



REAL CLINICAL PRACTICE



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

I TUMORI NEUROENDOCRINI (NETS)

UN CASO CLINICO DI INSULINOMA

Angelo De Pascale U.O. Endocrinologia Policlinico San Martino Genova



Roma, 8-11 novembre 2018

CONFLITTO D'INTERESSI



ITALIAN CHAPTER



Il prof. Angelo De Pascale dichiara di **NON** aver ricevuto negli ultimi due anni compensi o finanziamenti da Aziende Farmaceutiche e/
Diagnostiche.

Dichiara altresì il proprio impegno ad astenersi, nell'ambito dell'evento, dal nominare, in qualsivoglia modo o forma, aziende farmaceutiche e/o denominazione commerciale e di non fare pubblicità di qualsiasi tipo relativamente a specifici prodotti di interesse sanitario (farmaci, strumenti, dispositivi medico-chirurgici, ecc.).

I TNE sono un gruppo eterogeneo di tumori che originano da:

- 1) Ghiandole endocrine (midollare surrenalica, paratiroidi)
- 2) Aggregati di cellule endocrine in tessuto ghiandolare (isole di Langherans, cellule C della tiroide)
- 3) Cellule endocrine disperse in tessuto esocrino (tratto digestivo e respiratorio)

~95%

Tumori

Ben Differenziati (NET)

Basso Indice Proliferativo

Diagnosi tardiva

Decorso clinico eterogeneo

3-5%

Carcinomi

Poco Differenziati (NEC)

Alto Indice Proliferativo

Diagnosi precoce

Decorso clinico rapido



8-11 novembre 2018

Sistema Neuroendocrino Diffuso



ITALIAN CHAPTER

Mi



gli

Ce

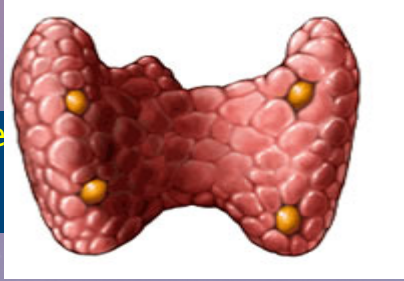


Isole d
= tu



e

Ce

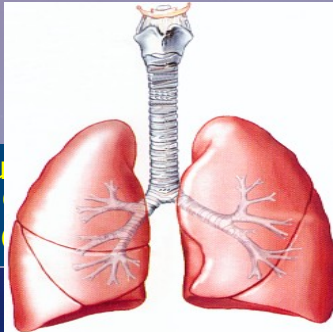


Cellule neuroendocrine disperse

C

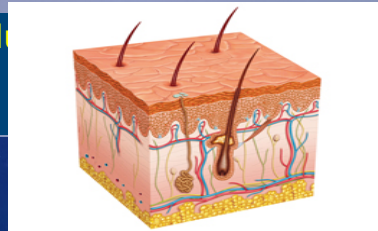


Cellu
bron



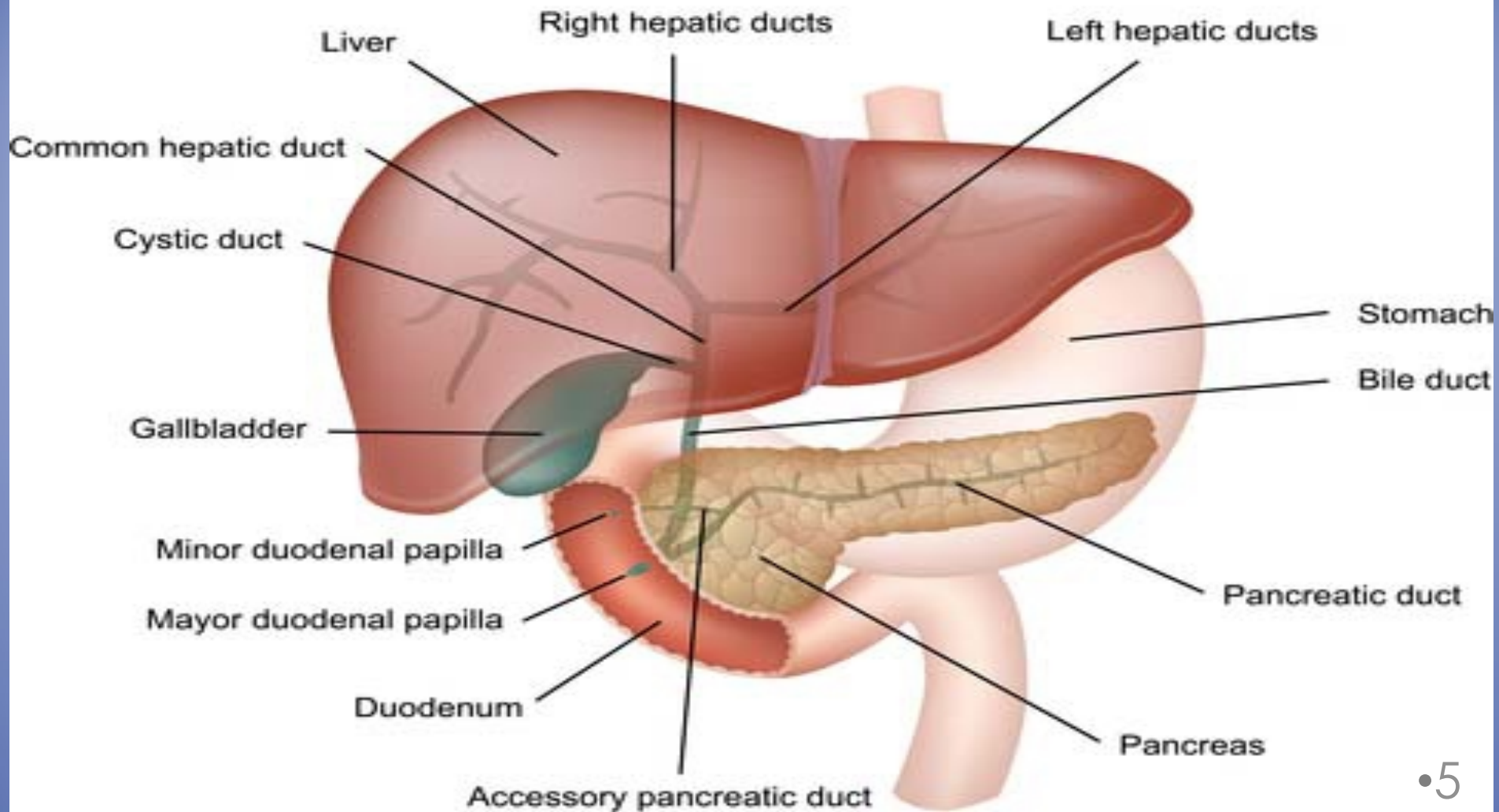
bici

Cell



Ipo





Tumori del Pancreas Endocrino

Tipo	Sede	Ormone	Clinica
INSULINOMA	Pancreas	Insulina	Ipoglicemia Neuroglicopenia Stimol.adrenergica
GASTRINOMA	Pancreas –duodeno	Gastrina	Malattia peptica Diarrea steatorrea
VIPoma	Pancreas-intestino	VIP	Diarrea acquasa Ipokaliem.-acloridria
GLUCAGONOMA	Pancreas	Glucagone	Intoll.glucidica Erit.necrol.migrante Stomatite-glossite
SOMATOSTATINOMA	Duodeno-pancreas	Somatostatina	Iperglicemia,diarrea Colelitiasi,sreatorrea
T. non FUNZIONANTI	Pancreas	PP,cromogranaA	Dispepsia-Massa Calo ponderale

Quadro clinico specifico: <10% dei casi

- **Sindrome d'ipersecrezione ormonale**
- **Sindromi paraneoplastiche da ipersecrezione ectopica**
- **Sindromi familiari di predisposizione ereditaria**

Quadro clinico aspecifico o diagnosi fortuita: >90% dei casi

- **Sindrome da massa tumorale non specifica**
- **Diagnosi radiologica fortuita (Rx torace, Ecografia, TC)**
- **Diagnosi fortuita in corso di intervento chirurgico per patologia di altra natura (colecistectomia, appendicectomia).**



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER

CLASSIFICAZIONE EZIOLOGICA DELLE IPOGLICEMIE

- Ipoglicemie esogene
- Ipoglicemie endogene
- Ipoglicemie funzionali



IPOGLICEMIE ESOGENE

- 1) **Insulina**
- 2) **Ipoglicemizzanti orali (Sulfoniluree)**
- 3) **Alcool**
- 4) **Altri agenti esogeni: Salicilati, Berberina (alcaloide)
Conglutina-g (glicoproteina abbondante
nel seme di lupino)**
- 5) **Ipoglicemia factizia**



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER

IPOGLICEMIE ENDOGENE (ORGANICHE)

- **Insulinoma**
- **Neoplasie extrapancreatiche**
- **Nesidioblastosi e iperplasia beta-cellulare**
- **Carenze ormonali Malattia di Addison**
- **Carenza di GH**
- **Carenza di catecolamine**
- **Carenza di Glucagone**
- **Carenza di Ormone tiroideo (deprime la produzione di GH e ACTH)**
- **Ipopituitarismo(varie cause)**

- **Errori congeniti del metabolismo (Glicogenolisi difettosa o accumulazione di glicogeno)**



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER

IPOGLICEMIE FUNZIONALI

- **Ipoglicemia alimentare (post-gastrectomia)**
- **Ipoglicemia reattiva spontanea**
- **Ipoglicemia post-iperalimentazione**
- **Stati di deficit endocrino**
- **Insufficienza epatica grave**
- **Severa malnutrizione**
- **Esercizio muscolare prolungato**
- **Sindrome da anticorpi anti-insulina o anticorpi anti-recettore per l'insulina**
- **Ipoglicemia infantile funzionale o transitoria**



8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER

Insulinoma

- ✓ **Tumore insulare più frequente e funzionale a carico delle cellule beta raccolte nelle isole del Langherans deputate alla secrezione di insulina**
- ✓ **Incidenza di 1-2 / 1.000.000 / anno con rapporto M : F = 1 : 2**
- ✓ **Colpisce prevalentemente la IV-V decade di vita**
- ✓ **Massa solitaria (85%), piccole dimensioni (< 2 cm), localizzato più frequentemente alla coda nonostante sia la testa ad avere il maggior numero di insule**
- ✓ **Più del 90% di tali neoplasie ha carattere benigno**
- ✓ **Neoplasia MEN 1-correlata nel 5-10 % dei casi, con fascia di età maggiormente colpita in ambito giovanile e più facilmente presenta multiple localizzazioni intrapancreatiche**



INSULINOMA



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

✓ TRIADE DI WHIPPLE

1. ipoglicemia a digiuno

2. sintomi legati all' ipoglicemia :

Neurologici <50mg/
dl

Psichiatrici < 40 mg/
dl

3. sollievo immediato dopo somministrazione e.v. di glucosio

✓ L' ipoglicemia induce il rilascio secondario di CATECOLAMINE responsabili di tremori, pallore, palpitazioni e irritabilità

sudorazioni,

✓ La sintomatologia gastroenterica è più rara (4-8%), legata al cosiddetto "hunger point" che consiste in un esasperato senso di fame che comporta in questi pazienti polifagia la quale, a lungo andare, porta a uno stato di obesità.



INSULINOMA: DIAGNOSI



- ▶ Glicemia ed insulinemia a digiuno:
 - glicemia < 55 mg/dl
 - insulinemia ≥ 3 microU/ml
 - peptide-C $\geq 0,6$ ng/ml

- ▶ Indice di Turner:
$$\frac{\text{IRI (pmol/L)}}{\text{glicemia (mmol/L)}}$$
 - normali $< 0,3$
 - insulinoma $> 0,3$

TEST DEL DIGIUNO: nel 43% dei casi è positivo entro le 12 ore,
Nel 90% dei casi è positivo entro le 48 ore

DIAGNOSTICA PER IMMAGINI: ecografia, TAC, RMN, scintigrafia con octreotide marcato, arteriografia tripode celiaco, Test di Doppman



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



INSULINOMA DIAGNOSI

✓ TEST AL DIGIUNO

✓ TEST DI SOPPRESSIONE DELL' INSULINA (RIDUZIONE DEL 50% C PEPTIDE CIRCOLANTE)

✓ TEST AL DIAZOSSIDO (RIDUCE SECREZIONE DI INSULINA)

✓ TEST DI SOPPRESSIONE CON OCTREOTIDE (*TEST OBSOLETO*)



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



TEST DEL DIGIUNO

- Regime di ricovero
 - Durata: 72 ore ma diagnostico dopo 16-24 ore (70%)
 - Prelievi ematici seriati ogni 4/6 ore:
(ma anche 1 ora o 15' se sintomi da rilascio catecolamine)
 - insulina
 - glucosio
 - peptide-c
 - Stop, se neuroglicopenia!
-
- Livelli di insulina > 6 U.I./mL (non soppressi)
 - Ipoglicemia < 45 mg/dL
 - PEPTIDE-C > 1 ng/mL, diagnostico



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER

CASO CLINICO



2016

- Paziente di 38 anni: **Agosto** riscontro di ipoglicemia 17 mg/dl, documentata
- Ricovero presso Santa Corona: dosaggi seriati di glicemia e insulinemia con ipotesi di insulinoma
- Eseguita TAC: immagine nodulare ipodensa di 15 mm coda pancreas
- Avvio terapia con Octreotide (450 microg/die)
- Trasferimento Policlinico San Martino per completamento indagini diagnostiche e avvio intervento chirurgico
- **Settembre:** resezione coda del pancreas
- Esame istologico: 2 NET ben differenziati limitati al pancreas senza MTS
- **PROSEGUONO LE CRISI IPOGLICEMICHE** (ottobre inizia terapia con Lanreotide)



2017

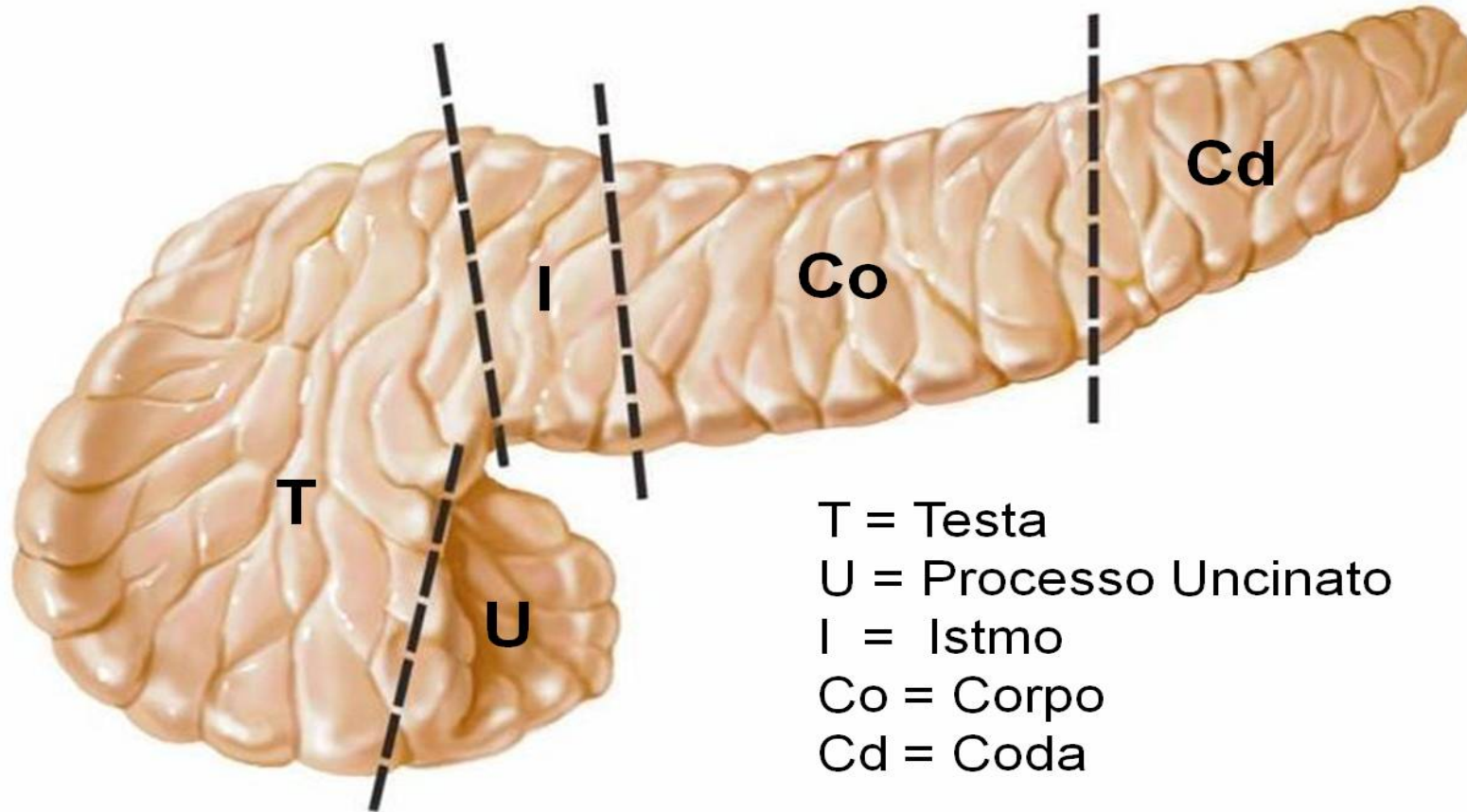
- **Gennaio:** TAC addome: lesione a livello della trancia di sezione e della testa del pancreas. PET e RM confermano diagnosi.
- **Settembre:** al San Raffaele di Milano viene eseguita ecoendoscopia. Il quadro endoscopico è compatibile con lesioni focali solide multiple del pancreas di natura neuroendocrina (trancia di sezione, passaggio isto/corpo, processo uncinato)
- **Dicembre:** ricovero al San Raffaele di Milano per embolizzazione selettiva di entrambe le lesioni per via angiografica, per varianti anatomiche arteriose viene embolizzato solo insulinoma sulla trancia di sezione



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER

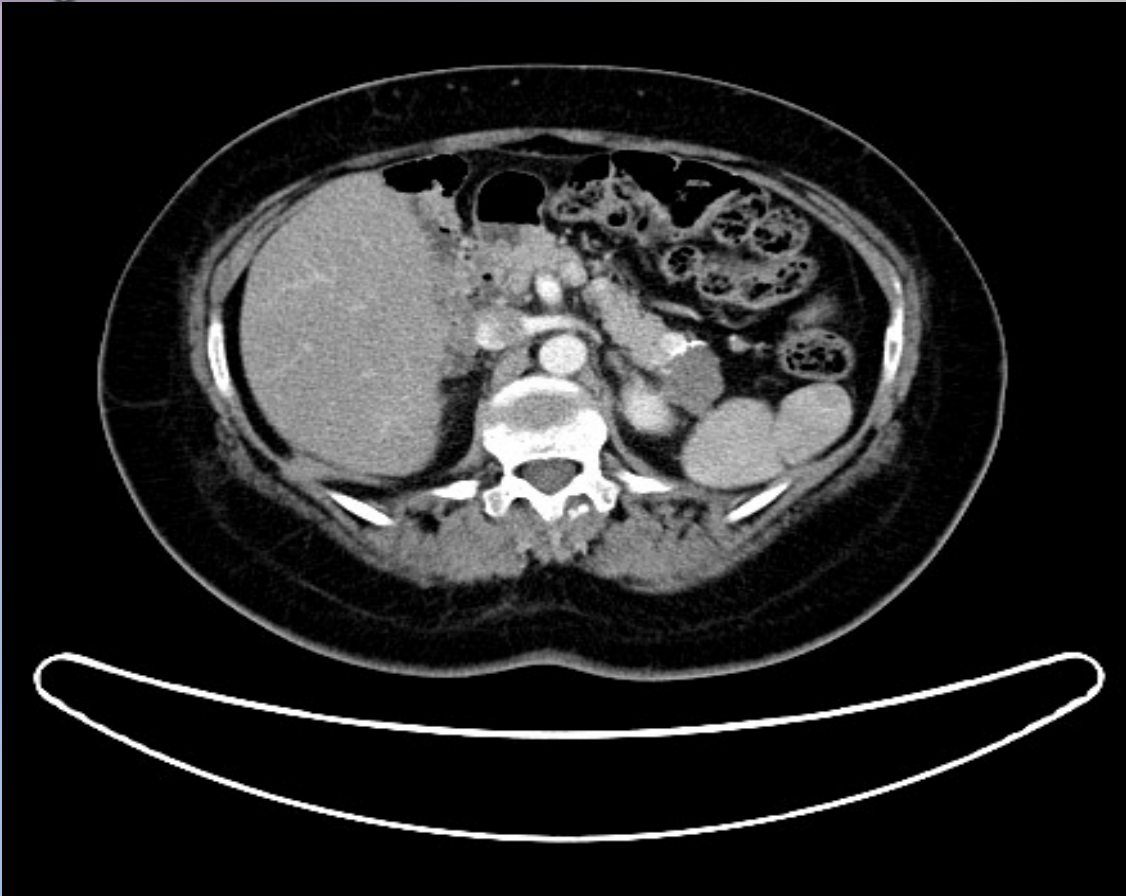




Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



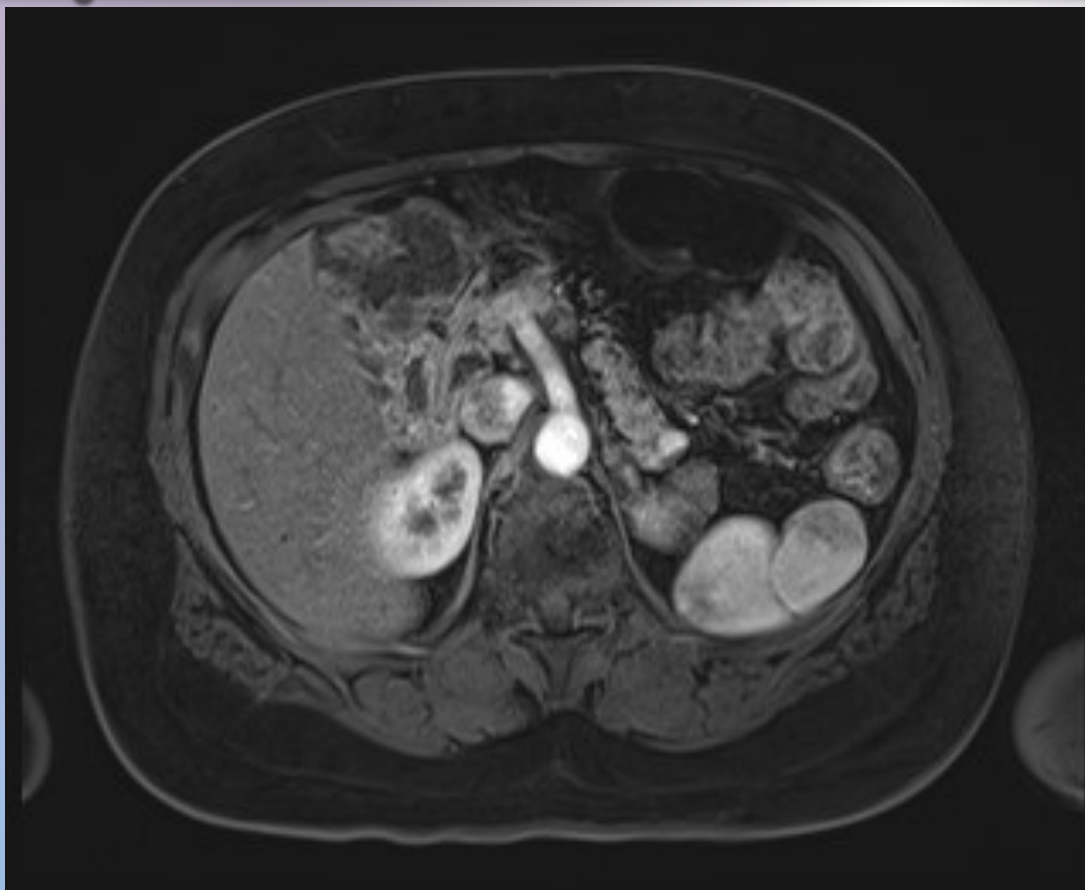
TC gennaio 2017



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



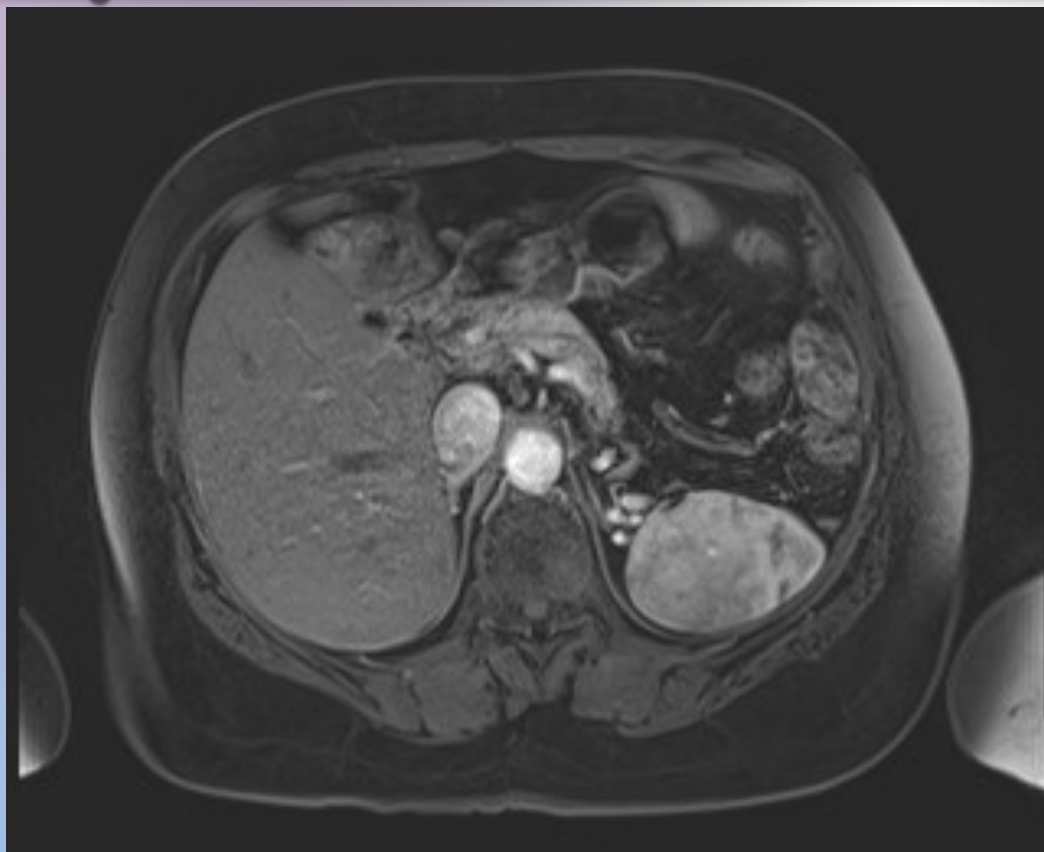
RM luglio 2017
Lesione trancia sezione



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



RM luglio 2017
Lesione testa pancreas



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



2018

- **Giugno:** ricovero presso il reparto di Endocrinologia Policlinico San Martino per eseguire test del digiuno dopo sospensione di Lanreotide.
- Nel corso del ricovero dosaggi di glicemia e insulinemia normali, rapporto insulina/glicemia normale, test del digiuno negativo
- **Luglio:** applicazione di sensore per CGM per circa 10 gg: nessun episodio di ipoglicemia



Roma, 8-11 novembre 2018



TAKE HOME MESSAGE

- Utile device sensore anche se no diabete
- Rischio di recidive con ipoglicemie
- Raro caso di insulinoma multiplo
- Test del digiuno non necessario, diagnosi già accertata con esami di laboratorio



Roma, 8-11 novembre 2018



GRAZIE PER L'ATTENZIONE