

Penitenti F¹, Landoni L², Scardoni M³, Piredda ML⁴, Cingarlini S⁵, Scarpa A^{3,4}, Girelli D⁵, Davi MV^{1,6}

¹ Dipartimento di Medicina, ² Chirurgia del Pancreas ³ Dipartimento di Diagnostica e Sanita' Pubblica, Sezione di Anatomia Patologica, ⁴ ARC-Net Research Center ⁵ Oncologia, ⁶ UOS di Endocrinologia, Università di Verona

Introduzione: La sindrome di Von Hippel-Lindau (VHL) è una malattia a trasmissione autosomica dominante, caratterizzata dalla insorgenza di diversi tipi di neoplasie tra cui tumori neuroendocrini pancreatici (PanNETs), per i quali esistono pochi studi relativi alla gestione clinica e follow-up.

Obiettivo dello studio: valutazione della presentazione clinica, correlazioni genotipo-fenotipo, terapia e prognosi di una casistica monocentrica di pazienti affetti PanNETs in sindrome VHL.

Materiali e metodi: analisi retrospettiva di pazienti affetti da PanNET associati a sindrome VHL, afferenti al Policlinico Universitario di Verona tra il 2005-2020.

Risultati: sono stati reclutati 17 pazienti (7 maschi), 12 probandi e 5 familiari (età media 30.8 ±18.4) con mutazione germinale di *VHL*, di cui 4 de novo. I 12 probandi e 4/5 familiari presentavano manifestazioni cliniche tipiche di malattia. Sono stati riscontrati PanNETs in 13/17 pazienti (76,5%) di cui 4 al tempo della diagnosi di sindrome VHL e 9 dopo follow-up mediano di 12 anni (range 1-21). I PanNETs erano non funzionanti, G1 o G2, multipli nel 46.2%, diagnosticati a un'età mediana di 37 anni (range 24-72). Dei 13 pazienti con PanNET, 6 (46,1%) sono stati operati e 7 trattati conservativamente [diametro medio del tumore: rispettivamente 40 ± 10,9 mm vs 15 ± 5,3 mm (P = 0,00028)]. 4 pazienti operati (66,7%) presentavano metastasi linfonodali. Il diametro medio dei PanNETs metastatici era significativamente maggiore di quelli non metastatici [rispettivamente 44,2±9,3 mm vs 17,4±7 mm (P = 0,00049)]. I PanNETs metastatici presentavano mutazione missenso di *VHL* nell'esone 3, codone 167, e in un caso nel sito di splicing dell'introne 1 (c. 341-3T>G). 6 PanNETs non resecati erano stabili dopo un follow-up mediano di 2 anni (range 3 mesi – 11 anni) mentre 1 paziente ha sviluppato un nuovo PanNET ed un lieve incremento di diametro di un PanNET preesistente. 5/6 pazienti operati erano liberi da malattia dopo un follow-up mediano di 3 anni (range 1-13) mentre un paziente ha sviluppato metastasi epatiche.

Tabella 1 – Manifestazioni cliniche dei pazienti

Manifestazioni alla diagnosi	N° Pts (%)
PanNET	4 (23.5)
Feocromocitoma	3 (17.6)
Emangioblastomi CNS/retina	3 (17.6)
Cisti pancreatiche	1 (5.8)
Carcinoma renale a cellule chiare	1 (5.8)
Screening genetico (familiari)	5 (29.4)
Manifestazioni durante il periodo di studio	
Lesioni pancreatiche	15 (88.2)
Cisti	2 (11.8)
PanNET	13 (76.5)
Emangioblastomi	16 (94.1)
CNS	10 (58.8)
Retina	6 (35.3)
Feocromocitoma	5 (29.4)
Carcinoma renale a cellule chiare	5 (29.4)
Paraganglioma	4 (23.5)

Grafico 1 – Tipo di trattamento dei PanNETs

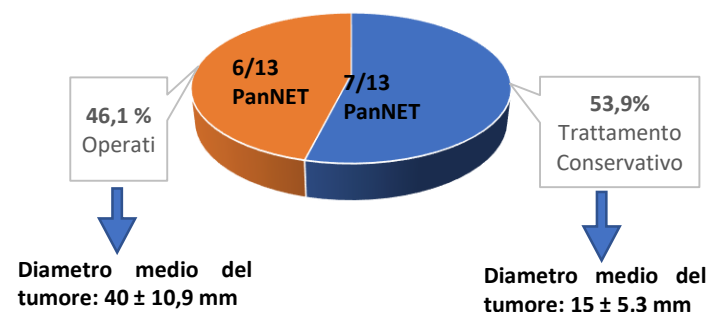


Grafico 2 – Prevalenza di metastasi nei pazienti operati

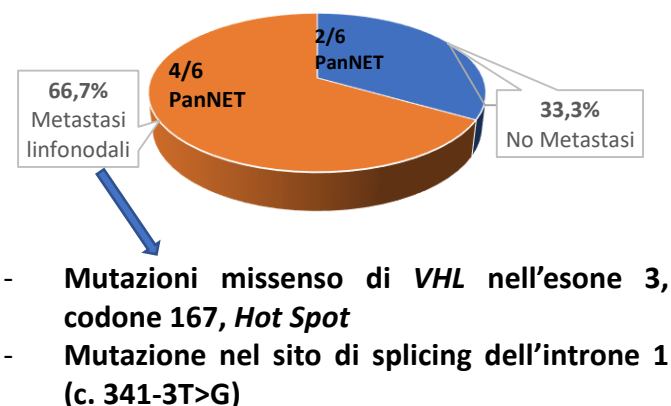


Tabella 2 – Follow-up dei pazienti con panNET

	Durata (mediana e range)	Esito
Follow-up Trattati Conservativamente	2 anni (3 mesi-11 anni)	6/7 pz stabili 1/7 nuovo PanNET e incremento lesione precedente
Follow-up Operati	3 anni (1-13)	5/6 pz liberi da malattia, 1/6 metastasi epatiche

Conclusioni: i PanNETs sono una manifestazione frequente nella sindrome VHL. Un sottogruppo di pazienti con PanNETs ha presentato un comportamento aggressivo associato a metastasi, diametro >3 cm e mutazione *VHL* nell'esone 3 o nel sito di splicing all'introne 1. È raccomandato un follow-up più stretto in pazienti con mutazioni nell'esone 3 o nell'introne 1.