

Management chirurgico di voluminoso paraganglioma dell'addome.

Case report e revisione della letteratura.



Ann. Ital. Chir., 2011 82: 211-215

Daiana Giangrande, Panagiotis Paliogiannis, Salvatore Denti, Federico Attene, Fabrizio Scognamillo, Fernando Serventi, Mario Trignano

Istituto di Patologia Chirurgica, Università degli Studi di Sassari

Surgical management of a voluminous abdominal paraganglioma and review of the literature

The Authors report a case of a voluminous abdominal paraganglioma and a review of the literature on the surgical management of paragangliomas.

CASE REPORT: *A 58 years old woman was admitted to our Institution with acute endocrine impairment and simultaneous intestinal necrosis resulting from the mass effect of the tumor on the mesenteric vessels. Clinical and biochemical preoperative work up posed the suspect of paraganglioma. Previous intensive care treatment, the patient, underwent surgical resection of the tumor and left hemicolectomy, with immediate remission of both endocrine and abdominal syndromes. Histological examination confirm the preoperative clinical hypothesis.*

Paragangliomas are rare tumors of the extra-adrenal chromaffin tissue. A paraganglioma may be discovered in the absence of any symptom. When symptomatic, the clinical findings are related to the hypersecretion of catecholamines or to the compression of several anatomical structures from a growing mass. Combined acute syndromes of hormonal impairment and contemporaneous mass effect, as in our case, are exceptional. The diagnosis of the secreting forms may be obtained on the basis of biochemical dosage of serum and urinary catecholamines and metanephrines. The assessment of malignancy for paragangliomas is not always feasible. Several imaging, cytological and histological parameters have been proposed as predictors of malignancy, but the only element widely accepted is the existence of distant metastasis. Surgery represents the treatment of choice for paragangliomas. Benign forms, catecholamine secreting forms and tumors compressing neighbouring anatomical structures can be treated surgically with success. In general, an accurate follow-up after complete resection must be considered.

KEY WORDS: Chromaffin tissue, Metanephrines, Paragangliomas.

Introduzione

I paragangliomi sono delle rare neoplasie che originano dalle cellule cromaffini di derivazione neuroectodermica localizzate nei gangli del sistema nervoso simpatico. Rappresentano il 10-18% delle neoplasie del tessuto cromaffine¹ e si manifestano nella popolazione generale con un'incidenza di 2-8 casi per milione di abitanti per anno². Possono essere non – funzionanti ed asintomatici (incidentalomi) oppure possono sintetizzare e rilasciare in cir-

colo catecolamine, causando un corteo sintomatologico variabile, parossistico o persistente, in relazione al tipo ed alla quantità di ormone ipersecretato. Questa variabilità clinica può essere causa di difficoltà diagnostica in pazienti asintomatici o in pazienti con quadri che necessitano di trattamenti urgenti. Del resto, la difficile interpretazione del comportamento biologico dei paragangliomi, di cui non sempre è agevole constatare il carattere benigno o maligno, rende ulteriormente impegnativa la loro gestione clinica.

In questo lavoro descriviamo un caso di paraganglioma paraortico-paracavale causa di squilibrio endocrino acuto, con necrosi ischemica del colon e occlusione intestinale, e il management medico - chirurgico adottato; proponiamo infine una breve revisione della letteratura sull'argomento.

Pervenuto in Redazione Ottobre 2010. Accettato per la pubblicazione Dicembre 2010.

Per corrispondenza: Dr. Federico Attene, Via Ugo La Malfa 3/C, 07100 Sassari (e-mail: f.attene@uniss.it).

Caso clinico

Nel mese di febbraio 2009 viene trasferita da altro nosocomio con carattere d'urgenza, una donna di 58 anni in evidente stato di agitazione con disorientamento spaziotemporale, dolore addominale diffuso ed alvo chiuso a gas e feci. All'ispezione si rileva flushing cutaneo generalizzato, più evidente al volto, acrocianosi, ipotermia delle estremità, tremore, livedo della parete addominale e della radice degli arti inferiori, sudorazione fredda e profusa e fotofobia.

All'esame obiettivo dell'addome è presente una marcata distensione, diffuso timpanismo enterocolico e assenza di peristalsi; la palpazione superficiale e profonda evoca diffusa dolorabilità su tutti i quadranti. In corrispondenza del fianco destro si evidenzia la presenza di una voluminosa tumefazione, mobile sui piani superficiali e fissa sui piani profondi con margini netti e di consistenza duro elastica.

La frequenza cardiaca della paziente era di 130 bpm con un polso ritmico e con pressione arteriosa sistolica e diastolica costantemente superiore alla norma (valori medi: 250/140 mmHg), refrattaria a qualsiasi trattamento antipertensivo prescritto dal cardiologo, fra i quali α -bloccanti, β -bloccanti, diuretici e nitroprussiato di sodio.

Gli esami ematochimici praticati durante il precedente ricovero hanno messo in evidenza una spiccata leucocitosi neutrofila (40.000 WBC, 31.000 Neu), iperglicemia (210 mg/dL), ipopotassiemia (2.8 mEq/L), iperfibrinogenemia (510 mg/dL), Ves elevata (40 mm/H), D – dimero aumentato (6.06 mg/mL), incremento importante della metanefrina urinaria (2500 Ig\24h) e della cromogranina A (968.74 ng/mL).

Alla radiografia diretta dell'addome si evidenziava una condizione di importante distensione meteorica delle anse ileali e del colon con associata presenza di livelli idroaerei di pertinenza esclusivamente colica. L'ecotomografia dell'addome (ETG) rilevava una lesione ovoidale solida di 10 cm di diametro in regione paraortica-paracavale con falde fluide intralesionali e la TAC Total Body confermava la lesione in regione paraortica sottorenale destra, a limiti ben definiti, di densità solida, ben vascolarizzata e con effetti compressivi a carico della vena cava inferiore e delle anse intestinali. Sono state inoltre rilevate alla TAC del cranio due piccole lesioni vascolari in fase acuta a carico della capsula esterna in prossimità del nucleo lenticolare.

Previo trasferimento in terapia intensiva, per la monitoraggio e stabilizzazione delle condizioni cliniche, la paziente è stata sottoposta ad intervento chirurgico urgente per l'asportazione della lesione. All'apertura del peritoneo è stata rilevata necrosi del colon discendente estendentesi dalla flessura splenica sino alla riflessione del peritoneo pelvico e di necessità è stata eseguita emicolectomia sinistra. In sede retroperitoneale è stata reperita la neoformazione di consistenza duro – lignea, di circa 10 cm di diametro al di sopra dello spazio inte-

raorto-cavale, tenacemente adesa alla vena cava inferiore con effetti compressivi a carico della stessa, dell'aorta addominale e dell'arteria mesenterica inferiore alla sua origine. La compressione di quest'ultima ha evidentemente causato l'ischemia del colon sinistro e la conseguente necrosi dello stesso. L'esistenza di un piano di clivaggio con i tessuti circostanti ha consentito la totale asportazione della massa. Una volta completata la linfoadenectomia delle stazioni regionali, è stata confezionata una colostomia terminale su colon traverso sec. Hartmann.

Il decorso postoperatorio è stato caratterizzato da graduale riduzione dei valori pressori, normalizzazione della glicemia e degli elettroliti ematici ed evidente miglioramento della sintomatologia sino alla completa guarigione clinica.

L'esame istologico del pezzo operatorio descriveva una neoplasia del diametro di 10 cm, delimitata da capsula fibrosa, erosa ed infiltrata e con evidenza di aree di necrosi intralesionale. I linfonodi regionali si presentavano liberi da infiltrazione neoplastica. A carico della parete colica resecata si evidenziava necrosi a tutto spessore della stessa, con fenomeni di trombosi dei vasi venosi. Alle indagini immunoistochimiche si rilevava positività alla cromogranina, sinaptofisina, NSE e CD 56.

Cinque mesi dopo l'intervento è stata eseguita la ricanalizzazione intestinale in assenza di complicanze. Il follow-up a 3, 6 e 12 mesi dall'intervento è stato effettuato con esame clinico, dosaggio di metanefrine urinarie e plasmatiche ed ETG addome. Non vi sono allo stato attuale segni di recidiva.

Discussione

I paragangliomi sono neoplasie rare che originano dal tessuto cromaffine gangliare. Il termine cromaffine è dovuto alla colorazione marrone di granuli intracitoplasmatici contenenti il prodotto della ossidazione e polimerizzazione delle catecolamine, sintetizzate ed immagazzinate dalle cellule fissate con sali di calcio. Alle neoplasie che originano dal tessuto cromaffine delle ghiandole surrenali viene attribuito il nome di feocromocitomi (dal greco pheos = grigio, croma = colore).

I paragangliomi possono essere funzionanti o meno. Quelli funzionanti producono eccesso prevalente di noreadrenalina rispetto ai feocromocitomi i quali producono prevalentemente l'adrenalina³. La secrezione ormonale, che risulta essere alterata e non controllata dal sistema neuroendocrino, può essere continua o intermittente causando manifestazioni che si possono presentare in forma parossistica o persistente.

Le manifestazioni cliniche più frequenti sono l'ipertensione arteriosa stabile o parossistica, pallore, tremore, cefalea, sudorazione profusa, stato di agitazione psicomotoria, palpitazioni fino ad ictus cerebrale di tipo emorragico, cardiomiopatia; altri sintomi possono essere ascrit-

ti agli effetti compressivi sulle strutture anatomiche contigue. Erikson e coll in un lavoro comprendente 236 casi di paraganglioma benigno sottolineano questa diversità di presentazione clinica in relazione alla localizzazione della neoplasia e della produzione o meno di catecolamine⁴. I pazienti con paragangliomi della testa e del collo presentano nel 55% dei casi una massa palpabile; nei pazienti affetti da paraganglioma di altri distretti anatomici la presentazione principale è legata alla sintomatologia da eccesso di catecolamine con importante prevalenza dell'ipertensione arteriosa. Complessivamente solo il 20% dei paragangliomi ha una iperincrezione di catecolamine documentata. Nel caso della nostra paziente, il quadro clinico comprendeva tanto manifestazioni legate allo squilibrio ormonale, quanto segni e sintomi legati all'effetto compressivo del tumore sulle strutture vascolari dei visceri addominali. In particolare, la compressione dell'asse arterioso mesenterico inferiore ha condotto a necrosi ischemica del colon sinistro, clinicamente manifesta con il quadro di addome acuto. La coesistenza di una sindrome acuta da iperincrezione ormonale e di addome acuto è certamente rara, tenendo presente che in genere i paragangliomi addominali, quando sintomatici, si presentano con solo uno di questi quadri.

Nel lavoro di Erikson la localizzazione più frequente è risultata essere quella cranio - cervicale nel 69% dei casi, seguita da quella addominale nel 21,5%. La sede anatomica più frequente dei paragangliomi addominali è quella paraortica-paracavale, come nel caso della nostra paziente, seguono il plesso simpatico renale e della vescica urinaria.

I paragangliomi, come del resto anche i feocromocitomi, possono presentarsi in forma sporadica o, meno frequentemente (10-30%) in forme ereditarie, a volte associati a sindromi come la neurofibromatosi di tipo 1, la malattia di Von Hippel-Lindau e raramente MEN di tipo 2⁵. Le forme ereditarie sono causate da mutazioni geniche come delezioni dei geni Succinate Dehydrogenase Complex, in particolare SDHD (PGL1), SDHC (PGL3) e SDHB (PGL4). È oggi noto che tra le lesioni etichettate come sporadiche, una quota importante è legata ad alterazioni genetiche sovrapponibili a quelle delle forme familiari. In uno studio pubblicato da Neumann è stato valutato il comportamento genico in 417 pazienti con paragangliomi e feocromocitomi (escludendo i pazienti con sindromi familiari accertate) ed è stato evidenziato che il 25% delle lesioni sporadiche presentava delle mutazioni dei geni SDHB ed SDHD⁶. Questo suggerisce che le forme familiari e quelle sporadiche condividono alcuni meccanismi patogenetici. L'effettuazione di test genetici per la ricerca di tali mutazioni, soprattutto in pazienti portatori di paraganglioma in età giovanile e media, permette di identificare gli individui affetti da una sindrome familiare⁷. Tali test sono stati effettuati anche nel caso della nostra paziente, ma sono risultati negativi per mutazioni dei geni suddetti.

La diagnosi biochimica dei paragangliomi secernenti si

basa sulla ricerca delle metanefrine e normetanefrine libere o totali nel plasma e/o nelle urine delle 24 ore⁸. La scelta del test più accurato tra i due è ancora controversa. Entrambi dimostrano comunque alta sensibilità e specificità diagnostica, che in alcuni studi superano il 95%⁹. Bisogna comunque tenere presente che l'assunzione di alcuni farmaci (antidepressivi triciclici, antipsicotici, α_2 e β -bloccanti ed altri) sono causa di falsi positivi⁸. Anche la paziente del nostro caso, come già riferito, assumeva antidepressivi triciclici da diversi anni.

La diagnosi delle forme non secernenti non può avvalersi dei test biochimici descritti in quanto non si riscontra alcuna alterazione dei livelli delle catecolamine ematiche. Pertanto la diagnostica strumentale riveste un ruolo fondamentale in questi casi e si basa sulla combinazione della tomografia computerizzata o della risonanza magnetica con l'imaging funzionale (scintigrafia I-MIBG, PET). Non sempre è possibile effettuare tale serie di indagini, in particolare quando il quadro clinico impone un intervento di emergenza - urgenza, come nel nostro caso. La TAC e la RMN nella diagnostica delle neoplasie delle tessuto cromaffine sono caratterizzate da un'ottima sensibilità (eccetto per piccoli tumori presenti nelle sindromi ereditarie) con un certo vantaggio della RMN (sensibilità 90-94%) per i paragangliomi. Sfortunatamente entrambe le tecniche hanno una bassa specificità (70%)¹⁰. Nel nostro caso è stato effettuato inoltre un ETG dell'addome in quanto all'esame obiettivo è stata rilevata una massa localizzata tra mesogastrio e fianco destro. La validità dell'esame ecotomografico nell'individuazione di masse cervicali e addominali è ormai assodata e può essere di ausilio anche nella diagnostica dei paragangliomi di questi distretti.

La diagnostica funzionale si avvale della scintigrafia con ¹²³I MIBG o ¹³¹I MIBG che evidenzia l'ipersecrezione da parte dei tessuti colpiti dalla malattia, sia che esse siano lesioni primitive o metastatiche. Entrambi i radiomarcatori hanno una specificità del 95% e sensibilità rispettivamente del 90% e 77% nella ricerca di lesioni multiple, piccole o di eventuali metastasi¹⁰. La PET/TC con F-FDA è altrettanto valida nella valutazione dei tumori secernenti¹¹. Buoni risultati si ottengono anche con l'utilizzo della FDOPA o 18-FDG PET che del resto sono superiori alla scintigrafia ¹²³I MIBG nella valutazione dei tumori non secernenti e delle metastasi¹².

Dal punto di vista clinico i paragangliomi vengono classificati dalla Organizzazione Mondiale della Sanità in non - invasivi (capsulati), localmente invasivi (infiltrazione capsulare e di organi contigui) e tumori metastatici. All'esame istologico del paraganglioma del nostro caso, è stata evidenziata infiltrazione della capsula, quindi un quadro localmente invasivo. Le lesioni con invasione locale possono portare il paziente all'exitus, nonostante vengano classificati come maligni solo i tumori metastatici. Goldstein riporta un caso di metastasi a distanza su 14 pazienti con paraganglioma che all'esame istologico presentavano invasione vascolare e capsulare, con un follow up di 11 anni¹³.

Le caratteristiche iconografiche suggestive di lesione ad alto rischio di malignità sono le dimensioni, la irregolarità dei margini, la presenza di aree di necrosi e di invasione locoregionale¹⁴. Per quanto riguarda le caratteristiche citologiche non è chiaro se il comportamento cellulare (ipercromasia, aumento del numero delle mitosi, invasione vascolare o capsulare) possa essere predittivo di malignità in assenza di metastasi a distanza. Allo stesso scopo sono stati studiati ulteriori parametri: la dimensione del tumore (maggiore di 5 cm), il suo peso (superiore ad 80 grammi), la capacità di secernere dopamina, la presenza di necrosi intralesionali confluenti, le manifestazioni extrasurrenali e la giovane età. In alcune pubblicazioni risultano delle correlazioni tra questi parametri e il comportamento maligno della lesione, in particolare la secrezione di dopamina^{13,15}, ma nessuno di questi è attualmente condiviso come criterio assoluto. Di fatti oggi, l'unico criterio accettato in grado di constatare la malignità di queste neoplasie è la presenza di lesioni secondarie alla diagnosi o al follow-up. I siti più colpiti da lesioni secondarie sono il fegato, i linfonodi, il tessuto osseo ed i polmoni.

Il trattamento di scelta dei paragangliomi è quello chirurgico. Le lesioni benigne possono essere asportate completamente nella maggior parte dei casi. Nel caso di lesioni funzionanti con quadri parossistici associati, l'asportazione chirurgica deve essere associata, ove necessario e come riportato anche nel caso da noi osservato, a terapia medica e/o intensiva preoperatoria per ottenere la stabilizzazione delle condizioni cliniche e per preparare il paziente all'intervento. Questa è la strategia terapeutica che abbiamo adottato nel caso della nostra paziente. Del resto, la presenza di un quadro di addome acuto ha reso indispensabile l'approccio laparotomico urgente.

Nelle forme maligne, l'approccio chirurgico curativo prevede oltre all'asportazione della massa, anche la resezione delle lesioni secondarie e la linfadenectomia. Nelle forme avanzate la chirurgia trova impiego in senso palliativo. Possono essere utili in tal senso anche la crioablazione, termoablazione, chemioembolizzazione, la terapia con radionuclidi e la chemioterapia. I risultati ottenuti con queste ultime tecniche sono tuttora oggetto di studio.

Di fondamentale importanza nel management dei paragangliomi è il follow-up postoperatorio, alla luce di un loro comportamento biologico non ben codificato, in particolare in relazione all'invasione capsulare. Per le lesioni secernenti, i controlli si basano sul dosaggio delle metanefrine nel plasma e nelle urine delle 24 ore. Le indagini strumentali (ETG, TAC, RMN, PET) sono di scelta per il follow-up delle lesioni non secernenti e in quelle situazioni dove l'asportazione di un paraganglioma secernente non ha comportato la normalizzazione dei valori plasmatici ed urinari delle metanefrine.

Conclusioni

I paragangliomi sono neoplasie rare che originano dal tessuto cromaffine gangliare e possono presentarsi con dei quadri clinici variabili che a volte pongono difficoltà diagnostiche e gestionali. Di fatti possono essere sporadici o familiari, secernenti o meno e possono produrre quadri parossistici di tipo catecolaminergico o cronici o ancora sintomatologia legata all'effetto massa. Del resto, non siamo in possesso attualmente di criteri certi per individuare le lesioni maligne, come accade per altre neoplasie, se non in presenza di metastasi. La diagnosi si avvale del dosaggio delle metanefrine urinarie e plasmatiche nonché di indagini strumentali scelte in relazione alla localizzazione e lo stato funzionale delle lesioni.

Il management dei pazienti con paraganglioma è multidisciplinare. L'intervento chirurgico rappresenta il trattamento di prima scelta nella maggior parte dei casi, coadiuvato da trattamenti chemio – radioterapici ed ablativi in caso di malignità. In tutti i casi risulta di fondamentale importanza un accurato follow-up.

Riassunto

Viene descritto il caso osservato dagli AA. di un voluminoso paraganglioma dell'addome e viene effettuata una revisione della letteratura sui paragangliomi.

Una donna di 58 anni viene trasferita al nostro Istituto con sintomatologia da iperincrezione di catecolamine, addome acuto ed evidenza strumentale di neoformazione di circa 10 cm in regione paraortica-paracavale. Gli accertamenti clinico-biochimici pongono il sospetto di paraganglioma addominale. Previa stabilizzazione delle condizioni cliniche in terapia intensiva, la paziente viene sottoposta ad intervento di asportazione della lesione ed emicolectomia sinistra per necrosi ischemica. L'esame istologico conferma la diagnosi di paraganglioma.

I paragangliomi sono rare neoplasie che originano dal tessuto cromaffine extrasurrenale. Queste neoplasie possono essere non secernenti o secernere catecolamine e determinare quadri sintomatologici da iperincrezione ormonale; possono anche essere del tutto asintomatici o produrre quadri da compressione delle strutture anatomiche contigue. La coesistenza di quadri acuti da iperincrezione ormonale ed allo stesso tempo da effetto massa, come nel caso da noi riportato, è eccezionale. L'ambiguo comportamento biologico dei paragangliomi, di cui non sempre è agevole constatare il carattere benigno o maligno, rende difficilmente standardizzabile la gestione dei pazienti affetti da questa patologia. Il trattamento di scelta è comunque quello chirurgico. Nel caso di lesioni iperfunzionanti può essere necessaria la stabilizzazione delle condizioni cliniche prima dell'intervento. Le lesioni benigne possono essere radicalmente asportate nella maggior parte dei casi. Nelle forme maligne ed avanzate la chirurgia trova indicazione sia in senso curativo che palliativo.

Bibliografia

- 1) Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M e coll.: *Phaeochromocytoma*. Lancet, 2005; 366:665-75.
- 2) Stenstrom G, Svardsudd K: *Pheochromocytoma in Sweden 1958 - 81. An analysis of the National Cancer Registry Data*. Acta Med Scand, 1986; 220:225-32.
- 3) Van der Harst E, De Herder WW, Bruining HA e coll.: *[123I] Metaiodobenzylguanidine and [111n] Octreotide uptake in benign and malignant pheochromocytomas*. J Clin Endocrinol Metab, 2001; 86:685-93.
- 4) Erikson D, Kudva YC, Ebersold MJ e coll.: *Benign paragangliomas: Clinical presentation and treatment outcomes in 236 patients*. J Clin Endocrinol Metabol, 2001; 86(11):5210-16.
- 5) Benn DE, Robinson BG. *Genetic basis of phaeochromocytoma and paraganglioma*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metabol, 2006; 20:435-50.
- 6) Neumann PH, Pawlu C, Peczkowska M e coll.: *Distinct clinical features of paraganglioma syndromes associated with SDHB and SDHD gene mutations*. JAMA 2004; 292(14):943-51.
- 7) Ilias I, Pacak K: *A clinical overview of pheochromocytomas/paragangliomas and carcinoid tumors*. Nucl Med Biol, 2008; 35(1):S27-S34.
- 8) Whiting MJ, Doogue MP: *Advances in biochemical screening for phaeochromocytoma using biogenic amines*. Clin Biochem Rev, 2009; 30:3-17.
- 9) Plouin PF, Gimenez-Roqueplo AP: *Initial work up and long term follow up in patients with phaeochromocytomas and paragangliomas*. Best Pract Reser Clin Endocrinol Metabol, 2006; 20:421-434.
- 10) Adler JT, Meyer Rochow GY, Chen H e coll.: *Pheochromocytoma: current approaches and future directions*. The Oncologist, 2008; 13:779-93.
- 11) King KS, Whatley MA, Alexopoulos DK e coll.: *The use of functional imaging in a patient with head and neck paragangliomas*. J Clin Endocrinol Metab, 2010; 95(2):481-82.
- 12) Maurea S, Cuocolo A, Reynolds JC e coll.: *Diagnostic imaging in patients with paragangliomas. Computed tomography, magnetic resonance and MIBG scintigraphy comparison*. J Nucl Med, 1996; 40:365-71.
- 13) Goldstein RE, O'Neill JA, Holcomb III GW e coll.: *Clinical experience over 48 years with pheochromocytoma*. Ann Surg, 1999; 229(6):755-66.
- 14) Zarnegar R, Kebebew E, Duh QY e coll.: *Malignant pheochromocytoma*. Surg Oncol Clin N Am, 2006; 15(3):555-71.
- 15) Proye C, Fossati P, Fontaine P e coll.: *Dopamine secreting pheochromocytoma: an unrecognised entity? Classification of pheochromocytomas according to their type of secretion*. Surgery, 1986; 100:1154-62.

