

Appunti di Fisiopatologia Chirurgica



www.marionline.it



Questa opera è pubblicata sotto una [Licenza Creative Commons](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)

Indice generale

1	<u>AVVERTENZE</u>	7
2	<u>Endocrinochirurgia</u>	7
3	<u>Introduzione e tumefazioni del collo</u>	7
	<u>3.a Semeiotica della tumefazione</u>	7
4	<u>Patologie tiroidee</u>	8
	<u>4.a Introduzione</u>	8
	4.a.I <u>Cenni storici</u>	8
	4.a.II <u>Anatomia e sue implicazioni</u>	8
	4.a.II.1 <u>Forma e posizione</u>	8
	4.a.II.2 <u>Rapporti</u>	8
	4.a.II.3 <u>Vascolarizzazione e drenaggio linfatico</u>	8
	4.a.III <u>Semeiotica</u>	9
	4.a.IV <u>Cenni di epidemiologia delle patologie tiroidee e introduzione a queste</u>	9
	<u>4.b Tiroiditi acute</u>	9
	<u>4.c Tiroiditi subacute</u>	9
	4.c.I <u>Eziologia e patogenesi</u>	9
	4.c.II <u>Sintomatologia ed evoluzione</u>	9
	4.c.II.1 <u>I fase – lieve ipertiroidismo</u>	10
	4.c.II.2 <u>II fase – fase di eutiroidismo</u>	10
	4.c.II.3 <u>III fase – ipotiroidismo</u>	10
	4.c.III <u>Diagnosi</u>	10
	4.c.III.1 <u>Clinica</u>	10
	4.c.III.2 <u>Strumentale</u>	10
	4.c.III.3 <u>Laboratorio</u>	10
	4.c.IV <u>Terapia</u>	10
	<u>4.d Tiroidite cronica</u>	10
	4.d.I <u>Classificazione</u>	10
	4.d.II <u>Tiroiditi su base autoimmune</u>	11
	4.d.II.1 <u>Post-partum</u>	11
	4.d.II.2 <u>Atrofica</u>	11
	4.d.II.3 <u>Hashimoto</u>	11
	4.d.II.4 <u>Segni e sintomi delle tiroiditi croniche autoimmuni</u>	11
	4.d.II.5 <u>Iter diagnostico</u>	11
	4.d.II.6 <u>Terapia</u>	11
	4.d.III <u>Tiroidite di Riedel</u>	12
	<u>4.e Forme displastiche di gozzo tiroideo</u>	12
	4.e.I <u>Gozzo endemico</u>	12
	4.e.II <u>Gozzi sporadici</u>	12
	<u>gozzi “basedowificati”</u>	12
	<u>Gozzi nodulari (mononodulari o multinodulari)</u>	12
	4.e.III <u>Iter diagnostico</u>	12
	4.e.III.1 <u>Dosaggi di laboratorio</u>	12

4.e.III.2	Indagini strumentali.....	13
4.e.IV	Terapia/follow-up.....	13
4.e.V	Gozzo immerso.....	13
4.e.V.1	Diagnosi differenziale.....	13
4.e.V.2	Terapia.....	13
4.f	Cisti tiroidee.....	14
4.f.I	Sintomatologia.....	14
4.f.III	Iter diagnostico.....	14
4.f.III	Terapia.....	14
4.g	Tumori benigni della tiroide: adenomi.....	14
4.g.I	Descrizione.....	14
4.g.III	Iter diagnostico.....	15
4.g.III	Terapia.....	15
4.h	Tumori maligni (Carcinomi) tiroidei.....	15
4.h.I	Classificazione.....	15
4.h.II	Carcinoma indifferenziato.....	15
4.h.II.1	Descrizione.....	15
4.h.II.2	Iter diagnostico.....	16
4.h.II.3	Terapia.....	16
4.h.III	Carcinoma differenziato.....	16
4.h.III.1	Adenocarcinoma papillifero.....	16
h.III.1.1	Descrizione.....	16
h.III.1.2	Aspetto microscopico.....	16
h.III.1.3	Metastasi.....	16
h.III.1.4	Evoluzione.....	16
h.III.1.5	Diagnosi e terapia.....	16
h.III.1.6	Follow-up.....	17
4.h.III.2	Carcinoma follicolare.....	17
h.III.2.1	Descrizione.....	17
h.III.2.2	Istologia.....	17
h.III.2.3	Metastasi.....	17
h.III.2.4	Diagnosi e terapia.....	17
h.III.2.5	Follow-up.....	18
4.h.III.3	Carcinoma midollare.....	18
h.III.3.1	Descrizione.....	18
h.III.3.2	Sintomatologia.....	18
h.III.3.3	Diagnosi.....	19
h.III.3.4	Terapia.....	19
h.III.3.5	Follow-up.....	19
5	Patologie d'interesse chirurgico delle Paratiroidi.....	19
5.a	Introduzione: anatomia e funzioni.....	19
5.a.I	Anatomia.....	19
5.a.II	Funzioni.....	19
5.b	Alterazioni delle paratiroidi.....	20
5.b.I	Classificazione.....	20
5.b.III	Iperparatiroidismo.....	20
5.b.II.1	Epidemiologia.....	20
5.b.II.2	Anatomia patologica.....	20
5.b.II.3	Iter diagnostico dei dosaggi (su ipercalcemia persistente).....	20
5.b.II.4	Sintomatologia.....	21

b.II.4.1	Quadri sintomatici comuni	21
b.II.4.2	Altri sintomi sfumati	21
5.b.II.5	Diagnosi delle varie forme	21
5.b.II.6	Terapia	21
6	Patologie del Pancreas endocrino	22
6.a	Anatomia e funzioni	22
6.a.I	Anatomia	22
6.a.I.1	Posizione e rapporti	22
6.a.I.2	Vasi	22
a.I.2.1	Irrorazione arteriosa	22
a.I.2.2	Drenaggio venoso	22
6.a.I.3	Drenaggio linfatico	22
a.I.3.1	Stazioni di I livello	22
a.I.3.2	Stazioni di II livello	22
6.a.II	Funzioni	23
6.b	Neoplasie del pancreas endocrino	23
6.b.I	Gastrinoma	23
6.b.I.1	Descrizione	23
6.b.I.2	Sintomatologia	23
6.b.I.3	Diagnosi	23
6.b.I.4	Terapia chirurgica	24
6.b.I.5	Follow-up	24
6.b.II	Insulinoma	24
6.b.II.1	Descrizione e sintomatologia	24
6.b.II.2	Diagnosi	24
6.b.II.3	Terapia	25
6.b.III	Vipoma	25
6.b.IV	Glucagonoma	25
6.b.V	Somatostatinoma	25
6.b.VI	Precisazioni sui tumori del pancreas endocrino	26
7	Ghiandole surrenali	26
7.a	Anatomia e fisiologia	26
7.a.I	Anatomia	26
7.a.I.1	Forma, posizione rapporti	26
7.a.I.2	Vasi	26
a.I.2.1	Arterie	26
a.I.2.2	Vene	26
7.a.I.3	Istologia	26
a.I.3.1	Corticale	27
a.I.3.2	Midollare	27
7.a.II	Fisiologia	27
7.a.II.1	Funzioni della corticale	27
a.II.1.1	Controllo della funzione	27
a.II.1.2	Effetti biologici degli ormoni	27
7.a.II.2	Fisiologia della midollare	28
a.II.2.1	Controllo della funzione	28
a.II.2.2	Effetti biologici	28
7.b	Ipercorticosurrenalismo o ipercortisolismo (Sindrome di Cushing)	28

7.b.I	Classificazione	28
7.b.II	Epidemiologia	28
7.b.III	Clinica	29
7.b.III.1	Sintomatologia	29
7.b.III.2	Esame obiettivo	29
7.b.IV	Iter diagnostico	29
7.b.V	Terapia chirurgica (tumori)	29
7.c	Tumore della midollare del surrene: feocromocitoma	30
7.c.I	Descrizione ed epidemiologia	30
7.c.II	Sintomatologia	30
7.c.III	Diagnosi	30
7.c.IV	Terapia	30
8	MEN (Multiple Endocrine Neoplasia) - Sindromi multi-endocrine	32
8.a	Aspetti generali e classificazione	32
8.b	Descrizione delle singole forme	32
8.b.I	MEN 1	32
8.b.I.1	Descrizione	32
8.b.I.2	Sintomatologia	32
8.b.I.3	Iter e aspetti della diagnosi	32
8.b.II	MEN 2	32
8.b.II.1	MEN 2 A	32
8.b.II.2	MEN 2 B	33
8.b.II.3	Aspetti comuni	33
8.b.III	Studio genetico e prevenzione	33
8.b.IV	Indagini strumentali obbligatorie nell'iter diagnostico	33
9	Sindrome da carcinoidi	34
9.a	Aspetti	34
9.a.I	Descrizione ed introduzione	34
9.a.II	Sintomatologia	34
9.a.III	Mezzi diagnostici	34
9.a.III.1	Dosaggi	34
9.a.III.2	Strumentale	34
9.b	Tumore carcinoidi del tenue	35
9.b.I	Anatomia patologica ed epidemiologia	35
9.b.II	Quadro clinico	35
9.b.III	Diagnosi	35
9.b.III.1	Dosaggi	35
9.b.III.2	Diagnostica per immagini	35
9.b.IV	Terapia chirurgica	35
9.c	Tumore carcinoidi del polmone	36
9.c.I	Anatomia patologica ed epidemiologia	36
9.c.I.1	Descrizione ed epidemiologia	36
9.c.I.2	Classificazione	36
9.c.I.3	Metastasi	36
9.c.II	Sintomatologia	36
9.c.III	Diagnosi	36
9.c.III.1	Strumentali	36
9.c.III.2	Dosaggi	36
9.c.IV	Terapia	37

1 AVVERTENZE

Questa è una piccola raccolta di appunti del corso integrato di fisiopatologia chirurgica. Questi appunti possono contenere errori e/o informazioni non corrette e/o non aggiornate.

Le informazioni qui contenute non possono essere utilizzate da sole per ottenere una conoscenza sufficiente della materia. Si consiglia di seguire un testo specifico per uno studio approfondito, corretto e aggiornato, oltre le lezioni del professore.

Questi appunti vengono rilasciati sotto la licenza: [Licenza Creative Commons](#).

Potete copiare e distribuire in tutta libertà questa opera purché non venga fatto per scopi commerciali.

Potete modificare quest'opera purché ne riconosciate la paternità e l'origine a me e a Matteo Segat, mi avviate delle modifiche avvenute e la pubblicate con la stessa licenza con cui viene rilasciata.

Matteo Segat è l'autore della sezione di endocrinochirurgia.

L'immagine in prima pagina del pinguino è l'avatar che spesso uso nei forum in cui scrivo ed è il logo principale del mio sito web(www.marionline.it).

L'intero documento è stato scritto (o rielaborato) con [openoffice](#).

Versione documento: v0.

Changelog:

- aggiunta capitolo patologia generale
- aggiunte e integrazioni capitolo sindrome metabolica

Mario Santagiuliana

2 Endocrinochirurgia

3 Introduzione e tumefazioni del collo

L'endocrinochirurgia si occupa delle malattie del sistema neuroendocrino che richiedono un approccio terapeutico di tipo chirurgico. Queste possono essere malattie di funzione o malattie neoplastiche.

3.a Semeiotica della tumefazione

La semeiotica della tumefazione ricopre un ruolo centrale nell'endocrinochirurgia (in particolare modo per quanto riguarda le patologie tiroidee). Con il termine tumor si intende appunto la tumefazione, cioè un rigonfiamento. Ruolo centrale è dato da ispezione e palpazione.

- **Ispezione** vanno valutate 9 caratteristiche: *sede, dimensione, forma, superficie, mobilità passiva, margini, cute sovrastante, pulsatilità, riducibilità spontanea.*
- **Palpazione** in cui sono 10 le caratteristiche da valutare: *sede, forma, volume, margini, superficie, riducibilità, consistenza, termotatto, mobilità rispetto ai diversi piani, dolorabilità.*

4 Patologie tiroidee

4.a Introduzione

4.a.I Cenni storici

L'endocrinochirurgia come specialità a sé stante è di recente introduzione, e prima era facente parte della chirurgia generale (i primi sostituti tiroidei sono stati introdotti nel 1940), ma al 1870, ad opera di Coker, risale la prima tiroidectomia totale. Questo tipo di intervento portava con sé però un grave problema, l'*atiroidismo*: sebbene vi siano riserve di ormoni tiroidei nei muscoli e nel grasso, queste alla lunga si esauriscono e così si arriva alla *cachessia tireopriva*.

Si scoprì che *5g di tiroide residua possono essere sufficienti per mantenere l'eutiroidismo*. In ragione di ciò si sviluppò una chirurgia più conservativa, di riduzione della massa tumorale che lasciava i residui tiroidei a contatto con i nervi ricorrenti.

Nel 1950 si riuscì ad ottenere l'estratto di tiroide bovino e con questa evoluzione si riprese una chirurgia radicale.

4.a.II Anatomia e sue implicazioni

4.a.II.1 FORMA E POSIZIONE

La tiroide è un organo impari mediano, situato nella loggia tiroidea nella regione cervicale media, al davanti e lateralmente alla laringe ed ai primi anelli tracheali. Ha una forma a farfalla, data da due lobi uniti da un istmo, cui può aggiungersi il lobo piramidale (un sottile prolungamento che dall'istmo si allunga verso l'alto). La loggia cervicale media si continua nello stretto toracico superiore e questo rende conto di come una tiroidite suppurativa può arrivare a propagarsi e dare una mediastinite (complicanza di ascessi, rottura dell'esofago, neoplasie e fistole bronchiali).

4.A.II.2 RAPPORTI

La tiroide, avvolta dalla fascia viscerale pre-tracheale, si pone al di dietro e medialmente alla fascia cervicale media che avvolge i muscoli sottojoidei (dal più mediale al più laterale: sterno-joideo, sterno-tiroideo e omo-joideo). Postero-lateralmente ai lobi troviamo la guaina carotidea con arteria carotide, vena giugulare interna e nervo vago. Posteriormente all'istmo vi è la trachea, che assieme a nervi laringei ricorrenti (uno per lato) e all'esofago è anche mediale ai due lobi.

4.A.II.3 VASCOLARIZZAZIONE E DRENAGGIO LINFATICO

La tiroide vascolarizzata dalle arterie tiroidee superiori (rami della carotide esterna) e inferiori (rami della succlavia); può esserci un'ulteriore arteria tiroidea di solito derivante dall'arco aortico

La vena tiroidea superiore è tributaria della giugulare interna, la vena tiroidea inferiore della succlavia.

Il drenaggio linfatico è molto ricco: una prima zona di drenaggio è rappresentata dai linfonodi situati lungo la linea mediana al di sopra dell'istmo e dai linfonodi mediastinici superiori; una zona di drenaggio successiva è costituita dai linfonodi laterali del collo situati lungo le vene giugulari interne.

4.a.III Semeiotica

I muscoli nastriformi del collo (o pre-tiroidei) "nascondono la tiroide". Con la loro contrazione si può determinare se una tumefazione visibile è tiroidea (nel qual caso tende a ridursi/scompare) o meno.

Manovra del Pizzillo per determinare la posizione della tumefazione.

Invitando il paziente a deglutire la tumefazione segue la laringe, quindi si muove.

4.a.IV Cenni di epidemiologia delle patologie tiroidee e introduzione a queste

Le patologie tiroidee colpiscono circa il 3-5% della popolazione, in particolare, negli ultimi anni si assiste ad un incremento vertiginoso della patologia tumorale tiroidea, da collegarsi forse anche allo iodio radioattivo, i cui effetti si riscontrano dopo 30 anni.

L'aumento di queste patologie si ricollega all'aumento dell'incidenza di neoplasie e displasie, ma anche ad un *incremento dell'incidenza di tiroidite autoimmune* (non tanto quella di Hashimoto, tuttavia in aumento, quanto la cronica linfomatosa?).

Le tiroiditi sono da considerarsi lesioni precancerose. L'insorgenza del cancro spesso segue infatti lo schema: danno "cronico" → metaplasia → displasia → cancro. Queste patologie comportano infatti un rischio del 20-30% maggiore, pertanto risulta consigliato uno screening ecografico.

4.b Tiroiditi acute

- Batteriche
- Virali: sono molto frequenti e possono essere complicanze delle sindromi influenzali. Oltre al mal di gola caratteristico delle sindromi influenzali vi sono alcuni sintomi ricollegabili a ipertiroidismo, della durata di 7-15 gg, dovuto al fatto che la tiroidite induce iperemia e questa fa aumentare il rilascio di ormoni. Si accompagnano perciò:
 - insonnia, irritabilità, sudorazione e caldo.

Se l'ipertiroidismo permane può esserci stata una slatentizzazione della patologia.

4.c Tiroiditi subacute

Questo tipo di patologie, note anche come tiroiditi di De Cardin hanno una loro incidenza, ma spesso non vengono diagnosticate o sono confuse.

4.c.I Etiologia e patogenesi

L'etiologia è incerta, spesso sono conseguenti a infezioni virali anche diverse fra loro, che possono essere: influenza e parainflunza, morbillo, rosolia, varicella. Esse si manifestano 1 settimana o qualche mese dopo l'episodio virale.

Vi è una relazione con l'aumento degli Ab-antivirali. Questo tipo di tiroidite è detta anche granulomatosa, proprio perché si vengono a formare cellule giganti plurinucleate e tessuto di granulazione che si diffondono a macchia di leopardo.

4.c.II Sintomatologia ed evoluzione

I Sintomi sono sfumati e abbiamo odinofagia (dolore alla deglutizione e a tutti i movimenti della faringe e del laringe) con dolore spontaneo e dolorabilità alla palpazione. A questi si accompagnano sintomi di origine metabolica.

4.c.II.1 I FASE – LIEVE IPERTIROIDISMO

L'aumento di produzione di ormoni tiroidei porta ad insonnia, alterazioni dell'equilibrio psichico, ed il paziente diventa irascibile, inquieto, instabile ed aggressivo, caratterizzato da riposte abnormi agli stimoli psichici.

Altre segni e sintomi sono vampate di calore, unite a calo ponderale con però aumento del senso di appetito. Il paziente è iperdinamico (non riesce a stare fermo) ma è al contempo astenico.

Progressivamente diventa una malattia organica in cui estremamente pericolose sono la tachicardia e l'ipertensione arteriosa, che conducono alla cardiopatia tireotossica. Si può sviluppare così una tachiaritmia estremamente pericolosa, difatti spesso il paziente muore per fibrillazione ventricolare.

Dai dosaggi in questa fase F_{T_3} ed F_{T_4} risultano elevati mentre il TSH risulta vicino a 0.

4.c.II.2 II FASE – FASE DI EUTIROIDISMO

È una breve fase in cui progressivamente sfuma la fase I. Ben presto la situazione arriva però alla fase successiva.

4.c.II.3 III FASE – IPOTIROIDISMO

In questa fase il paziente diventa sonnolento e tende ad aumentare di peso. Vi è un modesto mixedema (come tale negativo al segno della fovea), in quanto i polipeptidi dei tessuti lassi si imbevono d'acqua. Esso inizialmente riguarda la zona periorbitaria. Progressivamente un tessuto granulomatoso sostituisce la ghiandola, ma nel giro di 6-8 mesi vi è la sua riparazione con guarigione e ripristino dell'eutiroidismo.

4.c.III Diagnosi

4.c.III.1 CLINICA

Ruolo centrale ha il dolore, con dolore persistente e dolorabilità alla palpazione. Oltre a questi vanno rilevati e accuratamente indagati segni e sintomi delle diverse fasi, oltre all'anamnesi (utile ma non dirimente) su precedenti episodi virali.

4.c.III.2 STRUMENTALE

L'ecografia è l'indagine di scelta. Si nota un'alterazione nel disegno della ghiandola con aree disomogenee fra loro.

4.c.III.3 LABORATORIO

Come già accennato, nella fase I F_{T_3} ed F_{T_4} risultano elevati mentre il TSH risulta vicino a 0. In fase III, viceversa F_{T_3} ed F_{T_4} saranno basse mentre il TSH sarà elevato.

4.c.IV **Terapia**

Si può abbreviare il decorso con i FANS. Soltanto in alcuni rari casi si ricorre ai cortisonici.

4.d **Tiroidite cronica**

4.d.I **Classificazione**

Le forme di tiroidite cronica sono suddivise in:

1. Tiroiditi su base autoimmune
 - a. post-partum
 - b. atrofica
 - c. di Hashimoto
2. Tiroidite Ligneata di Riedel

4.d.II **Tiroiditi su base autoimmune**

4.d.II.1 POST-PARTUM

Colpisce ben il 10% delle partorienti. È dovuta forse ad un'alterazione del circolo che può verificarsi dopo il parto con emissione in circolo di ormoni tiroidei per i quali si sviluppa reazione anticorpale collegata al rebound immunitario che segue la soppressione immunitaria della gravidanza. Segue restitutio ad integrum (che però non c'è nelle altre tiroiditi autoimmuni).

4.d.II.2 ATROFICA

Colpisce prevalentemente le donne (rapporto maschi:femmine = 1:10), costituisce il 10% delle tiroiditi croniche autoimmuni, e colpisce prevalentemente in giovane età (di solito nell'età della pubertà). L'eziologia non è certa, ma si riscontra la presenza di anticorpi anti-tireoglobulina e anti-perossidasi tiroidea. In molti dei pazienti sono state riscontrate alterazione del sistema HLA. La quantità di auto-Ab aumenta con il tempo, e si assiste ad una progressiva cicatrizzazione della ghiandola.

4.d.II.3 HASHIMOTO

È un tipo di tiroidite cronica ipertrofica, in cui vi è autoimmunità su base cellulo-mediata, per cui vi è importante presenza linfocitaria. Si può venire a formare una tumefazione di consistenza duro-ligneata e pertanto ingannevole in quanto va in DD con la neoplasia maligna della tiroide

4.d.II.4 SEGNI E SINTOMI DELLE TIROIDITI CRONICHE AUTOIMMUNI

Vi è un quadro di ipotiroidismo con astenia, sonnolenza, alterazioni del ciclo mestruale e ipotensione arteriosa, oltre ad intolleranza al freddo, aumento di peso, rallentamento dell'eloquio, della memoria e dell'ideazione, stipsi. Questi sintomi possono però essere molto sfumati.

Nella *tiroidite di Hashimoto*, oltre al quadro descritto spesso si rileva la presenza di gozzo, che è anche la motivazione che induce il paziente stesso a richiedere la tiroidectomia. La situazione di flogosi cronica fa inoltre aumentare le possibilità di trasformazione in senso neoplastico, con aumento di incidenza di tumore. Per tale motivo è si esegue un controllo ecografico annuale.

4.d.II.5 ITER DIAGNOSTICO

Nei quadri precedentemente descritti si procede con un dosaggio degli ormoni tiroidei e del TSH, dal quale risulteranno calati (o quasi normali nelle forme sub-cliniche) F_{T_3} ed F_{T_4} , mentre sarà aumentato TSH.

Si procede dunque con ecografia. Nella *tiroidite atrofica* la tiroide risulterà di grandezza stabile o diminuita, ma con una disomogeneità tissutale, caratteristica anche della *tiroidite di Hashimoto*.

Si esegue quindi agobiopsia ecoguidata, dalla quale risulta un abbondante infiltrato linfocitario.

4.d.II.6 TERAPIA

1. MEDICA: innanzitutto bisognerà procedere con la terapia sostitutiva. Va tenuto conto che le dosi di ormone tiroideo vanno progressivamente aumentate con il passare degli anni e invece sospese in corso di gravidanza (il feto produce più ormone tiroideo). Dopo 30-40 anni la terapia sostitutiva è piena.
2. CHIRURGICA: non è indicata se non per l'insorgere di *sindromi compressive* (con disfagia e disfonia), per trasformazione in senso neoplastico o per motivi estetici (gozzo della tiroidite di Hashimoto). In questi casi solitamente si esegue tiroidectomia totale, per evitare le frequenti recidive e le complicanze di un eventuale reintervento. In alternativa si può eseguire lobectomia, evitando di esplorare istmo e campo controlaterale.

4.d.III **Tiroidite di Riedel**

È detta anche tiroidite fibrosa ed è molto rara. L'eziologia è sconosciuta, caratterizzata da una marcata fibrosi della tiroide e delle strutture adiacenti. Sono presenti, i sintomi da compressione delle strutture cervicali (dispnea, disfonia, disfagia) mentre la funzione tiroidea è di solito normale. La biopsia, è di solito necessaria per la diagnosi.

La terapia è chirurgica e consiste nella resezione della massa, per alleviare i sintomi compressivi.

4.e **Forme displastiche di gozzo tiroideo**

Sono forme di gozzo che non hanno origine né infiammatoria né neoplastica.

4.e.I **Gozzo endemico**

Spesso la causa è ambientale ed è ricollegata a fattori locali come la carenza di Iodio, che determina quello che è definibile come "gozzo endemico" (un tempo comune in Carnia).

L'introduzione del sale iodato ha determinato la scomparsa di questa patologia nelle nostre zone. Questo andrebbe tuttavia usato con cautela in quanto un incremento della iodemia può dare luogo a sindromi da ipertiroidismo. È pertanto fondamentale chiedere all'anamnesi l'uso o meno di sale iodato.

La causa del gozzo da carenza può risiedere nell'abuso di certi cibi, come cavoli e verze, un tempo costituenti principali della dieta degli abitanti delle valli montane ed oggi tuttora comuni, a scapito di altri alimenti, nella dieta di alcuni anziani. Questi sono cibi anti-tiroidei, che fissano lo Iodio con Cianati, rendendone impossibile l'utilizzo da parte della tiroide.

4.e.II **Gozzi sporadici**

Sono dismetabolismi la cui causa non è ambientale. Una porzione della ghiandola si isola dal resto e sfugge al controllo ipofisario, dando il via ad un iperplasia che può essere di due generi:

- GOZZI "BASEDOWIFICATI"

Qualora l'iperplasia dia origine a cellule ghiandolari funzionanti. È un caso di ipertiroidismo in cui abbiamo iperattività secretoria dovuta alla perdita del feedback con l'ipofisi.

- GOZZI NODULARI (MONONODULARI O MULTINODULARI)

Si tratta di un gozzo non funzionante a carattere di benignità, che non produce ormone. L'incidenza aumenta con l'aumentare dell'età. La patologia si presenta in soggetti eutiroidei ed è una tumefazione solitamente asintomatica, di consistenza parenchimatosa, non dolente e non dolorabile, quindi una *lesione* di carattere più che altro estetica. Se trascurata può aumentare di dimensione creando disturbi da compressione sulla trachea, dando fischi e fino a dispnea, sull'esofago dando disfagia e su nervi laringei dando disfonia.

4.e.III Iter diagnostico

La diagnosi è per esclusione.

4.e.III.1 DOSAGGI DI LABORATORIO

Si eseguono dosaggi di laboratorio di F_{T3} , F_{T4} e TSH per stabilire lo stato funzionale tiroideo ed ipofisario. Per escludere l'autoimmunità si esegue la ricerca di Ab-antitireoglobulina e anti-perossidasi tiroidee. Si dosa inoltre la Tireoglobulina, che è un marker tumorale, la Calcitonina (per escludere il carcinoma midollare) e la Calcemia perché spesso possono esserci patologie paratiroidi.

4.e.III.2 INDAGINI STRUMENTALI

Primaria è l'*ecografia*, che è l'esame di screening e di routine per le tumefazioni.

La *scintigrafia* non è più un esame consueto e si esegue solo per patologie particolari con sindromi di Basedow nelle quali serve per DD con l'adenoma tossico. L'irradiazione conseguente all'esame è minima. La *scintigrafia con I_{131}* è invece utilizzata nel follow-up del cancro della tiroide per la ricerca di eventuali metastasi; si tratta di una procedura invasiva che richiede isolamento del paziente per 24-72 h. Il mezzo di contrasto può avere anche un ruolo terapeutico quando si ricorre alla *terapia radiometabolica con I_{131}* .

All'ecografia si fa seguire nell'iter diagnostico *agobiopsia eco-guidata*, eseguita con ago sottile di Ciba, che permette esame esclusivamente di carattere citologico ma fa calare il rischio di disseminazione tumorale.

Si può eseguire anche un esame *eco-doppler*: la presenza intorno alla tumefazione di un orletto ipervascolarizzato è un indice diagnostico in quanto la neo-angiogenesi è spiccata nelle neoplasie follicolari, nelle quali l'endotelio è "sostituito" da cellule tumorali.

4.e.IV Terapia/follow-up

Il gozzo può favorire l'insorgenza di tumore, quindi, una volta diagnosticato, si rende necessaria la sorveglianza ecografica.

Spesso è il paziente stesso a chiedere l'intervento per motivi estetici, per cui il chirurgo valuta assieme all'endocrinologo l'opportunità di procedere con tale intervento. In particolare si tenta di evitarlo in donne in età fertile che non abbiano ancora avuto figli. La tiroidectomia totale si rende invece necessaria in caso di sindromi da compressione.

4.e.V Gozzo immerso

A volte lo struma tiroideo, a causa del suo stesso peso può trascinarsi nel mediastino, al di sotto del manubrio sternale. Inizialmente si viene a creare un *gozzo migrante*, che inizia a spostarsi seguendo attratto dalla negatività pleurica. A volte cresce prima, ma spesso arriva al mediastino dove inizialmente forma il *gozzo immergente*, che si sposta tra mediastino e regione cervicale media per poi restare definitivamente nel mediastino e diventare gozzo immerso.

La diagnosi è problematica e particolarmente grave è l'impegno mediastinico. Il più delle volte viene occupato solo il *mediastino anteriore*, ma, anche se più raramente, il gozzo può inserirsi fra i grossi vasi (vv Anonime dx e sx che si uniscono nella cava superiore e a anonima a dx e carotide comune e succlavia a sn) nel *mediastino medio* o può anche andare a occupare il *mediastino postero-superiore*, dietro a questi vasi.

4.E.V.1 DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Il gozzo immerso va posto in DD con il gozzo ectopico. La differenza fondamentale sta nel fatto che il primo è ancorato ed irrorato dai vasi del collo mentre il secondo è invece irrorato da arterie che traggono origine dall'aorta. Per tale motivo lo strumento diagnostico d'elezione è l'*angiotac*, che permette di studiare le afferenze arteriose, il drenaggio venoso ed alcune caratteristiche del tessuto stesso, ed è l'esame per tutte le tumefazioni mediastiniche.

4.E.V.2 TERAPIA

Il gozzo tiroideo va rimosso dal mediastino perché può interessare gli elementi che lo occupano, in particolare i grossi vasi, ed a volte può arrivare fino al pericardio. La situazione viene studiata attraverso TC con MC e l'intervento è inizialmente per via cervicale, e si procede dapprima a legare i vasi della capsula per poi iniziare con una lenta estrazione, durante la quale si cerca di separare il gozzo dalle altre strutture. Se questo non è possibile attraverso la sola *via cervicale*, si procede con *sternotomia mediana* se è interessato il mediastino anteriore, con *toracotomia laterale* se si vuole accedere al mediastino medio o posteriore.

4.f Cisti tiroidee

Si tratta di lesioni benigne da accumulo per mancato trasporto della colloide all'interno delle cellule. Il follicolo di conseguenza si ingrandisce e le cellule follicolari diventano piatte.

4.f.I Sintomatologia

I sintomi sono spesso dati dalla massa occupante spazio. A questi possono accompagnarsi *episodi acuti*, quando (per esempio per fatti emotivi), vi è un aumento improvviso della P_{art} che determina un'emorragia intracistica. Il paziente perciò spesso arriva alla visita riferendo un aumento improvviso del volume di una tumefazione del collo nel giro di alcuni minuti, crescita ad un certo punto arrestatasi. Si tratta della crescita detta a "two step" caratteristica delle cisti tiroidee: la crescita improvvisa è data dall'emorragia intracistica, che dopo un po' si blocca, e riprende la crescita lenta della cisti, ingannevole e lenta (anni). Questo dato anamnestico è alla base della DD con i tumori maligni (che nelle forme differenziate si parla di crescita in settimane/mesi; nelle forme indifferenziate in giorni).

Il disturbo (escluse le sindromi da compressione) è estetico e non funzionale. Tuttavia qualora la patologia cronicizzi, aumentano le possibilità di trasformazione neoplastica.

4.f.II Iter diagnostico

È simile ai precedenti. Vi è eutiroidismo, pertanto i dosaggi non sono particolarmente alterati, mentre utile è l'ECO e la FNAC.

4.f.III Terapia

L'aspirazione con ago sottile può costituire anche terapia. La cisti può tuttavia riformarsi, ma le recidive sono rare se le pareti del follicolo (in particolare se all'interno vi è sangue) sono fatte collabire.

4.g Tumori benigni della tiroide: adenomi

4.g.I Descrizione

La maggior parte dei tumori benigni della tiroide è di origine epiteliale (adenomi) e quasi sempre di tipo follicolare. Gli adenomi follicolari possono essere solitari, oppure presentarsi numerosi nel contesto di un gozzo plurinodulare; sono neoformazioni capsulate, di forma ovoidale e di dimensioni variabili.

La consistenza della tumefazione è variabile in relazione ad alcune modificazioni spesso presenti nel contesto dell'adenoma (emorragia, infarto, formazioni cistiche, fibrosi e calcificazioni). Spesso il paziente ricorre al medico per l'improvviso aumento di dimensioni di un nodulo precedentemente non visibile o palpabile; tale aumento di dimensioni è dovuto ad emorragia o infarto nel contesto dell'adenoma.

L'aspetto microscopico dell'adenoma follicolare è caratterizzato dalla presenza di numerosi piccoli follicoli tiroidei che contengono una modesta quantità di colloide, ma che talora possono essere anche vuoti. Nella parte centrale della neoformazione si possono osservare zone di fibrosi e focolai emorragici vecchi o recenti.

Gli adenomi possono essere:

- non funzionanti, detti *freddi*, nel qual caso vi è un quadro, almeno inizialmente, di eutiroidismo
- funzionanti, detti *caldi*, in cui vi è iperproduzione di ormoni tiroidei, con ipertiroidismo e tireotossicosi

L'adenoma caldo è detto anche adenoma tossico ed è caratterizzato da disturbi vascolari come tachicardia, palpitazioni, crisi d'iperemia cutanea e di sudorazione. Estremamente pericolosa è l'aritmia che viene indotta, in quanto si può avere fibrillazione atriale con spesso comparsa anche di fibrillazione ventricolare. Si possono avere anche crisi ipertensive che possono causare emorragia cerebrale.

4.g.II Iter diagnostico

È simile ai precedenti. Quindi vanno eseguiti dosaggi F_{T_3} , F_{T_4} e TSH, il dosaggio della Calcitonina e degli Ab autoimmuni. In seguito si esegue ECO e poi agobiopsia ECO-guidata. In alcuni casi si esegue anche TC-PET.

4.g.III Terapia

La lobectomia è la terapia più efficace per i noduli caldi solitari della tiroide; è un intervento a bassa morbilità e consente, dopo accurata indagine istologica, di escludere il rischio, pur raro, di carcinoma. Se l'adenoma è associato a segni clinici d'ipertiroidismo, è opportuno preparare il paziente all'intervento con farmaci antitiroidei.

Il rischio di evoluzione carcinomatosa è più alto nei noduli solitari freddi, perciò si procede con l'esplorazione del lobo interessato (se è uno solo), e a questa si associa indagine istologica estemporanea al congelatore. Se l'adenoma risulta benigno si procede con emitiroidectomia, se invece è identificata una lesione carcinomatosa, allora bisognerà procedere con tiroidectomia totale.

4.h Tumori maligni (Carcinomi) tiroidei

4.h.I Classificazione

I carcinomi tiroidei sono divisi in:

- INDIFFERENZIATI: rappresentano circa il 10%, sono una delle forme più aggressive.
- DIFFERENZIATI: la loro incidenza è in continuo aumento, ma la mortalità sta diminuendo,

sono suddivisi in tre tipi.

- Ca. Papillifero: è quello con maggiore incidenza (60-65% dei Ca Tiroidei) ma con minore aggressività.
- Ca. Follicolare: il secondo per incidenza (30-35% assieme al midollare)
- *Ca. Midollare*: è il carcinoma delle cellule parafollicolari, ha aggressività intermedia tra i due precedenti e l'indifferenziato. Suo marker è la calcitoninemia (quando >60µg/dl). L'origine è spesso genetica e questo carcinoma appartiene alle MEN (multi-endocrin neoplasia).

4.h.II Carcinoma indifferenziato

4.h.II.1 DESCRIZIONE

È abbastanza raro e colpisce in età avanzata (circa 80 anni). Spesso si sviluppa su un preesistente gozzo nodulare di vecchia data. Si presenta come una massa dura, adesa ai piani superficiali e profondi. Tende rapidamente sia a infiltrare per contiguità (vasi e nervi, tessuti molli, trachea, esofago) che a dare metastasi a distanza, in particolare ai polmoni. Può determinare ostruzioni tracheali e le metastasi precoci al polmone hanno sono di consistenza "cerebroide" (gelatinose e friabili) e all'RX possono apparire come delle masse di muco.

4.h.II.2 ITER DIAGNOSTICO

L'iter è quello dei noduli tiroidei, in quanto è da questi che spesso il carcinoma indifferenziato trae origine. Spesso sono precoci i sintomi da compressione (in questo caso dall'anamnesi si può scoprire la presenza da tempo di un nodulo fino al momento trascurato), ma a volte il primo segno può essere già una metastasi.

4.h.II.3 TERAPIA

Nella maggior parte dei casi si tratta di tumori non operabili e la terapia chirurgica ha solo un ruolo palliativo per ridurre i sintomi da compressione.

4.h.III Carcinoma differenziato

4.h.III.1 ADENOCARCINOMA PAPILLIFERO

H.III.1.1 DESCRIZIONE

È il tumore maligno più frequente. Colpisce prevalentemente giovani adulti tra i 30 e i 40 anni di età. Il tumore ha una pseudocapsula, ha la tendenza a rimanere localizzato nella ghiandola tiroidea, dove cresce lenta, e, quando metastatizza, si diffonde localmente alle stazioni linfoghiandolari del mediastino superiore ed a quelle cervicali.

Può presentarsi come nodulo solitario, oppure, più frequentemente nei bambini, essere di tipo multicentrico. Il nodulo è piccolo, dalla superficie irregolare, di consistenza solida o cistica. La superficie di è ruvida per la frequente presenza di numerosi piccoli depositi di calcio.

Nel 40% dei casi, sono presenti delle formazioni rotondeggianti calcifiche dette "corpi psammomatosi", visibili all'esame radiologico. La loro presenza è quasi patognomonica per carcinoma e starebbe anche ad indicare che il tumore è di vecchia data.

H.III.1.2 ASPETTO MICROSCOPICO

Al microscopio si osservano strati singoli o multipli di elementi cellulari di tipo cuboidale o colonnare, con nuclei chiari particolarmente voluminosi, spesso con modeste atipie e scarse mitosi.

H.III.1.3 METASTASI

Metastatizza prevalentemente per via linfatica (ai linfonodi loco-regionali) e i linfonodi metastatici sono spesso di dimensioni molto superiori rispetto al tumore primitivo, che talora può non essere rilevato alla palpazione. La prognosi è più grave se viene superata la capsula tiroidea: in tal caso il tumore può diffondersi per contiguità (esofago, trachea,

nervo laringeo ricorrente).

H.III.1.4 EVOLUZIONE

L'adenocarcinoma papillifero è un tumore che cresce assai lentamente, è certamente uno dei carcinomi a prognosi più favorevole (sopravvivenza a 5 anni superiore al 90% ed a 10 anni di circa l'80%); ciò nonostante non può essere trascurata la potenzialità di questo tumore di trasformarsi nel tempo in una forma neoplastica a malignità più elevata. Questo può avvenire dopo lunghe latenze, anche 20-30 anni, e le cellule tumorali divengono anaplastiche, aumentano la loro invasività sia locale sia a distanza e la prognosi diventa simile a quella del ca. indifferenziato.

H.III.1.5 DIAGNOSI E TERAPIA

L'iter diagnostico è quello dei noduli tiroidei: nei dosaggi importante è la tireoglobulina, molto sensibile (anche se non estremamente specifica), cui si fa seguire ECO ed eventualmente biopsia. L'adenocarcinoma non causa sindromi endocrine ma per lo più sindromi da occupazione di spazio.

Per l'adenocarcinoma papillifero si può eseguire lobectomia totale o tiroidectomia totale, ma quest'ultima rappresenta il gold-standard, cui spesso si associa linfoadenectomia centrale (linfonodi tra le 2 carotidi).

Occasionalmente, quando i linfonodi della catena latero-cervicale sono macroscopicamente coinvolti o presentano la caratteristica colorazione (blu nera) del linfonodo metastatico, si procede anche allo svuotamento delle stazioni linfatiche.

H.III.1.6 FOLLOW-UP

Oltre alla sorveglianza dei livelli di tireoglobulina, nel follow-up si esegue scintigrafia total body con I¹³¹, anche se questa è più importante nel carcinoma follicolare. La prima viene eseguita a circa 30 gg dall'intervento senza eseguire nel frattempo terapia sostitutiva. Lo I viene captato dalle cellule metastatiche dando dei radioaccumuli. Se si riscontrano queste aree di captazione, la somministrazione del metabolita radioattivo viene aumentata a dosi terapeutiche (il paziente deve essere isolato per 3 giorni e anche urine e feci, estremamente radioattive, devono essere trattate).

Si ritiene che gli elevati livelli di TSH dovuti all'ipotiroidismo conseguente l'intervento possano stimolare la crescita di eventuali focolai metastatici, pertanto, quando viene intrapresa la terapia sostitutiva, si consigliano dosi alte atte a sopprimere la secrezione dell'ormone tireotropo.

4.H.III.2 CARCINOMA FOLLICOLARE

H.III.2.1 DESCRIZIONE

Più frequente nelle donne che negli uomini (rapporto 3:1), colpisce solitamente tra 30 e 50 anni. Ha crescita lenta e prognosi relativamente favorevole, pur essendo più aggressivo del papillifero. È caratterizzato dalla crescita delle cellule follicolari senza la struttura a papille del precedente.

I carcinomi follicolari possono presentarsi ben capsulati, oppure essere di tipo invasivo, sconfinando anche nelle strutture adiacenti la ghiandola. Quando il tumore è circoscritto e capsulato, esso ha caratteristiche macroscopiche simili a quelle di un nodulo adenomatoso ed al suo interno possono pure verificarsi processi degenerativi, quali quelli descritti per gli adenomi: emorragie, infarti, formazioni cistiche, fibrosi e calcificazioni.

H.III.2.2 ISTOLOGIA

L'esame istologico è risolutivo nella DD con l'adenoma della tiroide, ma anche le caratteristiche strutturali sono spesso simili. La diagnosi di carcinoma è basata sull'invasione della capsula, del parenchima ghiandolare adiacente, della microcircolazione linfatica ed ematica. In particolare il tumore si accresce attraverso una specie di neo-angiogenesi: si formano dei pseudo-capillari tappezzati di cellule neoplastiche (questo rende conto della facile metastatizzazione ematica).

Molti dei carcinomi follicolari sono ben differenziati e talvolta nella loro componente

centrale può esservi tessuto tiroideo apparentemente normale, è importante indagare i segni di invasività nella periferia della lesione.

H.III.2.3 METASTASI

Il carcinoma follicolare, a differenza del papillifero, metastatizza con relativa facilità per via ematica colpendo i polmoni e le ossa, in cui provoca lesioni osteolitiche (prevalentemente in zona scapolo-omerale, cranio e sterno). Come il tumore, anche le metastasi mantengono capacità di captare lo Iodio, per cui per questa patologia, più ancora che per il papillifero, è utile la scintigrafia con I¹³¹ sia in diagnosi che in follow-up.

H.III.2.4 DIAGNOSI E TERAPIA

L'iter è il consueto: l'indagine clinica è rivolta alla ricerca di una tumefazione palpabile e di eventuali linfadenopatie metastatiche nelle stazioni cervicali. Il tumore ha quasi sempre localizzazione unica. In fasi più avanzate di neoplasia, possono comparire sindromi da compressione.

Vi è aumento della tireoglobulina, che non è però dirimente, in quanto possibile anche in altre patologie, utile è un suo monitoraggio nel follow-up.

L'iter diagnostico, vede oltre all'ecografia e alla FNAC la possibilità di scintigrafia con I marcato.

Spesso il grado risultante dalla citologia è C3 (intermedio fra adenoma e neoplasia maligna) pertanto si hanno due possibili strategie chirurgiche. La prima è tiroidectomia totale. Nel secondo caso si procede con lobectomia, che può essere eseguita con intervento videoassistito, con istologia definitiva. Se quest'ultima conferma la natura carcinomatosa, si interviene nuovamente con tiroidectomia totale.

Se l'istologia indica che si tratta di un carcinoma, la maggiore aggressività consiglia l'esecuzione di una tiroidectomia totale. Se non si procede ad una tiroidectomia totale, non sarà possibile l'esecuzione di una scintigrafia corporea totale con iodio radioattivo per l'identificazione e il successivo trattamento di eventuali metastasi scheletriche: il tessuto tiroideo residuo capterà infatti lo iodio radioattivo.

H.III.2.5 FOLLOW-UP

Nel follow-up è fondamentale la scintigrafia total-body con I¹³¹, a qualche settimana dall'intervento e in assenza di terapia sostitutiva, per la ricerca di metastasi o di un'incompleta exeresi. Si raccomanda, iniziata la terapia sostitutiva, dosi atte a sopprimere la secrezione di TSH.

Aumenti della tireoglobulina, dopo periodi di stabilità possono indicare la presenza di metastasi.

4.H.III.3 CARCINOMA MIDOLLARE

H.III.3.1 DESCRIZIONE

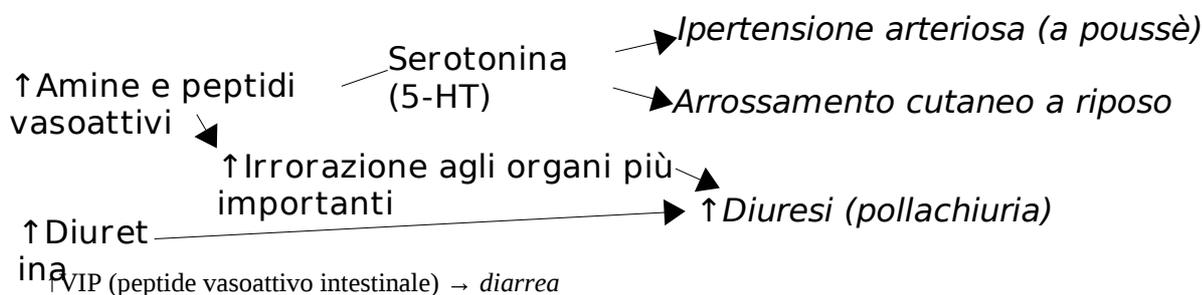
Il carcinoma midollare trae origine dalle cellule C, le cellule parafollicolari della tiroide, appartenenti al sistema APUD, che secernono *calcitonina*, ma sono in grado anche di secernere diversi polipeptidi ed amine endocrine. Pertanto esso determina una sindrome di tipo endocrino, diversa dalle sindromi degli altri ca Tiroidei e piuttosto simile alle sindromi paraneoplastiche dei tumori carcinodi.

Il carcinoma midollare può presentarsi come unica entità nosologica, oppure, in circa la metà dei pazienti, essere associato ad altri tumori endocrini ed assumere caratteristiche di familiarità, rientrando nelle MEN (multiple endocrine neoplasia: carcinoma midollare + feocromocitoma bilaterale + adenoma paratiroideo).

Questo tumore metastatizza precocemente ai linfonodi latero-cervicali, e spesso è questa la prima tumefazione a comparire.

H.III.3.2 SINTOMATOLOGIA

Come già detto, viene a determinarsi una sindrome endocrina. Vi è una grande varietà di ormoni, alcuni in particolare giustificano il quadro che può presentarsi, sebbene alcuni sintomi possano manifestarsi più frequentemente o più raramente.



L'ipertensione si definisce a *poussè* poiché è instabile (a differenza di quel che succede nell'ipertensione essenziale). L'aumento di pressione può essere anche evocato attraverso una palpazione prolungata della tumefazione data dal ca. midollare: in questo modo si "spreme" la ghiandola e si può addirittura raggiungere la crisi ipertensiva.

Questa sindrome endocrina è caratteristica anche dei tumori carcinoidi. I peptidi secreti vengono processati del fegato, pertanto se il tumore carcinoidale ha sede di insorgenza intra-splancica, i peptidi da esso prodotti sono subito metabolizzati. Avendo localizzazione extrasplancica, il carcinoma midollare determina sindrome endocrina già ab-initio.

H.III.3.3 DIAGNOSI

Mentre gli altri due carcinomi differenziati hanno una sopravvivenza quasi del 100% se diagnosticati e curati in tempo, il midollare ha un'aggressività intermedia tra questi e il ca. indifferenziato, in particolare per la rapida metastatizzazione linfonodale ed estremamente grave è la precoce sindrome endocrina.

Questa precocità è tuttavia utile nella diagnosi: se sono presenti si richiederà un dosaggio della calcitonina ed una ecografia. Aumentati livelli di calcitonina richiedono anche una studio genetico e genomico dei parenti, in quanto vi è spesso una componente familiare.

H.III.3.4 TERAPIA

Data la natura del tumore, la terapia è molto aggressiva (negli altri due ca. differenziati si esegue resezione e linfadenectomia della componente cervicale media): si esegue *tiroidectomia* associata a *grande svuotamento latero-cervicale*: per via sotto-avventiziale vengono denudati dal loro rivestimento vene, arterie e nervi, e si svuota poi le regioni laterali del collo sino al muscolo trapezio, intervento che richiede anche la sezione del muscolo sternocleidomastoideo.

H.III.3.5 FOLLOW-UP

Il follow-up si esegue con dosaggio della calcitonina (ed ormoni tiroidei e tireoglobulina, più importanti però per le altre neoplasie maligne), da eseguirsi a 6 mesi, ad un anno e poi per 5 anni una volta l'anno. Quando questi risultino negativi, il paziente è dichiarato *libero da neoplasia*, non guarito, in quanto sono possibili recidive anche a distanza di anni (10 o più).

5 Patologie d'interesse chirurgico delle Paratiroidi

5.a Introduzione: anatomia e funzioni

5.a.1 Anatomia

Le ghiandole paratiroidi sono piccoli organi pari, solitamente in numero di quattro (ma possono esserci elementi sovrannumerari), due superiori e due inferiori, situate nel parenchima tiroideo, le due superiori postero-lateralmente al polo superiore di ciascun lobo

della tiroide, le due inferiori postero-lateralmente al polo inferiore. Ciascuna ghiandola è di forma ovoidale o ellittica, è avvolta da una capsula fibrosa propria ed ha dimensioni di circa 2 x 3 x 7 mm.

L'irrorazione è prevalentemente derivante dall'arteria tiroidea inferiore.

5.a.II Funzioni

Le ghiandole paratiroidi secernono il paratormone (PTH), ormone ipercalcemizzante. Il feedback negativo sulla secrezione dipende dalla concentrazione ematica di Ca^{2+} (innalzamento Ca^{2+} → ↓ secrezione PTH e viceversa).

L'azione ipercalcemizzante del PTH avviene con i seguenti meccanismi:

- Stimolo degli osteoclasti;
- Azioni a livello renale
 - Stimolo riassorbimento renale di Ca^{2+} e eliminazione fosfati.
 - Stimola l'attivazione della vitamina liposolubile D (sintetizzata nella cute e contenuta in carote, pesce, latte e latticini) attraverso la sua trasformazione finale a 1,25-di-OH-colecalciferolo, il quale a sua volta favorisce il riassorbimento di Ca^{2+} livello renale, l'assorbimento intestinale di fosforo e Ca^{2+} ed i processi di mineralizzazione dell'osso.

Il calcio, oltre al ruolo nell'ossificazione, ricopre innumerevoli ruoli nelle attività di tutte le cellule, partecipando a numerosissime funzioni ed attività cellulari diverse tra loro. Esso è assorbito a livello intestinale, mentre la sua escrezione avviene a livello renale, per secrezione e controllo del riassorbimento (a livello del tubulo distale in equilibrio con i fosfati), ed avviene anche attraverso la secrezione biliare del fegato.

5.b Alterazioni delle paratiroidi

5.b.I Classificazione

- **Ipoparatiroidismo:** è estremamente raro, in quanto è facilmente compensato e può avere eziologia iatrogena, idiopatica, autoimmune o congenita
- **Iperparatiroidismo:** è più frequente ed è la condizione di iperincrezione di PTH che può essere classificata come segue.
 - PRIMARIO
 - Adenoma delle paratiroidi
 - Iperplasia delle paratiroidi
 - Carcinoma delle paratiroidi
 - SECONDARIO: è la risposta al calo di Ca^{2+} delle condizioni sotto elencate, all'inizio è un normale meccanismo di adattamento poi può diventare patologico e dare iperparatiroidismo terziario.
 - Insufficienza renale cronica
 - Malassorbimento intestinale
 - Ipovitaminosi D
 - TERZIARIO: iperplasia conseguente alle situazioni di iperparatiroidismo secondario.
 - SINDROMI PARANEOPLASTICHE: si può avere produzione ectopica di PTH da parte di alcuni tumori indifferenziati, in particolare il tumore del polmone a piccole cellule, il bronchiolo-alveolare di Wilms, e i tumori germinali. In questo caso le paratiroidi risulteranno rimpicciolite ed atrofiche.

5.b.II Iperparatiroidismo

5.b.II.1 Epidemiologia

Si tratta di una patologia in aumento in Italia (50 000 casi / anno), tuttavia anche la diagnosi è in continuo aumento, ed è spesso casuale e precoce, in quanto nei dosaggi ematici di screening si rileva: emocromo, azotemia, creatinina, e gli elettroliti Na^+ , K^+ e Ca^{2+} . L'ipercalcemia ($>10,2\text{mg/L}$) è rilevata anche in fase asintomatiche ed il 95% dei casi di *ipercalcemia persistente* sono dovuti a iperparatiroidismo.

Adenomi ed iperplasie possono essere parte di MES (multi endocrine syndrome). Frequente è infatti l'origine, o la predisposizione genetica.

5.b.II.2 Anatomia patologica

L'iperplasia della ghiandola paratiroide si presenta come una tumefazione ben capsulata, di colore tra il giallo e il camoscio, omogenea alla vista, di consistenza parenchimatosa e forma ovalare.

5.b.II.3 Iter diagnostico dei dosaggi (su ipercalcemia persistente)

Rilevata questa ipercalcemia, si procede con una *raccolta delle urine nelle 24h*, dalla quale si ottiene calciuria e fosfaturia (misurate su 24h): se entrambe risultano maggiori dei valori normali, si procede con il *dosaggio di PTH attraverso metodo RIA* (radio immune assay).

5.b.II.4 Sintomatologia

B.II.4.1 *QUADRI SINTOMATICI COMUNI*

I diversi quadri che possono presentarsi sono per lo più ricollegabili all'ipercalcemia. Possono essere colpiti i muscoli scheletrici, con alterata cinesi, contratture e fascicolazioni. Solitamente l'*aritmia cardiaca* è il primo sintomo a comparire. [Es: pz giovane con aritmia: ECG può risultare negativo perché l'aritmia può essere sporadica, per cui si esegue Olter (tracciato elettrocardiografico delle 24h) e dosaggi ematici; se da questi risulta iper Ca^{2+} si intraprende l'iter dei dosaggi].

Sono inoltre colpiti anche i sistemi secretori, prima fra tutti quello gastrico, con manifestazioni di *epigastralgia* (con dolore urente) e *sindrome dispeptica* (specialmente sintomatica nel post pranzo). A quest'ultima contribuisce anche il fatto che viene alterata anche la regolazione della secrezione pancreaticata data da Ca^{2+} . In questi casi bisogna pertanto indagare per poter escludere l'iperparatiroidismo.

Talora l'ipercalcemia e l'ipercalciuria possono determinare *calcolosi e coliche renali*. L'aumentata concentrazione calcica incrementa anche l'escrezione biliare che può portare a *calcolosi biliare*, che può complicarsi, ed anche esordire direttamente, come *pancreatite acuta necrotico emorragica*.

B.II.4.2 *ALTRI SINTOMI SFUMATI*

Sul SNC si possono determinare alterazioni derivanti da un alterata conduzione, ricollegabili a intossicazione calcica. Può esservi così rallentamento dei riflessi, apatia, cambio dell'umore e dell'indole, e alterazioni nel carattere.

5.b.II.5 DIAGNOSI DELLE VARIE FORME

Come già detto, una volta fatta attraverso gli step dei dosaggi la diagnosi di iperparatiroidismo dovremo capire se esso è primitivo (Adenoma, iperplasia o carcinoma) o secondario, nel qual caso bisognerà intervenire sulla causa a monte per evitare si arrivi a iperparatiroidismo terziario.

Si andrà pertanto a richiedere *ecografia del collo*, nella quale si valuterà aspetto e volume della tiroide e se le paratiroidi sono visibili. Queste, infatti, avendo un diametro di circa 2mm sono in condizioni normali solitamente invisibili all'ecografia. Pertanto, se sono rilevate si procede ad *biopsia con agoaspirato* per esame citologico.

Se l'ecografia è invece negativa, si esegue indagine attraverso *scintigrafia per sottrazione*: si somministra cioè un doppio tracciante, aspettando che il flusso "lavi" la tiroide, nella quale il tracciante solitamente usato, il Tecnezio, è captato, ma rilasciato molto più lentamente che dalle paratiroidi. In seguito si eseguirà la sottrazione d'immagine. Anche se di rado, un adenocarcinoma potrebbe tuttavia non captare.

La negatività dei precedenti esami pone l'ipotesi di sindrome paraneoplastica, e si dovrà procedere perciò attraverso una diagnosi per esclusione, tenendo conto dell'epidemiologia delle diverse neoplasie che possono causarla. Dapprima si indaga l'ipotesi di carcinoma polmonare con *RX torace*, scartata la quale si esegue *ecografia renale*, ed infine l'ultima ipotesi, per esclusione è un tumore germinale testicolare.

5.B.II.6 TERAPIA

La terapia per le forme primarie (e terziarie) è chirurgica ed è l'iperparatiroidectomia. È un intervento videoassistito nel quale viene introdotta una telecamera, tuttavia non è semplice in quanto vi è un'elevata variabilità anatomica sia per numero che per posizione delle ghiandole paratiroidi, che a volte possono essere anche in sede mediastinica. In questi rari casi si rende necessaria anche la sternotomia.

Prima dell'intervento di ablazione di dose Ca^{2+} e il "PTH rapido" (valore fisiologico 10-60, in questi casi raggiunge anche 600). Si riesegue il dosaggio a 5 e 10 minuti dall'asportazione della ghiandola sospetta: il calo del PTH è ritenuto significativo se è >75% del valore iniziale. All'intervento si accompagna solitamente istologia estemporanea per la diagnosi.

6 Patologie del Pancreas endocrino

6.a Anatomia e funzioni

6.a.1 Anatomia

6.A.I.1 POSIZIONE E RAPPORTI.

Il pancreas è una voluminosa ghiandola, con funzione sia endocrina che esocrina annessa al duodeno e situata nello spazio retroperitoneale al confine fra spazio sopra e sottomesocolico. Il suo asse maggiore è quasi trasversale e va dall'ansa duodenale, nella cui concavità è accolta la testa del pancreas, verso sinistra e lievemente verso l'alto. Alla testa fa seguito un corpo ed una coda.

Come detto, la testa è in diretto contatto con il duodeno ed inoltre con rami arteriosi (fra cui alcuni da cui la sua irrorazione) derivanti dall'arteria gastroduodenale (ramo dell'epatica comune) e al confine con il corpo è in rapporto con arteria e vena mesenteriche superiori. Nella faccia posteriore vi è l'impronta del coledoco.

Il corpo, anteriormente rivestito dal peritoneo parietale, posteriormente accoglie in un solco arteria e vena lienali, e trae contatto con aorta, vena renale sx, surrene e polo superiore del rene sx.

La coda, nel suo apice, entra in rapporto con l'ilo della milza.

6.A.I.2 VASI

A.I.2.1 IRRORAZIONE ARTERIOSA

Dall'arteria epatica comune (ramo del tripode celiaco), oltre all'epatica propria, si stacca la gastro duodenale, dalla quale derivano pancreatico-duodenale postero-superiore e antero-superiore (oltre alla gastroepiploica dx). Queste si vanno ad anastomizzare con i rami posteriore e anteriore dell'arteria pancreatico-duodenale inferiore, ramo della mesenterica superiore, da cui si stacca anche un ramo per il margine inferiore del corpo.

Dall'arteria lienale (altro ramo del tripode) si staccano diversi rami arteriosi, che penetrano nella ghiandola. Il rapporto con arteria e vena lienale rende ragione di come nelle pancreatite acuta si possano avere spesso infarti splenici ischemici e venosi.

A.I.2.2 DRENAGGIO VENOSO

Tutte le vene sono tributarie della porta, alcune attraverso la vena lienale, altre attraverso le mesenteriche (superiore e inferiore, la quale si getta nella lienale) ed altre direttamente.

6.A.I.3 DRENAGGIO LINFATICO

Estremamente importante. Solitamente per la linfadenectomia loco-regionale si asportano i linfonodi di I e di II livello

A.I.3.1 STAZIONI DI I LIVELLO

- **Linfonodi peripancreatici:** sono situati *lungo l'arteria splenica, lungo l'arteria gastrica di sinistra, lungo l'arteria gastroduodenale* e i suoi rami pancreatico duodenali supero-anteriore e posteriore. Altri linfonodi di primo livello si trovano *all'origine dell'arteria mesenterica superiore* (che trae origine dall'aorta dietro il corpo uncinato e il collo chirurgico del pancreas).
- **Linfonodi retropancreatici:** si appoggiano a vena cava, vena porta ed aorta, al di dietro della testa del pancreas.

A.I.3.2 STAZIONI DI II LIVELLO

Per la coda sono i linfonodi *ilo-splenici* (dove vi è la divisione dei rami splenici). Per le altre porzioni sono interessati i linfonodi *celiaci* (sul tripode), gli *inter-aorto-cavali* (al di sotto del diframma) e i linfonodi *del peduncolo epatico* (ove stanno assieme al coledoco, alla vena

porta e all'arteria epatica propria e rappresentano la I stazione per la colecisti, la II per il pancreas, la III per lo stomaco).

6.a.II Funzioni

Il pancreas è una ghiandola a funzione esocrina ed endocrina. La prima si esplica attraverso la secrezione di carbonati, amilasi, enzimi proteolitici e lipolitici (secreti in forma inattivata e che si attivano nel duodeno, ma possono attivarsi nei dotti se vi è ostruzione).

La funzione endocrina si svolge nelle isole di Langerhans (circa il 2-3% del peso dell'organo). Al loro interno vi sono diversi tipi cellulari, indistinguibili alla microscopia ottica senza marcature particolari. Vi troviamo cellule secernenti enterormoni e anche cellule appartenenti al sistema APUD. I tipi cellulari sono:

- cellule A(α), secernenti glucagone;
- cellule B(β), secernenti insulina;
- cellule G, secernenti gastrina;
- cellule Δ , secernenti somatostatina;
- cellule P, che secernono il fattore P (pancreatico) e il VIP (vasoactive intestinal peptide).

6.b Neoplasie del pancreas endocrino

Le patologie del pancreas endocrino sono rare, tra esse la più frequente è il gastrinoma, cui fa seguito l'insulinoma.

6.b.I Gastrinoma

6.B.I.1 DESCRIZIONE

È la neoplasia più frequente del pancreas endocrino (1/500 000 ab), colpisce le cellule G secernenti gastrina (ormone stimolante la secrezione di succo gastrico e la proliferazione delle cellule che lo producono) ed è responsabile di un complesso quadro sintomatologico noto come sindrome di Zollinger-Ellison. Nel 55-60% dei casi è maligno (è spesso maligno nella sua forma sporadica, più spesso benigno nelle forme facenti parte di una MEN). Ha piccole dimensioni, non superando mai i 2cm, ma elevata aggressività, supera infatti velocemente la capsula e dà precocemente metastasi linfonodali.

Dal punto di vista anatomico-patologico, il tumore si presenta come una tumefazione di 1-2cm, di colore bianco-marmorizzato, ma aspetto simile al pancreas sano. Questo rende conto del perché nell'intervento si usa ecografia intraoperatoria.

6.B.I.2 SINTOMATOLOGIA

Il gastrinoma comporta una sindrome estremamente comune: la *sindrome dispeptica*, insieme di digestione difficile, sonno pesante, senso di bruciore allo stomaco, nausea e talvolta dolori urenti simili a quelli dell'ulcera (che a sua volta può far parte di questo quadro). Fra le cause può essere carcinoma gastrico, pancreatico, ma anche gastrinoma.

Il medico di base arriva a porre l'ipotesi di gastrinoma seguendo una diagnosi ex-adiuvantibus. Al paziente con dispepsia si prescrive dapprima antiacidi ed antisecretori, che dovrebbero dare beneficio in circa 2 gg, ma nel gastrinoma questo non avviene, anzi la secrezione aumenta e compare diarrea, inizialmente con 1 o 2 scariche al giorno, che poi vanno aumentando di frequenza. A questo punto il medico prescriverà un disinfettante delle vie intestinali; se il paziente non si riprende, si pone il sospetto di gastrinoma, o iperplasia delle cellule G, in cui lo stomaco è indotto ad aumentare enormemente la secrezione del succo gastrico, che nel paziente allettato non alimentantesi è di circa 1l/die, mentre nel gastrinoma può anche superare i 10l/die. L'aumento della gastrina fa aumentare la secrezione di H⁺ non tamponabile dagli antiacidi: questo è l'evento patognomonico.

6.B.I.3 DIAGNOSI

Posta, seguendo l'iter descritto, l'ipotesi di gastrinoma, si può chiedere *EGDS* (esofago-gastro-duodenoscopia), dalla quale risulterà presenza di ulcere multiple in corpo, antro gastrico, che, se associate ad altre ulcere anche nella II e III porzione del duodeno, evidenziano la sindrome di Zollinger-Ellison, determinata da gastrinoma o iperplasia delle cellule G.

La certezza diagnostica si ottiene mediante *dosaggi della gastrinemia*, effettuati su campioni di sangue

prelevati in momenti diversi della giornata; ciò perché l'iperincretazione gastrinica da parte delle cellule tumorali non è continua nel tempo, ma presenta un andamento fluttuante, alquanto irregolare.

A questo punto subentra lo specialista, che chiederà *TC con MC, possibilmente spinale e a strato sottile*. Quest'indagine indica dove si trova la neoplasia e può dare informazioni sulla natura: un orletto ipervascolarizzato depone per la malignità.

Si può poi eseguire anche *scintigrafia con octreotide marcato* (sostanza inibente la funzione pancreatica), tecnica usata per tutte le neoplasie endocrine peritoneali, tecnica che può anche essere usata nella terapia di II livello, per esempio con marcatore emettente raggi γ .

L'iter prevede dunque come primi esami dosaggio della gastrina, EGDS, eventualmente ECO-endoscopia trans-gastrica o trans-duodenale. Come esami in seconda battuta la TC con MC e la scintigrafia.

L'ecografia può essere utile solo in soggetti molto magri e dopo adeguato svuotamento intestinale.

6.B.I.4 TERAPIA CHIRURGICA

Come già accennato, durante l'intervento si usa ecografia intraoperatoria. In passato si iniziava una resezione progressiva dalla coda alla testa sino ad ottenere calo della gastrina.

La massa tumorale è solitamente provvista di capsula, ma se viene valutata maligna è necessaria la resezione, che varia a seconda della zona interessata:

- Se è interessata la coda, si asporta coda e corpo (+ linfonodi I ?)
- se è interessata la testa, si asporta testa, duodeno e si esegue linfadenectomia anche dei linfonodi del peduncolo epatico e degli inter-aorto-cavali, eseguendo la scheletrizzazione dei vasi (detta così in quanto viene rimossa l'avventizia).

6.B.I.5 FOLLOW-UP

Si esegue con dosaggi della gastrina a 6 mesi dal trattamento (e poi ogni anno?) e con una TC con MC annuale.

6.b.II Insulinoma

6.B.II.1 DESCRIZIONE E SINTOMATOLOGIA

Si tratta di una patologia piuttosto rara a carico delle cellule Beta secernenti insulina. È un tumore che nel 90% dei casi è benigno.

All'anatomia patologica segno sono la presenza di macchie rosso vinoso/violacee nel parenchima che appare biancastro. Il tumore è avvolto da una capsula fibrosa, che in caso di malignità viene superata e pian piano distrutta.

È una patologia rara i cui sintomi sono spesso simili a quelli della schizofrenia, difatti spesso si tratta di pazienti che per lungo tempo sono stati in terapia psichiatrica. La secrezione incontrollata di insulina determina ipoglicemia e il cervello è l'organo che per primo ne risente. Si determina una *crisi neuroastenica*, con sonnolenza, apatia, abulia, ipotonia muscolare, intelligenza "crepuscolare", incapacità di iniziativa e di vita di relazione normale.

Caratteristico, ma non sempre facile da notare, è l'istinto a mangiare enormi quantità di zucchero.

6.B.II.2 DIAGNOSI

In questi pazienti sarebbe sufficiente per indurre il sospetto diagnostico un'*analisi del sangue*, dalla quale risulterebbe ipoglicemia cronica, con valori che possono sfiorare la soglia per il coma ipoglicemico (nell'individuo tra i 40 e i 60 mg/dl).

L'esame successivo è una *curva da carico*, nella quale noteremo un accorciamento dei tempi di normalizzazione ed una fase ipoglicemica successiva più immediata. A questo punto si può dosare anche il *peptide C*, che apparirà elevato.

Il passo successivo è *TC con MC*, dalla quale risulta una tumefazione con capsula ben irrorata. Anche

questo tumore, come il gastrinoma capta l'octreotide, perciò si può eseguire *scintigrafia con octreotide marcato*.

6.b.II.3 TERAPIA

L'intervento è particolarmente delicato, in quanto, al solo contatto, il tumore può rilasciare massivamente insulina; pertanto, deve essere costantemente monitorata e mantenuta la glicemia.

Una volta individuata la sede esatta del tumore, si procede alla sua *enucleo-resezione*, qualora si tratti di una neoplasia localizzata in superficie, capsulata e di dimensioni relativamente modeste (diametro <2-3 cm). Nel caso in cui il tumore sia situato in profondità, e quindi difficilmente enucleabile in modo adeguato, si procede ad una resezione parziale della ghiandola, che sarà in funzione della sede della neoplasia (duodeno-cefalo-pancreasectomia, se localizzata alla testa del pancreas; resezione corpo-caudale, se situata a livello del corpo o della coda).

Dopo l'intervento il paziente recede nel giro dei giorni in cui si mobilizza il glicogeno; in seguito il paziente cambia personalità e stile di vita.

6.b.III Vipoma

È un raro tumore endocrino pancreatico, originato da cellule insulari non-b, secernenti il VIP (Vasoactive Intestinal Polypeptide). Insorge più di frequente in soggetti di sesso femminile, di età compresa tra i 30 ed i 40 anni. Il 50-60% delle neoplasie è di tipo maligno, e dà metastasi molto precocemente.

La sindrome è caratterizzata da una profusa diarrea acquosa, che comporta un'imponente perdita idro-elettrolitica che può dare al paziente aspetto disidratato e cachettico.

Vi è ipokaliemia che può comportare l'insorgenza di aritmie cardiache, crampi muscolari generalizzati, astenia, dolori addominali diffusi (per turbe della peristalsi) e danni tubulari renali. L'ipomagnesemia, inoltre, può favorire la comparsa di turbe psichiche. Frequente è poi il riscontro di un'acidosi metabolica, conseguente alla perdita di bicarbonati.

La terapia è l'asportazione chirurgica, ma talora la resezione completa non è possibile e quella parziale per allevia la sintomatologia, ma la sopravvivenza media non supera l'anno di vita.

6.b.IV Glucagonoma

È un tumore rarissimo, quasi sempre maligno, localizzato in prevalenza al corpo e alla coda del pancreas, che origina dalle cellule insulari α , deputate alla secrezione di glucagone.

La sintomatologia può essere varia e si può avere l'insorgenza di diabete mellito, solitamente di entità modesta, e di uno stato cachettico, dovuto la sottrazione alla protidosintesi degli aminoacidi, impiegati per la gluconeogenesi.

Un sintomo frequente è eritema necrotico migrante, ossia la comparsa, a livello della cute perineale, del dorso e della radice degli arti inferiori, di macule brunastre associate a papule rosee, che tendono a trasformarsi in bolle e vanno poi incontro ad epidermiolisi; residua quindi una caratteristica cicatrice, a decorso serpiginoso.

Oltre che dal quadro clinico, per la diagnosi si misurano i livelli sierici di glucagone. Per localizzare il tumore si esegue un'arteriografia selettiva pancreatica o di una TC addominale. La terapia è, ove possibile l'exeresi della massa tumorale.

6.b.V Somatostatina

Rarissimo tumore endocrino ad origine dalle cellule insulari δ , sede di produzione della somatostatina. Nella maggior parte dei casi il tumore è maligno, e sono già presenti metastasi epatiche al momento della diagnosi.

La sintomatologia è aspecifica: diabete mellito di entità moderata, diarrea con malassorbimento e dilatazione delle vie biliari, solitamente associata a coleditiassi. Questo

quadro, assieme a elevati livelli sierici di somatostatina, è diagnostico ma la diagnosi esatta viene posta solo in seguito all'esame istologico della neoformazione.

La terapia chirurgica è indicata quando la malattia è localizzata.

6.b.VI Precisazioni sui tumori del pancreas endocrino

Va tenuto conto che i due tumori principali del pancreas endocrino, non sono "puri", in quanto possono essere compresenti e trasformate in senso neoplastico cellule del sistema neuroendocrino diverse fra loro. Pertanto, oltre alla sintomatologia caratteristica, solitamente troviamo un sintomo caratteristico di tutti i tumori neuroendocrini: l'*ipertensione instabile (a poussè) o parossistica*, che dura intorno ai 10 minuti, al massimo 2 ore, poi scompare per poi ripresentarsi.

Altri sintomi che a volte accompagnano i tumori neuroendocrini possono essere:

- dermatite necrotica migrante, legata alla secrezione di somatostatina;
- sintomi correlati a glucagonoma, con manifestazioni in cute e mucosi, cachessia ricollegata all'uso degli ammino-acidi quasi esclusivo per la gluconeogenesi;

Va in ogni caso tenuto presente che tutte le cellule del sistema neuroendocrino possono essere all'origine di un tumore.

7 Ghiandole surrenali

7.a Anatomia e fisiologia

7.a.I Anatomia

7.a.I.1 FORMA, POSIZIONE RAPPORTI

Le ghiandole surrenali sono poste sul polo superiore dei reni, nello spazio retroperitoneale delle logge renali, subito al di sotto delle cupole diaframmatiche. La ghiandola destra ha forma piramidale, la sinistra semilunare. Di colore giallo carico, hanno spessore di 2-8 mm, altezza di 2-5 cm, larghezza di 3-6 cm ed un peso di 7-10 g. Sono circondate da una capsula fibrosa e sono separate dal rene da un setto connettivale lasso.

La base della ghiandola surrenale poggia sul polo superiore del rene, ma quella di sinistra scende fin quasi all'ilo. la faccia posteriore entra in rapporto invece con la cupola diaframmatica. La surrenale destra è anteriormente in rapporto, con l'interposizione del peritoneo, con il fegato e medialmente con la vena cava inferiore e il plesso celiaco omolaterale. La sinistra con la retrocavità degli epiploon e, attraverso questa, con la faccia posteriore dello stomaco, il pancreas e antero-lateralmente la milza; medialmente con l'aorta e il plesso celiaco omolaterale.

7.a.I.2 Vasi

A.I.2.1 ARTERIE

Le surrenali sono irrorate dalle arterie surrenali superiori, che si staccano dalle freniche inferiori dei due lati, rami diretti dell'aorta, dai rami dell'arteria surrenale media, con origine diretta dall'aorta, e dall'arteria surrenale inferiore, che può originarsi dall'arteria renale o dal suo ramo superiore.

A.I.2.2 VENE

La vena confluiscono in un'unica vena surrenalica che a destra si getta direttamente nella cava inferiore, mentre a sinistra è tributaria della vena renale.

7.a.I.3 ISTOLOGIA

Il rene è formato da due parti diverse, anche filogeneticamente: una midollare interna e

una corticale.

A.I.3.1 CORTICALE

La sostanza corticale, l'80% del volume della ghiandola, è costituita da cordoni di cellule epiteliali che modificano la loro disposizione procedendo verso l'interno. Si riconoscono così dall'esterno all'interno tre zone o strati: *glomerulare*, in cui sono prevalentemente prodotti i mineralcorticoidi (aldosterone); *fascicolare*, in cui sono prodotti i glucocorticoidi (cortisolo) e *reticolare*, nella quale sono prodotti gli androgeni surrenalici.

A.I.3.2 MIDOLLARE

La sostanza midollare è formata da ammassi circolari o brevi cordoni di cellule epitelioidei cromaffini (i granuli di catecolamine si colorano in bruno con i sali di cromo). La midollare del surrene può essere paragonata a un ganglio simpatico modificato perché costituito da cellule postgangliari prive di dendriti e assoni che liberano il mediatore (adrenalina, noradrenalina e dopamina) in risposta allo stimolo proveniente dalle fibre pregangliari dei nervi splanchnici.

7.a.II Fisiologia

7.a.II.1 FUNZIONI DELLA CORTICALE

A.II.1.1 CONTROLLO DELLA FUNZIONE

Nella regolazione della secrezione del *cortisolo* e degli *androgeni surrenalici* entrano in gioco SNC, ipotalamo, ipofisi e corticale surrenale. CRH (Corticotropin Releasing Hormone) e ADH sono gli ormoni ipotalamici che stimolano nell'ipofisi la sintesi e secrezione dell'ACTH, il quale, a sua volta, stimola la sintesi e secrezione di cortisolo ed androgeni da parte della corticale surrenale. Il cortisolo, attraverso un meccanismo di feedback negativo, inibisce la sintesi e secrezione di CRH e ADH a livello ipotalamico e di ACTH a livello ipofisario.

La secrezione dell'*aldosterone* è regolata in minima parte dall'ACTH, ma lo è principalmente dal sistema RAS. La renina converte l'angiotensinogeno nell'angiotensina I (ATI), trasformato dall'ACE (angiotensin converting enzyme) in AT II, che stimola la secrezione di aldosterone da parte della zona glomerulare. Anche l'eccesso di potassio costituisce uno stimolo per la secrezione di aldosterone.

A.II.1.2 EFFETTI BIOLOGICI DEGLI ORMONI

- **Glucocorticoidi (Cortisolo):** stimolano l'espressione di specifici geni e hanno molteplici azioni.
 - I glucocorticoidi *aumentano la gluconeogenesi epatica*, in parte direttamente, in parte aumentando la risposta al glucagone.
 - Nel tessuto muscolare hanno effetti prevalentemente catabolici, con *calo della sintesi proteica e diminuzione della captazione e del metabolismo del glucosio e aumento della sintesi di glicogeno*
 - Nel tessuto adiposo *stimolano la lipolisi* (rilascio di glicerolo e NEFA), tuttavia stimolando *iperinsulinemia* hanno un *effetto lipogenico*.
 - *Inibiscono i fibroblasti* portando alla perdita del collagene e del tessuto connettivo.
 - A livello osseo *inibiscono la neoformazione ossea e stimolano il riassorbimento osseo*. Inoltre *riducono l'assorbimento intestinale e aumentano l'escrezione renale di calcio*, per cui aumenta per compenso il PTH, che mantiene normali i livelli di calcemia aumentando il riassorbimento osseo.
 - *Inibiscono i meccanismi dell'infiammazione ed il sistema immunitario*.
 - Il ruolo fisiologico dei glucocorticoidi sul SNC non è ben conosciuto, ma un eccesso o un difetto di questi ormoni si accompagna a profonde modificazioni delle funzioni cognitive e comportamentali.
 - La funzione gonadica è influenzata da stati di ipercortisolismo, principalmente a livello

centrale (*inibizione della sintesi di gonadotropine*).

- **Androgeni surrenalici:** hanno soprattutto la funzione di precursori dei più potenti androgeni, testosterone e diidrotestosterone.
 - Nel maschio solo circa il 5% del testosterone deriva da questa conversione.
 - Nella femmina il surrene contribuisce a circa il 60% del testosterone e al 50% del diidrotestosterone durante la fase follicolare del ciclo mestruale, durante il periodo ovulatorio è responsabile della produzione del 40% del testosterone, il rimanente essendo di origine ovarica.
- **Mineralcorticoidi (Aldosterone):** principalmente regolano la concentrazione di sodio e potassio ed il volume extracellulare. Agiscono soprattutto a livello renale, aumentando il riassorbimento di Na^+ e l'eliminazione di K^+ e H^+ .

7.A.II.2 FISIOLOGIA DELLA MIDOLLARE

A.II.2.1 CONTROLLO DELLA FUNZIONE

Come già detto, la midollare è considerabile come una sinapsi del Sistema Nervoso Simpatico ed è sotto diretto controllo delle sue fibre pre-gangliari, pertanto la secrezione è attivata in tutti i casi di attivazione di questo sistema. Il re-uptake e la degradazione da parte di COMT e MAO sono i meccanismi grazie ai quali è mantenuta la brevità dell'effetto.

A.II.2.2 EFFETTI BIOLOGICI

A essere secreta è principalmente l'adrenalina, che attiva sia i recettori α che β , con affinità maggiore per questi ultimi. Si avrà vasocostrizione periferica e vasodilatazione coronaria e nei muscoli striati, aumento della FC e della forza di contrazione cardiaca. Sul miometrio i recettori β mediano rilassamento. Cala anche il tono di muscolatura intestinale e vescicale mentre aumenta quello degli sfinteri. Aumentano glicogenolisi e lipolisi. Si rilassa la muscolatura liscia delle vie respiratorie. L'adrenalina induce anche midriasi.

7.b Ipercorticosurrenalismo o ipercortisolismo (Sindrome di Cushing)

La sindrome di Cushing è l'insieme di segni e sintomi causati da eccesso di ormoni glucocorticoidi.

7.b.I Classificazione

L'ipercortisolismo può presentarsi con forme diverse.

- *Forme ACTH dipendenti*, in cui riscontriamo iperplasia bilaterale del corticosurrene, dovuta ad un aumento dell'ACTH che stimola la secrezione. Questo può essere a sua volta ricollegato a:
 - *Microadenoma ipofisario ACTH secernente (Malattia di Cushing)*, il 70% di tutte le sindromi di Cushing;
 - *Sindrome da produzione ectopica di ACTH*, che può essere una sindrome paraneoplastica di tumori indifferenziati polmonari, di tumore a cellule chiare del rene o tumori a carico dei tessuti testicolari/ovarici (primitivi).
- *Forme ACTH indipendenti*, in cui il valore di ACTH sarà estremamente ridotto dal feedback negativo.
 - *Forme iatrogene*: per eccesso di terapia con glucocorticoidi.
 - *Tumori secernenti*: che possono essere adenomi, che compaiono in forma capsulata, ed interessano la zona fascicolare, e carcinomi, che possono crescere enormemente di dimensioni e peso, con diffusione locale e locoregionale per via linfatica.

In tutte le forme la sintomatologia è praticamente la stessa.

7.b.II Epidemiologia

Le sindromi di Cushing non sono patologie rare. Come già detto il 70% sono a causa di microadenomi ipofisario, ma, escludendo le forme iatrogene, il 10-15% degli ipercortisolismi sono legati a tumori. I tumori maligni insorgono più spesso in giovani tra 20 e 30 anni.

7.b.III Clinica

7.B.III.1 SINTOMATOLOGIA

La malattia, con il suo progredire dà sintomatologia via via più grave, e peggiore.

I sintomi iniziali sono nella donna *dismenorrea* che con il tempo diventa *amenorrea*, non diversamente spiegabili, in quanto come abbiamo detto, è colpita la donna giovane; nel maschio in pochi mesi vi è *calo della libido*.

Altri sintomi comuni sono l'*intolleranza al glucosio* (ricollegata all'aumento della glicemia dato dal cortisolo), un'*astenia ingravescente*, *ipotonia muscolare* dovuta all'ipocalcemia da cortisolo e all'ipokaliemia da aldosterone. Possiamo avere *ipertensione a poussè*, ed inoltre *cefalea*, *vertigini*, *ottundimento*.

È influenzato anche il sistema nervoso, e compare *abulia*, *disattenzione* e *incapacità di concentrazione*, con una specie di invecchiamento cerebrale.

Si può notare una progressiva *perdita delle masse muscolari* e il tessuto *grasso scompare da certe zone e compare a livello cervico-dorsale*, con *obesità troncular* (il grasso si accumula in volto, collo, tronco e addome e non agli arti). L'aumento di peso è anche dovuto anche ad un'aumentata ritenzione idrica, difatti possiamo avere *versamenti*, anche a carattere anasarcatico, per i quali, oltre che per accumulo di grassi, si può avere una *facies lunaris*, gonfia e tonda.

A livello dell'addome vi è comparsa di *strie rubrae* sulla cute, *atonìa addominale* per cui si forma un addome pendulo.

Negli adenomi benigni e negli adenocarcinomi, se sono raggiunte grosse dimensioni, questi possono spingere verso il basso il rene, causando un *dolore gravativo in ipocondrio e fossa iliaca*, con ptosi renale che può portare sino all'inghinocchiamento dell'uretere causando *colica renale* [DD colica biliare vs colica renale dx: il dolore è simile, ma nel primo caso il paziente tende a proteggere l'addome e a rimanere fermo e supino, mentre nel secondo è agitato, e cambia continuamente posizione nella ricerca di una posizione antalgica, che non trova].

7.B.III.2 ESAME OBIETTIVO

Le surrenali non sono apprezzabili, tuttavia, eseguendo palpazione del rene (polo inferiore), alla respirazione profonda che si richiede al paziente si può ottenere come risposta una accesso ipertensivo, in quanto il surrene resta "spremuta" fra diaframma che scende e rene la cui discesa è ostacolata dalla manovra.

7.b.IV Iter diagnostico

In prima battuta si eseguono alcuni semplici dosaggi, da cui risultano: \uparrow glicemia, \uparrow Na⁺, \downarrow K⁺, \downarrow Ca²⁺.

Potrà poi essere chiesta (in particolare per positività della manovra prima descritta all'E.O.) *Ecografia dell'addome* con studio rene e surrene, alla quale risultano visibili tumefazioni >5mm, che consentono di porre diagnosi.

Fondamentale è il *dosaggio del cortisolo*, la cui secrezione segue un ritmo circadiano (elevata al mattino, bassa la sera, maggiore in posizione eretta che supina). Un dosaggio elevato nel pomeriggio può essere un segno. Si può eseguire misura del *cortisolo libero urinario nelle 24h*. Fa diagnosi il *test di soppressione del cortisolo*: somministrando desametasona alle 24.00, la misura del cortisolo ematico alle 8.00 del mattino successivo deve essere minore di 5mg/dl.

In seguito si dosano aldosterone e ACTH, in base al quale sappiamo se si tratta di forme ACTH dipendenti o indipendenti.

Se si misura **ACTH elevato** si richiede *RMN cerebrale* per studiare e definire eventuale lesione dell'ipofisi. Qualora la risonanza risulti negativa si richiede *RX torace*, in quanto la patologia più frequente con secrezione ectopica di ACTH è il carcinoma polmonare a piccole cellule, seguito dai ca bronchiali, da quelli a cellule chiare del rene e dai germinali.

Se si riscontra invece **valori di ACTH bassi**, si eseguirà una *TC stadiante*, nella quale si valuta aumento di volume e cambio di forma dei linfonodi: un'alterazione depone per la malignità. Si può associare *agobiopsia TC guidata* per sapere il tipo cellulare, ma l'esame citologico ha alcuni limiti.

7.b.V Terapia chirurgica (tumori)

Nel caso di un adenoma si può procedere per via videoassistita, in lomboscopia (dunque

per via retroperitoneale) o in laparoscopia per via peritoneale, anche a seconda della posizione dell'adenoma.

Se il tumore è maligno la terapia chirurgica si esegue attraverso accesso per lombotomia laterale, che si esegue posizionando il paziente su letto arcuato. Spesso, causa l'invasività si esegue surrenectomia associata a nefrectomia, con asportazione di tutto il tessuto grassoso della loggia renale e scheletrizzazione delle pareti dei vasi.

Nell'intervento è estremamente importante il ruolo dell'anestesta, in quanto deve essere mantenuto il compenso, perchè toccare la neoplasia ed il surrene può determinare una crisi ipertensiva. Si procede pertanto, prima di toccare il surrene, con la legatura con clip delle efferenze venose.

7.c Tumore della midollare del surrene: feocromocitoma

7.c.I Descrizione ed epidemiologia

Il feocromocitoma è una neoplasia che si origina dalle cellule cromaffini secernenti catecolamine. Nella maggior parte dei casi nasce nella midollare del surrene, ma occasionalmente può nascere dai neuroni simpatici post-gangliari o da altre sedi.

Non è sempre riconosciuto perchè talvolta può essere pauci- o a-sintomatico. Fra i pazienti con ipertensione arteriosa è una delle cause nello 0,1-1% dei casi.

Colpisce più i maschi in età preadolescenziale e le femmine in età adulta (20-50 aa). Può anche avere una componente ereditaria, nel qual caso è spesso bilaterale, o appartenere ad una MEN (2a e 2b), anch'essa con componente genetica.

7.c.II Sintomatologia

Spesso può essere asintomatico, ma il sintomo più caratteristico è l'ipertensione arteriosa, che si presenta nella maggior parte dei casi "a poussée", cioè in forma parossistica e più raramente può essere stabile.

Le crisi ipertensive acute raggiungono valori elevati, talvolta tali da determinare emorragia cerebrale con improvvisa caduta a terra del paziente, che può anche essere il sintomo d'esordio. Si raggiungono valori elevati e la crisi può insorgere anche correlata a particolari stimoli che progressivamente il paziente impara a riconoscere ed evitare.

Alle crisi si associano solitamente cefalea intensa pulsante, arrossamento del volto e sensazione di caldo in tutto il corpo, tachicardia e talvolta tremori.

7.c.III Diagnosi

Dato il precedente quadro, l'esame da richiedere sarà la *raccolta delle urine nelle 24h con dosaggio delle catecolamine urinarie*, il cui valore elevato è diagnostico. A questo punto l'iter prevede *ecografia*, in seguito alla quale il caso passerà allo specialista, che richiederà *TC con MC per stadiazione* o, meglio, *angioTAC con MC*, che rivela anche quali siano le vene drenanti la massa tumorale, per eseguire un mappaggio pre-intervento.

Il medico di base, data la possibile origine genetica (alterazione di un cromosoma con soppressione di un antioncogene), dovrà inviare ad uno specialista per lo studio genetico il paziente e i parenti di I grado e collaterali. Questa è utile anche perchè il tumore può appartenere ad una MEN, che ha origine genetica, e, se riscontrata, si può in alcuni casi eseguire interventi di prevenzione.

7.c.IV Terapia

La terapia chirurgica è simile a quella precedentemente descritta per i tumori

corticosurrenali. Particolare attenzione deve essere appunto posta alla legatura delle vene drenanti la zona neoplastica da asportare.

8 MEN (Multiple Endocrine Neoplasia) – Sindromi multi-endocrine

8.a Aspetti generali e classificazione

Le neoplasie endocrine multiple (MEN) sono affezioni neoplastiche piuttosto rare, che coinvolgono più ghiandole endocrine, e spesso sono a carattere maligno. Le MEN sono suddivise in due gruppi: MEN 1 e MEN 2, a sua volta suddiviso in MEN 2A e MEN 2B.

8.b Descrizione delle singole forme

8.b.I MEN 1

8.b.I.1 DESCRIZIONE

Nella MEN 1 vi sono almeno 3 lesioni contemporanee:

- adenoma ipofisario, solitamente prolattinoma, con secrezione aumentata di prolattina (PRL);
- tumore pancreatico, solitamente gastrinoma o insulinoma;
- iperplasia o adenoma delle paratiroidi.

Dà manifestazioni cliniche di solito tra la II e la III decade di vita, quindi l'insorgenza delle neoplasie di paratiroidi e di pancreas endocrino è più precoce rispetto ai casi "sporadici". Non vi è invece differenza fra forme sporadiche e facenti parte di MEN 1 dell'adenoma ipofisario.

Le forme sporadiche dei singoli tumori sono abbastanza frequenti e solitamente hanno carattere di benignità.

8.b.I.2 SINTOMATOLOGIA

La sintomatologia è legata alle ghiandole coinvolte, e spesso è l'iperparatiroidismo la prima manifestazione (quindi aritmie, dolori muscolari e fascicolazioni, epigastralgia e dispepsia, nefrocalcolosi e colelitiasi). A livello di pancreas è più frequente il gastrinoma, seguito poi dall'insulinoma, più rare le altre forme.

Il prolattinoma dà sintomatologia solitamente precoce, con aumento del volume mammario e, nella donna, gemizio di latte dal capezzolo. Nel maschio l'aumento di volume è un segno clinico precoce, rilevabile alla palpazione: se l'iperplasia mammaria è monolaterale, non ha origine ipofisaria, e pertanto si può sospettare un carcinoma della mammella maschile. Un'iperplasia mammaria bilaterale ed armonica induce il sospetto e porta a richiedere dosaggio della prolattina e RMN cerebrale.

8.b.I.3 ITER E ASPETTI DELLA DIAGNOSI

L'origine genetica impone, una volta fatta la diagnosi, lo studio genetico dei parenti di I grado e collaterali.

Per la diagnosi, solitamente il primo esame, per il fatto che il primo a comparire è l'iperparatiroidismo è il dosaggio della *calcemia*, che risulta elevata, così come il successivo esame di *calciuria e fosfaturia nelle 24h*. Segue dunque il *dosaggio del PTH*, che è diagnostico per l'iperparatiroidismo. Quando questo risulta elevato, si eseguirà *dosaggio della PRL (prolattina) e dosaggi di insulina e gastrina* ed assieme una *curva da carico*.

8.b.II MEN 2

8.b.II.1 MEN 2 A

Nella MEN 2A la neoplasie principali sono il *feocromocitoma* e il *carcinoma midollare della*

tiroide, ai quali si possono associare altre neoplasie endocrine (ad esempio adenoma paratiroideo) e/o *neurofibromatosi diffusa*: piccoli e multipli fibromi (tumori benigni fibrosi) della pelle e del tessuto nervoso.

8.B.II.2 MEN 2 B

Nella MEN 2 B sono sempre *feocromocitoma* e *carcinoma midollare della tiroide* le due neoplasie principali, cui si può associare in questo caso la *sindrome di Marfan*: una collagenopatia per via della quale vi sarà elevata statura, lassità dei legamenti, pervietà del dotto di Botallo e problemi cardiaci e cardiovascolari.

8.B.II.3 ASPETTI COMUNI

Come detto in tutte e due le forme vi è il feocromocitoma, che come nelle forme sporadiche, determina accessi ipertensivi, senso di calore, cefalea intensa pulsante, arrossamento del volto. Anche il carcinoma midollare può determinare ipertensione a poussée, con arrossamento del volto, inoltre vi è aumento della diuresi ed è possibile la comparsa di diarrea (per aumentata secrezione di VIP).

8.b.III Studio genetico e prevenzione

Tutte e tre le MEN hanno una base genetica, pertanto esami genetici possono essere importanti per la prevenzione. Infatti, determinare, una volta diagnosticato un feocromocitoma, la sua origine genetica, dà la certezza che vi sarà lo sviluppo di un carcinoma midollare della tiroide. Sulla base di questo si esegue una tiroidectomia totale preventiva, che migliora enormemente le prospettive di vita del paziente (il ca midollare, quando facente parte di MEN ha una sopravvivenza a 5aa allo 0%).

Diventa pertanto importante inviare al genetista un paziente con queste patologie.

8.b.IV Indagini strumentali obbligatorie nell'iter diagnostico

- Iter del prolattinoma (dopo aver rilevato PRL elevata): RMN cerebrale per valutare l'ipofisi;
- iter per iperparatiroidismo (dopo dosaggio PTH elevato): ECO del collo con studio tiroide e paratiroide;
- iter per tumore del pancreas: TC;
- iter per tumore del surrene: ECO con studio rene e surrene.

9 Sindrome da carcinoidi

9.a Aspetti

9.a.I Descrizione ed introduzione

I tumori carcinoidi sono tumori che originano dalla cellule del sistema APUD (sistema neuroendocrino diffuso - amine precursor uptake and decarboxilation). Queste cellule producono diversi ormoni peptidici ed ammine biogene. Fra gli ormoni prodotti ricordiamo la serotonina, VIP, catecolamine, diuretina.

Essendo il sistema neuroendocrino per l'appunto diffuso, il tumore carcinoidico può insorgere in diverse sedi. Le più particolarmente interessate, anche perché più popolate da cellule APUD sono polmoni e intestino (raramente gonadi o carcinoma midollare della tiroide). Vi potrà pertanto essere una localizzazione splancica o extrasplancica.

9.a.II Sintomatologia

Nel tumore a localizzazione splancica, il sistema venoso drena nella vena porta, pertanto gli ormoni sono processati dal fegato e la sintomatologia insorge tardivamente, quando abbiamo già metastasi epatiche, o per produzione tanto abbondante da superare le capacità di processazione del fegato.

Nel caso di localizzazione extrasplancica, invece, la sintomatologia può esordire ab-inizio (come nel carcinoma midollare).

I sintomi sono principalmente legati alla serotonina, con ipertensione arteriosa a poussée, arrossamento cutaneo a riposo. Le altre ammine e peptidi determinano aumento dell'irrorazione agli organi più importanti, come il rene, e se a questa si somma la possibile aumentata produzione di diuretina abbiamo aumentata diuresi. L'aumento del VIP può dare diarrea, sintomo cui contribuisce anche la serotonina.

Si possono osservare notevoli variazioni di colore, che vanno dal pallore o dall'eritema alla cianosi. Spesso un disturbo riferito dal paziente è costituito dai crampi addominali con diarrea ricorrente. Talora si sviluppa fibrosi endocardica delle cavità destre, che determina stenosi polmonare e insufficienza tricuspideale. Alcuni pazienti hanno attacchi asmatici.

9.a.III Mezzi diagnostici

9.a.III.1 DOSAGGI

Utile nel sospetto di tumore carcinoidico è il dosaggio dell'acido 5-idrossindolacetico nelle urine nelle 24 ore. Esso è il prodotto del metabolismo della serotonina, e si presenta elevato nelle forme intra-splanciche (spesso anche quando ancora asintomatiche?) e anche nelle forme extra-splanciche.

Altro dosaggio è quello della enolasi neurone specifica.

9.a.III.2 STRUMENTALE

L'iter dipenderà dalla sede, se polmonare o intestinale. In ogni caso rilevante è la TC per l'indagine sulla metastatizzazione e invasione linfonodale.

Per la ricerca e la diagnosi si può eseguire scintigrafia con octreotide radiomarcato.

9.b Tumore carcinomatoso del tenue

9.b.I Anatomia patologica ed epidemiologia

Nell'87% dei casi i tumori carcinomatosi dell'intestino si trovano nell'ileo, in particolare nei 60 cm a monte della valvola ileo-cecale e a volte possono trovarsi in appendice. Non di rado sono multicentrici (20%). L'incidenza varia da 1,2 a 6,5 casi su 1 000 000 ma studi autopsici dimostrano una frequenza maggiore in forma asintomatica. L'età media al momento della diagnosi è di 60 anni.

I carcinomatosi sono neoplasie maligne anche se a lento decorso, la frequenza di metastasi varia in relazione alle dimensioni del tumore al momento della diagnosi: 6% se la neoplasia ha diametro inferiore al centimetro, 80% se superiore a 2 cm.

Per i carcinomatosi non c'è uno specifico sistema di stadiazione e sono descritti in relazione alle dimensioni, all'invasione della parete addominale, alla presenza o meno di metastasi linfonodali o a distanza.

9.b.II Quadro clinico

Vi può essere una sintomatologia aspecifica, spesso trascurata, comune alle neoplasie del tenue, come irregolarità dell'alvo, diarrea post-prandiale. Se il tumore raggiunge dimensioni notevoli, può dare una tumefazione apprezzabile alla palpazione, mobile e leggermente dolorabile, a margini sfumati. A volte vi possono essere episodi acuti come occlusioni intestinali, enterorragie acute o peritoniti a causa di perforazione.

La sindrome ormonale da carcinomatoso dipende dal quantitativo di serotonina secreto, infatti essa viene metabolizzata a livello del fegato ad acido 5-idrossindolacetico ed escreta con le urine. Un tumore ileale può quindi originare la sindrome solo se voluminoso e funzionalmente attivo. La sindrome da carcinomatoso è presente circa nel 6% dei casi di tumore non metastatizzato e nel 45% nelle forme con metastasi epatiche.

9.b.III Diagnosi

9.b.III.1 DOSAGGI

Nel sospetto di neoplasie del tratto gastro-enterico si effettua ricerca di sangue occulto fecale, e dosaggio dei marcatori tumorali (CEA, indicativo per un adenocarcinoma, IgA fecali da malattia linfomatosa), ma nel sospetto di carcinomatoso l'esame più importante è il *dosaggio dell'acido 5-idrossindolacetico nelle urine*.

9.b.III.2 DIAGNOSTICA PER IMMAGINI

Nelle patologie intestinali, nell'urgenza l'esame di scelta è RX, che individua livelli idroarei segno di occlusione, mentre il Clisma opaco indica le stenosi e l'angiografia si usa per sanguinamenti importanti di cui l'endoscopia non trovi la fonte. Questi esami hanno dunque rilevanza secondaria nel carcinomatoso.

La TC fornisce informazioni utili per neoplasie connettivali di grosse dimensioni a sviluppo prevalentemente extraparietale, ma è indispensabile per la stadiazione della malattia (infiltrazione di organi vicini, presenza di linfadenopatie o localizzazioni metastatiche). Come detto può essere utile la scintigrafia con octreotide.

9.b.IV Terapia chirurgica

Per le neoplasie del tenue mesenteriale il trattamento chirurgico è exeresi a losanga per neoplasie piccole, resezione per masse grandi o vicine a mesentere. Nelle forme maligne, come il carcinomatoso, si associa asportazione a cuneo del mesentere e linfadenectomia loco-regionale. Frequentemente l'intervento chirurgico curativo non è possibile per lo stato avanzato della neoplasia; anche in questo caso è indicata la resezione allo scopo di prevenire le complicanze cliniche. Se non risulta eseguibile si dovrebbe comunque procedere alla confezione di un bypass del segmento intestinale coinvolto.

9.c Tumore carcinoidale del polmone

9.c.I Anatomia patologica ed epidemiologia

9.c.I.1 DESCRIZIONE ED EPIDEMIOLOGIA

I carcinoidi appartengono ai tumori polmonari a basso grado di malignità, in quanto queste neoplasie hanno un comportamento maligno, ma lo sviluppo infiltrativo resta a lungo solo locale e le metastasi linfoghiandolari o a distanza compaiono tardivamente. Il carcinoidale ha una crescita molto lenta, aumentando di diametro di 1-2 cm in alcuni anni.

La maggior parte di queste neoplasie sono localizzate nelle vie aeree principali, ma talora possono avere localizzazione periferica.

Il carcinoidale rappresenta l'85% di queste neoplasie; si osserva a tutte le età ed ha una eguale distribuzione nei sessi.

9.c.I.2 CLASSIFICAZIONE

Del carcinoidale si riconosce una forma tipica, costituita da cellule poliedriche uniformemente raccolte in gruppi, ed una forma atipica (10-15% dei casi), più aggressiva, con mitosi più frequenti e pleiomorfismo nucleare. I carcinoidi per ultrastruttura ed immunoreattività sono analoghi al carcinoma neuroendocrino a piccole cellule del polmone e vengono classificati come:

- Tipo I di Kultschitsky (carcinoidale atipico);
- Tipo II di Kultschitsky (carcinoidale tipico);
- Tipo III di Kultschitsky (carcinoma del polmone a piccole cellule).

9.c.I.3 METASTASI

Questa neoplasia dà metastasi a distanza solo nel 20% dei casi e soprattutto al fegato; le metastasi linfonodali insorgono anch'esse tardivamente e nel 50% dei casi.

9.c.II Sintomatologia

I carcinoidi a localizzazione centrale causano ampia varietà di sintomi (tosse, emottisi o stridore), al di là di quelli endocrini.

I carcinoidi a localizzazione periferica spesso sono asintomatici, a meno che non producano un ormone peptidico attivo, dando origine alla sindrome da carcinoidale, precedentemente descritta.

9.c.III Diagnosi

9.c.III.1 STRUMENTALI

Non esiste un quadro radiologico caratteristico, tuttavia l'*RX* indica possibili neoplasie polmonari; l'accertamento diagnostico del carcinoidale prevede sempre l'esecuzione della *fibrobroncoscopia*, che nelle forme a localizzazione centrale permette la diagnosi *citologica*, mediante *brushing* o *presa biptica*.

Nei carcinoidi periferici la biopsia si esegue con *agoaspirato in videotorascopia*.

L'iter diagnostico del carcinoidale prevede la stadiazione mediante *TC del torace e dell'addome superiore*, alla ricerca di metastasi linfonodali ed epatiche.

In assenza di diagnosi biptica, può essere utile eseguire *scintigrafia con octreotide radiomarcato*; tale molecola, analoga dalla somatostatina, si lega a recettori presenti sul carcinoidale ed è utile per evidenziare scintigraficamente il tumore primitivo e le sue eventuali metastasi.

9.c.III.2 DOSAGGI

È importante la determinazione dei marker biumorali del carcinoidale, come NSE (enolasi

neurono-specifica) e cromogranina e la determinazione della concentrazione urinaria nelle 24 ore dell'acido 5-idrossi-indolacetico (5HIAA), che sono però indicative solo nelle forme che producono gli ormoni peptidici attivi. Questi dosaggi sono utili anche nel follow-up clinico del paziente, per valutare la comparsa di recidive dopo il trattamento chirurgico.

9.c.IV Terapia

La resezione radicale è il trattamento di tutti i carcinoidi tipici e della maggior parte di quelli atipici senza metastasi linfonodali.

Nei carcinoidi periferici (intraparenchimali), la lobectomia è l'intervento chirurgico di scelta che permette di asportare anche i linfonodi regionali. In quelli a localizzazione centrale endobronchiale si può talora eseguire l'exeresi broncoscopica oppure può rendersi necessaria la resezione con sutura a manicotto del bronco.

La sopravvivenza a 5 anni dopo intervento chirurgico radicale è del 90% per i carcinoidi tipici e del 50% per quelli atipici