

L'AMILOIDOSI

G. Motta, S. Staibano*, P. Somma*, E. Rocereto, F.A. Salzano**

RIASSUNTO

Obiettivo. Vengono discusse le modalità di impiego della chirurgia endoscopica, attuata con l'uso del laser a CO₂, nel trattamento dell'amiloidosi laringea isolata ed i risultati che questo trattamento consente di ottenere in tale forma morbosa.

Casistica. Sono stati studiati 4 casi di amiloidosi laringea circoscritta, giunti all'osservazione degli AA. dal 1982 a tutt'oggi, presso il Dipartimento Assistenziale di Otorinolaringoiatria e Scienze Affini dell'Università «Federico II» di Napoli; tutti i pazienti sono stati sottoposti ad accertamento radiografico mediante TC per valutare l'estensione del processo patologico. Si è quindi proceduto all'exeresi chirurgica in endoscopia delle manifestazioni patologiche.

Risultati. Dei quattro casi di amiloidosi laringea:

– 3 presentavano lesioni nella regione glottico-sopraglottica (2 monolaterali ed 1 bilaterale);

– 1 aveva localizzazioni glottico-sottoglottiche (bilaterali).

Tutti i pazienti sono stati controllati nei mesi successivi all'operazione per 3-6 volte in endoscopia al fine di:

– accertare la radicalità dell'escissione chirurgica, asportando eventuali recidive o lesioni sospette e sottoponendole ad esame istologico per ottenere una guarigione definitiva;

– rimuovere i depositi di fibrina evitando il costituirsi di sinechie e di aderenze cicatriziali

Dopo due controlli, praticati a distanza di due mesi l'uno dall'altro, in cui non sono state rilevate recidive, i pazienti sono stati visitati ogni 6-8 mesi, senza che si siano avute nuove recidive; essi attualmente, dopo un follow-up variabile dai 6 ai 18 anni, devono quindi considerarsi perfettamente guariti

Conclusioni. L'amiloidosi laringea localizzata è una malattia rara che richiede un trattamento chirurgico adeguato; la TC preoperatoria risulta utile in quanto consente di localizzare le lesioni e di escludere infiltrazioni dello scheletro cartilagineo o diffusi extralaringee. Il trattamento di scelta è indubbiamente chirurgico: le moderne tecniche endoscopiche attuate con il laser a CO₂ offrono rilevanti vantaggi. Una volta effettuata la diagnosi, l'exeresi chi-

Dipartimento Assistenziale di Otorinolaringoiatria e Scienze Affini, Università «Federico II» di Napoli

* Dipartimento di Scienze Biomorfologiche e Funzionali, Sezione di Anatomia Patologica, Università «Federico II» di Napoli

** Cattedra di Otorinolaringoiatria (C.L.O.), Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università di Palermo

rurgica va praticata tempestivamente per prevenire la diffusione delle lesioni; l'intervento deve essere seguito da una serie di controlli endoscopici per rimuovere la fibrina, evitando così la formazione di aderenze cicatriziali e danni funzionali, e per asportare inoltre eventuali recidive.

Tale tecnica consente di controllare perfettamente il processo patologico e di ottenerne la guarigione; se attuata precocemente è altresì in grado di evitare la diffusione delle manifestazioni patologiche e quindi postumi anatomico-funzionali indesiderati.

PREMESSE

Il termine amiloidosi viene impiegato per indicare una serie di manifestazioni patologiche caratterizzate dal deposito extracellulare di materiale fibrillare, eosinofilo, di aspetto omogeneo, di derivazione proteica, con definite particolarità istologiche che ne consentono l'identificazione; più precisamente tale sostanza si caratterizza per ⁵:

- la colorazione metacromatica con metil-violetto o cristal violetto;
- l'affinità per il rosso congo che conferisce a tali depositi una evidente birifrangenza qualora si osservi il materiale al microscopio con luce polarizzata;
- l'evidenza di numerose cellule giganti multinucleate che circondano i depositi amiloidei;
- l'elevata resistenza all'azione di enzimi proteolitici quali la pepsina.

Gli accumuli di questo materiale proteico possono interessare vari apparati (forma sistemica) ovvero, più raramente, localizzarsi ad un singolo organo (forma locale).

La variante sistemica in genere comporta una prognosi sfavorevole con un quadro clinico che evolve più o meno rapidamente verso l'exitus; essa può manifestarsi ^{17 18}:

- come complicanza di una malattia immunitaria, nella quale le fibrille proteiche derivano dalla catena leggera delle immunoglobuline e vengono designate con la sigla AL (Amyloide Light chain);
- associata con una flogosi cronica o con una malattia infettiva: in questa eventualità la sostanza amiloide viene indicata con la sigla AA.;
- come manifestazione eredo-familiare su base genetica in cui le fibrille amiloidi derivano da una variante della pre-albumina serica.

L'amiloidosi locale può osservarsi invece a livello di singoli organi della regione addominale (fegato, rene milza, vescica ecc.) o, più raramente, del distretto cervico-facciale. In quest'ultima sede la laringe risulta più frequentemente interessata anche se una tale localizzazione va considerata nel complesso di riscontro estremamente raro se si tiene conto che:

- dal primo rilievo di amiloidosi laringea isolata, effettuato da Burow e Neumann nel 1875, fino al 1990 sono stati segnalati in letteratura poco più di 300 casi con tale patologia ¹⁰;
- tale lesione a livello del laringe costituisce lo 0,68% di tutte le manifestazioni neoplastiche benigne di quest'organo ¹¹.

L'amiloidosi circoscritta al laringe o ad altre sedi del distretto cervico-facciale presenta comunque un'evoluzione quasi sempre favorevole; fanno eccezione i casi con localizzazione alla lingua, nei quali generalmente la malattia si associa ad un mieloma ed assume uno sviluppo simile alle forme sistemiche ¹⁰.

Il nostro studio riguarda casi con amiloidosi laringea isolata.

In tali forme i vari trattamenti proposti in alternativa a quello chirurgico si sono dimostrati inefficaci; pertanto attualmente la maggior parte degli AA. ^{1 2 3 4 8 12 19 21 22 24} concorda sull'opportunità dell'intervento chirurgico.

Le operazioni proposte in letteratura per l'asportazione delle lesioni amiloidosiche comprendono ^{13 16 19}:

- o interventi di laringectomia parziale;
- oppure operazioni attuate in microlaringoscopia diretta.

Nel 1982 abbiamo eseguito l'asportazione di una lesione amiloidosica circoscritta al laringe in microlaringoscopia diretta impiegando il laser a CO₂. Tenuto conto del successo ottenuto sono stati trattati con identica tecnica altri due pazienti venuti alla nostra osservazione nei successivi tre anni ¹⁴; abbiamo operato, sempre con la stessa metodica, un quarto caso nel 1994.

Il nostro lavoro si propone di richiamare l'attenzione su tali esperienze chirurgiche e di discutere le indicazioni delle tecniche impiegate e i relativi risultati, anche sulla base delle osservazioni riportate in letteratura.

MATERIALI E METODI

Sono stati studiati 4 casi con amiloidosi circoscritta al laringe ricoverati presso il Dipartimento Assistenziale di Otorinolaringoiatria e Scienze Affini dell'Università «Federico II» di Napoli dal 1982 al 2000; in tutti i pazienti i dati clinici e di laboratorio hanno escluso manifestazioni extralaringee della patologia.

I 4 soggetti studiati erano di sesso femminile ed avevano un'età compresa tra 14 e 47 anni.

Nella Tabella I sono riportati i dati principali relativi alla sede del processo patologico ed alla sintomatologia dei casi osservati.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad esame radiografico (TC) dell'asse laringo-tracheale per accertare la localizzazione e l'estensione delle lesioni laringee e per escludere fenomeni infiltrativi extralaringei.

In tutti i casi l'exeresi del processo patologico è stata effettuata in endoscopia mediante l'impiego del laser a CO₂.

Si è cercato sempre di attuare l'exeresi in un unico blocco del processo patologico principale e dei tessuti adiacenti; in genere, escluso con l'esame istologico intraoperatorio un processo carcinomatoso, si è proceduto a regolarizzare i margini della ferita asportando eventualmente le strutture che avevano perso la loro configurazione tipica (tessuto muscolare, tessuto adiposo).

Nei primi sei mesi i pazienti sono stati sottoposti a ripetuti controlli endoscopici allo scopo di:

- asportare i depositi di fibrina ed evitare la costituzione di aderenze cicatriziali;
- effettuare delle biopsie nella sede dell'escissione al fine di escludere eventuali recidive o di attuare la loro exeresi;
- seguire la corretta evoluzione dei processi riparativi e cicatriziali.

Successivamente, se due esami laringoscopici consecutivi, eseguiti a distanza di due mesi, ci consentivano di escludere la presenza di recidive, i controlli sono stati praticati ogni 6 mesi circa, per tre anni.

Attualmente i casi trattati risultano tutti perfettamente guariti dal processo patologico e presentano ottimi risultati funzionali.

CASISTICA E RISULTATI

Riteniamo utile riportare sinteticamente i dati clinici principali relativi ai pazienti studiati, allo scopo di una loro più precisa valutazione clinica ed anatomicopatologica

Caso 1: R. Rosa (a. 14)

1° ottobre 1982: ricovero della malata per una disfonia insorta da circa 1 anno. L'obiettività clinica rivela la presenza di una tumefazione circoscritta della corda vocale falsa di sinistra.

4 ottobre 1982: in endoscopia, mediante l'impiego del laser a CO₂, si pratica l'asportazione della corda vocale falsa di sinistra; l'esame istologico del campione chirurgico mette in evidenza la presenza di un nucleo amiloidosico circoscritto – confermato successivamente dalla colorazione specifica con rosso congo – circondato da tessuto sano, con lieve flogosi cronica interstiziale (Fig. 1).

27 ottobre 1982: controllo in microlaringoscopia diretta per rimuovere i depositi di fibrina costituitisi nella sede dell'intervento.

11 marzo 1983: controllo in microlaringoscopia diretta per verificare l'assenza di recidive; nel corso dell'intervento si praticano alcuni prelievi bioptici nella sede primitiva del processo patologico: il loro esame istologico esclude la presenza di



Fig. 1.
L'esame istologico della lesione documenta la presenza di un nucleo amiloidosico circoscritto; esso è posto immediatamente al di sotto del rivestimento epiteliale ed appare circondato da connettivo con segni di flogosi interstiziale.

L'amiloidosi

Tab. I.

Nome	Data osservazione	Sesso	Età	Insorgenza della sintomatologia	Loc.	Esame obiettivo	Intervento	Controlli
R.R.	1.10.82	F	14	1 anno	Monol.	Tumefazione della corda falsa di sinistra	4.10.1982: intervento per l'asportazione della lesione primitiva	1) 27.10.1982: asportazione di fibrina 2) 11.3.1983: prelievo biotipico che esclude la presenza di recidive
S. F.	7.6.83	F	21	2 anni	Monol.	Corda vocale falsa e plica ariepiglottica destra	27.6.1983: exeresi della neoformazione che interessa la corda vocale falsa e la plica ari-epiglottica di destra 29.7.83: asportazione di una recidiva in corrispondenza del III anteriore della corda vocale falsa di destra	16.9.83 e 4.11.83: verifica della guarigione a distanza di 2 e di 4 mesi
S.C.	2.10.85	F	34	1 anno	Bilat.	Nella regione ipoglottica, al di sotto delle corde vocali vere, il tessuto sottomucoso appare infiltrato: il processo patologico si estende anteriormente al di sotto della commessura anteriore	3/10/1985: ampia asportazione in blocco del tessuto che infiltra la regione ipoglottica senza danni per i tessuti circostanti	20.10.85 e 18.11.85: si allontanano i depositi di fibrina allo scopo di evitare la costituzione di aderenze cicatriziali e di sinechie 20.11.86: controllo che esclude segni di recidiva
R.R.	25.3.94	F	47	2 anni	Bilat.	Tumefazioni che interessano: 1) a destra la corda vocale falsa, la corda vocale vera e la regione ipoglottica 2) a sinistra la corda vocale falsa 3) il picciuolo dell'epiglottide	25.3.94: in endoscopia asportazione di lesioni amiloidosiche che interessano le corde vere bilateralmente 19.12.94: exeresi di ampia recidiva delle lesioni amiloidosiche a destra, in corrispondenza del tratto posteriore della corda vocale vera e della regione ipoglottica 30.10.95: exeresi di nuove recidive a livello del picciuolo dell'epiglottide e della corda vocale falsa di sinistra 8.11.95: asportazione di recidiva in corrispondenza della corda vocale falsa di destra	6.2.95; 13.2.95; 18.10.95; 23.10.95: controlli per asportazione dei depositi di fibrina 20.12.95; 18.1.96; 9.2.96; 14.3.96; 23.3.96; 1.4.96; 11.4.96: controlli per vaporizzare aderenze cicatriziali ed allontanare la fibrina 27.4.96: viene ampliata la cavità laringea ed inserita una protesi di Traissac 1.6.96: controllo per l'asportazione di granulazioni 1.7.96: rimozione della protesi di Traissac; 12.7.97; 10.9.97: controlli endoscopici per rimuovere granulazioni e fibrina.

primitiva del processo patologico: il loro esame istologico esclude la presenza di nuove manifestazioni amiloidosiche.

Attualmente, dopo 18 anni, la paziente è perfettamente guarita e mostra ottimi esiti funzionali.

Caso 2: S. Franca (a. 21)

7 giugno 1983: la paziente viene ricoverata per una disfonia insorta da circa 2 anni, che si è progressivamente aggravata.

L'obiettività clinica dimostra la presenza di una tumefazione che interessa a destra la corda vocale falsa e la plica ariepiglottica

27 giugno 1983: in microlaringoscopia diretta, mediante l'impiego del laser a CO₂, si procede all'asportazione della corda vocale falsa di destra e del segmento adiacente della plica ari-epiglottica infiltrata dal processo patologico; l'esame istologico del campione chirurgico mostra il quadro tipico dell'amiloidosi laringea; i limiti del reperto operatorio appaiono indistinti o direttamente interessati da infiltrazione amiloidosica.

29 luglio 1983: per via endoscopica, con l'impiego del laser a CO₂, si provvede ad asportare una tumefazione costituitasi nella sede della corda vocale falsa di destra: essa interessa la porzione adiacente dell'epiglottide: l'esame istologico documenta la presenza di depositi di amiloide a sede sottomucosa, ben circoscritti e circondati da tessuto di granulazione con flogosi cronica e neovascolarizzazione.

16 settembre 1983: sempre in microlaringoscopia diretta si asporta il tessuto di granulazione formatosi in corrispondenza della sede del precedente intervento; il relativo esame istologico esclude la presenza di recidive del processo patologico.

4 novembre 1983: un nuovo controllo in microlaringoscopia diretta documenta la cicatrizzazione delle lesioni residue ai precedenti interventi e la perfetta riepitizzazione della zona sede dell'operazione.

A distanza di 17 anni, la paziente non ha più manifestato segni della malattia e non mostra danni funzionali.

Caso 3: S. Cinzia (a. 34)

3 ottobre 1985: la paziente si ricovera con una storia di disfonia che dura da circa 1 anno; l'obiettività clinica documenta la presenza di due «cuscinetti» ricoperti da mucosa di aspetto normale, localizzati nella regione ipoglottica al di sotto delle corde vocali vere; il processo infiltrativo si estende alla commessura anteriore.

In endoscopia, mediante l'impiego del laser a CO₂, si procede all'asportazione in blocco del tessuto che infila la regione ipoglottica, da ambedue i lati, senza danneggiare i tessuti circostanti di aspetto normale; l'esame istologico del campione chirurgico dimostra la presenza di depositi sottomucosi di amiloide, nel contesto del tessuto asportato, circondati da tessuto sano.

20 ottobre 1985: controllo in microlaringoscopia diretta: esso consente di rimuovere alcuni depositi circoscritti di fibrina.

18 novembre 1985: controllo in microlaringoscopia diretta: si procede all'asportazione di ulteriori depositi di fibrina.

19 novembre 1986: controllo endoscopico: esso dimostra la perfetta riepitelizzazione della zona sede dell'intervento e l'assenza di segni di recidive della malattia.

Successivamente la paziente viene visitata ogni 6-8 mesi per due anni: tali esami clinici non hanno documentato segni di ripresa del processo patologico.

Dopo 11 anni persiste la guarigione clinica, che si accompagna ad un ottimo risultato funzionale.

Caso 4: R. Rosalia (a. 47)

25 marzo 1994: si procede al ricovero della paziente per una disfonia comparsa da circa due anni.

Obiettivamente si osservano varie tumefazioni sottomucose che interessano le regioni sopraglottica, glottica e ipoglottica, specie a destra (Fig. 2).

La TC della laringe mostra la presenza di aree con aumentata opacità, localizzate nella regione sopraglottica del laringe, a sede sottomucosa, senza manifestazioni infiltrative (Fig. 3)

In endoscopia, mediante l'impiego del laser a CO₂, si provvede ad asportare le lesioni che interessano le corde vocali false e quelle vere, bilateralmente.

L'esame istologico sui campioni chirurgici mette in evidenza la presenza di estesi accumuli di sostanza amiloide anche in corrispondenza dei margini di escissione. L'infiltrazione amiloidosica, oltre ad interessare il connettivo immediatamente al di sotto dell'epitelio, si estende in profondità (Fig. 4).

19 dicembre 1994: in microlaringoscopia diretta in sospensione si procede ad asportare alcune lesioni apparentemente circoscritte che interessano il tratto posteriore della corda vocale vera di destra e la regione ipoglottica: l'esame istologico dimostra la presenza di sostanza amiloide nel contesto della mucosa della regione ipoglottica, con coinvolgimento dei margini di escissione, frammista a segni di flogosi cronica.



Fig. 2.
Reperto obiettivo fibrolaringoscopico.

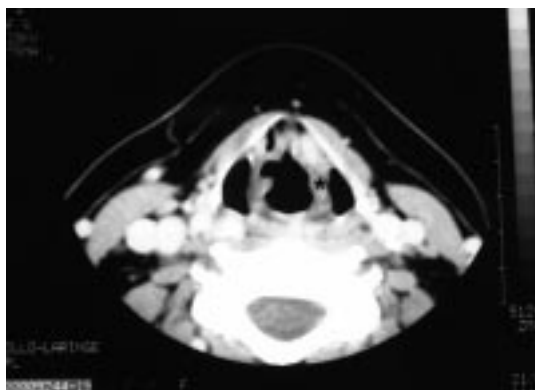


Fig. 3.
La TC del laringe documenta la presenza nella regione sopraglottica a destra un'area con aumentata opacità, senza interessamento della cartilagine (*).

6 febbraio 1995: in microlaringoscopia diretta in sospensione, mediante impiego del laser a CO₂, si vaporizza una piccola sinechia costituitasi in corrispondenza della commessura anteriore; si effettua inoltre un prelievo biptico nella regione sottoglottica a destra: il relativo esame istologico documenta l'assenza di lesioni amiloidosiche: si mette in evidenza esclusivamente un tessuto fibroso con flogosi cronica.

13 febbraio 1995: controllo endoscopico per la rimozione dei depositi di fibrina.

18 ottobre 1995: in microlaringoscopia diretta in sospensione, mediante l'impiego del laser a CO₂, si asportano delle tumefazioni circoscritte localizzate nella corda vocale vera di destra, in quella di sinistra e in corrispondenza del picciuolo dell'epiglottide: l'esame istologico dimostra la presenza di depositi di amiloide a livello del picciuolo dell'epiglottide.

23 ottobre 1995: controllo in endoscopia per rimuovere la fibrina e praticare dei prelievi biptici nella sede dell'exeresi: l'esame istologico documenta la presenza di nuovi depositi di amiloide anche a livello dei margini di escissione.

30 ottobre 1995: controllo in endoscopia: si asporta la fibrina e si eseguono vari prelievi biptici a livello del picciuolo dell'epiglottide e della corda vocale falsa



Fig. 4.
L'esame istologico dimostra la presenza di estesi accumuli di sostanza amiloide; essi si diffondono in profondità e raggiungono i margini di escissione.

di sinistra: l'esame istologico permette di osservare in ambedue le sedi la presenza di lesioni amiloidosiche.

8 novembre 1995: in microlaringoscopia diretta in sospensione, sempre con l'impiego del laser a CO₂, si asporta il tessuto neoformato costituitosi nella sede delle corde vocali false dei due lati: il relativo esame istologico mette in evidenza la presenza di depositi di amiloide a livello della corda vocale falsa di destra, compresi nei margini di escissione e circondati da connettivo con flogosi cronica.

18 dicembre 1995: ricovero a seguito dell'insorgenza di fenomeni dispnoici accentuati.

20 dicembre 1995: si interviene in microlaringoscopia diretta in sospensione per:

- vaporizzare con il laser a CO₂ un «flap» edematoso costituitosi nella regione aritenoidea di sinistra;
- sezionare un'aderenza formatasi in corrispondenza della commessura anteriore;
- asportare alcune granulazioni localizzate nella regione sottoglottica.

L'esame istologico dei relativi frammenti esclude la presenza di amiloide e documenta un tessuto di granulazione ed infiltrati flogistici aspecifici.

18 gennaio 1996: in microlaringoscopia diretta in sospensione, con il laser a CO₂, si asporta un «flap» edematoso formatosi nella regione glottica a sinistra e alcune piccole granulazioni presenti nella stessa sede; la ricerca per l'amiloide nei frammenti asportati dà esito negativo: si evidenzia soltanto un tessuto fibro-infiammatorio cronico.

7 febbraio 1996: nuovo ricovero per gravi fenomeni di insufficienza respiratoria.

9 febbraio 1996: in endoscopia, mediante il laser a CO₂, si effettua:

- la vaporizzazione di una sinechia recidivata in corrispondenza della commessura anteriore;
- l'asportazione di granulazioni costituite nella sede delle corde vocali false dei due lati.

L'esame istologico del tessuto asportato mostra il quadro della flogosi cronica.

14 marzo 1996: a seguito del ripresentarsi della dispnea in endoscopia, con il laser, si procede:

- all'asportazione delle granulazioni impiantate sulla corda vocale vera di sinistra;
- alla vaporizzazione di aderenze cicatriziali formatesi nel contesto della commessura anteriore e di quella posteriore.

23 marzo 1996: per il persistere della sintomatologia dispnoica si effettua un nuovo controllo endoscopico durante il quale si asporta il tessuto di granulazione e la fibrina presenti nella sede dei precedenti interventi.

30 marzo 1996: persiste l'insufficienza respiratoria.

1 aprile 1996: la paziente viene sottoposta a controllo endoscopico per asportare la fibrina ed alcune piccole granulazioni nel tratto anteriore della corda vocale vera di sinistra; l'esame istologico dei frammenti esclude la presenza di amiloide.

11 aprile 1996: controllo clinico endoscopico: si asportano i depositi di fibrina ed il tessuto di granulazione neoformato.

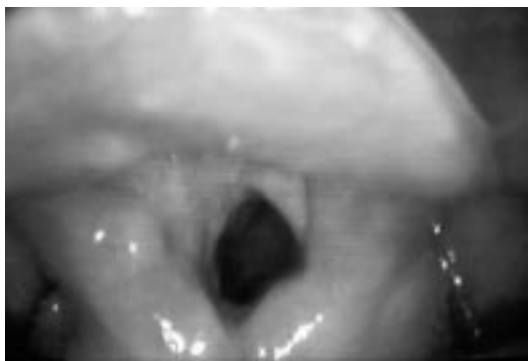


Fig. 5.
Reperto obiettivo fibrolaringoscopico a distanza di sei anni dall'ultimo intervento: non vi sono segni di recidive del progressivo processo patologico.

27 aprile 1996: ricovero per il ripresentarsi di fenomeni dispnoici ingravescenti; in microlaringoscopia diretta mediante l'impiego del laser a CO₂ viene ampliata la cavità laringea ed inserito uno stent di «Traissac».

1 giugno 1996: in microlaringoscopia diretta si procede:

- alla rimozione dello stent endolaringeo;
- alla vaporizzazione con il laser a CO₂ di piccole granulazioni formatesi al di sotto dello stent;
- al riposizionamento in laringe dello stent.

1 luglio 1996: in microlaringoscopia diretta si rimuove la protesi endolaringea di Traissac: lo spazio respiratorio è ampio.

12 luglio 1997: controllo endoscopico: mediante l'impiego del laser a CO₂ si asportano alcune piccole granulazioni presenti nella sede delle corde vocali false: il relativo esame istologico mostra il quadro di un tessuto infiammatorio cronico senza depositi di amiloide.

10 settembre 1997: controllo endoscopico: le lesioni residue ai precedenti interventi sono guarite e la superficie laringea risulta perfettamente riepitelizzata; lo spazio respiratorio è ampio.

Nei controlli successivi praticati, per un anno – inizialmente ogni mese e quindi ogni 3-6 mesi – si è confermata la persistenza della guarigione clinica. La paziente mostra come postumi una disfonia per un'insufficienza glottica.

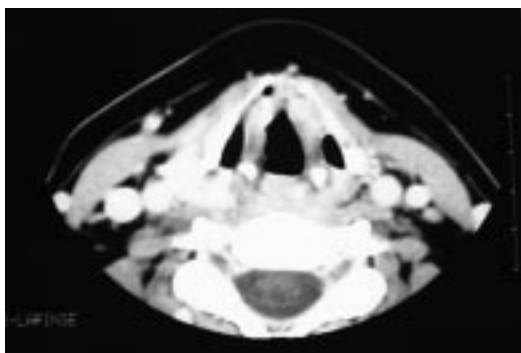


Fig. 6.
La TC conferma i reperti obiettivi.

Attualmente, dopo oltre 6 anni dal primo intervento, la paziente è perfettamente guarita e non mostra segni di recidive della malattia (Figg. 5 e 6).

CONSIDERAZIONI

In sintesi nei 4 casi con amiloidosi circoscritta alla laringe, venuti alla nostra osservazione, vi erano quadri anatomico-clinici differenti con implicazioni chirurgiche evidentemente diverse; infatti:

– nei casi 1 e 2 la lesione era monolaterale, circoscritta al vestibolo laringeo e relativamente superficiale; l'exeresi chirurgica radicale ha richiesto rispettivamente uno o due interventi; i risultati funzionali ottimi si spiegano tenendo conto della ridotta estensione del processo patologico e della sua localizzazione (l'asportazione della corda vocale falsa non ha ripercussioni di rilievo sulla voce);

– nel caso 3 l'amiloidosi interessava la regione ipoglottica e si diffondeva ai due lati; la sua exeresi anche in questo caso è stata attuata senza difficoltà, in una sola seduta operatoria, e non ha comportato danni vocali (sebbene l'estensione bilaterale e la localizzazione dell'amiloidosi inducessero a temere postumi funzionali più seri);

– nel caso 4 l'amiloidosi interessava diffusamente varie zone della laringe e si infiltrava in profondità: ciò ha reso necessaria l'asportazione di diverse strutture laringee con conseguente formazione di tessuto di granulazione e di esiti cicatriziali responsabili di fenomeni di insufficienza respiratoria; essi hanno richiesto ulteriori provvedimenti chirurgici.

Nei primi tre casi il trattamento endoscopico ha dimostrato la sua indiscutibile validità; nell'ultimo paziente questo indirizzo chirurgico ha comportato problemi e ha reso necessario numerosi interventi; ciò però è dipeso non dalla scelta della tecnica, ma dall'estensione delle lesioni amiloidosiche, evidentemente trattate tardivamente; interventi conservativi per via esterna, d'altra parte, non si sarebbero presentati meno complessi.

Va in proposito rilevato che le lesioni amiloidosiche in genere presentano margini indistinti, di non facile identificazione durante l'intervento, per cui non può essere a priori esclusa la necessità di revisioni chirurgiche.

I rilievi da noi effettuati nei casi illustrati, confrontati con i dati della letteratura, ci consentono le seguenti considerazioni.

Epidemiologia

La laringe, rispetto alle altre sedi del distretto cervico-facciale, risulta l'organo più frequentemente interessato dai depositi di amiloidosi, anche se una tale localizzazione è di riscontro estremamente raro: infatti le lesioni amiloidosiche della laringe costituiscono meno dell'1% di tutti i tumori benigni che la colpiscono^{9 11 13}.

Benché nella nostra casistica tale processo patologico coinvolgesse casi di sesso femminile, con età compresa tra i 14 ed i 47 anni, in letteratura viene riportata una sua incidenza più elevata negli uomini, specie tra la quinta e la sesta decade di vita^{5 7 25}.

Anatomia Patologica

L'interessamento laringeo può avvenire in qualsiasi sede di tale organo: in proposito alcuni AA.^{13 20} ritengono che la localizzazione più comune sia a livello delle corde vocali vere; in realtà una recente revisione della letteratura ha messo in evidenza come la regione sopraglottica del laringe, ed in particolare le corde vocali false, risultino più frequentemente coinvolte^{16 19}; ciò concorda con quanto osservato nella nostra casistica in cui 3 casi su 4 presentavano lesioni amiloidosiche in corrispondenza delle corde vocali false.

Riteniamo non privi di interesse alcuni rilievi istologici che abbiamo avuto modo di fare nei nostri casi.

Nei tre pazienti (casi 1, 2 e 3) in cui l'amiloidosi era in fase relativamente iniziale e appariva piuttosto circoscritta, essa interessava esclusivamente aree limitate del connettivo lasso subepiteliale (Fig. 1).

Nel paziente invece in cui (caso 4) l'amiloidosi si estendeva ad ampi distretti del laringe, essa infiltrava in profondità il connettivo sottomucoso e presentava margini indistinti (Fig. 4).

In tutti i casi da noi osservati comunque l'amiloidosi interessava unicamente il tessuto interstiziale, senza coinvolgere il pericondrio.

Va anche notato come il connettivo adiacente le aree colpite dall'amiloidosi appariva interessato solo da flogosi cronica e, in diversi casi, era in continuità con un tessuto di granulazione.

Questi dati anatomico-patologici hanno a nostro parere importanti ripercussioni sugli indirizzi chirurgici da adottare nelle forme patologiche in questione; essi infatti dimostrano:

1. l'opportunità di intervenire precocemente quando le lesioni sono circoscritte alla sottomucosa in modo da poter attuare un'escissione radicale del processo patologico senza provocare lesioni agli organi deputati alla fonazione e quindi danni funzionali;

2. una più elevata possibilità di recidive nei casi in cui le lesioni sono estese; in essi infatti è più difficile attuare una escissione radicale nel corso del primo intervento; ciò dipende, principalmente, a nostro parere, da un'imprecisa valutazione clinica dei margini periferici delle lesioni: solo la conferma istologica di tessuto sano (o flogistico) in tutto l'ambito del prelievo, ed in particolare sul margine del campione chirurgico, consente di ritenere radicale l'escissione.

Rilievi clinici e diagnosi

In base ai dati della letteratura la sintomatologia dell'amiloidosi laringea risulta caratterizzata da disfonia e talora disfagia nonché dispnea da sforzo, se la massa che occupa il lume laringeo è particolarmente voluminosa: nei casi da noi osservati il processo patologico si è sempre presentato con disfonia ad andamento progressivamente ingravescente; essa non si associava ad altre manifestazioni sintomatologiche.

Obiettivamente, nei casi illustrati in letteratura, come pure nei nostri pazienti, l'amiloidosi della laringe dà luogo alla costituzione di una o più tumefazioni rico-

perle da mucosa apparentemente sana: tale reperto ha portato spesso ad ipotizzare un processo neoplastico.

L'indagine istologica sui prelievi biotipici risolve i dubbi diagnostici in quanto l'amilioide non può essere confusa né con una lesione carcinomatosa né con infiltrati flogistici specifici o aspecifici; comunque gli ulteriori accertamenti istochimici, attuati con le metodiche specifiche di colorazione (rosso congo), confermano la diagnosi.

Ai fini dell'accertamento diagnostico notevole importanza assumono, a nostro parere, le tecniche per immagini ed in particolare la TC; essa documenta un'estensione sottomucosa più o meno rilevante del processo patologico in assenza di lesioni superficiali ed anche di fenomeni infiltrativi in profondità, a carico delle strutture scheletriche cartilaginee.

Patogenesi

Spesso sono state segnalate nei pazienti con amiloidosi laringea manifestazioni concomitanti di esofagite da reflusso, che alcuni AA.¹⁰ indicano come la causa del processo patologico; questa ipotesi si fonda sul presupposto secondo cui l'amilioide si deposita nello spazio extracellulare interstiziale in conseguenza di un processo flogistico cronico ovvero di una preesistente infezione. Tale patologia concomitante non è stata tuttavia riscontrata nei casi da noi osservati.

Terapia

I trattamenti dell'amiloidosi proposti in letteratura, si basano:

– sull'impiego di steroidi, di farmaci immunosoppressori e della terapia radiante: tali provvedimenti hanno però dato risultati insoddisfacenti^{2 3 21} per cui attualmente essi sono stati completamente abbandonati¹⁰;

– sull'osservazione e sul controllo clinico dopo l'accertamento biotipico senza procedere a trattamenti specifici: un eventuale intervento chirurgico viene prospettato qualora la sintomatologia lo renda necessario; tale atteggiamento clinico, sostenuto anche di recente¹⁰, non appare logico se si tiene conto che:

- espone il paziente a controlli clinici per periodi molto prolungati (5-10 anni);
- non esclude la necessità di un successivo trattamento chirurgico;
- comporta operazioni relativamente tardive, con lesioni certamente più estese;

come i nostri dati dimostrano; ciò rende più complesso l'intervento ed espone il malato al rischio di postumi funzionali indesiderati;

– sull'exeresi chirurgica del processo patologico: la maggior parte degli AA.¹²
^{15 25 26} attualmente concorda sulla opportunità di tale trattamento, tenuto conto del fatto che le altre forme di terapia non hanno dimostrato reali possibilità di successo.

Vi sono tuttavia opinioni contrastanti sul tipo di chirurgia da adottare.

Kennedy e Patel¹⁰ sostengono la necessità di un approccio per via esterna per dominare completamente la lesione e favorire la sua escissione radicale. In proposito riportano la loro esperienza su 5 casi di amiloidosi localizzata al laringe; di essi:

– due casi, dopo l'accertamento biotipico, non hanno subito alcun trattamento in quanto non presentavano sintomi rilevanti;

– tre pazienti, che invece lamentavano sintomi di entità significativa, sono stati sottoposti ad intervento chirurgico per asportare le lesioni amiloidosiche laringee; inizialmente si è impiegata la tecnica endoscopica con il laser a CO₂, che non ha consentito la loro exeresi; successivamente è stato attuato un approccio chirurgico per via esterna, a livello sopraglottico, che ha permesso di dominare il processo patologico: quest'ultimo procedimento rappresenta quindi, secondo gli AA. citati, la tecnica chirurgica migliore, in quanto essa consente:

- di evitare la perdita di strutture interne sopraglottiche e l'interruzione della continuità della commissura anteriore, con buoni esiti funzionali;
- di asportare radicalmente la lesione evitando le eventuali recidive, osservate invece dopo il trattamento endoscopico attuato con il laser a CO₂;
- di trattare i pazienti in modo agevole, senza rischi e con costi minori rispetto ai trattamenti endoscopici, che richiedono nel follow-up ripetuti controlli laringoscopici diretti.

Altri AA.^{6 8 12 23-25} sono invece convinti fautori della chirurgia endoscopica con il laser a CO₂ che, a loro parere, comporta reali vantaggi rispetto agli approcci tradizionali per via esterna.

In proposito la nostra Scuola¹⁴ ha indicato e documentato da tempo l'utilità della chirurgia endoscopica con il laser a CO₂ nel trattamento dell'amiloidosi laringea isolata, segnalando la possibilità di ottenere una guarigione clinica definitiva nei tre casi all'epoca studiati.

Recentemente abbiamo trattato un nuovo caso in cui le lesioni erano estese ed interessavano bilateralmente la regione glottica-sopraglottica; la risoluzione del processo morboso ha richiesto una serie di interventi senza dubbio complessi, ma, date le caratteristiche della forma patologica, non riteniamo che altre tecniche tradizionali conservative avrebbero consentito di ottenere risultati altrettanto validi, con minori difficoltà.

A nostro parere è quindi innegabile che le lesioni amiloidosiche laringee debbano essere asportate chirurgicamente e con tecniche adeguate.

Coloro che sostengono la possibilità di evitare l'operazione nei casi con sintomatologia moderata, effettuando controlli clinici periodici per attuare un monitoraggio dell'evoluzione delle lesioni, espongono – come si è detto – il malato al rischio di interventi più estesi e quindi più complessi e con postumi anatomico-funzionali più gravi; sulla base di tali considerazioni riteniamo che nei casi con amiloidosi laringea il trattamento chirurgico vada attuato il più precocemente possibile.

Va inoltre rilevato che la tecnica endoscopica con il laser a CO₂, di agevole esecuzione, ha consentito in tutti i casi da noi operati, anche in quelli più complessi, l'escissione radicale del processo patologico con assenza di recidive nel follow-up che nei nostri casi variava da 6 a 18 anni.

Alla luce della nostra esperienza riteniamo di innegabile utilità l'impiego del laser in endoscopia per rimuovere radicalmente le lesioni amiloidosiche; si tratta infatti di una metodica chirurgica certamente più vantaggiosa rispetto ad altre in quanto consente:

- l'escissione radicale del processo patologico con un trauma ridotto;

- controlli agevoli e quindi tempestivi interventi di revisione;
- risultati funzionali post-operatori eccellenti;
- una guarigione definitiva controllata nei pazienti da noi studiati a distanza di molti anni dall'intervento;
- la possibilità di eseguire, nei casi meno complessi, i trattamenti con degenze molto brevi e quindi con bassi costi socio-sanitari.

CONCLUSIONI

L'amiloidosi laringea isolata è una malattia di raro riscontro, che richiede un trattamento chirurgico adeguato.

La diagnosi di tale patologia si avvale principalmente dell'accertamento istologico sul campione chirurgico dopo colorazione con rosso congo o metil violetto.

Va sottolineata l'importanza di un'accurata valutazione istologica dei margini di resezione, anche mediante colorazioni specifiche, per cercare di escludere la presenza di residui di amiloide responsabili di potenziali riprese della malattia.

La TC preoperatoria risulta utile per precisare l'estensione sottomucosa del deposito di amiloide ed anche, ai fini della diagnosi, per escludere i segni di infiltrazione caratteristici dei processi carcinomatosi.

Il trattamento di scelta è indubbiamente chirurgico: a nostro parere gli interventi devono essere condotti in endoscopia con il laser a CO₂; essi vanno seguiti da adeguati controlli al fine di rimuovere la fibrina, evitare la formazione di aderenze cicatriziali, confermare la radicalità dell'intervento con adeguati prelievi biotipici e quindi prevenire eventuali recidive delle lesioni.

Tale tecnica – se attuata correttamente – consente di controllare il processo patologico in modo radicale e di ottenere ottimi risultati funzionali.

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Calderelli DD, Friedberg SA, Harris AA. *Medical and surgical aspects of the granulomatous diseases of the larynx*. Otolaryngol Clin North America 1979;12:778-85.
- ² D'Arcy F. *Localised amyloidosis of the larynx*. J Laryngol Otol 1972;86:929-31.
- ³ El-Kahky M, Soliman LAM. *Primary amyloidosis of the larynx*. J Egypt Med Ass 1969;52:706-10.
- ⁴ Fernandes CMC, Pirie D, Pudifin DJ. *Laryngeal amyloidosis*. J Laryngol Otol 1982;96:1165-75.
- ⁵ Friedmann I, Ferlito A. *Granulomas and Neoplasms of the larynx*. Churchill Livingstone, Ch 1988;11:87-91.
- ⁶ Gaillard J, Haguenaer JP, Pignal JL. *L'amylose laryngée. A propos de 2 cas d'amylose sous-glottique traités par laser*. J Franç Oro-Rhino-Laryngol Otol 1986;100:1079-80.
- ⁷ Graamans K, Lubsen H. *Clinical implications of laryngeal amyloidosis*. J Laryngol Otol 1985;99:617-23.
- ⁸ Gutierrez De Vergas J, Lopez Mingorance A, Castellano Romero L, Fernandez Garcia A, Brandariz Castelo JA, Espuelas MJ. *Localized laryngeal amyloidosis. Treatment with CO₂ laser*. Acta Otorrinolaring Esp 1995;46:381-3.
- ⁹ Hellquist H, Olofsson J, Sofjer H, Odkvist LM. *Amyloidosis of the larynx* Acta Otolaryngol 1979;88:443-50.

- ¹⁰ Kennedy TL, Patel NM. *Surgical management of localized amyloidosis*. The Laryngoscope 2000;110:918-23.
- ¹¹ McAlpine JC, Fuller AP. *Localized laryngeal amyloidosis: a report of a case with review of the literature*. J Laryngol Otol 1964;78:296-314.
- ¹² McIlwain JC, Shepperd WH. *Laser treatment of primary amyloidosis of the larynx*. J Laryngol Otol 1986;100:1079-80.
- ¹³ Mitrani M, Biller HF. *Laryngeal amyloidosis*. Laryngoscope 1985;95:1346-7.
- ¹⁴ Motta G, Villari G, Motta G jr, Ripa G, Salerno G. *The CO2 Laser in the Laryngeal Microsurgery*. Acta Otolaryngologica (stockh) 1986;433.
- ¹⁵ Motta M, Velonà G, Trojsi R, Tuconi C. *Amiloidosi laringea: considerazioni su un caso clinico*. Acta Otorhinolaryngol Ital 1996;16:455-9.
- ¹⁶ O'Halloran LR, Lusk RP. *Amyloidosis of the larynx in a child*. Ann Otol Rhinol Laryngol 1994;103:590-4.
- ¹⁷ Pepys MB. *Amyloidosis*. In: Weatherall DJ, ed. *Oxford textbook of Medicine*. 2nd Edition. Oxford: University Press 1987:9147-57.
- ¹⁸ Pepys MB, Butler PJ. *Serum amyloid P component is the major calcium-dependent specific DNA binding protein of the serum*. Biochem Biophys Res Commun 1987;148:308-13.
- ¹⁹ Raymond AK, Sneige N, Batsakis JG. *Patology consultation amyloidosis in the upper aerodigestive tracts*. Ann Otol Rhinol Laryngol 1992;101:794-6.
- ²⁰ Ryan JRRE, Pearson BW, Weiland LH. *Laryngeal Amyloidosis*. ORL 1977;84:872-7.
- ²¹ Ronn Heiner E. *Primary amyloidosis of the larynx*. Arch Otolaryngol 1968;87:413-5.
- ²² Schindel J, Ben-Bassatt H. *Amyloid tumor of the larynx, case report with electron microscope study*. Ann Otol Rhinol Laryngol 1972;81:438-83.
- ²³ Simpson GT, Strong MS, Skinner M, Cohen AS. *Localized amyloidosis of the head and neck and upper aerodigestive and lower respiratory tracts*. Ann Otol Rhinol Laryngol 1984;93:374-9.
- ²⁴ Talbot AR. *Laryngeal amyloidosis*. J Laryngol Otol 1990;104:147-9.
- ²⁵ Walker PA, Courey M, Ossof RH. *Staged endoscopic treatment of Laryngeal Amyloidosis*. Otolaryngol Head Neck Surg 1996;114:801-5.
- ²⁶ Woo KS, Van Hasselt CA, Waldron J. *Laser resection of localized subglottic amyloidosis*. J Otolaryngol 1990;19:337-8.