

GLI INSULINOMI: NOVITÀ NELLA PRESENTAZIONE CLINICA E DIAGNOSI

Responsabile Editoriale
Vincenzo Toscano

EPIDEMIOLOGIA E CLASSIFICAZIONE

L'insulinoma è il tumore neuroendocrino pancreatico funzionante più frequente: la sua incidenza si attesta attorno a 4 casi per 1.000.000 abitanti/anno e rappresenta la più frequente causa di ipoglicemia iperinsulinemica nell'adulto (1).

Nel 90-95% dei casi si presenta in forma sporadica, mentre nel 5-10% può essere correlato alla sindrome MEN-1.

Nei casi sporadici l'età media di insorgenza è attorno alla 4°-5° decade, mentre nei casi associati alla MEN-1 l'insorgenza risulta più precoce di circa due decenni, con un'età media di circa 25 anni.

L'insulinoma colpisce con lieve prevalenza il sesso femminile (M/F = 1:1.4), è tipicamente benigno, si presenta metastatico o multiplo solo nel 10% dei casi. Le forme multicentriche si riscontrano soprattutto nell'ambito della MEN-1. Rappresenta l'1-2% di tutte le neoplasie pancreatiche e non possiede una predilezione di sede, potendosi riscontrare con analoghe percentuali di frequenza (circa 33%) a livello della testa, del corpo o della coda del pancreas.

Nel 2010 la *World Health Organization* (WHO) ha proposto una **nuova classificazione anatomo-patologica delle neoplasie neuroendocrine** (tab 1 e 2)(2), basata sul grado di differenziazione e sull'indice proliferativo (Ki-67), che sostituisce la precedente classificazione del 2000.

| Tabella 1 Confronto tra le classificazioni WHO 2000 e 2010 (modificato da 2) | |
|---|--|
| WHO 2000 | WHO 2010 |
| Tumore endocrino ben differenziato | NET G1 (carcinoide) |
| Carcinoma endocrino ben differenziato | NET G2 |
| Tumore endocrino poco differenziato/ carcinoma a piccole cellule | NEC (a larghe cellule o a piccole cellule) |

NET: *neuroendocrine tumor*; NEC: *neuroendocrine carcinoma*

| Tabella 2 Criteri di <i>grading</i> istopatologico (modificato da 2) | |
|---|--|
| G1 | < 2 mitosi x 10 HPF ^a e/o Ki-67 ^b < 2% |
| G2 | 2-20 mitosi x 10 HPF ^a e/o Ki-67 ^b = 3-20% |
| G3 | > 20 mitosi x 10 HPF ^a e/o Ki-67 ^b > 20% |

^a campi ad alto ingrandimento (10 HPF = 2 mm²): ne devono essere valutati almeno 50

^b indice di proliferazione, valutato su 2000 cellule utilizzando l'anticorpo monoclonale MIB-1

Tale classificazione, che riveste anche un importante ruolo prognostico, suddivide tali neoplasie in 3 categorie: nella maggior parte dei casi l'insulinoma rientra nella categoria NET G1.

PRESENTAZIONE CLINICA

La clinica dell'insulinoma è dominata dai sintomi secondari agli **episodi ipoglicemici**, che tipicamente avvengono **a digiuno**. Non esiste un accordo generale sul **cut-off** plasmatico da adottare per la definizione biochimica di ipoglicemia, in quanto il quadro clinico dell'ipoglicemia può manifestarsi anche con valori di glicemia compresi tra 45 e 60 mg/dL.

Tale variabilità riflette la complessità dell'omeostasi glucidica e dipende da diversi fattori:

- presenza ed efficacia della risposta ormonale contro-regolatoria (principalmente catecolamine, glucagone, GH e cortisolo);
- soglia individuale di comparsa dei sintomi;
- età del paziente;
- capacità dell'organismo di produrre substrati alternativi per l'encefalo (soprattutto chetoni);
- presenza di patologie intercorrenti o croniche concomitanti (es. insufficienza epatica, renale o stati settici);
- sesso (donne magre possono mostrare livelli glicemici anche < 40 mg/dL durante il digiuno in totale assenza di sintomi).

I sintomi legati all'ipoglicemia sono classicamente classificati in due categorie (3): adrenergici e neuroglicopenici (secondari alla deprivazione cerebrale di zucchero)(tab 3).

| Tabella 3 Classificazione dei sintomi da ipoglicemia | |
|---|---|
| Adrenergici | Neuroglicopenici |
| Sudorazione | Astenia e sonnolenza |
| Parestesie | Vertigini |
| Tachicardia e palpitazioni | Diplopia |
| Sensazione di fame | Cefalea |
| Ansia | Visione offuscata |
| Tremori | Difficoltà di concentrazione e irritabilità |
| Sensazione di calore | Confusione mentale |
| Nausea | Comportamenti anormali |
| Vomito | Amnesia |
| Aumento della pressione differenziale | Crisi epilettiche |
| | Coma |

Sebbene dal punto di vista clinico la sintomatologia si manifesti soprattutto a digiuno, negli ultimi anni sono riportati sempre più frequentemente episodi ipoglicemici post-prandiali come sintomi d'esordio di queste neoplasie (4). Infatti, **le ipoglicemie post-prandiali**, precedentemente considerate molto rare o eccezionali, possono essere presenti come prima manifestazione di malattia in una percentuale attorno al 5-6% dei pazienti (5). Tale percentuale aumenta fino al 21% se si considerano i pazienti che presentano sia ipoglicemie post-prandiali che a digiuno. L'importanza dei sintomi post-prandiali è stata ulteriormente confermata da un nostro recente lavoro, che mostra come gli episodi post-prandiali siano presenti come prima manifestazione di malattia da soli o associati a sintomi a digiuno in una percentuale di pazienti rispettivamente del 9 e del 18% (6). Questo tipo di presentazione si associa più frequentemente a test al digiuno negativo (quando il paziente non presenta ipoglicemia durante il test e/o i valori di insulina e C-peptide non raggiungono il *cut-off* diagnostico), complicando pertanto notevolmente la diagnosi differenziale con altre forme di ipoglicemia post-prandiale e portando erroneamente alla diagnosi di "ipoglicemia reattiva". In questo contesto è quindi da sottolineare come **l'ipoglicemia "reattiva" possa rappresentare l'esordio o una variante di presentazione di un insulinoma** e pertanto debba essere attentamente valutata e sottoposta a stretto *follow-up*.

Un'altra novità emersa negli ultimi anni, è il crescente riscontro dell'**insulinoma in pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2**, associazione che fino a qualche anno fa era considerata eccezionale (6). Nella nostra esperienza la prevalenza di diabete mellito (in 33 pazienti affetti da insulinoma) è risultata pari al 12% (6). Questi pazienti si sono dimostrati clinicamente più complessi, con un riscontro diagnostico di insulinoma a un'età più avanzata e con una maggior latenza rispetto ai sintomi iniziali. Nei diabetici bisogna quindi prendere in considerazione anche l'insulinoma come possibile causa di ipoglicemia, dopo avere escluso un'incongrua assunzione di farmaci anti-diabetici o un ridotto apporto calorico. Non è chiaro se tale associazione sia casuale o dipenda da secrezione e proliferazione autonoma di cloni β -cellulari legati all'iperinsulinemia e all'insulino-resistenza del diabete mellito tipo 2 (6).

DIAGNOSI BIOCHIMICA

Il sospetto clinico di insulinoma deve soddisfare la cosiddetta **triade di Whipple**:

1. sintomi e segni compatibili con ipoglicemia;
2. concentrazione di glucosio plasmatico < 40 mg/dL;
3. regressione dei sintomi e segni dopo somministrazione/assunzione di glucosio.

Una volta presente il sospetto di malattia, **il test al digiuno prolungato per 72 ore** è considerato attualmente il "**gold standard**" per la conferma diagnostica (7). La premessa fisiopatologica è che nel soggetto normale i livelli plasmatici di insulina e C-peptide sono bassi o inibiti in presenza di ipoglicemia, mentre devono essere entrambi dosabili e/o relativamente elevati nel paziente affetto da insulinoma.

Nel 2009 l'Endocrine Society ha redatto le ultime linee guida riguardanti la gestione dei disordini ipoglicemici negli adulti (7), secondo cui la diagnosi di ipoglicemia iperinsulinemica viene posta sulla base dei seguenti criteri:

- a) glicemia plasmatica < 55 mg/dL (3.1 mmol/L);
- b) C-peptide plasmatico ≥ 0.6 ng/mL (0.02 nmol/L);
- c) insulina plasmatica ≥ 3 μ U/mL (18 pmol/L) (variato rispetto al precedente valore di 6 μ U/mL);
- d) pro-insulina plasmatica > 5 pmol/L (raramente gli insulinomi producono solo pro-insulina);
- e) β -OH-butirrato ≤ 2.7 mmol/L (per l'effetto anti-chetogenico della persistente elevazione di insulina);
- f) negatività degli anticorpi anti-insulina e dello *screening* per assunzione di sulfaniluree.

In considerazione del fatto che il dosaggio della pro-insulina, del β -OH-butirrato e delle sulfaniluree sono disponibili solo in pochi centri, **la presenza contemporanea dei primi tre criteri è solitamente sufficiente per porre diagnosi.**

Attualmente vengono usate metodiche ultrasensibili (immuno-chemiluminescenza, ICMA) per il dosaggio di insulina, che non *cross*-reagiscono con il dosaggio della pro-insulina. Inoltre, sono stati descritti casi rari in cui i livelli di insulina sono risultati 3 μ U/mL al momento dell'ipoglicemia, quindi sarebbero sfuggiti alla diagnosi con i vecchi *cut-off*.

Il dosaggio degli anticorpi anti-insulina (non disponibile in tutti i laboratori) viene riservato ai quei rari casi in cui vi sia un forte sospetto di ipoglicemia autoimmune, caratterizzata da elevati livelli di insulina (di solito > 100 μ U/mL), C-peptide non soppresso in pazienti con altre patologie autoimmuni e negatività delle indagini radiologiche per insulinoma. Pur essendo l'ipoglicemia autoimmune più frequente nella popolazione dell'Estremo Oriente (sindrome di Hirata), sono descritti alcuni casi anche nella popolazione caucasica.

Le linee guida dell'*Endocrine Society* hanno introdotto inoltre alcune novità di fondamentale importanza:

- a) **l'inutilità diagnostica del rapporto insulina/glicemia** (precedentemente considerato tra i criteri diagnostici di insulinoma);
- b) è stato stabilito che **un valore di glicemia < 55 mg/dL** (precedentemente considerato 45 mg/dL) è da considerarsi **sufficiente per avere una corretta inibizione insulinica**, qualora la triade di Whipple sia già stata dimostrata in un precedente episodio;
- c) infine, grazie alla diffusione di nuove metodiche di dosaggio ICMA, che utilizzano anticorpi monoclonali con minima *cross*-reazione con la pro-insulina e diffusi già verso la fine degli anni '90, è stato definitivamente stabilito che, **in presenza di ipoglicemia, un valore di insulina plasmatica $\geq 3 \mu\text{U/mL}$** (precedentemente considerato $\geq 6 \mu\text{U/mL}$) è da considerarsi **patologico**.

Dopo la pubblicazione delle linee guida dell'*Endocrine Society*, solo due recenti lavori hanno valutato l'accuratezza diagnostica dei nuovi *cut-off*: entrambi hanno rilevato una sensibilità del 98-99% (6,8).

Nonostante l'eccellente sensibilità diagnostica, recenti studi riportano la non rara possibilità di negatività del test al digiuno, soprattutto in pazienti che presentano sintomi d'esordio post-prandiali e nelle fasi iniziali di malattia (5,6). È pertanto importante **tenere sempre in considerazione la possibilità di un tale risultato durante il *work-up* diagnostico dell'insulinoma**: in presenza di sospetto molto elevato, tale test dovrà essere ripetuto a distanza (6).

BIBLIOGRAFIA

1. Service FJ, McMahan MM, O'Brien PC, Ballard DJ. Functioning insulinoma – incidence, recurrence and long term survival of patient: a 60-year study. *Mayo Clinic Proc* [1991, 66: 711-9](#).
2. Bosman TF, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. WHO Classification of Tumors of Digestive System, 4th ed. International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon 2010: 13-4.
3. Towler DA, Havlin CE, Craft S, Cryer P. Mechanism of awareness of hypoglycemia. Perception of neurogenic (predominantly cholinergic) rather than neuroglycopenic symptoms. *Diabetes* [1993, 42: 1791-8](#).
4. Davì MV, Falconi M. Insulinoma-new insights into an old disease. *Nat Rev Endocrinol* [2009, 5: 300-2](#).
5. Placzkowski KA, Vella A, Thompson GB, et al. Secular trends in the presentation and management of functioning insulinoma at the Mayo Clinic, 1987–2007. *J Clin Endocrinol Metab* [2009, 94: 1069-73](#).
6. Toiari M, Davì MV, Dalle Carbonare L, et al. Presentation, diagnostic features and glucose handling in a monocentric series of insulinoma. *J Endocrinol Invest* [2013 Apr 18. \[Epub ahead of print\]](#).
7. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* [2009, 94: 709-28](#).
8. Nauck MA, Meier JJ. Diagnostic accuracy of an "amended" insulin-glucose ratio for the biochemical diagnosis of insulinomas. *Ann intern Med* [2012, 157: 767-75](#).
9. Endowiki. Insulinoma. In preparazione.
10. Endowiki. MEN-1. In preparazione.