



Diagnosi differenziale delle tumefazioni parotidiche in età pediatrica: un caso clinico

Valentina Burzio, Paola Guerini, Maria Chiara Leoni, Gaia Ottonello,
Roberto Raschetti, Marco Zecca

Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia

Diagnosi differenziale delle tumefazioni parotidiche in età pediatrica: un caso clinico

Le masse parotidiche nella popolazione pediatrica non sono comuni e possono rappresentare varie entità patologiche. Questa combinazione rende la diagnosi e il trattamento suscettibili di continue trasformazioni e revisioni, soprattutto nei bambini. Una massa asintomatica rappresenta la presentazione clinica più comune. I segni e i sintomi associati all'anamnesi sono fondamentali per poter porre una diagnosi presuntiva, tuttavia appare difficile, in relazione alla clinica, determinare la natura della massa parotidea; la biopsia ad ago sottile è utile nel valutare le lesioni delle ghiandole salivari e si è dimostrata avere una specificità del 91% e una sensibilità del 96% quando un numero di cellule sufficiente è presente. Le patologie infiammatorie e infettive sono le cause più comuni di ingrandimento della ghiandola parotidea nella popolazione pediatrica. Le neoplasie parotidiche nei bambini sono meno comuni rispetto agli adulti, tuttavia l'emangioma infantile è la neoplasia più comune dell'età pediatrica. La diagnosi precoce permette di iniziare il trattamento appropriato e evitare le principali complicanze.

Differential diagnosis of parotid masses in the pediatric population: a case report

Parotid masses in the pediatric population are uncommon and can represent various pathological diagnoses. This combination makes diagnosis and treatment challenging, especially in children. An asymptomatic mass is the most common presentation. Signs and symptoms associated with anamnestic history provide important clues as to presumptive diagnosis but it is difficult on examination to determine the nature of a parotid mass; fine needle aspiration biopsy is useful in evaluating salivary gland lesions and has been reported to have specificity of 91% and a sensitivity of 96% when sufficient cells are present. Infectious and inflammatory disease are the most common causes of enlargement of the parotid gland in the pediatric population. Parotid neoplasm in children are less common than in adults but hemangiomas are the most common tumors of infancy. Early diagnosis helps to start the appropriate treatment and to avoid the main complications.

Introduzione

La patologia della parotide presenta una notevole varietà di quadri morbosi anche nell'età infantile [1] sebbene non costituisca un'affezione comune. Tale combinazione, soprattutto nei bambini, rende la diagnosi e il trattamento di tale condizione morbosa suscettibili di continui revisione e aggiornamento [2].

Seguendo una classificazione eziologica è possibile rilevare che i processi morbosi di gran lunga più frequenti sono rappresentati dalle parotiti infettive e, in particolare, dalla parotite epidemica, causata dal *Paramyxovirus parotitidis*. Tra gli altri agenti infettivi di origine virale che possono provocare una tumefazione parotidea si annoverano il virus parainfluenzale tipo 1-3, il virus di *Epstein Barr*, il virus della coriomeningite linfocitaria, il *Cytomegalovirus*. Questi costituiscono un'evenienza rara in età evolutiva, ma sono stati accertati sul piano immunologico e anatomo-istologico, soprattutto in condizioni di attenuata risposta immunitaria. La parotite suppurativa acuta insorge quasi esclusivamente nel neonato prematuro o immaturo e nel neonato da parto distocico, in cui i fattori predisponenti sono costituiti dalle malformazioni orali e dalla disidratazione. L'agente causale è rappresentato più frequentemente dallo stafilococco aureo; più raramente dallo streptococco e dal pneumococco, la cui localizzazione al tessuto salivare avviene per via ematogena o per via retrograda canalicolare. La patologia infettiva cronica, di rilievo del tutto eccezionale nell'età pediatrica, è costituita dalla scialoadenite tubercolare, luetica, actinomicotica e dalla malattia da graffio di gatto [1].

Tra le altre affezioni che possono provocare o simulare una tumefazione della parotide si possono ricordare:

- Processi di origine ostruttiva:
 - Scialolitiasi
 - Corpi estranei nel dotto di Stenone
 - Traumi del dotto di Stenone
- Malattie metaboliche, nutrizionali e iatrogene (da farmaci quali iodio, metalli pesanti, fenilbutazone, fenotiazine) che possono provocare una condizione di scialoadenosi.
- Scialoadeniti particolare quali:
 - Sindrome di Sjogren
 - Macroglobulinemia di Waldenström
 - Fibrosi cistica
 - Reazioni allergiche locali
- Affezioni che possono simulare una tumefazione parotidea:
 - Linfadenite laterocervicale e angolomandibolare
 - Linfomi di Hodgkin e non Hodgkin
 - Leucemie acute e croniche
 - Otite esterna di particolare gravità
- Affezioni di origine sconosciuta:
 - Scialoadenite ricorrente scialectiasica, che si distingue dalla purulenta per mancanza di indici di flogosi e per la negatività del reperto culturale nelle secrezioni salivari; in età pediatrica si osserva nella maggior parte dei casi una guarigione spontanea dopo la pubertà
- Scialoadeniti tumorali:
 - Tumori maligni epiteliali : Ca mucoepidermoide, Ca a cellule acinose, Ca indifferenziato, Adenocarcinoma, Ca da pregresso adenoma pleiomorfo, Ca adenoido-cistico
 - Tumori benigni non vascolari: Lesioni linfo-epiteliali, Cistoadenoma, Tumori misti
 - Tumori benigni vascolari: Cisti dermoidi e del primo arco branchiale, [3] Emangiomi, Linfangiomi, Neurofibromi [2]

Caso clinico

S. B., 3 mesi.

S. è nata a termine da gravidanza normodecorsa e parto eutocico con periodo perinatale nella norma. Ha sempre goduto di buona salute fino a metà luglio 2010 quando, per comparsa di tumefazione in regione parotidea sinistra ha effettuato esami ematochimici (risultati nei limiti della norma) ed ecografia della lesione, con reperto di “ghiandola parotide aumentata di volume ad ecostruttura disomogenea, senza evidenti segni di calcolosi o di ectasia duttale”. Per tale ragione, la piccola ha effettuato antibiototerapia con claritromicina per 10 giorni, senza beneficio. È stata, quindi, ripetuta alla piccola ecografia parotidea che non ha rivelato modifiche del quadro, con dimensioni ghiandolari pari a 36x35x38 mm. Lidia è stata, quindi, condotta all’attenzione dell’U.O. di Oncoematologia Pediatrica della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia in data 07/09/2010 per proseguire le cure e gli approfondimenti del caso. L’esame obiettivo effettuato all’ingresso mostrava: condizioni generali buone, peso corporeo di 6.330 kg, paziente vigile e reattiva in buone condizioni generali; obiettività cardio-toracica nella norma; addome trattabile, non dolente né dolorabile alla palpazione superficiale e profonda, margine epatico palpabile a circa 2 cm dall’arcata costale, milza all’arco; evidente tumefazione parotidea a sinistra, di consistenza molle, mobile e non dolente, al cavo orale assenza di segni di infiammazione a livello dello sbocco del dotto di Stenone. Durante il ricovero i principali accertamenti eseguiti sono stati:

- Esame emocromocitometrico: globuli bianchi (GB) 9300/mm³, emoglobina (Hb) 11.8 g/dl, piastrine (PLT) 622000/mm³.
- Funzionalità epatica e renale: azotemia 35 mg/dl; creatinina 0.44 mg/dl; bilirubina totale 0.25 mg/dl; bilirubina diretta 0.01 mg/dl; GOT 32 mU/ml; GPT 22 mU/ml; gamma-GT 19 mU/ml; LDH 444 mU/ml.
- Coagulazione: PT 78%; aPTT 35.1 sec; fibrinogeno 206.5 mg/dl.
- Radiografia del torace ed elettrocardiogramma: nei limiti della norma.
- TC del collo e massiccio facciale (senza e con mezzo di contrasto) che ha mostrato: ingrandimento omogeneo della ghiandola parotide sinistra, che presenta diametri trasversi massimi di 53x37 mm e 57 mm sull’asse longitudinale, con aspetto polilobulato, di densità basale parenchimatosa (30-40 HU), sovrapponibile a quella controlaterale; assenza di lesioni focali solide o fluide, contorni netti, non si correla a linfadenopatie locoregionali e la porzione profonda, contrae medialmente rapporti con il fascio vascolonervoso, senza infiltrazione. Impronta il muscolo massetere e il muscolo sternocleidomastoideo, senza infiltrazione. Impronta la ghiandola sottomandibolare senza infiltrarla. Dopo somministrazione di mdc mostra omogenea impregnazione contrastografica che raggiunge valori densitometrici di circa 130-135 HU, superiore rispetto al controlaterale (85-90 HU). Non dilatato il dotto parotideo, alitiasico. Non alterazioni delle strutture ossee esaminate. Ridotta ampiezza dello spazio parafaringeo sinistro Normalità di rinofaringe, orofaringe e delle tonsille palatine. In conclusione, reperto compatibile con infiltrazione diffusa della ghiandola parotide da possibile malattia proliferativa. Si richiede, pertanto, conferma biotipica.
- Visita otorinolaringoiatrica: nulla al cavo orale ed orofaringe. In fibroscopia, morfologia e motilità faringo-laringea nella norma. Nulla da segnalare a livello delle pareti laterali del faringe.
- Tomoscintigrafia globale corporea (PET) assenza di attività metabolica significativa in corrispondenza della nota massa parotidea. Non altri reperti patologici patologici nel restante ambito corporeo esplorato.
- RMN collo (con e senza mdc): si conferma diffuso ingrandimento della ghiandola parotidea sinistra, con diametri assiali massimi di circa 50x45 mm e diametro longitudinale di quasi 60 mm. Ha margini polilobulati ma netti; non contiene adipe ma al suo interno sono apprezzabili strutture vascolari piuttosto ampie per lo più venose. In conclusione, si può considerare l’ipotesi di emangioma infantile da correlarsi tuttavia con i dati biotipici.

In data 10/09/10 è stata effettuata biopsia della ghiandola parotide presso la Clinica Otorinolaringoiatrica del nostro Policlinico: l'analisi anatomo-patologica del pezzo operatorio ha rivelato, a differenza di quanto si era supposto con la TC, un "quadro morfologico ed immunofenotipico compatibile con una proliferazione endoteliale/vascolare tipo emangioma capillare giovanile".

Per tale ragione è stato intrapreso trattamento con prednisona a un dosaggio corrispondente a 2 mg/Kg per via orale e vincristina a 1.5 mg/m² di superficie corporea per via endovenosa.

La piccola ha tollerato la terapia senza particolari problemi ed è stata dimessa in buone condizioni generali e con i seguenti esami ematochimici; GB 12370/mm³, Hb 10.6 gr/dl, PLT 673000/mm³. L'iter terapeutico per la piccola paziente prevede di proseguire la terapia cortisonica per 4-6 settimane e di somministrare la vincristina a cadenza settimanale per almeno 4 dosi. Il successivo trattamento verrà valutato in base alla risposta clinica della paziente. Il primo controllo strumentale con RMN è, invece previsto a 3 mesi dall'inizio della terapia.

Discussione

La relativa superficialità della parotide consente, in genere, un facile approccio clinico con possibilità di rilevare a suo carico tumefazioni, diffuse o circoscritte, oppure la presenza di neoformazioni, delle quali è necessario valutare la sede, la forma e le dimensioni [1]. È importante, inoltre, stabilire i rapporti con i tessuti dei piani profondi e superficiali, la consistenza e l'eventuale presenza di segni di fluttuazione o edema dei tessuti molli circostanti. Particolare attenzione merita il rilievo di alterazioni della cute sovrastante (aspetto, colore, gradiente termico, anomalie congenite o cicatriziali) accanto alla constatazione di dolenzia continua e spontanea, oppure secondaria ad atti di deglutizione o masticazione. Aspetto da non trascurare è la ricerca di eventuali deficit nervosi (facciale, ipoglosso) e la pratica di un corretto esame endorale e rinofaringeo, al fine di rilevare alterazioni dello sbocco del dotto di Stenone, che può apparire arrossato o tumefatto nel corso di processi infiammatori ghiandolari; anche il riscontro di fenomeni di scialorrea o xerostomia riveste importanza diagnostica. Con la palpazione è possibile talora apprezzare la presenza di calcoli nel tratto distale del canale escretore. Un valido aiuto diagnostico, oltre all'accurata raccolta anamnestica e all'esame clinico, possono fornire l'indagine radiologica tradizionale e, nel sospetto di un processo neo-formativo, l'attuazione di altri accertamenti strumentali quali l'ecografia, la TC e la RMN. Un complemento diagnostico indispensabile possono costituire, talora, l'esame immunoistochimico e batteriologico della saliva e la biopsia aspirativa con ago sottile, soprattutto nel sospetto di neoplasia, come è stato programmato nel caso clinico di nostra osservazione. Quando un numero di cellule raccolte risulta sufficiente, tale ultima metodica ha dimostrato avere una specificità del 91% e una sensibilità del 96% [4].

Gli angiomi infantili, o emangiomi capillari, nella cui classificazione rientra la neoplasia di S., sono tumori benigni dell'endotelio che si manifestano nella grande maggioranza dei casi subito dopo la nascita, anche se alcuni sono connatali. Essi sono, in assoluto, i più comuni tumori dell'infanzia: neoplasie benigne dell'endotelio che si ingrandiscono per rapida proliferazione cellulare [5]. Gli emangiomi capillari presentano un'ipercellularità e un *turnover* endoteliale aumentato come appare documentato dall'incorporazione di timidina. Proliferando, nei primi mesi di vita, costituiscono una massa cellulare che ha bisogno di canali vascolari neoformati per essere alimentata e drenata (fase di proliferazione). Tutti gli emangiomi capillari subiscono successivamente una regressione spontanea nell'arco di 3-9 anni (fase di involuzione). Questa neoplasia deriva probabilmente da un errore localizzato di proliferazione del tessuto angioblastico nell'ultimo stadio di differenziazione del sistema capillare cutaneo, nel periodo perinatale in cui esso è ancora disorganizzato. Gli angiomi infantili colpiscono circa il 10% dei lattanti, e fino al 30% dei prematuri di basso peso (<1Kg). Sono nettamente più frequenti nel sesso femminile, con un rapporto F/M da 3/1 a 5/1. La maggior parte di tali angiomi compare nel primo me-

se di vita, più spesso durante la prima o seconda settimana di vita; le dimensioni sono variabili: da lesioni puntiformi a forme estese che interessano ampi territori. L'anamnesi e l'aspetto clinico permettono, nella maggioranza dei casi, di porre diagnosi senza la necessità di esami complementari; è soprattutto la rapida espansione della lesione che conferma il sospetto diagnostico. Nella fase di stato gli angiomi infantili assumono tre aspetti clinici: superficiale, sottocutaneo (profondo) e misto. La forma superficiale, il cosiddetto angioma tuberoso si presenta come una tumefazione cupoliforme di colorito rosso o rosso vinoso, più o meno lobulata, calda al tatto, di consistenza elastica o duro-elastica, che aumenta leggermente di volume e consistenza sotto sforzo o durante il pianto e che non si svuota alla pressione. L'angioma infantile sottocutaneo o profondo, chiamato talora impropriamente cavernoso, è visibile come una massa elastica ben delimitata, poco depressibile e calda, ricoperta da epidermide normale o con tenue sfumatura cianotica. L'angioma infantile sottocutaneo regredisce in genere, apparentemente in maniera più lenta rispetto al tuberoso e può persistere fino alla prepubertà. La regressione spontanea degli angiomi infantili lascia esiti minimi in circa la metà dei casi o può dare luogo a sequele di varia entità (cicatrici, telengectasie, chiazze ipoelastiche giallastre), soprattutto all'estremo cefalico. Tra le altre complicanze, oltre all'alterazione estetica, si annoverano l'ulcerazione, l'emorragia, l'ostruzione delle vie respiratorie e digestive, [6] il disturbo della vista (ad esempio ambliopia) nelle regioni periorbitali, la polmonite *ab ingestis* e soffocamento nelle localizzazioni laringee. Anche se, data la loro natura biologica, gli angiomi non si associano quasi mai a malformazione, è di recente descrizione la sindrome PHACES, acronimo inglese che significa: malformazione della fossa posteriore del cervello, emangiomi, anomalie arteriose, coartazione dell'aorta e difetti cardiaci, anomalie oculari, atresia sternale e del rafe mediano sopraombelicale [7].

La diagnosi differenziale non si pone in genere per tutti gli angiomi infantili superficiali per i quali il colore rosso vivo e la rapida crescita uniti a una consistenza elastica e a una notevole ipertermia locale sono diagnostici. Difficile la diagnosi differenziale nelle forme di angiomi infantili sottocutanei dove tecniche varie possono essere di notevole ausilio, soprattutto per discriminare tra un angioma infantile di grandi dimensioni e l'emangioendotelioma kaposiforme, condizione che costituisce la diagnosi differenziale più importante. A questo proposito la RMN permette una diagnosi più precisa e fine della natura delle varie anomalie vascolari nei differenti distretti ed è attualmente la tecnica non invasiva che offre più informazioni. Importanti sono, inoltre, la valutazione oftalmologica per valutare eventuali coinvolgimenti dell'occhio, in corso di angiomi infantili interessanti la regione oculare, e la valutazione otorinolaringoiatrica in cui la laringoscopia permette di escludere il coinvolgimento delle vie respiratorie negli angiomi infantili localizzati nella zona anteriore del collo e a livello della mascella.

Gli scopi del trattamento medico e/o chirurgico sono di prevenire le complicanze potenzialmente pericolose per la vita del paziente e di trattare le complicanze già in atto come il dolore, l'ulcerazione, l'infezione, così da ridurre quando possibile la formazione di cicatrici deturpanti.

Tra le varie opzioni terapeutiche disponibili, la scelta dipende sia dalla fase di crescita della lesione, proliferativa o involutiva, sia da considerazioni di tipo emozionale, soprattutto dei genitori. Esistono tre principali scelte terapeutiche:

- Osservazione clinica
- Terapia compressiva
- Trattamento farmacologico

L'involuzione spontanea degli angiomi infantili permette di scegliere l'astensione terapeutica nella maggioranza dei casi. Meglio è comunque seguire i pazienti e i loro genitori assicurandoli sul decorso favorevole con l'ausilio di illustrazioni e fotografie. La terapia più semplice, quando possibile, è quella compressiva con bendaggio elastico eventualmente associata ad applicazione di cerotti premedicati con steroidi. Gli steroidi per via sistemica costituiscono la terapia d'elezione in alcune situazioni: rapi-

do accrescimento della lesione, emorragie ricorrenti, ulcerazioni o infezioni, interferenza da parte della lesione con importanti funzioni fisiologiche (respirazione, alimentazione, vista, udito), angiomi infantili di grandi dimensioni o multicentrici, capaci di determinare scompenso cardiaco [5]. Negli angiomi infantili impegnativi e resistenti al cortisone si può prendere in considerazione l'interferone $\alpha 2a$ per via sottocutanea fino alla regressione delle lesioni, oppure la terapia con propranololo, betabloccante non selettivo che negli emangiomi infantili potrebbe agire con meccanismo vaso costrittivo e/o induce l'apoptosi delle cellule endoteliali [8], oppure ancora farmaci antiproliferativi come la vincristina. In ogni evenienza sarà compito degli specialisti analizzare il rapporto prezzo beneficio a fronte della possibilità di effetti collaterali legati all'uso delle terapie suddette. La presenza dello psicologo, se necessario, è importante per gestire l'impatto psicosociale della patologia nei bambini, soprattutto in età scolare, e la ricaduta emotiva nei genitori. La chirurgia è riservata agli emangiomi rilevati con piccolo peduncolo alla base, in sedi esteticamente nobili come l'estremo cefalico, talvolta in fase precoce, più spesso in presenza di ulcere, o nel sanguinamento. L'asportazione deve essere attentamente valutata, considerando sia la cicatrice residua all'intervento, sia l'evoluzione naturale della lesione, cioè la riduzione progressiva e spontanea, anche se lenta.

La prognosi è in genere buona per la stragrande maggioranza dei casi e, per sapere rispondere alla domanda dei genitori riguardante la fase attuale di crescita o di involuzione dell'angioma infantile, bisogna considerare tutti i dati disponibili, anamnestici, fotografici e topografici.

Bibliografia

1. Burgio GR, Martini A. Pediatria pratica – Orientamenti diagnostici e terapeutici. *C.G. Edizioni Medico Scientifiche* Torino 2000.
2. Orvidas LJ, Lesnick TG et al. Pediatric Parotid Masses. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;126:177-184.
3. Proctor B, Proctor C. Congenital lesions of the head and neck. *Otolaryngol Clin North Am* 1970;3:221-248.
4. Cajulis RS, Gokaslan ST, Yu GH et al. Fine needle biopsy of the salivary glands: a five years experience with emphasis on diagnostic pitfalls. *Acta Cytol* 1997;41:1412-1420.
5. Gelmetti G. Diagnosi e terapia degli angiomi infantili. *Prospettive in Pediatria* 2001;31:287-295.
6. Maleville J, Taieb A, Roubaud E. Hémangiomes cutanés immatures. Etude épidémiologique de 351 cas. *Ann Dermatol Vénereol* 1985;112:603-608.
7. Frieden IJ, Reese V, Cohen D. PHACE syndrome. The association of posterior fossa brain malformation, hemangiomas, arterial anomalies, coarctation of the aorta and cardiac defects, eye anomalies. *Arch Dermatol* 1997;132:307-311.
8. Leaute-Labreze C, Dumas de la Roque E, Hubiche B et al. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med* 2008;358:2649-2651.