

Una diagnosi quasi per caso

Paolo Siani*, Claudia Mandato*, Francesco Esposito**, Federica de Seta°, Giovanna Puoti°

*UOC di Pediatria, AO Santobono Pausilipon; **UOC di Radiologia, AO Santobono Pausilipon; °Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali-Sezione di Pediatria, Università degli Studi di Napoli "Federico II"

Abstract

An almost accidentally diagnosis

The case of a 13 year old girl with elevated and persistent fever is described. During hospitalization infectious mononucleosis is diagnosed. For the progressive enlargement of the spleen the patient undergoes an ultrasound examination of the abdomen which showed a mass of pancreatic origin. Further investigations confirm the presence of a rare pancreatic tumor that primarily affects adolescent females and young women in the second decade of life.

Quaderni acp 2014; 21(6): 271-273

È descritto il caso di una bambina di 13 anni con febbre elevata e persistente da sei giorni. Durante la degenza è posta diagnosi di mononucleosi infettiva; per il progressivo ingrossamento della milza viene sottoposta a esame ecografico dell'addome che evidenzia una massa a partenza pancreaticata. Le indagini successive confermano la presenza di un raro tumore pancreatico che colpisce soprattutto le femmine adolescenti e le giovani donne nella II decade della vita.

La storia

Francesca, 13 anni, viene ricoverata per il persistere di una febbre elevata (38,5-39 °C) da sei giorni. Per il passato nulla di rilevante all'anamnesi. Gli esami di laboratorio eseguiti a domicilio hanno mostrato una linfomonocitosi e un'ipertransaminasiemia (x4). Un'ecografia addominale ha evidenziato una splenomegalia.

Il percorso diagnostico

All'esame obiettivo: peso kg 49,500 (50°-75° pc), altezza 156,5 cm (25°-50° Pc), BMI 20,3 kg/m² (75°-85° Pc). Condizioni generali compromesse. Aspetto sofferente. Cute e mucose normoemiche e normoidratate. TC 39 °C. PA 110/65 mmHg. Obiettività cardiorespiratoria nella norma.

Addome trattabile, non dolente in tutti i quadranti. Fegato palpabile a 1 cm dall'arco costale di consistenza parenchimatosa. Milza palpabile a 3 cm circa dall'arco costale di consistenza parenchimatosa a superficie liscia. Faringe iperemico con tonsille ipertrofiche e iperemiche con piccoli zaffi di essudato bianco-griastro. Ingrossamento di due linfonodi sottomandibolari bilateralmente, della grandezza di un cece, spostabili sui piani superficiali e non dolenti.

Gli esami di laboratorio mostrano: linfomonocitosi (L 54,6%, M 9,9%), modesta piastrinopenia (113/mm³), ipertransaminasiemia (AST 217 UI/l, ALT 342 UI/l) e un aumento della PCR (5,84 mg/l con v.n. < 1 mg/l).

In sintesi la ragazzina presenta:

- febbre alta da sei giorni
- faringo-tonsillite essudativa
- linfadenite sottomandibolare bilaterale.

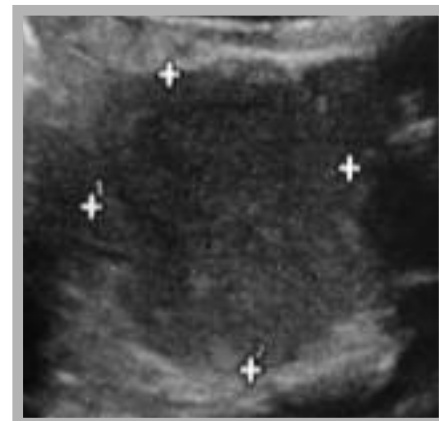
Il laboratorio mostra:

- linfomonocitosi
- ipertransaminasiemia
- piastrinopenia.

Il fondato sospetto diagnostico è per una mononucleosi infettiva (MNI), avvalorata anche dalla comparsa dopo due giorni dal ricovero di edema palpebrale e di difficoltà respiratoria "alta", con respirazione orale e russamento da ipertrofia notevole delle tonsille palatine e delle vegetazioni adenoidi. La sierologia per l'Epstein-Barr Virus (EBV) è infatti positiva (VCA IgM fortemente positive, VCA IgG negative). Pertanto Francesca è affetta da MNI.

Trascorsi altri quattro giorni di febbre elevata (10 giorni dall'inizio della malattia) la situazione clinica appare immutata con persistenza della difficoltà respiratoria alta. La milza è aumentata di volume (circa 4 cm dall'arcata costale) e di consistenza rispetto alla valutazione eseguita al momento del ricovero. Si decide di praticare una nuova ecografia addominale per valutare la possibilità di utilizzare la terapia steroidea al fine di ridurre il volume della milza e la difficoltà respiratoria. L'ecografia mostra: fegato di dimensioni aumentate (DL dx 168 mm) a ecostruttura parenchimale omogenea. Vie biliari intra ed extraepatiche non dilatate. Vena porta di calibro regolare. Colecisti alitiasica. Milza di dimensioni aumentate (diam. max 176 mm) a ecostruttura conservata. A livello del pancreas si rileva struttura ovalare con

FIGURE 1-2: ECOGRAFIE CHE MOSTRANO LE DIMENSIONI DELLA MASSA E LA SUA IMPRONTA SULLO STOMACO



Per corrispondenza:

Paolo Siani

e-mail: p.siani@santobonopausilipon.it

il caso che insegna

diametro massimo di 43x36 mm tenuemente iperecogena, con scarsi segni di vascolarizzazione (figure 1, 2).

L'ecografia addominale, oltre a confermare le notevoli dimensioni della milza, svela la presenza di una massa a partenza pancreatica, non segnalata alla precedente ecografia praticata a domicilio.

Che tipo di rapporto potrebbe esistere tra la MNI e questa neoformazione pancreaticata?

La ricerca della letteratura su PubMed ed Embase, per verificare un'eventuale relazione tra MNI e neoplasie pancreatiche, dà risultato negativo. Quindi, la ragazzina è verosimilmente portatrice già da qualche tempo di questa massa che, con ogni probabilità, non ha alcuna relazione con la MNI di cui soffre e che l'ha portata al ricovero. Si decide un approfondimento diagnostico facendo eseguire una RMN. Il radiologo riferisce: *il corpo pancreatico appare ingrandito per presenza di formazione espansiva tondeggiante di circa 42x40 mm, che appare lievemente ipointensa in T1w, con fine disomogeneità di segnale in T2w e che dopo mdc paramagnetico in vena mostra moderato e diffuso enhancement. Diffuso e moderato ingrandimento delle restanti porzioni pancreatiche che mostrano segnale omogeneo. Wirsung non ectasico. La lesione impronta l'antro gastrico. Asse spleno-portale modicamente compromesso dalla formazione su descritta (figure 3, 4).*

La diagnosi

Dopo consulto con il radiologo e il chirurgo si decide di approfondire l'esatta natura della massa pancreatica mediante ago-biopsia attraverso endoscopia ecoguidata.

Il quadro macro-endoscopico fa vedere a livello dell'istmo formazione ipoecogena, rotondeggiante, circoscritta di 43x34 mm con dilatazione del Wirsung. La lesione comprime la vena mesenterica senza segni di infiltrazione.

L'istologia mostra: fibrina, emazie e abbondanti frustoli di neoplasia a struttura solido-papillare in assenza di necrosi, composta di elementi con atipie lievi-moderate, occasionali istiociti schiumosi e depositi lobulari PAS-diastasi positivi. Positività diffusa per vimentina, CD 10,

TABELLA 1: QUANTO INCIDONO GLI SCREENING SULLA QUALITÀ DI VITA? L'ESEMPIO DELLA FIBROSI CISTICA

MASSE PANCREATICHE
INFIAMMATORIE
- Pseudocisti
- Pancreatite sclerosante
- Linfoplasmocitica
NEOPLASTICHE
Tumori epiteliali
BENIGNI
- Cistoadenoma sierico
- Cistoadenoma mucinoso
- Adenoma intraduttale mucinoso papillare
- Teratoma maturo
BORDERLINE
- Neoplasia cistica mucinosa con displasia moderata
- Neoplasie solide pseudopapillari
MALIGNI
- Adenocarcinoma duttale
- Cistoadenocarcinoma sieroso
- Cistoadenocarcinoma mucinoso
- Carcinoma intraduttale mucinoso papillare
- Carcinoma a cellule acinari
- Pancreatoblastoma
- Carcinoma pseudopapillare solido
- Tumori non epiteliali
- Tumori neuroendocrini

focale per alfa 1-antitripsina e, debole, per sinaptofisina; negatività per cromogranina A e B-catenina.

I reperti sono indicativi per *tumore pancreatico pseudopapillare cistico*.

In sintesi, la ragazzina era portatrice di una massa del corpo pancreatico, rivelatasi un tumore pseudopapillare cistico, che non aveva dato mai luogo ad alcun tipo di sintomatologia addominale e scoperta in occasione di un esame ecografico richiesto per valutare il volume della milza in corso di infezione mononucleosica.

Ne è seguito l'invio al chirurgo per l'asportazione della massa pancreatica.

Commento

Il tumore solido pseudopapillare cistico del pancreas (TSP), descritto per la

FIGURA 3: RMN. IMMAGINE CORONALE T2W CHE MOSTRA UNA LESIONE CON MARGINI NETTI, IPERINTENSA NEL CORPO DEL PANCREAS CON UNA PSEUDOCAPSULA FIBROSA IPOINTENSA

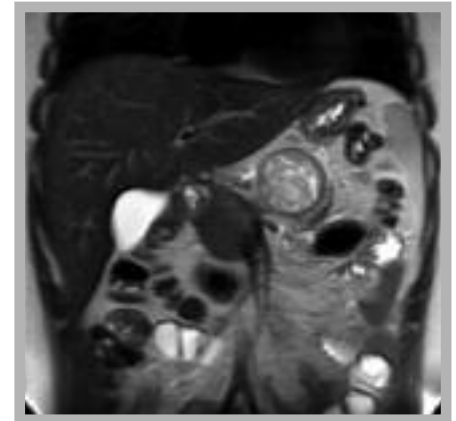
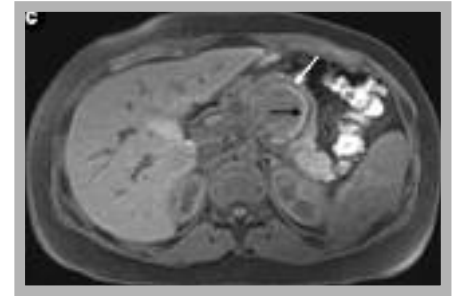


FIGURA 4: RMN. NELL'IMMAGINE ASIALE "FAT SUPPRESSED" T1W LA PSEUDOCAPSULA FIBROSA È IPOINTENSA (FRECCIA BIANCA) E VI È UN MARGINE INTERNO PERIFERICO CON ALTO SEGNALE (FRECCIA NERA), REPERTO CONCORDANTE CON EMORRAGIA



prima volta nel 1959, è una neoplasia inquadrata tra quelle cosiddette "borderline", al limite cioè tra le neoplasie benigne e maligne del pancreas (tabella 1) [1]. Si tratta di una rara neoplasia con bassa malignità che rappresenta l'1-2% di tutti i tumori pancreatici e che colpisce per lo più bambine adolescenti e giovani donne prevalentemente di origine asiatica [2].

Con l'utilizzo di tecniche d'immagine sempre più sofisticate e con la migliore comprensione della sua fisiopatologia, il numero di pazienti affetti da TSP del pancreas riferiti in letteratura è stabilmente aumentato. Basti pensare che dal 1930 sono stati riportati dalla letteratura di lingua inglese 700 casi totali (bambini e adulti), dei quali oltre i due terzi negli ultimi dieci anni [3-5].

**DAL CASO E DALLA LETTERATURA
ABBIAMO IMPARATO CHE**

- esiste un rarissimo tumore del pancreas, denominato tumore pseudopapillare cistico, che è una neoplasia a bassa malignità;
- la sintomatologia, aspecifica, è di tipo gastrointestinale con nausea, vomito, dolori addominali o ittero, ma il tumore può essere, in un terzo dei casi, completamente asintomatico;
- la diagnosi può essere casuale nel corso dell'esecuzione di un'ecografia addominale eseguita per altro motivo;
- se il tumore viene rapidamente diagnosticato e asportato, la sopravvivenza a 5 anni è del 97%.

La patogenesi rimane sconosciuta ma la sua tendenza a colpire femmine adolescenti o giovani donne induce a pensare al coinvolgimento degli ormoni sessuali [6]. È stata infatti ipotizzata la positività del recettore del progesterone nelle cellule neoplastiche.

L'immunofenotipo non è suggestivo di una chiara linea cellulare: è stata supposta un'origine da cellule pancreatiche pluripotenti. Le analisi immunochimiche hanno rivelato nel 95% dei casi di TSP la mutazione del gene della beta-catenina (gene CTNNB1) [7].

La presentazione clinica del TSP è abitualmente aspecifica. La maggior parte dei bambini presenta sintomi clinici non peculiari che comprendono dolori addominali, scarso appetito, nausea, vomito, ittero, perdita di peso o massa addominale alla palpazione. Tutti questi sintomi sono correlati alla compressione del tumore sugli organi adiacenti. In circa un terzo dei casi il tumore è del tutto asintomatico. È spesso diagnosticato, come nel caso descritto, durante un'ecografia o

una TAC dell'addome praticata per altri motivi. La TAC o, meglio, la RMN dell'addome consentono una diagnosi molto fondata di sospetto che dev'essere confermata dalla agobiopsia eco-guidata. Il trattamento di elezione è la resezione chirurgica che è in grado di consentire una prognosi relativamente favorevole.

La sopravvivenza totale a 5 anni si avvicina al 97% nei pazienti trattati chirurgicamente [8].

La morte, come conseguenza diretta del tumore, è rara ed è descritta la sopravvivenza per anni o per decenni anche in presenza di malattia disseminata asintomatica. ♦

Bibliografia

- [1] Yu PF, Hu ZH, Wang XB, et al. Solid pseudopapillary tumor of the pancreas: a review of 553 cases in Chinese literature. *World J Gastroenterol* 2010;16(10):1209-14.
- [2] Law JK, Ahmed A, Singh VK, et al. A systematic review of solid-pseudopapillary neoplasms: are these rare lesions? *Pancreas* 2014;43(3):331-7. doi: 10.1097/MPA.000000000000061.
- [3] Papavramidis T, Papavramidis S. Solid pseudopapillary tumors of the pancreas: review of 718 patients reported in the English literature. *J Am Coll Surg* 2005;200(6):965-72.
- [4] Cai H, Zhou M, Hu Y, et al. Solid-pseudopapillary neoplasms of the pancreas: clinical and pathological features of 33 cases. *Surg Today* 2013;43(2):148-54. doi: 10.1007/s00595-012-0260-3.
- [5] Yang F, Jin C, Long J, et al. Solid pseudopapillary tumor of the pancreas: a case series of 26 consecutive patients. *Am J Surg* 2009;198(2):210-5. doi: 10.1016/j.amjsurg.2008.07.062.
- [6] Tien YW, Ser KH, Hu RH, et al. Solid pseudopapillary neoplasms of the pancreas: is there a pathologic basis for the observed gender differences in incidence? *Surgery* 2005;137(6):591-6.
- [7] Abraham SC, Wu TT, Hruban RH, et al. Genetic and immunohistochemical analysis of pancreatic acinar cell carcinoma: frequent allelic loss on chromosome 11p and alterations in the APC/beta-catenin pathway. *Am J Pathol* 2002;160(3):953-62.
- [8] Tang LH, Aydin H, Brennan MF, et al. Clinically aggressive solid pseudopapillary tumor of pancreas: A report of cases with components of undifferentiated carcinoma and a comparative clinicopathologic analysis of 34 conventional cases. *Am J Surg Pathol* 2005;29:512-9.

L'EMA TORNA IN EUROPA ALLE DIPENDENZE DELLA COMMISSIONE INDUSTRIA E NON PIÙ DI QUELLA DELLA SANITÀ

L'istituzione della European Medicines Agency (EMA) ha rappresentato un notevole progresso per l'industria, che non aveva più bisogno di presentare i suoi dossier alle autorità regolatorie dei singoli Stati, e per i Paesi europei che potevano aspirare a una armonizzazione delle regole. Tuttavia l'EMA era stata posta, nell'ambito dell'organizzazione burocratica della Commissione europea, sotto la giurisdizione della Direzione generale dell'industria.

Finalmente nel 2010 la dipendenza dell'EMA era passata dalla Direzione generale dell'Industria a quella dei Consumatori e della Sanità. La nuova Commissione europea ha ricollocato l'EMA alle dipendenze della Direzione generale dell'industria, ricostituendo uno dei più grandi conflitti di interesse immaginabili. L'industria regola l'autorizzazione dei suoi stessi prodotti e certamente si guarderà bene dall'introdurre riforme che sono auspicate da chi ha a cuore la salute invece del profitto.

Del resto, più del 75% del budget dell'EMA deriva direttamente da pagamenti fatti dall'industria mentre l'EMA, ente pubblico, dovrebbe avere un suo budget su fondi europei. Paradossalmente, poi, i ricercatori e i pazienti, attraverso le loro associazioni, non possono aver accesso ai dati presenti nei data-base dell'EMA per capire su che base sono stati stabiliti l'approvazione o il rifiuto di un nuovo farmaco.

Ci si deve augurare che questo "passo indietro" possa essere scongiurato, lasciando che i farmaci rimangano nel mondo della sanità! (*Il Sole 24ORE Sanità*, 30 settembre - 6 ottobre 2014)