

# Il valore diagnostico dell'ecografia nelle epatopatie diffuse

**Marcello Romano, Maurizio Soresi\*, Giuseppe Montalto°**

Direttore UO Geriatria, Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale e Alta Specializzazione, Catania. Coordinatore Scuola Ecografia SIUMB di Catania

\*Ricercatore confermato di Medicina Interna, Policlinico "Giaccone", Università di Palermo

°Professore ordinario di Medicina Interna, Policlinico "Giaccone", Università di Palermo

## IL CASO CLINICO N. 1

Il signor G.F., di anni 48, si presenta nel vostro studio perché da alcuni mesi soffre di problemi digestivi e intestinali piuttosto generici; lamenta infatti dispepsia e crampi addominali. Il suo medico di famiglia gli ha consigliato l'esecuzione di un esame ecografico addominale, sospettando una calcolosi colecistica, ma l'ecografia documenta una steatosi epatica.

*Il quadro clinico fin qui descritto vi suggerisce qualche ipotesi diagnostica?*

Decidete di approfondire le indagini richiedendo alcuni esami di laboratorio, tra cui una routine, esami di funzionalità epatica, markers virali ecc.

Oltre a un modico aumento di AST e ALT, spicca una anemia (Hb 10,4 g/dl) ipocromica e microcitica.

*Come valutare questi risultati nel contesto del quadro clinico ed ecografico?*

## IL CASO CLINICO N. 2

La sig.ra M.M., di anni 65, soffre di infezioni urinarie ricorrenti e per tale motivo, su indicazione dell'urologo, ha eseguito un'ecografia reno-vescicale. L'ecografista, scrupoloso, ha però esteso l'indagine a tutto l'addome segnalando la presenza di una linfadenopatia dell'ilo epatico e consigliando, pertanto, una visita specialistica.

*In quali condizioni patologiche tale reperto è di comune riscontro?*

La paziente non presenta elementi anamnestici rilevanti, tranne le già citate infezioni urinarie ricorrenti, trattate spesso con chinolonici, e pregresse coliche renali. Ma neppure l'esame fisico accurato rivela elementi clinicamente utili.

*Ritenete indicato un approfondimento? Se sì, come proseguireste l'iter diagnostico?*

## IL CASO CLINICO N. 3

Il sig. R.R. non è certo tipo da preoccuparsi molto della propria salute; finché non si è visto "gli occhi gialli" non è andato dal medico. Ora è di fronte a voi con gli esami che dimostrano un'elevazione di AST e ALT (rispettivamente 180 e 210 U/l), bilirubina (3,3 mg/dl), GTT (112 U/l).

Dovete pertanto intraprendere un iter diagnostico e definire se vi trovate di fronte a un paziente con epatite cronica o cirrosi epatica (le due principali ipotesi diagnostiche che formulate) e di che natura.

*L'ecografia possiede una sufficiente sensibilità e specificità diagnostica in caso di cirrosi epatica?*

*O ritenete che sia sempre indicata la biopsia? In caso di cirrosi nota, quali indicazioni, in termini di stadiazione e follow up, è in grado di fornire l'ecografia?*

## L'EVIDENZA

**È** opportuno sottolineare come per il fegato e qualunque altro organo o apparato il corretto uso diagnostico dell'ecografia non possa prescindere da un'integrazione reciproca tra ipotesi cliniche e aspetti ecografici; questi ultimi possono influenzare positivamente o negativamente le prime, confermandole o generando nuove ipotesi diagnostiche, lasciando spazio ad altre metodiche nei casi ancora dubbi. In generale, le conoscenze sulle indicazioni, l'accuratezza diagnostica e, quindi, sull'appropriatezza dell'ecografia devono essere patrimonio di tutti i medici che prescrivono o eseguono un esame ecografico o che devono interpretarne un referto.

Per epatopatie diffuse si intende un ampio spettro di malattie con interessamento esteso a tutto il fegato, che possono riconoscere una varia eziologia (principalmente metabolica e infettiva), con manifestazioni cliniche, decorso ed evoluzione assai variabili. Sul piano istologico le principali epatopatie diffuse possono essere distinte in: steatosi epatica, fibrosi epatica, epatite acuta, epatite cronica e cirrosi epatica.

L'ecografia ha un ruolo sicuramente importante per la diagnosi e il *follow up* delle epatopatie se opportunamente correlata al contesto clinico, ossia alle informazioni anamnestiche, obiettive e di laboratorio, in assenza delle quali essa mostra una limitata accuratezza diagnostica, soprattutto nelle fasi meno avanzate di malattia.

Clinicamente contestualizzata, l'ecografia svolge il ruolo di metodica di primo livello nella diagnostica delle epatopatie diffuse, potendo evidenziare aspetti di steatosi, di progressione da epatite cronica a cirrosi e sue complicanze, quali ascite, ipertensione portale ed epatocarcinoma; quest'ultimo, in particolare, in Italia ha una frequenza del 3-6% l'anno nei soggetti cirrotici<sup>1,2</sup>.

### SEMEIOTICA ECOGRAFICA

In ambito epatologico, l'esame ecografico prevede una metodologia volta a valutare una serie di *parametri eco-semeiologici*, alla ricerca di *segni ecografici* di malattia, sia *epatici* sia *extraepatici*. In particolare, lo studio ecografico del fegato comprende la valutazione di:

- volumetria;
- angoli marginali;
- contorni;
- ecostruttura parenchimale;
- vasi;
- vie biliari;
- colecisti.

Tale studio deve essere completato con l'esame della milza e del circolo spleno-mesenterico-portale, integrato dall'analisi eco-color-Doppler dei vasi venosi e arteriosi epatici e splenici.

Altresì, deve essere valutata l'entità del grasso viscerale e l'eventuale presenza di ascite, di circoli collaterali venosi, di linfadenopatia del legamento epatoduodenale.



**Fig. 1**  
Cirrosi epatica macronodulare: diametri longitudinali del lobo destro (A) e sinistro (B) e loro rapporto<sup>1,16</sup>. Noteare i margini bozzuti e l'ipertrofia del lobo caudato.

### Parametri ecografici epatici

#### Volumetria

Diverse formule basate su rilievi tridimensionali sono state proposte per valutare il volume del fegato con l'ecografia; tuttavia, a causa della complessità di rilevazione, di riproducibilità e di calcolo, nessuna di queste si è diffusa nella pratica clinica.

Un metodo semplice, di tipo lineare, è rappresentato dalla misurazione del diametro longitudinale del lobo destro, in una scansione anteriore lungo l'emiclaveare destra; in condizioni normali esso è compreso entro i 15,5 cm; nella maggior parte degli individui adulti, viene considerato normale un valore compreso tra 13 e 15 cm<sup>3,4</sup> (Figura 1).

Nella valutazione delle dimensioni epatiche, è importante che l'ecografia segnali anche la simmetria o l'asimmetria delle dimensioni del fegato. Questo dato è rilevante nella cirrosi epatica, caratterizzata da un'ipertrofia relativa del lobo sinistro e del lobo caudato.



**Fig. 2**  
Scansione longitudinale lungo l'emiclaveare destra. Fegato steatosico. L'ecogenicità epatica è alta (brillante) rispetto al parenchima renale, il margine inferiore è arrotondato, il diametro longitudinale ai limiti superiori della norma.

### **Angoli marginali**

Gli angoli marginali inferiori destro e sinistro (definiti anche margine inferiore) e l'angolo marginale sinistro normalmente sono acuti, mentre nelle epatopatie diffuse possono essere arrotondati (Figura 2)<sup>4</sup>; in particolare, secondo Weil, sono normali valori del margine inferiore epatico entro i 45° e 75°, rispettivamente al lobo sinistro e al lobo destro.

### **Superficie (contorno o profilo)**

Definita più genericamente contorno o profilo epatico, essa in condizioni normali appare liscia ed è meglio studiabile con sonde lineari o convex a frequenza di 7,5-10 MHz, in corrispondenza del lobo sinistro, posizionato più superficialmente, senza l'interposizione di coste o visceri. Il rilievo di un profilo nodulare, bozzuto, comunque irregolare, è abitualmente espressione di cirrosi epatica o di epatopatia in evoluzione cirrotica (Figura 1)<sup>5</sup>.

### **Ecostruttura**

Per quanto importante, tra tutti i parametri ecografici di valutazione delle epatopatie diffuse, lo studio dell'ecostruttura epatica risulta tra i meno sicuri per la diagnosi; infatti, i dati di sensibilità, specificità e predittività risultano influenzati dall'esperienza dell'operatore e dalla regolazione dell'apparecchiatura; in particolare, l'aspetto omogeneo del parenchima è correlato al livello di guadagno (*gain*) dell'ecografo, con conseguente variabilità tra diversi operatori e diverse apparecchiature. Per ridurre al minimo ciò, è opportuno regolare la curva di guadagno dell'ecografo al massimo livello di ecogenicità, in corrispondenza del quale si mantengano anecogene le strutture a contenuto liquido, quali colecisti e vasi<sup>6</sup>.

Normalmente, l'ecostruttura epatica (più propriamente l'ecotessitura del parenchima epatico) appare costituita da un tappeto di echi fini, omogeneamente distribuiti, di media intensità, interrotto dalle strutture extra-parenchimali quali colecisti e vasi.

L'aspetto parenchimale di echi di alta intensità, fittamente stipati, addensati, è tipico del cosiddetto "fegato brillante" o *bright liver echopattern* degli Autori anglosassoni, generalmente espressione di steatosi epatica (Figura 2), meno frequentemente di fibrosi, raramente di altre malattie da accumulo (amiloidosi, glicogenosi, malattia di Gaucher).

L'aspetto parenchimale di echi grossolani, intensi, disomogeneamente distribuiti configura il cosiddetto *coarse pattern* degli Autori anglosassoni. Tale ecostruttura grossolanamente disomogenea, di aspetto talora "granuloso", è espressione di fibrosi epatica e/o cirrosi.

### **Rami intra-epatici della vena porta**

Malgrado il loro calibro non sia rigidamente standardizzato come nel distretto extra-epatico, vanno sempre ricercati restringimenti o dilatazioni e l'eventuale canalizzazione delle vene para-ombelicali; inoltre, deve essere valutata la pervietà del lume vasale con l'ausilio del color-Doppler

(trombosi, invasione neoplastica). In alcune patologie è utile anche la misurazione dello spessore parietale dei vasi intra-epatici<sup>7</sup>.

### **Vene sovra-epatiche**

Esse possono apparire dilatate, come nel fegato da stasi, ridotte di calibro come nella cirrosi o meno frequentemente nella steatosi, obliterate nella sindrome di Budd-Chiari o in caso di invasione neoplastica, non rara in presenza di epatocarcinoma.

L'ecografia associata al Doppler ha un'alta sensibilità nell'individuare l'ostruzione di flusso delle sovra-epatiche<sup>8,9</sup>.

### **Parametri ecografici extra-epatici**

#### **Vena porta**

Normalmente, il diametro portale è contenuto entro 12-13 mm; oltre questi limiti è espressione di ipertensione portale, con una sensibilità intorno al 40%. Questa può essere migliorata valutando l'escursione respiratoria del calibro delle vene splenica e mesenterica superiore, che appare ridotta in presenza di ipertensione portale<sup>10</sup>. Tale sensibilità può ancora migliorare con la valutazione Doppler del sistema portale, in grado di evidenziare il rallentamento del flusso venoso in presenza di cirrosi epatica<sup>11</sup>; in particolare, il rilievo congiunto di un flusso venoso spleno-portale rallentato e di un indice di resistenza arteriosa splenica aumentato sarebbe indicativo di ipertensione portale da ostacolo al flusso, come nella cirrosi epatica, con una accuratezza vicina al 90%<sup>12</sup>.

#### **Milza**

In presenza di epatopatie, la splenomegalia è dovuta, principalmente, all'aumento del volume ematico splancnico associato alla stasi portale da ostacolato flusso epatico. La splenomegalia costituisce un segno indiretto e aspecifico di ipertensione portale e quindi, potenzialmente, di cirrosi<sup>13</sup>.

#### **Circoli collaterali e varici venose**

L'apertura di alcuni circoli collaterali (come quelli peri-pancreatici, spleno-renali, peri-splenic) e/o il rilievo di varici venose, espressione indiretta e specifica di ipertensione portale, è apprezzabile ecograficamente, prevalentemente sotto forma di piccole lacune anecogene, abitate da flusso venoso all'eco-color-Doppler<sup>14</sup>.

#### **Ascite**

La presenza di ascite è rilevabile all'ecografia anche se di lieve entità, sotto forma di fluido anecogeno, mobile con le variazioni di decubito, dislocante le anse intestinali anteriormente e centralmente. In particolare essa va ricercata nello scavo di Morrison, posto tra fegato e rene destro, nel recesso epato-diaframmatico e nel recesso retro-vescicale.

#### **Linfoadenopatie del legamento epatoduodenale**

I linfonodi del legamento epatoduodenale, raramente apprezzabili in condizioni normali, in

**Tab. 1** Principali cause di steatosi: modificata da Carulli *et al.* *Ann It Med Int* 2003; 18 (Suppl. 1): 3-11.

**STEATOSI ALCOLICA**

**STEATOSI NON ALCOLICA**

**NAFLD/NASH:**

- Primaria: da insulino-resistenza.
- Secondaria: Nutrizionale: malnutrizione, digiuno, nutrizione parenterale ecc.  
 Patologie ereditarie: abetalipoproteinemia, ipobetalipoproteinemia, m. Wilson ecc.  
 Farmaci: amiodarone, diltiazem, tamoxifene, metotrexate ecc.  
 Tossici: fosforo, solventi organici.  
 S. insulino-resistenza: ovaio policistico.  
 Altro: malattie infiammatorie intestinali, diverticolosi, celiachia.

**EPATITI VIRALI:** HCV (soprattutto il genotipo 3), raramente HBV.

presenza di epatopatie acute e croniche (per lo più virali e autoimmunitarie) aumentano di volume e risultano spesso rilevabili all'ecografia, sotto forma di strutture ovalari, singole o multiple, pressoché isocogene rispetto al fegato, del diametro intorno a 2 cm<sup>15-17</sup>.

**Grasso viscerale**

Il grasso viscerale, aumentato nei pazienti con sindrome metabolica, viene considerato un fattore di rischio per le malattie cardiovascolari e per la steatosi epatica non alcolica (NAFLD) primaria (Tabella 1)<sup>18,19</sup>. Esso può essere calcolato, in maniera semplice, misurando la circonferenza della vita, ma può essere stimato con maggior accuratezza ecograficamente, ponendo la sonda (da 3,5 MHz) in scansione trasversale in sede periombelicale e misurando lo spessore tra la superficie posteriore del muscolo retto dell'addome e la faccia anteriore dell'aorta<sup>20</sup>; i dati ottenuti con questa metodica hanno una buona correlazione con la TC<sup>20</sup>. Valori soglia al di sopra dei quali predire con sicurezza il rischio di NAFLD o di malattia cardiovascolare non sono ancora stati standardizzati con precisione, tuttavia uno spessore di grasso viscerale elevato è più frequentemente associato a NAFLD primaria<sup>19</sup>.

**STEATOSI EPATICA**

La steatosi epatica è un'alterazione istologica del fegato caratterizzata da un elevato accumulo di micro- e/o macro-vescicole di lipidi all'interno degli epatociti, dovuto a diverse cause. Nella Tabella 1 sono riportate le più frequenti. I vacuoli lipidici creano numerose interfacce riflettenti per gli ultrasuoni, producendo il quadro ecografico tipico del fegato steatosico: il *bright liver* o "fegato brillante", caratterizzato da echi fini, molto intensi e fittamente stipati, con ecogenicità del parenchima epatico superiore a quella della corticale renale, ben evidente in scansioni longitudinali che coinvolgono entrambi gli organi. È importante che l'ecogenicità epatica venga comparata con quella della corticale renale, poiché errate regolazioni del guadagno potrebbero simulare falsi aspetti iperecogeni. La superficie dell'organo è di solito regolare, gli angoli marginali sono arrotondati e il volume è nella maggior parte dei casi aumentato (Figura 2). L'iperecogenicità del fegato può essere distribuita in maniera omogenea su tutto il paren-

chima (*steatosi diffusa*) oppure essere presente in maniera non omogenea (*steatosi focale*).

**Steatosi diffusa**

Negli ultimi anni particolare attenzione è stata posta alla NAFLD (*Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*). Nel 1980 Ludwig propose il termine di *Non-Alcoholic Steato-Hepatitis* (NASH) per indicare lesioni istologiche simili a quelle dell'epatite alcolica in pazienti senza storia di alcolismo<sup>21</sup>. Il limite di consumo che oggi si utilizza per escludere l'eziologia alcolica è di 30 g/die<sup>22</sup>. Nella maggior parte dei casi la steatosi rimane un evento isolato, non evolutivo, meno frequentemente scatenando fenomeni di necrosi epatocellulare e/o infiammazione, con conseguente sviluppo di fibrosi. L'associazione della steatosi epatica con queste alterazioni istologiche è denominata steato-epatite; essa può progressivamente evolvere, nell'arco di anni o decenni, in cirrosi epatica (15-20% dei casi di NASH) e da questa, in una piccola percentuale di casi ancora non ben definita, in cancro cirrosi<sup>23</sup>. La patogenesi della NASH è a tutt'oggi sconosciuta. Le condizioni finora considerate più frequentemente associate ad essa sono: l'obesità o il sovrappeso (70%), il diabete mellito di tipo 2 o la ridotta tolleranza al glucosio (10%), le dislipidemie (20-60%)<sup>24</sup>. In ogni caso, nel modello della NAFLD sicuramente gioca un ruolo chiave l'insulino-resistenza; questa, infatti, aumenta i livelli di glucosio/insulina e determina un persistente aumento della lipolisi adipocitaria che è alla base della steatosi epatica<sup>25,26</sup>. Queste osservazioni inducono a inquadrare la NAFLD primaria come uno degli aspetti della sindrome metabolica.

La NAFLD, probabilmente, è oggi la malattia epatica più frequente, anche per la vita sedentaria e il tipo di alimentazione dei Paesi occidentali; tuttavia è difficile poter dare una stima esatta della sua prevalenza poiché si tratta di una patologia pauci-sintomatica, a evoluzione prevalentemente benigna, il cui *gold standard* diagnostico è la biopsia epatica.

Alcuni studi, condotti soprattutto su casistiche di steatosi alcolica, hanno confrontato il dato ecografico con quello istologico, cercando di discriminare la steatosi caratterizzata da un "fegato brillante", dalla fibrosi, definita come *coarse pattern*, cioè un aspetto ecostrutturale caratterizzato da echi grossolani, disomogeneamen-

te diffusi a tutto il parenchima. Utilizzando tale criterio, Saverymuttu ha riportato una sensibilità e una specificità del *bright liver* nella diagnosi di steatosi di 94% e 84%, mentre per la fibrosi definita come *coarse pattern* di 57% e 88%<sup>27</sup>. Esistono, comunque, quadri istologici di fibrosi epatica senza steatosi che hanno un corrispettivo ecografico di fegato brillante; per questo motivo alcuni Autori hanno proposto il termine di *fatty fibrotic liver*.

Alla luce di queste considerazioni risulta evidente come l'ecografia, se avulsa dal quadro clinico del paziente, possa dare informazioni poco attendibili; infatti la presenza di un fegato brillante in un soggetto con sindrome metabolica ci indurrà a porre con maggiore sicurezza la diagnosi di steatosi, rispetto a quella di un paziente con epatopatia di altra origine.

La prevalenza di epatopatia steatosica oscilla tra il 13 e il 25% della popolazione<sup>28</sup>.

In sintesi, l'aspetto ecografico di *bright liver* ha una buona accuratezza, circa l'87%, nel porre diagnosi di steatosi epatica<sup>29</sup>; la contestuale irregolarità della superficie epatica deve indurre al sospetto di steatosi evolutiva (*fatty fibrotic liver*); ma va ricordato che l'ecografia non è in grado di discriminare i pazienti con steato-epatite da quelli con steatosi senza flogosi e che questo limite vale per tutte le metodiche di *imaging*<sup>30</sup>. Anche la differenziazione tra una steatosi di origine metabolica e una da altra eziologia, come per esempio da HCV o autoimmune, non è possibile.

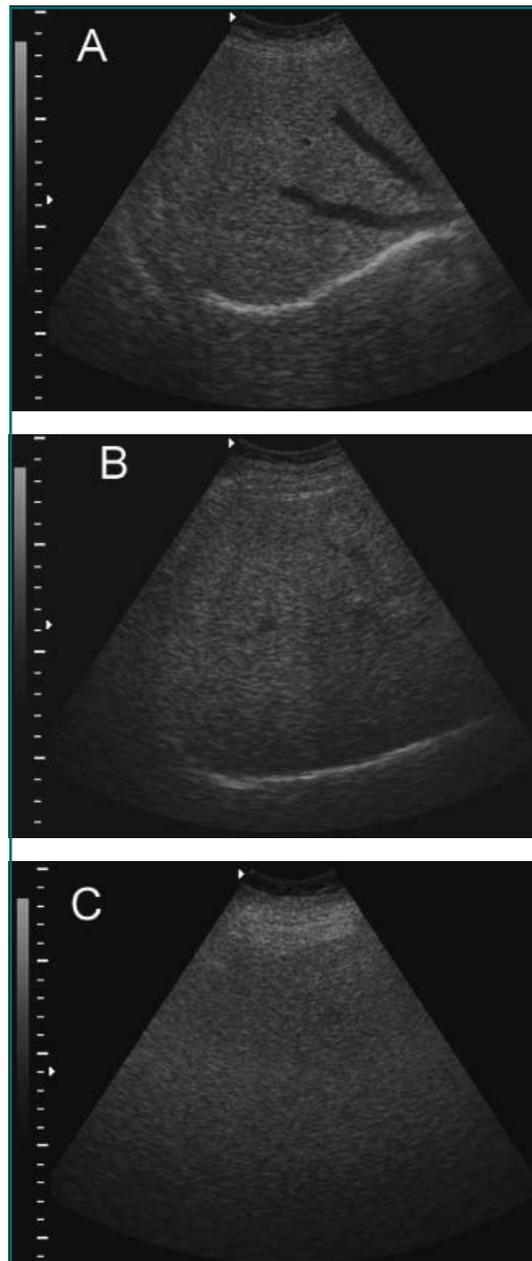
In realtà, altri dati possono venire in aiuto; per esempio, la presenza di linfadenomegalia dell'ilo epatico è rara nelle forme metaboliche<sup>16,17</sup>, mentre il rilievo di un abbondante grasso viscerale può indirizzare verso una forma metabolica<sup>19</sup>; tuttavia, tali segni risultano scarsamente utilizzabili poiché la NAFLD, a causa della sua alta frequenza nella popolazione, può sovrapporsi ad altre cause di epatopatie.

Un segno ecografico frequentemente associato al *bright liver* è l'attenuazione distale (*attenuation sign*), ossia la riduzione di intensità degli echi provenienti dagli strati profondi del fegato; tale segno, inizialmente considerato comune a fibrosi e steatosi, ormai è ritenuto espressione prevalentemente della seconda (Figura 3 B)<sup>31</sup>.

È stata proposta una gradazione ecografica della steatosi:

- *grado lieve*: l'ecogenicità epatica è maggiore di quella della corticale renale, in maniera omogenea in tutto il fegato (Figura 3 A);
- *grado medio*: all'aspetto brillante si associa il segno dell'attenuazione distale (Figura 3 B);
- *grado severo*: l'ecogenicità è molto intensa e l'attenuazione distale così marcata da determinare la scarsa o nulla rilevazione della linea ecogena del diaframma e della parete dei vasi intra-epatici (Figura 3 C)<sup>31,32</sup>.

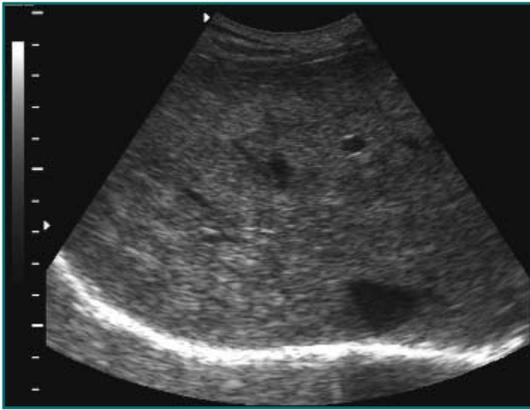
Sul piano della valutazione quantitativa del grasso epatico, tuttavia, TC e RMN costituiscono metodiche sicuramente più accurate dell'ecografia<sup>33</sup>.



**Fig. 3**

Scansione obliqua sottocostale destra ascendente. A: Fegato steatosico: ecostruttura costituita da echi fini, di alto livello, fittamente stipati e omogeneamente distribuiti (aspetto ecografico di grado I). B: Fegato steatosico: nei piani distali progressiva attenuazione degli echi (*attenuation sign*), margine diaframmatico ben riconoscibile (aspetto ecografico di grado II). C: Fegato steatosico: ecostruttura intensamente ecogena con attenuazione distale; pareti vasali e diaframma non riconoscibili (aspetto ecografico di grado III).

Come riportato in Tabella 1, le condizioni che possono provocare steatosi epatica sono molte. Riteniamo opportuno, tra le tante, menzionare la malattia celiaca. Questa patologia, un tempo considerata rara, tra gli adulti è più frequente di quanto si pensi; le stime riportano la frequenza di 1:184 abitanti<sup>34</sup> e può presentarsi spesso con una sintomatologia atipica (anemia, sindrome dispeptica, ipertransaminasemia). Si comprende,



**Fig. 4**  
Scansione obliqua sottocostale destra ascendente. Steatosi a "prato fiorito": aree pseudonodulari iperecogene, prive di effetto-massa.

pertanto come in questi pazienti con presentazione clinica "atipica" l'ecografia sia uno dei primi esami richiesti; il riscontro in tali casi di steatosi deve far sospettare la celiachia<sup>35</sup>.

### Steatosi focale

La steatosi focale può essere distinta a seconda dell'ecogenicità in: a. *ipoecogena*; b. *iperecogena*.

#### Steatosi focale ipoecogena

È caratterizzata da aree ipoecogene uniche o multiple, rilevabili su tutto il parenchima epatico, ma con maggior frequenza in IV-V segmento, in sede pericolecistica e in prossimità della biforcazione portale, nel contesto di un fegato più ecogeno. Le dimensioni di tali aree sono molto variabili, da pochi millimetri a qualche centimetro. In passato esse erano definite aree di risparmio (*skip areas*), perché si pensava fossero porzioni di parenchima non steatosico nel contesto di un fegato grasso. In effetti, è stato evidenziato come nelle aree ipoecogene il grasso, semplicemente, si distribuisca in vacuoli più grossi e relativamente meno riflettenti rispetto agli epatociti del restante parenchima steatosico.

#### Steatosi focale iperecogena

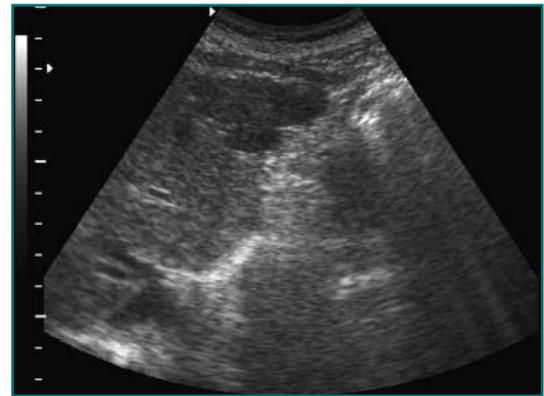
È caratterizzata da una o più aree iperecogene, che possono avere una distribuzione segmentaria o confluyente, arrivando a costituire l'aspetto a "carta geografica", per il diffuso alternarsi di aree ipo- e iperecogene. Raramente può essere osservato un caratteristico aspetto di steatosi focale multipla, cosiddetto "a prato fiorito": si tratta di diversi pseudo-noduli iperecogeni di steatosi focale, distribuiti su tutto il parenchima epatico (Figura 4).

La steatosi focale nelle sue varie forme può creare problemi di diagnosi differenziale con i noduli epatici; in questi casi è necessario ricercare quegli aspetti morfologici che possono farla distinguere dalle formazioni espansive. A differenza di queste ultime, le aree di steatosi focale non mostrano segni di processo espansivo, essendo costituite da normale tessuto più o meno ricco di vacuoli lipidici: non hanno forma roton-

da bensì poligonale o bizzarra; hanno margini sfumati e rettilinei o frastagliati; non improntano o infiltrano la colecisti e i profili epatici né i vasi con cui prendono rapporti, non provocano distorsione del profilo né infiltrazione. Malgrado questi aspetti della semeiotica ecografica siano di aiuto, alcune volte, specialmente nei pazienti con anamnesi oncologica positiva, è necessario eseguire ulteriori indagini strumentali, come TC e RMN, o la biopsia ecoguidata. Recentemente, con l'introduzione dei cosiddetti mezzi di contrasto ecografici, la diagnosi è stata facilitata, in quanto dopo la somministrazione la steatosi focale si vascolarizza come il restante parenchima e non è più visualizzabile<sup>36</sup> (Figure 5 e 6).

### FIBROSI

Il *pattern* ecografico tipico della fibrosi è il cosiddetto *coarse pattern*, già citato, caratterizzato da echi di grosse dimensioni e di forte intensità, distribuiti in maniera disomogenea e irregolare su tutto il parenchima epatico, specie negli strati prossimali.



**Fig. 5**  
Scansione longitudinale del lobo sinistro. Nel contesto di fegato iperecogeno, formazione ipoecogena (freccia) a margini policiclici, deformante il profilo epatico inferiore, di dubbia interpretazione.



**Fig. 6**  
Stesso caso della Figura 5. L'integrazione con esame TC evidenzia a carico della lesione un *enancheamento* globulare centripeto, definendone la natura angiomatosa.

Il *coarse pattern* si associa soprattutto alla cirrosi, ma può essere evidente anche in altre forme di epatopatie a evoluzione fibrotica quali sarcoidosi, schistosomiasi, fibrosi congenita.

### EPATITE ACUTA

Nell'epatite acuta la diagnosi si avvale di dati clinici e di laboratorio, mentre l'ecografia non presenta segni o quadri caratteristici. Vi può essere un aumento volumetrico che interessa simmetricamente tutto l'organo, con angoli arrotondati e superficie regolare; nella maggior parte dei casi l'ecostruttura appare normale; a volte si può avere un aspetto di *bright liver*, espressione di fenomeni flogistici e vacuolari epatocitari. L'aspetto "a cielo stellato", caratterizzato da ipoecogenicità diffusa del fegato, nel cui contesto si apprezzano immagini iperecogene in corrispondenza delle piccole diramazioni portali, non ha alcuna specificità e si può trovare anche in soggetti normali.

Frequenti sono le modificazioni della colecisti, che può apparire sovradistesa (ipotonia) o ipodistesa (ipertonica), spesso con pareti ispessite e aspetto a triplice strato, verosimilmente da flogosi/edema per contiguità<sup>37</sup>.

Tra i segni extra-epatici possono essere evidenti linfadenomegalie periportal, al tripode celiaco e peri-mesenteriche<sup>15</sup>.

### EPATITE CRONICA

Nell'epatite cronica, almeno inizialmente, l'esame ecografico non rivela particolari alterazioni; le dimensioni del fegato appaiono normali o simmetricamente aumentate; la superficie dell'organo è regolare, gli angoli sono normali o arrotondati; l'ecostruttura e l'ecogenicità appaiono conservate nella maggior parte dei casi, ma è possibile il rilievo di aspetti di *bright liver* o *coarse pattern*.

Nei pazienti con epatopatia da HCV è importante segnalare la presenza di una concomitante steatosi, in quanto quest'ultima si associa spesso all'eziologia virale, specialmente da genotipo 3. In alcuni pazienti in cui la terapia eradicante ha successo, si può assistere alla scomparsa della steatosi, a riprova del fatto che essa è condizionata dalla concomitante presenza del virus<sup>38,39</sup>.

È comunque l'esame istologico a evidenziare un'epatite cronica e a graduarne attività necrotico-infiammatoria e fibrotica con la concomitanza di una steatosi.

Nei pazienti con epatite cronica è importante valutare l'evoluzione in cirrosi, cercando l'irregolarità della superficie e gli aspetti ecografici d'ipertensione portale.

Un segno ecografico extra-epatico spesso presente nelle malattie croniche del fegato (epatopatie croniche e cirrosi) è la linfadenopatia dell'ilo epatico. I linfonodi del legamento epatoduodenale si presentano come formazioni di morfologia ovale, di dimensioni variabili da poco meno di 1 cm a 3,5 cm, di solito ipoecogene rispetto al parenchima epatico, ben separate dagli organi vicini e dai vasi da un chiaro piano di clivaggio, ben evidenziabili tramite scansioni longitudinali, oblique e trasversali. Sono posti ac-



Fig. 7

Scansione trasversale. Accanto alla vena porta due linfonodi di forma ovale, ben demarcati dalle strutture anatomiche circostanti.

canto al decorso della vena porta (Figura 7), del tripode celiaco, dell'arteria epatica e meno frequentemente della vena mesenterica superiore<sup>40</sup>. Quale ruolo attribuire all'evidenza della linfadenopatia dell'ilo epatico?

Nella nostra area geografica, a causa della bassa prevalenza delle epatopatie autoimmuni, il rilievo di linfonodi deve far pensare a un'epatopatia da HCV. Ciò sia in un paziente con malattia cronica di fegato<sup>16</sup>, sia in soggetti senza storia nota di epatopatia<sup>41</sup>.

In pazienti HCV-positivi con transaminasi normali o lievemente aumentate, il rilievo di linfonodi del legamento epatoduodenale deve indurre a un comportamento più deciso in termini di terapia e monitoraggio, avendo questi pazienti un quadro istologico più severo e una progressione più rapida di quelli con transaminasi normali senza evidenza di linfonodi<sup>42</sup>.

Alcuni Autori hanno proposto le dimensioni dei linfonodi come *marker* prognostico negativo di risposta alla terapia antivirale<sup>43,44</sup>. A causa della variabilità interosservatore nel calcolo delle dimensioni del linfonodo, riteniamo che questo non sia un dato da utilizzare come predittore di risposta terapeutica, specialmente quando, come nelle epatopatie virali, ve ne sono altri affidabili (*scores* istologici, genotipo, BMI ecc.). Nella nostra esperienza, e in quella di altri Autori, l'evidenza di una linfadenopatia di solito si associa a una minore risposta terapeutica senza però essere un sicuro *marker* prognostico negativo<sup>16,45</sup>.

Bisogna, infine, sottolineare che il riscontro di una linfadenopatia nei soggetti con epatopatia da HCV può essere indice di una malattia linfoproliferativa, nella cui genesi l'HCV può essere implicato<sup>46</sup>. I linfonodi sospetti per tali patologie solitamente sono più numerosi, hanno un'ecostruttura più ipoecogena, sono rotondeggianti, a volte a pacchetti, non hanno iperecogenicità dell'ilo; in questi casi è utile studiare la milza, che può presentare lesioni focali o aumento di volume; quest'ultimo dato sarebbe di maggior rilievo se individuato in pazienti senza cirrosi.

Recentemente alcuni Autori hanno segnalato che nelle malattie infiammatorie croniche intestinali la presenza di linfonodi del legamento epatoduodenale si associa a una colangite sclerosante<sup>47</sup>.

### CIRROSI EPATICA

La cirrosi epatica può essere definita come un'epatopatia cronica diffusa caratterizzata da necrosi epatocitaria, rigenerazione nodulare e aumento del tessuto connettivo, che determina un sovvertimento nodulare dell'architettura e della microcircolazione dei lobuli<sup>48</sup>. I noduli che si formano possono essere piccoli (< 3 mm) e costituire la cirrosi micronodulare, o grossi (> 3 mm) definendo così la cirrosi macronodulare.

Si comprende come questa sia una definizione istologica; è noto quanto sia più utile definire una malattia clinicamente, ma la grande varietà di manifestazioni con cui la cirrosi si può presentare, da asintomatica nelle fasi precoci ad ascitica, emorragica o ancora con interessamento neurologico (encefalopatia) in quelle più avanzate, non permette un inquadramento univoco, sufficiente a dare una definizione soltanto clinica.

Diverso è il problema se si affronta dal punto di vista diagnostico; esiste infatti una fase della cirrosi in cui il quadro clinico associato a quello di laboratorio può essere sufficiente a porre la diagnosi; tuttavia, in fase iniziale e di buon compenso i dati clinici e/o ematochimici (come i livelli sierici di albumina, di gammaglobuline, di piastrine o l'attività di protrombina) possono essere insufficienti a distinguere un'epatite cronica da una cirrosi. Porre una precisa diagnosi è utile sia dal punto di vista prognostico sia terapeutico; infatti nelle forme a eziologia virale la presenza di cirrosi è fattore predittivo negativo di risposta alla terapia antivirale; nei casi dubbi è utile la biopsia con esame istologico<sup>49</sup>.

La biopsia epatica può essere eseguita per via percutanea o laparoscopica; quest'ultima, fornendo una visione macroscopica dell'organo, permette di mirare il campionamento alle aree più danneggiate e ci fornisce dati più utili rispetto a quelli ricavati dalla biopsia percutanea, nella quale l'ago "pesca" casualmente nel parenchima, con possibile non rappresentatività del campione<sup>50</sup>. Per ovvie ragioni, l'approccio

laparoscopico è riservato a casi particolari, mentre quello percutaneo, abitualmente praticato, proprio per la sua "cecità" può fornire risultati erronei in 1/3 dei casi<sup>50</sup>. La biopsia è gravata da morbilità nel 3% dei casi, con una mortalità intorno allo 0,03%<sup>51,52</sup>.

L'esame ecografico permette di ridurre i casi dubbi e di eseguire un minor numero di biopsie; rispetto alle epatiti croniche, infatti, per la cirrosi l'ecografia ha una maggior sensibilità, specificità e accuratezza diagnostica (Tabella 2). L'utilità dell'ecografia nella cirrosi epatica non è solo diagnostica, ma riguarda anche la stadiazione della malattia, offrendo valide informazioni su presenza ed entità dell'ascite, grado di ipertensione portale, eventuale degenerazione neoplastica.

Lo studio ecografico della cirrosi mira a rilevare alterazioni sia intra- sia extra-epatiche.

### Superficie epatica

L'irregolarità della superficie è il corrispettivo ecografico della nodularità istologica della cirrosi epatica. Nelle forme micronodulari i profili del fegato si presentano normali o con irregolarità simili a dentellature; nelle macronodulari la superficie dell'organo appare chiaramente bozzuta (Figura 1). È utile ricordare come le bozze superficiali del fegato cirrotico non presentino un'ecostruttura diversa dal rimanente parenchima, a differenza di quelle provocate dalle lesioni occupanti spazio.

L'irregolarità dei profili epatici è riportata da diversi Autori come l'elemento dotato di maggiore sensibilità, ancor più se associato a riduzione della velocità di flusso portale<sup>5,53-56</sup>. Quanto detto finora non deve indurre a concludere che l'ecografia possa sostituire l'esame istologico, ma piuttosto a pensare che essa può diminuire la necessità delle biopsie; ciò anche in relazione alla tendenza di alcuni Autori a proporre in alcuni casi il trattamento antivirale, in pazienti con epatopatia cronica associata all'HCV, senza ricorrere all'esame istologico, ma utilizzando dati clinici, biochimici ed ecografici<sup>57</sup>.

### Angoli marginali

Nei pazienti con cirrosi gli angoli marginali sono di solito arrotondati e meno acuti.

**Tab. 2** Valore diagnostico dei segni ecografici di cirrosi.

1° autore	Anno	Segni ecografici	Sensibilità	Specificità	Accuratezza diagnostica
Bolondi	1982	Ridotta escursione respiratoria vena splenica e/o vena mesenterica superiore	80%	100%	-
Giorgio	1986	Rapporto Ø trasverso lobo caudato/lobo dx	43%	100%	79%
Hess	1989	Dimensioni del lobo caudato	95%	95%	-
Di Lelio	1989	Superficie irregolare	88%	94%	89%
Goyal	1990	Rapporto lobo sx/lobo dx	74%	100%	93%
Vilgrain	1990	Circoli collaterali	83%	100%	-
Ferral	1992	Superficie irregolare	87,5%	81,5%	84%
Cioni	1993	Splenomegalia	62%	93%	-
Gaiani	1997	Superficie irregolare, velocità portale media	79%	80%	80%
Colli	2003	Superficie irregolare	57%	95%	-

### Ecostruttura

Quella più tipica del fegato cirrotico è il *coarse pattern*, già descritto in precedenza (Figura 1); va, però, ricordato che vi possono essere fegati cirrotici con ecostruttura normale o brillante<sup>58</sup>. Sensibilità e specificità del *coarse pattern* nella diagnosi di cirrosi si attestano, rispettivamente, intorno al 50% e al 90%<sup>27,59</sup>.

Nell'ambito di un'ecostruttura a *coarse pattern*, in pazienti con cirrosi epatica e meno frequentemente in quelli con epatite cronica è possibile rilevare la presenza di piccoli noduli ipoecogeni delle dimensioni massime di 3-6 mm, che costituiscono il cosiddetto *coarse nodular pattern*, considerato un fattore di rischio per l'insorgenza di epatocarcinoma<sup>58,60,61</sup>.

In pratica, nei pazienti positivi per l'HCV, l'HBV e negli alcolisti, il *coarse nodular pattern* non è frequente (esigua prevalenza di cirrosi da HBV-HDV associati; circa 20% nelle cirrosi da altra eziologia), ma i pazienti con tale aspetto ecografico meritano particolare attenzione, specialmente quando i noduli multipli sono di circa 1 cm (*coarse large nodular pattern*): ciò non solo perché l'HCC insorge con maggior frequenza in questi pazienti<sup>62</sup>, ma anche perché in presenza di una tale ecostruttura è difficile porre una precoce diagnosi ecografica di epatocarcinoma (HCC). Il piccolo HCC, infatti, si presenta di solito ipoecogeno e pertanto indistinguibile dai macronoduli non neoplastici<sup>54,63</sup>. In tali casi l'esame istologico, a meno che non vi sia un nodulo più grosso degli altri, non è utile; infatti, la sua negatività non dà informazioni sullo stato delle altre lesioni focali. Altri esami strumentali come TC o RMN o ecografia con mezzi di contrasto risultano più utili e, qualora negativi, il *follow up* ecografico deve essere a breve termine e associato al dosaggio dell'alfa-fetoproteina<sup>64,65</sup>.

In generale, a prescindere dall'aspetto ecografico, poiché i soggetti con cirrosi epatica hanno un'incidenza annua del 3-6% di degenerazione neoplastica<sup>1,2</sup> è opportuna una sorveglianza semestrale con ecografia e dosaggio dell'alfa-fetoproteina, al fine di porre una diagnosi precoce di HCC, come consigliato dalle linee guida internazionali<sup>65</sup>.

### Volumetria

Nella cirrosi epatica il fegato può presentarsi di volume aumentato, normale o ridotto; la riduzione è espressione di cirrosi atrofica, avanzata, a prognosi molto severa. L'aumento di volume di solito è asimmetrico, riguarda prevalentemente i segmenti epatici del lobo sinistro e in particolare il lobo caudato (Figura 1).

Basandosi su queste variazioni di dimensioni sono stati proposti alcuni rapporti con l'obiettivo di quantificare l'aumento asimmetrico. L'ipertrofia del lobo caudato viene valutata con il rapporto: diametro trasversale del lobo caudato / diametro trasversale del lobo destro (rapporto C/RL), con valori di normalità < 0,60; sensibilità e specificità sono riportati nella Tabella 2. Questo rapporto sarebbe più affidabile nelle cirrosi virali che in quelle alcoliche e per un *cut-off* di 0,65<sup>37,66-68</sup>. Altro indice utilizzato è il rapporto

tra il diametro longitudinale del lobo destro (misurato sull'emilaveare) e quello del lobo sinistro (misurato sulla linea mediana); il valore normale è di 1,4; valori inferiori hanno una sensibilità del 76% per cirrosi; valori superiori hanno una predittività negativa del 100% per cirrosi<sup>37,69</sup> (Figura 1).

### Rami intra-epatici della vena porta

Nella cirrosi epatica è possibile evidenziare una variabile dilatazione dei vasi portali di calibro maggiore, una canalizzazione delle vene parombelicali e, a volte, una trombosi degli stessi vasi venosi, caratterizzata dalla presenza di echi che occupano interamente o in parte il lume del vaso. La trombosi può essere conseguenza della stessa cirrosi o segno di infiltrazione vascolare neoplastica da parte di un'epatocarcinoma; in questo caso il rilievo color-Doppler di flusso arterioso nel trombo è dirimente.

### Vene sovra-epatiche

Nella cirrosi epatica le vene sovraepatiche sono ridotte di calibro e possono presentare irregolarità parietali, che hanno la stessa genesi delle dentellature della superficie; tale aspetto, benché poco riportato in letteratura, nella nostra esperienza sembra poco sensibile ma molto specifico.

### Linfonodi

Come nelle epatiti acute e croniche, anche nella cirrosi epatica è possibile il rilievo di linfoadenopatia periportale, per lo più nelle forme a eziologia virale e autoimmunitaria, talora espressione di degenerazione neoplastica. Nella cirrosi l'aspetto ecografico di alcuni piccoli linfonodi può essere confuso con quello di piccoli venosi collaterali; in questo caso la morfologia ovalare e l'assenza di segnali vascolari all'eco-color-Doppler sono d'aiuto per dirimere dubbi<sup>40</sup>.

### Alterazioni colecistiche

In presenza di cirrosi epatica la colecisti presenta una maggior frequenza di calcolosi e di ispessimento parietale; quest'ultimo può essere espressione di edema e/o congestione parietale, in rapporto a ipertensione portale e/o ipoalbuminemia.

### Segni extra-epatici

Sono principalmente riconducibili all'ipertensione portale: dilatazione e/o ridotta escursione respiratoria del calibro venoso portale, circoli venosi collaterali, splenomegalia, ascite. In presenza di ipertensione portale congestizia, è possibile rilevare all'eco-Doppler un rallentamento della velocità di flusso venoso spleno-portale e un incremento dell'indice di resistenza arteriosa splenica ed epatica<sup>12</sup>.

### GLICOGENOSI

Le glicogenosi sono patologie da accumulo di glicogeno correlate a un suo alterato metabolismo. Se ne distinguono 12 tipi, sono geneticamente determinate e di solito autosomiche recessive; le più frequenti sono i tipi I, II, III, IV che includono circa il 90% di tutte le glicogenosi<sup>70</sup>.

In questi casi l'ecografia mostra un fegato aumentato di volume ed ecogenicità, con aspetto a *bright liver* indistinguibile dalla steatosi, conseguenza dell'accumulo di grasso e glicogeno intraepaticario. È importante la ricerca di eventuali lesioni focali, poiché a causa degli stimoli ormonali cui vanno incontro gli epatociti è frequente la comparsa di adenomi, a partire dalla seconda-terza decade di vita<sup>71</sup>.

### SINDROME DI BUDD-CHIARI

La sindrome di Budd-Chiari è conseguenza di un'ostruzione al deflusso ematico, dalle piccole vene epatiche alla giunzione della vena cava inferiore e all'atrio destro, qualunque ne sia la causa.

Sono definite piccole vene epatiche quei vasi che con ecografia e Doppler non sono studiabili: le vene centrolobulari, le vene intercalate e quelle interlobari.

Sono esclusi da questa sindrome i disordini cardiaci e le malattie veno-occlusive conseguenti a un'ostruzione non trombotica della vena centrolobulare o dei sinusoidi, dovute a un danno della parete sinusoidale<sup>72</sup>.

La sindrome di Budd-Chiari può essere classificata in base alla sede dell'ostruzione:

- piccole vene epatiche;
- vene sovra-epatiche;
- vena cava inferiore;
- ostruzione sia della cava inferiore sia delle sovra-epatiche.

Altrimenti, può essere distinta in:

- primaria se l'ostruzione origina all'interno del lume (trombi, endoflebiti, membrane);
- secondaria se origina dall'esterno del sistema venoso, per infiltrazione (neoplasie o malattie parassitarie) o per compressione (tumori, ascessi, cisti).

Le forme primarie sono frequentemente correlate a malattie mieloproliferative e stati ipercoagulativi.

Il sospetto di sindrome di Budd-Chiari deve insorgere in presenza di:

- ascite a insorgenza improvvisa associata a epatomegalia, dolore addominale, ittero;
- ascite intrattabile in soggetti con modesta alterazione dei test di funzionalità epatica;
- insorgenza di malattia epatica in un paziente con un disordine coagulativo già noto;
- insufficienza epatica fulminante associata ad ascite ed epatomegalia;
- epatopatia cronica criptogenetica<sup>72</sup>.

In tutti questi casi il sospetto diagnostico va confermato dall'evidenza strumentale o autoptica di occlusione vascolare<sup>72</sup>.

L'ecografia con color-Doppler rappresenta la metodica di primo livello, con una sensibilità diagnostica superiore al 75%<sup>9,10</sup>. Diversi sono gli aspetti ecografici della sindrome: mancata visualizzazione delle vene sovra-epatiche o della loro confluenza nella vena cava, presenza di stenosi/trombosi delle vene sovra-epatiche o della cava inferiore nel suo tratto sovra-epatico, ipertrofia del lobo caudato, presenza di circoli collaterali intra-epatici; a differenza dei primi, questi ultimi

due segni sono isolatamente poco specifici. L'integrazione dell'ecografia con lo studio Doppler può evidenziare ostruzione delle vene sovra-epatiche (50% dei casi), flusso invertito nelle vene sovra-epatiche (25%), flusso piatto nelle sovra-epatiche e invertito nella vena cava inferiore (25%)<sup>9</sup>.

### Bibliografia

1. Colombo M, de Franchis R, Del Ninno E, Sangiovanni A, De Fazio C, Tommasini M, Donato MF, Piva A, Di Carlo V, Dioguardi N. Hepatocellular carcinoma in Italian patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1991; 325: 675-680.
2. Bolondi L, Sofia S, Siringo S, Gaiani S, Casali A, Zironi G, Piscaglia F, Gramantieri L, Zanetti M, Sherman M. Surveillance programme of cirrhotic patients for early diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: a cost effectiveness analysis. *Gut* 2001; 48(2): 251-259.
3. Gosink BB, Leymaster CE. Ultrasonic determination of hepatomegaly. *J Clin Ultrasound* 1981; 9: 37.
4. Magnolfi F, Caremani M, Angioli D. *Fegato normale e varianti anatomiche*. In: *Ecografia epatobiliare*. Grasso, Bologna, 1991.
5. Gaiani S, Gramantieri L, Venturoli N, Piscaglia F, Siringo S, D'Errico A, Zironi G, Grigioni W, Bolondi L. What is the criterion for differentiating chronic hepatitis from compensated cirrhosis? A prospective study comparing ultrasonography and percutaneous liver biopsy. *J Hepatol* 1997; 27(6): 979-985.
6. Giorgio A, Amoroso P, Perri G. *Le malattie diffuse del fegato*. In: *Ecografia del fegato e delle vie biliari*. Idelson, Napoli, 1989.
7. Niamey Working Group. *Ultrasound in schistosomiasis: a practical guide to the standardized use of ultrasonography for the assessment of schistosomiasis-related morbidity*. WHO, Geneva, 2000. [www.who.int/tdr/publications/publications/ultrasound.htm](http://www.who.int/tdr/publications/publications/ultrasound.htm).
8. Bolondi L, Gaiani S, Li Bassi S, Zironi G, Bonino F, Brunetto M, Barbara L. Diagnosis of Budd-Chiari syndrome by pulsed Doppler ultrasound. *Gastroenterology* 1991; 100: 1324-31.
9. Kane R, Eustace S. Diagnosis of Budd-Chiari syndrome: comparison between sonography and MR angiography. *Radiology* 1995; 195(1): 117-121.
10. Bolondi L, Gandolfi L, Arienti V, Caletti GC, Corcioni E, Gasbarrini G, Labo G. Ultrasonography in the diagnosis of portal hypertension: diminished response of portal vessels to respiration. *Radiology* 1982; 142: 167-172.
11. Zironi G, Gaiani S, Fenyves D, Rigamonti A, Bolondi L, Barbara L. Value of measurement of mean portal flow velocity by Doppler flowmetry in the diagnosis of portal hypertension. *J Hepatol* 1992; 16: 298-303.
12. Piscaglia F, Donati G, Cecilioni L, Celli N, Stagni B, Pini P, Gaiani S, Gherlinzoni F, Bolondi S. Influence of the spleen on portal haemodynamics: a non-invasive study with Doppler ultrasound in chronic liver disease and haematological disorders. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 1220-27.
13. Cioni G, Tincani E, D'Alimonte P, Cristani A, Ventura P, Abbati G, Vignoli A, Romagnoli R, Ventura E. Relevance of reduced portal flow velocity, low platelet count and enlarged spleen diameter in the non-invasive diagnosis of compensated liver cirrhosis. *Eur J Med* 1993; 2(7): 408-410.
14. Vilgrain V, Lebrec D, Menu Y, Scherrer A, Nahum H. Comparison between ultrasonographic signs and

- the degree of portal hypertension in patients with cirrhosis. *Gastrointest Radiol* 1990; 15(3): 218-222.
15. Toppet V, Souayah H, Delplace O, Alard S, Moreau J, Levy J, Spehl M. Lymph node enlargement as a sign of acute hepatitis in children. *Pediatr Radiol* 1990; 20(4): 249-252.
  16. Del Olmo JA, Esteban JM, Maldonado L, Rodriguez F, Escudero A, Serra MA, Rodrigo JM. Clinical significance of abdominal lymphadenopathy in chronic liver disease. *Ultrasound Med Biol* 2002; 28: 297-301.
  17. Soresi M, Bonfissuto G, Magliarisi C, Riili A, Terranova A, Di Giovanni G, Bascone F, Carroccio A, Tripi S, Montalto G. Ultrasound detection of abdominal lymph nodes in chronic liver diseases. A retrospective analysis. *Clin Radiol* 2003; 58: 372-377.
  18. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001(16); 285: 2486-97.
  19. Sabir N, Sermez Y, Kazil S, Zencir M. Correlation of abdominal fat accumulation and liver steatosis: importance of ultrasonographic and anthropometric measurements. *Eur J Ultrasound* 2001; 14: 121-128.
  20. Armellini F, Zamboni M, Rigo L, Todesco T, Bergamo-Andreis IA, Procacci C, Bosello O. The contribution of sonography to the measurement of intra-abdominal fat. *J Clin Ultrasound* 1990; 18: 563-567.
  21. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980; 55: 434-438.
  22. Bellentani S, Tiribelli C. The spectrum of liver disease in the general population: lesson from the Dionysos Study. *J Hepatol* 2001; 35: 531-537.
  23. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology* 2003; 37: 1202-19.
  24. Loguercio C, De Simone T, D'Auria MV, de Sio I, Federico A, Tuccillo C, Abbatecola AM, Del Vecchio Blanco C, Italian AISF Clinical Group. Non-alcoholic fatty liver disease: a multicentre clinical study by the Italian Association for the Study of the Liver. *Dig Liver Dis* 2004; 36: 398-405.
  25. Marchesini G, Marzochi R, Zannoni C. Epatopatia steatosica non alcolica ed insulino-resistenza. *Ann It Med Int* 2003; 18 (Suppl. 1): 29-39.
  26. Donati G, Stagni B, Piscaglia F, Venturoli N, Morselli-Labate AM, Rasciti L, Bolondi L. Increased prevalence of fatty liver in arterial hypertensive patients with normal liver enzymes: role of insulin resistance. *Gut* 2004; 53: 1020-23.
  27. Saverymattu SH, Joseph AE, Maxwell JD. Ultrasound scanning in the detection of hepatic fibrosis and steatosis. *Br Med J* 1986; 292: 13-15.
  28. Marchesini G, Marzochi R, Zannoni C. Epidemiologia e storia naturale dell'epatopatia steatosica non alcolica. Atti 104° Congresso SIMI 2003. *Ann It Med Int* 2003; 18 (Suppl. 1): 12-28.
  29. Mathiesen UL, Franzen LE, Aselius H, Resjo M, Jacobsson L, Foberg U, Fryden A, Bodemar G. Increased liver echogenicity at ultrasound examination reflects degree of steatosis but not of fibrosis in asymptomatic patients with mild/moderate abnormalities of liver transaminases. *Dig Liver Dis* 2002; 34: 516-522.
  30. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, Gramlich T, Ong JP, Hurley M, Mullen KD, Cooper JN, Sheridan MJ. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 123: 745-750.
  31. Taylor KJ, Riely CA, Hammers L, Flax S, Weltin G, Garcia-Tsao G, Conn HO, Kuc R, Barwick KW. Quantitative US attenuation in normal liver and in patients with diffuse liver disease: importance of fat. *Radiology* 1986; 160: 65-71.
  32. Joseph AE, Saverymattu SH. Ultrasound in the assessment of diffuse parenchymal liver disease. *Clin Radiol* 1991; 44: 219-221.
  33. Gore RM. *Diffuse liver disease*. In: Gore RM, Levine MS, Laufer I (eds.). *Textbook of gastroenterology*. Saunders, Philadelphia, PA, 1994, pp. 1968-17.
  34. Catassi C, Ratsch IM, Fabiani E, Rossini M, Mordichia F, Candela P, Coppa GV, Giorgi PL. Coeliac disease in the year 2000: exploring the iceberg. *Lancet* 1994; 22: 200-203.
  35. Rettenbacher T, Hollerweger A, Macheiner P, Huber S, Gritzmann N. Adult celiac disease: US signs. *Radiology* 1999; 211: 389-394.
  36. Dietrich CF. Characterisation of focal liver lesions with contrast enhanced ultrasonography. *Eur J Radiol* 2004; 51 Suppl.: S9-17.
  37. Giorgio A. *Epatopatie diffuse*. In: AA.VV. *Trattato Italiano di Ecografia*. Poletto, Milano, 1993.
  38. Patton HM, Patel K, Behling C, Bylund D, Blatt LM, Vallee M, Heaton S, Conrad A, Pockros PJ, McHutchison JG. The impact of steatosis on disease progression and early and sustained treatment response in chronic hepatitis C patients. *J Hepatol* 2004; 40: 484-490.
  39. Rubbia-Brandt L, Leandro G, Spahr L, Giostra E, Quadri R, Male PJ, Negro F. Liver steatosis in chronic hepatitis C: a morphological sign suggesting infection with HCV genotype 3. *Histopathology* 2001; 39(2): 119-124.
  40. Cassani F, Zoli M, Baffoni L, Cordiani MR, Brunori A, Bianchi FB, Pisi E. Prevalence and significance of abdominal lymphadenopathy in patients with chronic liver disease: an ultrasound study. *J Clin Gastroenterol* 1990; 12(1): 42-46.
  41. Ierna D, D'Amico RA, Antoci S, Campanile E, Neri S. Perihepatic lymphadenopathy in chronic hepatitis C: a complementary diagnostic element? *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15(7): 783-785.
  42. Soresi M, Carroccio A, Bonfissuto G, Agate V, Magliarisi C, Aragona F, Levrero M, Notarbartolo A, Montalto G. Ultrasound detection of abdominal lymphadenomegaly in subjects with hepatitis C virus infection and persistently normal transaminases: a predictive index of liver histology severity. *J Hepatol* 1998; 28(4): 544-549.
  43. Wedemeyer H, Ockenga J, Frank H, Tillmann HL, Schuler A, Caselitz M, Gebel M, Trautwein C, Manns MP. Perihepatic lymphadenopathy: a marker of response to interferon alpha in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1998; 45(22): 1062-68.
  44. Dietrich CF, Stryjek-Kaminska D, Teuber G, Lee JH, Caspary WF, Zeuzem S. Perihepatic lymph nodes as a marker of antiviral response in patients with chronic hepatitis C infection. *Am J Roentgenol* 174: 699-704.
  45. Soresi M, Bonfissuto G, Sesti R, Riili A, Di Giovanni G, Carroccio A, Tripi S, Montalto G. Perihepatic lymph nodes and antiviral response in chronic HCV-associated hepatitis. *Ultrasound Med Biol* 2004; 30(6): 711-717.
  46. Musto P. Hepatitis C virus infection and B-cell non-

- Hodgkin's lymphomas: more than a simple association. *Clin Lymphoma* 2002; 3(3): 150-160.
47. Hirche TO, Russler J, Braden B, Schuessler G, Zeuzem S, Wehrmann T, Seifert H, Dietrich CF. Sonographic detection of perihepatic lymphadenopathy is an indicator for primary sclerosing cholangitis in patients with inflammatory bowel disease. *Int J Colorectal Dis* 2004; 19: 586-594.
  48. Conn HO. *Cirrhosis*. In: Schiff L, Schiff LR (eds.). *Diseases of the liver*. 7<sup>a</sup> ed. Lippincott, Philadelphia, 1993, pp. 975-934.
  49. Poynard T. Treatment of hepatitis C virus: the first decade. *Semin Liver Dis* 2004; 24 Suppl. 2: 19-24.
  50. Poniachik J, Bernstein DE, Reddy KR, Jeffers LJ, Coelho-Little ME, Civantos F, Schiff ER. The role of laparoscopy in the diagnosis of cirrhosis. *Gastrointest Endosc* 1996; 43: 568-571.
  51. Piccinino F, Sagnelli E, Pasquale G, Giusti G. Complications following percutaneous liver biopsy. A multicentre retrospective study on 68,276 biopsies. *J Hepatol* 1986; 2(2): 165-173.
  52. Montalto G, Soresi M, Carroccio A, Bascone F, Tripi S, Aragona F, Di Gaetano G, Notarbartolo A. Percutaneous liver biopsy: a safe out patient procedure? *Digestion* 2001; 63(1): 55-60.
  53. Di Lelio A, Cestari C, Lomazzi A, Beretta L. Cirrhosis: diagnosis with sonographic study of the liver surface. *Radiology* 1989; 172(2): 389-392.
  54. Giorgio A, Franca G, de Stefano G, Aloisio T, Pierri P, Amoroso P, Tarantino L. Sonographic recognition of intraparenchymal regenerating nodules using high-frequency transducers in patients with cirrhosis. *J Ultrasound Med* 1991; 10(7): 355-359.
  55. Ferral H, Male R, Cardiel M, Munoz L, Quiroz y Ferrari F. Cirrhosis: diagnosis by liver surface analysis with high-frequency ultrasound. *Gastrointest Radiol* 1992; 17(1): 74-78.
  56. Colli A, Fraquelli M, Andreoletti M, Marino B, Zucconi E, Conte D. Severe liver fibrosis or cirrhosis: accuracy of US for detection. Analysis of 300 cases. *Radiology* 2003; 227: 89-94.
  57. Andriulli A, Persico M, Iacobellis A, Maio G, Di Salvo D, Spadaccini A, Bacca D, Leandro G, Ventrella F, Mangia A. Treatment of patients with HCV infection with or without liver biopsy. *J Viral Hepat* 2004; 11(6): 536-542.
  58. Caturelli E, Castellano L, Fusilli S, Palmentieri B, Niro GA, del Vecchio-Blanco C, Andriulli A, de Sio I. Coarse nodular US pattern in hepatic cirrhosis: risk for hepatocellular carcinoma. *Radiology* 2003; 226(3): 691-697.
  59. Sanford NL, Walsh P, Matis C, Baddeley H, Powell LW. Is ultrasonography useful in the assessment of diffuse parenchymal liver disease? *Gastroenterology* 1985; 89(1): 186-191.
  60. Kitamura S, Iishi H, Tatsuta M, Ishikawa H, Hiyama T, Tsukuma H, Kasugai H, Tanaka S, Kitamura T, Ishiguro S. Liver with hypoechoic nodular pattern as a risk factor for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 1995; 108(6): 1778-84.
  61. Tarao K, Shimizu A, Ohkawa S, Harada M, Ito Y, Tama S, Kuni Y, Okamoto N, Inoue T, Kanisawa M. Development of hepatocellular carcinoma associated with increases in DNA synthesis in the surrounding cirrhosis. *Gastroenterology* 1992; 103(2): 595-600.
  62. Kimura T, Ebara M, Ohto M, Kondo F. Classification of liver cirrhosis based on parenchymal echo patterns and its clinical usefulness for diagnosis of liver cirrhosis. *Jpn J Gastroenterol* 1989; 86: 1473-85.
  63. Kondo F, Ebara M, Sugiura N, Wada K, Kita K, Hirooka N, Nagato Y, Kondo Y, Ohto M, Okuda K. Histological features and clinical course of large regenerative nodules: evaluation of their precancerous potentiality. *Hepatology* 1990; 12: 592-598.
  64. Soresi M, Magliarisi C, Campagna P, Leto G, Bonfissuto G, Riili A, Carroccio A, Sesti R, Tripi S, Montalto G. Usefulness of alpha-fetoprotein in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Anticancer Res* 2003; 23: 1747-53.
  65. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, Christensen E, Pagliaro L, Colombo M, Rodes J, EASL Panel of Experts on HCC. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2001; 35(3): 421-430.
  66. Harbin WP, Robert NJ, Ferrucci JT Jr. Diagnosis of cirrhosis based on regional changes in hepatic morphology: a radiological and pathological analysis. *Radiology* 1980; 135: 273-283.
  67. Giorgio A, Amoroso P, Lettieri G, Fico P, de Stefano G, Finelli L, Scala V, Tarantino L, Pierri P, Pesce G. Cirrhosis: value of caudate to right lobe ratio in diagnosis with US. *Radiology* 1986; 161(2): 443-455.
  68. Hess CF, Schmiel U, Koelbel G, Knecht R, Kurtz B. Diagnosis of liver cirrhosis with US: receiver-operating characteristic analysis of multidimensional caudate lobe indexes. *Radiology* 1989; 171(2): 349-351.
  69. Goyal AK, Pokharna DS, Sharma SK. Ultrasonic diagnosis of cirrhosis: reference to quantitative measurements of hepatic dimensions. *Gastrointest Radiol* 1990; 15: 32-24.
  70. Chen YT, Burchell A. *Glycogen storage diseases*. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS et al. (eds.). *The metabolic and molecular basis of inherited disease*. McGraw-Hill, New York, 1995, pp. 935.
  71. Lee P, Mather S, Owens C, Leonard J, Dicks-Mireaux C. Hepatic ultrasound findings in the glycogen storage diseases. *Br J Radiol* 1994; 67:1062-66.
  72. Janssen HL, Garcia-Pagan JC, Elias E, Mentha G, Hadengue A, Valla DC, European Group for the Study of Vascular Disorders of the Liver. Budd-Chiari syndrome: a review by an expert panel. *J Hepatol* 2003; 38: 364-371.

## LA PRATICA

### L'ecografia nelle epatopatie diffuse

#### SEMEIOTICA ECOGRAFICA

Le principali epatopatie diffuse sono: steatosi epatica, fibrosi epatica, epatite acuta, epatite cronica, cirrosi epatica.

L'ecografia ha un ruolo importante per la diagnosi e il *follow up* delle epatopatie se opportunamente correlata al contesto clinico.

Lo studio ecografico del fegato comprende la valutazione di: volumetria, angoli marginali, contorni, ecostruttura parenchimale, vasi, vie biliari, colecisti. Inoltre: milza, circolo spleno-mesenterico-portale, eco-color-Doppler dei vasi venosi e arteriosi epatici e splenici, entità del grasso viscerale, eventuale presenza di ascite, di circoli collaterali venosi, di linfadenopatia del legamento epatoduodenale.

#### STEATOSI EPATICA

Il quadro ecografico tipico è il *bright liver* o "fegato brillante", caratterizzato da echi fini, molto intensi e fittamente stipati, con ecogenicità del parenchima epatico superiore a quella della corticale renale. L'iperecogenicità del fegato può essere distribuita in maniera omogenea su tutto il parenchima (*steatosi diffusa*) oppure essere presente in maniera non omogenea (*steatosi focale*).

#### FIBROSI

Il *pattern* ecografico tipico della fibrosi è il cosiddetto *coarse pattern*, caratterizzato da echi di grosse dimensioni e di forte intensità, distribuiti in maniera disomogenea e irregolare su tutto il parenchima epatico, specie negli strati prossimali.

#### EPATITE ACUTA

L'ecografia non presenta segni o quadri caratteristici. Vi può essere un aumento volumetrico che interessa simmetricamente tutto l'organo, con angoli arrotondati e superficie regolare; nella maggior parte dei casi l'ecostruttura appare normale; a volte si può avere un aspetto di *bright liver*. L'aspetto a cielo stellato non ha alcuna specificità e si può trovare anche in soggetti normali. Tra i segni extra-epatici possono essere evidenti linfadenomegalie periportal, al tri-pode celiaco e perimesenteriche.

#### EPATITE CRONICA

Almeno inizialmente, l'esame ecografico non rivela particolari alterazioni; ma è possibile il rilievo di aspetti di *bright liver* o *coarse pattern*. Nei pazienti con epatopatia da HCV è importante segnalare la presenza di una concomitante steatosi. Un segno ecografico extra-epatico spesso presente nelle malattie croniche di fegato (epatopatie croniche e cirrosi) è la linfadenopatia dell'ilo epatico.

#### CIRROSI EPATICA

L'esame ecografico permette di ridurre i casi dubbi e di eseguire un minor numero di biopsie; rispetto alle epatiti croniche, infatti, per la cirrosi l'ecografia ha una maggior sensibilità, specificità e accuratezza diagnostica.

L'utilità dell'ecografia nella cirrosi epatica non è solo diagnostica, ma riguarda anche la stadiazione della malattia: presenza ed entità dell'ascite, grado di ipertensione portale, eventuale degenerazione neoplastica.

#### GLICOGENOSI

L'ecografia mostra un fegato aumentato di volume ed ecogenicità, con aspetto a *bright liver* indistinguibile dalla steatosi, conseguenza dell'accumulo di grasso e glicogeno intraepatocitario.

#### SINDROME DI BUDD-CHIARI

L'ecografia con color-Doppler rappresenta la metodica di primo livello, con una sensibilità diagnostica superiore al 75%. Diversi sono gli aspetti ecografici della sindrome: mancata visualizzazione delle vene sovra-epatiche o della loro confluenza nella vena cava, presenza di stenosi/trombosi delle vene sovra-epatiche o della cava inferiore nel suo tratto sovra-epatico, ipertrofia del lobo caudato, presenza di circoli collaterali intra-epatici. L'integrazione dell'ecografia con lo studio Doppler può evidenziare ostruzione delle vene sovra-epatiche, flusso invertito nelle vene sovra-epatiche, flusso piatto nelle sovra-epatiche e invertito nella vena cava inferiore.