



*Società
Medico Chirurgica
di Ferrara*



QUANDO SOSPETTARE UNA NEOPLASIA NEUROENDOCRINA

Alessandra Guerra
Maria Rosaria Ambrosio

Università degli Studi di Ferrara

Dipartimento di Scienze Mediche

Sezione di Endocrinologia

Direttore Prof. Ettore degli Uberti

EFE 2013



80 % dei casi
tumori neuroendocrini
non funzionanti

asintomatici
sintomi massa

20 % dei casi
tumori neuroendocrini
funzionanti

sindrome correlata
alla sostanza/e prodotte

NET del tratto gastro enterico

- Non funzionanti 70%
(stomaco e intestino crasso)
- Funzionanti 30%
sindrome da carcinoide
(intestino tenue)

NET del pancreas

- Non funzionanti 45-60%
- Funzionanti 40-55%
 - Insulinomi (26%)
 - Gastrinomi (18%)
 - Glucagonomi (6%)
 - VIP omi (5%)
 - Somatostatiniomi (3%)

EFE 2013



Öberg K et al. Annals of Oncology 23: vii124-vii130, 2012

Gastroenteropancreatic neoplasms and their clinical diagnostic profile

Tumor	Secretion product	Symptoms/syndrome	Diagnostic laboratory tests
Foregut tumors			
Insulinoma	Insulin	Hypoglycemia syndrome	Fasting blood glucose, insulin, and C-peptide concentrations
Gastrinoma	Gastrin	Peptic ulcers, diarrhea	Serum gastrin concentration and gastric pH
Glucagonoma	Glucagon	Diabetes mellitus, exanthema	Serum glucagon concentration
VIPoma	Vasointestinal polypeptide	Watery diarrhea/WDHH	Serum VIP concentration
Nonfunctional tumors	Various hormones	Depend on tumor extent	Serum chromogranin A concentration
Midgut tumors			
Carcinoid	Serotonin	Carcinoid syndrome (diarrhea/flushing)	Concentration of 5-hydroxyindoleacetic acid in 24-hour urine sample
Hindgut tumors			
Nonfunctional tumors	Various hormones	Depend on tumor extent	Serum chromogranin A concentration

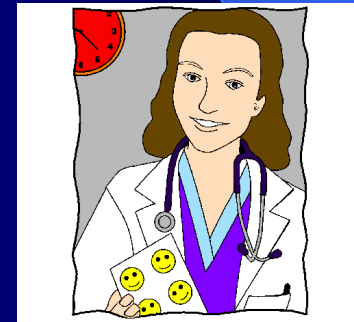
Matthias Schott et al. *Medicine* 108(18): 305-12, 2011

EFE 2013





Alcuni esempi....



EFE 2013





Uomo
63 anni

Anamnesi patologica remota
- Ipertensione arteriosa
- Tireopatia autoimmune con ipotiroidismo primario

Terapia domiciliare
Enalapril
L-Tiroxina

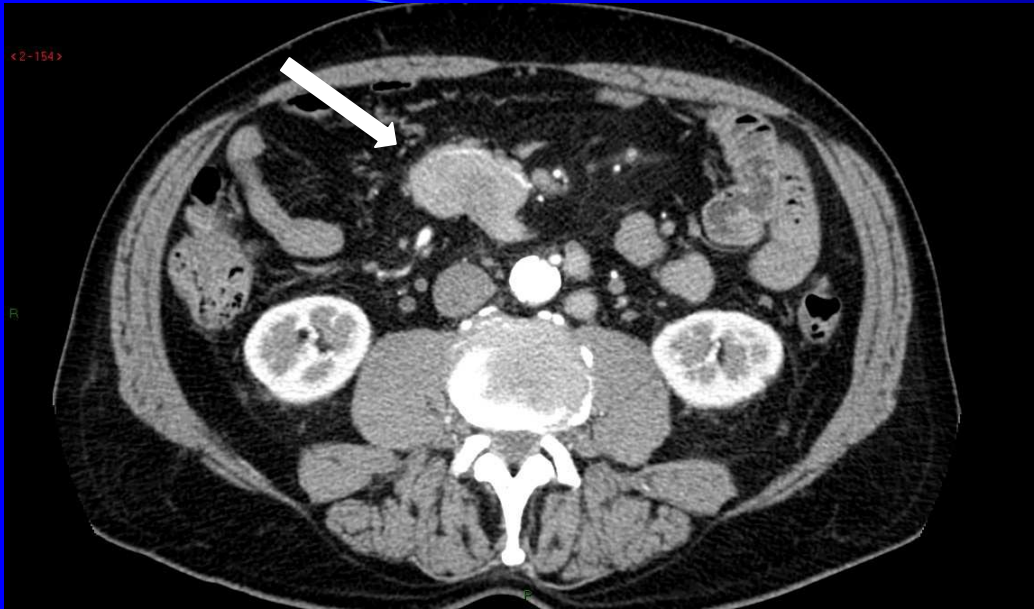
- Da circa 5-6 mesi riferisce la comparsa di sensazione di calore al volto con arrossamento del viso e del collo spesso in corrispondenza dei pasti
- Modificazioni dell'alvo con emissione di feci morbide (1-2 volte al dì) soprattutto dopo i pasti
- Calo ponderale di circa 4 Kg negli ultimi 6 mesi

EPISODIO DI FLUSHING DURANTE
LA VISITA ENDOCRINOLOGICA
AMBULATORIALE ESEGUITA
PER LA TIREOPATIA



EFE 2013

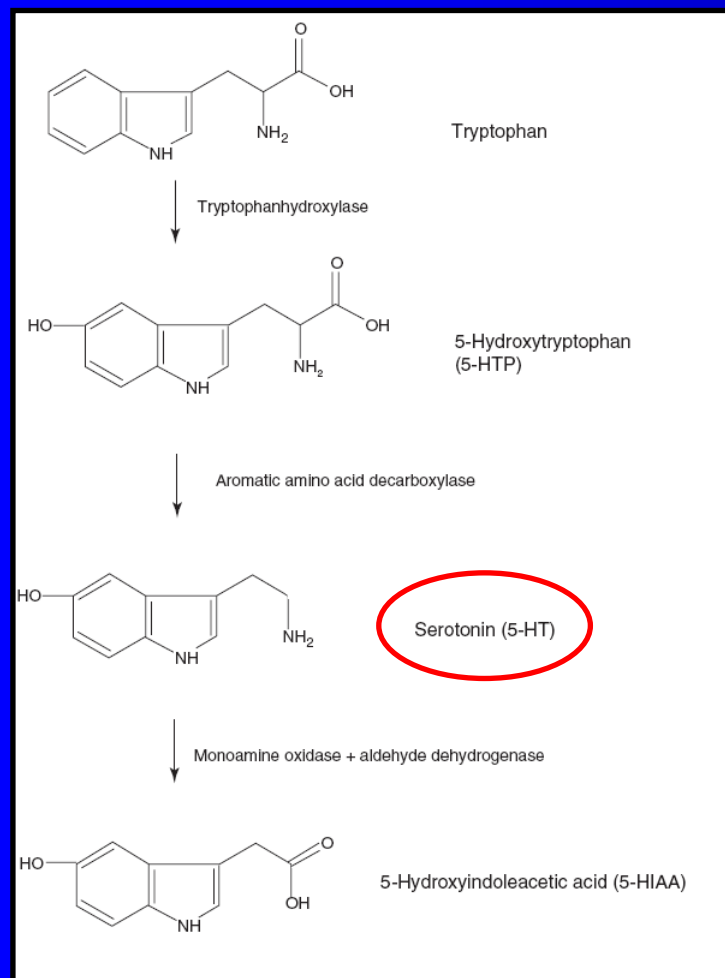




TC addome



SINDROME DA CARCINOIDE TIPICA



✓ rappresenta la manifestazione clinica nel 41% dei GEP-NET funzionanti

✓ dovuta alla produzione di serotonina o 5-idrossitriptamina (5-HT) da parte delle cellule EC

✓ NET-GEP con sindrome da carcinoide possono originare lungo tutto l'apparato digerente, più frequentemente a livello ileale, quasi mai nel retto

✓ si manifesta generalmente quando sono presenti metastasi epatiche

EFE 2013



SINDROME DA CARCINOIDE TIPICA

FLUSHING (80%)

rash cutaneo eritematoso al volto e collo
dura pochi minuti

scatenato dall'ingestione di alcuni cibi (es. ananas, kiwi, banane, pomodori, cioccolato),
bevande alcoliche, farmaci, situazioni di stress

DIARREA (75%)

di solito post-prandiale
non acquosa

DOLORE ADDOMINALE (40%)

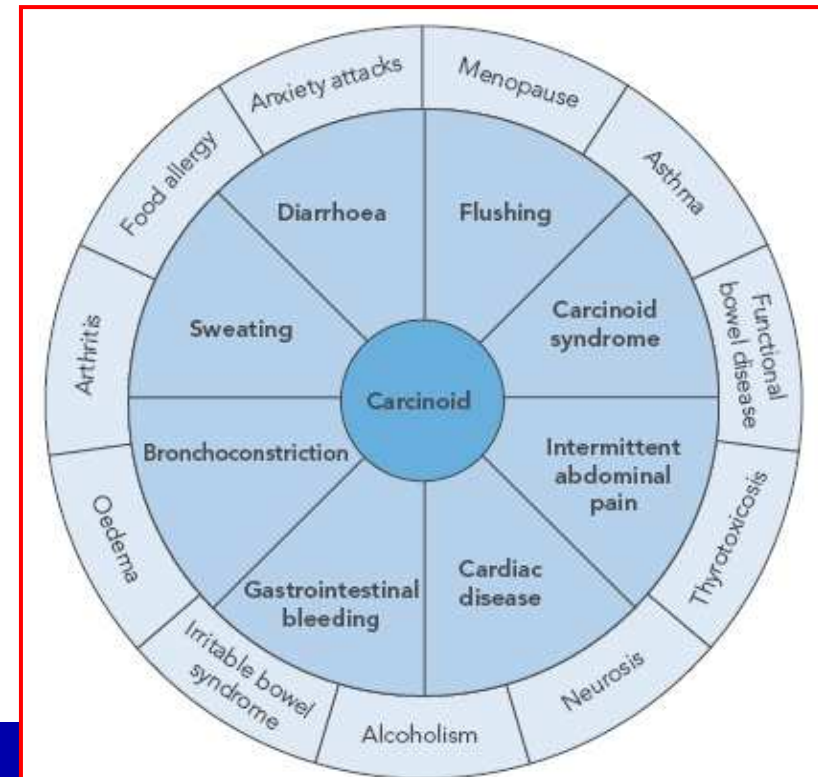
CARDIOPATIA DA CARCINOIDE (40%)

TELEANGIECTASIE AL VOLTO (25%)

BRONCOSPASMO (25%)

SUDORAZIONE PROFUSA (15%)

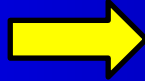
LESIONI CUTANEE PELLAGRA SIMILI (5%)



The non-specific nature of the symptoms and signs (inner circle) result in diagnostic error (outer circle) or delay in diagnosis.¹³

CARDIOPATIA DA CARCINOIDE

FIBROSI
ENDOCARDICA
VALVOLARE



fissazione e retrazione dei lembi valvolari
disfunzione valvolare
insufficienza cardiaca

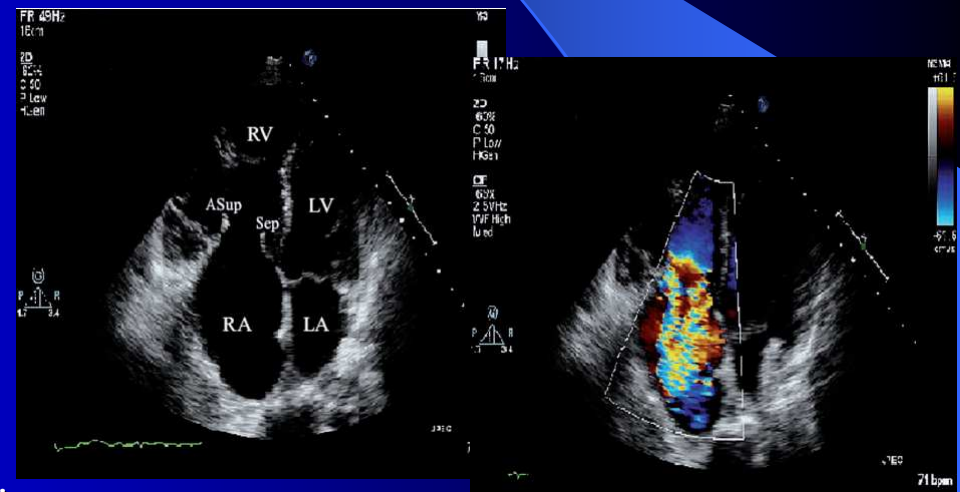
Interessa circa il 40% dei pazienti con sindrome da carcinoide, con metastasi epatiche

Causata dagli aumentati livelli di serotonina che stimolano la proliferazione e la deposizione di collagene da parte dei fibroblasti

Interessa il cuore destro (la Serotonina viene inattivata a livello del circolo polmonare)

L'insufficienza tricuspidalica è l'alterazione più comune

Il coinvolgimento della sezioni cardiache sinistre interessa meno del 10% dei pazienti



C Palaniswamy et al. Cardiol Rev 20(4):167-76, 2012.

EFE 2013



L'insufficienza cardiaca destra rimane una delle cause maggiori di morbilità e mortalità nei pazienti affetti da cardiopatia da carcinoide

SINDROME DA CARCINOIDE ATIPICA

✓ 5% dei casi di sindrome da carcinoide

✓ dovuta alla produzione di istamina da parte delle cellule ECL

✓ NET gastrici
In particolare ECLomi associati a gastrinomi pancreatici in MEN 1



FLUSHING

di maggiore durata ed estensione cutanea rispetto a quello tipico e di colore rosso più acceso

SCIALORREA

LACRIMAZIONE

RINORREA

IPOPOTENSIONE

SUDORAZIONE

PRURITO DIFFUSO

BRONCOCOSTRIZIONE





Donna di 50 anni

Anamnesi patologica remota: negativa

Terapia domiciliare: nessuna

Da circa 3 mesi comparsa di episodi ricorrenti caratterizzati da:

- sudorazione algida
- tremori
- formicolii periorali
- stato confusionale
- spasmi muscolari

Tali episodi insorgono nelle prime ore della mattina, prima di alzarsi

Regressione della sintomatologia dopo assunzione di zucchero per os

In occasione dell'ultimo episodio verificatosi
eseguiva accesso in PS → glicemia=28 mg/dl

Somministrata glucosata e.v → regressione della
sintomatologia



EFE 2013



TEST DEL DIGIUNO

	8.00	10.00	12.00
Glicemia (mg/dl)	36	29	25
Insulina (μ UI/L)	5.34	4.9	5.1
Peptide C (ng/ml)	0.78	0.76	0.55

La secrezione di insulina non si sopprime durante l'ipoglicemia
Glicemia < 40 mg/dL con insulina >3 μ UI/l (iperinsulinemia relativa)
Livelli elevati di peptide C \geq 200 pmol/L (> 0.6 ng/ml)

TEST DI STIMOLO CON GLUCAGONE (1 mg e.v)

	0'	20'	30'
Glicemia (mg/dl)	25	57	59

La somministrazione di glucagone è seguita da un aumento della glicemia (>25 mg/dl) rispetto al basale

EFE 2013

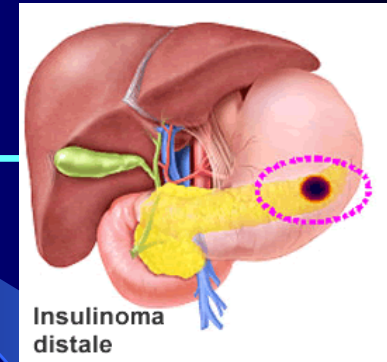


TC ADDOME

in corrispondenza della coda del pancreas
area di forma ovalare di 10x12 mm

INSULINOMA

- ❑ 60% donne età=40-45 anni
- ❑ Coda del pancreas, 10% localizzazione multipla
- ❑ Sedi extra pancreatiche: duodeno, ileo, polmone
- ❑ 90% < 2 cm 30% <1 cm
- ❑ 10% maligni
- ❑ 4-7% associati a MEN1 (più spesso multipli e maligni nel 25% dei casi)



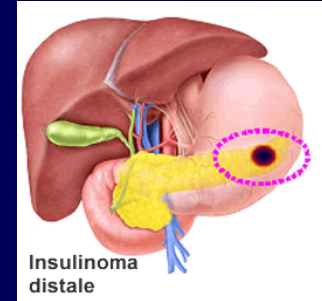
Jensen RT et al . Neuroendocrinology 2012;95:98

EFE 2013



INSULINOMA

TRIADE DI WHIPPLE



Glicemia
< 40 mg/dl
durante la crisi

Regressione
dei sintomi dopo
l'assunzione di cibo

Sintomi da attivazione

β adrenergica:

- ✓ sudorazione
- ✓ pallore
- ✓ tachicardia
- ✓ tremore
- ✓ ansia
- ✓ fame

Crisi
ipoglicemiche a
digiuno

Sintomi neuroglicopenici:

- ✓ agitazione
- ✓ irritabilità
- ✓ confusione
- ✓ amnesia retrograda
- ✓ diplopia
- ✓ afasia
- ✓ convulsioni
- ✓ coma

Spesso presente un recente incremento ponderale

EFE 2013





Uomo
41 anni

Anamnesi patologica remota:
intervento per ernia inguinale all'età di 24 anni

Terapia domiciliare: nessuna

Da qualche mese comparsa di modificazioni dell'alvo con diarrea, pirosi gastrica, frequentemente nausea con dispepsia, inappetenza, calo ponderale di circa 3 Kg in 2 mesi

→ Resistente al trattamento con PPI

→ EGDS: ulcera duodenale HP + → Trattamento antibiotico + PPI per 30 gg → ureasi breath test - al termine della terapia

10 gg dopo il termine della terapia: episodio di dolore addominale acuto con ematemesi → ulcera duodenale emorragica → trattata chirurgicamente

gastrina > 1000 pg/ml
BAO > 15 mEq/ora

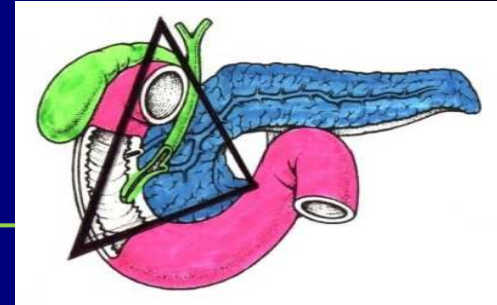
EFE 2013



TC ADDOME

Al passaggio tra la testa ed il corpo del pancreas nodulo 10x8 mm + 3 lesioni epatiche suggestive per secondarismi

GASTRINOMA



- ❑ Maschi (50-56%) 48-55 anni
- ❑ Sporadico (75%), unifocale, maligno, triangolo del gastrinoma
- ❑ MEN1 (25%), multipli, I° tratto duodenale, età di insorgenza minore, presenza di ECLomi gastrici
- ❑ Sedi extra pancreatico/duodenali: ileo, milza, stomaco, ovaie, linfonodi
- ❑ Di dimensioni maggiori quando a sede pancreatico (3-4 cm), duodeno (< 1 cm)
- ❑ Metastasi linfonodali loco regionali ed epatiche (70-80%), ossee (12%)
- ❑ Metastasi più frequenti nelle forme pancreatiche (22-35%) rispetto alle forme duodenali (0-10%)

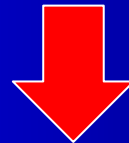
Jensen RT et al. Neuroendocrinology 2012;95:98

EFE 2013

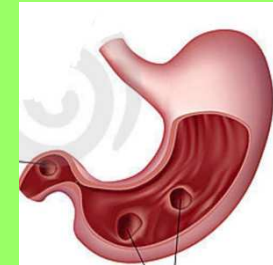


GASTRINOMA

TUTTI I SINTOMI
(esclusi quelli ad insorgenza tardiva)
SONO LEGATI
ALLA IPERPRODUZIONE DI ACIDO CLORIDRICO
quale conseguenza dell'ipergastrinemia



- Ulcere peptiche recidivanti (HP-) (90%), emorragia, perforazione
- Esofagite da reflusso (10-60%)
- Dolore epigastrico (44-56%),
- Disfagia, nausea e vomito (12-13%)
- Diarrea (30-73%), può precedere la comparsa delle ulcere peptiche
- Perdita di peso (7-53%)
- Anemia, disidratazione, ipopotassemia



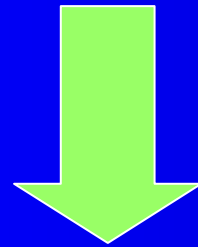
EFE 2013





CAUSE DI IPERGASTRINEMIA

Con ipocloridria/acloridria



- Gastrite cronica atrofica spesso associata ad anemia perniziosa
- Terapia con PPI



Con secrezione acida gastrica normale o moderatamente aumentata



- Insufficienza renale
- Resezioni intestinali massive
- Iperplasia delle cellule G
- Stenosi pilorica e duodenale
- Sindrome da antro ritenuto



Donna 59 anni

Anamnesi patologica remota:

-DM tipo II diagnosticato 2 anni prima, scarsamente controllato dalla terapia con ipoglicemizzanti orali

-TVP ricorrente gamba destra, nonostante la terapia anticoagulante

Da qualche settimana comparsa a livello degli arti inferiori di aree eritematose, dolenti e pruriginose con vescicole superficiali che poi si rompono.

→ Nessun giovamento con terapia sistemica e topica steroidea

Si associava astenia ed inappetenza

TC ADDOME:

formazione nodulare di circa 30 mm in corrispondenza della coda pancreatica

EFE 2013



Glucagone=166 ng/ml



GLUCAGONOMA



- ❑ Più frequente nelle donne 50 anni
- ❑ Coda del pancreas
- ❑ 90% forme sporadiche 5-17% associati a MEN1
- ❑ Dimensioni > 5 cm alla diagnosi
- ❑ Metastasi epatiche alla diagnosi (80%)

Sintomi legati
all'iperproduzione
di glucagone

- Perdita di peso (70-80%)
- Eritema necrolitico migrante (65-80%)
- Diabete mellito (75%)
- Glossite Stomatite Cheilite angolare (30% dei casi)
- Diarrea (15%)
- Trombosi venosa profonda (30%)
- Disturbi psichiatrici (15%)

EFE 2013



ERITEMA NECROLITICO MIGRANTE

Dermatite bollosa polimorfa

Compare inizialmente al volto e successivamente coinvolge il tronco, la regione perianale e gli arti inferiori

Inizia con aree eritematose, dolenti e pruriginose con vescicole superficiali che poi si rompono

Le lesioni tendono a confluire e ad essere sede di infezione

Le croste e la cicatrizzazione determinano l'iperpigmentazione



EFE 2013





Donna 56 anni

Anamnesi patologica remota

Microcitemia

Ipertensione arteriosa

Terapia domiciliare

Ramipril

Da circa 3 mesi comparsa di alvo diarroico (6-8 scariche al dì di feci liquide)

Non riferisce flushing

Calo ponderale di circa 15 Kg negli ultimi 6 mesi

Astenia

Cute e mucose secche

Ripetuti riscontri di alterata glicemia a digiuno (116 mg/dl), Hba1c=6.3% ed ipokaliemia (2.8 mEq/L)

Colonscopia ed EGDS negative

Esame parassitologico delle feci negativo

Ecografia addome negativa

EFE 2013



Esami ormonali

- Cromogranina A=184.9 ng/ml
- 5HIAA=4.32 mcg/24 ore

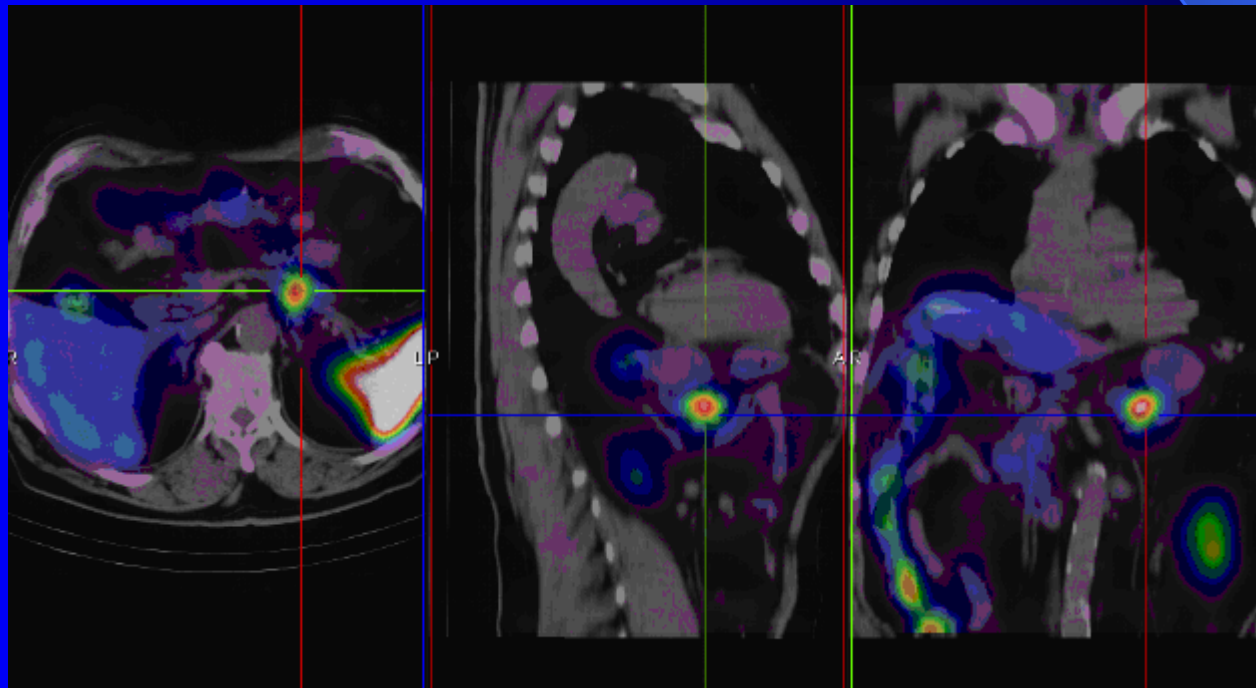


VIP=160 ng/L (v.n.=18-100 ng/L)

TC addome

lesione produttiva a carico del corpo coda del pancreas

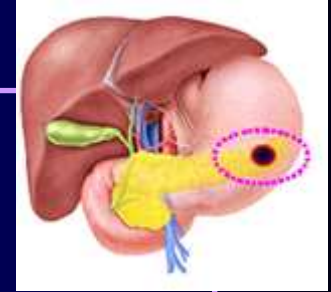
Scintigrafia con octreotide



EFE 2013



VIPOMA



- ❑ Coda pancreatica (70-80%) maligno nel 50% dei casi
- ❑ dimensioni >2 cm 70-80% già metastatizzati alla diagnosi
- ❑ Forme extra pancreatiche: ganglioneuromi, ganglioblastomi, neuroblastomi, retroperitoneo, polmone, diugiuno, fegato, surrene
- ❑ 9% dei casi MEN1

Sintomi legati
all'iperproduzione
di VIP

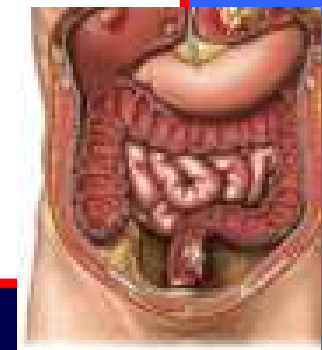
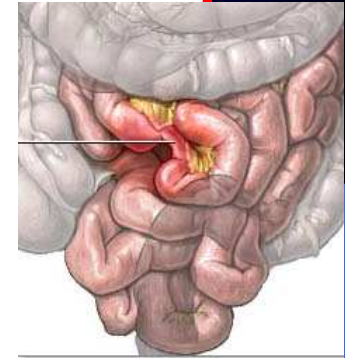
- Crisi diarroiche coleriformi (diarrea acquosa) costanti o episodiche, anche a digiuno (3L-20L)
- Crampi addominali
- Vampate
- Astenia
- Ipopotassemia, ipocloridria, ipercalcemia, iperglicemia
- Acidosi metabolica

EFE 2013



GEP-NET NON FUNZIONANTI

- ❑ Presentazione clinica incidentale, spesso già in presenza di metastasi
- ❑ I tumori pancreatici non associati a sindrome clinica raggiungono dimensioni spesso considerevoli, si localizzano più spesso alla testa rispetto al corpo-coda e la sintomatologia è caratterizzata da dolori addominali, ittero, perdita di peso, anoressia e nausea
- ❑ L'intestino tenue rappresenta la sede più frequente di NET non funzionanti → sintomatologia scarsa o assente finché il tumore non si ingrandisce al punto da occludere il lume intestinale causando una sintomatologia da addome acuto
- ❑ I NET dell'appendice sono generalmente clinicamente silenti ed il loro riscontro è per lo più occasionale (appendicectomia per appendicite)
- ❑ I NET ad insorgenza nel colon-retto sono generalmente asintomatici all'esordio, possono talora presentarsi con ematochezia, calo ponderale, stipsi, dolore o prurito in regione anale



NET GASTROINTESTINALI L'esperienza di Ferrara

	N°	M/F	ETA'	TUMORI/ CARCINOMI	F/NF	M+
STOMACO	10	4/6	63 (55-81)	9/1	0/10	1
ILEO	34	23/11	62 (34-85)	14/20	13/21	23
APPENDICE	12	5/7	40 (23-71)	12/0	0/12	0
COLON	3	3/0	68 (56-80)	1/2	0/3	2
RETTO	6	3/3	47 (21-82)	5/1	0/6	1

TOT=64

NET PANCREATICI L'esperienza di Ferrara

TOT=48

M= 18 (40%) F=30 (60%)

Età media alla diagnosi: 62 anni (range: 16-92 anni)

- ✓ Carcinomi neuroendocrini: 16 (33%)
- ✓ Tumori neuroendocrini: 20 (42%)
- ✓ Ad istologia non specificata: 12 (25%)

✓ Non funzionanti: 29 (60%)

✓ Funzionanti: 19 (40%)

Con metastasi: 10
(21%)

- Insulinomi: 11 (64%)
- Gastrinomi: 3 (11%)
- Vipomi: 2 (10%)
- Glucagonomi: 1 (5%)
- Tumori secernenti ormoni ectopici (calcitonina): 2 (10%)

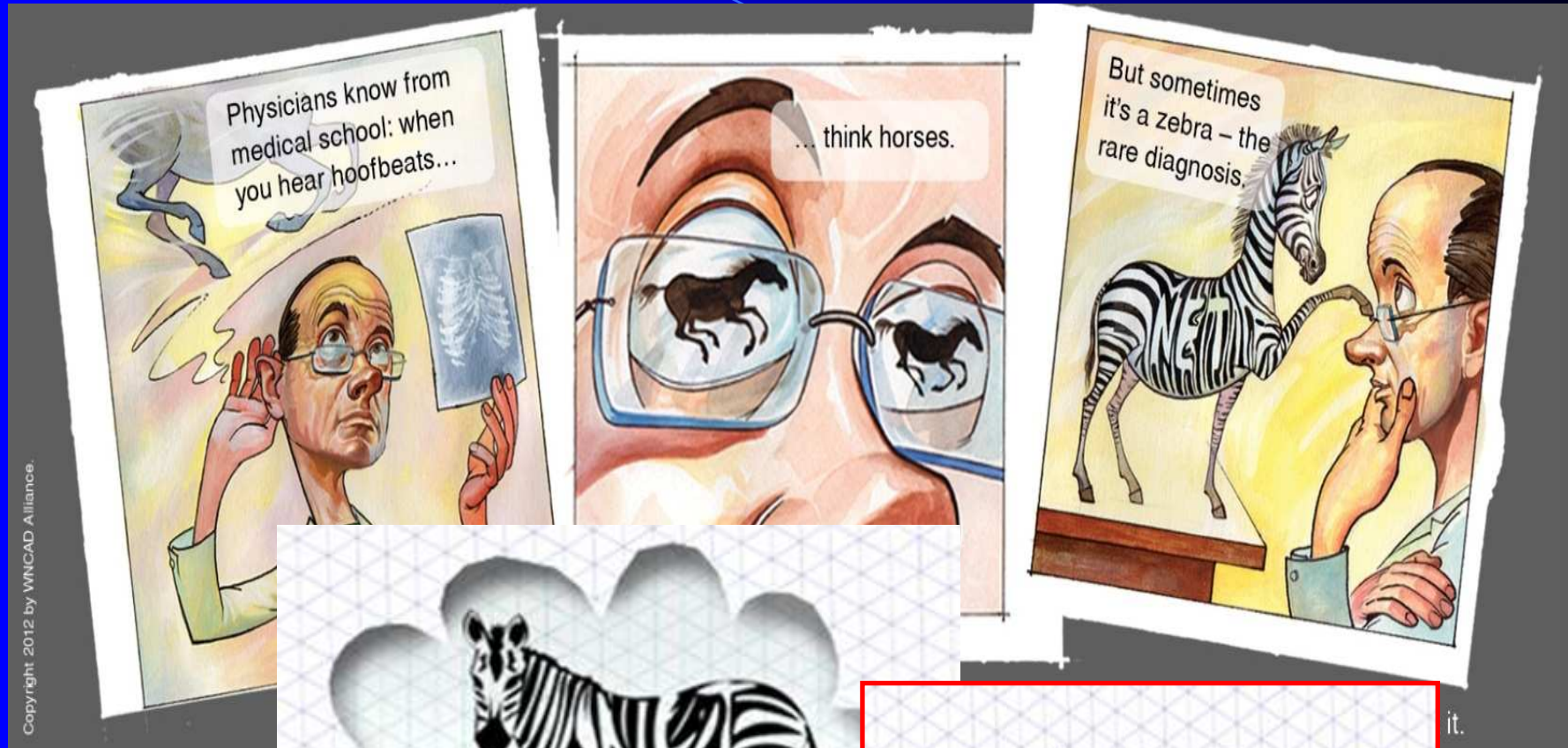
✓ Sporadici: 41 (86%)

✓ Associati a MEN1: 7 (14%)

EFE 2013



Worldwide NET Cancer Awareness Alliance



THINK ZEBRA
If you don't suspect it,
you can't detect it.

EFE 2013





Grazie per l'attenzione

Bondanelli Marta
Franceschetti Paola
Rossi Roberta
Trasforini Giorgio
Zatelli Maria Chiara
Ambrosio Maria
Rosaria

Tagliati Federico
Buratto Mattia
Bruni Stefania
Gentilin Erica

University of Ferrara
Section of Endocrinology
Department of Biomedical Sciences and Advanced Therapies



Calabrò Veronica
Celico Mariella
Fileri Carlo
Lupo Sabrina
Malaspina Alessandra
Minoia Mariella
Rossi Martina
Lodi Micol

Ettore degli Uberti