

Una strana anemia

Paola, 66 anni, veniva sottoposta ad una gastroscopia (EGDS) per la presenza di anemia, con riscontro di rilevatezze sessili di 5-6 mm di diametro massimo a livello della grande curvatura dello stomaco. L'esame istologico di una delle lesioni deponeva per tumore neuroendocrino (NET) G1 (Ki-67 index < 2%) coinvolgente la sottomucosa, presente in stretta prossimità del margine di resezione. Coesisteva gastrite cronica quiescente con focale metaplasia intestinale. Non evidenza di *Helicobacter pylori*. Caratterizzazione fenotipica: Sinaptofisina + /Cromogranina +/- INSM1.

Gli esami ematochimici mostravano elevate concentrazioni di CgA (130 ng/ml con v.n., < 98) e di gastrina (150 pg/ml con v.n. < 100); funzionalità renale ed epatica nella norma.

In anamnesi si segnalava inoltre: ipertensione arteriosa in trattamento con ACE-inibitore, ipotiroidismo primario in tireopatia autoimmune in trattamento con levotiroxina ed isterectomia per fibromatosi uterina.

Quali esami richiedereste per completare l'iter diagnostico?

- 1) ⁶⁸Ga-PET-DOTATOC
- 2) TC torace-addome mdc
- 3) Ecografia addome superiore
- 4) Dosaggio di Anticorpi (Ab) anti-cellule parietali gastriche e di vitamina B12

La risposta esatta è la n° 4:

Dosaggio di Ab anti-cellule parietali gastriche e di vitamina B12

Perché

Le NEN gastriche originano dalle cellule simil entero-cromaffini (ECL) dello stomaco e si dividono in forme gastrino-dipendenti (tipo I e II) e forme gastrino-indipendenti (tipo III). Pertanto, in presenza di lesione gastrica istologicamente compatibile con NEN, è mandatorio stabilire se si tratti di forme di tipo I, II o III [1-3].

Le NEN gastriche di tipo I colpiscono principalmente donne di età compresa tra i 60-70 anni. Si tratta solitamente di lesioni multiple, di piccole dimensioni (< 1 cm), polipoidi, del corpo-fondo gastrico e per lo più limitate alla mucosa e sottomucosa, senza angioinvasione e con basso Ki-67 (G1). La crescita delle lesioni è secondaria all'effetto trofico della gastrina, il cui incremento è legato all'acloridria prodotta dall'atrofia della mucosa acido-secerne. Tali neoplasie si associano pertanto alla presenza di una gastrite cronica atrofica e pH gastrico elevato. Le lesioni sono asintomatiche e riscontrate incidentalmente in corso di EGDS eseguite per anemia o dispepsia [1-3].

Le NEN gastriche di tipo II sono legate alla ipersecrezione di gastrina da gastrinomi con conseguente ipercloridria e PH gastrico ridotto (Sindrome di Zollinger-Ellison o ZES). Si tratta solitamente di lesioni multiple polipodi di 1-2 cm con un decorso indolente, sebbene l'interessamento dei linfonodi loco-regionali sia più frequente rispetto alle forme di tipo I (fino al 30% dei casi) e ci sia la possibilità di metastasi a distanza nel 3-12% dei casi.

Le NEN gastriche di tipo III si sviluppano generalmente a livello dell'antro gastrico come lesioni singole di dimensioni variabili dai 2 ai 5 cm e con Ki-67 elevato. Sono lesioni sporadiche nelle quali l'ipergastrinemia non ha alcun ruolo e presentano solitamente un comportamento aggressivo associato a metastasi a distanza [1-3].

Nel nostro caso clinico, la presenza istologica di gastrite cronica ed i bassi livelli di Ki-67 fanno propendere per una NEN gastrica di tipo I, motivo per cui va richiesto il dosaggio degli Ab anti-cellule parietali gastriche e della B12 (**risposta 4 corretta**). I livelli di gastrina sono soltanto lievemente aumentati e, pertanto, sono poco sospetti per gastrinoma. Tale diagnosi viene effettuata in caso di PH gastrico < 2 e livelli di gastrina > 10 volte i limiti superiori di norma (ULN). Nei casi dubbi (PH < 2 e gastrina compresa tra 1-9.9 ULN) può essere utile effettuare test di conferma (es. test alla secretina). Bisogna inoltre ricordare come un aumento di gastrina può essere riscontrato in caso di insufficienza renale, uso di inibitori di pompa protonica, vagotomia, infezione da *Helicobacter pylori* [4].

Le risposte 1, 2 e 3 sono errate in quanto solo le NEN di tipo I di maggiori dimensioni (> 1 cm) o con Ki-67 > 3% o con margini di resezione non liberi da neoplasia dopo rimozione endoscopica possono raramente associarsi a secondarismi linfonodali (3-8% dei casi) o a metastasi a distanza (2% dei casi), motivo per cui non è corretto eseguire una Ga-PET-DOTATOC né una TC torace-addome mdc come stadiazione, inutile anche l'ecografia [1-3, 5].

Bibliografia di riferimento

- 1) Delle Fave G, O'Toole D, Sundin A, Taal B, Ferolla P, Ramage JK, Ferone D, Ito T, Weber W, Zheng-Pei Z, De Herder WW, Pascher A, Ruzsniowski P; Vienna Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines Update for Gastroduodenal Neuroendocrine Neoplasms. *Neuroendocrinology*. 2016;103(2):119-24. doi: 10.1159/000443168.
- 2) Köseoğlu H, Duzenli T, Sezikli M. Gastric neuroendocrine neoplasms: A review. *World J Clin Cases*. 2021 Sep 26;9(27):7973-7985. doi: 10.12998/wjcc.v9.i27.7973
- 3) Linee guida AIOM 2021 -tumori neuroendocrini
- 4) Rossi RE, Elvevi A, Citterio D, Coppa J, Invernizzi P, Mazzaferro V, Massironi S. Gastrinoma and Zollinger Ellison syndrome: A roadmap for the management between new and old therapies. *World J Gastroenterol*. 2021 Sep 21;27(35):5890-5907. doi: 10.3748/wjg.v27.i35.5890
- 5) Rinzivillo M, Panzuto F, Esposito G, Lahner E, Signore A, Annibale B. Usefulness of 68-Gallium PET in Type I Gastric Neuroendocrine Neoplasia: A Case Series. *J Clin Med*. 2022 Mar 16;11(6):1641. doi: 10.3390/jcm11061641.

Autori

Ludovica Aliberti, lbrlvc@unife.it

Maria Rosaria Ambrosio mbrmrs@unife.it