

## Caso clinico

# Insulinoma associato a glucagonoma e carcinoma renale

M. Porta<sup>1</sup>, R. Quadri<sup>1</sup>, L. Semperboni<sup>1</sup>,  
C. Ceruti<sup>2</sup>, D. Campra<sup>3</sup>, G. Fronda<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Interna, Università di Torino;  
<sup>2</sup>Struttura Complessa a Direzione Universitaria, Urologia 2,  
Università di Torino; <sup>3</sup>Struttura Complessa Ospedaliera,  
Chirurgia 7, ASO San Giovanni Battista di Torino

Corrispondenza: prof. Massimo Porta, Dipartimento di  
Medicina Interna, Università di Torino,  
corso AM Dogliotti 14, 10126 Torino  
e-mail: massimo.porta@unito.it

G It Diabetol Metab 2008;28:101-105

*Pervenuto in Redazione il 01-04-2008*  
*Accettato per la pubblicazione il 10-04-2008*

Parole chiave: ipoglicemia, insulinoma, glucagonoma

Key words: hypoglycaemia, insulinoma, glucagonoma

## Storia clinica

Una donna di 69 anni, che vive sola, riferisce che, nel corso degli ultimi 4 anni, si sono ripetuti episodi mattutini di malessere, vertigine e sudorazione fredda, già indagati in ambiente endocrinologico e diagnosticati come ipoglicemie reattive. L'ultimo di questi episodi, accaduto 2 mesi prima dell'attuale ricovero, era stato caratterizzato da perdita di coscienza e incontinenza sfinterica. La paziente era stata trovata in casa dai Vigili del Fuoco, avvertiti dal figlio preoccupato perché la madre non rispondeva al telefono. All'arrivo del servizio 118 fu riscontrata ipoglicemia e somministrata soluzione glucosata al 33%, 20 ml, con ripresa dello stato di vigilanza, e la paziente fu trasportata al più vicino pronto soccorso. Gli esami praticati all'arrivo mostravano ancora una glicemia di 15 mg/dl (ricontrollata su due strumenti differenti), insieme a leucocitosi (11.350/ $\mu$ l) neutrofila (86%). Il resto dell'esame obiettivo e degli ematochimici erano in limiti di norma. In particolare, non deficit neurologici e non *morsus*. Una TAC del cranio mostrava una cisti aracnoidea in sede temporale sinistra e una grossolana calcificazione in regione frontale destra, riferibile a meningioma. L'EEG mostrava anomalie elettriche lente diffuse, a comparsa asincrona biemisferica, lievemente prevalenti a sinistra. Circa 12 ore dopo l'accesso al pronto soccorso, durante le quali la glicemia si era riportata su valori più alti (99, 60, 134, 72), la paziente si dimetteva volontariamente rifiutando la proposta di ricovero per approfondimenti.

## Anamnesi

Anamnesi familiare negativa per neoplasie endocrine. Anamnesi lavorativa e fisiologica negative per fattori di rischio neoplastico. Intervento di setto-plastica nasale nel 1968 e safenectomia

sinistra nel 1989. Dal 1998 al 2003 erano comparsi episodi di ipertermia criptogenetica trattati con steroidi. Nel 2005 nodulectomia mammaria sinistra per carcinoma duttale, seguita da 20 sedute di radioterapia e assenza di recidive. Nell'ottobre 2003, prima comparsa di episodi di malessere preprandiale, con riscontro di glicemia 47 mg/dl, seguiti nel novembre dello stesso anno da valori di glicemia 65 mg/dl con insulinemia 11,3  $\mu$ UI/ml e, a dicembre, 52 mg/dl e 9,1  $\mu$ UI/ml rispettivamente. Veniva eseguita una curva da carico prolungata alla sesta ora, che dava i seguenti valori di glicemia e insulinemia:

Tempi	0'	30'	60'	90'	120'	180'	240'	300'	360'
Glicemia (mg/dl)	53	172	161	175	139	83	44	39	40
Insulinemia ( $\mu$ UI/ml)	11	27	33	34	39	20	14	-	14

Veniva altresì eseguita un'ecografia dell'addome, che non evidenziava lesioni pancreatiche, e posta diagnosi di ipoglicemia reattiva con prescrizione di alimentazione povera di carboidrati a rapido assorbimento e pasti piccoli e frequenti. Non riferito incremento ponderale significativo. Gli episodi di ipoglicemia continuavano peraltro a manifestarsi fino all'ultimo, più grave, che portò la paziente al suddetto accesso presso un pronto soccorso e, successivamente, alla nostra attenzione.

## Esame obiettivo

All'arrivo in reparto la paziente era ansiosa ma vigile, orientata e collaborante. PAO 135/70 mmHg, frequenza 80' ritmica, saturazione O<sub>2</sub> 95% in aria ambiente, temperatura 36,3 °C, cute rosea elastica, mucose umide e rosee. Collo cilindrico con ghiandola tiroidea disomogeneamente aumentata di volume e consistenza, mobile, non dolente. Reperti toracico, cardiaco e addominale nei limiti. Non linfadenopatie ascellari o alle altre stazioni palpabili. Polsi periferici normoisofimici. Lieve succulenta malleolare.

## Esami di laboratorio e strumentali

A partire dalla mezzanotte del giorno del ricovero iniziava test del digiuno della durata programmata di 72 ore, con dosaggi di glicemia, insulinemia e C-peptide ogni 6 ore. Il test veniva interrotto dopo sole 12 ore per la comparsa di una crisi ipoglicemica:

Ora	24:00	06:00	12:00
Glicemia (mg/dl)	109	44	40
Insulinemia ( $\mu$ UI/ml)	26,4	13,5	13,8
C-peptide (ng/ml)	6,3	4,1	3,3

A seguito della somministrazione di glucagone 1 mg ev, la glicemia risaliva a 100, 118 e 118 mg/dl dopo rispettivamente 10, 20 e 30 minuti.

Veniva poi eseguita una TAC dell'addome superiore con mezzo di contrasto, che metteva in evidenza una "piccola bozzatura ipervascolarizzata del diametro di circa 5 mm riferibile in prima ipotesi a insulinoma" (Fig. 1) e segnalava anche "con sviluppo escorticale dal III infero-postero-laterale del rene di sinistra la presenza di una formazione espansiva di circa 2 cm di diametro di probabile natura evolutiva ... che ... non assume rapporto con la fascia di Gerota a esso contigua né produce gettoni infiltrativi verso lo spazio pielico" (Fig. 2). Da rilevare che una precedente TAC addome eseguita circa 9 anni prima, verosimilmente per la diagnostica dell'ipertermia criptogenetica, non aveva rilevato anomalie.

I dosaggi di alfa-fetoproteina, CA19-9, CEA e cromogranina A risultavano nella norma.

Un'ecografia tiroidea evidenziava un quadro compatibile con modesta struma multinodulare, con valori di TSH, fT3 ed fT4 nella norma.

Una RMN dell'encefalo confermava il reperto TAC di cisti aracnoidea silviana sinistra, con modico appiattimento delle circonvoluzioni temporali viciniori, e di un meningioma in gran parte calcifico a base di impianto lungo la dura della convessità frontale.

La paziente veniva dimessa in attesa dell'intervento ed eseguiva, in regime ambulatoriale, un dosaggio del PTH che risultava nei limiti di norma, una scintigrafia con ligando per i recettori della somatostatina (Octreoscan), che non mostrava accumuli anomali del tracciante, e una ecoendoscopia bilio-pancreatica che confermava, in corrispondenza del corpo-coda del pancreas, una masserella avente natura di cistoadenoma sieroso. Una scintigrafia renale, pur confermando un difetto di impregnazione al rene sinistro, non mostrava alterazioni funzionali a carico dei due emuntori.

## Diagnosi differenziale

L'ipotesi principale in questo caso era quella di un tumore neuroendocrino isolato secernente insulina del pancreas, ma la diagnosi differenziale comprendeva alcune possibilità alternative.

Un'iperplasia diffusa delle cellule beta pancreatiche, o nesidioblastosi, è responsabile di circa il 2% dei casi di ipoglicemia organica<sup>1</sup>. Contro questa possibilità militavano la rarità della condizione e l'identificazione di una massa pancreatica possibile espressione di tumore neuroendocrino.

La possibilità di ipoglicemie postprandiali, o reattive, legate ad alterazioni della secrezione insulinica, era stata presa in considerazione presso un'altra struttura con l'esecuzione di una curva da carico orale di glucosio prolungata alla sesta ora. Erano in effetti comparsi valori glicemici assai ridotti nelle fasi tardive del test. Si tratta peraltro di un'entità patologica associata a difetti congeniti del metabolismo (es. glicogenosi) oppure a gastroresezione o che, nei casi "funzionali" in cui mancano tali aspetti, colpisce soprattutto donne giovani e



**Figura 1** Immagine TAC della neoformazione pancreatica, indicata dai repere.



**Figura 2** Immagine TAC della neoformazione renale sinistra, indicata dai repere.

con sintomatologia ansiosa<sup>2</sup>. Anche in questo caso l'anamnesi e l'età della paziente, che appariva ragionevolmente preoccupata del proprio stato di salute, e la localizzazione di una verosimile lesione pancreatica hanno fatto scartare l'ipotesi.

L'ipoglicemia è una complicanza acuta frequente della terapia del diabete trattato con insulina o sulfoniluree. Benché la

paziente non fosse diabetica, deve essere presa in considerazione la possibilità di ipoglicemie factizie, indotte farmacologicamente per scopi anticonservativi. In questo caso l'aumento dei livelli di C-peptide insieme a quelli dell'insulina durante il test del digiuno hanno permesso di escludere la somministrazione di insulina esogena quale causa dell'ipoglicemia, in quanto C-peptide e insulina sono secrete insieme



**Figura 3** Sezione del reperto operatorio, dimostrante la massa neoplastica nella coda del pancreas.

in quantità equimolari<sup>3</sup>. La possibilità dell'assunzione di sulfoniluree dovrebbe invece essere esclusa mediante il dosaggio plasmatico diretto del farmaco, procedura non eseguita in questo caso. La paziente non risultava comunque a conoscenza di farmaci capaci di indurre ipoglicemia né predisposta a eseguire atti autolesionistici.

Alcuni tumori non neuroendocrini possono produrre ipoglicemia, presumibilmente per secrezione paraneoplastica di fattori ad attività insulino-simile. Si tratta di estese neoformazioni intratoraciche, endoaddominali o retroperitoneali di natura mesenchimale, epiteliale, leucemica o linfomatosa<sup>4</sup>. L'esame obiettivo e la diagnostica per immagini hanno permesso di escludere tale possibilità nella nostra paziente.

Ulteriori possibilità erano infine quelle di una rara sindrome ipoglicemica da anticorpi anti-recettore per l'insulina<sup>2</sup> oppure di *multiple endocrine neoplasia* tipo 1 (MEN-1), legata all'inattivazione del gene *menin* localizzato sul cromosoma 11q13<sup>5</sup>. In questa sindrome un insulinoma può essere associato, nel 6-7% dei casi e in soggetti tendenzialmente giovani, a tumori delle paratiroidi, dell'ipofisi anteriore e di altri tessuti endocrini.

## Terapia

Veniva eseguito un doppio intervento chirurgico di resezione della coda del pancreas, con risparmio della milza, e di enucleazione della massa renale sinistra. Macroscopicamente, nell'ambito della coda del pancreas, si apprezzava un nodo di cm 1,5 × 1 (Fig. 3) che, all'esame istologico, risultava positivo alle reazioni immunocitochimiche per cromogranina A, insulina e recettori SST2 della somatostatina e negativa agli anticorpi antiglucagone, antisomatostatina e citocheratina

AE1/3. L'indice di proliferazione era basso, 1,5% delle cellule neoplastiche, il margine di resezione pancreatico indenne e non vi erano segni di invasione vascolare. La conclusione era per tumore neuroendocrino ben differenziato (G1) secernente insulina. Nell'ambito del tessuto resecato veniva inoltre segnalata la presenza di un altro piccolo (diametro 2 mm) tumore neuroendocrino ben differenziato (G1) secernente glucagone, anch'esso a basso indice mitotico ma positivo per la reazione immunocitochimica con anticorpi anti-glucagone e negativo per quelli anti-insulina. L'istologia del tessuto di resezione del polo renale confermava trattarsi di carcinoma di cellule renali papillare di tipo 1 (pT1aNX) di dimensioni 3 × 2 × 1,5 senza segni di infiltrazione e con parenchima renale circostante esente da neoplasia.

Dopo circa tre mesi dall'intervento, la paziente è in buone condizioni generali. La funzionalità renale è modicamente ridotta (clearance della creatinina 67 ml/min) e la glicemia a digiuno modicamente aumentata (valori fra 100 e 115 mg/dl). Non si sono più manifestati sintomi di ipoglicemia.

## Discussione

Gli insulinomi sono tumori rari, con incidenza annuale di 1-2/milione, a localizzazione quasi sempre intrapancreatica, con leggermente maggior prevalenza nelle donne rispetto ai maschi (1,4/1) e istologicamente benigni in circa il 90% dei casi<sup>2</sup>. La presentazione clinica è tipicamente legata alla comparsa di sintomi ipoglicemici, più frequentemente nella fase post-assorbitiva, nelle prime ore del mattino, e dopo esercizio fisico. Con l'aumento di frequenza delle crisi, è possibile l'abbassarsi della soglia di comparsa dei sintomi, con tolleranza di livelli abnormemente bassi di glicemia<sup>6</sup> mentre, se acquisita, la consapevolezza di poter compensare i sintomi stessi con l'assunzione di cibo può causare un aumento di peso.

L'esame principale per la diagnosi di insulinoma si basa sull'esecuzione di un test del digiuno prolungato per 72 ore<sup>7</sup>, durante il quale vengono misurati glicemia, insulinemia e C-peptide ogni 6 ore e quando insorgono sintomi di ipoglicemia, prima di interrompere il test stesso. La glicemia viene poi misurata 10, 20 e 30 minuti dopo la somministrazione endovena di glucagone 1 mg. Il test è considerato diagnostico quando si misura una glicemia ≤ 45 mg/dl contemporaneamente a un'insulinemia ≥ 6 μU/ml. Trenta minuti dopo il glucagone, la glicemia deve risalire di almeno 25 mg/dl.

Come tecnica di localizzazione, l'ecografia addominale ha bassa sensibilità<sup>2</sup>; l'ecoendoscopia può invece arrivare al 57-94% per i tumori della testa del pancreas ma è meno affidabile nel caso del corpo e della coda<sup>8</sup>. La TAC ad alta definizione può raggiungere il 94% di sensibilità nell'identificazione degli insulinomi<sup>2</sup> e sfiorare il 100% quando associata all'ecoendoscopia<sup>9</sup>. La scintigrafia mediante ligandi del recettore 2 della somatostatina (Octreoscan) ha invece bassa sensibilità in quanto solo il 50% degli insulinomi esprime tali recettori: l'esame è risultato non diagnostico nella nostra paziente benché, all'esame istologico, il tessuto tumorale risultasse invece positivo all'immunocitochimica per gli SST2.

## Flow-chart diagnostico-terapeutica

Donna di 69 anni, con pregressi episodi di malessere, vertigine e sudorazione fredda, già indagati come ipoglicemie reattive, e un più recente episodio di sincope con caduta a terra e perdita di coscienza

## Anamnesi

Ipertermia criptogenetica  
Carcinoma duttale operato e radiotrattato  
Meningioma e cisti aracnoidea  
Struma multinodulare eutiroidea  
Episodi multipli di ipoglicemia, di cui l'ultimo con perdita di coscienza, già indagati come reattivi

## Esame obiettivo

Struma multinodulare  
Esiti di nodulectomia mammaria  
Non linfadenopatie

## Esami di laboratorio e strumentali

Test del digiuno e TAC addome positivi  
Riscontro occasionale di carcinoma renale sinistro  
Otreoscan negativo  
Ecoendoscopia positiva  
Cromogranina e marker di neoplasia negativi

## Diagnosi differenziale

Insulinoma  
Nesidioblastosi  
Ipoglicemia reattiva  
Ipoglicemia factizia  
Produzione ectopica di IGF  
Anticorpi anti-insulina  
MEN-1

## Diagnosi eziologica

Insulinoma associato a glucagonoma della coda del pancreas  
Carcinoma papillare del rene

## Terapia

Resezione della coda del pancreas con risparmio splenico  
Resezione polare di carcinoma del rene sinistro

Il possibile gold standard è l'arteriografia selettiva con infusione di calcio gluconato nelle arterie gastroduodenale, mesenterica superiore e splenica, tributarie di testa, corpo e coda del pancreas, e dosaggio dell'insulinemia nelle vene reflue. Tale esame, invasivo e indaginoso, è però ristretto ai soli pazienti nei quali il sospetto di un insulinoma rimane forte anche dopo la mancata localizzazione mediante tecniche meno invasive<sup>2</sup>.

La terapia di elezione è la resezione chirurgica della porzione di pancreas contenente l'insulinoma. La procedura può essere associata a ulteriori manovre di localizzazione, quali l'endoscopia intraoperatoria e la palpazione diretta bimanuale del pancreas. Negli ultimi anni si è diffusa la chirurgia per via laparoscopica che, tuttavia, nel nostro caso era stata scartata per la necessità di procedere, nella stessa seduta, anche alla resezione del polo del rene sinistro per l'enucleazione di un carcinoma scoperto casualmente durante la diagnostica dell'insulinoma.

La paziente ha recuperato bene dopo l'intervento e, dopo 3 mesi, non sono evidenziabili segni di recidive. La glicemia a digiuno è ora nell'ambito *impaired fasting glucose* e sarà necessario un follow-up per valutarne l'evoluzione. Del tutto inaspettato è stato il riscontro di un minuscolo glucagonoma associato all'insulinoma. La presenza di tumori endocrini multipli nel pancreas può riaprire la problematica di una MEN; in realtà, lo sviluppo nella stessa paziente di manifestazioni neoplastiche multiple (carcinoma duttale mammario, meningioma, carcinoma renale papillare, insulinoma e glucagonoma) solleva la possibilità di approfondire la valutazione del rischio tumorale dal punto di vista genetico nonostante l'assenza di familiarità specifica.

## Bibliografia

1. Kaczirek K, Soleiman A, Schindl M, Passler C, Scheuba C, Prager G. *Nesidioblastosis in adults: a challenging cause of organic hyperinsulinism*. Eur J Clin Invest 2003;33:488-92.
2. Tucker ON, Crotty PL, Colon KC. *The management of insulinoma*. Br J Surg 2006;93:264-75.
3. Scarlett JA, Mako ME, Rubenstein AH, Blix PM, Goldman J, Horwitz DL. *Factitious hypoglycaemia. Diagnosis by measurement of serum C-peptide immunoreactivity and insulin-binding antibodies*. N Engl J Med 1977;297:1029-32.
4. Marks V, Teale JD. *Tumors producing hypoglycaemia*. Diabetes Metab Rev 1991;7:79-91.
5. Larsson C, Skogseid B, Oberg K, Nakamura Y, Nordenskjold M. *Multiple endocrine neoplasia type 1 gene maps to chromosome 11 and is lost in insulinoma*. Nature 1988;332:85-7.
6. Cryer PE. *Symptoms of hypoglycaemia, thresholds for their occurrence and hypoglycaemia unawareness*. Metab Clin North Am 1999;28:495-500.
7. Service FJ, Natt N. *The prolonged fast*. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:3973-4.
8. McLean AM, Fairclough PD. *Endoscopic ultrasound in the localisation of pancreatic islet cell tumors*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2005;19:177-93.
9. Gouya H, Vignaux O, Augui J, Dousset B, Palazzo L, Louvel A. *CT, endoscopic sonography, and a combined protocol for preoperative evaluation of pancreatic insulinomas*. Am J Roentgenol 2003;181:987-92.