

10 Maggio 2014 – Bologna

Sessione I  
TUMORI NEUROENDOCRINI  
DEL TRATTO GEP

L'iter diagnostico :  
fondamentale il gioco di squadra

Inquadramento  
clinico: come arriva  
il paziente alla  
nostra osservazione

*Nadia Cremonini*

*UO Endocrinologia  
Ospedale Maggiore  
Azienda UsI di Bologna*



# Insulinoma

- Causa più frequente di ipoglicemia iperinsulinemica nell'adulto

Sintomi autonomici (glicemia < 55 mg/dl – 3 mmol/l)	Sintomi neuroglicopenici (glicemia < 50 mg/dl – 2.7 mmol/l)
Sudorazione	Sonnolenza
Parestesie	S. Vertiginosa
Sensazione di fame	Diplopia
Tachicardia	Visione offuscata
Pallore	Irritabilità
Agitazione	Cambiamenti personalità
Sensazione di calore	Cefalea
Ansia	Convulsioni
Tremori	Coma



- Sintomi prevalenti di notte o la mattina a digiuno, o dopo digiuno prolungato
- aggravati da
  - esercizio fisico
  - assunzione di alcol
  - diete ipocaloriche
  - farmaci
    - insulina, ipoglicem.orali
    - chinino, pentamidina
    - indometacina, litio
    - Più raramente:
      - ACE-inibitori
      - Levofloxacinina
      - trimetoprim-sulfametoxazolo
      - eparina

# Quando sospettiamo l'insulinoma?

- Triade di Whipple:
  - Presente nel 75 % dei Pt





## Evaluation and Management of Adult Hypoglycemic Disorders: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline

Philip E. Cryer, Lloyd Axelrod, Ashley B. Grossman, Simon R. Heller, Victor M. Montori, Elizabeth R. Seaquist, and F. John Service

Test Digiuno 72 h  
«Gold standard»

### Criteri per diagnosi di ipoglicemia da iperinsulinemia endogena

Glucosio plasmatico < 55 mg/dl ( 3.0 mmol/l)

C-peptide plasmatico  $\geq$  0.6 ng/ml (0.2 nmol/l)

Insulina plasmatica  $\geq$  3  $\mu$ U/ml (18 pmol/l) (prima  $\geq$  6 $\mu$ U/ml)

Pro-insulina plasmatica > 5 pmol/l (rari gli insulinomi pro-IRI)

$\beta$ -OH-butilirato  $\leq$  2.7 mmol/l

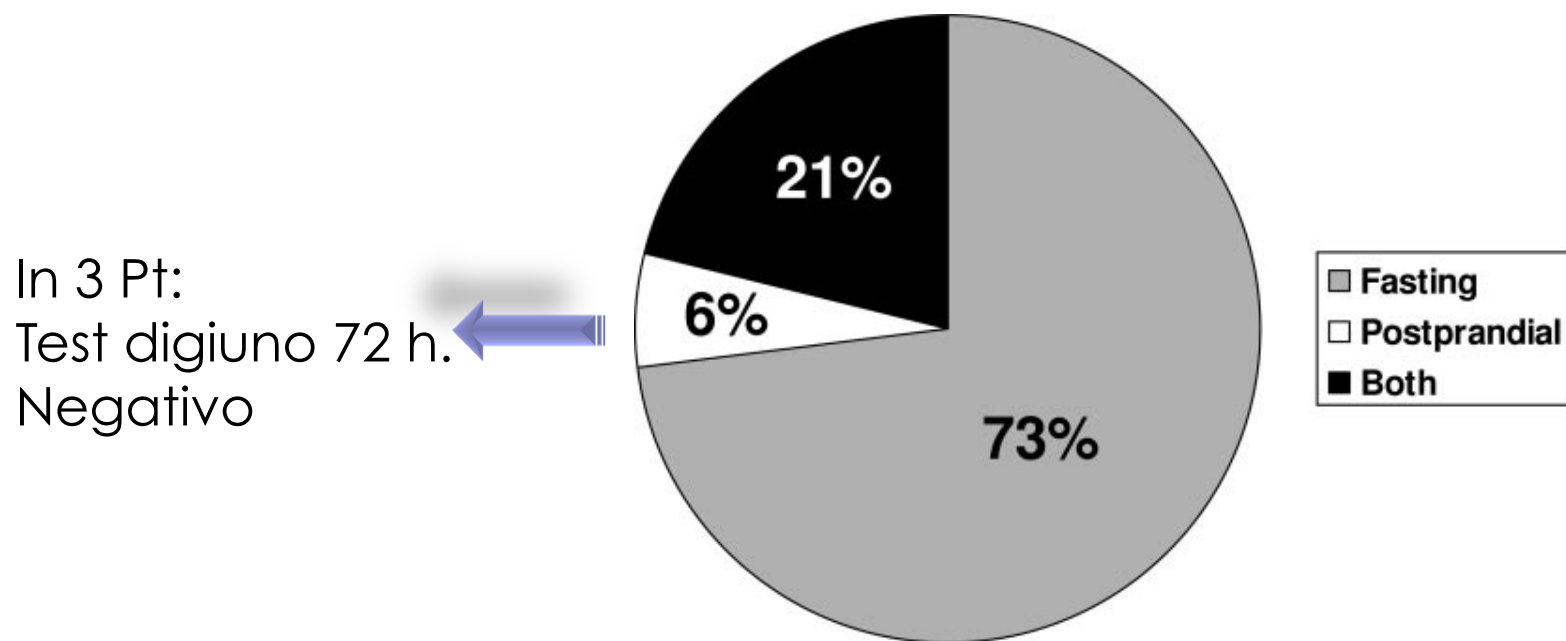
Ab-IRI negativi, screening per assunzione sulfaniluree negativo

Non più considerato utile ai fini diagnostici  
il Rapporto insulina/glucosio



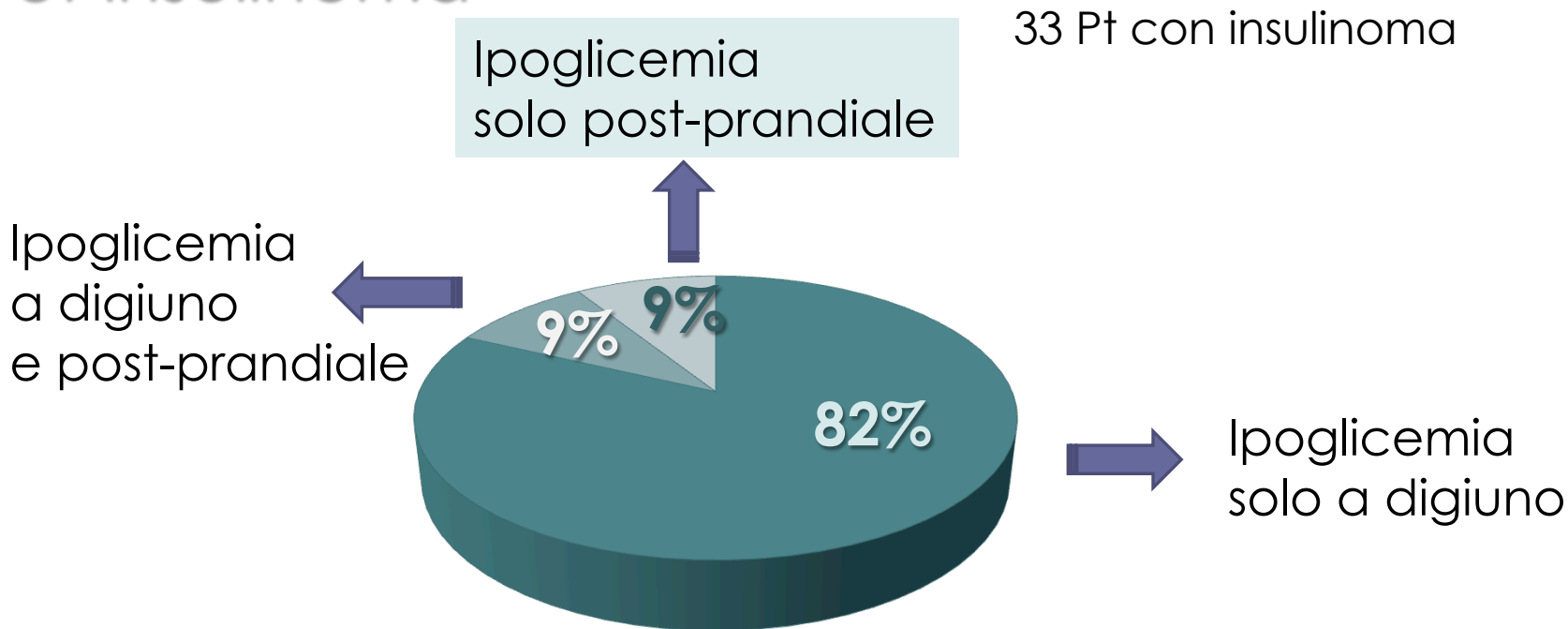
Dobbiamo sospettare l'insulinoma solo in presenza di ipoglicemia a digiuno ?

# Presentazione di ipoglicemia in 214 Pazienti con insulinoma - Mayo Clinic 1987 -2007



Nelle fasi iniziali di malattia e nei pazienti con sintomi solo postprandiali il test digiuno 72 h può essere negativo:  
se sospetto di insulinoma elevato -> ripetere il test a distanza

# Presentation, diagnostic features and glucose handling in a monocentric series of insulinoma



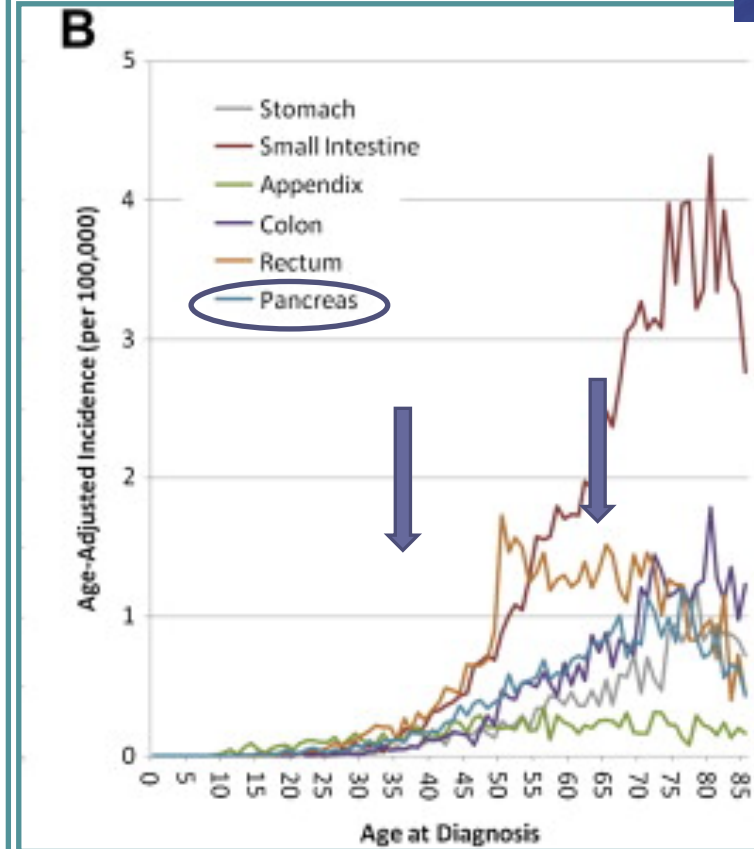
7 Pt (21%): affetti da Diabete mellito tipo 2 o ridotta tolleranza glucidica



# NEN -

## Neoplasie neuroendocrine del pancreas

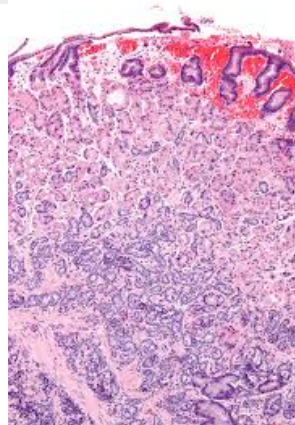
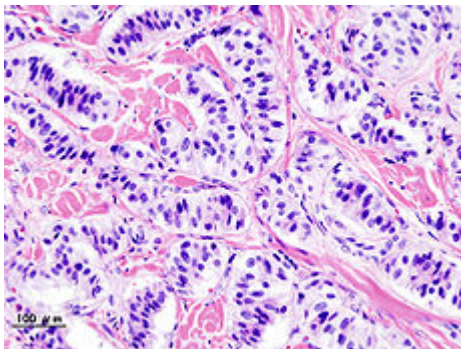
- Incremento di incidenza per età abbastanza precoce: picco 30 – 60 anni
- Dopo i 65 anni : variazioni non significative
- Neoplasie rare
- 1-3% di tutte le neoplasie pancreatiche
- 4 – 7 % di tutte le NEN
- Incidenza: 2-6/1.000.000/anno
- R F:M ~ 1:1
- Forme funzionanti: percentuali molto variabili nelle diverse casistiche
- Forme non-funzionanti: nelle casistiche più recenti -> ~60 %





# Caratteri clinici dei P-NEN funzionanti più frequenti

	Peptide secreto	Incidenza (NC/10 <sup>6</sup> /aa)	Sede tumore	Forme maligne (%)	Associati a MEN1 (%)
<b>Insulinoma</b>	Insulina	1 - 3	Pancreas >99%	< 10	4 - 5 I. Multipli: ~ 50
<b>Gastrinoma/ S.Zollinger Ellison</b>	Gastrina	0,5 - 2	Duodeno 70% Pancreas 25% Altre sedi 5%	60 - 90	20 - 25



*Jensen RT. et al,  
Neuroendocrinology 2012*

# Gastrinoma



- Induce la **Sindrome di Zollinger Ellison:**
  - Ipersecrezione acida gastrica che determina
  - malattia peptica ulcerosa e
  - malattia da reflusso gastroesofageo (GERD)
- Ulcere multiple o in sedi inusuali sono oggi meno frequenti
- Oggi, l'ampio utilizzo di PPI e antiH2 maschera la sintomatologia tipica
  - diagnosi posta in ritardo
  - Stadio più avanzato alla diagnosi

- Sintomi
  - dolore addominale (75-98%)
  - diarrea (30-73%)
  - pirosi (44-56%)
  - sanguinamento gastroenterico (44-75%)
  - nausea, vomito (12-30%)
  - decremento ponderale (7-53%)

# Gastrinoma: quando sospettarlo?

- Lunga storia di ulcera peptica o di GERD o loro recidiva dopo trattamento
- malattia ulcerosa recidivante, grave o familiare
- malattia ulcerosa:
  - In assenza di *HP* o altri fattori di rischio
  - associata a grave GERD
  - resistente al trattamento o associata a complicanze (penetrazione, perforazione, sanguinamento)
  - associata a endocrinopatie o diarrea (pronta risoluzione con PPI);
  - pliche gastriche prominenti all'EGDS
- MEN-1

# Caratteri clinici e biochimici dei P-NEN funzionanti rari

Modificata da Jensen RT, et al, Neuroendocrinology 2012

	Peptide secreto	Incidenza (NC/10 <sup>6</sup> /aa)	Sede tumore	Forme maligne (%)	Associazioni MEN1 (%)	Principali Sintomi/ segni
<b>VIPoma (S.Verner-Morrison,</b>	Peptide vasoattivo	0,05– 0,2	Pancreas >90%	40 - 80	6	Diarrea acq. Ipkok. Iperca. tab. az. washing
<b>GRHoma</b>	GHRH	raro	Pancreas 30%	> 80	10	Acromegalia
<b>ACTHoma</b>	ACTH	raro	Pancreas 4-16%	> 95	raro	S. Cushing
<b>PNEN S.carcin</b>	Seroton tachikin	raro	< 1% NET S.carc	60-88	raro	S.carcinoide
<b>PTHrp-oma</b>	PTHrp	raro		>80	raro	Ipercalcemia



as 100

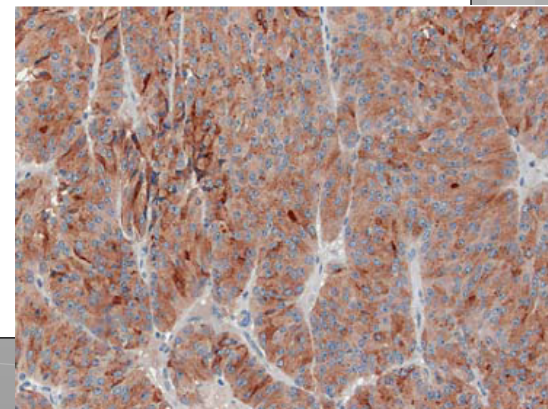
as 55 %  
no/  
o 45 %

ecret  
te  
A  
ond  
ti, TE

asi

# NEN del pancreas non sindromiche

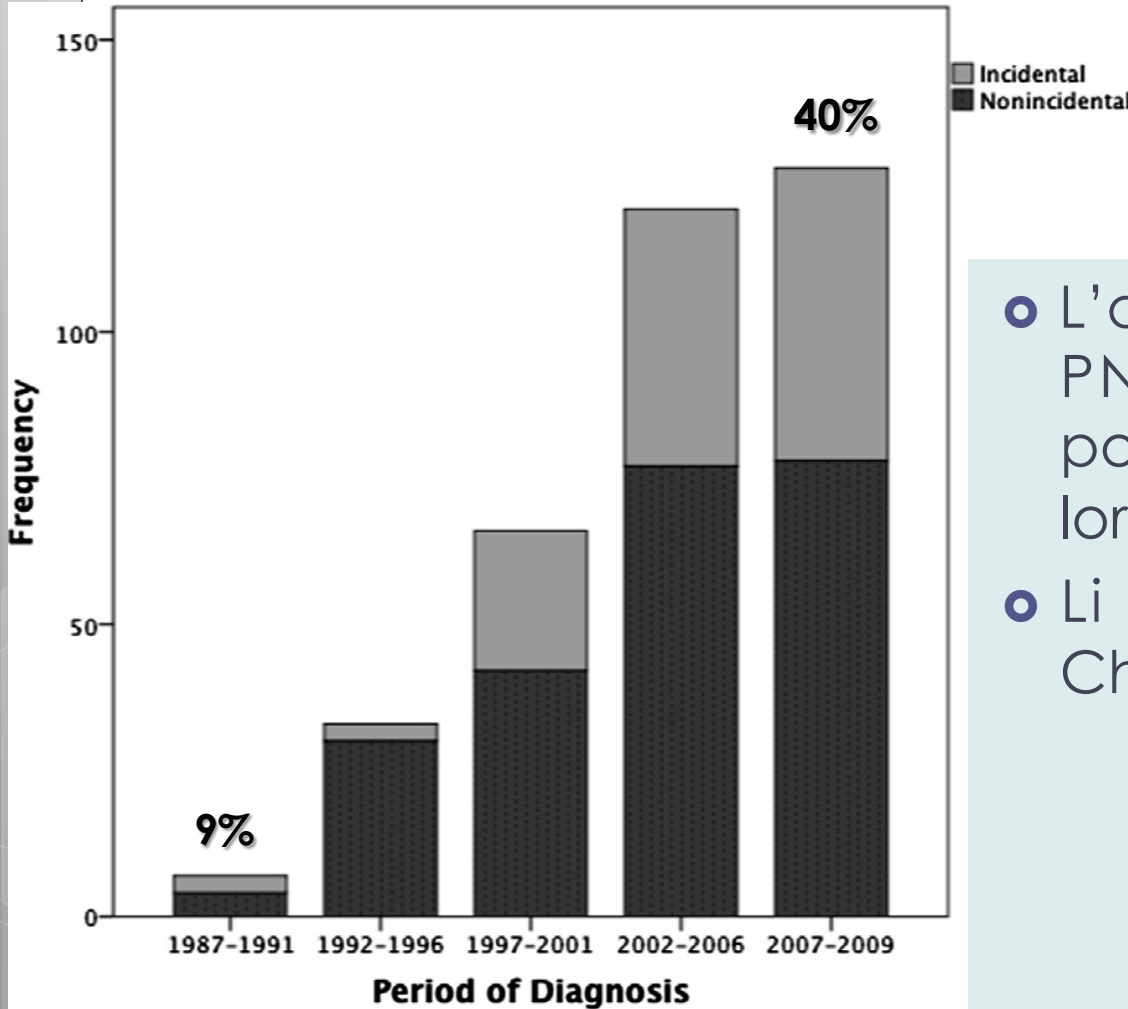
- Possono produrre PP, CrA, NSE, grelina
- I pazienti non presentano sintomi da ipersecrezione ormonale
- Clinica determinata dalla massa neoplastica e/o M1 (presenti nel 50% ~alla diagnosi):
  - Dolore (35-78%)
  - Anoressia, nausea (45%)
  - Decremento ponderale (20-35%)
  - Ittero (17-50%)
  - Massa palpabile (7-40%)
  - Emorragia (4-20%)





# Diagnosi incidentale di NF-PNEN

● 355 Pazienti



- L'aumentato riscontro di PNEN non sindromici pone il problema della loro gestione:
- Li mandiamo tutti al Chirurgo, anche se di
  - °piccole dimensioni,
  - °asintomatici
  - °e senza evidenza di N1 e/o M1 ?



## ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Neoplasms of the Digestive System: Well-Differentiated Pancreatic Non-Functioning Tumors

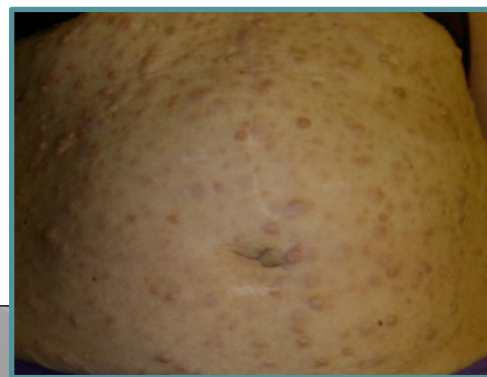
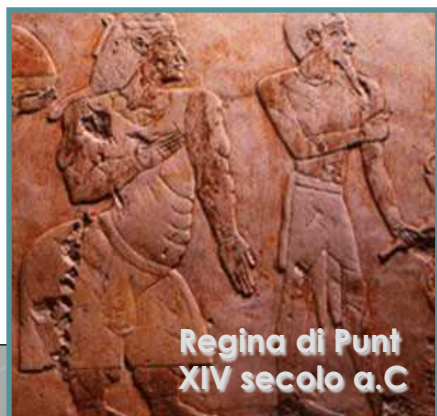
Massimo Falconi<sup>a</sup> Detlef Klaus Bartsch<sup>b</sup> Barbro Eriksson<sup>c</sup> Günter Klöppel<sup>d</sup>  
José M. Lopes<sup>e</sup> Juan M. O'Connor<sup>f</sup> Ramón Salazar<sup>g</sup> Babs G. Taal<sup>h</sup>  
Marie Pierre Vullierme<sup>i</sup> Dermot O'Toole<sup>j</sup>  
all other Barcelona Consensus Conference participants<sup>1</sup>

Surgery represents the treatment of choice for any localized pancreatic neoplasm since it is associated with significant benefits in terms of survival [90]. Nevertheless, the improvement of cross-sectional imaging techniques significantly increases the detection of small NF-NET and it is now debated if all the small and asymptomatic lesions should be routinely resected [91]. Most of neoplasms  $\leq 2$  cm are likely benign or intermediate-risk lesions and only 6% of NF pancreatic NETs  $\leq 2$  cm are malignant when incidentally discovered [92]. In this setting, a non-operative approach could be advocated in selected cases for tumors  $\leq 2$  cm that are discovered incidentally. An intensive 3-month follow-up for the first year and the 6 months up to 3 years could be recommended in these patients. Moreover, the choice of the appropriate management of these small tumors should be well balanced with the short- and long-term sequelae of pancreatic resection procedures.



# NEN del pancreas: possono essere associate a sindromi genetiche

Sindrome	Frequenza di PNEN	Tipo PNEN
MEN 1	20-80% (rilievo clinico)	Gastrinoma 30-40 % Insulinoma 10-15% NF 20-50 % Altre ~ 2%
Von Hippel Lindau	10 – 17 %	NF 98%
Neurofibromatosi 1	0 – 10 %	Rare PNEN SMSoma duodeno
Sclerosi tuberosa	rara	NF PNEN



**U.O. Endocrinologia**  
**Ospedale Maggiore– Azienda Usl di Bologna**

Alessandra Sforza  
Silvia Bianchini  
Francesca Briganti  
Luana Ceroni  
Giovanni Corona  
Alessandra Goldoni  
Marco Faustini Fustini  
Simona Ferri  
Stefano Morittu  
Erica Solaroli  
Chiara Vezzadini

