

La gestione del rischio infettivo nei bambini aspleniici: raccomandazioni dal Network Italiano Asplenia

Maddalena Casale¹, Giovanna Russo², Laura Sainati³, Raffaella Colombatti³, Giovanni Palazzi⁴, Gian Luca Forni⁵, Silverio Perrotta¹

¹Ematologia e Oncologia Pediatrica, Dipartimento della Donna, del Bambino e di Chirurgia Generale e Specialistica, Azienda Ospedaliera Universitaria-Università degli Studi di Napoli Luigi Vanvitelli, Napoli

²Ematologia e Oncologia Pediatrica, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Policlinico Vittorio-Emanuele" di Catania, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Catania

³Centro di Riferimento della Regione Veneto per la Diagnosi e Cura della Malattia Drepanocitica in Età Pediatrica, Clinica di Oncoematologia Pediatrica, Dipartimento della Salute della Donna e del Bambino, Azienda Ospedaliera-Università di Padova

⁴Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche per Madre, Bambino e Adulti, Università di Modena

⁵Centro della Microcitemia e delle Anemie Congenite, Ospedale Galliera, Genova

Asplenia is a condition due to spleen absence or dysfunction, which leads to high risk of infections and thrombotic events with significant chance of mortality and morbidity. Antibiotic prophylaxis, specific vaccine schedules, and aggressive treatment of fever and infectious events in asplenic or hyposplenic patients is recommended, but adherence to these general recommendations was shown to be poor. In Europe very little experience exists in comprehensive national program for the management of asplenia. Particularly, in Italy, no common policy of patient care has yet been developed, and management of asplenia is mainly case or center-driven. The Italian Association of Pediatric Hematology Oncology and the Italian Society of Thalassemia and Hemoglobinopathies built a nationwide network and developed an algorithm with interactive windows in order to offer a faster and feasible document for emergency providers and paediatricians in order to improve the management of acute and often life-threatening infections in asplenic patients.

L'asplenia è una condizione dovuta ad assenza anatomica o funzionale della milza e si caratterizza per l'alto rischio di infezioni e trombosi gravi e potenzialmente mortali. Profilassi antibiotica, specifiche schedule vaccinali e trattamento aggressivo della febbre sono gli interventi raccomandati ma l'aderenza a queste misure preventive risulta essere molto scarsa. In Europa i progetti coordinati e sistematici per la gestione delle complicanze legate all'asplenia sono molto scarsi e limitati nel tempo e, specialmente in Italia, non vi è nessun approccio condiviso a questo tipo di problema e la gestione è essenzialmente legata all'esperienza del centro o del singolo medico. L'Associazione Italiana Ematologia e Oncologia Pediatrica e la Società Italiana Talassemie ed Emoglobinopatie hanno costituito una rete nazionale e hanno prodotto un documento interattivo di rapida consultazione pensato soprattutto per i pediatri di pronto soccorso e i medici del territorio, al fine di migliorare la gestione del rischio infettivo potenzialmente mortale dei pazienti aspleniici.

Introduzione

L'asplenia è una condizione molto eterogenea, dovuta a rimozione chirurgica della milza (splenectomia) o a sua alterata funzionalità (asplenia funzionale) oppure ad assenza congenita su base malformativa [1]. I pazienti aspleniici, e in particolare i bambini, presentano alto rischio di infezioni gravi, potenzialmente fatali, come sepsi, meningiti e polmoniti, causate soprattutto da batteri capsulati, pneumococco, meningococco, *Haemophilus Influenzae* tipo b (Hib) [1]; dunque risulta evidente che prevenzione e trattamento immediato e aggressivo delle infezioni

sono il cardine della corretta gestione del paziente aspleniico.

A oggi, profilassi antibiotica e vaccinazione contro i batteri capsulati rappresentano i primi e più importanti mezzi a disposizione del pediatra per ridurre morbilità e mortalità nella popolazione di bambini affetti da asplenia. In ogni caso è necessario mantenere un alto livello di attenzione nei confronti dell'evento infettivo acuto, perché la profilassi antibiotica, a causa di scarsa compliance, può non essere assunta correttamente e può indurre lo sviluppo di ceppi batterici resistenti agli antibiotici e i vaccini attualmente di-

sponibili, sebbene molto efficaci, non immunizzano verso tutti i sierotipi patogeni circolanti [2].

Nonostante sia stato evidenziato che le complicanze legate all'asplenia siano prevenibili attraverso una corretta formazione e informazione di medici e pazienti [2], in Italia non sono mai state prodotte raccomandazioni specifiche sulla gestione del rischio infettivo e non sono disponibili dati specifici di mortalità e complicanze a lungo termine nei pazienti aspleniici, rendendo particolarmente difficile l'individuazione delle criticità nella gestione clinica e la pianificazione delle risorse e delle azioni correttive. Inoltre, la condizione di asplenia è trasversale a numerose condizioni, come malattie ematologiche congenite o acquisite, malattie mieloproliferative, disordini autoimmunitari, traumi, e ciò rende altamente probabile che il pediatra incontri diversi bambini aspleniici nel corso della propria attività lavorativa; pertanto risulta fondamentale il rapido riconoscimento e la corretta gestione delle condizioni di emergenza e la promozione di tutte le misure preventive necessarie alla gestione del rischio infettivo.

Per tali ragioni, la Società Italiana Talassemie ed Emoglobinopatie (SITE) e l'Associazione Italiana Ematologia e Oncologia Pediatrica (AIEOP) hanno sostenuto e promosso la produzione delle prime raccomandazioni nazionali, con l'obiettivo di fornire una guida pratica aggiornata e adattata al contesto medico-assistenziale italiano per la gestione del rischio infettivo nei pazienti aspleniici. Il documento è stato progettato per garantire una consultazione rapida e facilmente fruibile, prevedendo un rimando immediato all'argomento di interesse. Le raccomandazioni riguardano

due campi fondamentali: la prevenzione delle infezioni invasive attraverso schedule vaccinali specifiche e indicazioni alla profilassi antibiotica, e la gestione immediata della febbre e degli eventi infettivi. Dalla pagina iniziale, cliccando sul box relativo all'argomento di interesse, si viene direttamente rimandati alle raccomandazioni associate.

Il documento è disponibile online sul sito della Società Italiana Talassemie ed Emoglobinopatie [3].

Le funzioni immunologiche della milza

La milza è in grado di esplicare le proprie funzioni immunologiche grazie alla sua particolare struttura anatomico-funzionale. Essa è composta dalla polpa rossa che è una zona a circolazione aperta dedicata alla filtrazione del sangue, nella quale avviene la rimozione di antigeni di altre molecole di superficie, oltre che degli eritrociti invecchiati e dei batteri. La polpa rossa è formata da globuli rossi che lasciano la circolazione arteriosa ed entrano nelle corde spleniche dove incontrano linfociti e macrofagi in una circolazione aperta, lenta, in condizioni ostili, di ipossia e acidosi. Questa interazione lenta e prolungata di cellule ematiche e patogeni presenti nel sangue permette funzioni di fagocitosi e attivazione cellulare. La polpa bianca è deputata all'immunità adattativa antigene specifica, contenente linfociti e macrofagi che formano manicotti e noduli in prossimità delle arteriole. In mezzo a queste due zone esiste la zona marginale che svolge funzioni di immunità innata, non antigeno-specifica, e contiene soprattutto cellule B memory.

I batteri che circolano nel sangue possono venire direttamente riconosciuti e attaccati dai macrofagi splenici ma più spesso devono essere opsonizzati, cioè ricoperti da proteine del complemento ed altre molecole opsonizzanti di origine splenica che permettono una rapida ed efficiente interazione con le cellule fagocitiche. Una volta opsonizzati i batteri sono efficiente-

mente eliminati dai macrofagi splenici ed epatici.

I batteri che non possono essere facilmente opsonizzati, come i batteri capsulati, che presentano appunto una capsula che evita il legame con il complemento e le altre proteine opsonizzanti, devono necessariamente essere eliminati dalla milza. Nella fase iniziale i batteri capsulati vengono attaccati da IgM memory, anticorpi pentamerici che facilitano il legame del complemento e proteine opsonizzanti e facilitano la loro rimozione. Le IgM memory sono prodotte unicamente nella zona marginale della milza. Ecco perché la funzione maggiormente lesa in assenza di milza funzionante è l'immunità innata e immediata nei confronti di batteri capsulati, soprattutto nei primi anni di vita, in cui è presente un fisiologico e transitorio deficit di IgM memory, supportando la comune conoscenza che la milza rappresenti un particolare ambiente immunologico fondamentale per la rimozione di antigeni polisaccaridici e per l'ottimale risposta anticorpale specialmente nei primi anni di vita. Il rischio di infezioni gravi comunque perdura per tutta la vita, in quanto sono stati descritti episodi infettivi mortali anche a distanza di decenni dalla splenectomia [1].

I setting clinico-assistenziali dei pazienti asplenic

Molte malattie di base possono essere complicate da asplenia, come diverse malattie ematologiche congenite o acquisite per il cui trattamento è necessario ricorrere alla splenectomia [4-9] (Tabella 1). L'anemia falciforme o drepanocitosi è una condizione caratterizzata da asplenia funzionale già dai primi mesi di vita, causata dagli infarti splenici dovuti all'interazione dell'HbS con il tessuto splenico [10,11]. Dunque i bambini con anemia falciforme vanno sempre considerati ad alto rischio di infezioni gravi da capsulati, anche se presentano splenomegalia. In alcuni casi la splenectomia può peggiorare il decorso clinico di alcune malattie e va considerata come fattore di rischio evolutivo e peggiorativo di un evento acuto in atto [5,7,12-15]. Mentre in alcune malattie, come le talassemie e l'anemia falciforme, l'anemia emolitica cronica persiste nonostante la splenectomia e il paziente continua il follow-up specialistico per la propria malattia di base [5,16], in altre condizioni, come la sferocitosi ereditaria, l'anemia emolitica viene risolta dalla splenectomia [4] e il paziente dopo qualche anno viene perso al follow-up specialistico ed è probabile che non esegua i richiami vaccinali e tutte le procedure previste per la gestione del suo rischio infettivo che permane per tutta la

vita [1]. Inoltre è stato osservato che nei bambini affetti da asplenia congenita isolata o associata a malformazioni, la prima causa di mortalità è rappresentata dalle infezioni gravi rapidamente evolutive [1].

Per tale ragione è fondamentale che il pediatra di libera scelta, ospedaliero o dell'emergenza conosca le procedure raccomandate per la gestione del rischio infettivo nei pazienti asplenic e splenectomizzati, al fine di ridurre mortalità e complicanze a lungo termine legate all'asplenia.

Prevenzione del rischio infettivo: le vaccinazioni raccomandate

I soggetti asplenic o splenectomizzati devono eseguire vaccinazioni contro Pneumococco, Meningococco ed Hib. Schedule specifiche previste per i bambini asplenic sono riassunte nel documento disponibile online (http://site-italia.org/download.php?file=Management_Asplenic.pdf).

I bambini asplenic devono eseguire sempre almeno una dose di vaccino coniugato antipneumococcico 13-valente (PCV13) preferibilmente prima del vaccino polisaccaridico antipneumococcico 23-valente (PS23), che è comunque sempre raccomandato al fine di ampliare la copertura per i sierotipi non contenuti nel vaccino coniugato. Attualmente sono raccomandate solo due dosi di richiamo di vaccino PS23, una dopo 5 anni dalla prima dose e una dopo i 65 anni di età del soggetto. Non è più indicato il richiamo di PS23 ogni 5 anni per la iporesponsività anticorpale a dosi ripetute di vaccino polisaccaridico [3].

È raccomandata la vaccinazione con vaccino antimeningococco coniugato quadrivalente (MenA-C-W135-Y) che va richiamato con una dose booster ogni 5 anni e con il più recente vaccino anti-meningococco B. Il vaccino anti-Hib se non offerto nell'ambito dell'immunizzazione primaria dell'infanzia, deve essere offerto successivamente, anche in età adolescenziale e adulta [3,15].

Prevenzione del rischio infettivo: la profilassi antibiotica

La profilassi antibiotica, da quando è stata introdotta nei bambini affetti da anemia falciforme, ha determinato una netta riduzione delle infezioni pneumococciche invasive, tanto da incentivare il ricorso a programmi di screening neonatale, che consentano l'inizio della profilassi antibiotica dal secondo mese di vita [10,11,17-20]. In Italia l'indisponibilità della penicillina orale e la difficoltà nell'approvvigionamento della penicillina intramuscolare hanno portato il gruppo di lavoro a ricercare evi-

TABELLA 1. Malattie associate ad asplenia

Anemie emolitiche congenite
Sindromi talassemiche
Anemia drepanocitica
Piastrinopenie croniche
Anemie emolitiche autoimmuni
Immunodeficienze
Malattie linfoproliferative
Sindromi asplenic
Traumi

TABELLA 2. Regimi alternativi per la profilassi antibiotica

Gruppo Proponente	Regime Consigliato
Working Party of the British Committee for Standards in Haematology Clinical Haematology Task Force	<5 anni: Amoxicillina 10 mg/kg 1 volta/die 5- 14 anni: Amoxicillina 125 mg 1 volta/ die ≥14 anni: Amoxicillina 250-500 mg 1 volta/ die
Australasian Society for Infectious Diseases	2 mesi- 2 anni: Amoxicillina 20 mg/kg 1 volta/die (max 250 mg/die) ≥2 anni: Amoxicillina 250 mg/ 1 volta/ die
The Hospital for Sick Children, Toronto	2- 6 mesi: Trimethoprim5 mg/Sulfametoxazolo25 mg/kg 1 volta/ die 6 mesi- 5 anni: Amoxicillina 20 mg/kg 2 volte/die > 5 anni: Amoxicillina 250 mg 2 volte/ die

denze scientifiche su regimi alternativi al fine di garantire la corretta protezione di questo gruppo di pazienti ad alto rischio di infezioni gravi. L'indicazione assoluta alla profilassi antibiotica con l'uso giornaliero dell'amoxicillina a basso dosaggio riguarda i primi 5 anni di età nei pazienti affetti da anemia falciforme e i primi 2 anni dopo la splenectomia in tutti i soggetti splenectomizzati. La raccomandazione di iniziare la profilassi antibiotica dai primi mesi di vita è estendibile anche ai soggetti affetti da asplenia congenita isolata o associata a malformazioni e ai bambini splenectomizzati nei primi 5 anni di vita [3].

Il confronto delle raccomandazioni nazionali e internazionali di diversi gruppi di esperti ha rilevato indicazioni discordanti sul dosaggio e sul numero di somministrazioni giornaliere di antibiotico in profilassi.

Al momento non esistono evidenze scientifiche solide che permettano di stabilire quale, tra i diversi regimi raccomandati, sia il più sicuro ed efficace (Tabella 2).

Gestione aggressiva degli eventi infettivi

Sebbene vaccinazioni e profilassi antibiotica siano presidi fondamentali per la prevenzione del rischio infettivo nei pazienti asplenic, essi comunque non sono in grado di annullare completamente il rischio di infezioni batteriche invasive; risulta dunque fondamentale la gestione aggressiva degli eventi febbrili e infettivi con immediato trattamento antibiotico a dosaggio pieno. I medici curanti dovrebbero prescrivere preventivamente antibiotico-terapia e i pazienti asplenic o splenectomizzati devono essere informati sulla necessità di assumere il farmaco in caso di temperatura febbrile già al domicilio [21]. È indicata visita clinica con esami di laboratorio (emocromo con formula, PCR ed emocolture se possibili) entro 18-24 ore dall'insorgenza dell'evento infettivo. Al paziente asplenic con febbre che si reca in pronto soccorso deve sempre essere assegnato almeno un codice giallo, per il rischio di rapida evolutività delle infezio-

ni batteriche invasive, deve eseguire visita clinica ed esami di laboratorio e deve ricevere almeno una dose di antibiotico parenterale senza attendere gli esiti degli esami di laboratorio. Successivamente, in base all'esito degli esami di laboratorio e alle condizioni cliniche del paziente, si predisporrà ricovero o dimissione protetta al domicilio, con controllo clinico nelle successive 24-48 ore o più rapidamente in caso di peggioramento clinico. Per tale ragione la gestione degli eventi infettivi in un paziente asplenic richiede la completa collaborazione e la condivisione di un chiaro percorso medico-assistenziale tra il centro di cura, l'ospedale, il pronto soccorso e il medico del territorio. È necessario che l'evoluzione clinica del paziente asplenic febbrile sia sempre mantenuta sotto stretto controllo, la valutazione clinica e laboratoristica sia tempestiva e orientata, la terapia antibiotica iniziata il più rapidamente possibile [3].

La flowchart diagnostica e terapeutica per la gestione del bambino asplenic febbrile è riportata nel documento disponibile online (http://site-italia.org/download.php?file=Management_Asplenic.pdf).

Il Network Italiano Asplenia e le prospettive future

In Italia e nel mondo ancora oggi ci sono bambini che muoiono o sviluppano disabilità a lungo termine a causa di infezioni batteriche invasive in gran parte prevenibili e la splenectomia o l'asplenia funzionale sono tra i maggiori fattori di rischio riconosciuti. In Europa non esistono esperienze coordinate e condivise per la gestione e la prevenzione delle complicanze legate all'asplenia e finora l'approccio è stato essenzialmente dettato dall'esperienza del singolo centro o del singolo medico.

Il Network Italiano Asplenia nasce dal lavoro coordinato e sistematico oltre 40 centri italiani e rappresenta la prima rete di professionisti ed esperti che si occupano della prevenzione e del trattamento delle complicanze legate all'asplenia. È stata creata una banca dati riguardante oltre 1.400 pazienti asplenic e contenente un

numero notevole di dati relativi a complicanze infettive e trombotiche, profilassi antibiotica e vaccinale e mortalità. Il network si propone di rilevare le criticità e individuare meccanismi di risoluzione, promuovendo la prevenzione e la salute in un gruppo di pazienti ad alto rischio di infezioni gravi ma in gran parte prevenibili. L'utilità clinica del database consiste nel poter scaricare e stampare una relazione relativa alla condizione di asplenia che può essere consegnata al paziente, inviata al medico curante e presentata al medico di pronto soccorso come alert della propria condizione. Inoltre il database prevede un sistema che segnala eventuali vaccini non eseguiti o dosi di richiamo da eseguire. È possibile anche stampare solo la scheda relativa ai vaccini da consegnare al paziente o inserire in cartella, come memorandum dei vaccini eseguiti e da eseguire. L'obiettivo fondamentale è creare una rete efficiente e sicura di trasmissione delle informazioni e il pediatra gioca un ruolo fondamentale per la transizione del paziente asplenic al medico dell'adulto, al fine di mantenere alta l'attenzione sul rischio infettivo che perdura per tutta la vita del paziente.

Infine è stato dimostrato che l'inserimento dei pazienti con bisogni speciali in un database unico migliora la gestione, uniformandola sul più alto livello di assistenza e aumenta le conoscenze, favorendo lo sviluppo di nuovi filoni di ricerca.

È possibile partecipare alle attività del Network Italiano Asplenia facendone richiesta attraverso il sito della Site (http://www.site-italia.org/2018/network_asplenia.php).

Conclusioni

I pazienti asplenic presentano un alto rischio di infezioni gravi, potenzialmente mortali. È necessario mettere in atto tutte le misure di profilassi, come vaccinazioni e profilassi antibiotica, e trattare in maniera aggressiva e tempestiva ogni evento febbrile. Il pediatra svolge un ruolo fondamentale nella corretta gestione delle rischio infettivo, che è particolarmente elevato nei bambini asplenic, e nella transizione dell'adolescente asplenic al medico dell'adulto che deve essere informato e allertato sulle complicanze legate all'asplenia.

✉ maddalena.casale@unicampania.it

1. Di Sabatino A, Carsetti R, Corazza GR. Post-splenectomy and hyposplenic states. *Lancet* 2011;378:86-97.

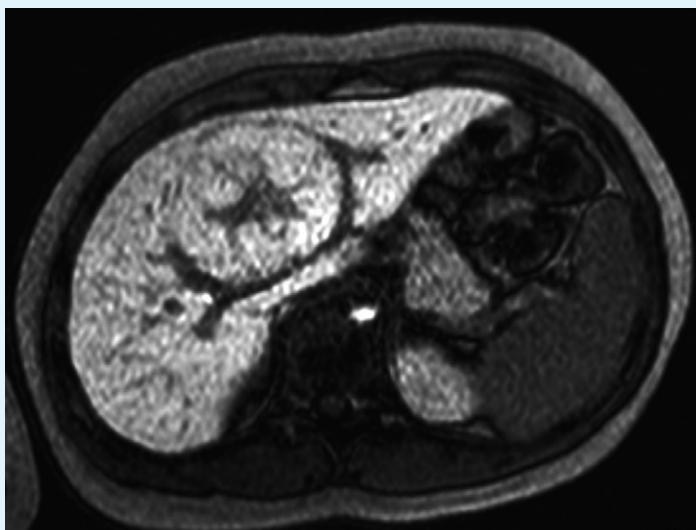
2. Rubin LG, Schaffner W. Clinical practice. Care of the asplenic patient. *N Engl J Med* 2014;371:349-56.

3. Casale M, De Franceschi L, Balocco M, et al. Gestione del rischio infettivo nel paziente splenectomizzato o con asplenia funzionale. Gruppo di Lavoro della "Società Italiana Talassemie Emoglobinopatie" SITE ed "Associazione Italiana Emato-Oncologia Pediatrica" AIEOP. http://site-italia.org/download.php?file=Management_Asplenici.pdf.
4. Casale M, Perrotta S. Splenectomy for hereditary spherocytosis: complete, partial or not at all? *Expert Rev Hematol* 2011;4:627-35.
5. Casale M, Cinque P, Ricchi P, et al. Effect of splenectomy on iron balance in patients with β -thalassaemia major: a long-term follow-up. *Eur J Haematol* 2013;91:69-73.
6. Casale M, Borriello A, Scianguetta S, et al. Hereditary hypochromic microcytic anemia associated with loss-of-function DMT1 gene mutations and absence of liver iron overload. *Am J Hematol* 2018;93:E58-E60.
7. Ricchi P, Ammirabile M, Spasiano A, et al. Extramedullary haematopoiesis correlates with genotype and absence of cardiac iron overload in polytransfused adults with thalassaemia. *Blood Transfus* 2013;3:1-7.
8. Marzuillo P, Guarino S, Casale M, et al. Nineteen-month-old girl with persistent fever. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2019; Feb 23: pii: edpract-2018-316493.
9. Ramenghi U, Amendola G, Farinasso L, et al. Splenectomy in children with chronic ITP: Long-term efficacy and relation between its outcome and responses to previous treatments. *Pediatr Blood Cancer* 2006;47(5 Suppl):742-5.
10. De Franceschi L, Lux C, Piel FB, et al. Access to emergency department for acute events and identification of sickle cell disease in refugees. *Blood* 2019; Feb 11: pii: blood-2018-09-876508.
11. Colombatti R, Perrotta S, Samperi P, et al. Italian Association of Pediatric Hematology-Oncology (AIEOP) Sickle Cell Disease Working Group. Organizing national responses for rare blood disorders: the Italian experience with sickle cell disease in childhood. *Orphanet J Rare Dis* 2013;8:169.
12. Casale M, Picariello S, Corvino F, et al. Life-Threatening Drug-Induced Liver Injury in a Patient with β -Thalassaemia Major and Severe Iron Overload on Polypharmacy. *Hemoglobin* 2018;42:213-6.
13. Inusa B, Casale M, Booth C, Lucas S. Subarachnoid haemorrhage and cerebral vasculopathy in a child with sickle cell anaemia. *BMJ Case Rep* 2014;Oct 21: pii: bcr2014205464.
14. Mancusi S, La Manna A, Bellini G, et al. HNF-1 β mutation affects PKD2 and SOCS3 expression causing renal cysts and diabetes in MODY5 kindred. *J Nephrol* 2013;26:207-12.
15. Casale M, Marsella M, Ammirabile M, et al. Predicting factors for liver iron overload at the first magnetic resonance in children with thalassaemia major. *Blood Transfus* 2019;17:165-70.
16. Colombatti R, Perrotta S, Masera N, et al. Lessons learned from the H1N1 pandemic: The need to improve systematic vaccination in Sickle Cell Disease children. A multi center survey in Italy. *Vaccine* 2011;29:1126-8.
17. Gruppo di Lavoro del Globulo Rosso della Associazione Italiana di Ematologia Pediatrica, AIEOP 2012. Raccomandazioni per la gestione della malattia drepanocitica in età pediatrica in Italia. www.aieop.org/?q=lineeguida.html
18. Lobitz S, Telfer P, Cela E, et al. With the endorsement of EuroBloodNet, the European Reference Network in Rare Haematological Diseases. Newborn screening for sickle cell disease in Europe: recommendations from a Pan-European Consensus Conference. *Br J Haematol* 2018;183:648-60.
19. Mancusi S, La Manna A, Bellini G, et al. HNF-1 β mutation affects PKD2 and SOCS3 expression causing renal cysts and diabetes in MODY5 kindred. *J Nephrol* 2013;26:207-12.
20. Colombatti R, Samperi P, Menzato F, Russo G, Sainati L. Screening neonatale per la malattia drepanocitica: cosa si fa nel mondo, cosa si fa in Europa, perché in Italia? *Quaderni acp* 2017;24:210-3.
21. Samperi P, Colombatti R, Cannata E, Sainati L, Russo G. La gestione condivisa ospedale-territorio del bambino con malattia drepanocitica. *Medico e Bambino* 2017;10:629-35.

A COLPO D'OCCHIO

Rubrica a cura di Enrico Valletta e Martina Fornaro

UO di Pediatria, Ospedale G.B. Morgagni – L. Pierantoni, AUSL della Romagna, Forlì



RM epatica in una ragazza di 10 anni

Cosa suggerisce l'immagine?

- Iperplasia nodulare focale
- Epatocarcinoma
- Cisti epatica
- Emangiendotelioma
- Angioma

Soluzione del quesito a p. 183