

Francesco Gaggia¹, Antonella Ferrieri¹, Chiara Ingricini¹, Giuseppe Pietro Pio Basta¹, Cristiana Vermigli¹, Giuseppe Murdolo¹, Efisio Puxeddu¹

1) S.C. di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, Azienda Ospedaliera di Perugia

INTRODUZIONE

L'ipoglicemia indotta da IGF-2 è una rara causa di ipoglicemia indotta da tumore non insulare (NICTH). Le neoplasie maggiormente associate a secrezione inappropriata di IGF-2 sono di origine epiteliale, ma può essere riscontrata anche nei tumori solidi mesenchimali, come nella **Sindrome di Doege-Potter** dove è causata da un tumore fibroso solitario del polmone o della pleura (un istotipo che rappresenta circa il 4% dei tumori pleurici e <1% dei tumori del polmone). L'ipoglicemia paraneoplastica si manifesta prevalentemente con sintomi neuroglicopenici, mentre i sintomi autonomici sono meno evidenti a causa dell'instaurarsi di una progressiva "*hypoglycemia unawareness*". Ai sintomi neuroglicopenici, si associano spesso calo ponderale, sarcopenia e l'effetto massa della neoplasia a rendere più complesso il quadro clinico, complicando la diagnosi. La correzione dell'ipoglicemia è essenziale in acuto per stabilizzare il paziente, mentre la resezione chirurgica della neoplasia è l'unica terapia efficace nel lungo termine.

CASO CLINICO

Il paziente, di 76 anni, giungeva alla nostra attenzione per episodio lipotimico con perdita di coscienza, l'ultimo di una serie di episodi analoghi insorti da circa 3 mesi. Il quadro di lipotimia era stato associato, in corso dei precedenti ricoveri, a ipoglicemia giustificata dal quadro di anoressia del paziente per disfagia globale insorta da circa 12 mesi. Già in PS si apprezzava ipoglicemia severa (glicemia venosa: 27 mg/dL) con somministrazione di soluzione glucosata al 33% (per un totale di 165 g di glucosio). Al momento del ricovero dopo un ulteriore bolo di 15 g si iniziava l'infusione di soluzione glucosata 10% (SG10%) fino al raggiungimento dell'euglicemia (127 mg/dl). Al quadro di ipoglicemia si associavano rallentamento ideomotorio (interpretato come segno neuroglicopenico) edema a mantellina e disfagia globale senza franche alterazioni della deglutizione. In seconda giornata di ricovero, durante nuova ipoglicemia severa (38 mg/dl) si dosavano insulinemia (0.1 UI/mL) e C-peptide (risultato indosabile secondo i range del nostro laboratorio, <0.1 ng/mL), indipendentemente dalla glicemia si dosavano anche Anticorpi anti-Insulina risultati negativi e escludendo Sindrome di Hirata.

Escluso l'iperinsulinsismo endogeno e le cause iatrogene di ipoglicemia, la diagnosi differenziale si è spostata verso altre cause di ipoglicemia.

In corso di degenza data la persistente ipoglicemia refrattaria ad infusione di SG10% si associava nutrizione parenterale (glucosio 18,75%, amminoacidi 6,3%, lipidi 15%) e somministrazione di desametasone 4 mg *bis in die*.

Durante la degenza si apprendeva che il paziente aveva in anamnesi un fibroma polmonare primitivo di 15 cm del mediastino anterosuperiore sottoposto nel 2016 a pneumonectomia intrapericardica sinistra, a cui non sarebbe seguito follow-up oncologico per scarsa compliance del paziente. Vista il dato anamnestico si eseguiva tomografia computerizzata con mezzo di contrasto del torace e dell'addome con riscontro di massa polilobata del mediastino anteriore di 14x8 cm con compressione della trachea, dell'esofago, dei principali vettori vascolari del torace e dislocazione del mediastino (Figura 1B, 1C, 1D).

La massa non presentava metastasi a distanza, tuttavia a causa della compressione delle strutture vascolari, dell'esofago e della trachea si rendeva necessaria terapia con eparina a basso peso molecolare (4000 UI/die) e posizionamento fisso del paziente in posizione semiseduta.

Si eseguiva anche agobiopsia risultata positiva per tumore fibroso solitario del polmone STAT6+, CD34+ con Ki67:5%.

Il caso veniva discusso al Gruppo Oncologico Multidisciplinare, ma dato l'elevato rischio di *exitus* intraoperatorio, non si poneva indicazione all'exeresi chirurgica. Nell'ipotesi di ipoglicemia indotta da secrezione inappropriata di IGF, si dosava l'IGF1 che risultava ai limiti inferiori di normalità (45 ng/mL) mentre il dosaggio dell'IGF2 non è stato effettuato per decesso del paziente.

CONCLUSIONI

Il caso ci pone di fronte ad una causa rara NICTH. In pazienti con anamnesi positiva per patologia oncologica il follow-up dovrebbe continuare fino alla "libertà da malattia" e sintomi quali lipotimia, alterazione del sensorio e deficit neurologici dovrebbero sempre essere indagati mediante monitoraggio glicemico periodico per escludere l'ipoglicemia. In letteratura le forme di ipoglicemia paraneoplastica riportate sono quelle causata da inappropriata secrezione di IGF2 che agisce:

- Attivando la via PI3K-AKT mediante legame con i recettori di IGF1 e dell'insulina promuovendo la traslocazione di GLUT4;
- Sopprimendo la secrezione di Glucagone;
- Bloccando la gluconeogenesi epatica;

La diagnosi biochimica si pone sul rapporto IGF2:IGF1 >10 seppur tale dato sia condizionato dal dosaggio di IGF2, non effettuato in tutti i centri, per tale motivo la nostra ipotesi diagnostica si è basata sull'istotipo del tumore, noto per secrezione inappropriata di IGF2.

Va ricordato che in caso di NICTH non sottoponibili a resezione l'impiego di farmaci quali Glucocorticoidi, Octreotide e Diazossido può essere utile nel controllo dell'ipoglicemia, seppur il nostro paziente non abbia avuto modo di assumere Octreotide e Diazossido per litiasi della colecisti e disfagia globale

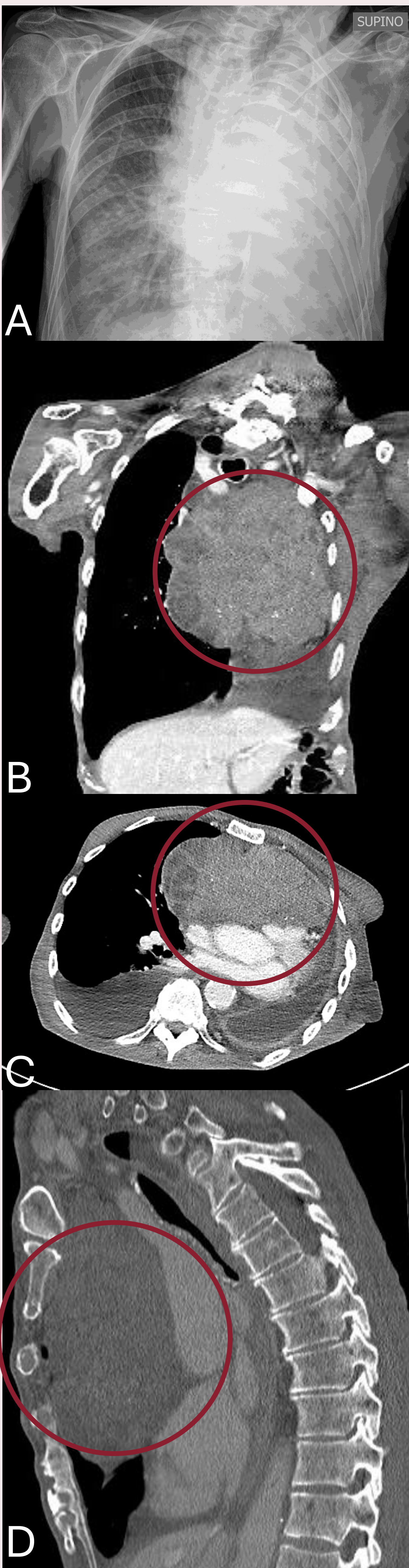


Figura 1: Indagini radiologiche effettuate dal paziente in corso di degenza: A) Radiografia del torace eseguita al momento del ricovero, oblitterazione completa dell'emitorace sinistro. B) TC con MDC fase arteriosa proiezione coronale è possibile apprezzare l'estesa lesione poliloba disomogenea e con plurime calcificazioni. C) TC con MDC fase arteriosa proiezione assiale è possibile apprezzare la compressione sui vasi del mediastino, il versamento pleurico bilaterale e la dislocazione del mediastino. D) TC con MDC proiezione sagittale è possibile apprezzare la compressione dell'esofago e della trachea. Il cerchio viola individua la massa toracica nelle immagini TC.