

# DIABETE GRAVEMENTE INSULINO-RESISTENTE ASSOCIATO A TUMORE DESMOIDE DELLA PARETE ADDOMINALE

P. LUCOTTI, G. GALIMBERTI, F. FOLLI, E. BOSI

Medicina Generale, Diabetologia ed Endocrinologia, Università Vita-Salute Ospedale San Raffaele, Milano

## Riassunto

Una paziente di 51 anni affetta da tumore desmoide della parete addominale ha sviluppato una forma di diabete mellito caratterizzata da una gravissima insulino-resistenza. Il difficile controllo glicemico richiedeva dosi progressivamente crescenti di insulina in infusione endovenosa continua. Gli esami ematochimici escludevano una eziologia autoimmune, mentre la natura acquisita e la modalità di insorgenza, insieme con la severità del quadro di insulino-resistenza, facevano supporre una origine paraneoplastica della malattia. L'impostazione di un trattamento con un farmaco inibitore di specifiche proteine ad attività tirosin-chinasica sovraesprese nel tessuto neoplastico della paziente ha determinato un significativo miglioramento clinico e il raggiungimento di un soddisfacente controllo glicometabolico mediante terapia insulinica sottocutanea.

## Storia clinica

Una donna italiana di anni 51 risultava portatrice dall'età di 26 anni di un tumore desmoide della parete addominale sottoposto, a partire dal momento della diagnosi sino all'età di 44 anni, a plurimi interventi di escissione chirurgica (la paziente ne riferiva complessivamente 32), inclusa una istero-annessiectomia per infiltrazione neoplastica a livello uterino e della parete vescicale. Il tumore desmoide della parete addominale è una rara neoplasia fibromatosa aggressiva, localmente invasiva, composta da cellule mesenchimali monoclonali, difficile da trattare mediante le convenzionali terapie citostatiche (1). Colpisce tipicamente il giovane adulto ed è caratterizzato da un'elevata incidenza di recidive locali. A partire dall'anno successivo all'ultimo di tali interventi, nel corso di un ricovero per

infezione di ferita addominale, era stato diagnosticato un diabete mellito trattato per un breve periodo con antidiabetici orali e successivamente, a partire dal settembre 2000, stabilmente con insulina. Nonostante dosi progressivamente crescenti di insulina, prima per via sc e successivamente in infusione ev continua, non si riusciva a ottenere un controllo adeguato. La paziente non presentava sintomi ascrivibili a complicanze della malattia diabetica. L'anamnesi patologica familiare risultava negativa per diabete mellito, patologie endocrine, obesità, dislipidemia o neoplasie. La paziente giungeva infine alla nostra osservazione per l'evoluzione ulteriormente ingravescente del diabete e della insulino-resistenza.

## Esame obiettivo

Alla prima osservazione la paziente si presentava in scadute condizioni generali, BMI 29,2, pressione arteriosa 140/80, con una voluminosa lesione ulcerata, iperemica, facilmente sanguinante in mesogastrio, corrispondente alla sede dei numerosi interventi di escissione chirurgica del tumore.

## Esami di laboratorio e strumentali

Gli esami di laboratorio mostravano una elevazione della HbA<sub>1c</sub> a 12,6%, con valori di glicemia nelle 24 ore mai inferiori a 300 mg/dl in assenza di segni di chetoacidosi. A digiuno, nel siero venivano rilevate le seguenti concentrazioni: glucosio 313 mg/dl, insulina 144 µU/ml (vn < 10), proinsulina 45 pmol/L (vn < 15), peptide-C 2,88 ng/ml (vn 0,8-1,5). Nei limiti di norma TSH 1,13 mU/L (vn 0,25-5,0), GH 0,5 ng/ml (vn 0-7) e IGF-1 98,3 ng/ml (vn 98-390). Negativa la ricerca di autoanticorpi anti-insulina e

anti-recettore insulinico. Negativo anche lo screening per autoanticorpi anti-isola pancreatica, GAD, IA-2, nucleo, gliadina e cellule parietali gastriche. I rimanenti parametri ematochimici risultavano nei limiti, a eccezione di una modesta elevazione degli indici di flogosi. Tra gli esami strumentali, un elettrocardiogramma risultava nella norma e un esame del fondo dell'occhio non evidenziava segni di retinopatia diabetica; al fine di valutare lo stato della malattia neoplastica e di escludere eventuali patologie espansive o processi patologici a carico degli organi interni, veniva eseguita una TC total body che evidenziava alterazioni a carattere espansivo a carico della parete addominale, indicative di recidiva della neoplasia in quella sede. La paziente veniva inoltre sottoposta a indagine scintigrafica mediante Octreoscan, risultata negativa per l'espressione di recettori per la somatostatina da parte della neoplasia; infine, l'esame tomoscintigrafico PET total body con F-18-FDG evidenziava la presenza di reperti a carico della parete addominale con caratteristiche metaboliche indicative di marcata vitalità tumorale. La biopsia del tessuto tumorale mostrava cellule neoplastiche immunoreattive per il Platelet-Derived Growth Factor receptor (PDGFr) e negative per la protein-chinasi CD117.

### Diagnosi differenziale

Il caso, in virtù dell'età e della modalità di insorgenza, unitamente alla natura acquisita del diabete associato alla grave forma di insulino-resistenza, presentava caratteristiche del tutto peculiari. Difatti, la mancanza dei consueti reperti clinici quali l'iperandrogenismo, la policistosi ovarica o l'*acanthosis nigricans* non consentiva di collocare il caso in alcuna delle forme sindromiche congenite associate a severa insulino-resistenza; peraltro, la negatività della ricerca di autoanticorpi anti-insulina e anti-recettore insulinico escludeva l'ipotesi di una forma acquisita immuno-mediata.

Escluse altre forme secondarie di insulino-resistenza come quelle secondarie a infezioni o endocrinopatie intercorrenti, o iatrogene, rimaneva come verosimile una resistenza all'insulina di origine paraneoplastica. È noto che una neoplasia può indurre insulino-resistenza attraverso molti meccanismi, come il rilascio di citochine (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-2, TGF- $\beta$ ) (2-4), o sostanze in grado di determinare un'accelerata degradazione dell'insulina (metalloproteinasi) (5) o inattivare l'insulina in circolo e localmente (Insulin Degrading Enzyme) (6).

### Terapia

In considerazione della severità dell'insulino-resistenza e della iperglicemia, veniva mantenuta la terapia insulinica per via ev continua con un incremento delle dosi fino a ~1200 UI/die, senza tuttavia riuscire a ridurre i valori di glicemia che si mantenevano oscillanti tra 300 e 450 mg/dl nell'arco delle 24 ore. L'associazione di rosiglitazone risultava inefficace, mentre la somministrazione di metformina era preclusa per intolleranza intestinale. Il riscontro immuno-istochimico dell'espressione da parte delle cellule tumorali del PDGFr forniva il razionale per l'impiego di un farmaco, l'imatinib mesilato (Gleevec) che, agendo sul PDGFr, inibisce alcune proteine ad attività tirosin-chinasica con un risultato finale antiproliferativo. Veniva pertanto intrapreso un trattamento con imatinib alla dose di 400 mg/die per os, con un progressivo beneficio clinico, in termini di riduzione sia del fabbisogno insulinico, diminuito in due mesi dall'inizio della terapia intorno a 100 UI/die per via sottocutanea, sia sul piano del controllo della patologia neoplastica che a distanza di due mesi si presentava significativamente ridotta di volume. Il trattamento risultava ben tollerato e, apparentemente, persistentemente efficace nel tempo.

### Discussione

L'insulino-resistenza è una condizione nella quale a parità di concentrazione di glucosio vengono richieste più elevate concentrazioni di insulina. L'insulino-resistenza è un tratto fisiopatologico comune a diverse patologie molto rappresentate nella popolazione generale e variamente associate tra loro, comprendenti diabete di tipo 2, obesità, ipertensione arteriosa, malattie cardiovascolari, dislipidemia e policistosi ovarica. Esistono inoltre forme molto rare di insulino-resistenza estrema, nelle quali si riscontrano fenotipi clinici caratteristici come *acanthosis nigricans*, lipodistrofia e, nelle donne, iperandrogenismo: queste possono essere secondarie a mutazioni del gene per il recettore dell'insulina (forme congenite, insulino-resistenza di tipo A), o alla presenza di autoanticorpi anti-recettore insulinico (forme acquisite, insulino-resistenza di tipo B), spesso nel contesto di patologie autoimmuni più estese. Il caso descritto, pur rappresentando un evidente esempio di insulino-resistenza estrema, non rientra in alcuna di queste condizioni. L'esordio del diabete a un anno di distanza dall'ultimo dei 32 tentativi di escissione

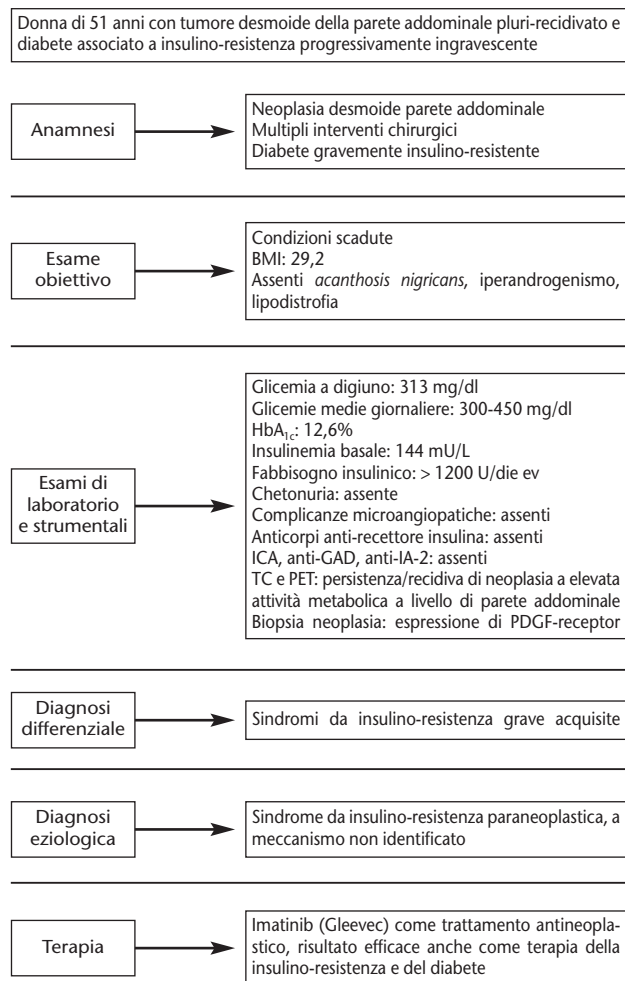
chirurgica del tumore suggerisce l'ipotesi di una forma di insulino-resistenza paraneoplastica, probabilmente presente da tempo e per un certo tempo compensata dagli elevati livelli di insulina in circolo. La storia clinica della paziente lascia supporre che l'aggravamento della resistenza all'insulina sia progredito parallelamente all'aumento dimensionale della massa tumorale. Peraltro, le concentrazioni circolanti di TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-2, potenzialmente implicate nella genesi della resistenza all'insulina, risultavano di poco superiori ai limiti di norma, escludendo quindi un significativo ruolo patogenetico. Essendo quindi verosimile la genesi paraneoplastica dell'insulino-resistenza, ma al tempo stesso ignoto il meccanismo soggiacente, la possibilità di curare in qualche modo la neoplasia poteva rappresentare uno strumento terapeutico indiretto anche per la grave forma di diabete associato. In tal senso venivano prese in considerazione diverse terapie alternative, tutte rivolte a interferire con l'attività del tessuto neoplastico. Un razionale di impiego veniva riconosciuto per: PPAR- $\gamma$  agonisti (rosiglitazone) (7); ACE-inibitori (8), in grado di inibire le metalloproteasi (MMP9), una famiglia di proteinasi in grado di degradare tutte le componenti della matrice extracellulare e al contempo di modulare le dimensioni e l'invasività dei tumori fibromatosi; Tamoxifene, in quanto si è osservato che le cellule di tali tumori sono in grado di esprimere i recettori per gli estrogeni (9); farmaci antiandrogeni, in quanto dimostrato che il tumore desmoide è più aggressivo nel topo maschio a causa di un'attivazione dei recettori degli androgeni (5). Un potenziale approccio terapeutico veniva anche offerto dall'imatinib mesilato (10), un farmaco inibitore di specifiche proteine ad attività tirosin-chinasica tra le quali l'oncoproteina BCR-ABL associata alla leucemia mieloide cronica, il PDGFR che sappiamo essere espresso nel 90% dei tumori desmoidi, la protein chinasi B e le ERK1 e ERK2. È noto, infatti, che la fosforilazione di tali proteine conduce a un'attivazione di vie di trasduzione del segnale che hanno un ruolo critico in diversi processi biologici, tra cui la crescita, la differenziazione e la morte cellulare (11). Diverse protein-chinasi sono deregolate e sovraespresse in tumori umani, fornendo così il razionale terapeutico per l'impiego di inibitori farmacologici selettivi.

Questo caso presenta delle analogie con un caso recentemente descritto di leucemia mieloide cronica nel quale il trattamento con imatinib aveva portato alla regressione del diabete di tipo 2 preesistente (12). Il meccanismo mediante il quale questo farmaco agisce sul metabolismo del glucosio non è ancora

chiaro, ma è ipotizzabile che l'inibizione della fosforilazione di queste protein-chinasi ottenuta mediante imatinib possa risultare in una miglior trasduzione del segnale e quindi dell'azione dell'insulina a livello post-recettoriale.

In conclusione, in questo caso di diabete pressoché intrattabile, la severa insulino-resistenza associata era certamente imputabile alla coesistente neoplasia desmoide attraverso un meccanismo che sembra differire da quelli di insulino-resistenza paraneoplastica sino a oggi riportati. Peraltro, un trattamento citostatico a base di imatinib risultò efficace nella riduzione della massa neoplastica, si è tradotto in una parallela riduzione della severità della resistenza all'insulina, suggerendo un comune meccanismo molecolare alla base sia della crescita neoplastica, sia della associata insulino-resistenza.

#### Flow-chart diagnostico-terapeutica



## Bibliografia

1. Shields CJ, Winter DC, Kirwan WO, Redmond HP: Desmoid tumors. *Eur J Surg Oncol* **27**, 701-706, 2001
2. Miyazaki Y, Pipek R, Mandarino LJ, DeFronzo RA: Tumor necrosis factor alpha and insulin resistance in obese type 2 diabetic patients. *Int J Obese Relat Metab Disord* **27**, 88-94, 2003
3. Kern PA, Ranganathan S, Li C, Wood L, Ranganathan G: Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *AJPEM* **280**, E745-E751, 2001
4. Pfeiffer A, Middelberg-Bispung K, Drewes C, Schatz H: Elevated plasma levels of transforming growth factor-beta in NIDDM. *Diabetes Care* **19**, 1113-1117, 1996
5. Kong Y, Poon R, Nadesan P, Di Muccio T, Fodde R, Khokha R, Alman BA: Matrix metalloproteinase activity modulates tumor size, cell motility, and cell invasiveness in murine aggressive fibromatosis. *Cancer Research* **64**, 5795-5803, 2004
6. Authier F, Posner BI, Bergeron JJ: Insulin-degrading enzyme. *Clin Invest Med* **19**, 149-160, 1996
7. Haffner SM, Greenberg AS, Weston WM, Chen H, Williams K, Freed MI: Effect of rosiglitazone treatment on nontraditional markers of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation* **106**, 679-684, 2002
8. Schieffer B, Bunte C, Witte J, Hoepfer K, Boger RH, Schwedhelm E, Drexler H: Comparative effects of AT1-antagonism and angiotensin-converting enzyme inhibition on markers of inflammation and platelet aggregation in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* **44**, 362-368, 2004
9. Alman BA, Naber SP, Terek RM, Jiranek WA, Goldberg MJ, Wolfe HJ: Platelet-derived growth factor in fibrous musculoskeletal disorders: a study of pathologic tissue sections and in vitro primary cell cultures. *J Orthop Res* **13**, 67-77, 1995
10. Savage DG, Antman KH: Imatinib Mesylate-A new oral targeted therapy. *N Eng J Med* **346**, 683-693, 2002
11. Kolibaba KS, Druker BJ: Protein tyrosine kinases and cancer. *Biochim Biophys Acta* **1333**, F217-F248, 1997
12. Veneri D, Franchini M, Bonora E: Imatinib and regression of type 2 diabetes. *N Engl J Med* **352**, 1049-1050, 2005

*Corrispondenza a: Prof. Emanuele Bosi, U.O. Medicina Generale, Diabetologia ed Endocrinologia, Università Vita-Salute Ospedale San Raffaele, Via Olgettina 60, 20132 Milano*  
*e-mail: bos.emanuele@hsr.it*

*Pervenuto in Redazione il 25/5/2005 - Accettato per la pubblicazione il 25/5/2005*