

Un complicato caso di papilloma invertito con gravi comorbidità: percorso diagnostico e decisioni terapeutiche.

A complicated case of inverted papilloma with severe comorbidity: diagnostic and therapeutic decisions.

M. Capelli,
Medico Otorinolaringoiatra A.I.O.L.P.

Riassunto:

Il papilloma invertito rappresenta una importante patologia tumorale del distretto rinosinusale essendo la più frequente neoplasia epiteliale benigna e lo 0,5-4% di tutti i tumori rinosinusalali. È caratterizzato da un potenziale di crescita illimitato e da una tendenza alla cancerizzazione. Il trattamento di scelta è quello chirurgico ed, a parte i rari casi di tumori estesi al distretto intraorbitario o intracranico, la tecnica attualmente di riferimento è quella endoscopica. Esistono approcci diversi ad invasività crescente a seconda dello stadio del tumore. Nel lavoro che presentiamo descriveremo le principali caratteristiche di questa neoplasia ricordando brevemente gli aspetti diagnostici. Tratteremo poi l'aspetto chirurgico portando la nostra esperienza riguardo un caso complicato da gravi comorbidità.

Summary:

The inverted papilloma is an important tumor pathology of the sinonasal district

and the most frequent benign epithelial neoplasia and 0.5-4% of all sinonasal tumours. Is characterized by an unlimited potential for growth and a tendency to become cancerous. The treatment of choice is surgical and, apart from the rare cases of large tumors of the intraorbital or intracranial district, the gold-standard technique is endoscopic sinus surgery. There are different approaches to increasing invasiveness depending on the stage of the tumor. In the present work we describe the main characteristics of this tumor recalling briefly the diagnostic aspects. We will discuss also the aspect surgical bringing our experience with a case complicated by severe comorbidities.

Parole Chiave: Maxillectomia mediale, membrana Schneideriana, papilloma invertito, chirurgia endoscopica rino-sinusale

Key Words: Medial maxillectomy, Schneidernian membrabne, inverted papilloma, endoscopic sinonasal surgery

Introduzione

Il papilloma invertito (PI) è considerato il tumore epiteliale benigno più frequente nei seni paranasali e rappresenta lo 0,5-4% di tutti i tumori rinosinusalari.^(5,8) Colpisce prevalentemente il sesso maschile, la razza bianca, con un picco di incidenza fra la quinta e la sesta decade di vita.^(3,5,9,13)

L'eziologia è sconosciuta sebbene recenti studi abbiano evidenziato una relazione eziopatogenetica con infezione da HPV.^(2,12) Si presenta tipicamente come neof ormazione polipoide monolaterale localizzata a livello della parete laterale della fossa nasale in corrispondenza del meato medio.⁽⁷⁾

I sintomi principali sono rappresentati, in ordine di frequenza, da ostruzione respiratoria nasale, rinorrea, epistassi, risentimento sinusale con sintomi relativi (cefalea ed edema periorbitario), diplopia ed iposmia.

Per giungere ad una diagnosi corretta, dopo l'esecuzione dell'endoscopia nasale, richiederemo una completa valutazione radiologica mediante TC e RMN massiccio facciale con mdc ed infine eseguiremo una biopsia della neof ormazione. La certezza diagnostica infatti sarà esclusivamente fornita dall'esame istologico.

Negli anni sono state proposte diverse classificazioni e stadiazioni per il PI. Una delle più significative è quella di Krouse⁽⁶⁾ che prevede la distinzione fra:

- T1 ovvero PI interamente confinati alla cavità nasale;
- T2 ovvero PI limitati alla parete mediale o superiore del seno mascellare e/o al seno etmoidale
- T3 ovvero PI interessanti il seno ma-

scellare in toto, il frontale o lo sfenoide con o senza coinvolgimento etmoidale

- T4 ovvero PI con estensione extrarinosinusale;

La terapia di elezione è chirurgica e relazionata allo stadio della patologia. L'approccio è notevolmente variato nel corso degli anni. In passato l'asportazione del PI avveniva ricorrendo ad accessi esterni, come la rinentomia laterale (che presentava grande invasività e frequenti sequele estetiche post-chirurgiche). Poi, nei primi anni '80, è stato introdotto un trattamento endonasale con tecnica microscopica e successivamente endoscopica. Attualmente la chirurgia endoscopica rinosinusale costituisce il gold-standard nel trattamento del PI. La maxillectomia-mediale (di cui conosciamo 3 varianti) è da considerarsi la tipologia di intervento di scelta nei casi di PI a prevalente localizzazione mascellare.

Descriviamo il caso di un paziente con grave diabete mellito insulino-dipendente, scompensato, con insufficienza renale cronica, grave retinopatia diabetica e piede diabetico affetto da papilloma invertito pre-operatoriamente classificato come T3 e sottoposto a maxillectomia mediale di tipo II.

Caso Clinico

C.L. paziente maschio di 46 anni, in attesa di intervento chirurgico oculistico per retinopatia diabetica sinistra (già sottoposto ad intervento a destra con scarsi risultati). Il collega oftalmologo opta per rinvio del programmato intervento e valutazione ORL in

seguito a comparsa di importante cefalea periorbitaria sx, invalidante e persistente da circa 10 giorni, senza segni di risentimento meningeo, accompagnata ad ostruzione nasale monolaterale sinistra (presente da mesi) e rinorrea purulenta. Il paziente riferisce inoltre iposmia e cacosmia. Giunge quindi alla nostra osservazione. In anamnesi patologica remota presenta obesità e dislipidemia, diabete mellito insulino-dipendente gravemente scompensato con conclamata insufficienza renale e retinopatia diabetica bilaterale. Presenta inoltre piede diabetico.

Il paziente viene da noi sottoposto inizialmente ad endoscopia nasale che mostra in corrispondenza del meato medio di sinistra neoformazione di aspetto polipoide traslucida ed apparentemente proveniente dallo hiatus ethmoidalis. Il paziente esegue TC massiccio facciale e RMN con mdc che confermano neoformazione monolaterale sinistra occupante in toto il seno mascellare ed estesa al tratto iniziale del meato medio sino processo uncinato. Tale neoformazione definisce una immagine radio-opaca “a continente africano” ed inoltre assume mdc. La RMN in pesatura T2 mostra un classico aspetto convoluto-cerebriforme che occupa il seno mascellare sinistro ed estesa alla regione del COM e del meato medio omolaterale. Il dato radiologico fornito dalla RMN non permette di capire con totale sicurezza se la parete anteriore del seno mascellare è interessata o meno. L'imaging tuttavia pare fortemente sospetto per papilloma invertito (apparentemente di stadio T3 sec. Classificazione di Krouse). Tale sospetto viene confermato poi dall'esame istologico ese-

guito in anestesia locale biopsiando la neoformazione.

Alla luce del quadro clinico generale e del conseguente rischio di complicanze settiche oltre che della potenziale evolutività degenerativa della patologia decidiamo di sottoporre il paziente ad intervento chirurgico. Viene sospeso trattamento antiaggregante e sostituito con enoxiparina s.c. In previsione dell'intervento, al fine di ridurre il più possibile lo stato flogistico ed il sanguinamento intraoperatorio sottoponiamo il paziente, previa stretto monitoraggio della glicemia, a trattamento antibiotico-steroido (Levofloxacina + Prednisone).

Secondo i dati di letteratura un papilloma invertito T3 (sec. Classificazione di Krouse) come quello in questione, apparentemente esteso sino alla parete anteriore del seno mascellare necessiterebbe di un trattamento chirurgico ampiamente demolitivo in grado di esporre ampiamente il seno mascellare sino alla sua parete anteriore. Si propone generalmente una maxillectomia mediana di tipo III detta anche intervento di “Sturmann-Canfield” in cui la maxillectomia viene allargata anteriormente ad includere il dotto nasolacrimale sino all'esposizione dell'incisura piriforme. Dopo numerosi riflessioni ed in considerazione dei possibili rischi di dacriocistite post-operatori, della già estremamente delicata situazione oftalmologica, dei rischi emorragici intraoperatori abbiamo deciso di programmare una maxillectomia mediana di tipo II con conservazione del dotto nasolacromale. Per dominare più agevolmente la parete anteriore del seno mascellare sinistra abbiamo leggermente allargato la maxillectomia an-

teriormente mantenendoci sotto la valvola di Hasner, senza quindi coinvolgere il dotto naso-lacrimale.

Questo ci ha permesso di eseguire una agevole sinusoscopia mascellare anche a livello della parete anteriore grazie all'utilizzo di ottica 70°. Contrariamente a quanto appariva dall'indagine radiologica abbiamo riscontrato una assenza di interessamento da parte della neoplasia nei confronti della parete mascellare anteriore. Pertanto avendo constatato un PI limitato alla parete posteriore e mediale abbiamo deciso di non procedere a maxillectomia di tipo III. Essendo inoltre la neoformazione estesa al terzo anteriore del meato medio abbiamo eseguito subtotale resezione della prima porzione del turbinato medio, uncinectomia totale con apertura delle pre-camere frontali ed apertura della bulla ethmoidalis. Abbiamo eseguito apertura della seconda porzione del turbinato medio e successiva etmoidectomia posteriore. Considerando la totale assenza di coinvolgimento del comparto sinusale posteriore non abbiamo proceduto alla sfenoidotomia. Siamo in questo modo riusciti ad eseguire un completa asportazione della massa dominando totalmente la parete anteriore del seno mascellare sinistro e riducendo l'invasività dell'intervento. Abbiamo inoltre ridotto il rischio di complicanze post-operatorie rispetto ad una maxillectomia di tipo III che sembrava appropriata alla luce dell'imaging preoperatorio.

In considerazione del rischio emorragico, il paziente è stato precauzionalmente stamponato in terza giornata post-operatoria e dimesso in discrete condizioni generali con terapia antibiotica per os. Ha eseguito

controllo dopo 10 giorni durante il quale ha mostrato regolare processo di guarigione e pronta risoluzione della sintomatologia cefalalgica e della cacosmia oltre a buona respirazione nasale.

Il paziente è stato poi sottoposto con parziale successo ad intervento chirurgico oculistico per la retinopatia.

Ad un anno dall'intervento il paziente ha presentato degenerazione poliposica della mucosa sinusale sinistra sottoposta a biopsie multiple in A.L. Il risultato istologico è risultato compatibile con tessuto infiammatorio, senza nessuna evidenza di recidiva di papilloma invertito.

Discussione

Il PI rappresenta il più frequente tumore epiteliale benigno del distretto rinosinusale e lo 0,5-4% di tutti i tumori rinosinusalali.

La sua incidenza varia da 0,74 a 1,5 casi per 100.000 abitanti l'anno.⁽⁸⁾ I soggetti di razza bianca sembrano più frequentemente colpiti e pare rilevarsi una certa predisposizione del sesso maschile che sarebbe colpito 3 volte più frequentemente rispetto a quello femminile⁽¹⁾. Il PI pur presentando una maggior frequenza fra la 5° e 6° decade può colpire qualunque età. Sono riportati in letteratura casi di PI in pazienti di 6 anni e di 89 anni.⁽⁷⁾

La mucosa nasale, definita membrana Schneideriana, origina intorno alla quarta settimana di vita embrionaria dall'evaginazione ectodermica dal piano olfattorio. Dalla differenziazione di questo foglietto origina l'epitelio colonnare ciliato nasosinusale.

Da tale epitelio potranno originare 3 di-

stinti tipi di neoformazioni definiti papillomi "Schneideriani":

- Papilloma invertito: istologicamente caratterizzato da un epitelio invaginato nello stroma sottostante (localizzato prevalentemente alla parete laterale del naso);

- Papilloma fungiforme: con crescita tipicamente esofitica (localizzato prevalentemente al setto nasale)

- Papilloma a cellule colonnari: istologicamente ricco di cellule colonnari ed eosinofili (origina prevalentemente dal seno mascellare).

Il papilloma invertito è istologicamente composto da un epitelio di rivestimento iperplastico a crescita endofitica nello stroma sottostante. Tale epitelio risulta composto in parte da cellule squamose ed in parte da cellule colonnari. Lo stroma sottostante varia da compatto e fibroso a lassamente fibroso sino ad edematoso con una possibile infiltrazione cellulare infiammatoria neutrofila. Risultano istologicamente benigni pur con un potenziale di crescita illimitato e conseguente possibile estensione al rinofaringe, orbita o cavità cranica. E' riconosciuta una associazione con il carcinoma squamocellulare che è stato varie volte riscontrato sia in forma sincrona che in forma metacrona (trasformazione maligna del PI).

⁽¹⁾ Nelle più ampie revisioni della letteratura la percentuale di associazione sembrerebbe variare dal 2 al 13%.⁽⁵⁾ Negli ultimi anni gli studi sulla potenzialità cancerogena dell'HPV nei distretti testa e collo ha sollevato l'ipotesi di un possibile ruolo di tale virus nella trasformazione maligna.

Attualmente infatti la teoria maggiormen-

te sostenuta circa l'origine eziopatogenetica del PI vorrebbe il ruolo dell'HPV sempre più centrale. A sostegno di questa ipotesi starebbero la tendenza a recidivare di questo tipo di neoformazione e la sua origine epiteliale. Tuttavia è doveroso ricordare la relativa infrequenza del tumore rispetto alla grande frequenza delle infezioni virali e la rarità di questo tumore nell'infanzia (età maggiormente esposta alle infezioni nasali). Tali dati rappresentano prove in disaccordo con la teoria della origine virale del PI.

In una revisione di 1106 pazienti, Krouse, nel 2001 ritiene la parete laterale della fossa nasale la sede più colpita (82% dei casi), seguita dal seno mascellare (53,9%), dall'etmoide (31,6%), dal frontale (6,5%) ed infine dallo sfenoide (3,9%). Viene segnalato inoltre un interessamento del setto nasale nel 9,9% dei casi. Il PI possiede un potenziale di crescita illimitato e sono stati segnalati alcuni casi di invasione intracranica (molto rara) ed infraorbitaria con conseguente dislocamento del bulbo oculare e diplopia.⁽⁴⁾ Inoltre segnaliamo la possibile insorgenza di PI in sedi cosiddette ectopiche, ovvero al di fuori del distretto rinosinuasale. Tale condizione si verificherebbe in seguito a migrazione ectopica della membrana Schneideriana durante l'embriogenesi. Sono stati a questo proposito segnalati casi di PI dell'orofaringe e del sistema lacrimale.

Il corretto iter diagnostico prevede l'esecuzione di una endoscopia nasale seguita da imaging completo con mdc e successiva biopsia.

Endoscopicamente il PI si presenta come una neoformazione polipoide, monolaterale, generalmente a superficie papillare di

consistenza lievemente aumentata rispetto al polipo tradizionale e con una maggiore tendenza al sanguinamento.

Il riscontro di una neoformazione nasale monolaterale con tali caratteristiche dovrebbe spingere sempre ad eseguire TC e RMN del massiccio facciale con mdc. La TC mostra una neoformazione che in proiezione coronale denota la classica figura di “continente Africano” con erosione o sclerosi ossea circostante. Inoltre si considera probabilmente indicativo di PI la presenza di margini lobulati a carico della neoformazione indagata. Tuttavia il grande limite della TC è rappresentato dalla imprecisione nella definizione delle dimensioni e dell'estensione della patologia. A tal proposito la RMN dirime ogni dubbio riuscendo a differenziare nella pesatura in T2 il parenchima tumorale (che appare con classica immagine convoluto-cerebriforme) dalle secrezioni muco-purulente circostanti frequentemente presenti. Inoltre la RMN definisce al meglio l'eventuale estensione della neoplasia a livello intracranico o intraorbitario. Nonostante questo netto miglioramento in termini di specificità rispetto alla TC, tuttavia anche la RMN non può essere considerata uno strumento sempre veritiero in termini assoluti. Infatti nel caso da noi descritto l'imaging portava a sospettare un interessamento in toto del seno mascellare con coinvolgimento anche della parete anteriore. Tuttavia intraoperatoriamente abbiamo verificato che tale parete non era interessata dal PI.

Ai fini della programmazione chirurgica risulta di fondamentale importanza valutare precisamente la dimensione, l'estensione della neoplasia e gli eventuali rapporti con

le strutture viciniori. In base a tali parametri sono state proposte negli anni alcuni modelli di stadiazione per il PI tra cui quella già citata e più usata di Krouse.

La chirurgia, che rappresenta il trattamento di riferimento del PI, e la scelta dell'approccio chirurgico, variano in funzione della estensione e quindi della stadiazione della patologia.

Fino agli anni 70 il PI veniva trattato con tecniche chirurgiche transnasali senza supporto endoscopico o microscopico. Tali procedure esponevano i pazienti ad altissimi rischi di recidiva. Si passò poi ad approcci più radicali ottenuti per via esterna. Per anni il trattamento gold-standard fu considerato la maxillectomia mediale con approccio esterno tramite rinosinotomia laterale. Tale tecnica tuttavia pur garantendo un minor tasso di recidiva rispetto alle tecniche precedenti esponeva a elevati rischi di complicanze e sequele estetiche post-operatorie.⁽¹⁾ Venne ben presto abbandonata e sostituita dalla chirurgia endoscopica rinosinusale. Il primo trattamento endoscopico di PI risale al 1981 e da allora tale metodica risulta quella di riferimento.⁽¹⁰⁾ Secondo una revisione della letteratura l'approccio endoscopico varierebbe a seconda del sito di origine e della estensione della patologia. Sinteticamente possiamo schematizzare 3 tipologie di intervento eseguibile in caso di PI:

- Tipo 1: prevede ampia antrostomia, etmoidectomia anteriore e posteriore, sfenoidotomia. Tale tipologia di intervento viene prevista per PI T1;
- Tipo 2: prevede oltre ai tempi della resezione di tipo 1 una maxillectomia mediale con o senza resezione

del dotto naso-lacrimale in relazione all'estensione anteriore del tumore. Tale resezione è indicata nei PI T2;

- Tipo 3 (Sturmann-Canfield operation): prevede un allargamento della maxillectomia anteriormente sino all'incisura piriforme con sezione del dotto naso-lacrimale. Questa tipologia di intervento è indicata nei PI T3;

Nei PI T4 la chirurgia endoscopica è controindicata e viene prediletto un approccio esterno (lembo osteoplastico, midface degloving, resezione cranio-facciale).

Nel caso clinico da noi descritto pur trovandoci di fronte ad un PI corrispondente a stadiazione pre-operatoria di T3, per le condizioni generali del paziente ed i rischi di complicanze infettive ed emorragiche post-operatorie abbiamo preferito optare inizialmente per un approccio chirurgico più conservativo rispetto alla tradizionalmente indicata Sturmann-Canfield operation. Abbiamo infatti eseguito una maxillectomia mediana di tipo II "modificata". Abbiamo conservato il dotto naso-lacrimale ed eseguito un lieve allargamento della maxillectomia in direzione anteriore verso l'incisura piriforme stando al disotto della valvola di Hasner. Questo ci ha consentito, grazie all'utilizzo di ottica angolata 70°, di dominare efficacemente anche la parete anteriore del seno mascellare dove intraoperatoriamente abbiamo constatato, fortunatamente (e contrariamente a quanto appariva dall'imaging pre-operatorio), assenza di interessamento da parte della neoplasia. Pertanto non è stato necessario procedere a maxillectomia mediana di tipo III. L'intervento si è rivelato meno invasivo rispetto ai presu-

posti pre-operatori ma ugualmente efficace con una riduzione dei rischi di complicanze post-intervento.

La neoplasia è stata asportata in toto e non si sono verificate complicanze durante la degenza ospedaliera e la convalescenza domiciliare. Ad un anno dall'intervento il paziente presenta buona funzionalità nasale e adeguata ventilazione dei seni paranasali. Non si sono più verificati episodi di cefalea o di infezione rinosinusale. Non è stata evidenziata recidiva di malattia.

Consideriamo il PI una patologia tra le più complesse del distretto rinosinusale sia per le caratteristiche biologiche sia per il tipo di chirurgia che deve essere praticata. Riteniamo che in ogni caso di PI sia necessario eseguire un meticoloso studio preoperatorio che permetta di definire quanto meglio possibile le dimensioni e l'estensione della patologia e quindi di programmare il trattamento chirurgico più adeguato. Fatto salva questa premessa riteniamo tuttavia doveroso considerare (visti i potenziali rischi di complicanza post-operatoria ed a maggior ragione in paziente con gravi comorbidità) sempre un corretto bilancio fra rischi e benefici. Solo in questo modo il paziente potrà beneficiare di un trattamento "su misura".

Conclusioni

Il PI rappresenta una seria patologia del distretto rinosinusale. Si tratta di un tumore benigno di derivazione epiteliale con illimitato potenziale di crescita e possibile evoluzione cancerogena. La gestione diagnostico-terapeutica di questi pazienti rappresenta una delle pagine più complesse della

rin sinusologia. Lo studio pre-operatorio, valutato in tutta la sua "globalità" rappresenta un momento fondamentale nella gestione di questi pazienti. Nella maggior parte dei casi è previsto un trattamento chirurgico endoscopico, proporzionato all'estensione della patologia.

Ricevuto: 05.09.2014

Accettato: 15.12.2014

Contatti: Dott. M. Capelli

Via Vittorio Emanuele 39 Codogno 26845 (Lo)

Cell: 333.3753103; E-mail: ipponatte78@tiscali.it

Bibliografia

1. Bielamowicz S, Calcaterra TC, Watson D. Inverting papilloma of head and neck. The UCLA update. *Otolaryngol Head Neck Surg*; 1993; 109: 71-76.
2. Brandwein M, Steinberg B, Thung S, Biller H, Dilorenzo T, Galli R. Human papillomavirus 6-11 e 16-18 in Schneiderian inverted papillomas. In situ hybridation with human papillomavirus RNA probes. *Cancer* 1989; 63:1708-1713.
3. Cooter MS, Charlton SA, Lafreniere D, Spiro J. Endoscopic management of an inverted papilloma in a child. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 118: 876-879.
4. Elner VM, Burnstine MA, Goodman ML, Dortzbach RK. Inverted papillomas that invade the orbit. *Arch Ophthalmol* 1995; 113: 1178-1183.
5. Hyams VJ. Papillomas of the nasal cavity and paranasal sinuses. A clinicopathological study of 315 cases. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1971; 80:192-206.
6. Krouse JH. Development of a staging system for inverted papilloma. *Laryngoscope* 2000; 110: 965-968.
7. Krouse JH. Endoscopic treatment of inverted papilloma: safety and efficacy. *Am J Otolaryngol* 2001; 22: 87-99.
8. Outzen KE, Grontveld A, Jorgensen K, Clausen PP, Ladefoged C. Inverted papilloma: incidence and late results of surgical treatment. *Rhinology* 1996; 34: 114-118.
9. Phillips PP, Gustafson RO, Facer GW. The clinical behavior of inverting papilloma of the nose and paranasal sinuses: report of 112 cases and review of literature. *Laryngoscope* 1990; 100:463-469.
10. Stammberger H. Zum invertierten papilloma der nasenschleimhaut. *HNO* 1981; 29: 128-133.
11. Tang AC, Grignon DJ, McRae DL. The association of human papillomavirus with Schneiderian papillomas: a DNA in situ hybridation study. *J Otolaryngol* 1994; 23: 292-297.
12. Thorp MA, Oyarzabal-Amigo MF, du Plessis JH, Sellars SL. Inverted papilloma: a review of 53 cases. *Laryngoscope* 2001; 111: 1401-1405.
13. Winter M, Rauer RA, Gose U, Waitz G, Wigand ME. Inverted papilloma of the nose and paranasal sinuses. Long term outcome of endoscopic endonasal resection. *HNO* 2000; 48:568-572.

