

Crisi parziali complesse in un paziente affetto da insulinoma: l'importanza di una diagnosi precoce

M. ZISA, I. DI CARLO, E. PULVIRENTI, T. GUASTELLA

RIASSUNTO: Crisi parziali complesse in un paziente affetto da insulinoma: l'importanza di una diagnosi precoce.

M. ZISA, I. DI CARLO, E. PULVIRENTI, T. GUASTELLA

L'insulinoma, solitamente benigno (90%), è clinicamente caratterizzato da sintomi quali tremori, tachicardia, debolezza, sudorazione, fatica, fame, emicrania, vertigini e perdita della coscienza. Il tumore raramente può presentare una sintomatologia atipica.

Presentiamo un caso di insulinoma in cui era stata posta diagnosi errata di patologia neurologica primitiva. Un uomo di 48 anni giunge al Pronto Soccorso in seguito a un incidente stradale causato da un'improvvisa perdita di coscienza. Un anno prima era stata posta diagnosi di crisi parziali complesse. Il paziente appare pallido, tachicardico con pressione arteriosa 130/85 mmHg. Le analisi dimostrano una severa ipoglicemia (30 mg/dl): viene somministrata una glucosata con successiva risoluzione della sintomatologia. I dosaggi dell'insulina e del peptide-C, la TC e la RMN confermano la diagnosi di insulinoma. Le crisi neurologiche scompaiono dopo l'intervento chirurgico.

Nei casi atipici la diagnosi di insulinoma può essere ritardata fino a più di 20 anni. Sintomi neurologici o psichiatrici, quali disorientamento, alterazione della personalità, amnesia, irritabilità, crisi convulsive, comportamenti bizzarri, difficoltà visive, neuropatia possono essere causa di un'errata diagnosi. La diagnosi di insulinoma deve essere considerata anche in questi casi, soprattutto se non responsivi a terapia specifica. L'insulinoma è curabile nella gran parte dei casi e una precoce diagnosi può evitare gravi conseguenze incluso il danno neurologico.

SUMMARY: Complex partial seizure in patient with insulinoma: importance of early diagnosis.

M. ZISA, I. DI CARLO, E. PULVIRENTI, T. GUASTELLA

Insulinoma, usually benign (90%), is clinically characterized by symptoms as tremulousness, tachycardia, weakness, sweating, fatigue, hunger, headache, dizziness, disorientation and unconsciousness. However rarely it has an unusual presentation.

We present a case of insulinoma misdiagnosed as neurologic disease. A 48-year-old man was admitted to our Emergency Division because of car accident caused by loss of consciousness. A diagnosis of complex partial seizure was made one year before. The patient appeared pale, tachycardic, BP 130/85 mmHg. Laboratory tests showed a severe hypoglycemia (30 mg/dl). He was treated with hypertonic glucose solution and the resolution of symptoms was obtained. Dosages of insulin and C-peptide, CT-scan and RMN confirmed a diagnosis of insulinoma. Seizure disappeared after surgical excision.

The diagnosis of insulinoma is sometimes delayed up to more than 20 years. Neurologic or psychiatric presentation like disorientation, personality changes, amnesia, irritability, seizures, bizarre behavior, visual difficulties, neuropathy in patients affected by insulinoma could be cause of misdiagnosis. Diagnosis of insulinoma should always be considered whenever these symptoms occur, especially if unresponsive to specific therapy. Insulinoma is curable in most cases and an early diagnosis can avoid adverse consequences including neurologic damage.

KEY WORDS: Insulinoma - Epilessia - Diagnosi.
Insulinoma - Epilepsy - Diagnosis.

Introduzione

L'insulinoma, raro tumore endocrino del pancreas, ha un'incidenza di 4 casi/milione di individui (1, 2). Be-

nigno nel 90% dei casi (3), se trattato presenta una sopravvivenza a 5 anni del 97% (4). La sintomatologia è caratterizzata dalle manifestazioni legate all'iperinsulinemia che di regola scompaiono rapidamente con la somministrazione di glucosio. Raramente la presentazione clinica del tumore può essere atipica con notevole ritardo diagnostico: in questi pazienti le crisi ipoglicemiche, ripetute nel tempo, possono essere causa di gravi ed irreversibili danni neurologici (5).

Presentiamo un caso di insulinoma inizialmente diagnosticato e trattato come patologia neurologica primitiva.

Università degli Studi di Catania
Ospedale Cannizzaro, Catania
Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Trapianto d'Organo e Tecnologie Avanzate
U.O. di Chirurgia d'Urgenza e Pronto Soccorso
(Direttore: Prof. D. Russello)

Caso clinico

Un uomo di 48 anni viene trasportato al Pronto Soccorso in seguito a incidente stradale. L'uomo dichiara di aver perso coscienza mentre si trovava alla guida della propria auto. All'anamnesi il paziente riferisce da circa due anni la presenza di improvvise "assenze", diagnosticate un anno prima come "crisi parziali complesse". Il trattamento farmacologico è stato sospeso per gli scarsi risultati. All'esame obiettivo il paziente appare pallido e tachicardico con pressione arteriosa di 130/85 mmHg. Le analisi di laboratorio mostrano una glicemia di 30 mg/dl. Al paziente viene quindi somministrato glucosio endovena al 33%. Successive ulteriori indagini di laboratorio rilevano: insulinemia di 54,52 μ U/ml e concentrazione del peptide-C 5,7 μ g/ml. Nel sospetto di un tumore endocrino viene indicata una TC (Fig. 1) che mostra la presenza di una lesione nodulare di 1 cm di diametro, localizzata a livello della coda del pancreas, successivamente confermata alla RMN. Viene esclusa la presenza di MEN.

Il paziente viene pertanto sottoposto a intervento chirurgico di enucleazione del tumore endocrino pancreatico. L'esame istologico conferma la diagnosi di insulinoma. Il paziente viene dimesso in decima giornata postoperatoria. Il paziente è attualmente asintomatico.

Discussione

L'insulinoma, spesso solitario (85%), origina dalle cellule beta pancreatiche e si localizza più frequentemente a livello del corpo e della coda del pancreas, avendo solo in pochi casi (<2%) un'origine ectopica (stomaco, duodeno, diverticolo di Meckel, dotto biliare, ovaio, omento) (1). Può insorgere a qualsiasi età, tuttavia il picco d'incidenza è compreso tra la terza e la quinta decade di vita (1) con una lieve prevalenza per il sesso femminile (2). Occasionalmente multicentrico (6-13%), può essere associato ad altri tumori endocrini nella MEN1 (4-6%), con carattere di familiarità (1).

L'insulinoma al momento della diagnosi presenta un diametro medio <2 cm: infatti l'importante sintomatologia clinica, rappresentata dalla triade di Whipple (6), che lo caratterizza sin dal suo primo apparire solitamente consente la diagnosi precoce (7). Sintomi tipici sono stanchezza, debolezza, sudorazione, tachicardia, aumento di peso, tremori, cefalea, vertigini, alterazioni della vista, disorientamento, perdita della coscienza (8). Sono pure frequenti gli episodi lipotimici, la marcata debolezza muscolare e le parestesie.

La diagnosi di insulinoma non sempre è così semplice: in alcuni casi la prevalenza di sintomi neuroglicopenici può indirizzare verso una diagnosi neurologica o addirittura psichiatrica (8). In questi casi la diagnosi è tardiva e particolarmente difficile e l'intervallo tra la comparsa della sintomatologia e la definizione diagnostica può essere anche di 20 anni (9).

I sintomi neuroglicopenici più frequentemente riscontrati sono confusione mentale, alterazione della personalità, agitazione, comportamenti bizzarri ed aggressivi, amnesie, diplopia, facile irritabilità. Rasool et al. hanno descritto una paziente di 95 anni affetta da insulinoma



Fig. 1 - Angio-TC che mostra la presenza dell'insulinoma di 1 cm di diametro localizzato a livello della coda del pancreas.

con una sintomatologia caratterizzata da *funny turns*, ricoverata per una frattura in seguito a uno di questi episodi e con una diagnosi di sospetto attacco cerebrovascolare (10).

Bosboom et al. hanno riportato il caso di un paziente trattato con psicofarmaci e ricoverato per dieci mesi in psichiatria: l'uomo improvvisamente cominciava a gridare, divenendo aggressivo e muovendo ripetutamente gambe e braccia (11).

Tan et al. hanno osservato un caso di distonia parossistica localizzata ai piedi e indotta dall'esercizio fisico (12).

Graves et al. citano un caso di insulinoma scambiato per crisi parziali complesse con generalizzazione secondaria e trattato con antiepilettici (13).

In altri casi a presentazione atipica la diagnosi tardiva ha favorito l'insorgenza di una neuropatia periferica distale: l'ipoglicemia nel tempo può essere responsabile di un alterato trasporto assonale e di una degenerazione delle fibre nervose periferiche (14).

Nel nostro paziente era stata posta diagnosi di crisi parziale complessa, ma dopo un periodo iniziale egli aveva rifiutato ogni terapia per gli scarsi benefici ottenuti.

Le crisi parziali complesse sono manifestazioni neurologiche dell'epilessia, caratterizzate da un'alterazione della coscienza che insorgono all'improvviso con sospensione dell'attività in corso o proseguimento di un'attività automatica (masticare, ordinare, guidare).

La diagnosi di crisi parziale complessa si basa sulle alterazioni dell'EEG: in questi pazienti solitamente si registra un rallentamento diffuso o focale e una maggio-

re risposta all'iperventilazione (16). L'ipoglicemia può rappresentare un fattore scatenante una crisi convulsiva nei pazienti che presentano già un focolaio epilettogeno (15). Tuttavia anche nei pazienti sani l'ipoglicemia da iperinsulinismo può essere da sola in grado di scatenare crisi epilettiche; queste alterazioni si attenuano in seguito alla somministrazione di glucagone.

Tali manifestazioni possono occasionalmente verificarsi anche in pazienti diabetici (17) e probabilmente sono il risultato di un adattamento cerebrale all'ipoglicemia e di un meccanismo di eccitazione-inibizione neuronale dovuto allo stato neuroglicopenico (18).

La diagnosi differenziale tra epilessia primitiva e "forma metabolica" risulta pertanto fondamentale non solo per una corretta diagnosi ma soprattutto per un adeguato approccio terapeutico. Sebbene un insulinoma possa presentarsi con un quadro sintomatologico ed un EEG con caratteristiche simili ad una epilessia, esistono delle differenze: la scarsa risposta ai farmaci antiepilettici, il miglioramento della sintomatologia con l'assunzione di cibo, la diagnosi di ipoglicemia e iperinsulinismo.

La possibile presenza di insulinoma deve quindi rientrare nella diagnosi differenziale di tutti quei pazienti con quadro neurologico o psichiatrico accessoriale, soprattutto se non responsivi allo specifico trattamento far-

macologico. La diagnosi si deve basare sulla presenza di iperinsulinemia in condizione di ipoglicemia e sugli elevati livelli di proinsulina o del peptide-C, per escludere una ipoglicemia esogena o fittizia.

Circa l'80% degli insulinomi viene diagnosticato grazie all'alterazione di questi parametri (1). Se la diagnosi non risulta chiara e i risultati ottenuti dopo una notte di digiuno risultano negativi, il test di scelta è il digiuno prolungato di 72 h. Se dopo 72 h non si è riscontrata l'ipoglicemia il paziente può essere sottoposto a una moderata attività fisica di 20 minuti: se il test è ancora negativo la diagnosi di insulinoma può essere esclusa (19). La TC e soprattutto la RMN identificano la lesione nell'85% dei casi e l'ecografia intraoperatoria aumenta la sensibilità nella localizzazione del tumore (20).

Conclusioni

L'insulinoma è un tumore nella maggior parte dei casi benigno e curabile con trattamento chirurgico ma l'ipoglicemia ad esso correlata può essere invalidante o addirittura fatale se non riconosciuta. Solo una precoce diagnosi può evitare gravi conseguenze, incluso un danno neurologico.

Bibliografia

1. Oberg K, Eriksson B. Endocrine tumours of the pancreas. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19:753-781.
2. Service FJ, McMahon MM, O'Brien PC, Ballard DJ. Functioning insulinoma-incidence, recurrence, and long-term survival of patients: a 60-year study. *Mayo Clin Proc* 1991;66:711-719.
3. Grant CS. Gastrointestinal endocrine tumours. Insulinoma. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1996;10:645-671.
4. Schindl M, Kaczirek K, Kaserer K, Niederle B. Is the new classification of neuroendocrine pancreatic tumors of clinical help? *World J Surg* 2000;24:1312-1318.
5. Wang S, Hu HT, Wen SQ, Wang ZJ, Zhang BR, Ding MP. An insulinoma with clinical and electroencephalographic features resembling complex partial seizures. *J Zhejiang Univ Sci B* 2008 9(6):496-499.
6. Whipple AO, Frantz VK. Adenomas of the islet cells with hyperinsulinism: a review. *Ann Surg* 1935;101(6):1299-335.
7. Kaplan EL, Fredland A. The diagnosis and the treatment of insulinomas. Philadelphia: W.B. Saunders; 1983
8. Dizon AM, Kowalyk S, Hoogwerf BJ. Neuroglycopenic and other symptoms in patients with insulinomas. *Am J Med* 1999;106:307-310
9. Bliss RD, Carter PB, Lennard TW. Insulinoma: a review of current management. *Surgical Oncology* 1997; 6 (1): 49-59.
10. Rasool I, Gupta I, Bennett G. Paroxysmal 'funny turns' in an elderly woman - a 95-year-old with an insulinoma. *Age and Ageing* 2003; 32: 453-455.
11. Bosboom WM, Frijns CJ, van Gijn J. Yelling attacks and wasted hands. *Lancet* 1996; 348: 238.
12. Tan NC, Tan AK, Sitoh YY, Loh KC, Leow MK, Tjia HT. Paroxysmal exercise-induced dystonia associated with hypoglycaemia induced by an insulinoma. *J Neurol* 2002 ; 249 : 1615-1616.
13. Graves TD, Gandhi S, Smith SJ, Sisodiya SM, Conway GS. Misdiagnosis of seizures: insulinoma presenting as adult onset seizure disorder. *Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1091-1092.
14. Striano S, Striano P, Manganelli F, Boccella P, Bruno R, Santoro L, Percopo V. Distal hypoglycemic neuropathy. An insulinoma-associated case, misdiagnosed as temporal lobe epilepsy. *Neurophysiologie clinique* 2003; 33 :223-227.
15. Sperling, M.R. Hypoglycemic activation of focal abnormalities in the EEG of patients considered for temporal lobectomy. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1984 58(6):506-512.
16. Gellhorn E, Kessler M. The effect of hypoglycemia on the electroencephalogram at varying degrees of oxygenation of the blood. *Am. J. Physiol.* 1942.136:1-6.
17. Engel R, Halberg F, Tichy FY, Dow R. Electroencephalographic activity and epileptic attacks at various blood sugar levels with a case report. *J. Neural. Transm.,* 1954 9(1-4):147-167.
18. Ratcheson RA, Blank AC, Ferrendelli JA. Regionally selective metabolic effects of hypoglycemia in brain. *J. Neurochem.* 1981 36(6):1952-1958.
19. Piccillo GA, Musco A, Manfrini S, Mondati E, Guastella T. Two clinical cases of insulinoma misdiagnosed as psychiatric conditions. *Acta Biomed* 2005; 76: 118-122.
20. Mansour JC, Chen H. Pancreatic endocrine tumors. *J Surg Res* 2004;120:139-161.