

Tumori delle ghiandole salivari minori: un caso di mioepitelioma del palato

Tumours of minor salivary glands: a case of myoepithelioma of the palate

M. Capelli, A. Berardi, V. Saginario, C. Berardi

U.O. di Otorinolaringoiatria e Chirurgia Cervico - Facciale
Istituto Clinico Città Studi - Milano

Riassunto: Circa il 1-2% di tutte le neoplasie ed il 3-5% di quelle cervico-cefaliche è dato dai tumori delle ghiandole salivari. Le forme più comuni sono costituite dall'adenoma pleomorfo e dal tumore di Warthin. Il mioepitelioma (ME) rappresenta solo l'1% di queste neoplasie, interessando le minori nel 25% dei casi. Il tumore è tipicamente benigno e presenta specifiche caratteristiche immunohistochimiche che ne consentono la diagnosi. A livello del cavo orale il ME si mostra asintomatico per lungo tempo, per questo la diagnosi può risultare tardiva e la neoplasia raggiungere grosse dimensioni. Il trattamento è solitamente chirurgico. Riportiamo di seguito un caso di mioepitelioma delle ghiandole salivari minori del palato.

Summary: *The salivary gland tumours are approximately 1-2% of all cancers and 3-5% of the cervico-cephalic neoplasm. The most common forms are pleomorphic adenoma and Warthin's tumor. The myoepithelioma (ME) represents only 1% of these tumours, affecting the minor salivary glands in 25% of cases. This tumour is typically benign and presents specific immunohistochemical features that allow diagnosis. At oral*

cavity the ME is asymptomatic for a long time, so the diagnosis can be delayed and the tumour reach large sizes. Treatment is usually surgery. We present a case of myoepithelioma of minor salivary glands of the palate.

Parole Chiave: Mioepitelioma, ghiandole salivari minori, palato duro, marker immunohistochimici.

Key Words: *Myoepithelioma, minor salivary glands, hard palate, immunohistochemical markers.*

Introduzione

Le ghiandole salivari sono costituite dall'insieme di più acini, unità funzionali, a loro volta formati da cellule secernenti e da un articolato sistema duttale confluyente generalmente nel cavo orale. Esse sono suddivise in ghiandole salivari maggiori e minori. Le prime sono rappresentate dalle parotidi, sottomandibolari e sottolinguali mentre le seconde sono piccole ghiandole diffuse nella mucosa orale e in minor parte a livello delle vie aeree e delle vie digestive superiori (naso, laringe, ipofaringe e trachea).

Si calcola che i tumori delle ghiandole salivari rappresentino circa il 1-2% di tutte le neoplasie e circa il 3-5% di quelle cervico-cefaliche. La parotide è quella più frequentemente interessata dai processi neoplastici e questi sono nella maggior parte dei casi rappresentati da tumori benigni. Le ghiandole salivari minori sono interes-

sate solo nel 10-15% dei casi, ma in esse si registra la più alta presenza di forme maligne. In letteratura sono presenti nette discordanze riguardo la percentuale di malignità delle neoformazioni a livello delle ghiandole minori con valori che spaziano dal 50% al 5,6% come riportato nel lavoro di Vincente et al. (med oral pat)

A fronte dell'esiguo numero di casi riscontrati corrisponde invece una spiccata variabilità istologica più volte oggetto di tentativi di classificazione, il primo nel 1972 quindi nel 1991 ed infine nel 2005.⁽¹⁰⁾

Tra i principali istotipi benigni ricordiamo l'adenoma pleomorfo, l'adenoma a cellule basali, il sialoadenoma papillifero, il cistoadenoma, il tumore di Warthin e l'adenoma canalicolare; l'adenocarcinoma ed il carcinoma adenoido-cistico sono i più frequenti istotipi maligni (Ganly - Arch oto).⁽¹⁰⁾

Una rara variante (< 1%) è rappresentata dal mioepitelioma (ME). Il primo caso descritto risale al 1943. Esso può colpire sia le ghiandole salivari maggiori (prevalentemente la parotide) che le minori, nel 25% dei casi. Solitamente benigno, il ME ha manifestato caratteri di malignità in soli 50 casi riportati in letteratura.⁽⁸⁾

È stato riscontrato in una fascia di età molto ampia con massima incidenza fra la IV e la V decade⁽¹⁰⁾ ed una mediana di 53 anni. Non vi sono riscontri di prevalenza di sesso.⁽⁹⁾

I mioepiteliomi sono localizzati nel 26% dei casi a livello del cavo orale manifestandosi come masse sostanzialmente asintomatiche. Macroscopicamente appaiono incapsulati e ben circoscritti, lisci superficialmente, privi di ulcerazioni e di colore rosato, grigiastro o brunastro.⁽⁹⁾ In questa sede il lento e progressivo accrescimento può portare con il passare del tempo ad una variazione del timbro di voce o a disfagia in fase molto avanzata.⁽¹⁾

Presentiamo il caso clinico di un paziente affetto da voluminoso ME del palato.

Caso clinico

M.P. di anni 32, impiegato, 185 cm per 64 kg di peso, giunge alla nostra attenzione riferendo comparsa da alcuni giorni di lesioni vescicolari

dolenti al labbro superiore, faringodinia ed iperperessia. Al momento della visita il paziente appare apiretico, PA 120/50, Fc 94r, eupnoico. Il quadro clinico pare compatibile con diagnosi di tonsillite acuta ed herpes labialis. Tuttavia l'ispezione del cavo orale mette in luce una voluminosa massa arrotondata a margini definiti, del diametro massimo di circa 6 cm rivestita da mucosa rosea, lievemente iperemica, estesa al palato duro ed all'emi-palato molle di destra in direzione del polo tonsillare. La neoformazione appare non dolente né dolorabile ed alla palpazione risulta di consistenza teso-elastica. Il paziente riferisce di non aver mai avvertito sintomi né segni al cavo orale, non presenta allergie.

Non sono segnalate patologie rilevanti alla raccolta anamnestica. Non assume alcolici se non saltuariamente, ma fuma circa 20 sigarette al giorno. Decidiamo quindi di ricoverare il paziente per sottoporlo a terapia infusiva e ad accertamenti mirati. Trattiamo l'episodio flogistico tonsillare mediante ciprofloxacina (fl 200: 1 x 2 die) e metilprednisolone (fl 40 mg: 1 fl die). Gli esami ematochimici all'ingresso evidenziano un lieve aumento dei leucociti (10,2) ed una proteina C reattiva di 3,23 mg/dL con VES pari a 18 mm. Le restanti analisi comprendenti gli indici di funzionalità epatica e renale, l'esame delle urine, lo studio della coagulazione e l'elettroforesi delle proteine sieriche risultano sostanzialmente nella norma. L'endoscopia laringea risulta nei limiti di norma. Richiediamo una TC cavo orale, orofaringe e collo con mezzo di contrasto che mostra una grossolana tumefazione a carico del palato duro e della cavità faringea in sede mediana e paramediana destra, di densità solida, con area di colliquazione centrale con diametri trasversi massimi di 54x34 mm coinvolgente la muscolatura pterigoidea mediale e laterale e la loggia tonsillare destra. La lesione appare spiccatamente vascolarizzata con presa di enhancement e sospetta per neoplasia. Si riscontra la presenza di alcuni linfonodi latero-cervicali bilateralmente del diametro massimo di 12 mm. Eseguiamo quindi una RMN con mezzo di contrasto del cavo orale che conferma sostanzial-

mente le dimensioni e la natura sospetta della neoformazione. Essa appare solida e disomogenea con netta impregnazione del mezzo di contrasto. I margini esterni paiono ondulati ma sembra essere presente una capsula con piano di clivaggio rispetto alle strutture circostanti.

Eseguiamo quindi un agoaspirato della neoformazione. L'esame citologico evidenzia cellule epiteliali in cluster con aspetti fusati. La positività per Calponina e P53 ed il basso indice di proliferazione valutato con MIB1 orientano verso una forma mioepiteliale di ghiandola salivare minore.

Pertanto sottoponiamo il paziente ad intervento chirurgico di asportazione della massa palatale in anestesia generale. Data la voluminosità della massa che impedisce le consuete manovre di intubazione per via transorale, si procede ad intubazione per via transnasale. Eseguiamo incisione della mucosa sovrastante la lesione. Procediamo con attento scollamento della mucosa palatale. La lesione interessa il palato molle e si sviluppa anteriormente lungo il palato duro, rimanendo sottostante la mucosa. Dopo una attenta coagulazione dei peduncoli vascolari e delle fasce si esegue l'exeresi della neoformazione.

La neoformazione risulta delle dimensioni di 6x3, 5x2,5 cm, lobulata, bianco-rossastra e parzialmente capsulata. Al taglio si presenta bianca traslucida. L'esame istologico ed immunohistochimico confermano la diagnosi di mioepitelioma di ghiandola salivare minore.

In terza giornata post-operatoria il paziente, eupnoico, si alimenta regolarmente, non presenta rialzo termico e il controllo emocromocitometrico e quello endoscopico delle vie aereo-digestive superiori risultano entrambi nella norma. Viene dimesso con terapia antibiotica per os per 6 gg ed antalgica al bisogno. Ad 1 mese dall'intervento si può apprezzare la completa guarigione della ferita chirurgica.

La mucosa palatale appare, rosea ed eutrofica. Non si apprezzano soluzioni di continuità a carico del palato molle, le logge tonsillari appaiono perfettamente conservate come pure i pilastri palatini. Non si registrano segni di insufficienza palatale.

Discussione

I ME sono tumori benigni che colpiscono generalmente gli organi secretori come le ghiandole lacrimali, la mammella, la prostata e le ghiandole salivari,^(2,3,5) in alcuni rari casi sono descritti anche a carico del distretto rinosinusale o della trachea.^(4,9) Il primo caso è stato riportato da Sheldon nel 1943.⁽⁹⁾ Essi originano dalle cellule mioepiteliali, di derivazione ectodermica, accolte, nelle ghiandole salivari, all'interno di una lamina basale avvolgente l'acino, ossia l'unità secernente. Esse assolvono a compiti di sostegno e forniscono la "forza propulsiva" al trasporto salivare.⁽⁷⁾

Nonostante la natura solitamente benigna sono stati descritti 50 casi a variante maligna. Questi ultimi avrebbero origine ex novo o dalla degenerazione neoplastica di ME benigni o di adenomi pleomorfi.⁽⁸⁾

L'unico fattore di rischio confermato per l'insorgenza di questi tumori sembra essere l'esposizione a radiazioni ionizzanti⁽¹⁰⁾ mentre non sono state riscontrate correlazioni con il fumo.

I ME presentano microscopicamente un pattern di crescita solido (il più comune), mixoide (adenoma pleomorfo like) o reticolare e le cellule possono assumere varie caratterizzazioni istologiche. Sono state infatti descritte cellule fusate, plasmocitoidi, epiteloidi ed in alcuni casi cellule chiare.⁽⁹⁾ Non è mai stata dimostrata una correlazione fra la composizione cellulare e la prognosi.⁽⁹⁾

Le forme benigne presentano crescita molto lenta tanto da risultare asintomatiche per lungo tempo, prima di manifestarsi con disfagia o stomatolalia, come nel caso da noi descritto.

L'iter diagnostico prevede l'utilizzo di tecniche di imaging eventualmente supportate da analisi citologica (es. FNAB) o istologica. Lo studio mediante TC con mezzo di contrasto permette di valutare le reali dimensioni della neoformazione, la sua estensione e le caratteristiche infiltranti; inoltre, come sostiene Kim et al⁽⁶⁾ la somministrazione di mezzo di contrasto consente di individuare il substrato cellulare prevalente. Ritengono gli Autori, infatti, che la variante a predominanza di cellule fusiformi, a causa di una

maggiore componente stromale e di una maggiore microvascolarizzazione, risulterebbe quella con più alto contrast enhancement.

Non esistono studi strettamente indirizzati a valutare l'efficacia dell'esame citologico nei ME delle ghiandole salivari. Iyengar et al,⁽⁵⁾ ha condotto uno studio retrospettivo sull'utilità dell'agoaspirato nella diagnosi dei ME mammari ritenendone scarsa la specificità. Chan et al ritengono invece l'agoaspirato un esame affidabile nella diagnosi dei tumori delle ghiandole salivari evidenziandone una accuratezza del 77% e Cerulli et al addirittura del 91,6%, pur non essendo dati unanimemente condivisi in letteratura⁽¹⁰⁾ nè riferibili specificatamente ai ME.

È invece universalmente riconosciuta l'importanza dell'esame istologico per formulare una diagnosi di certezza. L'analisi immunoistochimica dei campioni evidenzia positività per la proteina S-100, la Vimentina, la GFAP (glial fibrillar acid protein), alpha-SMA (smooth muscle actine) e la citocheratina 14^{1,8,9}. L'adenoma pleomorfo (AP) rappresenta la principale neoplasia nei cui confronti eseguire una diagnosi differenziale. Alcuni autori (Simpson et al)⁽¹⁾ ritengono il ME una rara variante di adenoma pleomorfo, avendo riscontrato analogie istologiche. In realtà il ME risulta costituito interamente o quasi da cellule mioepiteliali mentre, contrariamente all'AP,⁽²⁾ non presenta componenti duttali se non in minima quantità.

Il trattamento prevede l'asportazione chirurgica della neoformazione, rispettando nelle forme maligne ampi margini di resezione. Lo svuotamento latero-cervicale è riservato esclusivamente alle forme con metastasi linfonodali clinicamente o radiologicamente positive. La radioterapia rappresenta una seconda scelta terapeutica da riservare ai casi non trattabili chirurgicamente.^(2,8)

Bibliografia

1. Dantas da Silveira EJ, Amaral Pereira AL, Fontora MC, Batista de Souza L, De Almenida Freitas R - *Myoepithelioma of the minor salivary gland: An immunohistochemical analysis of four cases*. Rev. Braz. Otorrinolaringol. 2006; 72: 528-32.
2. Ferri E, Pavon I, Armato E, Cavaleri S, Capuzzo P, Iannello F - *Myoepithelioma of a minor salivary gland of the cheek: case report*. Acta Otorhinolaryngol. Ital. 2006; 26: 43-46.
3. Font RL, Garner A - *Myoepithelioma of the lachrymal gland: report of a case with single cell morphology*. British J. Ophthalmol. 1992; 76: 634-6.
4. Horinouchi H, Ishihara T, Kawamura M, Kato R, Kikuchi K, Kobayashi K, Maenaka Y, Torikata C - *Epithelial mioepithelial tumor of the tracheal gland*. J. Clin. Pathol. 1993; 46: 185-7.
5. Iyengar P, Ali SZ, Brogi E - *Fine-needle aspiration cytology of mammary myoepithelioma*. Cancer. 2006; 108: 250-6.
6. Kim HS, Lee WM, Choi SM - *Myoepitheliomas of the soft palate: Helical CT findings in two patients*. Korean J. Radiol. 2007; 8: 552-5.
7. Marini A, Cabassi E - *La saliva: approccio complementare nella diagnostica clinica e nella ricerca biologica*. Ann. Fac. Medic. Vet. Di Parma. 2002; 22: 295-311.
8. Mustafa FA, Ozgul P, Hamdi C, Kezban G, Funda C - *Malignant myoepithelioma of the palate: A case report with review of the clinicopathological characteristics*. Yonsei Med. J. 2009; 50: 848-51.
9. Sayed SI, Kazi RA, Jagade MV, Palav RS, Shinde VV, Pawar PV - *A rare myoepithelioma of the sinonasal cavity: Case report*. Cases journal. 2008; 1:29.
10. Vicente OP, Almendros Marques N, Berini Aytés L, Gay Escoda C - *Minor salivary gland tumors: A clinicopathological study of 18 cases*. Med. Oral. Patol. Oral. Cir. Bucal. 2008; 13: E582-8.

Ricevuto: 25.10.2010

Accettato: 02.11.2010

Corrispondenza: Dr. Marco Capelli

Piazza XX Settembre, 10 - 26845 Codogno (LO)

Tel: 333 3753103

E-mail: ipponatte78@tiscali.it