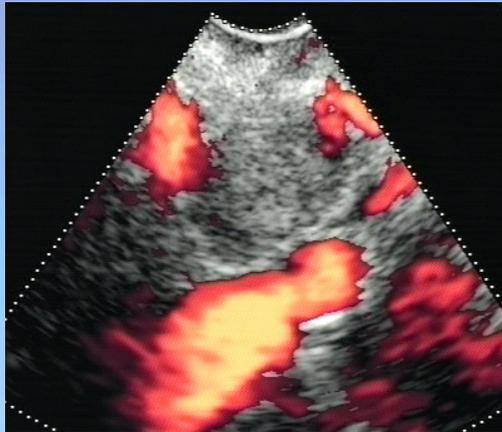




ASSOCIAZIONE MEDICI ENDOCRINOLOGI  
SCUOLA di FORMAZIONE



CORSO DI AGGIORNAMENTO AME IN ENDOCRINOLOGIA CLINICA  
Agrigento, 20-22 marzo 2014



# UNA DIARRREA... “ PERPETUA ”

Franco Grimaldi  
A.O.U.S.M.M. - UDINE



# CASO CLINICO

■ G.G. ♀ (12.3.1958), rumena, domestica di un anziano parroco.

■ **Anamnesi fisiologica:** no alcool, fumo o allergie.

BMI=31

■ **Anamnesi familiare :** non rilevante

■ **A patologica remota:**

◆ appendicectomia nell'infanzia

◆ 38 aa: in seguito a pirosi ed epigastralgie diagnosi radiologica di ulcera duodenale trattata con anti H2 (ranitidina) a cicli



# CASO CLINICO

## ■ A patologica remota:

- ◆ 42 aa: la paz. si trasferisce in Italia; data la non completa risposta dei sintomi l'antiH2 viene sostituito con un PPI (omeprazolo 20 mg) con beneficio
- ◆ 46 aa: il MMG decide di ridurre il PPI a ½ dose e consiglia una EGDS, previa sospensione del PPI.
- ◆ **EGDS** (12.11.2005)" esofagite, pliche gastriche ipertrofiche, ulcera duodenale e duodenite erosiva".

**Istologia:** gastrite attiva severa *H.pylori* relata



# CASO CLINICO

## ■ A patologica remota:

- ◆ triplice terapia eradicante con PPI + amoxicillina+ claritromicina per 7 giorni e a seguire PPI per 1 mese.
- ◆ 8.3.2006: Clinicamente le epigastralgie si sono ridotte, *ma compare diarrea*
- ◆ Nel sospetto di un dismicrobismo intestinale causato dal trattamento antibiotico il MMG prescrive probiotici, senza effetto, e poi antispastici con scarsi risultati.



# CASO CLINICO

## ■ A patologica prossima:

◆ **luglio 2007**: la paz si rivolge presso la Gastroenterologia di Udine per "***diarrea e recidiva di pirosi ed epigastralgie in progresso H.pylori eradicato***".

◆ diarrea acquosa (4-5 scariche/die), con dolori addominali, talvolta notturna senza sangue o muco, con calo ponderale (del 10%).

◆ **esami biochimici**: emocromo, ast, alt, GGT, Fa, bilirubina, glicemia, colesterolo, trigliceridi, creatinina, elettroliti, osmolarità, elettroforesi, metabolismo marziale, Ves 20 mm/h

◆ TP DOMICILIARE: antiacidi e loperamide al bisogno





**Quali esami proponi ?**

**Hai un sospetto  
diagnostico?**

## Esami biochimici

- Dosaggio igA, igA anti transglutaminasi, vit. B12, folati, Ca, TSH, fT3 e fT4

## Esami fecali

- Parassitologico (3 c.), (coproculture)
- Calprotectina fecale
- Elastasi fecale

## Esami strumentali

- Ecografia addome
- Ileocolonscopia
- Eventuale EGDS con biopsie digiunali

**Rifaximina, probiotici e PPI a  
dose standard + loperamide AB**



## **Diarrea infettiva/inflammatoria**

- Coprocolture negative
- Parassitologico negativo
- Calprotectina nn



## **ILEOCOLONSCOPIA** (ottobre 2007)

- Macroscopicamente negativa
- Istologia negativa per coliti microscopiche-eosinofile



## **MALASSORBIMENTO- MALDIGESTIONE**

- Ecografia addome (settembre 2007):  
negativa
- Test per celiachia, vitB12, folati, Fx tiroidea,  
elastasi fecale nn

■ **Gennaio 2008: visita gastroenterologica di controllo.**

- ▶ La paziente non ha tratto beneficio dal trattamento con rifaximina e loperamide, ma sostiene che da quando assume lansoprazolo 30 mg/die si sono ridotte le epigastralgie ma anche le scariche diarroiche

- **storia di ulcere gastroduodenali recidivanti**
  - **malattia da reflusso gastroesofageo**
  - **diarrea cronica che risponde ai PPI**

**NET ???**

**Stop PPI**

**EGDS**

**Gastrina, CgA,  
NSE, 5-HIIA  
urinario**

## ■ **Febbraio 2008**

### ■ **visita endocrinologica**

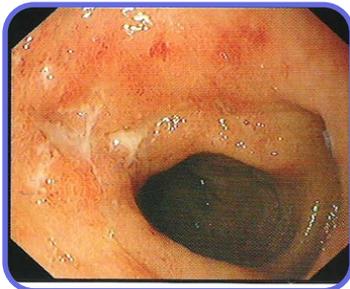
Si programma rivalutazione: **sospetto Gastrinoma**

- ▶ EGDS, Ph-metria, test secretina
- ▶ Studio MEN 1:
- ▶ Screening genetico: se positivo
  - ❖ PTH, Ca, albumina, P, prolattina, RMN ipofisi



## **STOP PPI per 1 settimana**

- Peggioramento della diarrea e delle epigastralgie



## **EGDS (febbraio 2009)**

- Esofagite grado B LA, pliche gastriche prominenti, duodenite erosiva e cicatrici bulbari
- Istologia negativa per atrofia gastrica e H.pylori



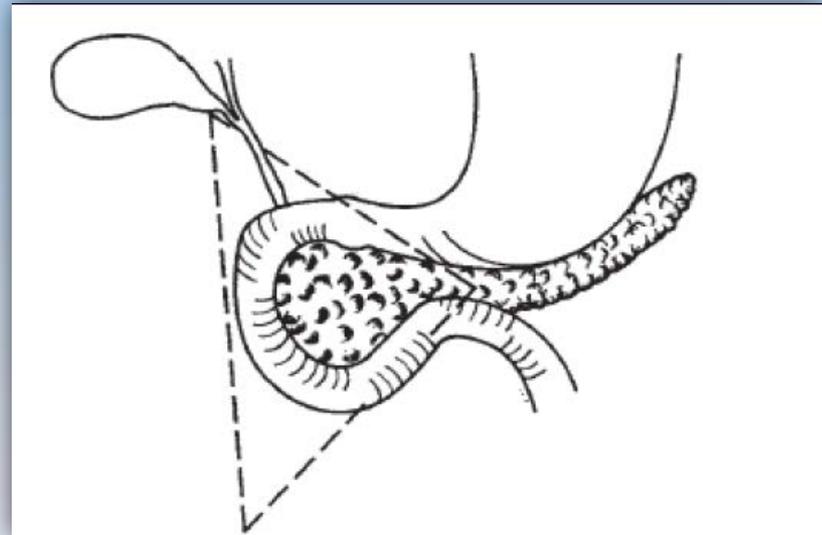
## **DOSAGGI "ORMONALI"**

- Gastrina 991 pg/ml ( vn <115), CgA 1000 ng/ml (vn <98)
- NSE e 5-idrossindolacetico urinario nn

# ZES (Zollinger-Ellison sd) GASTRINOMA

- ▶ Incidenza/anno: 0.2-2/100000/aa
- ▶ Età media (alla dg): 30-50 aa
- ▶ 60%: maschi
- ▶ maligno: 60% (metastasi a linfonodi-> fegato-> ossa)

- 75%: duodeno
- 25%: pancreas



# ZES: diagnosi “clinica-biochimica”



- ▶ **gastrinemia a digiuno > 1000 pg/ml**
- ▶ **pH gastrico < 2**
- ▶ BAO (basal acid output) > 15 Meq/h
- ▶ TEST DI STIMOLO (secretina e Calcio)

Stop PPI per 7 giorni

2 UI/kg e.v. in bolo lento (2 min) o 0.4 µg/Kg s.c.

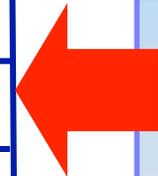
Dosaggio Gastrina T 0, 2, 5, 10, 15, 20, 30 min

Test positivo se incremento > 120 pg/ml



## ESAMI BIOUMORALI:

Test con secretina	Giugno 2009
Gastrina T 0	900 pg/ml
<i>Gastrina T 2</i>	<i>4041 pg/ml</i>
Gastrina T 5	5754 pg/ml
<i>Gastrina T 10</i>	<i>6808 pg/ml</i>
Gastrina T 15	5390 pg/ml
Gastrina T 20	3830 pg/ml
Gastrina T 30	2265 ng/ml





**Abbiamo fatto un  
percorso corretto?**



**ITALIAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS (AME) POSITION STATEMENT  
A STEPWISE CLINICAL APPROACH TO THE DIAGNOSIS OF GASTROENTEROPANCREATIC  
NEUROENDOCRINE TUMORS**

- Franco Grimaldi\*, Endocrinology and Metabolic Disease Unit, Azienda Ospedaliero-Universitaria "S. Maria della Misericordia", Udine (franco.grimaldi@aliceposta.it)
- Nicola Fazio\*, Upper GI and NET Unit, Department of Medicine, European Institute of Oncology, Milan (nicola.fazio@ieo.it);
- Roberto Attanasio, Endocrinology Service, Galeazzi Institute IRCCS, Milan (roberto.serena@libero.it)
- Andrea Frasoldati, Endocrinology Unit, Arcispedale S. Maria Nuova IRCCS, Reggio Emilia (andrea.frasoldati@asmn.re.it)
- Enrico Papini, Endocrinology Unit, Regina Apostolorum Hospital, Albano Laziale (Rome) (enrico.papini@fastwebnet.it)
- Francesco Angelini, Oncology and Hematology Unit, Regina Apostolorum Hospital, Albano Laziale (Rome) (angelini.f@libero.it)
- Roberto Baldelli, Endocrinology Section, Regina Elena National Cancer Institute, Rome (baldelli@ifo.it)
- Debora Berretti, Gastroenterology Unit, Azienda Ospedaliero-Universitaria "S. Maria della Misericordia", Udine (berretti.debora@aoud.sanita.fvg.it)
- Sara Bianchetti, Oncology and Hematology Unit, Regina Apostolorum Hospital, Albano Laziale (Rome) (bianchetti.sara@gmail.com)
- Giancarlo Bizzarri, Diagnostic Imaging Unit, Regina Apostolorum Hospital, Albano Laziale (Rome) (bizzarrigiancarlo@libero.it)
- Marco Caputo, Dipartimento Servizi di Diagnosi e Cura, AUSL 22 Regione Veneto, Bussolengo (VR) (mcaputo@ulss22.ven.it);
- Roberto Castello, AME President, Medicina Interna ad indirizzo Endocrinologico, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona (roberto.castello@ospedaleuniverona.it)
- Nadia Cremonini, Endocrinology Unit, Maggiore and Bellaria Hospital, Bologna (nadia.cremonini@ausl.bo.it)
- Anna Crescenzi, Pathology Unit, Regina Apostolorum Hospital, Albano Laziale (Rome) (crescenzianna@libero.it)
- Maria Vittoria Davi, Medicina Interna D, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona (mariavittoria.davi@ospedaleuniverona.it)
- Angela Valentina D'Elia, Genetic Service, Azienda Ospedaliero-Universitaria "S. Maria della Misericordia", Udine (delia.angela@aoud.sanita.fvg.it)
- Antongiulio Faggiano, Department of Clinical Medicine and Surgery, Federico II University, Naples (afaggian@unina.it)
- Stefano Pizzolitto, Pathology Unit, Azienda Ospedaliero-Universitaria "S. Maria della Misericordia", Udine (pizzolitto.stefano@aoud.sanita.fvg.it)
- Annibale Versari, Nuclear Medicine Service, Arcispedale S. Maria Nuova IRCCS, Reggio Emilia (versari.annibale@asmn.re.it)
- Michele Zini, Endocrinology Unit, Arcispedale S. Maria Nuova IRCCS, Reggio Emilia (michele.zini@asmn.re.it)  
all in Italy, on behalf of AME<sup>1</sup>

**Reviewers**

- Kjell Öberg, Department of Endocrine Oncology, University Hospital, Uppsala, Sweden (kjell.oberg@medsci.uu.se)
- Guido Rindi, Institute of Pathology, Policlinico A. Gemelli, Università Cattolica del Sacro Cuore, Rome, Italy (guido.rindi@rm.unicatt.it)

### 3.3.2 Resistant/relapsing ulcer disease

#### 3.3.2.1 Clinical approach: when to suspect a GEP-NEN

ZES is characterized by gastric acid hypersecretion resulting in severe peptic disease and gastroesophageal reflux disease (GERD) [202,203,204,205].

The majority of ZES patients presents with a single duodenal ulcer, peptic symptoms, GERD symptoms or ulcer complications and diarrhea. Multiple ulcers or ulcers in unusual locations are a less frequent presenting feature than in the past [8,84,85,87,202,204,205, 206,207,208]. With the widespread use of gastric antisecretory drugs, particularly PPIs and H2RAs, symptoms may be masked. The diagnosis is most often suggested by a long history of peptic ulcer disease or GERD symptoms or their recurrence after treatment [83,84,85,206,208]. This delay may postpone the diagnosis of gastrinoma to a higher stage of the disease.

**We recommend** considering ZES (marker of gastrinoma) in case of:

- Recurrent, severe or familial peptic ulcer disease;
- Or peptic ulcer disease:
  - without *Helicobacter pylori* or other risk factors;
  - associated with severe GERD;
  - resistant to treatment or associated with complications (perforation, penetration, bleeding);
  - associated with endocrinopathies or diarrhea (which promptly resolved under PPIs);
  - with prominent gastric folds at endoscopy;
- MEN-1.

**We recommend** MEN-1 be suspected in patients with refractory peptic ulcer disease or a confirmed ZES.

# Work-up in the patient with suspected gastrinoma

## *3.3.2.2 Work-up in the patient with suspected gastrinoma*

History and clinical examination are the first steps in the diagnosis of ZES. The use of acetylsalicylic acid and other non-steroidal anti-inflammatory drugs, which can mimic a ZES picture, should be ruled out [215].

MEN-1 should be considered in all patients with ZES, especially in case of familial or personal history of endocrine disease, kidney stones, other NENs [88,207). Due to high penetrance of primary hyperparathyroidism in MEN-1 [39), serum calcium and PTH are the first step to rule out the diagnosis.

# Biochemical testing

## Biochemical testing

FSG is an excellent screening test (>98% sensitivity). False positive conditions should always be excluded (table 5). The diagnosis of ZES requires inappropriately elevated FSG levels in association with a >15 mEq/h (>5 mEq/h in gastrectomized patients) basal acid output or in association with a gastric pH <2. Under these conditions, FSG >1000 pg/mL means a certain diagnosis of ZES. On the contrary, a gastric pH >2 virtually excludes ZES [84]. In subjects under chronic therapy with PPIs these drugs have to be withdrawn for at least one week [84,216], although the optimal wash-out time for PPIs should be longer (4 weeks). H2RAs exert a less pronounced suppression of gastric acid output than PPIs [217,218]. In case of subjects on PPIs who are at risk of bleeding ulcer, diarrhea with dehydration or hypokalemia, these drugs may be replaced with H2RAs for at least one week under medical supervision [219,220]. Secretin test (2 U/kg rapid infusion), a gastrin provocative test, may be performed in controversial cases (77,221). Withdrawal of antacid and anticholinergic drugs (12 hours), and of PPIs (1 week) is recommended (222). The secretin test is positive when a >120 pg/mL increase of FSG over the basal value is found (sensitivity 94%, specificity 100%)(88,223). Calcium stimulation test (5 mg/kg body weight per hour, infused over 3 hours, increase > 395 pg/ml over the basal FSG as cut-off) may alternatively be used. However, it is hampered by lower sensitivity, specificity and higher side effects (88). Gastric acid secretion stimuli are no longer performed (203).

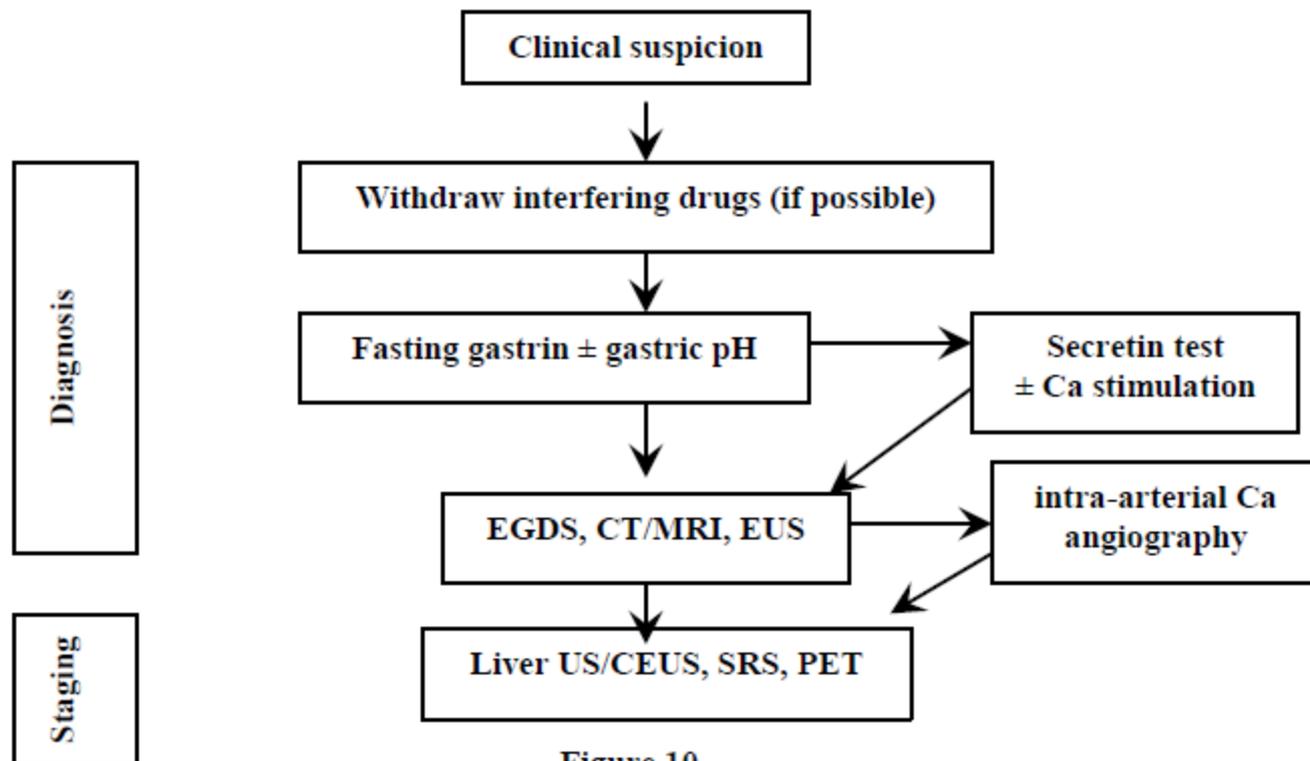
# Imaging

## **Imaging**

After biochemical diagnosis, EGDS is required. In ZES, peptic ulcer disease is found distally to the duodenal bulb within the descending part of the duodenum or even further distally within the jejunum. Peptic ulcers frequently occur in groups indicating some substantial acid hypersecretion (84).

The following imaging procedures may be used to localize the primary tumor, determine the extent of the disease, evaluate indication to surgery, and assess response to treatments (88): 1) contrast-enhanced CT and/or MRI, EUS; 2) functional imaging (SRS, PET); 3) selective intra-arterial calcium injection angiography (84,88).

Accurate localization of the tumor can result in complete surgical resection, decreased rate of developing lymph-node metastases, and increasing survival (88,222,224,225,226).



**Figure 10**  
Diagnostic flow-chart for suspected gastrinoma

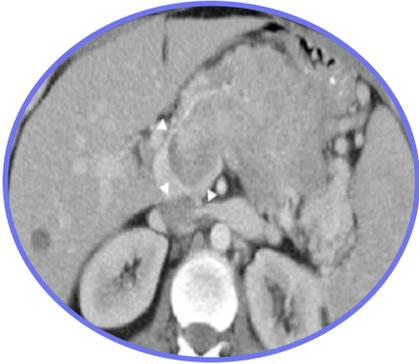
**We recommend** fasting serum gastrin as the first step in patients with clinical suspicion of ZES.  
**We recommend** exclusion of all other causes of hypergastrinemia before proceeding with the diagnostic work-up.  
**We suggest** secretin test when the diagnosis of ZES is unclear/controversial.  
**We recommend** morphological and functional imaging in all patients with biochemically established ZES.

## ...il resto degli accertamenti (Giugno 2009):

- Ca ionizzato, PRL, Calcitonina, GH, IGF1, PTH
- metanefrine urinarie
- eco tiroide-paratiroidi: negativa
- DEXA: osteoporosi (T score colonna -2.6)
- **gene per la MEN1: negativo**

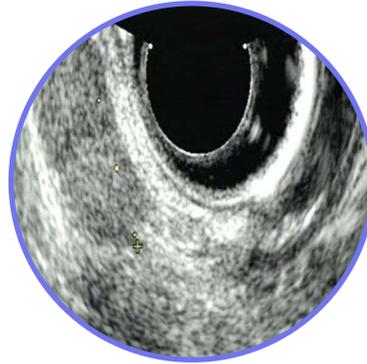
**Tp con PPI ad alte dosi  
(omeprazolo 60 mg/die)**

# GASTRINOMA: LOCALIZZAZIONE E STADIAZIONE



## IMAGING RADIOLOGICO

- Ecografia
- TC
- MR

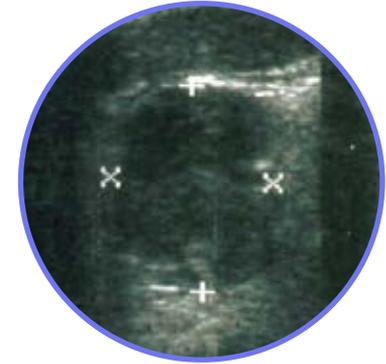


## ECOENDOSCOPIA (EUS)

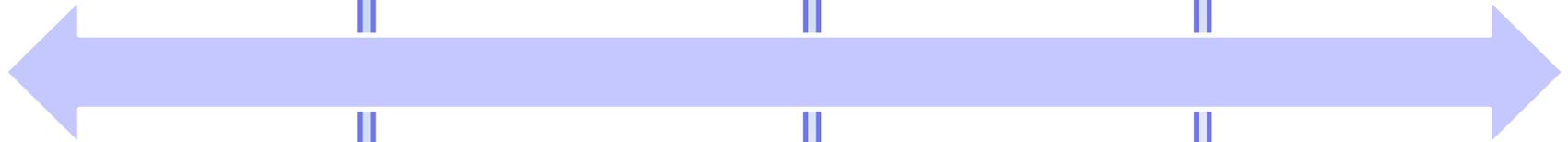


## IMAGING FUNZIONALE

- Octreoscan
- PET con Gallio



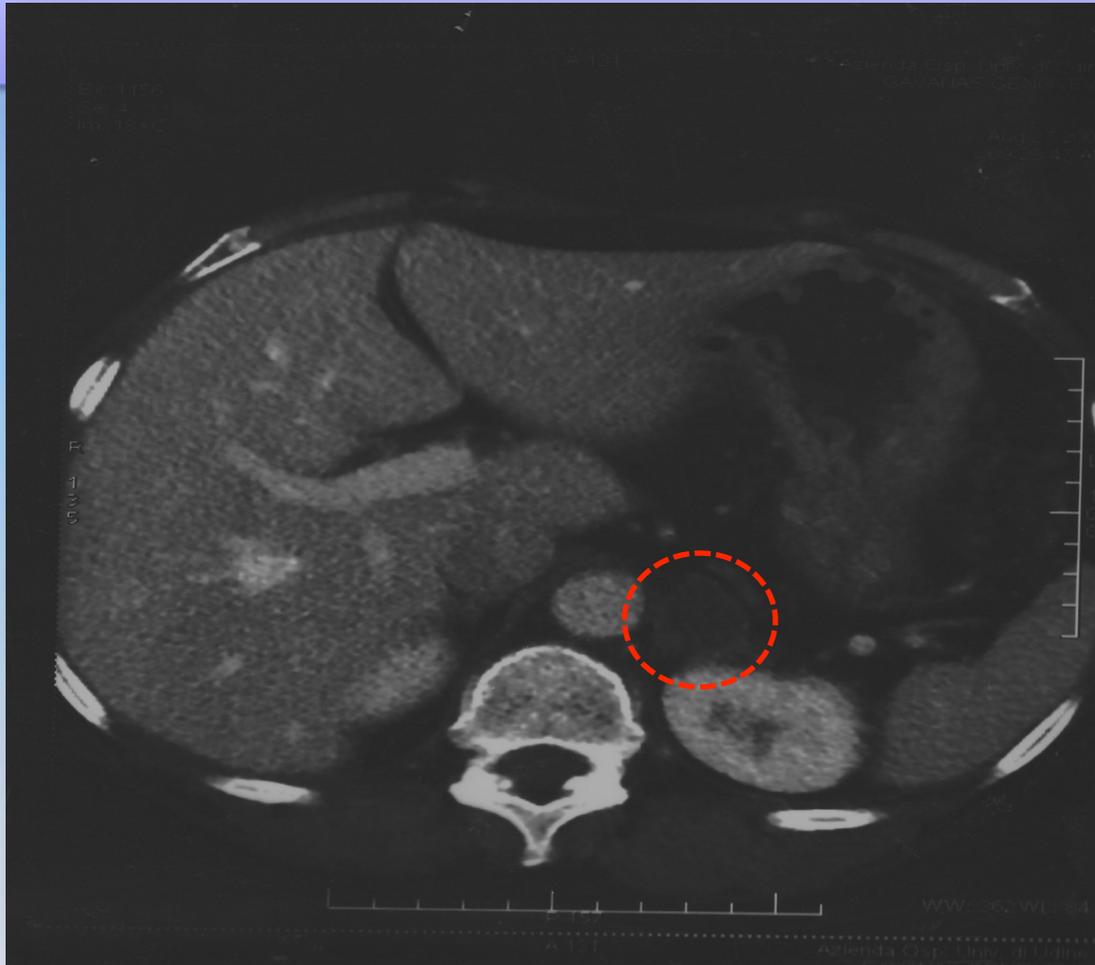
Transilluminazione duodenale  
Ecografia intraoperatoria  
Duodenotomia



# CERCHIAMO IL GASTRINOMA.....

## TC ADDOME (luglio 2009)

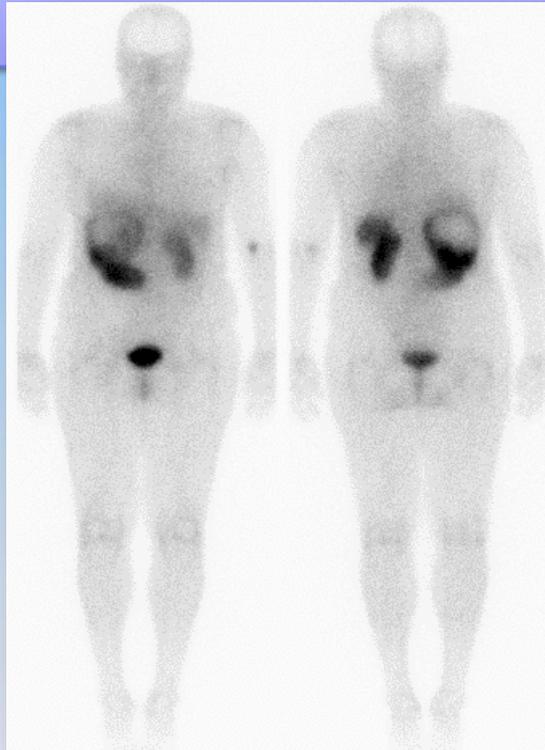
neoformazione surrenalica sx di 3 cm sospetta per adenoma



# CERCHIAMO IL GASTRINOMA....

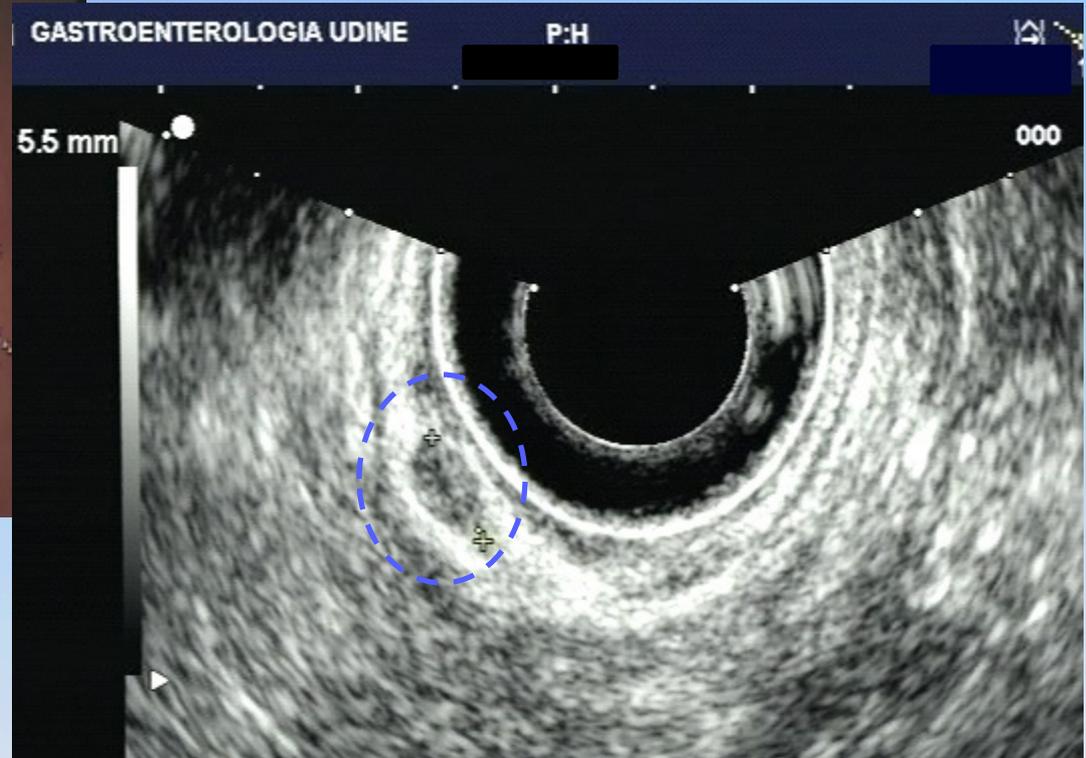
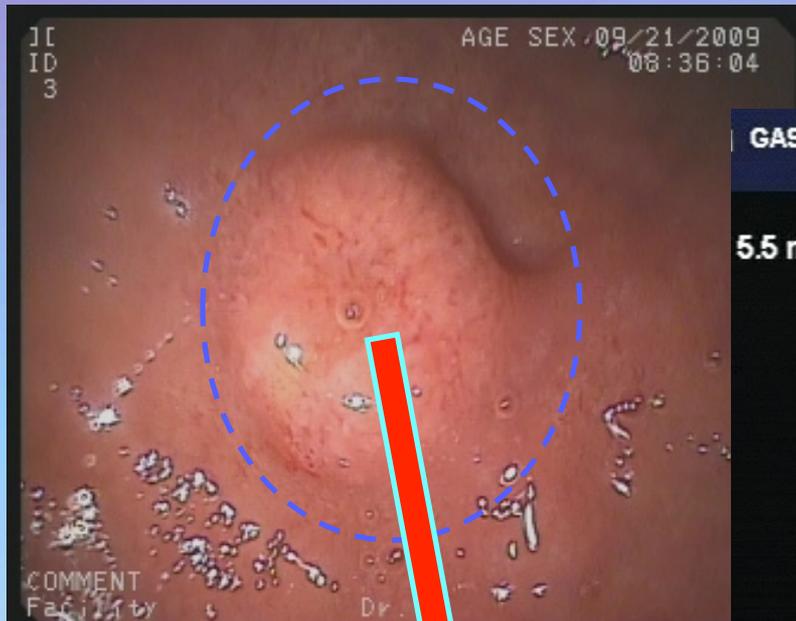
**10.8.2009: Scintigrafia con  $^{111}\text{In}$ -Pentatreotide  
(OCTREOSCAN)**

**Negativa**



# CERCHIAMO IL GASTRINOMA....

## ECOENDOSCOPIA RADIALE: 21.9.2009



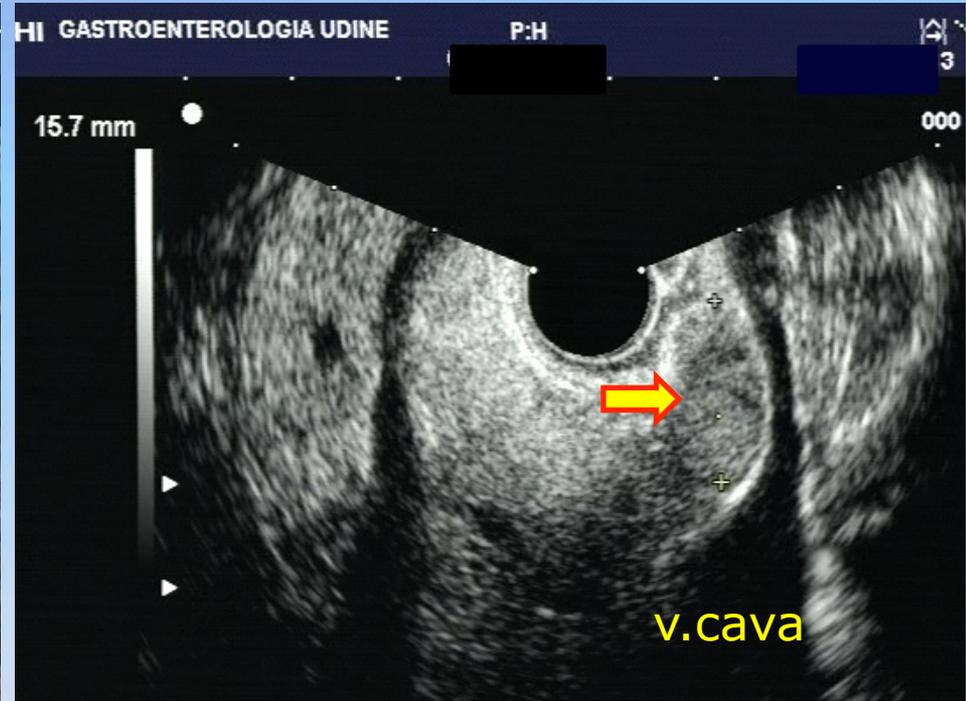
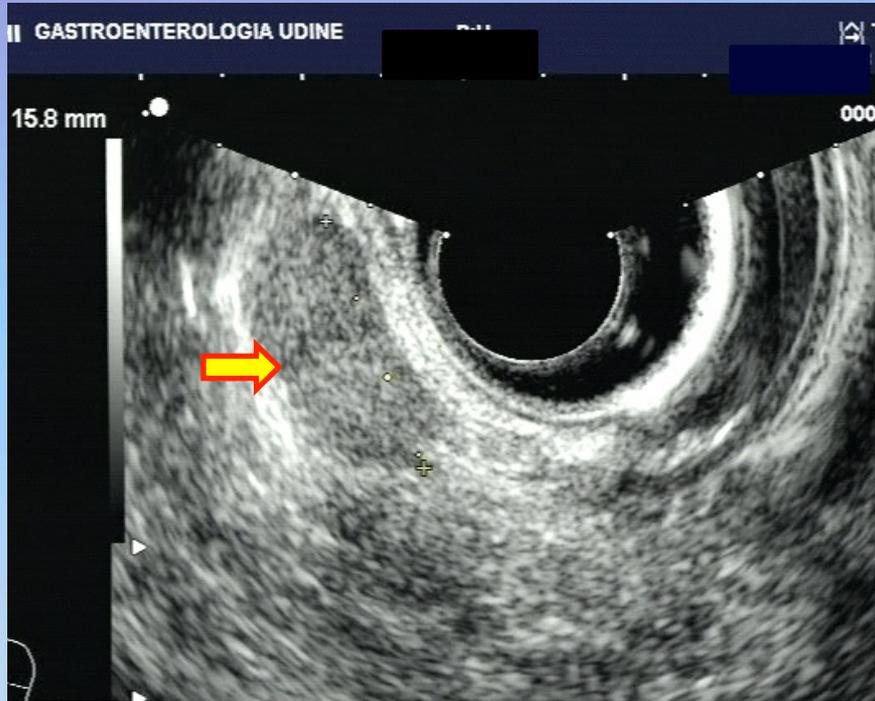
Piccola formazione  
polipoide sessile  
ombelicata di 5 mm in D2  
(adiacente alla papilla).

Lesione ovalare  
ipoecogena di 5 mm della  
sottomucosa

Biopsia endoscopica (pinza  
pediatrica): **NEGATIVA**

# CERCHIAMO IL GASTRINOMA....

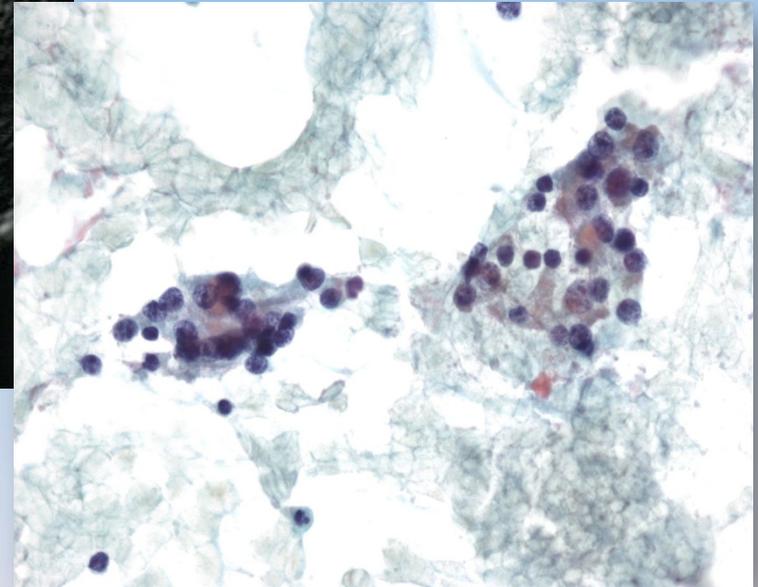
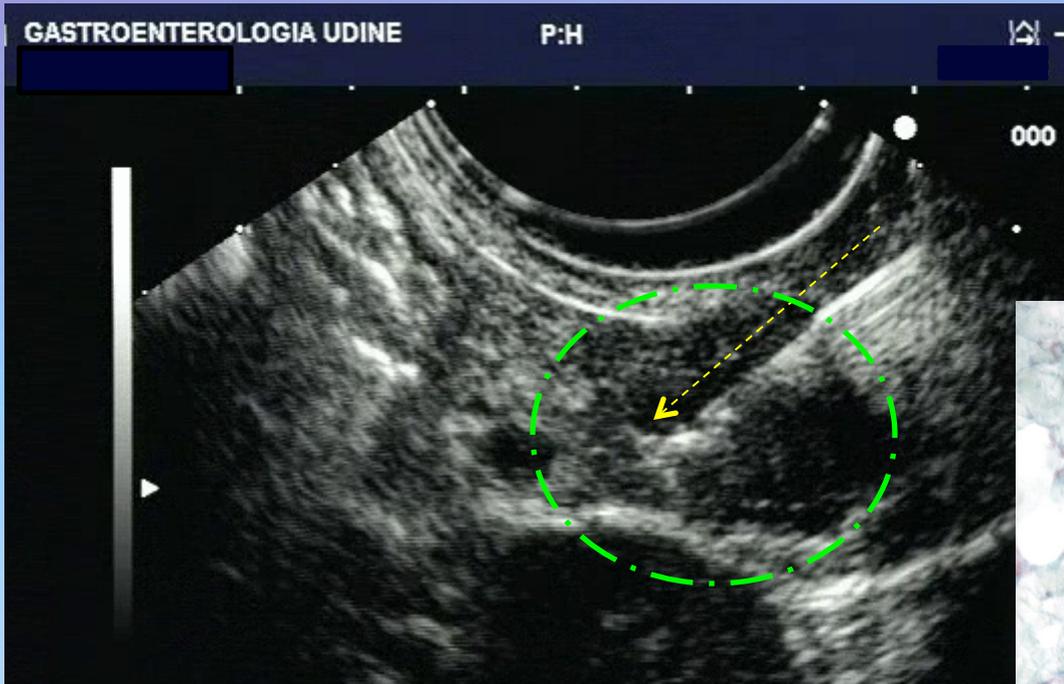
## ECOENDOSCOPIA RADIALE



Lesione ovalare ipoecogena di 15 mm della porzione posteriore della testa pancreatica/PU, adiacente alla v. cava  
**(Lesione pancreatica superficiale? Linfadenomegalia?)**

# CERCHIAMO IL GASTRINOMA....

## EUS-FNA (stessa seduta)



Emazie, linfociti ed occasionali aggregati di cell.epiteliomorfe di piccola e media taglia a nuclei atipici ed ipercromici ma monomorfi e regolari di possibile natura endocrina



**Quale terapia?**

**Lesione duodenale di 5 mm (istologia neg.) + lesione peripancreatica/  
pancreatica superficiale di natura endocrina + lesione surrenalica:**

**TRATTAMENTO**

**Controllo dei  
sintomi**

~~Gastrectomia~~

Terapia medica  
con PPI ad alte  
dosi

Analoghi SST

**T.Primitivo +  
ev. metastasi  
+ altre lesioni**

Chirurgia open  
+/-  
duodenotomia

duodenopancreasectomia

Chirurgia VL+  
enucleazione

# Caso clinico: trattamento (..oltre ai PPI)

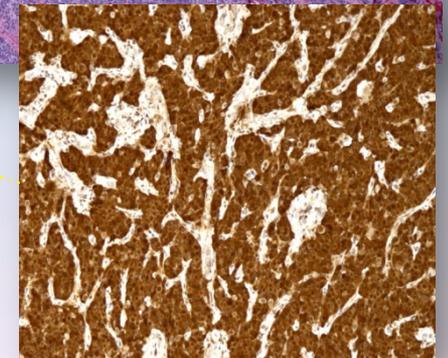
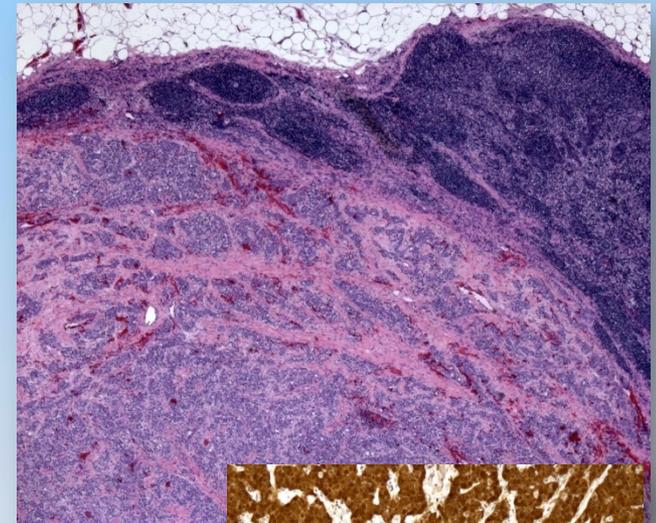
## I STEP (3.12.2009)

**Enucleazione della neoformazione peripancreatica (1) +  
asportazione di linfograsso peripancreatico (2) +  
surrenectomia sx (3) in laparoscopia**

1. Nodulo costituito da carcinoma neuroendocrino di basso grado (syn+, cgA+, gastrina+, SST2+, MIB1 e ki67 1%) suggestivo per **metastasi linfonodale**.

2. Linfonodi liberi da neoplasia.

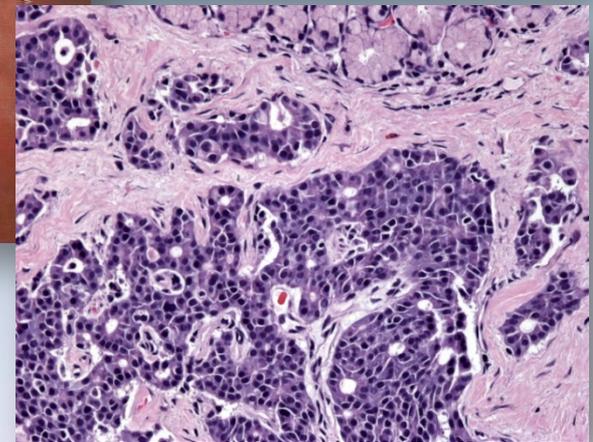
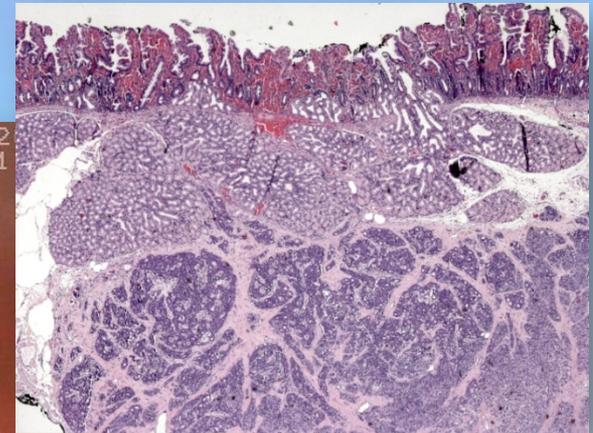
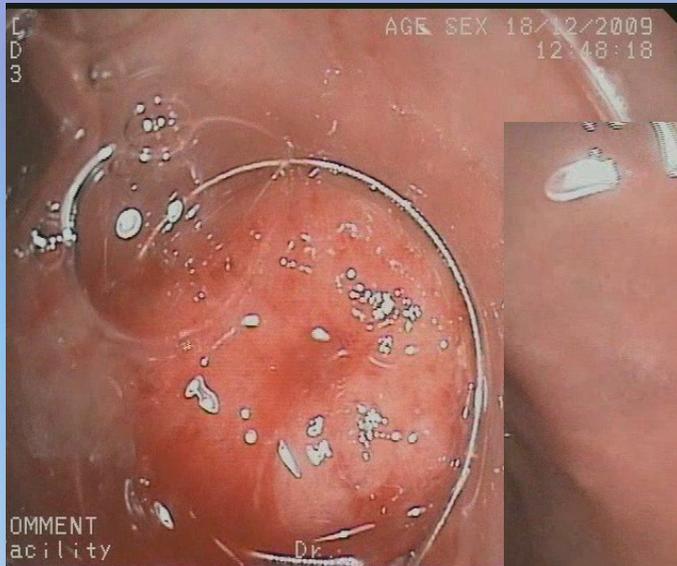
3. Adenoma corticosurrenalico



# Caso clinico: trattamento (..oltre ai PPI)

## II STEP (18.12.2009)

### MUCOSECTOMIA CON CAP (SUCK AND CUT MUCOSECTOMY)



Mucosa e sottomucosa duodenale sede di carcinoma neuroendocrino (0.4 mm) CgA +, gastrina +, MIB<1%: margini laterali e profondo liberi

# DIAGNOSI DEFINITIVA

**Sd di ZES con duodenite ulceroerosiva e diarrea cronica da Gastrinoma duodenale sporadico asportato endoscopicamente, con singola metastasi linfonodale peripancreatica + adenoma surrealico sx asportati chirurgicamente (VL)**

Tp con PPI a dose doppia (pantoprazolo 40 mg x 2/die)

“Radicalizzazione” della chirurgia?

Stretto Follow-up

# FOLLOW-UP (3 mesi → 6 mesi)



## PAZ. ASINTOMATICA

- Continua tp con PPI
- Gastrina basale 18 pg/ml, CgA 8 UI/L
- Test di stimolo con secretina negativo



## ESAMI STRUMENTALI

- EGDS: cicatrice duodenale con ISTO negativa (a 3 mesi poi ogni 6 mesi per 2 aa)
- EUS: nn (1 vv/aa)
- TC TORACE-ADDOME nn (ogni 6 mesi)



## ESAMI "FUNZIONALI"

- Octreoscan: negativo
- PET-TC con Gallio 68: negativo



# Take home message



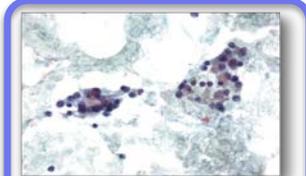
## ZES come causa di diarrea cronica

- La diffusione dei PPI ha portato a:
  - Diminuzione delle diagnosi di ZES
  - Ritardo diagnostico (6.1 aa) e dg a malattia avanzata



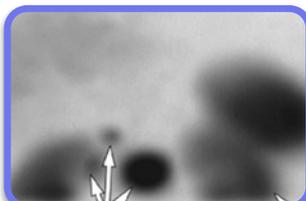
**Biospie** endoscopiche dei NET spesso neg: les. Sottomucose → macrobiopsia o EMR dg-stadiativa

Nei **gastrinomi duodenali** le M In occorrono in stadio precoce e possono essere di dimensioni maggiori del T. primitivo



**EUS** accurata nella localizzazione del tumore I e Ln locoregionali

**EUS-FNA**: DD tra lesione pancreatica superficiale e linfonodo metastatico (*FNB?*)



## DIAGNOSI, LOCALIZZAZIONE, STADIAZIONE E TRATTAMENTO

- Approccio Multidisciplinare e Condiviso
- Metodiche MULTIMODALI E COMPLEMENTARI

grazie per l'attenzione

