



Metastasi muscolo scheletriche: un inusuale sito secondario di colangiocarcinoma intraepatico

Ilaria Martino, Elena Dionigi, Elena Fogari, Francesco Geraci, Luisa Mondellini,
Francesco Salinaro, Ilenia Fracchioni, Grazia Cattaneo

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

Abstract

Metastasi muscolo scheletriche: un inusuale sito secondario di colangiocarcinoma intraepatico

Il colangiocarcinoma intraepatico è una neoplasia maligna che origina dall'epitelio delle vie biliari e che tende ad invadere rapidamente gli organi addominali adiacenti e/o a metastatizzare a distanza. Le sedi più frequenti di metastasi sono: il polmone, l'osso, le ghiandole surrenaliche ed il cervello. La metastasi muscolo scheletrica è una sede secondaria non comune per qualunque primitività. In letteratura sono riportati rari casi di metastasi muscolo-scheletriche da tumori primitivi di stomaco, esofago, polmone, pancreas e colon ma non da colangiocarcinoma. L'unico caso descritto in letteratura è quello di un giovane uomo di 44 anni affetto da sindrome di Budd Chiari secondaria a colangiocarcinoma intraepatico che aveva sviluppato metastasi muscolo-scheletriche multiple a muscoli spinali erettori e ai glutei bilateralmente. Il caso da noi descritto è quello di un uomo di 52 anni con colangiocarcinoma intraepatico e localizzazioni secondarie al muscolo deltoide destro e in sede retro-orbitale.

Intrahepatic cholangiocarcinoma and skeletal-muscular metastasis: an uncommon secondary site

Intrahepatic cholangiocarcinoma is a malignant tumor growing in the biliary epithelium and a devastating malignancy that presents late, difficult to diagnose and that often invades adjacent organs or metastasizes to other visceral organs such as lungs, bones, adrenals, and brain. Skeletal muscle is one of the most uncommon sites of metastasis from any malignancy. Although direct muscle invasion by primary malignancy is well recognized, few cases of metastasis to skeletal muscle distant from the primary carcinoma have been published. Primary carcinoma sites to distant skeletal muscle metastasis included the stomach, esophagus, lung, colon, and pancreas. The only case of distant skeletal muscle metastasis of intrahepatic cholangiocarcinoma of our knowledge is that of a 44 years old man with Budd-Chiari Syndrome secondary to intrahepatic cholangiocarcinoma and multiple skeletal muscle metastases in bilateral buttock and erector spinal muscle. We report the case of a 52 years man with cholangiocarcinoma and metastases in right deltoid muscle and orbital invasion.

Introduzione

Il colangiocarcinoma è una neoplasia maligna che origina dall'epitelio delle vie biliari e che tende ad invadere rapidamente gli organi addominali adiacenti e/o a metastatizzare a distanza. Le sedi più frequenti di metastasi sono: il polmone, le ghiandole surrenaliche ed il cervello. La metastasi muscolo scheletrica è una sede secondaria non comune per qualunque primitività [1]. Dalla letteratura sono riportati rari casi di metastasi muscolo-scheletriche da tumori primitivi di stomaco, esofago, polmone, pancreas e colon [2] ma non da colangiocarcinoma. L'unico caso descritto in letteratura è quello di un giovane uomo di 44 anni affetto da sindrome di Budd Chiari secondaria a colangiocarcinoma intraepatico che aveva sviluppato metastasi muscolo-scheletriche multiple a muscoli spinali erettori e ai glutei bilateralmente [3].

Caso Clinico

Uomo di 52 anni, modesto fumatore e con storia di abuso alcolico (circa 2 litri di vino al giorno) fin dall'età di 20 anni. Affetto da ipertensione arteriosa primaria e diabete mellito di tipo 2. Portatore di protesi dell'aorta ascendente per pregressa dissecazione dell'arco aortico (2004). Affetto da cirrosi epatica esotossica ed HCV correlata, per cui effettuava sporadici controlli ecografici.

Il paziente giunge nel nostro ambulatorio di ecografia nel luglio 2008, per eseguire biopsia eco guidata di lesione focale (53X44 mm) al III segmento epatico di recente riscontro. Alla biopsia diagnosi di epatocarcinoma scarsamente differenziato ad istiotipo bilio-pancreatico, trattata in seguito con chemioembolizzazione (TACE).

Successiva comparsa di marcato dolore alla spalla destra per cui il paziente viene sottoposto a PET *total body*, RMN spalla destra e biopsia muscolare con diagnosi di secondarismo muscolare di colangio-epatocarcinoma. A scopo palliativo, nel settembre dello stesso anno, si è effettuato trattamento di chemioembolizzazione della lesione secondaria.

Nell'ottobre 2008 ricovero nel nostro reparto per insorgenza di diplopia, esoftalmo all'occhio destro e marcata astenia tale da confinare a letto il paziente. Alla TC encefalo presenza di formazione rotondeggiante in regione fronto-orbitaria destra a carico del seno frontale, della fossa temporale e dell'osso frontale (sede di ampia lesione litica) con invasione della cavità orbitaria e dislocazione dei nervi oculomotori e del nervo ottico. La formazione è compatibile con metastasi da colangiocarcinoma (figura 1).

L'esame obiettivo all'ingresso mostrava uno stato di encefalopatia epatica di II grado, pressione arteriosa: 160/80 mmHg, frequenza cardiaca: 80 bpm, temperatura corporea 36.8 °C, epato-splenomegalia lievi, non versamento ascitico, soffio olosistolico sul focolaio mitralico intensità 2/6, obiettività toracica nella norma. Muscolo deltoide destro tumefatto, duro e dolente. Esoftalmo occhio destro con tumefazione periorbitale.

Agli esami ematochimici: piastrinopenia ($73 \times 10^3/\text{mm}^3$), iperbilirubinemia totale (3.32 mg/dl) e diretta (2.04 mg/dl), ipertransaminasemia (GOT 53 mU/ml, γ GT 96 mU/ml), elettroforesi sierica: ipoalbuminemia (2.8 g/dl) ed aumento policlonale delle gammaglobuline (2.2 g/dl), iperammoniemia (163 $\mu\text{g/dl}$), α fetoproteina (70265 UI/ml), ipercalcemia (13.6 mg/dl), coagulazione nei limiti, HCV positività.

Il paziente, dopo valutazione specialistica, è stato sottoposto a sedute di radioterapia alla spalla destra, a scopo palliativo e a terapia antalgica per intenso dolore alla scapola destra. Discreto controllo dell'ipercalcemia con terapia idratante. Il paziente è stato in seguito trasferito presso reparto di Cure Palliative dove ha proseguito le cure fino al decesso, intercorso dopo circa due mesi.

Conclusioni

L'incidenza di metastasi muscolo scheletriche rappresenta meno dell'1% delle metastasi di origine ematogena, nonostante le masse muscolari rappresentino circa il 50% del peso corporeo e ricevano un ricco supporto ematico. Le cause della bassa incidenza delle metastasi muscolo scheletriche sono ancora poco chiare ma potrebbero essere correlate a diversi fattori: la presenza di soppressori tumorali nel muscolo, il costante movimento delle masse muscolari che potrebbe rappresentare un ostacolo per l'impianto e la proliferazione delle cellule metastatiche per l'elevata pressione ematica tissutale secondaria all'incremento del flusso ematico durante lo sforzo fisico, la produzione di acido lattico che crea una condizione locale sfavorevole allo sviluppo delle cellule tumorali, l'inibizione all'invasione cellulare indotta da proteasi localizzate alla base delle membrane cellulari, l'attività antitumorale dei linfociti e delle *natural killer* ubicate nel muscolo [4-5]. Il motivo per cui non sono riportati casi di metastasi muscolo-scheletriche da colangiocarcinoma intraepatico potrebbe essere spiegato dalla difficoltà di riconoscere le metastasi in quanto, solitamente asintomatiche e/o localizzate in sedi nascoste e dalla estrema rarità del colangiocarcinoma e dalla sua cattiva prognosi [6]. Il colangiocarcinoma ha bassissime possibilità di cura e l'opzione chirurgica è l'unica vera chance di sopravvivenza a lungo termine, con risultati fortemente condizionati dalla abilità tecnica e dalla selezione del paziente [7]. Il trapianto di fegato, associato a chemioterapia neoadiuvante può rappresentare una buona alternativa di sopravvivenza a lungo termine in pazienti attentamente selezionati [8]. Chemio e radioterapia si sono invece rivelati inefficaci nel controllo della progressione di malattia nei pazienti con colangiocarcinomi inoperabili e per la maggior parte dei pazienti il drenaggio biliare rappresenta l'unica opzione palliativa [9-10].

Nel caso esposto, la diagnosi dell'istotipo tumorale (colangiocarcinoma) è stata effettuata quando la massa aveva già raggiunto i criteri dell'inoperabilità; più semplice è risultata la diagnosi di metastasi muscolo scheletrica, agevolata dalla evidenza clinica della massa e dalla sintomatologia dolorosa correlata. Nel caso del nostro paziente, non è stato possibile procedere con alcun tipo di trattamento a scopo curativo, e ci si è limitati alla radioterapia a scopo palliativo e al controllo del dolore, in considerazione della inoperabilità del tumore primitivo al momento della diagnosi e della sua rapida progressione.

Tabelle e Figure

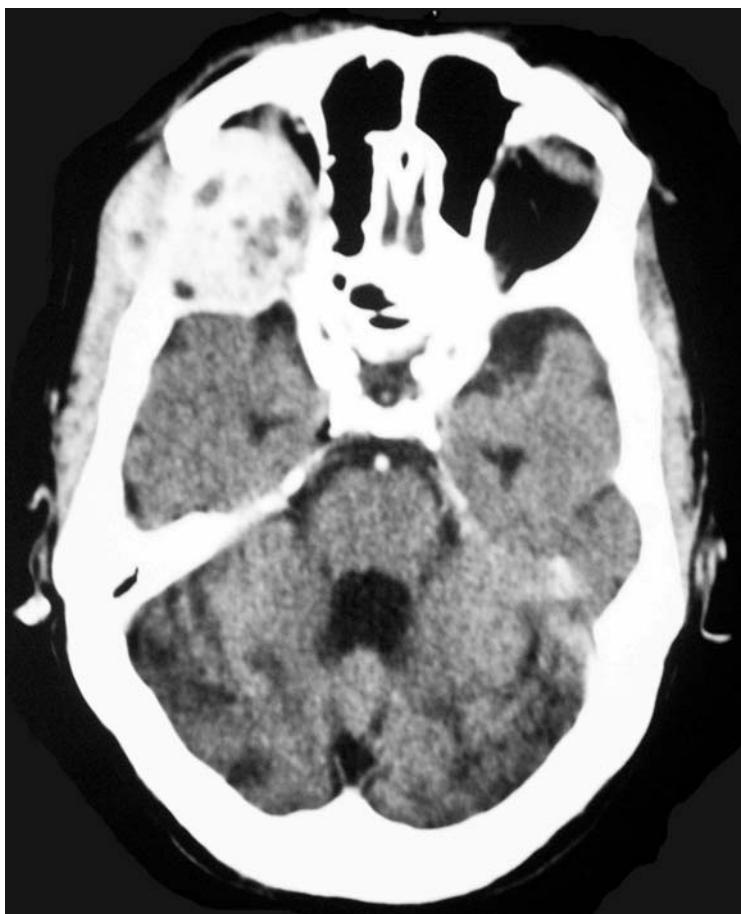


Figura 1. Metastasi retrobulbare destra da colangiocarcinoma.

Bibliografia

1. Bese NS, Ozguroglu M, Dervisoglu S et al. Skeletal muscle: an unusual site of distant metastasis in gastric carcinoma. *Radiat Med* 2006; 24: 150-153.
2. Heyer CM, Rduch GJ, Zgoura P et al. Metastasis to skeletal muscle from esophageal adenocarcinoma. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40: 1000-1004.
3. Kwon OS, Jun DW, Kim SH et al. Distant skeletal muscle metastasis from intrahepatic cholangiocarcinoma presenting as Budd Chiari Syndrome. *World J Gastroenterol* 2007; 13(22): 3141-3143.
4. Sudo A, Ogihara Y, Shiokawa Y et al. Intramuscular metastasis of carcinoma. *Clin Orthop Relat Res* 1993; 213-217.
5. Bar-Yehuda S, Barer F, Volfsson L et al. Resistance of muscle to tumor metastases: a role for $\alpha 3$ adenosine receptor agonists. *Neoplasia* 2001; 3: 125-131.
6. Cione GP, Arciero G, De Angelis CP et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: case report. *Suppl Tumori* 2005; 4: S46-S47.
7. Jarnagin WR, Fong Y, DeMatteo RP et al. Staging, resectability, and outcome in 225 patients with hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 2001; 234: 507-517.
8. Anderson CD, Pinson CW, Berlin J et al. Diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma. *Oncologist* 2004;9:43-57
9. Farley DR, Weaver AL, Nagorney DM. Natural history of unresected cholangiocarcinoma: patient outcome after noncurative intervention. *Mayo Clin Proc* 1995; 70: 425-429.
10. Chang WH, Kortan P, Haber GB. Outcome in patients with bifurcation tumors who undergo unilateral versus bilateral hepatic duct drainage. *Gastrointest Endosc* 1998; 47: 354-362.