



Insulinoma multiplo nella MEN1: complessità nella gestione diagnostico - terapeutica

Giulia Cordenos*, Marta Tomelleri, Filippo Sartori, Maddalena Zantedeschi, Maria Vittoria Davì

mariavittoria.davi@auvr.veneto.it

UOS di Endocrinologia, Medicina generale d'urgenza e ipertensione* Policlinico GB Rossi, AOUI Verona



INTRODUZIONE

L'insulinoma si presenta in circa il 10% dei casi associato alla MEN1. Nello stesso paziente possono coesistere insulinomi multipli e NET del pancreas non funzionanti, oltre alle altre caratteristiche manifestazioni della malattia i.e. iperparatiroidismo primitivo (IPTP) e/o adenoma ipofisario. La gestione diagnostico-terapeutica è complessa, soprattutto nell'individuazione degli insulinomi in un quadro di NET multipli e nella decisione chirurgica.

DISCUSSIONE

Per la localizzazione dell'insulinoma esegue **RMN addome** (vedi figura n°1) e **EUS con biopsie** che evidenziano multiple lesioni pancreatiche solide compatibili con NET, di cui uno alla testa di 14 mm, 3 noduli subcentimetrici al corpo, uno all'istmo di 7 mm e 4 noduli alla coda di cui il maggiore di 17 mm. L'**esame istologico** di tutti i noduli sottoposti ad agobiopsia (vedi figura n° 2) conferma la diagnosi di **neoplasia neuroendocrina**. L'analisi **immunoistochimica** è riportata in tabella n° 1.

La **GaPET-DOTATOC** evidenzia due piccole aree focali di aumentato uptake, una alla testa e una al corpo pancreatico e una lesione con lieve iperaccumulo del tracciante al passaggio testa-istmo.

Allo scopo di regionalizzare le lesioni pancreatiche secernenti insulina in un quadro di pNET multipli viene posta indicazione all'esecuzione di **angiografia con test di Doppman** (vedi tabelle n° 2-4 per risultati e figura n° 3). Tale informazione è risultata fondamentale per la scelta chirurgica che ha l'obiettivo di essere più conservativa possibile considerata la giovane età del paziente e la natura nella maggior parte dei casi benigna degli insulinomi.

PRESENTAZIONE DEL CASO

Paziente di 22 anni, maschio, con familiarità per MEN1 da parte di padre (variante patogenetica del gene MEN1 C196_200dup con formazione di un codone stop prematuro p.Asp70Profs*51), affetto da carcinoma atipico della regione mediastinica, NET del pancreas (pNET) e IPTP.

Giunge alla nostra attenzione per comparsa da circa due mesi di crisi ipoglicemiche sintomatiche sia a digiuno che post-prandiali. Durante il ricovero esegue **test del digiuno** che viene interrotto dopo poche ore per **ipoglicemia sintomatica (48 mg/dl)** associata ad inappropriati livelli di **insulina (7,1 mUI/L)** e **C-peptide (0,64 nmol/L)**. Concomita iperparatiroidismo primitivo (Ca 11,66 mg/dl, PTH 8,2 pmol/L) e lieve iperprolattinemia (41 ug/L) con RMN ipofisi nella norma. In range i valori di vitamina D, TSH, FT3, FT4, ACTH, cortisolo, FSH, LH, testosterone, GH e IGF-1.

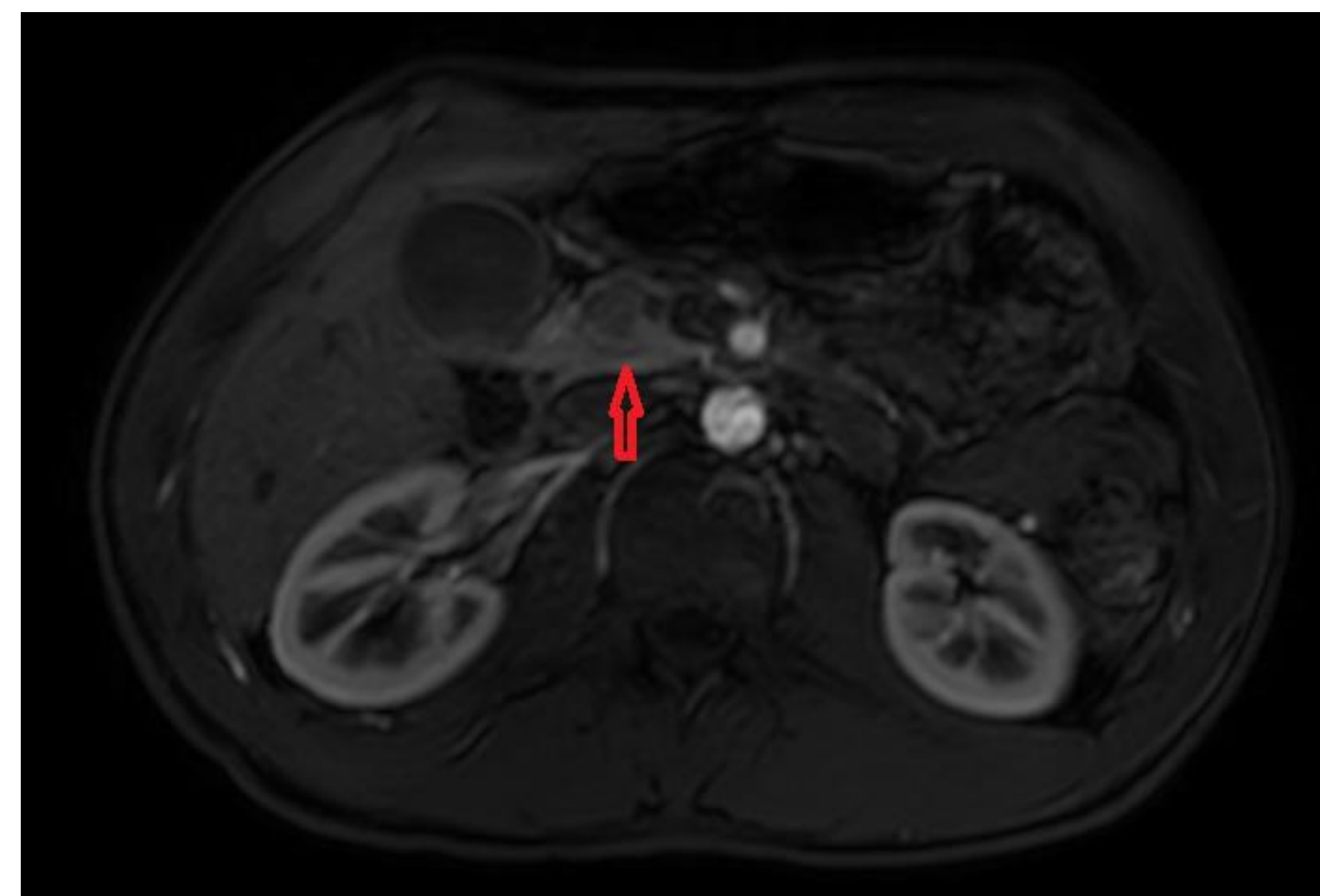


Figura n° 1: NET della testa (17 mm), fase arteriosa 1



Figura n° 3: arteriografia selettiva SMA

ANALISI IMMUNOISTOCHEMICA DELLE LESIONI PANCREATICHE

	Sinaptofisina clone 27G12	Insulina	Cromogranina A (DAK-A)	Ki-67 mono (MIB-1)	Glucagone
coda 1	positivo	positivo	positivo	non valutabile	negativo
coda 2	positivo	negativo	positivo	<1% +	positivo
coda 3	positivo	negativo	positivo	<1% +	positivo
coda 4	positivo	positivo	positivo	1%	negativo
testa	positivo	positivo	positivo	3%	negativo
istmo	positivo	negativo	positivo	<1%	positivo

Tabella n° 1

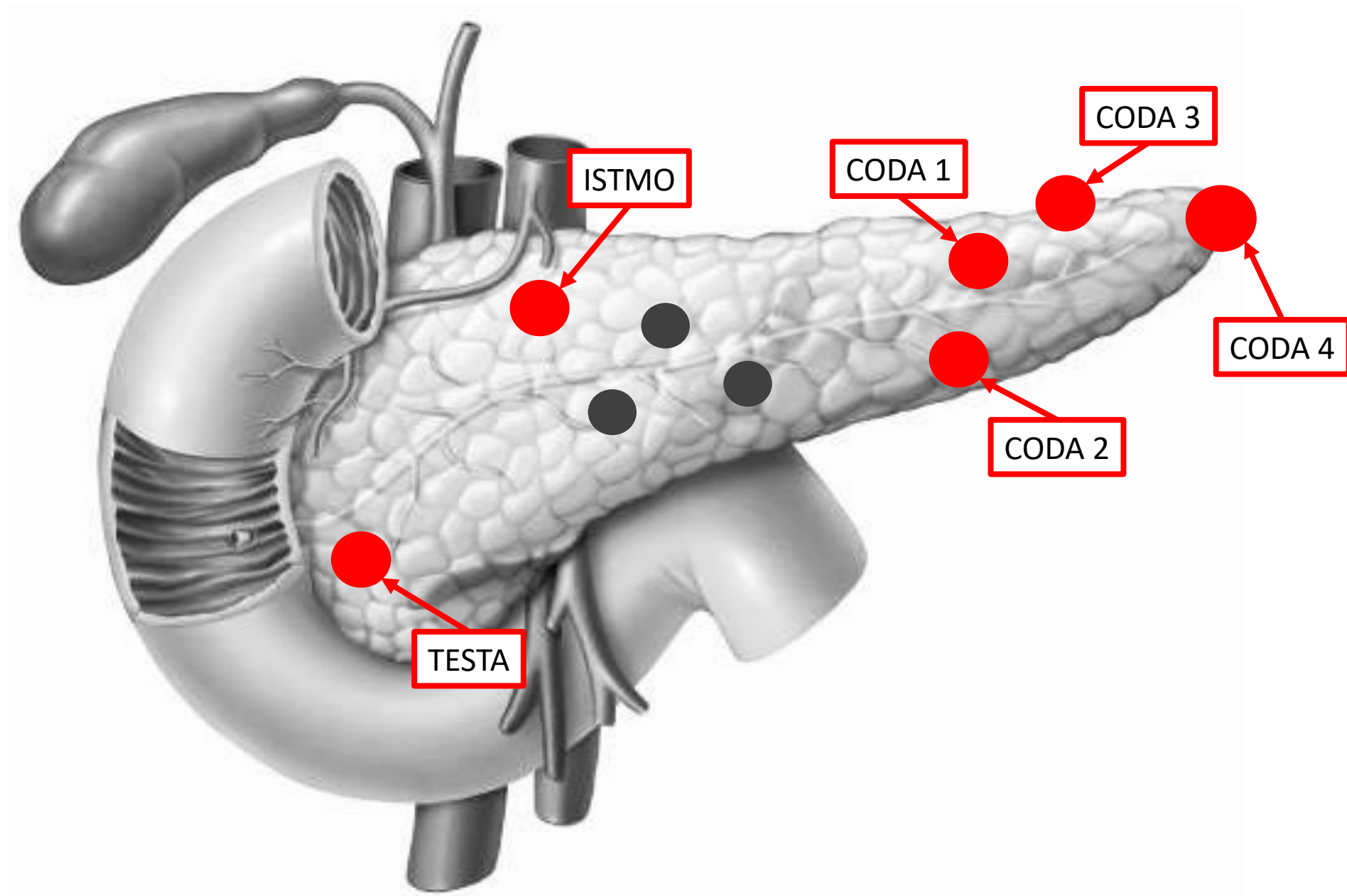


Figura n° 2: noduli repertati all'EUS, in rosso quelli sottoposti ad agobiopsia

Focus: Flebografia ed angiografia selettiva con test di Doppman

Procedimento: Eseguiti prelievi seriati dalla vena sovra-epatica destra prima e dopo stimolazione farmacologica con 3 iniezioni di 3 ml ciascuna di calcio gluconato (=0,025 mEq/kg; 1 fl di calcio gluconato (10 ml) =4,46 mEq), rispettivamente in arteria gastroduodenale, splenica e mesenterica superiore.

Variante anatomica: Si segnala **stenosi moderata all'origine del tripode celiaco** per ipertrofia dei pilastri diaframmatici con conseguente inversione del flusso a livello delle arcate pancreatico-duodenali che dall'arteria mesenterica sostengono il tripode celiaco; il rilievo **può influire sull'attendibilità del test** poiché la stimolazione farmacologica in arteria mesenterica superiore raggiunge anche l'arteria gastro-duodenale ed in maniera minore l'arteria splenica.

Interpretazione: Il test è risultato francamente positivo per l'arteria mesenterica superiore e al limite della positività per l'arteria splenica, in quanto il **valore di insulina dopo stimolo è superiore di due volte il valore basale**. Questo prova la presenza di insulinoma/i nel territorio di distribuzione delle arterie sopracitate.

ARTERIA GASTRODUODENALE

Stimolo: Calcio gluconato		
T [s]	Insulina [mUI/L]	Peptide - C [nmol/L]
basale	23,5	0,86
30	21,5	0,90
60	21,9	0,91
120	20,8	0,92

Tabella n° 2

ARTERIA SPLENICA

Stimolo: Calcio gluconato		
T [s]	Insulina [mUI/L]	Peptide - C [nmol/L]
basale	17,3	0,92
30	18,0	0,89
60	25,5	1,13
120	36,1	1,09

Tabella n° 3

ARTERIA MESENTERICA SUPERIORE

Stimolo: Calcio gluconato		
T [s]	Insulina [mUI/L]	Peptide - C [nmol/L]
basale	18,5	0,92
30	17,3	0,91
60	78,0	4,10
120	287,2	5,11

Tabella n° 4

ESITO

Per il controllo delle ipoglicemie è stata instaurata terapia con **diazossido** a dosi complessive di 250 mg/die con parziale beneficio. E' stato pertanto associato **octreotide s.c.**, tuttavia sospeso per peggioramento del controllo delle ipoglicemie. Collateralmente è stato somministrato **acido zoledronico** con normalizzazione della calcemia.

Alla luce della diagnostica eseguita il paziente sarà sottoposto a laparotomia esplorativa con ecografia intra-operatoria (IO), **pancresectomia distale con possibile conservazione della milza ed enucleazione della lesione cefalica**. Nel caso la lesione cefalica fosse più vicina al dotto di quanto stimato dagli accertamenti pre-operatori sarà presa in considerazione una termoablazione IO o successivamente in ecoendoscopia.

La chirurgia pancreatico-duodenale è in programma prima della chirurgia paratiroidea dato lo scarso beneficio della terapia medica sulla frequenza e severità degli episodi ipoglicemici, soprattutto notturni e necessitanti **supporto endovenoso continuo di glucosata al 10%**.

FOLLOW-UP

Il paziente affetto da MEN1 deve essere sottoposto ad un programma di sorveglianza annuale sia biochimico che radiologico delle principali patologie associate. Nel caso specifico, trattandosi di p-NETs di dimensioni < 2 cm e a basso grado (ki-67 < 3%), un follow-up più intensivo non sarà necessario.

TAKE HOME MESSAGES

- 1) Lo **screening genetico** in caso di familiarità per MEN1 deve essere eseguito **nei familiari di primo grado** entro il primo decennio di vita al fine di stabilire programmi di screening biochimici e radiologici per una diagnosi precoce di eventuale IPTP, NET del pancreas e adenoma ipofisario.
- 2) In un quadro di pNET multipli e nella possibilità di lesioni funzionanti e non simultaneamente, il **test di Doppman** è utile nell'individuazione della fonte di insulina e quindi nella decisione della **strategia chirurgica** più idonea. Tuttavia possono essere presenti **varianti anatomiche** da tenere presenti per l'interpretazione dei risultati.
- 3) In attesa di intervento chirurgico il paziente affetto da insulinoma può essere trattato con terapia sintomatica basata su diazossido ed **octreotide**. Per quest'ultimo è importante testarne l'efficacia al fine di evitare il peggioramento dell'ipoglicemia data l'**inibizione degli ormoni contro-regolatori**.
- 4) Data la complessità della gestione dei pazienti affetti da MEN1 è fondamentale l'approccio **multidisciplinare**.