

Una rara neof ormazione delle ghiandole salivari: il cistoadenolinfoma



Ann. Ital. Chir., LXXIV, 2, 2003

**M. Barbuscia, N. Di Pietro, A.G. Rizzo,
G. Melita, M. Sanò, M. De Luca,
S. Gorgone**

Università degli Studi di Messina
Cattedra di Chirurgia dell'Apparato Digerente
Titolare: Prof. Maria Barbuscia
Cattedra di Chirurgia Generale
Titolare: Prof. Salvatore Gorgone

Premesse

Il cistoadenolinfoma o tumore di Warthin prende il nome da A.S. Warthin (1) il quale nel 1929, facendo una revisione dei tumori parotidici e delle cisti branchiali della regione cervicale, riportò i primi due casi della letteratura americana e li etichettò come teratomi delle ghiandole salivari.

Questa neoplasia, nel tempo, è stata definita in molti modi (adenolinfoma, cistoadenolinfoma, cistoadenoma papillare linfomatoso, oncocitoma) a dimostrazione dell'origine alquanto controversa.

Secondo Allegra (2) non si tratterebbe di una malattia neoplastica quanto piuttosto di una patologia autoimmune mentre secondo Blanck e coll. (3) solo di una iperplasia della ghiandola parotide.

È una neof ormazione alquanto rara: essa, infatti, nelle varie casistiche rappresenta per frequenza il secondo tumore della regione parotide (5-10%), dopo l'adenoma pleomorfo della parotide, che incide a sua volta per l'80% dei casi; anche se con scarsa frequenza (2-5%) può inoltre interessare le ghiandole sottomandibolari o anche (0,5-1%) altre strutture extrasalivari. Colpisce generalmente una parotide e solo occasionalmente può essere bilaterale: in tal caso la sua insorgenza può essere sincrona o metacrona (4, 5, 6, 7).

Pur essendo stato descritto in tutte le fasce d'età, predilige (70% circa dei casi) la quinta e sesta decade di vita.

Abstract

A RARE NEOPLASIA OF SALIVARY GLANDS: THE CYSTOADENOLYMPHOME SUMMARY:

The authors, after having examined three recent cases, explain some basic concepts about diagnostics and therapy in cystoadenolymphome of salivary glands.

As a matter of fact this neoplasia, in spite of its low frequency, is very important because of its still controversial etiopathology and recent tendency in increasing its incidence in females.

Today the diagnostic protocol, undertaken after clinical examination, which is necessary, consists of ultrasonography or computerized tomography. But only postoperative histological examination gives a sure diagnosis and can point out main histomorphological characteristics of tumour.

Therapeutic approach can be limited to conservative treatment, which is able to respect the parotid gland, its vascularization and innervation.

Key words: Cystoadenolymphome, Warthin's tumour, salivary glands.

Il sesso più colpito è quello maschile con un rapporto variabile da 2,6:1 a 10:1 nelle varie casistiche (8).

Sulla base di queste premesse abbiamo voluto fornire il nostro contributo clinico allo studio di questa particolare forma di neoplasia.

Casistica

Negli ultimi cinque anni abbiamo avuto modo di osservare ventisette pazienti con neof ormazione delle ghiandole salivari, in tre di essi (11,1%), due di sesso maschile (8) ed una di sesso femminile, rispettivamente di 52, 75 e 63 anni, all'esame istologico si formulava diagnosi di cistoadenolinfoma.

Il soggetto più giovane, forte fumatore (almeno 20 sigarette al dì), ha riferito che circa sei mesi prima della nostra osservazione aveva improvvisamente notato la comparsa di una tumefazione in corrispondenza della loggia parotide dx e che la stessa aveva subito un rapido accrescimento sino al raggiungimento di 3,2 cm di dia-

metro (Fig. 1). Sottoposto ad ecografia, questa documentava a livello della porzione inferiore della parotide dx, formazione anecogena con echi nella parete postero-inferiore (Fig. 2).

Anche nel paziente settantacinquenne, smodato fumatore, la comparsa di una tumefazione parotidea dx di 2,6 cm era stata improvvisa e non accompagnata da sintomatologia dolorosa; detto evento risaliva a circa 2 anni prima della nostra osservazione ed in questo periodo la tumefazione non aveva subito alcun significativo accrescimento. L'ecografia anche in questo caso documentava la presenza di una formazione anecogena.

Il terzo caso è giunto del tutto recentemente alla nostra osservazione. Si trattava di una donna di sessantatre anni, anch'essa fumatrice, che da circa 1 anno aveva notato la comparsa di una neof ormazione ovale della regione sottomandibolare sx che progressivamente aveva raggiunto il diametro massimo di 3 cm (Fig. 3). Anche in questo caso l'indagine ecografica dimostrava una formazione anecogena occupante l'intera ghiandola.

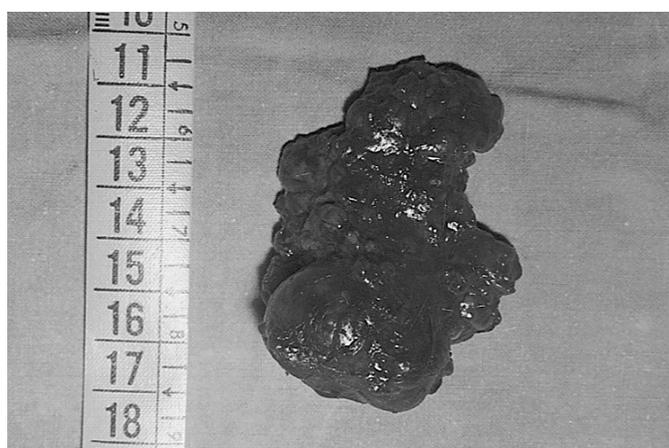


Fig. 1: Cistoadenolinfoma della parotide.

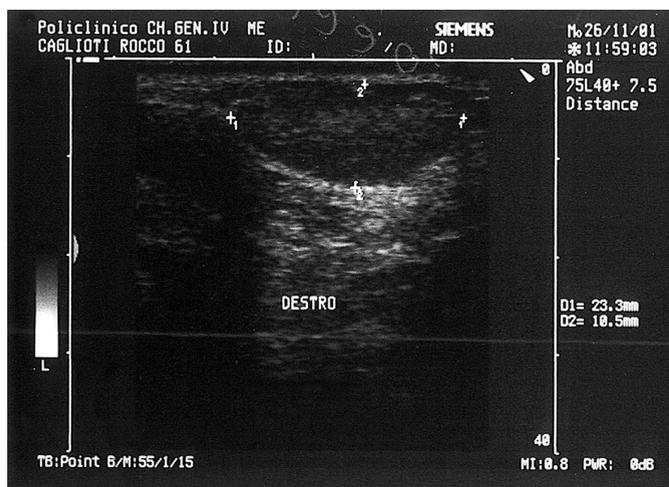


Fig. 2: Ecografia della regione parotidea destra: neof ormazione anecogena della porzione inferiore della ghiandola.



Fig. 3: Cistoadenolinfoma della ghiandola sottomandibolare

Tutti i soggetti sono stati avviati al trattamento chirurgico.

Per quanto riguarda i due pazienti con cistoadenolinfoma della parotide, le nostre preferenze sono andate alla exeresi (enucleoresezione) della neoplasia con conservazione della ghiandola e delle strutture nervose adiacenti. Nel caso invece di interessamento massivo della ghiandola sottomandibolare abbiamo provveduto all'asportazione della ghiandola.

Un drenaggio aspirativo è stato mantenuto in situ, in media per due giorni; per quanto riguarda l'antibiotico-profilassi abbiamo optato per la short-term con unica somministrazione un'ora prima dell'intervento.

Nessuno dei pazienti ha avuto complicanze postoperatorie e, per quanto riguarda i primi due pazienti trattati con resezione parziale e sottoposti a follow-up trimestrale, a tutt'oggi (a distanza di tre ed un anno dall'intervento) non abbiamo dovuto lamentare ripresa di malattia o recidiva.

Per la terza paziente, il follow-up, ancora in corso, non ha evidenziato, ad oggi, segni di recidiva.

Considerazioni

Anche se in letteratura sono stati descritti casi a carico dei linfonodi cervicali, di ghiandole sudoripare o lacrimali, il cistoadenolinfoma è una neof ormazione che origina dalle ghiandole salivari; generalmente si presenta come una neoplasia ovoidale, non molto voluminosa, capsulata, a margini netti, superficie liscia e regolare, soffice e fluttuante alla palpazione, mobile sui piani superficiali, non dolente e senza altra significativa sintomatologia. Essa nella maggior parte dei casi interessa la parotide, in particolare il suo polo inferiore nonché più raramente, può essere rinvenuto nel contesto della ghiandola o in sede preauricolare (10, 11, 12).

In qualunque sede insorga, si accresce molto lentamente e non raggiunge mai cospicue dimensioni; solo in qualche raro caso il suo aumento di volume può dive-

nire rapido, e ciò è determinato dalla rottura della capsula tumorale che provoca la fuoriuscita di liquido sieroso o mucoide, contenuto in spazi cistici, con conseguente reazione flogistica o infettiva del parenchima circostante. Fondamentalmente è costituito da due componenti cellulari: cellule epiteliali di tipo oncocitario e stroma linforeticolare; il che rende ragione del fatto che solo l'esame istopatologico ne permette la diagnosi di certezza (13) (Figg. 4, 5)

La componente epiteliale si organizza, come dicevamo, in cavità cistiche in cui aggettano papille digitiformi; la componente linfocitaria, al contrario, forma follicoli e centri germinativi. Rare sono le mitosi.

La eziopatogenesi di questa neoplasia non è stata ancora oggi definitivamente accertata: si potrebbe trattare dello sviluppo disontogenetico di abbozzi primitivi inutilizzati. Alcuni AA. (14, 15, 16) ritengono infatti che il tumore origini nei linfonodi intra o perigliandolari contenenti tessuto eterotopico originario dei dotti salivari; tali linfonodi rimarrebbero inclusi nella ghiandola durante la morfogenesi della sua capsula (17).

Altri AA. (18) ritengono invece che il tessuto linfoide del tumore sia conseguenza di una reazione immunitaria da ipersensibilità ritardata.

La metaplasia duttale, che costituisce un'altra peculiare caratteristica anatomo-patologica di questa lesione, sarebbe indotta dalle sostanze cancerogene presenti nel fumo o da altri fattori, quali quelli nutrizionali e/o ormonali, che sembrano avere anch'essi un loro importante ruolo. Il tabagismo è infatti presente nel 90% dei casi di tumore di Warthin: il fumo agirebbe per azione diretta delle sostanze cancerogene che, disciolte nella saliva e passate per via retrograda nel dotto salivare, determinerebbero la metaplasia duttale. La stretta correlazione tra questa neoplasia e il fumo potrebbe spiegare il progressivo incremento della sua incidenza nel sesso femminile, indiscutibilmente correlato all'aumento nella società moderna delle donne fumatrici.

Il comportamento e quindi la prognosi di questa neoplasia è generalmente benigna anche se, con sempre maggiore frequenza, in letteratura è possibile rinvenire segnalazioni di evoluzione maligna del tumore di Warthin per degenerazione o della componente epiteliale o anche di quella linfatica. A tutt'oggi sembra che lo 0,3% dei carcinomi in tale sede derivi dalla trasformazione in carcinoma di un cistoadenolinfoma (19).

Sono stati inoltre descritti casi di metastatizzazione per trasformazione maligna, avvenuti in pazienti sottoposti qualche tempo prima a terapie radianti della regione parotidea.

Allo stesso modo le recidive (10% dei casi), che in genere compaiono nei primi anni di follow-up, non sarebbero vere e proprie recidive ma, piuttosto, nuove neoplasie sviluppatesi da nidi cellulari, già presenti nella ghiandola ma ancora tanto piccoli da non poter essere individuati né clinicamente né con la diagnostica per immagini al momento della prima diagnosi: questi, dopo l'escissione della neoplasia primitiva, inizierebbero ad accrescersi determinando la comparsa di nuove lesioni. Secondo alcuni AA. (20), le stesse recidive potrebbero essere conseguenza di disseminazione cellulare per lacerazione intraoperatoria della capsula o inadeguata escissione della neoplasia.

La diagnostica preoperatoria, a conforto di un accurato esame clinico, si avvale in prima istanza dell'ecografia, che mette in evidenza una neoformazione marcatamente ipoecogena, a margini ben definiti, talora a carattere cistico e con sepimentazioni ad aumentata ecogenicità nel suo contesto. Tale indagine, tuttavia, è gravata da alcune limitazioni quali: la difficoltà di visualizzare la neoformazione nella sua globalità specie per quanto concerne le masse profonde o comunque indovate in pieno parenchima, l'impossibilità di definirne i rapporti con il nervo facciale, la discreta percentuale di incidenza di falsi negativi soprattutto nei casi di tumori di dimensioni limitate e ben capsulate (21).

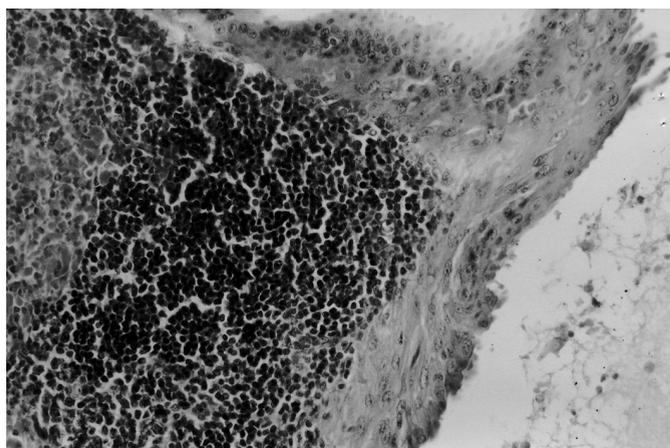


Fig. 4: Tumore di Warthin: presenza di ampie zone linfoidi ed aree cistiche rivestite da epitelio cilindrico con citoplasma eosinofilo (25X).

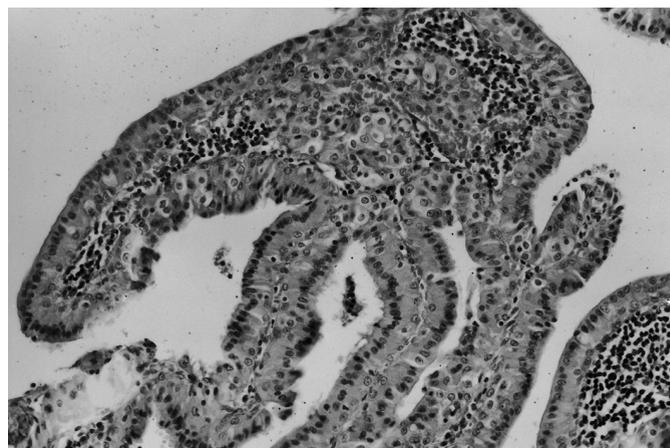


Fig. 5: Cistoadenolinfoma sottomandibolare: struttura tubulare con rivestimento di epitelio cilindrico e noduli linfatici (25X).

Nonostante ciò l'ecografia resta l'indagine di primo ed unico impiego; al contrario in caso di lesioni da considerare voluminose per la sede di cui stiamo trattando, e cioè al di sopra dei 3 cm, si impone l'esecuzione di una TC o di una RM allo scopo di definire con sufficiente accuratezza la sede, l'estensione e la natura delle lesioni (22).

Del tutto abbandonata è invece la scialografia, indagine invasiva, che dimostrerebbe solo la presenza di una lesione occupante spazio con dislocamento dei dotti salivari senza dare alcuna notizia sulla sua natura; per lo stesso motivo scarsa indicazione trova la scintigrafia con TC99. L'agobiopsia con ago sottile, specie se effettuata sotto guida ecografia (USFNAB), troverebbe indicazione elettiva potendo fornire una diagnosi istopatologica di certezza se non fosse gravata da una discreta percentuale di insuccesso e, cosa ben più grave, non ponesse i presupposti alla formazione di una fistola salivare (23, 24, 25).

Il trattamento del cisto-adenolinfoma di Warthin è indubbiamente chirurgico (26, 27, 28).

Secondo la maggior parte dei Chirurghi le tecniche conservative (semplice enucleazione della lesione o resezione parziale della ghiandola), proprio in considerazione della benignità della lesione, della presenza di una capsula e quindi di un buon piano di clivaggio dal parenchima limitrofo, possono essere risolutive assicurando la radicale exeresi del tumore nell'assoluto rispetto sia della ghiandola che, soprattutto, delle strutture vascolo-nervose, specie in caso di interessamento parotideo.

Tuttavia, qualora si sospettino localizzazioni multiple o anche singole ma indovate nella porzione profonda della ghiandola o al semplice scopo di evitare le cosiddette recidive, specie nel caso di pazienti giovani, può trovare giustificazione la escissione, con accurato isolamento, ove necessario, e conservazione del nervo faciale.

Conclusioni

Sulla scorta dei dati della letteratura e della nostra esperienza possiamo concludere che il cistoadenolinfoma o tumore di Warthin rappresenta una neoplasia che preoperatoriamente non offre molte probabilità di certezza diagnostica. Infatti è solo l'esame istopatologico che dimostra la presenza delle due componenti cellulari fondamentali di questa neoplasia (quella epiteliale di tipo oncocitario e quella stromale linforeticolare).

Ciò premesso è innegabile che, solo raramente, l'ecografia e l'agobiopsia possono consentire tale precisazione diagnostica e quindi la scelta pre-operatoria della strategia terapeutica più opportuna.

In quasi tutti i casi essa, invece, deve essere fatta al tavolo operatorio, scegliendo tra tecniche conservative e demolitive sulla scorta di alcune condizioni anatomopatologiche: la limitatezza dell'accesso, la grandezza e la sede della massa tumorale, la multifocalità della lesione, soprattutto se documentata con l'ecografia intraoperatoria.

Riassunto

Gli AA, nel riferire su tre casi di loro osservazione, puntualizzano alcuni concetti fondamentali relativi alla diagnostica ed alla terapia del cistoadenolinfoma.

Questa neoplasia infatti, pur essendo poco frequente, riveste una notevole importanza a causa della sua ancora controversa eziopatogenesi e della recente tendenza ad accrescere la sua incidenza nel sesso femminile.

L'iter diagnostico, da intraprendere dopo l'esame clinico, che si rivela di fondamentale importanza, è oggi costituito dall'esame ecotomografico o dalla Tomografia computerizzata. Ma la certezza della diagnosi si ha solo con l'esame istologico, unica indagine in grado di mettere in evidenza le peculiari caratteristiche istomorfologiche del tumore.

L'approccio terapeutico può limitarsi al trattamento conservativo, in grado di rispettare la ghiandola, sede della neoplasia, e le strutture vascolo-nervose ad essa prossime. Parole chiave: Cistoadenolinfoma, tumore di Warthin, ghiandole salivari

Bibliografia

- 1) Warthin A.S.: *Papillary cystadenoma lymphomatosus. A rare teratoid of the parotid region.* J Cancer Res, 13:116-125, 1929.
- 2) Allegra S.R.: *Warthin's tumour. Hypersensitivity disease?* Hum Pathol, 2:403-420, 1971.
- 3) Blanck C., Eneroth C.M., Jakobsson P.A.: *Oncocytoma of the parotid gland: neoplasm or nodular hyperplasia.* Cancer, 25:919-25, 1970.
- 4) Nagler R.M., Laufer D.: *Synchronous pleomorphic adenomas of the major salivary glands: a case report.* Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 87, 6:735-737, 1999.
- 5) Pawelczyk M., Stryjewska-Makuch G., Grzegorzek T.: *Adenolymphoma (Warthin's tumor) located bilaterally.* Otolaryngol Po, 53, 3:337-341, 1999.
- 6) Seven H., Calis A.B., Basak T., Senvar A.: *Multifocal synchronous Warthin's tumor: a case report.* Am J Otolaryngol, 20, 5:346-349, 1999.
- 7) Suzuki S., Okamura H., Ohtani I.: *Bilateral parotid gland basal cell adenomas. Case report.* ORL J Otorhinolaryngol, 62, 5:278-281, 2000.
- 8) Gorgone S., Di Pietro N., Rizzo A.G., Melita G., Calabrò G., Sanò M., De Luca M., Barbuscia M.: *Warthin's tumour of parotid gland.* Chir Ital, 546:869-72, 2002.
- 9) Patel B., Mandel L.: *Warthin's tumor of the parotid salivary gland. A case report.* N Y State Dent J, 65, 8:26-28, 1999.
- 10) Abraham Z., Rozenbaum M., Keren R.: *Skin ulcer at the blunt apex of a giant Warthin's tumour.* J Dermatol, 27, 8:523-528, 2000.
- 11) Ramirez Ponferrada R., Gallardo A., Solis E., Rodriguez E., Castilla J.M.: *Warthin's tumor in the neck.* An Otorrinolaringol Ibero Am, 26, 6:557-564, 1999.
- 12) Rosai J., Suster S.: *Warthin's tumors.* Hum Pathol, 32, 3:352-355, 2001.

- 13) Jordan J., Babinski D., Sova J.: *Adenolymphoma (Warthin's tumour) of the larynx: coexistence with the bilateral laryngocele. Contribution to differential diagnosis with oncocytic papillary cystadenoma.* Otolaryngol Pol, 53, 2:213-216, 1999.
- 14) Chung Y.F., Khoo M.L., Heng M.K., Hong G.S., Soo K.C.: *Epidemiology of Warthin's tumour of the parotid gland in an Asian population.* Br J Surg, 86, 5:661-664, 1999.
- 15) Dardick I., Birek C., Lingen M.W., Rowe P.E.: *Differentiation and the cytomorphology of salivary gland tumours with specific reference to oncocytic metaplasia.* Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 88, 6:691-701, 1999.
- 16) Lewis P.D., Baxter P., Paul Griffiths A., Parry J.M., Skibinski D.O.: *Detection of damage to the mitochondrial genome in the oncocytic cells of Warthin's tumour.* J Pathol, 191, 3:274-81, 2000.
- 17) Webb A.J., Farnon J.R.: *Epidemiology of Warthin's tumour of the parotid gland in an Asian population.* Br J Surg, 87, 5:683-686, 2000.
- 18) Cennamo A., Falsetto A., Gallo G., Lanna M., Calleri G., Di Giacomo D.: *Warthin's tumour in the parotid gland (an inflammatory or a neoplastic disease?).* Chir Ital, 52, 4:361-367, 2000.
- 19) Williamson J.D., Simmons B.H., Naggari A., Medeiros L.J.: *Mucoepidermoid carcinoma involving Warthin tumour. A report of five cases and review of the literature.* Am J Clin Pathol, 114, 4:564-570, 2000.
- 20) Gallo O., Bocciolini C.: *Warthin's tumour Warthin's tumour associated with autoimmune diseases and tobacco use.* Acta ORL, 117:623-627, 1997.
- 21) Zajkowski P., Jakubowski W., Bialek E.J., Wysocki M., Osmolski A., Serafin-Krol M.: *Pleomorphic adenoma and adenolymphoma in ultrasonography.* Eur J Ultrasound, 12, 1:23-29, 2000.
- 22) Choi D.S., Na D.G., Byun H.S., Ko Y.H., Kim C.K., Cho J.M., Lee H.K.: *Salivary gland tumours: evaluation with two-phase helical CT.* Radiology, 214, 1:231-236, 2000.
- 23) Di Palma S., Simpson R.H., Skalova A., Michal M.: *Metaplastic (infarcted) Warthin's tumour of the parotid gland: a possible consequence of fine needle aspiration biopsy.* Histopathology, 35, 5:432-438, 1999.
- 24) Henke A.C., Cooley M.L., Hughes J.H., Timmerman T.G.: *Fine-needle aspiration cytology of lymphangioma of the parotid gland in an adult.* Diagn Cytopathol, 24, 2:126-128, 2001.
- 25) Stewart C.J., Mackenzie K., Mcgarry G.W., Mowat A.: *Fine-needle aspiration cytology of salivary gland: a review of 341 cases.* Diagn Cytopathol, 22, 3:139-146, 2000.
- 26) Pawelczyk M., Stryjewska-Makuch G., Grzegorzec T.: *Adenolymphoma (Warthin's tumor) located bilaterally.* Otolaryngol Pol, 53, 3:337-341, 1999.
- 27) Picardi N., Russo A., Leombruni E., Magnacca F., Ritucci V., Ghimenti A.: *Parotidectomy profunda con conservazione del parenchima preneurale per tumore di Warthin.* Ann Chir, 69, 2:155-163, 1998.
- 28) Russo F., Coscarella F., Prisco L.A., Spina C., Sica G.S., Silari P., Neri A., Gaspari A.L.: *Cistoadenolinfoma delle ghiandole salivari: esiste un ruolo della familiarità?* Ann Ital Chir, 70, 2:233-8, 1999.

Commento

Commentary

Prof. Paolo MELITA

Ordinario Chirurgia Generale

Università degli Studi di Messina

Il lavoro prendendo spunto dall'osservazione di alcuni casi di cistoadenolinfoma delle ghiandole salivari, puntualizza come questa sia una neoplasia molto complessa dal punto di vista morfologico ed istogenetico e, soprattutto, come essa trovi nell'azione di alcuni fattori di rischio ambientale, primo fra tutti il tabagismo, una causa etiologica determinante.

Al cistoadenolinfoma, generalmente benigno, con sempre maggiore frequenza è riconosciuta una elevata potenzialità di degenerazione tanto della componente epiteliale che di quella linfatica.

Viene inoltre ribadito come, malgrado la localizzazione superficiale, la diagnosi di natura sia tutt'altro che agevole, soprattutto differenziare tra flogosi, tumore benigno e tumore maligno. Va tuttavia precisato che la TC dinamica con mezzo di contrasto, e quindi lo studio particolareggiato del suo tempo di transito, consente di avere elementi utili per una diagnosi più circostanziata.

Quanto al trattamento, sebbene ormai codificato, si concorda con quanto affermato nel lavoro e cioè che esso può rivelarsi particolarmente insidioso, vista l'importanza e la delicatezza delle strutture vasculo-nervose con cui la neoformazione trae rapporti di contiguità.

This paper observation of some salivary glands cystadenolymphoma cases, emphasizes how this neoplasm is difficult to analyze from a morphological and histological point of view. The most important environmental risk factor is smoke. Despite its benign characteristics, it could become malignant in its epithelial and lymphatic components.

Its very superficial localization in salivary glands gives just an apparent easy diagnosis, especially in the differentiation between phlogosis and neoplasm. Nowadays dynamic CT with contrast agent and transit time in the time density curve make a better diagnosis.

The therapeutic approach, as it is reported in work, gives many troubles because of vascular and nervous structures which are near the gland.

Bibliografia

- 1) Wakasa T., Higuchi Y., Hisatomi M., Honda Y., Kishi K.: *Application of dynamic CT for various diseases in the oral or maxillofacial region.* Eur J Radiol, 44, 1:10-15, 2002.
- 2) Curry J.L., Petruzzeli G.J., Mc Clatchey K.B., Lingen M.W.: *Synchronous benign and malignant salivary gland tumors in ipsilateral glands: a report of two cases and a review of litera.* Head Neck, 24, 3:301-306, 2002.
- 3) Kwon G.Y., Kim E.J., Go J.H.: *Lymphadenoma arising in the parotid gland: a case report.* Yonsei Med J, 43, 4:536-538, 2002.
- 4) To E.W., Tsang W.M., Leung C.Y., Lee K.L.: *Warthin's tumor with multiple sarcoid-like granulomas: a case report.* J Oral Maxillofac Surg, 60, 5:585-588, 2002.

Autore corrispondente:

Prof. M. BARBUSCIA
Università degli Studi di Messina
Cattedra di Chirurgia Apparato Digerente
Policlinico Universitario "G. Martino"
Via Consolare Valeria
98100 MESSINA