



Ipoglicemia paraneoplastica IGF2-mediata in paziente affetto da tumore neuroendocrino del pancreas avanzato: case report e review della letteratura

G.Cordenos 1, M.V.Davì 2, S.Cingarlini 3, E.Piccinno 1

1. Sezione Endocrinologia, Dipartimento di Medicina, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona; 2. Endocrinologia, Ospedale Pederzoli; 3. Oncologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona



INTRODUZIONE E BACKGROUND

L'ipoglicemia paraneoplastica non mediata da insulina (Non-islet-cell tumour hypoglycemia - NICTH) è una sindrome rara, provocata da secrezione ectopica di fattori insulino-simili (IGF2 o suoi precursori) [1]. La diagnosi si basa sul riscontro di ipoglicemia con bassi livelli di insulina, c-peptide e IGF-1, associati a IGF-2 normale o elevato con rapporto IGF2:IGF1 >10 [2,3,4]. Il trattamento chirurgico è il gold standard, ma l'approccio terapeutico risulta complesso nel contesto di forme non operabili [5].

PRESENTAZIONE DEL CASO

Uomo di 54 anni, con esiti di splenopancreasectomia distale per pNET G2 (Ki67 15%) nel 2018. Per recidiva epatica di pNET nel 2020 avviava lanreotide 120 mg/28 giorni e per progressione concludeva 4 cicli di RLT (177Lu) nel 2021. Malattia stabile fino al 2023, quando si verifica progressione epatica per cui viene sottoposto a TARE (novembre 2023) e ulteriore RLT (177Lu alternata a 90Y) a settembre 2024. A dicembre 2024 dolore addominale con progressione di malattia epatica, sospeso SSA. In corso di 3° ciclo di RLT a gennaio 2025 si assiste ad episodio di ipoglicemia severa sintomatica (glicemia 34 mg/dl), seguito da altri eventi prevalentemente a digiuno. A febbraio 2025 si ricovera per crisi ipoglicemiche refrattarie. In Tab. 1 i valori durante ipoglicemia spontanea: insulina, c-peptide e IGF-1 risultano soppressi con IGF-2 normale e rapporto IGF-2/IGF-1 elevato, compatibile con NICTH. Per il controllo glicemico switch da prednisone 25 mg/die a desametasone 6 mg/die e riavvia lanreotide 120 mg/28gg. In concomitanza avvia trattamento citoriduttivo con mFOLFIRINOX. Nei successivi 5 cicli si assiste a remissione delle crisi ipoglicemiche, per cui si riduce desametasone fino a 2 mg. Dopo circa 3 mesi recidiva di ipoglicemie sintomatiche per cui intensifica SSA/21gg e avvia trattamento di seconda linea con STZ/5-FU con beneficio clinico già nei giorni successivi.

DISCUSSIONE

Diversi tipi di neoplasie determinanti NICHT sono stati descritti in letteratura (Tab. 2), di cui i tumori fibrosi solitari rappresentano la causa principale [6,7,8,9]. A nostra conoscenza, il presente caso rappresenta il primo di NICTH insorta in pNET avanzato, non secernente al momento della diagnosi. La terapia medica a controllo delle crisi ipoglicemiche, basandosi sull'utilizzo di steroide e SSA, ha richiesto un approccio diverso rispetto all'insulinoma maligno, a causa del differente meccanismo fisiopatologico dell'ipoglicemia. Il trattamento chemioterapico precoce ha consentito una riduzione a lungo termine dei sintomi da secrezione garantendo beneficio sulla qualità di vita.

	VALORE	RANGE DI NORMALITA'
Glucosio	45 mg/dl	60-99
Insulina	<0,5 mU/L	3-25
C-peptide	0,05 nmol/L	0,25-1,25
GH	<0,1 mcg/L	<1
IGF-1	20,57 mcg/L	68.8-244.7
IGF-2	721 mcg/L	200-1000
IGF2:IGF1	35	<10

Tabella 1

BIBLIOGRAFIA:

[1] Livingstone C. IGF2 and cancer. Endocr Relat Cancer. 2013 Oct 24;20(6):R321-39. doi: 10.1530/ERC-13-0231. PMID: 24080445.

[2] Douillard C, Jannin A, Vantyghem MC. Rare causes of hypoglycemia in adults. Ann Endocrinol (Paris). 2020 Jun;81(2-3):110-117. doi: 10.1016/j.ando.2020.04.003. Epub 2020 Apr 10. Erratum in: Ann Endocrinol (Paris). 2022 Dec;83(6):479. doi: 10.1016/j.ando.2022.03.001. PMID: 32409005.

[3] Karamanolis NN, Kounatidis D, Vallianou NG, Alexandropoulos K, Kovlakidi E, Kaparou P, Karampela I, Stratigou T, Dalamaga M. Paraneoplastic hypoglycemia: An overview for optimal clinical guidance. Metabol Open. 2024 Jul 30;23:100305. doi: 10.1016/j.metop.2024.100305. PMID: 39185033; PMCID: PMC11342107.

[4] Dutta P, Aggarwal A, Gogate Y, Nahar U, Shah VN, Singla M, Khandelwal N, Bhansali A. Non-islet cell tumor-induced hypoglycemia: a report of five cases and brief review of the literature. Endocrinol Diabetes Metab Case Rep. 2013;2013:130046. doi: 10.1530/EDM-13-0046. Epub 2013 Nov 20. PMID: 24616774; PMCID: PMC3922193.

[5] Vu A, Chik C, Kwong S. IGF-2-mediated hypoglycemia: a case series and review of the medical therapies for refractory hypoglycemia. Endocrinol Diabetes Metab Case Rep. 2024 Mar 1;2024(1):23-0089. doi: 10.1530/EDM-23-0089. PMID: 38432069; PMCID: PMC10959053.

[6] Unger RH. The riddle of tumor hypoglycemia. Am J Med. 1966 Mar;40(3):325-30. doi: 10.1016/0002-9343(66)90127-6. PMID: 5326198.

[7] PAPAIOANNOU AN, MCPEAK CJ. RHABDOMYOSARCOMA OF THE BUTTOCK PRODUCING HYPOGLYCEMIA. Ann Surg. 1965 Apr;161(4):553-61. doi: 10.1097/00000658-196504000-00010. PMID: 14274859; PMCID: PMC1408994.

[8] Doege-Potter syndrome and 'big-IGF2': a rare cause of hypoglycaemia.

[9] Ata F, Choudry H, Khan AA, Anum, Khamees I, Al-Sadi A, Mohamed A, Malkawi L, Aljaloudi E. A systematic review of literature on Insulin-like growth factor-2-mediated hypoglycaemia in non-islet cell tumours. Endocrinol Diabetes Metab. 2024 Mar;7(2):e00471. doi: 10.1002/edm2.471. PMID: 38411039; PMCID: PMC10897872.

TUMORE	N° DI CASI
Tumore fibroso solitario	42
Emangiopericitoma	11
Carcinoma epatocellulare	8
Tumore filloide della mammella	3
Tumore stromale gastrointestinale	6
Carcinoma del colon-retto	2
Sarcoma	7
Carcinoma surrenalico	2
Mesotelioma	1
Leiomiiosarcoma	1
Linfoma anaplastico a grandi cellule	1
Tumore desmoplastico a piccole cellule rotonde	1
Carcinoma mioepiteliale delle ghiandole salivari	1
Carcinoma neuroendocrino del palato	1
Fibroma	2
Carcinoma renale	1

Tabella 2

TAKE-HOME MESSAGES

NICTH deve essere considerata nella diagnosi differenziale con l'insulinoma maligno qualora si presentino ipoglicemie nel contesto di pNET avanzati e il rapporto IGF-2:IGF-1 ne rappresenta il principale parametro per la diagnosi. Il precoce riconoscimento di tale sindrome consente un approccio terapeutico mirato, basato sull'utilizzo di steroide e SSA, associati all'avvio tempestivo di chemioterapia a scopo sia citoriduttivo che sintomatico.