

Surrenectomia laparoscopica sinistra per feocromocitoma in MEN 2B: caso clinico

T. BARGELLINI¹, G. CANTELLI¹, A. BRUSCINO¹, A. FALCHETTI², F. GIUSTI²,
M.L. BRANDI², A. VALERI¹

RIASSUNTO: Surrenectomia laparoscopica sinistra per feocromocitoma in MEN 2B: caso clinico.

T. BARGELLINI, G. CANTELLI, A. BRUSCINO, A. FALCHETTI, F. GIUSTI, M.L. BRANDI, A. VALERI

Premessa. Le sindromi da neoplasie endocrine multiple (MEN) sono entità genetiche distinte che si manifestano in numerosi modelli patologici specifici. La MEN 2B, malattia ereditaria con modalità di trasmissione autosomica dominante, è caratterizzata dall'associazione di carcinoma midollare della tiroide (MTC), feocromocitoma, neuromi delle mucose e un caratteristico habitus marfanoid. L'approccio laparoscopico rappresenta il gold standard del trattamento del feocromocitoma.

Caso clinico. Donna di 25 anni, affetta da carcinoma midollare della tiroide in sindrome MEN 2B, già sottoposta ad intervento di tiroidectomia totale, con svuotamento dei compartimenti linfonodali, centrale e latero-cervicale (bilateralmente), e a terapia radiorecettoriale. La paziente è stata successivamente sottoposta a quattro interventi di chirurgia plastica per cheloide cervicale. Nel gennaio del 2010 la paziente si sottopone a esami ematici di controllo ed esami strumentali che dimostrano, a livello della porzione inferiore della ghiandola surrenalica sinistra, una lesione rotondeggiante, a margini regolari, di 17 mm di diametro, riferibile a feocromocitoma. Nel marzo del 2010 la paziente è stata sottoposta ad intervento di surrenectomia sinistra laparoscopica.

Discussione. I benefici della surrenectomia laparoscopica per una singola lesione sono ben documentati in letteratura; questo tipo di intervento è indicato nel caso di feocromocitoma in pazienti con MEN 2B. Il nostro caso dimostra la fattibilità di tale tecnica.

SUMMARY: Left laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma in MEN 2B: case report

T. BARGELLINI, G. CANTELLI, A. BRUSCINO, A. FALCHETTI, F. GIUSTI, M.L. BRANDI, A. VALERI

Introduction. Multiple endocrine neoplasia syndromes (MEN) are genetic disease with many pathologic models. MEN 2B is a autosomal dominant syndrome characterized by medullary thyroid carcinoma, pheochromocytoma, mucosal ganglioneuromatosis and marfanoid habitus. Laparoscopic surgery is the gold standard for the treatment of pheochromocytoma.

Case report. Woman 25 years old, suffering from medullary thyroid carcinoma in MEN 2B syndrome, underwent total thyroidectomy, with emptying of the lymphonodal central and lateral cervical (bilaterally) compartments and radioreceptor therapy. The patient was then submitted to four plastic surgery for cervical keloid. In January 2010, follow-up blood and instrumental tests show, in the lower portion of left adrenal gland, a round lesion, with smooth margins 17 mm diameter, attributable to pheochromocytoma. In March 2010 the patient underwent laparoscopic surgery for left adrenalectomy.

Discussion. The benefits of laparoscopic adrenalectomy for a single lesion are well documented in the literature; this type of intervention is indicated in cases of pheochromocytoma in patients with MEN 2B. Our case demonstrates the feasibility of this technique.

KEY WORDS: Feocromocitoma - MEN 2B - Proto-oncogene RET - Surrenectomia laparoscopica.
Pheochromocytoma - Multiple endocrine neoplasia 2B - RET proto-oncogene - Laparoscopic adrenalectomy.

Introduzione

I tumori del sistema endocrino si sviluppano più spesso nel contesto di una singola ghiandola; tuttavia alcune malattie genetiche sono caratterizzate da una predisposizione a sviluppare neoplasie in più ghiandole endocrine contemporaneamente. Tale condizione si identifica nelle sindromi da neoplasie endocrine multiple (MEN) (1).

Azienda Ospedaliero-Universitaria "Careggi", Firenze
¹SOD 1 Chirurgia Generale, d'Urgenza e Mininvasiva
²SOD Malattie Metabolismo Minerale ed Osseo,
Centro di Riferimento Regionale Tumori Endocrini Ereditari
© Copyright 2011, CIC Edizioni Internazionali, Roma

La MEN 2B, malattia ereditaria con modalità di trasmissione autosomica dominante, è caratterizzata dall'associazione di carcinoma midollare della tiroide (MTC), feocromocitoma, neuromi delle mucose e di un caratteristico habitus marfanoide. In questi soggetti sono presenti mutazioni della linea germinale nel proto-oncogene *RET* localizzato sul braccio corto del cromosoma 10 (10q 11.2), che codifica per una tirosinchinasi recettoriale coinvolta nella regolazione della proliferazione cellulare (2).

Stabilita l'indicazione all'asportazione chirurgica della neoplasia surrenalica, la tecnica mininvasiva costituisce il gold standard.

Caso clinico

Giunge alla nostra osservazione una donna di 25 anni, affetta da MEN 2B, con mutazione del gene *RET* nell'esone 16, in particolare portatrice della mutazione Met 918Thr. All'età di 10 anni la paziente è stata sottoposta ad intervento di tiroidectomia totale con svuotamento dei compartimenti linfonodali centrale e latero-cervicale (bilateralmente) per carcinoma midollare tiroideo. La diagnosi viene confermata dall'esame istologico, suggestivo per carcinoma midollare della tiroide a cellule fusate e metastasi linfonodali in un solo linfonodo. Da allora la paziente è in terapia sostitutiva con levotiroxina sodica, calcio e vitamina D. Dall'aprile del 2001 al dicembre 2002 è stata sottoposta a terapia radiorecettoriale con octeotride radiomarcato. La paziente ha subito successivamente quattro interventi di chirurgia plastica per cheloide cervicale.

In seguito alla terapia radiometabolica si verificava un iniziale decremento dei valori di calcitonina, mentre il CEA è sempre stato negativo. In tre anni si è poi manifestato un progressivo incremento dei valori della calcitonina, in assenza tuttavia di segni "morfologici" di malattia (PET, octeoscan, ecografia e RMN del collo negativi) e con dosaggi di catecolamine plasmatiche ed urinarie negative per patologia surrenalica. Ai controlli del dicembre del 2009 i valori della calcitonina risultano 527 pg/ml, con CEA 5,1 ng/ml e metanefrina urinaria 793 mcg/24h. La paziente si sottopone quindi a un'ecografia del collo che mostra, a livello del giugulo, una neoforazione disomogenea, fusata e bilobata di 3,5 x 1,3 cm, con vascolarizzazione interna e alcuni linfonodi ovalari in sede latero-cervicale bilateralmente. La RMN dell'addome con mezzo di contrasto (Fig.1) evidenzia, a livello della porzione inferiore della ghiandola surrenalica sinistra, una lesione rotondeggiante, a margini regolari, di 17 mm di diametro sospetta per feocromocitoma. Tale referto viene confermato dalla PET/TC eseguita nel gennaio e successivamente nel febbraio 2010.

In data 18/03/2010 la paziente è stata sottoposta ad intervento di surrenectomia sinistra laparoscopica con accesso anteriore. L'esame istologico del pezzo operatorio (Fig. 2) ha confermato la diagnosi di feocromocitoma con diametro massimo di 0,7 cm, confinato alla ghiandola e con immunofenotipo positivo per cromogranina, sinaptofisina, NSE e negativo per CK AE1/AE e frazione di proliferazione inferiore all'1%. Il decorso clinico è stato regolare con dimissione della paziente in terza giornata post-operatoria.

Discussione e conclusioni

Nella MEN 2 i test genetici evidenziano il 100% del-

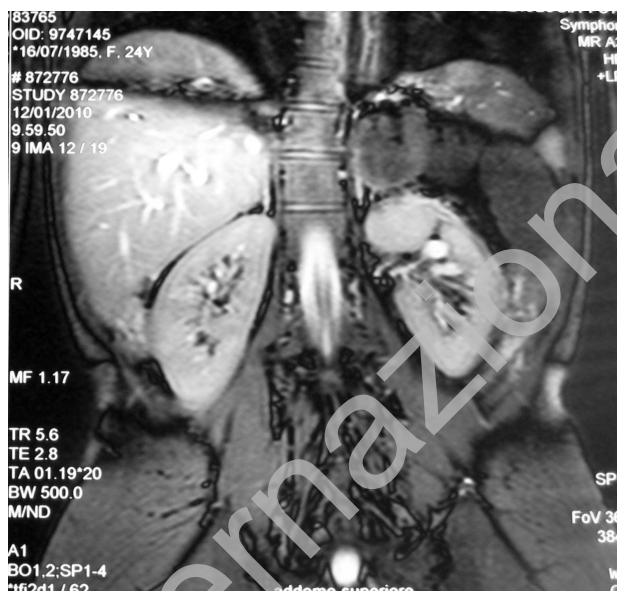


Fig. 1 - Risonanza magnetica che mostra la lesione a livello del surrene sinistro.



Fig. 2 - Feocromocitoma del surrene sinistro. Pezzo operatorio.

le mutazioni tipiche e sono considerati il gold standard per tale diagnosi in pazienti che presentano carcinoma midollare della tiroide in età giovanile (3).

La diagnostica per immagini riveste un ruolo fondamentale nel follow-up del paziente con MEN 2B in quanto ci permette di identificare lesioni sospette sulla base di reperti clinici e laboratoristici alterati. In particolare, è da sottolineare l'efficacia della TC per la diagnosi di feocromocitoma e della combinazione ecografia-biopsia e scintigrafia per il carcinoma midollare della tiroide (4).

I vantaggi della surrenectomia laparoscopica per una singola lesione sono ben documentati in letteratura (5, 6); questo tipo di intervento è indicato come il gold standard nel caso di feocromocitoma in pazienti con MEN 2B (7,

8). Differenti approcci laparoscopici sono stati descritti: una via "anteriore" transperitoneale, una via "laterale" transperitoneale e una via "posteriore" retroperitoneale (9, 10). Tutte queste vie ottengono buoni risultati, se il chirurgo ne ha consuetudine. La via usata dalla maggioranza dei chirurghi è quella laterale transperitoneale proposta da Gagner nel 1992 (11).

Il nostro caso dimostra l'importanza di una diagno-

si genetica precoce e l'utilità di un approccio laparoscopico in una donna di 25 anni con feocromocitoma sinistro correlato a MEN 2B. La via mininvasiva, accanto ai vantaggi ben conosciuti di minor dolore post-operatorio, dimissione precoce, miglior estetica e riduzione delle infezioni di ferita è da prediligere nella terapia, del feocromocitoma anche per la minor manipolazione sulla massa tumorale.

Bibliografia

1. Raue F, Frank-Raue K. Update multiple endocrine neoplasia type 2. *Familial Cancer* 2010; 9(3):449-57.
2. Karagiannis A, Mikhailidis DP, Athyros VG, Harsoulis F. Pheochromocytoma: an update on genetics and management. *Endocr-Relat Cancer* 2007;14(4):935-956.
3. Gollini P, Cataldi A, Fava C. MEN 1 and 2: the role of diagnostic imaging. *Radiol Med* 2004, 107(1-2):78-87.
4. Waguespack SG, Rich T, Grubbs E, Ying AK, Terrier ND, ayala-Ramirez M, Jimenez C. A Current review of Etiology, Diagnosis, and Treatment of pediatric Pheochromocytoma and Paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(5):2023-37.
5. Nau P, demytenaere S, Muscarella P, Narula V, Hazey JW, Ellison EC, Melvin WS. Pheochromocytoma does not increase risk in laparoscopic adrenalectomy. *Surg Endosc* 2010;24(11):2760-4.
6. Barreca M, Presenti L, Renzi C, Cavallaro G, Borrelli A, Stipa F, Valeri A. Expectations and outcomes when moving from open to laparoscopic adrenalectomy: multivariate analysis. *World J Surg* 2003;27(2):223-8.
7. Stránský P, Hora M, Eret V, Klečka J, Urge T, Grégrová H, Dvořáková E, Hes O, Chudáček Z, Kruzberg B. Laparoscopic adrenalectomy. *Rozhl Chir.* 2009; 88(9):514-20.
8. Akerstöm G, Stalberg P. Surgical management of MEN-1 and MEN-2: state of the art. *Surg Clin North Am* 2009; 89(5):1047-68.
9. Iusco D, Sarli L, Di Mauro D, Violi V, Roncoroni L. Endoscopic treatment of bilateral pheochromocytoma in MEN 2 A syndrome: case report and review of the literature. *G Chir.* 2007; 28(10): 363-6.
10. Montoya-Martinez G, Moreno-Palacios J, Serrano Brambila E. Laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma in a patient with multiple endocrine neoplasia type 2B. *Cir Cir.* 2009; 77(2):131-3.
11. Gagner M, Lacroix A, Bolte E, Pomp A. Laparoscopic adrenalectomy. The importance of a flank approach in the lateral decubitus position. *Surg Endosc.* 1994;8(2):135-8.