

Ecografia dell'addome nelle malattie ereditarie del metabolismo dei carboidrati

Carlo POZZATO¹ - Alessandra CURTI¹ - Giovanni RADAELLI²
Laura FIORI³ - Samantha ROSSI³ - Enrica RIVA³
Gianpaolo CORNALBA¹

Scopo. Determinare l'utilità dell'ecografia addominale nelle malattie ereditarie del metabolismo dei carboidrati.

Materiale e metodi: Di 30 pazienti (età compresa tra 4 mesi e 27 anni), affetti da malattie da accumulo di glicogeno (glicogenosi), galattosemia, disordini del metabolismo del fruttosio, sono stati valutati tramite ecografia l'ecogenicità epatica e le dimensioni ecografiche di fegato, reni e milza. Sono stati determinati alcuni parametri ematici (ALT, AST, colesterolo totale, trigliceridi).

Risultati. Il fegato è risultato ingrandito in 21/22 pazienti (95,4%) con malattie da accumulo di glicogeno, in entrambi i soggetti con disordini del metabolismo del fruttosio e in 2/6 pazienti (33,3%) con galattosemia. L'ecogenicità epatica era aumentata in 20/22 pazienti (90,9%) con malattie da accumulo di glicogeno e nel soggetto con intolleranza ereditaria al fruttosio. I pazienti affetti da galattosemia non hanno mostrato incremento dell'ecogenicità epatica. Entrambi i reni sono risultati ingranditi in 8/17 pazienti (47%) con glicogenosi di tipo I. I soggetti con un aumento dell'ecogenicità epatica hanno presentato, rispetto ai pazienti con normale ecogenicità, concentrazioni plasmatiche maggiori dei parametri ematici considerati ($p < 0,05$).

Conclusioni. L'ecografia può essere utile nel riconoscimento delle malattie ereditarie del metabolismo dei carboidrati, anche se, per una diagnosi definitiva, sono necessari ulteriori esami.

PAROLE CHIAVE: Ecografia - Malattie ereditarie - Metabolismo dei carboidrati - Fegato - Rene.

Abdominal ultrasonography in inherited diseases of carbohydrate metabolism

Purpose. To determine the usefulness of abdominal sonography in inherited diseases of carbohydrate metabolism.

Materials and methods. Thirty patients (age range, 4 months to 27 years) with glycogen storage diseases, galactosemia, disorders of fructose metabolism were studied with sonography. Echogenicity of the liver, sonographic dimensions of liver, kidneys and spleen were evaluated. Plasma blood parameters (ALT, AST, total cholesterol, triglycerides) were determined.

Results. Liver was enlarged in 21/22 patients (95.4%) with glycogen storage diseases, in both subjects with disorders of fructose metabolism, and in 2/6 patients (33.3%) with galactosemia. Hepatic echogenicity was increased in 20/22 patients (90.9%) with glycogen storage diseases, and in the subject with hereditary fructose intolerance. Patients with galactosemia did not show increased liver echogenicity. Both kidneys were enlarged in 8/17 patients (47.0%) with glycogen storage disease type I. Subjects with increased hepatic echogenicity exhibited higher plasma concentrations of any blood parameter than the others with normal echogenicity ($p < 0.05$).

Conclusions. Sonography can be useful in identification of inherited diseases of carbohydrate metabolism even if further examinations are necessary for an ultimate diagnosis.

KEY WORDS: Ultrasonography - Inherited diseases - Carbohydrate metabolism - Liver - Kidney.

Introduzione

Le malattie ereditarie del metabolismo dei carboidrati comprendono le malattie da accumulo di glicogeno (glicogenosi) e i disordini del metabolismo del fruttosio e del galattosio. Le alterazioni dei processi metabolici spesso coinvolgono gli organi addominali, in particolare il fegato [1].

Le malattie da accumulo di glicogeno che colpiscono maggiormente il fegato sono il tipo I (glucosio-6-fosfatasi), il tipo III (enzima debranchificante), il tipo IV (enzima ramificante) ed il tipo VI (fosforilasi epatica e fosforilasi chinasi). Nella glicogenosi di tipo I, l'istologia del fegato è caratterizzata da un accumulo diffuso negli epatociti di glicogeno e grasso. Nel tipo III, si osserva fibrosi e modesta quantità di grasso nel fegato. La glicogenosi di tipo IV si presenta nei primi mesi di vita con epatosplenomegalia, seguita da una progressiva cirrosi epatica. Nella glicogenosi di tipo VI,

Introduction

Inherited diseases of carbohydrate metabolism include glycogen storage diseases and disorders of fructose and galactose metabolism. The impairment of metabolic processes often involves abdominal organs, especially the liver [1].

The glycogen storage diseases affecting the liver as the most important organ are types I (glucose 6-phosphatase), III (debrancher), IV (brancher), and VI (liver phosphorylase and phosphorylase kinase). In glycogen storage disease type I, the histology of the liver is characterized by a diffuse accumulation of glycogen and fat in the hepatocytes. In glycogen storage disease type III, there is fibrosis and paucity of fat in the liver. Glycogen storage disease type IV presents in the first few months of life with epatosplenomegaly followed by progressive liver cirrhosis. In glycogen storage disease type VI, liver histology shows glycogen-distended hepatocytes [2]. In hereditary fructose intolerance, the histology of liver biopsies shows diffuse

¹Unità Operativa di Radiologia Diagnostica ed Interventistica, Istituto di Scienze Radiologiche, Cattedra di Radiologia - ²Unità Operativa di Statistica Medica - ³Dipartimento di Pediatria - Università degli Studi di Milano, Ospedale San Paolo, via A. di Rudini 8, 20142 Milano, Italia. Pervenuto alla Redazione il 30.3.2004; revisionato il 26.4.2004; restituito corretto il 30.5.2004; accettato per la pubblicazione il 12.7.2004.

Indirizzo per la richiesta di estratti: Dott. Carlo Pozzato - Via Boccaccio 25 - 20123 Milano - Tel. 024984476 - Fax 024987339
E-mail:carlo.pozzato@unimi.it

l'istologia del fegato mostra epatociti distesi da glicogeno [2]. Nell'intolleranza ereditaria al fruttosio, l'istologia dei fegati biopsiati è caratterizzata da steatosi diffusa e, negli stadi avanzati, da cirrosi. Nel deficit di fruttosio-1,6-bisfosfatasi, i fegati biopsiati presentano, di solito, infiltrazione grassa [3]. Nella galattosemia classica, causata da deficit di galattosio-1-fosfato-uridil-transferasi, l'esame istologico del fegato può rilevare, precocemente, infiltrazione grassa ed alterazioni infiammatorie; tardivamente, si può riconoscere il quadro della cirrosi conclamata [4]. Per quanto riguarda i reni, nella glicogenosi di tipo I, essi mostrano glomerulosclerosi focale e fibrosi interstiziale, come complicanza a lungo termine [2]; nell'intolleranza ereditaria al fruttosio, i reni presentano granulazione delle cellule epiteliali che rivestono i tubuli prossimali [3].

In passato, molti soggetti affetti da malattie ereditarie del metabolismo dei carboidrati avevano breve sopravvivenza. Negli ultimi anni, una diagnosi ed un trattamento precoci hanno significativamente migliorato la prognosi, in particolare per quanto riguarda le malattie da accumulo di glicogeno [2].

Le glicogenosi possono determinare incremento diffuso dell'ecogenicità epatica [5-8] e quella di tipo I può anche causare aumento dimensionale di fegato e reni [8]. L'ecografia può aiutare nella diagnosi della glicogenosi di tipo I e nel riconoscimento degli adenomi epatici, sue complicanze a lungo termine [8-10]. Finora non sono stati effettuati studi sulla diagnostica per immagini addominale nei disordini del metabolismo del fruttosio e nella galattosemia.

Lo scopo principale di questo studio è quello di stabilire l'utilità dell'ecografia nelle malattie ereditarie del metabolismo dei carboidrati; un altro obiettivo è quello di correlare i reperti ecografici con i dati di laboratorio.

Materiale e metodi

Dal luglio 2002 al dicembre 2003 sono stati studiati 30 pazienti (20 maschi, 10 femmine) affetti da malattie ereditarie del metabolismo dei carboidrati ricoverati presso il nostro ospedale. I pazienti avevano un'età compresa tra i 4 mesi ed i 26 anni e 11 mesi (età media \pm deviazione standard [DS] $12 \pm 8,3$; mediana 12,7 anni) (Tab. I).

In 17 pazienti con glicogenosi di tipo I ed in un soggetto con glicogenosi di tipo VI, la diagnosi è stata fatta mediante biopsia epatica; in 4 soggetti con glicogenosi di tipo III, mediante la ricerca dell'enzima nei globuli rossi. In 2 pazienti con disordini del metabolismo del fruttosio, si è giunti alla diagnosi attraverso biopsia epatica e in 6 soggetti con galattosemia tipica mediante la ricerca della galattosio-1-fosfatasiuridiltransferasi dei globuli rossi. La diagnosi è stata ottenuta in età compresa tra la nascita e i 12 anni e 7 mesi (mediana, 7,5 mesi). Il tempo medio \pm DS intercorso tra la diagnosi e l'ecografia è stato di 123 ± 96 mesi (mediana, 102 mesi) nei pazienti con malattie da accumulo di glicogeno e 101 ± 86 mesi (mediana, 107 mesi) nei pazienti con galattosemia classica. Nei 2 soggetti con disordini del metabolismo del fruttosio il ritardo è stato rispettivamente di 18 e 52 mesi.

Sono stati formulati, per ciascun paziente, dallo stesso esperto dietologo, programmi dietetici individuali. Nei soggetti con malattie da accumulo di glicogeno, il glucosio

steatosis and, in advanced stages, cirrhosis. In fructose 1,6-bisphosphatase deficiency (FDPase deficiency), liver biopsies usually reveal fatty infiltration [3]. In classic galactosemia caused by deficiency of galactose-1-phosphate uridyl transferase, histologic analysis of liver may reveal fatty infiltration and inflammatory changes at an early stage; eventually, the full-blown picture of cirrhosis may be evident [4]. In glycogen storage disease type I, the kidneys show focal glomerulosclerosis and interstitial fibrosis as a long-term complication [2]; in hereditary fructose intolerance, the kidneys present granulation of the epithelial cells lining the proximal tubules [3].

In the past, many subjects with inherited diseases of carbohydrate metabolism exhibited short survival [1]. More recently, early diagnosis and treatment have dramatically improved the prognosis, particularly of glycogen storage diseases [2].

Glycogen storage diseases can cause diffusely increased liver echogenicity [5-8] and glycogen storage disease type I can also induce enlargement of the liver and kidneys [8]. Sonography may help in the diagnosis of glycogen storage disease type I and in the recognition of hepatic adenomas which are long-term complications [8, 9, 10]. Investigations on abdominal imaging in disorders of fructose metabolism and in galactosemia are currently lacking.

The aims of the present study were to assess the usefulness of sonography in inherited diseases of carbohydrate metabolism, and to correlate the sonographic findings and laboratory data.

Materials and methods

From July 2002 to December 2003, we studied 30 patients (20 males, 10 females) with inherited diseases of carbohydrate metabolism consecutively admitted to our hospital. The patients ranged in age from 4 months to 26 years and 11 months (mean age \pm standard deviation [SD], 12.0 ± 8.3 ; median, 12.7 years) (tab. I).

In 17 patients with glycogen storage disease type I and in 1 subject with type VI, diagnosis was made by liver biopsy; in 4 subjects with glycogen storage disease type III, by enzyme assay in red blood cells. In 2 patients with disorders of fructose metabolism, diagnosis was established by liver biopsy, and in 6 subjects with classic galactosemia by red cell galactose-1-phosphatase uridyl transferase assay. Diagnosis was made at ages from day of birth to 12 years and 7 months (median, 7.5 months). The mean \pm SD time elapsed between diagnosis and sonography was 123 ± 96 months (median, 102 months) in patients with glycogen storage diseases, and 101 ± 86 months (median, 107 months) in patients with classic galactosemia. In 2 subjects with disorders of fructose metabolism delay was 18 and 52 months, respectively.

The same experienced dietician formulated individual dietary schedules for each patient. In subjects with glycogen storage diseases, glucose feeding via nasogastric tube was given according to the age and glucose tolerance.

Patients or their parents signed a written informed consent after the details of the protocol had been fully explained. The institutional ethical committee approved the protocol.

Gray-scale sonography was performed with an AU5 Idea ultrasound scanner (Esaote Biomedica, Genoa, Italy) with a

era somministrato mediante sondino naso-gastrico, in base all'età e alla tolleranza allo stesso.

I pazienti o i loro genitori hanno firmato un consenso informato dopo che erano state loro fornite spiegazioni esaurienti del protocollo di studio, approvato dal Comitato Etico.

L'ecografia è stata eseguita con un apparecchio AU5 Idea (Esaote Biomedica, Genova, Italia), utilizzando sonde convexe da 3,5 e 5,5 MHz, in base alle dimensioni del paziente. Tutte le indagini sono state effettuate dallo stesso radiologo esperto (più di 10 anni di pratica clinica). In tutti i pazienti sono stati valutati l'ecogenicità ed il diametro longitudinale epatico sulla linea emiclaveare. Il guadagno e l'amplificazione sono stati regolati in modo da rendere più brillante possibile il parenchima epatico e da ridurre al minimo gli echi artefactuali all'interno dei rami portali e delle vene sovraepatiche compatibilmente con la risoluzione. L'ecogenicità epatica, su immagini videoregistrate, è stata analizzata indipendentemente da 3 radiologi esperti che sono giunti a un consenso tra loro. L'aumento dell'ecogenicità epatica corrisponde alla presenza di echi fini e fittamente stipati, a volte con attenuazione posteriore del fascio ultrasonoro [11, 12]. Sono state ricercate lesioni focali epatiche. Non è stata studiata l'ecogenicità renale.

Per la misura del diametro longitudinale epatico sulla linea emiclaveare, il paziente è stato posto in posizione supina. Il margine superiore epatico è stato considerato come il punto più alto al di sotto della cupola diaframmatica, ed il margine inferiore come il punto più basso.

Sono stati anche misurati in tutti i pazienti i diametri longitudinali di reni e milza. I diametri longitudinali dei reni sono stati ottenuti su un piano coronale passante per l'ilo renale, con i soggetti supini o un poco sul fianco controlaterale. La milza è stata misurata dall'estremità superomediale a quella infero-laterale. I diametri longitudinali del fegato, dei reni e della milza dei pazienti sono stati confrontati con le dimensioni normali riportate da Emamiam *et al.*, Fried, Gosink e Leymaster, Konus *et al.* [13-16].

Ogni misurazione è stata eseguita tre volte ed è stato considerato per l'analisi il valore medio. Il coefficiente di variazione (rapporto percentuale della DS rispetto alla media) di fegato, reni e milza era compreso, rispettivamente, tra 1,5% e 2,6%, tra 1,1% e 2,1% e tra 1,3% e 2,2%. La piccola variabilità entro soggetto è stata considerata come rappresentativa di dati riproducibili.

In tutti i pazienti sono stati prelevati campioni di sangue lo stesso giorno in cui è stato effettuato l'esame ecografico. I campioni di sangue sono stati posti in provette sottovuoto e centrifugati. È stata determinata la concentrazione plasmatica dell'alanina-transaminasi (ALT), dell'aspartato-transaminasi (AST), del colesterolo totale e dei trigliceridi.

I risultati sono riportati come media \pm DS, mediana o numero di pazienti. Le differenze nei valori plasmatici tra i gruppi di pazienti sono state valutate mediante il test non parametrico U di Mann-Whitney. Un valore P inferiore a 0,05 è stato considerato statisticamente significativo (test "a due code").

3.5 - or 5.0-MHz convex-array transducer, depending on the size of the patient. The same experienced radiologist (more than 10 years of clinical practice) performed all the examinations. In all patients, echogenicity and midclavicular longitudinal diameter of the liver were evaluated. Time gain compensation and overall gain were set to make the hepatic parenchyma appear as bright as possible and the portal and hepatic vein branches as free of internal artifactual echoes as the resolution would allow. The echogenicity of the liver was evaluated on videotape by 3 experienced radiologists, separately, and a consensus was reached. Increased echogenicity of the liver is associated with fine, tightly packed echoes, occasionally with distal sound attenuation [11, 12]. Hepatic focal lesions were sought. Renal echogenicity was not evaluated.

For measurement of the liver's midclavicular longitudinal diameter, patients were placed in the supine position. The upper margin of the liver was defined as the uppermost edge under the dome of the diaphragm, and the lower margin was defined as the lowermost edge of the liver.

*In all patients, the longitudinal diameters of the kidneys and spleen were also measured. Longitudinal diameters of the kidneys were obtained in the coronal plane passing through the renal hilum, with subjects placed in the supine or slightly controlateral decubitus position. The spleen was measured between its most superomedial and most inferolateral points. The longitudinal diameters of the patients' liver, kidneys, and spleen were compared with the normal dimensions reported by Emamiam *et al.*, Fried, Gosink and Leymaster and Konus *et al.* [13, 14, 15, 16].*

Each measurement was taken three times, and the mean value was calculated for the analysis. The coefficient of variation (percentage ratio of standard deviation to mean) of the liver, kidneys and spleen measurements ranged from 1.5% to 2.6%, 1.1% to 2.1%, and 1.3% to 2.2%, respectively. The small within-subject variability was considered to be an indication of reproducible data.

In all patients, blood samples were taken on the day of sonographic examination. Blood samples were collected in evacuated tubes and centrifuged. Plasma concentrations of alanine transaminase (ALT), aspartate transaminase (AST), total cholesterol, and triglycerides were determined.

The results are reported as mean \pm SD, median or number of patients. Differences in plasma values between groups of patients were assessed with the nonparametric Mann-Whitney U test. A P value of less than 0.05 was considered to indicate statistical significance (two-sided test).

Results

Of 30 patients included in the study, 22 (73.3%) were affected by glycogen storage diseases, 1 by hereditary fructose intolerance, 1 by FDPase deficiency and 6 (20%) by classic galactosemia.

Individual sonographic data and plasma profile for all patients are given in table I.

In 20 of the 22 patients (90.9%) with glycogen storage diseases and in 1 with hereditary fructose intolerance, hepatic echogenicity was increased (Fig. 1, 2). None of patients affected by galactosemia had increased hepatic echogenicity. No focal liver lesions were found.

TABELLA I. — Reperti ecografici e profili plasmatici nei pazienti esaminati.

Paziente (sesso)	Età	Altezza (cm)	Malattia	Ecogenicità epatica	Diametro long epatico (cm)	Diametro long rene dx (cm)	Diametro long rene sin (cm)	Diametro long milza (cm)	Trigliceridi (mg/dl)	Colesterolo (mg/dl)	AST (U/l)	ALT (U/l)
1 (M)	4m	63	glic IA	normale	11,0 (9,2)	7,0 (6,6)	7,0 (6,8)	6,7 (7,1)	476	123	47	21
2 (M)	9m	69	glic IA	iper	13,0 (10,0)	7,4 (7,0)	7,0 (6,8)	6,8 (7,7)	469	168	83	45
3 (F)	10 m	68	glic IB	iper	15,0 (10,0)	7,2 (7,0)	7,1 (6,8)	6,7 (7,7)	397	161	98	189
4 (M)	1a 4m	75	glic IA	iper	12,0 (10,4)	7,2 (6,6)	7,3 (7,5)	7,2 (8,6)	341	161	52	55
5 (F)	1a 8m	85	glic IA	iper	12,0 (10,4)	7,0 (8,6)	7,3 (6,6)	6,7 (8,6)	288	162	26	33
6 (M)	5a 4m	111	glic IB	iper	13,0 (12,5)	9,7 (8,3)	9,2 (9,0)	9,6 (10,0)	77	78	16	4
7 (M)	9a 3m	131	glic IA	iper	14,0 (13,5)	9,3 (9,6)	9,1 (9,9)	9,4 (11,4)	199	170	32	26
8 (M)	9a 8m	133	glic IA	iper	14,0 (13,5)	9,1 (9,6)	9,2 (9,9)	11,6 (11,4)	206	195	108	185
9 (F)	12a 1m	140	glic IA	iper	15,0 (13,7)	10,4 (10,2)	10,6 (10,4)	9,0 (10,0)	178	134	23	15
10 (F)	13a 8m	146	glic IB	normale	14,5 (13,7)	9,1 (10,5)	10,5 (11,3)	12,9 (12,0)	43	101	16	11
11 (F)	14a	143	glic IA	iper	20,0 (13,7)	12,9 (10,5)	11,5 (11,3)	9,7 (12,0)	202	156	18	5
12 (F)	19a 5m	162	glic IB	iper	18,5 (15,5)*	12,0 (12,4) ¹	12,2 (12,8) ¹	9,4 (12,0)◆	344	286	24	23
13 (M)	20a 2m	183	glic IB	iper	16,0 (15,5)*	10,2 (12,4) ¹	10,7 (12,8) ¹	12,1 (12,0)◆	158	168	42	97
14 (M)	20a 3m	167	glic IB	iper	27,0 (15,5)*	14,0 (12,4) ¹	12,0 (12,8) ¹	11,5 (12,0)◆	430	375	203	174
15 (M)	21a	172	glic IB	iper	25,0 (15,5)*	13,7 (12,4) ¹	13,6 (12,8) ¹	17,7 (12,0)◆	189	134	90	64
16 (F)	23a 3m	165	glic IA	iper	20,0 (15,5)*	14,2 (12,4) ¹	13,3 (12,8) ¹	9,1 (12,0)◆	522	263	111	72
17 (M)	26a 9m	173	glic IA	iper	21,0 (15,5)*	15,3 (12,4) ¹	12,7 (12,8) ¹	11,3 (12,0)◆	640	288	58	40
18 (M)	4a 8m	105	glic III	iper	14,0 (10,9)	7,5 (7,7)	7,3 (7,7)	10,0 (9,1)	127	165	152	253
19 (M)	8a 9m	130	glic III	iper	15,0 (12,8)	8,4 (9,3)	9,0 (9,5)	10,6 (10,2)	141	203	177	352
20 (M)	13a 7m	163	glic III	iper	13,5 (13,7)	6,9 (10,5)	9,9 (11,3)	10,6 (12,0)	135	183	335	110
21 (M)	18a	170	glic III	iper	19,0 (15,5)*	11,1 (12,4) ¹	10,8 (12,8) ¹	14,7 (12,0)◆	232	162	469	470
22 (M)	9a 8m	130	glic VI	iper	13,5 (13,5)	9,1 (9,6)	8,6 (9,9)	9,1 (11,4)	126	233	27	36
23 (F)	2a 3m	89	IEF	iper	12,0 (10,4)	7,0 (6,6)	6,8 (7,5)	9,1 (8,6)	64	112	71	96
24 (M)	16a 4m	173	Deficit FDF	iper	15,0 (14,1)	11,0 (10,7)	11,0 (11,6)	12,3 (12,0)	84	154	30	72
25 (M)	5m	65	GC	normale	8,0 (9,2)	5,7 (6,6)	5,7 (6,8)	5,2 (7,1)	92	113	40	23
26 (M)	7a	128	GC	normale	12,0 (12,8)	8,5 (9,3)	8,7 (9,5)	10,4 (10,2)	48	107	31	12
27 (F)	14a 3m	163	GC	normale	15,0 (13,7)	10,0 (10,5)	9,6 (11,3)	9,9 (12,0)	69	166	17	11
28 (F)	16a 6m	164	GC	normale	11,5 (14,1)	10,5 (10,7)	9,6 (11,6)	7,7 (12,0)	79	146	23	17
29 (M)	21a 7m	172	GC	normale	15,0 (15,5)*	11,4 (12,4) ¹	11,4 (12,8) ¹	11,0 (12,0)◆	75	115	20	12
30 (M)	26a 11m	180	GC	normale	21,0 (15,5)*	12,0 (12,4) ¹	12,2 (12,8) ¹	10,0 (12,0)◆	34	148	21	14

Abbreviazioni: glic = glicogenosi; IEF = intolleranza ereditaria al fruttosio; deficit FDF = deficit dell'enzima fruttosio 1,6 bisfosfatasi; GC = galattosemia classica.

I numeri tra parentesi senza simboli sono i limiti superiori nei soggetti sani, riportati da Konus *et al.* [13].

I numeri tra parentesi con * sono i limiti superiori normali, riportati da Gosink e Leymaster [16].

I numeri tra parentesi con ¹ sono il 90° percentile, riportati da Emamian *et al.* [14].

I numeri tra parentesi con ◆ sono i limiti superiori normali, riportati da Fried [15].

Trigliceridi e colesterolo: intervallo normale = 50-200 mg/dl. AST: intervallo normale = 7-56 U/L. ALT: intervallo normale = 4-45 U/L.

TABLE I. — *Individual sonographic findings and plasma profiles in the studied patients.*

Patient (sex)	Age	Height (cm)	Disease	Liver echogenicity	Liver longitudinal diameter (cm)	Right Kidney longitudinal diameter (cm)	Left Kidney longitudinal diameter (cm)	Spleen longitudinal diameter (cm)	Triglycerides (mg/dl)	Cholesterol (mg/dl)	AST (U/l)	ALT (U/l)
1 (M)	4m	63	GSD IA	Normal	11.0 (9.2)	7.0 (6.6)	7.0 (6.8)	6.7 (7.1)	476	123	47	21
2 (M)	9m	69	GSD IA	Hyper	13.0 (10.0)	7.4 (7.0)	7.0 (6.8)	6.8 (7.7)	469	168	83	45
3 (F)	10 m	68	GSD IB	Hyper	15.0 (10.0)	7.2 (7.0)	7.1 (6.8)	6.7 (7.7)	397	161	98	189
4 (M)	1y 4m	75	GSD IA	Hyper	12.0 (10.4)	7.2 (6.6)	7.3 (7.5)	7.2 (8.6)	341	161	52	55
5 (F)	1y 8m	85	GSD IA	Hyper	12.0 (10.4)	7.0 (8.6)	7.3 (6.6)	6.7 (8.6)	288	162	26	33
6 (M)	5y 4m	111	GSD IB	Hyper	13.0 (12.5)	9.7 (8.3)	9.2 (9.0)	9.6 (10.0)	77	78	16	4
7 (M)	9y 3m	131	GSD IA	Hyper	14.0 (13.5)	9.3 (9.6)	9.1 (9.9)	9.4 (11.4)	199	170	32	26
8 (M)	9y 8m	133	GSD IA	Hyper	14.0 (13.5)	9.1 (9.6)	9.2 (9.9)	11.6 (11.4)	206	195	108	185
9 (F)	12y 1m	140	GSD IA	Hyper	15.0 (13.7)	10.4 (10.2)	10.6 (10.4)	9.0 (10.0)	178	134	23	15
10 (F)	13y 8m	146	GSD IB	Normal	14.5 (13.7)	9.1 (10.5)	10.5 (11.3)	12.9 (12.0)	43	101	16	11
11 (F)	14y	143	GSD IA	Hyper	20.0 (13.7)	12.9 (10.5)	11.5 (11.3)	9.7 (12.0)	202	156	18	5
12 (F)	19y 5m	162	GSD IB	Hyper	18.5 (15.5)*	12.0 (12.4) ¹	12.2 (12.8) ¹	9.4 (12.0)◆	344	286	24	23
13 (M)	20y 2m	183	GSD IB	Hyper	16.0 (15.5)*	10.2 (12.4) ¹	10.7 (12.8) ¹	12.1 (12.0)◆	158	168	42	97
14 (M)	20y 3m	167	GSD IB	Hyper	27.0 (15.5)*	14.0 (12.4) ¹	12.0 (12.8) ¹	11.5 (12.0)◆	430	375	203	174
15 (M)	21y	172	GSD IB	Hyper	25.0 (15.5)*	13.7 (12.4) ¹	13.6 (12.8) ¹	17.7 (12.0)◆	189	134	90	64
16 (F)	23y 3m	165	GSD IA	Hyper	20.0 (15.5)*	14.2 (12.4) ¹	13.3 (12.8) ¹	9.1 (12.0)◆	522	263	111	72
17 (M)	26y 9m	173	GSD IA	Hyper	21.0 (15.5)*	15.3 (12.4) ¹	12.7 (12.8) ¹	11.3 (12.0)◆	640	288	58	40
18 (M)	4y 8m	105	GSD III	Hyper	14.0 (10.9)	7.5 (7.7)	7.3 (7.7)	10.0 (9.1)	127	165	152	253
19 (M)	8y 9m	130	GSD III	Hyper	15.0 (12.8)	8.4 (9.3)	9.0 (9.5)	10.6 (10.2)	141	203	177	352
20 (M)	13y 7m	163	GSD III	Hyper	13.5 (13.7)	6.9 (10.5)	9.9 (11.3)	10.6 (12.0)	135	183	335	110
21 (M)	18y	170	GSD III	Hyper	19.0 (15.5)*	11.1 (12.4) ¹	10.8 (12.8) ¹	14.7 (12.0)◆	232	162	469	470
22 (M)	9y 8m	130	GSD VI	Hyper	13.5 (13.5)	9.1 (9.6)	8.6 (9.9)	9.1 (11.4)	126	233	27	36
23 (F)	2y 3m	89	HFI	Hyper	12.0 (10.4)	7.0 (6.6)	6.8 (7.5)	9.1 (8.6)	64	112	71	96
24 (M)	16y 4m	173	FDPaseD	Hyper	15.0 (14.1)	11.0 (10.7)	11.0 (11.6)	12.3 (12.0)	84	154	30	72
25 (M)	5m	65	CG	Normal	8.0 (9.2)	5.7 (6.6)	5.7 (6.8)	5.2 (7.1)	92	113	40	23
26 (M)	7y	128	CG	Normal	12.0 (12.8)	8.5 (9.3)	8.7 (9.5)	10.4 (10.2)	48	107	31	12
27 (F)	14y 3m	163	CG	Normal	15.0 (13.7)	10.0 (10.5)	9.6 (11.3)	9.9 (12.0)	69	166	17	11
28 (F)	16y 6m	164	CG	Normal	11.5 (14.1)	10.5 (10.7)	9.6 (11.6)	7.7 (12.0)	79	146	23	17
29 (M)	21y 7m	172	CG	Normal	15.0 (15.5)*	11.4 (12.4) ¹	11.4 (12.8) ¹	11.0 (12.0)◆	75	115	20	12
30 (M)	26y 11m	180	CG	Normal	21.0 (15.5)*	12.0 (12.4) ¹	12.2 (12.8) ¹	10.0 (12.0)◆	34	148	21	14

Abbreviations: GSD, glycogen storage disease; HFI, hereditary fructose intolerance; FDPaseD, fructose 1,6-bisphosphatase deficiency; CG, classic galactosemia. Numbers in parentheses without symbols are maximum values in healthy subjects, as reported by Konus *et al.* [13]. Numbers in parentheses with * are the upper limit of normal, as reported by Gosink and Leymaster [16]. Numbers in parentheses with ¹ are the 90th percentile, as reported by Emamian *et al.* [14]. Numbers in parentheses with ◆ are the upper limit of normal, as reported by Fried [15]. Triglycerides and cholesterol: normal range, 50-200 mg/dl. AST: normal range, 7-56 U/L. ALT : normal range, 4-45 U/L.

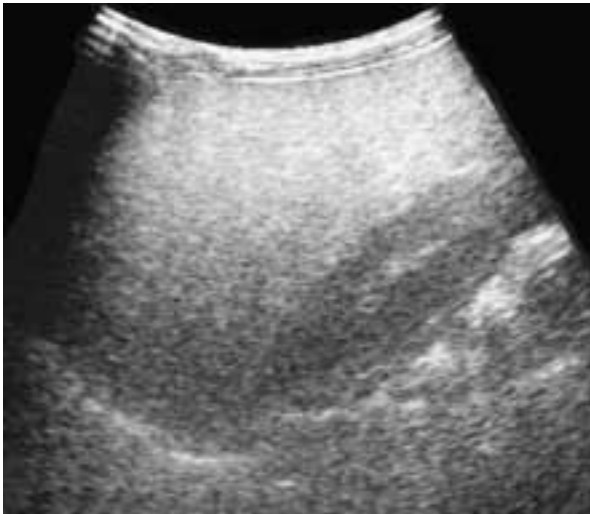


Fig. 1. — Immagine ecografica sagittale sulla linea emiclavare: fegato ingrandito con aumento dell'ecogenicità (F, 27 mesi, intolleranza ereditaria al fruttosio).

Sagittal sonogram at midclavicular line: enlarged liver with increased echogenicity (female, 27 months old, hereditary fructose intolerance).

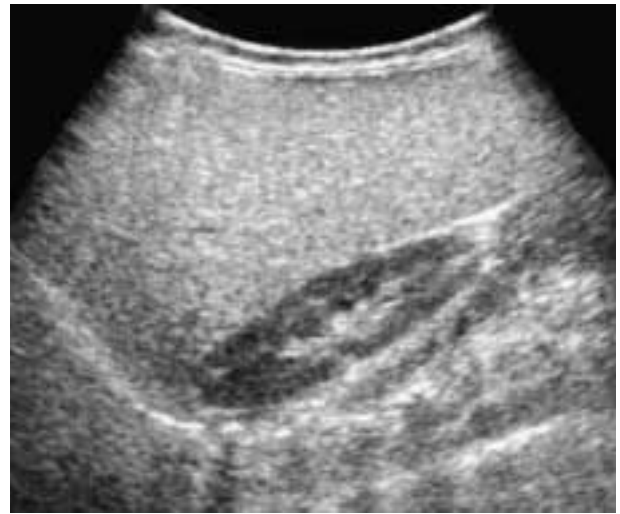


Fig. 2. — Immagine ecografica sagittale sulla linea emiclavare: fegato ingrandito con aumento dell'ecogenicità (M, 9 mesi, glicogenosi di tipo IA).

Sagittal sonogram at midclavicular line: enlarged liver with increased echogenicity (male, 9 months old, glycogen storage disease IA).

Risultati

Dei 30 pazienti inclusi nello studio, 22 (73,3%) erano affetti da malattie da accumulo di glicogeno, 1 da intolleranza ereditaria al fruttosio, 1 da deficit di fruttosio-1,6-bisfosfatasi e 6 (20%) da galattosemia classica.

I dati ecografici ed il profilo plasmatico di ogni paziente sono riportati in tabella I.

In 20 dei 22 pazienti (90,9%) con malattie da accumulo di glicogeno e in 1 paziente con intolleranza ereditaria al fruttosio, l'ecogenicità epatica era aumentata (figg. 1, 2). Nessuno dei pazienti affetti da galattosemia presentava un aumento dell'ecogenicità del fegato. Non sono state trovate lesioni focali epatiche.

Venticinque dei 30 pazienti (83,3%) avevano un fegato con volume aumentato. Il fegato era ingrandito in 21/22 pazienti (95,4%) con glicogenosi (17/17 pazienti con glicogenosi di tipo I), in entrambi i pazienti affetti da disordini del metabolismo del fruttosio e in 2/6 pazienti (33,3%) con galattosemia.

Dei 30 pazienti, 14 (46%) avevano il rene destro con volume aumentato e 9 (30%) il rene sinistro. Entrambi i reni erano ingranditi in 8/17 pazienti (47%) con glicogenosi di tipo I. Tutti i 6 pazienti con galattosemia mostravano reni di normali dimensioni. Due soggetti con disordini del metabolismo del fruttosio e 3/4 (75%) pazienti con glicogenosi di tipo III presentavano splenomegalia.

Le concentrazioni plasmatiche di AST erano più elevate rispetto al valore normale in 12/24 pazienti (50%) con malattie da accumulo di glicogeno o con disordini del metabolismo del fruttosio. Le concentrazioni di ALT erano maggiori rispetto al valore normale in 13/24 pazienti (54,1%) con malattie da accumulo di glicogeno e con disordini del metabolismo del fruttosio. AST e ALT erano normali nei 6 soggetti con galattosemia. I livelli di colesterolo totale erano più

Twenty-five out of 30 patients (83.3%) had an enlarged liver. The liver was enlarged in 21/22 subjects (95.4%) with glycogen storage diseases (17/17 of type I patients), in both patients affected by disorders of fructose metabolism, and in 2/6 subjects (33.3%) with galactosemia.

Of the 30 patients, 14 (46.6%) had enlargement of the right kidney and 9 (30%) of left kidney. Enlargement was bilateral in 8/17 subjects (47%) with glycogen storage disease type I. All 6 patients with galactosemia exhibited normal dimensions of the kidneys. Two subjects with disorders of fructose metabolism and 3/4 (75%) patients with GSD type III had an enlarged spleen.

Plasma concentrations of AST were higher than the maximum normal value in 12/24 patients (50%) with glycogen storage diseases or with disorders of fructose metabolism. Concentrations of ALT were higher than the maximum normal value in 13/24 patients (54.1%) with glycogen storage diseases and with fructose metabolism disorders. AST and ALT were normal in the 6 subjects with galactosemia. Total cholesterol levels were higher than the maximum normal value in 6/22 patients (27.2%) with glycogen storage diseases; triglycerides levels were higher than the maximum normal value in 12/22 patients (54.5%) with glycogen storage diseases. Total cholesterol and triglycerides were normal in the 8 subjects with fructose metabolism disorders and galactosemia. Patients with increased hepatic echogenicity exhibited higher plasma concentration for each of the examined blood parameters than patients with normal echogenicity ($P < 0.05$). Patients affected by glycogen storage diseases showed significantly higher plasma concentrations of cholesterol (185 ± 68 vs 133 ± 23 mg/dl; $P = 0.010$) and triglycerides (269 ± 160 vs 68 ± 19 mg/dl; $P < 0.0001$) than other patients.

elevati del normale in 6/22 pazienti (27,2%) con glicogenosi; i livelli dei trigliceridi erano maggiori rispetto al limite superiore di riferimento in 12/22 pazienti (54,4%) con glicogenosi. Il colesterolo totale ed i trigliceridi erano normali negli 8 pazienti con disordini del metabolismo del fruttosio e con galattosemia. I pazienti con un incremento dell'ecogenicità epatica mostravano concentrazioni plasmatiche di ciascun parametro sanguigno esaminato più alte rispetto ai pazienti con normale ecogenicità ($P < 0,05$). I pazienti affetti da malattie da accumulo di glicogeno avevano, rispetto agli altri pazienti, valori plasmatici significativamente maggiori di colesterolo (185 ± 68 vs 133 ± 23 mg/ml; $P = 0,01$) e di trigliceridi (269 ± 160 vs 68 ± 19 mg/dl; $P < 0,0001$).

Discussione

La glicogenosi di tipo IA mostra un accumulo di glicogeno nel fegato, nel rene e nella mucosa intestinale; le manifestazioni cliniche comprendono ritardo di crescita, epatomegalia, ipoglicemia, acidosi lattica, iperuricemia ed iperlipidemia. Il tipo IB è una variante con neutropenia ed alterata funzionalità dei neutrofili come segni clinici aggiuntivi. La maggior parte dei pazienti con glicogenosi di tipo III ha un coinvolgimento sia del fegato sia dei muscoli. I pazienti affetti da glicogenosi di tipo VI presentano nella prima infanzia epatomegalia e ritardo di crescita [2].

L'intolleranza ereditaria al fruttosio è caratterizzata da ipoglicemia severa e vomito, dopo assunzione di fruttosio: l'ingestione prolungata di fruttosio conduce ad insufficiente nutrizione, epatomegalia, ittero, emorragia, sindrome tubulare prossimale renale e, infine, morte. Il deficit di fruttosio-1,6-bisfosfatasi è caratterizzato da episodi periodici di iperventilazione, apnea, ipoglicemia, chetosi ed acidosi lattica: i pazienti, dopo la prima infanzia, sembrano avere un normale sviluppo [3]. Nella galattosemia classica debolezza, insufficiente sviluppo, vomito, epatopatia e ritardo di sviluppo si presentano in seguito all'assunzione di galattosio [4].

Nella glicogenosi di tipo I e nei disordini del metabolismo del fruttosio, all'istologia il fegato mostra infiltrazione grassa; nella glicogenosi di tipo III e VI si rileva una piccola quantità di grasso nel fegato; nella galattosemia si riscontra infiltrazione grassa epatica solo negli stadi iniziali [2-4].

Nella steatosi il fegato è iperecogeno, con echi fini e fittamente stipati [11, 12]. La sensibilità e la specificità dell'ecografia per la steatosi sono, rispettivamente, di 89% e 93% [11].

Nel nostro studio, 15/17 pazienti con glicogenosi di tipo I, 5/5 soggetti con il tipo III o VI e 1/2 soggetti con disordini del metabolismo del fruttosio avevano un fegato iperecogeno. Nessun paziente con galattosemia presentava un aumento dell'ecogenicità epatica.

L'incremento dell'ecogenicità epatica nella glicogenosi di tipo I e nei disordini del metabolismo del fruttosio può dipendere dall'infiltrazione di grasso. Nelle glicogenosi di tipo III e VI si può ipotizzare che essa dipenda dall'accumulo di glicogeno negli epatociti; infatti, nei tipi III e VI, l'istologia del fegato mostra distensione degli epatociti proprio da parte del glicogeno [2].

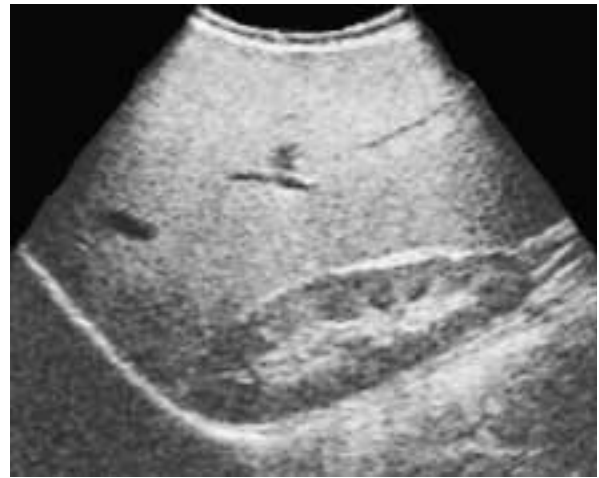


Fig. 3. — Immagine ecografica sagittale sulla linea emiclaveare: fegato ingrandito con aumento dell'ecogenicità (M, 21 anni, glicogenosi di tipo IB).

Sagittal sonogram at midclavicular line: enlarged liver with increased echogenicity (male, 21 years, glycogen storage disease type IB)

Discussion

Type IA glycogen storage disease shows accumulation of glycogen in the liver, kidney, and intestinal mucosa; the clinical manifestations are growth retardation, hepatomegaly, hypoglycemia, lactic acidemia, hyperuricemia, and hyperlipidemia. Type IB is a variant with neutropenia and impaired neutrophil function as additional findings. Most patients with type III glycogen storage disease have both liver and muscle involvement. Patients affected by type VI glycogen storage disease present in early childhood with hepatomegaly and growth retardation [2].

Hereditary fructose intolerance is characterized by severe hypoglycemia and vomiting after the intake of fructose: prolonged fructose ingestion in infants leads to poor feeding, hepatomegaly, jaundice, hemorrhage, proximal renal tubular syndrome, and finally death. FDPase deficiency is characterized by episodic spells of hyperventilation, apnea, hypoglycemia, ketosis, and lactic acidosis: patients past early childhood seem to develop normally [3]. In classic galactosemia, inanition, failure to thrive, vomiting, liver disease, cataracts, and developmental delay characterize galactose ingestion [4].

In glycogen storage disease type I and in disorders of fructose metabolism, the histology of the liver is characterized by fatty infiltration; in glycogen storage disease type II and VI there is a small quantity of fat in the liver; in galactosemia there is fatty infiltration in the liver only at an early stage [2, 3, 4].

In steatosis the liver is hyperechoic with fine, tightly packed echos [11, 12]. Sensitivity and specificity of sonography for steatosis are, respectively, 89% and 93% [11].

In the present study, 15/17 patients with glycogen storage disease type I, 5/5 subjects with type III or VI, and 1/2 subjects with disorders of fructose metabolism showed hyperechoic liver. No patients with galactosemia showed increased echogenicity of the liver.

Increased echogenicity of the liver in glycogen storage

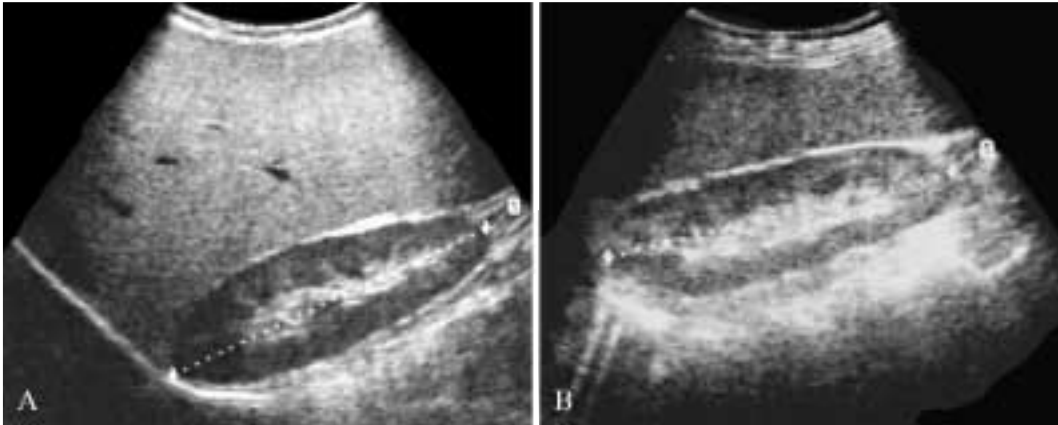


Fig. 4. — Immagini ecografiche, reni ingranditi: A) diametro longitudinale del rene destro = 13,7 cm - figura 4; B) diametro longitudinale del rene sinistro = 13,6 cm - figura 5 (stesso paziente della figura 3).

Sonograms, enlarged kidneys: A) longitudinal diameter of right kidney = 13.7 cm - figure 4; B) longitudinal diameter of left kidney = 13.6 cm - figure 5 (the same patient as in figure 3).

Tutti i 17 pazienti affetti da glicogenosi di tipo I mostravano un fegato ingrandito e 8/17 presentavano entrambi i reni con dimensioni aumentate. Infatti, la glicogenosi di tipo I è stata descritta per la prima volta da von Gierke nel 1929 come “epato-nefromegalia glicogenetica” ed è attualmente ancora chiamata malattia di von Gierke [2]. Dei 6 pazienti affetti da galattosemia, nessuno presentava un aumento dell’ecogenicità epatica, 2 avevano un fegato ingrandito e nessuno mostrava uno od entrambi i reni ingrossati.

L’aumento dell’ecogenicità epatica è un reperto utile nella diagnosi di parecchie malattie sia nei pazienti pediatrici sia negli adulti. Esso può essere rilevato nell’epatite C e nella “nonalcoholic fatty liver disease” (NAFLD). Quest’ultima comprende uno spettro di alterazioni (steatosi, steatoepatite, fibrosi/cirrosi) che assomiglia all’epatopatia alcolica ma si sviluppa in soggetti che non sono forti bevitori: essa viene spesso diagnosticata in individui sovrappeso od obesi con insulino-resistenza. Anche la fibrosi cistica, malattia genetica, può causare steatosi. Inoltre i pazienti con ipopituitarismo presentano obesità centrale e diabete con steatosi.

Per quanto riguarda i reni, la nefromegalia può essere associata con malattie croniche come il diabete (tipo I e tipo II) e con tutte le condizioni che comportano ipertrofia renale compensatoria.

È dimostrato che gli adenomi epatici si possono sviluppare in molti pazienti con glicogenosi di tipo I nella seconda o terza decade di vita [2]. In questi soggetti gli adenomi possono essere multipli ed andare incontro ad evoluzione maligna, anche se abbastanza rara [2]. Nei nostri pazienti non è stato riscontrato alcun tumore epatico, anche se 9 di essi avevano più di 10 anni d’età.

In questo studio, differenze significative nei livelli plasmatici di trigliceridi e di colesterolo totale sono state trovate tra pazienti con ecogenicità epatica normale e aumentata, soggetti con malattie da accumulo di glicogeno o altre patologie. In particolare, questo risultato conferma che le glicogenosi sono affezioni ereditarie del metabolismo dei carboidrati associate sia ad un incremento dell’ecogenicità epatica [6, 8] sia ad un profilo plasmatico lipidico alterato [2].

disease type I and in disorders of fructose metabolism may depend on fatty infiltration. In glycogen storage diseases type III and VI, one could hypothesize that it reflects the accumulation of glycogen within the hepatocytes; in fact in types III and VI, liver histology shows glycogen-distended hepatocytes [2].

All 17 patients affected by glycogen storage disease type I had an enlarged liver and 8/17 had enlargement of both kidneys. In fact, type I glycogen storage disease was first described as “Hepato-nephromegalia glycogenetica” by von Gierke in 1929, and it is still widely referred to as von Gierke disease [2]. Of the 6 patients affected by galactosemia none had increased hepatic echogenicity, 2 had enlarged liver, and none had enlargement of one or both kidneys.

Increased echogenicity of the liver is a useful finding for diagnosis of several diseases both in pediatric patients and in adults. It can be found in hepatitis C and in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). The latter includes a spectrum of disorders (steatosis, steatohepatitis, fibrosis/cirrhosis) that resembles alcohol-induced liver disease but which develops in subjects who are not heavy drinkers: it is often diagnosed in overweight or obese individuals with insulin resistance. Also the genetic disease cystic fibrosis can cause steatosis. Besides, patients with hypopituitarism show central obesity and diabetes with steatosis.

In regard to kidney, nephromegaly can be associated with chronic diseases such as diabetes (type I and type II) and with all conditions that imply compensatory renal hypertrophy.

Hepatic adenomas are known to develop in most patients with glycogen storage disease type I by the time they reach their second or third decade of life [2]. In these subjects adenomas can be multiple and undergo malignant transformation, although quite rare [9]. No hepatic tumours were recognized in our patients although nine were older than 10 years.

In the present study, significant differences in the plasma levels of triglycerides and total cholesterol were found between patients with normal vs increased liver echogenicity, and between glycogen storage diseases or other diseases. This result confirms that glycogen storage diseases are inherited diseases of carbohydrate metabolism associated both with increased liver echogenicity [6, 8] and an unbalanced plasma lipid profile [2].

Conclusioni

Sulla base di questo studio e dei dati della letteratura [5-8], si può dedurre che l'ecografia è utile nella diagnosi delle malattie ereditarie del metabolismo dei carboidrati. L'utilità di tale tecnica è particolarmente importante nella pratica clinica perché la maggior parte dei pazienti sono pediatrici. Il rilievo ecografico di un fegato ingrandito e iperecogeno e di reni ingranditi possono essere suggestivi di glicogenosi di tipo I. In pazienti con galattosemia classica si possono avere reperti ecografici normali per fegato e reni. Ulteriori studi sono auspicabili al fine di ottenere una migliore valutazione dell'utilità dell'ecografia nell'iter diagnostico e nel monitoraggio delle malattie ereditarie del metabolismo dei carboidrati.

Conclusion

On the basis of the present study and the literature [5-8], it may be inferred that sonography is helpful in the diagnosis of inherited diseases of carbohydrate metabolism. The usefulness of ultrasound is particularly important in clinical practice as many patients are children. Sonographic findings of an enlarged and hyperechoic liver and enlarged kidneys can be suggestive of type I glycogen storage disease. Normal echographic findings in the liver and kidneys can be found in patients with classic galactosemia. Larger studies are required to better evaluate the usefulness of sonography in the diagnostic process and in the monitoring of inherited disorders of carbohydrate metabolism.

Bibliografia/References

- 1) Chen YT: Glycogen storage diseases and other inherited disorders of carbohydrate metabolism. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL (eds) Harrison's principles of internal medicine, pag 2281-2289, Mc Graw-Hill, New York, 2001.
- 2) Fernandes J, Smit GPA: The glycogen-storage diseases. In: Fernandes J, Saudubray JM, Van den Berghe G (eds) Inborn metabolic diseases - Diagnosis and treatment, pag 87-101, Springer-Verlag, Berlin, 2000.
- 3) Van der Berghe G: Disorders of fructose metabolism. In: Fernandes J, Saudubray JM, Van den Berghe G (eds) Inborn metabolic diseases - Diagnosis and treatment, pag 111-116, Springer-Verlag, Berlin, 2000.
- 4) Gitzelmann R: Disorders of galactose metabolism. In: Fernandes J, Saudubray JM, Van den Berghe G (eds) Inborn metabolic diseases - Diagnosis and treatment, pag 103-109, Springer-Verlag, Berlin, 2000.
- 5) Hagen-Ansert SL: The liver. In: Hagen-Ansert SL (ed) Textbook of diagnostic ultrasonography, pag 110-163, Mosby, St. Louis, 2001.
- 6) Lee P, Mather S, Owens C *et al*: Hepatic ultrasound findings in the glycogen storage diseases. *Br J Radiol* 67: 1062-1066, 1994.
- 7) Meire HB, Irving HC: Diffuse liver disease. In: Meire H, Cosgrove D, Dewbury K, Ferrant P (eds) Clinical ultrasound. A comprehensive text. Abdominal and general ultrasound, pag 235-249, Churchill Livingstone, London, 2001.
- 8) Pozzato C, Botta A, Melgara C, Fiori L *et al*: Sonographic findings in type I glycogen storage disease. *J Clin Ultrasound* 29: 456-461, 2001.
- 9) Grazioli L, Federle MP, Brancatelli G *et al*: Hepatic adenomas: imaging and pathologic findings. *Radiographics* 21: 877-892, 2001.
- 10) Sato M, Ishida H, Konno K *et al*: Liver tumors in children and young patients: sonographic and color Doppler findings. *Abdom Imaging* 25: 596-601, 2000.
- 11) Joseph AEA, Saverymuttu SH: Ultrasound in the assessment of diffuse parenchymal liver disease. *Clin Radiol* 44: 219-221, 1991.
- 12) Joseph AEA, Saverymuttu SH, Al-Sam S *et al*: Comparison of liver histology with ultrasonography in assessing diffuse parenchymal liver disease. *Clin Radiol* 43: 26-31, 1991.
- 13) Konus OL, Ozdemir A, Akkaya A *et al*: Normal liver, spleen, and kidney dimensions in neonates, infants, and children: evaluation with sonography. *Am J Roentgenol* 171: 1693-1698, 1998.
- 14) Emamian SA, Nielsen MB, Pedersen JF *et al*: Kidney dimensions at sonography: correlation with age, sex, and habitus in 665 adult volunteers. *Am J Roentgenol* 160: 83-86, 1992.
- 15) Fried AM: Retroperitoneum, pancreas, spleen, and lymph nodes. In: Mc Gahan JP, Goldberg BB (eds) Diagnostic ultrasound. A logical approach, pag 776-777, Lippincott-Raven, Philadelphia, 1998.
- 16) Gosink BB, Leymaster CE: Ultrasonic determination of hepatomegaly. *J Clin Ultrasound* 9: 37-41, 1981.

Dott. Carlo Pozzato
Via Boccaccio 25
20123 Milano
Tel. 024984476
Fax 024987339
E-mail: carlo.pozzato@unimi.it