondata da istiociti e plasmacellule (testa di freccia gialla) in continuità con la polpa rossa splenica (freccia verde) (EE, $10\times$).

Usando le 28 TC in fase pre-contrastografica, le 32 in fase arteriosa e le 38 all'equilibrio, gli osservatori delle TC hanno cambiato la valutazione fatta nella sola fase portale unicamente in un caso: lo pseudotumore infiammatorio; questo mostra un *Pattern* morfologico 2 in fase portale che diventa *Pattern* 3 all'equilibrio (*Figure 7A-C*).

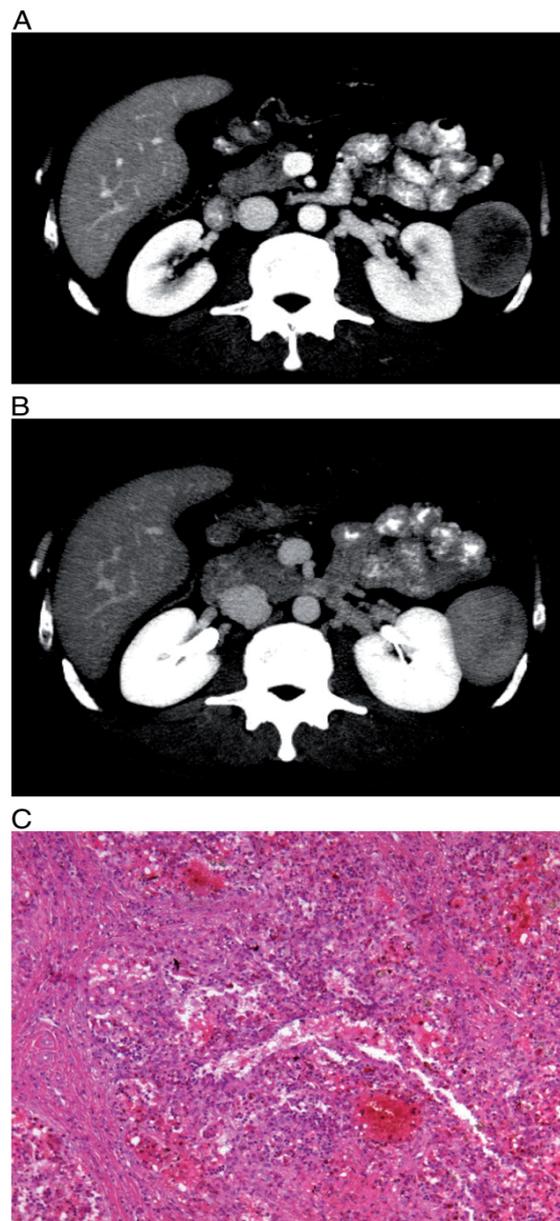


Fig. 7. (A-C) Pseudotumore infiammatorio. (A) TC con mdc ev (fase portale): volume splenico normale (237 cm³) con una lesione focale ipodensa. (B) TC (fase tardiva): la lesione splenica si presenta tenuemente iperdensa. (C) Esame istologico: aspetto pseudo-angiomatoso con “espansione” della polpa rossa e presenza di fibrosi (EE, 20×).

4. DISCUSSIONE

Vari punti devono essere considerati nella valutazione delle patologie spleniche:

- la maggioranza delle lesioni spleniche determinate incidentalmente sono benigne;
- la maggioranza delle lesioni cistiche e solide senza l'evidenza di una neoplasia primaria sono benigne;
- le lesioni maligne sono in genere osservate in un ben definito contesto clinico come pazienti con linfoma o malattia metastatica;
- in pazienti oncologici lesioni spleniche isolate, in assenza di metastasi ad altri organi, sono più probabilmente benigne;
- una neoplasia vascolare primaria benigna può essere ipotizzata in assenza di risultati suggestivi di metastasi o di linfoma;
- l'incremento di volume splenico accompagna varie patologie infettive, infiammatorie, ematologiche, tesaurismotiche ed oncologiche.

Il ritrovamento di lesioni spleniche, essendo queste frequentemente asintomatiche, può essere un risultato incidentale ed inaspettato ad un esame di

imaging effettuato per cause non correlate. In tali circostanze, il principale problema è sulla natura del coinvolgimento splenico e gli aspetti sopra menzionati possono essere d'aiuto ma non usati per una diagnosi definitiva tra benignità e malignità, indirizzandoci verso un'appropriata valutazione clinica, a cui potrà seguire un ulteriore approfondimento diagnostico e talora l'accertamento diretto.

La biopsia eco- o TC-guidata, anche se nettamente più sicura che nel passato, sia se eseguita con aghi di minor calibro (Fine Needle Aspiration Biopsy, FNAB) ma ancor più se di calibro maggiore per prelievo istologico (Core Needle Biopsy, CNB), risulta comunque gravata da possibili complicanze, come emorragie (1,4-8,3%) e più raramente pneumotorace, versamento pleurico, lesioni al colon o ad altri organi adiacenti [15]. La splenectomia diagnostica, inoltre, è una tecnica ad oggi poco usata presentando più alti tassi di mortalità (2,9%) e morbidità (37%) e più alta incidenza di polmoniti e sepsi post-operatorie [15, 54].

Poiché la maggior parte delle lesioni spleniche diagnosticate incidentalmente sono benigne, sarebbe auspicabile ricorrere alla biopsia solo in condizioni selezionate (es. lesioni ad alto pericolo di vita, come angiosarcomi o ascessi) [1] e che l'insieme dei dati clinico/anamnestico/laboratoristici e dei risultati degli esami di imaging non invasivi (eco, TC, RM, PET/TC) ci permettessero di differenziare tra patologie benigne e maligne della milza.

Pochi studi hanno valutato l'impatto degli aspetti morfologici e metabolici nel definire la natura benigna o maligna di una patologia splenica focale o diffusa.

Goerg et al. hanno valutato il ruolo dell'ecografia nella differenziazione tra lesioni spleniche benigne e maligne considerando le dimensioni della milza, il pattern ecografico, la dimensione ed il numero delle lesioni focali. Gli autori hanno concluso che una diagnosi differenziale era spesso impossibile senza associati dati clinici [55].

L'ecografia con mezzo di contrasto (contrast-enhanced ultrasonography, CEUS) può anche essere usata per un'ulteriore valutazione di lesioni spleniche determinate incidentalmente, con i principali limiti dovuti alla difficoltà nel valutare la porzione subfrenica profonda dell'organo ed a possibili ombre causate dalla vicinanza con la flessura colica [56]. In uno studio con CEUS, Stang e collaboratori mostrarono che un aspetto progressivamente ipovascolare delle lesioni presentava un valore predittivo positivo dello 87% ed una sensibilità del 100% per lesioni maligne, con solo però l'83% di specificità; lesioni che non mostravano impregnazione di mdc o apparivano isoecogene al parenchima dopo contrasto presentavano un valore predittivo positivo per benignità del 100%; comparata con l'ecografia senza mdc, la CEUS migliora l'accuratezza diagnostica dal 17% al 38% [57].

Lesioni spleniche incidentali possono essere ulteriormente valutate con la ^{18}F -FDG-PET/TC: le lesioni maligne mostrano un aumento della captazione del radiotracciante, ma risultati anomali sono stati descritti anche in malattie granulomatose, come la tubercolosi, e pseudotumori infiammatori [1]. Metser et al. [14] hanno indagato il ruolo della ^{18}F -FDG -PET/TC nella valutazione di masse solide spleniche considerando la dimensione delle lesioni, la presenza di lesioni

singole vs multiple e la captazione del ^{18}F -FDG, espressa come SUV_{max} . Gli autori hanno osservato una significativa differenza tra il SUV_{max} delle lesioni benigne e maligne, concludendo che la PET con ^{18}F -FDG può garantire la diagnosi differenziale tra lesioni solide benigne e maligne della milza. Al contrario, nella nostra popolazione noi non abbiamo trovato una differenza statisticamente significativa tra il SUV_{max} delle lesioni maligne e benigne considerando l'intera popolazione così come stratificando per pazienti con e senza lesioni focali. La differenza nel risultato può essere in parte spiegata dalle seguenti osservazioni: Metser et al. hanno incluso solo pazienti con masse solide focali spleniche e l'esame cito-istologico era disponibile solo per 16 degli 88 pazienti, mentre è stato utilizzato per tutti gli altri pazienti il follow-up clinico ed ecografico; nel presente studio tutti i pazienti hanno una diagnosi cito-istologica e sono state incluse sia lesioni spleniche focali che diffuse.

Infine, numerosi studi hanno descritto l'uso della RM in affezioni neoplastiche e non della milza [8, 28, 58-59], ma non esiste ancora, a nostro avviso, un lavoro che valuti l'accuratezza della metodica nella diagnosi differenziale tra lesioni benigne e maligne.

Nel presente lavoro si è voluto valutare il ruolo degli aspetti morfologici e metabolici nella diagnosi differenziale tra patologie spleniche benigne e maligne, determinati rispettivamente con la TC con mdc iodato idrosolubile ev e la PET/TC con somministrazione di ^{18}F -FDG. Il risultato ottenuto è stata una performance simile

per le due metodiche, con un'accuratezza abbastanza alta per entrambi i *pattern* di classificazione (morfologico e metabolico). Tuttavia la specificità ed il valore predittivo positivo sono risultati insoddisfacentemente bassi ed il tasso di falsi-positivi non decrementa significativamente neanche con l'aggiunta di altre informazioni come il volume splenico ed il SUV_{max} o specifiche caratteristiche delle lesioni focali (es. numero, dimensione, forma, densità, presenza di una capsula e/o calcificazioni, SUV_{max}).

Sulla base di questi risultati dello studio, la splenomegalia di origine non nota e le masse solide ipodense alla TC con mdc ev rappresentano una sfida diagnostica poiché esse possono esser dovute a lesioni maligne ma anche a malattie granulomatose/infiammatorie sia infettive che non infettive o a processi immunologici/ematologici non neoplastici. In questi casi complicati, la PET/TC può escludere la presenza di una malignità se non si rilevano lesioni con alta captazione di ^{18}F -FDG, né una captazione del tracciante diffusa uguale o superiore a quella del fegato. Tuttavia, ci si dovrebbe ricordare che tumori non avidi di ^{18}F -FDG, come il carcinoma renale o tiroideo, possono, seppure raramente, metastatizzare alla milza [1, 13].

E' doveroso fare qualche altra considerazione:

1. Nel nostro studio le tre lesioni con calcificazioni erano cisti epidermoidi ($n=2$) o pseudocisti ($n=1$). Calcificazioni sono spesso state descritte in lesioni spleniche benigne come cisti, pseudocisti, amartoma,

infarto, emangioma, pseudotumore infiammatorio, infezione da *Pneumocystis carinii*, tubercolosi ed istoplasmosi, mentre esse sono state veramente di rado associate a lesioni maligne, come metastasi da cancro ovarico [60].

2. Le cinque lesioni che appaiono iperdense (*Pattern 3*) alla TC con mdc sono neoplasie benigne vascolari in quattro casi ed un'amartoma nel caso rimanente. Inoltre, lo pseudotumore infiammatorio appare iperdenso in fase tardiva. Come conseguenza, il *Pattern 3* è altamente predittivo di una patologia benigna. D'altro canto, la sola neoplasia vascolare maligna del nostro studio appare come una massa disomogenea che mostra marcata impregnazione di mdc alla periferia ed una prevalente ampia area centrale ipodensa. La prevalenza della componente centrale ipodensa ci ha permesso di descrivere la lesione con il *Pattern* morfologico 2. Precedenti studi TC di angiosarcoma hanno mostrato risultati simili [11].

3. L'infarto splenico può presentarsi in pazienti con patologie mieloproliferative, linfoproliferative, ematologiche, infettive e tromboemboliche [55]. Di conseguenza, una malignità deve essere esclusa in presenza di un infarto della milza.

Nel nostro studio, i tre pazienti con infarto splenico si sono presentati con una milza congesta associata rispettivamente con un linfoma digiunale, ematopoiesi extramidollare e talassemia. Inoltre, un paziente con infarto splenico ha mostrato lesioni grandi, predominanti, ipodense da linfoma non-

non Hodgkin e la prevalenza delle componenti ipodense ci ha permesso di associare il paziente al *Pattern* morfologico 2.

4. Un esame TC della milza è usualmente ottenuto con una tecnica multifasica; comunque l'evidenza di una lesione splenica può essere un evento incidentale e non atteso ad un esame TC eseguito nella sola fase portale. In questo caso si può sollevare il dilemma diagnostico se è necessario ripetere lo studio con una tecnica multifasica. Nella nostra popolazione, la fase pre-contrasto ed arteriosa non mostrano alcun valore aggiunto rispetto alla sola fase portale, mentre la fase tardiva cambia il risultato della portale in un solo caso.

5. Lo scopo del nostro studio è stato differenziare lesioni spleniche benigne dalle maligne esclusivamente sulla base dell'imaging tomografico della milza; per questa ragione, non abbiamo considerato l'impatto delle informazioni cliniche e di laboratorio nei risultati dell'imaging extrasplenico.

I seguenti limiti, principalmente correlati al disegno retrospettivo dello studio, devono essere riconosciuti:

1. La TC con mdc ev è stata effettuata sia con apparecchio a 4 che a 64 file di detettori, che possono avere un differente impatto diagnostico.

2. Gli esami TC non sono stati necessariamente eseguiti con un protocollo dedicato alla milza ma sulla base di specifici quesiti clinici. Questo spiega la mancanza di uniformità nei protocolli di acquisizione TC.

3. I parametri morfologici e metabolici sono dicotomizzati in benigni e maligni escludendo la possibilità di considerare un risultato come “incerto”. Questo tipo di analisi può aver causato il relativamente alto tasso di risultati falsi positivi.

4. Il confronto diretto di TC con mdc ev e PET/TC con ^{18}F -FDG è stato possibile per 21 dei 54 pazienti. Studi prospettici su una popolazione più ampia devono essere effettuati per confermare le nostre osservazioni.

5. CONCLUSIONI

I nostri dati suggeriscono che nella differenziazione tra patologie benigne e maligne della milza:

1) il *pattern* di classificazione è più accurato rispetto ad altri parametri morfologici e metabolici;

2) TC e PET/TC presentano una performance simile;

3) gli aspetti metabolici non mostrano un significativo valore aggiunto rispetto alla sola valutazione morfologica; comunque l'alto valore predittivo negativo intrinseco alla PET/TC aiuta ad escludere la presenza di una malignità.

Infine, un inciso sempre valido per tutti i tipi di patologie con cui il radiologo si deve cimentare, comprese naturalmente quelle spleniche, è che l'inquadramento clinico/laboratoristico e la possibile valutazione di esami diagnostici precedenti del paziente sono presupposto fondamentale per una corretta diagnosi radiologica.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Ahmed S, Horton KM, Fishman EK. Splenic incidentalomas. *Radiol Clin North Am.* 2011 Mar;49(2):323-47.
- [2] de Jong PA, van Ufford HM, Baarslag HJ, de Haas MJ, Wittebol SH, Quekel LG, de Klerk JM. CT and 18F-FDG PET for noninvasive detection of splenic involvement in patients with malignant lymphoma. *AJR Am J Roentgenol* 2009;192:745–53.
- [3] Karaosmanoglu DA, Karcaaltincaba M, Akata D. CT and MRI Findings of sclerosing angiomatoid nodular transformation of the spleen: spoke wheel pattern. *Korean J Radiol* 2008;9(Suppl):S52–5.
- [4] Taylor A, Dodds WJ, Erickson SJ, Stewart ET. CT of the acquired abnormalities of the spleen. *AJR Am J Roentgenol* 1991;157:1213–9.
- [5] Wang YJ, Li F, Cao F, Sun JB, Liu JF, Wang YH. Littoral cell angioma of the spleen. *Asian J Surg* 2009;32:167–71 art.
- [6] Rabushka LS, Kawashima A, Fishman Elliot K. Imaging of the spleen:CT with supplementalMR examination. *Radiographics* 1994;14:307–32.
- [7] Mirowitz S, Brown JJ, Lee JKT, Heiken JP. MR Dynamic gadoliniumenhanced, imaging of the spleen: normal enhancement patterns and evaluation of splenic lesions. *Radiology* 1991;179:681–6.
- [8] Elsayes KM, Narra VR, Govind Mukundan G, Lewis JS, Menias CO, Heiken JP. MR Imaging of the spleen: spectrum of abnormalities. *Radiographics* 2005;25:967–82.
- [9] Abbott RM, Levy AD, Aguilera NS, Gorospe L, Thompson WM. From the Archives of the AFIP. Primary vascular neoplasms of the spleen:radiologic–pathologic correlation. *Radiographics* 2004;24:1137–63.
- [10] Levy AD, Abbott RM, Abbondanzo SL. Littoral cell angioma of the spleen: CT features with clinicopathologic comparison. *Radiology* 2004;230:485–90.
- [11] Thompson WM, Levy AD, Aguilera NS, Gorospe L, Abbott RM. Angiosarcoma of the spleen: imaging characteristics in 12 patients. *Radiology* 2005;235:106–15.
- [12] Semelka RC, Shoenut P, Lawrence PH, Greenberg HM, Madden TP, Kroeker MA. Spleen: dynamic enhancement patterns on gradient-echo MR images enhanced with gadopentetate dimeglumine. *Radiology* 1992;185:479–82.
- [13] Ryu JC, Won Um J, MinWB. Inflammatory pseudotumour of the spleen: the findings on F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/-computed tomography (FDG-PET/CT). *ANZ J Surg* 2010;80:650–2.

- [14] Metser U, Miller E, Kessler A, Lerman H, Lievshitz G, Oren R, Even-Sapir E. Solid splenic masses: evaluation with 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med* 2005;46:52–9.
- [15] Saboo SS, Krajewski KM, O'Regan KN, Giardino A, Brown JR, Ramaiya N, J. Spleen in haematological malignancies: spectrum of imaging findings. *Br J Radiol*. 2012 Jan; 85 (1009):81-92.
- [16] Paes FM, Kalkanis DG, Sideras PA, Serafini AN. FDG PET/CT of extranodal involvement in non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin's disease. *Radiographics* 2010;30:269–91.
- [17] Schaefer NG, Hany TF, Taverna C, Seifert B, Stumpe KD, von Schulthess GK, et al. Non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin disease: coregistered FDG PET and CT at staging and restaging—do we need contrast-enhanced CT? *Radiology* 2004;232:823–9.
- [18] Karlo CA, Stolzmann P, Do RK, Alkadhi H. Computed tomography of the spleen: how to interpret the hypodense lesion. *Insights Imaging*. 2013 Feb;4(1):65-76.
- [19] Giovagnoni A, Giorgi C, Goteri G. Tumours of the spleen. *Cancer Imaging*. 2005 Jul 25;5(1):73-7.
- [20] Dachman AH, Ros PR, Murari PJ, Olmsted WW, Lichtenstein JE. Nonparasitic splenic cysts: a report of 52 cases with radiologicpathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol* 1986; 147(3):537–542.
- [21] Hansen MB, Moller AC. Splenic cysts. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2004;14:316–22.
- [22] Kaza RK, Azar S, Al-Hawary MM, Francis IR. Primary and secondary neoplasms of the spleen. *Cancer Imaging*. 2010 Aug 13;10:173-82.
- [23] Solomou EG, Patriarheas GV, Mpadra FA, et al. Asymptomatic adult cystic lymphangioma of the spleen: case report and review of the literature. *Magn Reson Imaging* 2003;21:81–4.
- [24] Takayama A, Nakashima O, Kobayashi K, et al. Splenic lymphangioma with papillary endothelial proliferation: a case report and review of the literature. *Pathol Int* 2003;53:483–8.
- [25] Bezzi M, Spinelli A, Pierleoni M, Andreoli G (2001) Cystic lymphangioma of the spleen: US-CT-MRI correlation. *Eur Radiol* 11(7):1187–1190.
- [26] Priego P, Rodriguez Velasco G, Griffith PS, Fresneda V. Littoral cell angioma of the spleen. *Clin Transl Oncol* 2008; 10(1):61–63.
- [27] Bhavsar T, Wang C, Huang Y, Karachristos A, Inniss S. Littoral cell angiomas of the spleen associated with solid pseudopapillary tumor of the pancreas. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2011; 2(3):53–56.
- [28] Kamaya A, Weinstein S, Desser TS. Multiple lesions of the spleen: differential diagnosis of cystic and solid lesions. *Semin Ultrasound CT MR* 2006 Oct;27(5):389-403.

- [29] Yu RS, Zhang SZ, Hua JM. Imaging findings of splenic hamartoma. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 2613-15.
- [30] Du E, Overstreet K, Zhou W, et al. Fine needle aspiration of splenic extramidullary hematopoiesis presenting as a solitary mass. A case report. *Acta Cytol* 2002; 46:1138-1142.
- [31] Leite NP, Kased N, Hanna RF, Brown MA, Pereira JM, Cunha R, et al. Cross-sectional imaging of extranodal involvement in abdominopelvic lymphoproliferative malignancies. *Radiographics* 2007;27:1613–34.
- [32] Bhatia K, Sahdev A, Reznick RH. Lymphoma of the spleen. *Semin Ultrasound CT MR* 2007;28:12–20.
- [33] Robertson F, Leander P, Ekberg O. Radiology of the spleen. *Eur Radiol* 2001;11:80–95.
- [34] Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25:579–86.
- [35] Grever MR. How I treat hairy cell leukemia. *Blood* 2010;115:21–8.
- [36] Zettinig G, Becherer A, Szabo M, Uffmann M, Dudczak R, Valent P, et al. FDG positron emission tomography in patients with systemic mastocytosis. *AJR Am J Roentgenol* 2002;179:1235–7.
- [37] Burrell SC, Fischman AJ. Myelofibrosis on F-18 FDG PET Imaging. *Clin Nucl Med* 2005;30:674.
- [38] Hall MN, Jagannathan JP, Ramaiya NH, Shinagare AB, Van den Abbeele AD. Imaging of extraosseous myeloma: CT, PET/CT, and MRI Features. *AJR Am J Roentgenol* 2010; 195:1057–65.
- [39] Thompson WM, Levy AD, Aguilera NS, Gorospe L, Abbott RM. Angiosarcoma of the spleen: imaging characteristics in 12 patients. *Radiology* 2005; 235: 106-15.
- [40] Rane SR, Bagwan IN, Pingle P, et al. Splenic tumours-autopsy study of ten years. *Indian J Pathol Microbiol* 2005;48:186–9.
- [41] Schon CA, Gorg C, Ramaswamy A, et al. Splenic metastases in a large unselected autopsy series. *Pathol Res Pract* 2006;202:351–6.
- [42] Griffin N, Burke C, Grant LA. Common primary tumours of the abdomen and pelvis and their patterns of tumour spread as seen on multi-detector computed tomography. *Insights Imaging*. 2011 Jun;2(3):205-214.
- [43] Boscak A, Shanmuganathan K. Splenic trauma: what is new? *Radiol Clin North Am* 2012; 50(1):105–122.
- [44] Kim SH, Han JK, Lee, et al. Abdominal amyloidosis: spectrum of radiological findings. *Clin Radiol* 2003; 58:610-620.

- [45] Mainenti PP; Camera L; Nicotra S; Cantalupo T; Soscia E; Di Vizio D; Insabato G; Salvatore M. Splenic hypoperfusion as a sign of systemic amyloidosis. *Abdominal Imaging* 2005 Nov-Dec; Vol. 30 (6), pp. 768-72.
- [46] Philip Stein, Advitya Malhotra, Andrew Haims, Gregory M. Pastores, and Pramod K. Mistry. Focal splenic lesions in type I Gaucher disease are associated with poor platelet and splenic response to macrophage-targeted enzyme replacement therapy. *J Inherit Metab Dis.* 2010 December; 33(6): 769–774.
- [47] Pietrangelo A, Corradini E, Ferrara F, Vegetti A, De Jong G, Luca Abbati G, Paolo Arcuri P, Martinelli S, Cerofolini E. Magnetic resonance imaging to identify classic and nonclassic forms of ferroportin disease. *Blood Cells Mol Dis.* 2006 Nov-Dec;37(3):192-6.
- [48] Lashbrook DJ, James RW, Phillips AJ, Holbrook AG, Agombar AC. Splenic peliosis with spontaneous splenic rupture: report of two cases. *BMC Surg.* 2006 Jun 26;6:9.
- [49] Iannaccone R, Federle MP, Brancatelli G et al Peliosis hepatis: spectrum of imaging findings. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 187(1):W43–W52.
- [50] Zia H, Zemon H, Brody F. Laparoscopic splenectomy for isolated sarcoidosis of the spleen. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2005;15:160–2.
- [51] Kolnagou A, Michaelides Y, Kontoghiorghes CN, Kontoghiorghes GJ. The importance of spleen, spleen iron, and splenectomy for determining total body iron load, ferrikinetics, and iron toxicity in thalassemia major patients. *Toxicol Mech Methods.* 2013 Jan;23(1):34-41.
- [52] Phongkitkarun S, Boonnumsirikij M, Jatchavala J, Tong-u-thaisri P. Abdominal manifestation and complications in systemic lupus erythematosus: emphasis on CT findings. *J. Med Assoc Thai.* 2007 Oct;90(10):2112-20.
- [53] Kirby JM, Jhaveri KS, Maizlin ZV, Midia M, Haider E, Khalili K. Abdominal manifestations of systemic lupus erythematosus: spectrum of imaging findings. *Can Assoc Radiol J.* 2009 Jun;60(3):121-32.
- [54] Gomez-Rubio M, Lopez-Cano A, Rendon P, Munoz- Benvenuty A, Macias M, Garre C, et al. Safety and diagnostic accuracy of percutaneous ultrasound-guided biopsy of the spleen: a multicenter study. *J Clin Ultrasound* 2009; 37:445–50.
- [55] Goerg C, Schwerk WB, Goerg K. Splenic lesions: sonographic patterns, follow up, differential diagnosis. *Eur J Radiol* 1991;13:59–66.
- [56] Catalano O, Sandomenico F, Vallone P, et al. Contrastenhanced sonography of the spleen. *Semin Ultrasound CT MR* 2006;27:426–33.
- [57] Stang A, Keles H, Hentschke S, et al. Differentiation of benign from malignant focal splenic lesions using sulfur hexafluoride-filled microbubble contrastenhanced pulse-inversion sonography. *AJR Am J Roentgenol* 2009;193:709–21.
- [58] Warshauer DM, Hall HL. Solitary splenic lesions. *Semin Ultrasound CT MR* 2006; 27: 370-88.

- [59] Raeymaeckers S, Docx M, Demeyere N. MRI-findings of nodular lesions in an enlarged spleen, associated with visceral Leishmaniasis. *Eur J Radiol.* 2012 Oct;81(10):2550-3.
- [60] Wan YL, Cheung YC, Lui KW, Tseng JH, Lee TY. Ultrasonographic findings and differentiation of benign and malignant focal splenic lesions. *Postgrad Med J* 2000;76:488–93.