

Mucocele gigante dell'appendice.

Descrizione di un caso e revisione della letteratura



Ann. Ital. Chir., 2008; 79: 293-298

Maurizio Gentile, Vincenzo Guarino, Francesca Mosella, Gabriele Carbone, Lucia Beneduce, Guido Mosella

Dipartimento Universitario di Chirurgia Generale, Geriatria, Oncologica e Tecnologie Avanzate (Direttore: Prof. P. Forestieri), Università degli Studi di Napoli "Federico II".

Giant mucocele of the appendix. Case report and review of the literature.

INTRODUCTION: *Mucocele is a rare pathology of the appendix characterized by expansion of the lumen for a slow storage of mucous. Represents the 0.2-0.3 % of all the appendectomies. Clinical signs and the symptoms are similar to those of the acute appendicitis, while the disease is occasionally recorded and the diagnosis is essentially histological.*

AIM OF STUDY: *To recall the clinical and anatomopathological features of mucocele evaluating the possible evolutions of this rare appendicular pathology according to the updating reports of the literature.*

MATERIALS AND METHODS: *Study of a clinical case.*

DISCUSSION: *In this study diagnostic criteria and prognostic factors are revised. Authors evaluate anatomopathological classification, possibility of evolution in a preneoplastic and neoplastic lesion and association with other colon cancers. The surgical treatment is evaluated too.*

CONCLUSIONS: *A correct preoperative mucocele diagnosis is emphasized as indispensable in the choice of the proper surgical treatment since a good prognosis is consequent to a radical treatment.*

KEY WORDS: Appendiceal cystadenoma, Colon carcinoma, Mucocele.

Introduzione

Il mucocele è una rara patologia dell'appendice caratterizzata da una dilatazione del lume per lento accumulo di materiale mucinoso con un'incidenza dello 0,2-0,3% di tutte le appendicectomie^{1,2}.

Risale a Rokitsky (1842) la prima osservazione di tumore dell'appendice. Successivamente Collins nel 1963 riportava un'incidenza di tumori maligni dell'appendice su 71000 campioni di appendicectomia pari all'1,35%³ e Wallis (1995) descriveva per primo un caso di mucocele gigante dell'appendice⁴.

Nei sintomatici, segni e i sintomi sono sovrapponibili a quelli di un'appendicite acuta, ma il reperto è talvolta occasionale e la diagnosi definitiva esclusivamente istologica.

L'incidenza è maggiore nelle donne (4/1) e l'età dei pazienti in genere è superiore ai cinquanta anni⁵.

Di questa patologia sono note una serie di varianti anatomico patologiche⁶, da forme benigne a forme francamente neoplastiche, e nel 19,5-21,4% il mucocele appendicolare è poi associato a cancro del colon anche se tale associazione è stata riportata in un numero limitato di esperienze in letteratura^{7,8}.

Il maggior rischio per il chirurgo è rappresentato dalla rottura accidentale intraoperatoria dell'appendice che, in caso di cistoadenocarcinoma mucinoso può condurre ad una disseminazione neoplastica intracavitaria che evolve in pseudomixoma peritoneale. Tale evenienza condiziona l'approccio terapeutico sottolineando la necessità di una corretta diagnosi preoperatoria⁹ in presenza di una lesione addominale pericolica di non univoca interpretazione. Il caso riportato di seguito è peculiare per le dimensioni della lesione e gli aspetti diffusamente calcifici peraltro in un paziente giovane e di sesso maschile, caratteristiche infrequenti nelle esperienze in letteratura.

La presenza di tale voluminosa tumefazione ha costituito lo spunto per un riesame delle caratteristiche cliniche e anatomico patologiche del mucocele nonché delle possibilità evolutive di questa rara patologia appendicolare alla luce dei dati più recenti della letteratura (Figg. 1 e 2).

Pervenuto in Redazione Gennaio 2007. Accettato per la pubblicazione Maggio 2007.

Per la corrispondenza: Prof. Maurizio Gentile, Dip. Ass. Chirurgia Generale e Videoassistita AOUP "Federico II" Napoli, Via S. Pansini 5, 80131 Napoli (e-mail: magentil@unina.it).



Fig. 1:

Caso clinico

Uomo di 23 anni, giunto presso il nostro Dipartimento di Chirurgia Generale, per la definizione diagnostica di una voluminosa massa addominale, localizzata al fianco dx ed in fossa iliaca dx, francamente palpabile, con una sintomatologia dolorosa intermittente, riferita inizialmente a lesione parietale, probabilmente esito di trauma pregresso. L'esame ecografico mostrava la presenza di una voluminosa massa cistica intraddominale, a struttura ecogenica complessa con aspetti calcifici, di verosimile pertinenza enterica. L'esame TC confermava la presenza di una lesione ben definita, localizzata in fossa iliaca destra, di forma ovalare e diametro longitudinale massimo di circa 12 cm con aree necrotiche, chiaramente delimitata da una parete che non mostrava però un netto piano di clivaggio con il cieco. Non erano, inoltre presenti linfadenopatie secondarie e/o lesioni sincrone (Fig. 3,



Fig. 3: Mucocele dell'appendice TC.

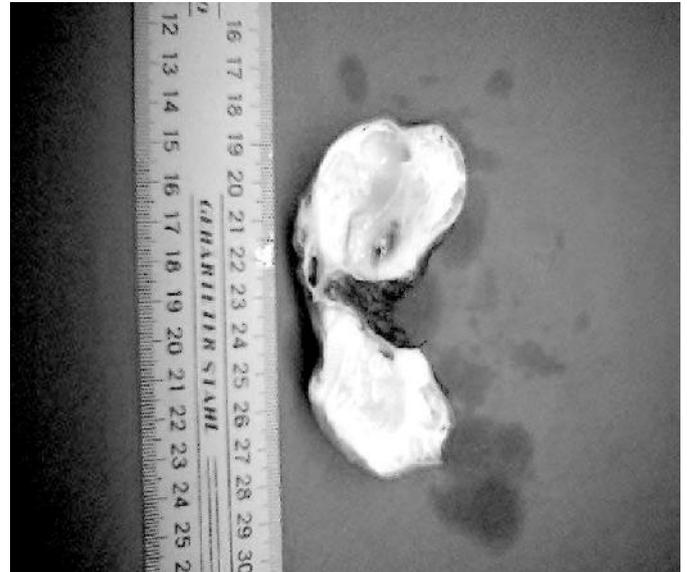


Fig. 2:

4, 5). Il clisma opaco a doppio contrasto evidenziava una compressione del colon ascendente sul versante laterale e un mancato riempimento del lume appendicolare. Non erano radiologicamente apprezzabili lesioni di altri segmenti colici. Nell'ipotesi diagnostica presuntiva di mucocele appendicolare il paziente veniva sottoposto a pancoloscopia con biopsie utilizzate anche per il dosaggio tissutale dell'antigene p53. In particolare, i prelievi effettuati in corrispondenza del cieco non mostravano alterazioni di tipo proliferativo.

Il paziente veniva successivamente sottoposto ad intervento chirurgico per l'asportazione della lesione. L'apertura della cavità addominale mostrava la presenza di una grossa massa ovalare del diametro maggiore di circa dodici cm in fossa iliaca destra tenacemente adesa alla parete del cieco da cui risultava difficilmente dissociabile nonostante la presenza di una capsula ben definita con



Fig. 4: Mucocele dell'appendice TC.

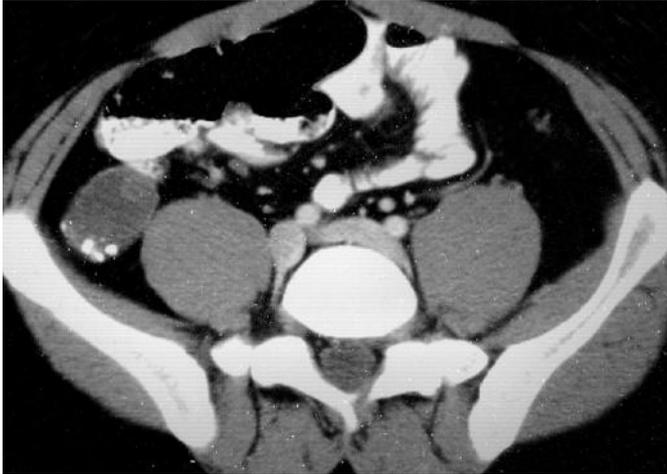


Fig. 5: Mucocele dell'appendice.

aspetti a tratti calcifici. La lesione non contraeva invece rapporti con la parete addominale. Con delicate manovre di scollamento se ne otteneva l'isolamento; si evidenziava una piccola comunicazione con il cieco in corrispondenza presumibilmente del lume appendicolare.

La lesione veniva asportata con sutura della parete e protezione con lembo omentale. L'esplorazione dell'intera cavità addominale non mostrava interessamento epatico né la presenza di lesioni sincrone e/o linfadenopatie secondarie.

Un piccolo drenaggio veniva posizionato in fossa iliaca destra.

Il paziente veniva dimesso in terza giornata postoperatoria. La diagnosi istologica depondeva per mucocele appendicolare della varietà cistoadenoma semplice con aree necrotiche ad ispessimento calcifico della capsula. Negativo il dosaggio di p53.

Al follow up praticato a sei mesi e ad un anno dall'intervento il paziente non mostrava segni di recidiva e/o di patologie sincrone.

Discussione

La presenza di mucocele appendicolare pone il chirurgo di fronte a due ordini di problemi a seconda che la lesione sia evidenziata già in fase preoperatoria o, come accade molto più frequentemente all'esame istologico come reperto occasionale in un normale intervento di appendicectomia. Nel primo caso è necessario conseguire una accurata definizione diagnostica al fine di programmare un trattamento adeguato alle caratteristiche della lesione, nel secondo è fondamentale modulare il follow up sull'istotipo e sulle potenzialità evolutive. In ogni caso si impone una conoscenza delle caratteristiche e delle varianti anatomopatologiche di questa lesione relativamente rara.

Il termine "mucocole" è sinonimo di accumulo di materiale mucinoso all'interno del lume appendicolare.

Partendo da questo meccanismo patogenetico e sulle basi delle alterazioni istologiche correlate, Kulaylat et al. distingue un mucocele semplice (tipo ostruttivo) da mucocele con modificazioni epiteliali proliferative. Tali modificazioni possono verificarsi anche in assenza di una dilatazione del lume e, allorché determinano la formazione di un mucocele, non necessariamente si accompagnano ad un'ostruzione al deflusso¹⁰.

Nelle forme con proliferazione epiteliale, accanto a lesioni benigne localizzate (adenoma nodulare) o diffuse (adenoma mucinoso), si evidenziano almeno due varianti neoplastiche maligne: adenocarcinoma con cellule di tipo colico e cistoadenocarcinoma mucinoso. Carr¹⁰ e Aho¹¹ riportano una entità mista carcinoide-adenocarcinoma. Si è anche dimostrato che focolai di semplice iperplasia cellulare possono coesistere con zone epiteliali sede di trasformazione adenomatosa e zone con alterazioni neoplastiche suggerendo la possibilità che l'iperplasia cellulare possieda potenzialità preneoplastiche e confermando le caratteristiche di lesione precancerosa dell'epitelio adenomatoso¹².

Il cistoadenoma semplice è il sottotipo più frequente così come nel caso del paziente giunto alla nostra osservazione.

È in questi casi che la dilatazione del lume appare più evidente ed in circa il 20% si verifica una perforazione appendicolare con presenza di raccolte di muco localizzate in corrispondenza della tonaca sierosa del viscere o libere in cavità peritoneale ma che non mostrano all'esame istologico del muco la presenza di cellule neoplastiche.

È di grande importanza l'associazione riportata tra mucocele e neoplasie sincrone del colon, sebbene vi siano anche sporadiche segnalazioni di tumori della colecisti, della mammella, del rene, dell'ovaio e della tiroide.¹⁴ Inoltre è stata anche segnalata un'associazione tra lesioni appendicolari, adenomi coloretali e adenocarcinoma del colon, sei volte maggiore rispetto all'associazione con il cancro del colon primitivo sporadico, con una media dall'11 al 23.8%^{2,10,14}.

Lo sviluppo di un tumore metacrono del colon si avrebbe, invece, da quattro ad undici anni dopo una lesione appendicolare rendendo molto meno significativo il valore della sorveglianza endoscopica del colon.

L'iperplasia della mucosa e il cistadenoma dell'appendice vengono quindi considerati oggi analoghi dei polipi iperplastici: i due casi di cistoadenomi dell'appendice negativi per l'oncogene p53 associati a cancro del colon con elevati livelli di p53 nella mucosa colica¹³ riportati da Fujivara².

L'alterazione del gene p53 che è la più comunemente descritta nel cancro dell'uomo viene infatti ritenuta generalmente un evento tardivo nella genesi dei tumori coloretali. Tuttavia ulteriori studi hanno dimostrato che anche nel cistoadenoma è possibile identificare mutazioni del p53⁴.

Considerando globalmente questi dati, si conclude che il *cistoadenoma mucinoso* che è alla base del mucocele

appendicolare debba essere considerato uno stadio intermedio tra i caratteri della mucosa normale e la trasformazione neoplastica dell'epitelio. Da qui la necessità di praticare sulla base dell'esperienza della letteratura un esame endoscopico del grosso intestino, allo scopo di evidenziare lesioni coliche maligne in fase precoce^{11,13,14}.

È da rilevare anche che in alcuni casi sono presenti già all'epoca dell'intervento delle alterazioni superficiali che dall'appendice si estendono al cieco. Tali alterazioni possono essere assolutamente misconosciute e ribadiscono il ruolo primario della colonscopia nello studio e nel follow-up del mucocele. Infine è da dire che proprio per la scarsa conoscenza degli eventi genetici che intervengono nella patogenesi del mucocele resta di difficile interpretazione il dato riportato ancora da Fujivara di un'associazione di cistoadenoma con early gastric cancer ed un carcinoma dell'esofago in fase avanzata (2 casi). Tale dato che peraltro non trova alcun ulteriore riscontro in letteratura potrebbe essere interpretato come un indicatore della necessità di uno studio completo dell'intero tratto gastrointestinale alla ricerca di neoplasie concomitanti². Il *cistoadenocarcinoma mucinoso* rappresenta la forma più rara e aggressiva ed è caratterizzato dalla presenza di cellule neoplastiche all'interno della parete intestinale e sotto forma di piccoli aggregati, in corrispondenza del peritoneo. Questa forma è quella che mostra l'andamento clinico più subdolo^{10,20} e può esitare negli stadi più avanzati in uno pseudomixoma del peritoneo, conseguente alla perforazione appendicolare. Tale condizione clinica è caratterizzata da abnorme distensione del peritoneo per presenza di notevoli quantità di materiale mucinoso semisolido nel cui contesto si riscontrano cellule anaplastiche di tipo adenocarcinomatoso. In alcuni casi è stata descritta la sincrona presenza di adenocarcinoma del colon-retto e cistoadenocarcinoma mucinoso.

La sintomatologia del mucocele è frequentemente poco specifica. Asintomatico nella maggior parte dei casi, può talvolta manifestarsi con dolore al fianco e in fossa iliaca destra come nell'appendicite acuta, ed è questa la sua presentazione clinica più frequente. Solo talvolta è possibile apprezzare la presenza di una massa palpabile. Nelle forme complicate, peraltro rare, bisogna ricordare l'occlusione intestinale, in relazione alle dimensioni della massa, il sanguinamento fino a forme di peritonite franca. La diagnosi preoperatoria è abbastanza complessa. Si basa sostanzialmente sul carattere ipodenso alla TC, sulla struttura tipo "onionskip" all'ecografia addominale, e su reperti endoscopici patognomici¹⁵. La TC è ritenuta più sensibile della radiologia e degli ultrasuoni per la definizione diagnostica¹⁷. In alcuni casi di mucocele maligno, si può riscontrare inoltre un rialzo dei marcatori tumorali.

La terapia è chirurgica, da programmare accuratamente, laddove possibile, in relazione alle diverse varianti anatomico-patologiche. Discusso è l'approccio laparoscopico, peraltro sostenuto in alcune casistiche¹⁶ per l'elevato rischio di rottura del mucocele con conseguente disse-

minazione peritoneale ed inevitabile successivo ricorso alla chirurgia open⁹.

La strategia chirurgica varia quindi, a seconda delle dimensioni e del tipo istologico, dall'appendicectomia per il mucocele semplice o per il cistoadenoma senza compromissione della base dell'appendice fino alla resezione cecale che trova indicazione nei casi in cui vi sia un cistoadenoma a larga base di impianto¹⁸.

In caso di cistoadenocarcinoma mucinoso è indicata una emicolectomia destra ed un'accurata revisione della cavità addominale per la possibile concomitanza di neoplasie ovariche o del colon-retto.

Una resezione ampia è raccomandata nei casi di perforazione di mucocele maligno con "spread" linfatico con una sopravvivenza del 65% a 10 anni contro il 37% della sola appendicectomia¹⁹.

Per la tendenza del cistoadenocarcinoma mucinoso alla perforazione o al coinvolgimento linfonodale potrebbe essere di qualche utilità associare alla emicolectomia una radio-chemioterapia adiuvante¹.

Talune casistiche, infine, mostrano una correlazione tra la sintomatologia del paziente e le caratteristiche della neoplasia indicando nella perdita di peso o nella presenza di una massa addominale degli indici prognostici di malignità della neoformazione^{20,21}.

Del tutto recentemente, infine, Djuranovic et al. riportano un caso di cistoadenoma mucinoso in associazione con adenocarcinoma del sigma e carcinoma epatocellulare libero da malattia a tre anni dal trattamento²².

Conclusioni

Da quanto precedentemente detto emerge chiaramente la necessità di una corretta definizione preoperatoria in presenza di una massa di non univoca interpretazione generalmente localizzata in fossa iliaca destra includendo nelle possibilità diagnostiche anche una lesione poco comune quale il mucocele appendicolare. La sintomatologia dolorosa presente in alcuni casi può orientare verso un corretto inquadramento diagnostico che comunque fonda essenzialmente sull'imaging. I tumori asintomatici dell'appendice costituiscono invece un reperto del tutto occasionale.

La terapia chirurgica va quindi modulata sulle caratteristiche preoperatorie della lesione e può garantire un trattamento radicale con buona sopravvivenza anche nelle forme maligne disseminate.

La possibile associazione con neoplasie coloretali impone la sorveglianza endoscopica del colon, mentre resta ancora discutibile l'utilità di uno studio completo dell'addome per la segnalazione sporadica di altre neoplasie sincrone.

Il caso da noi riportato costituisce un'eccezione piuttosto che la regola poiché non si tratta di reperto occasionale post-appendicectomia ma di un sospetto diagnostico posto preoperatoriamente sulla scorta della ecogra-

fia e dell'esame TC. Inoltre il paziente è giovane, evento infrequente in letteratura, e peraltro maschio. Anche i sintomi sono sostanzialmente differenti, essendo la massa palpabile, dolente ed adesa superiormente alla parete muscolare tanto da ipotizzare una lesione della parete stessa o un evento postraumatico. Non si sono quindi riscontrati i sintomi tipici di un'appendicite acuta eccezion fatta per il dolore addominale evocato alla palpazione della fossa iliaca destra. Gli ulteriori esami diagnostici alla ricerca di possibili lesioni sincrone sono scaturiti da un fondato sospetto diagnostico alla luce delle più recenti esperienze in tema di tumori dell'appendice. La diagnosi di mucocele appendicolare deriva il più delle volte da un reperto occasionale tale quindi da non influenzare il trattamento se non in presenza di chiare alterazioni neoplastiche che ne impongono una revisione chirurgica. Ben diversa invece è la programmazione terapeutica nei casi di lesione sospetta in cui una accurata diagnosi preoperatoria è fondamentale dal momento che l'associazione con i tumori del colon impone al chirurgo un accurato screening dei pazienti alla ricerca di eventuali lesioni sincrone.

Riassunto

Viene presentato un caso di mucocele appendicolare gigante in un giovane paziente. Si tratta di una patologia rara, il più delle volte di riscontro occasionale, che mostra in questo caso dimensioni assolutamente inusuali.

Esistono tre varianti anatomico patologiche di mucocele appendicolare, la più frequente delle quali è benigna. In una piccola percentuale di casi può però evolvere come lesione neoplastica.

Inoltre è descritta una associazione con neoplasie coliche e/o con adenomi del colon. Fondamentale è quindi lo studio preoperatorio che, nel sospetto diagnostico di mucocele, condiziona anche la condotta chirurgica. Vengono quindi analizzati i criteri diagnostici e la prognosi delle diverse forme.

Bibliografia

- 1) Minni F, Petrella M, Morganti A, Santini D: *Giant mucocele of the appendix*. Dis Colon Rectum, 2001; 44:1034-36
- 2) Fujivara T, Hizuta A, Iwagaki H, et al: *Appendiceal mucocele with concomitant colonic cancer: Report of two cases*. Dis Colon Rectum, 1996; 39:232-36.
- 3) Collins DC: *7001 Human appendix specimens. A final report, summarizing forty years study*. Am. J. Proctol, 1963; 14:256-81.
- 4) Wallis JW, Madan A, Shoemaker MC: *Giant mucocele of the appendix*. AJR Am J Roentgenol, 1995; 165:1013-14.
- 5) Higa E, Rosai J, Pizzimbono CA, Wise L: *Mucosal Hyperplasia, mucinous cystadenoma and mucinous cystadenocarcinoma of the appendix: a re-evaluation of the appendiceal mucocele*. Cancer, 1973; 32:1525-541.
- 6) Sato H, Fujisaki M, Takahashi T, Maruta M, Maeda K, Kuroda M: *Mucinous Cystadenocarcinoma in the appendix in a patient with non rotation: report of a case*. Surg Today, 2001; 31:1012-15.
- 7) Evers BM, Mullins RJ, Matthews TH, Broghamer WL, Polk HC Jr: *Multiple adenocarcinoma of the colon and rectum: an analysis of incidence and current trends*. 1988; 31:518-22.
- 8) Zullo A, Botto G, Pastormerlo M: *A case of appendiceal mucocele associated with colon cancer*. Minerva Chir, 1995; 50(12):1095-98.
- 9) Gonzales Moreno S, Shmokler RM, Sugarbaker PH: *Appendiceal mucocele. Contraindication to laparoscopic appendectomy*. Surg. Endosc, 1998; 1177-179
- 10) Carr NJ, McCarthy WF, Sobin LH: *Epithelial noncarcinoid tumors and tumor-like lesions of the appendix*. Cancer, 1995; 75:757-68.
- 11) Aho AJ, Heinonen R, Lauren P: *Benign and malignant mucocele of the appendix: Histologic types and prognosis*. Acta Chir Scand, 1973; 139:392-400.
- 12) Kulaylat MN, Derr RJ, Satchidanand S: *Mucocele of the appendix*. Surg Rounds, 1996; 19:394-44
- 13) Qizilbash AH: *Mucoceles of the appendix: their relationship to hyperplastic polyps, mucinous cystadenoma, and cystadenocarcinomas*. Arch Pathol, 1975; 99:548-55.
- 14) Wolff M, Ahmed N: *Epithelial neoplasms of the vermiform appendix (exclusive of carcinoid). II. Cystadenomas, papillary adenomas, and adenomatous polyps of the appendix*. Cancer, 1976; 37:2511-522.
- 15) Sandler MA, Pearberg JL, Madrazo BL: *Ultrasonic and computed tomographic features of mucocele of the appendix*. J Ultrasound Med, 1984; 3:97-99.
- 16) Lau H, Yuen WK, Loong F: *Laparoscopic resection of an appendiceal mucocele*. Surg Laparoscopic Endosc Percutan Tech, 2002; 12(5):367-70.
- 17) Pickhardt PJ, Levy AD, Rohrmann CA, Kende AI: *Primary neoplasm of the appendix: Radiologic spectrum of disease with pathologic correlation*. Radiographics, 2003; 23:645-62.
- 18) Anderson A, Bergdhal L, Boquist L: *Primary carcinoma of the appendix*. Ann Surg, 1975; 183:53-57.
- 19) Stephenson J, Brief D: *Mucinous appendiceal tumors: Clinical review*. J Med Soc N J, 1985; 82:381-84.
- 20) Wackym PA, Gray GF Jr.: *Tumors of the appendix : Neoplastic and nonneoplastic mucoceles*. South Med J, 1984; 77:283-87.
- 21) Stocchi L, Wolff BG, Larson DR, Harrington JR: *Surgical treatment of the appendiceal mucocele*. Arch surg, 2003; 138(6):585-89.
- 22) Djuranovic SP, Spuran MM, Kovacevic NV, Ugljesic MB, Kecmanovic DM, Micev MT: *Mucinous cystadenoma appendix associated with adenocarcinoma of the sigmoid colon and hepatocellular carcinoma of the liver. Report of a case*. World J Gastroenterol 2006; 12(12):1975-977.

