

Problematiche chirurgiche nel trattamento delle neoplasie pancreatiche nel paziente affetto da MEN 1. Considerazioni su un caso osservato



Ann. Ital. Chir., LXXV, 3, 2004

R. Caronna, P. Chirletti, G. Tamburrano,
G. Carbonaro, S. Mangioni, A. Paoloni,
V. Stipa

Dipartimento di Chirurgia "Pietro Valdoni"
Università di Roma "La Sapienza"

Introduzione

La MEN 1 è una malattia endocrina autosomica dominante caratterizzata dall'associazione di tumori endocrini del pancreas, dell'ipofisi anteriore e delle paratiroidi (1). L'esordio clinico delle neoplasie pancreatiche è caratterizzato nella maggioranza dei casi dalla sintomatologia correlata al tumore gastrinosecerno (2) ma può essere dominata anche dalla secrezione di insulina e/o di glucagone. In tutti i pazienti con sintomatologia correlata ad ipoglicemia grave, la presenza di iperinsulinemia viene indagata attraverso il test del digiuno, l'oral glucose tolerance test (OGTT), il dosaggio dell'insulinemia e della concentrazione plasmatica del peptide C (3). Se si conferma l'iperinsulinismo, si deve ipotizzare l'esistenza di una MEN 1 attraverso ulteriori indagini endocrinologiche [dosaggio del paratormone, dosaggio ormoni ipofisari e pancreatici].

Problemi particolari presenta però l'identificazione morfologica del tumore neuroendocrino in relazione alle piccole dimensioni e alla frequente multifocalità [89% dei casi] (2, 4). Attualmente la TC Spirale e la RMN sembrano presentare la massima accuratezza diagnostica (85-92%) (5), mentre la scintigrafia con octreotide marcato (Octreoscan) andrebbe riservata solo ai pazienti in cui si sospetta la presenza di metastasi a distanza da tumore neuroendocrino (6). Negli ultimi 10 anni è stata utilizzata una nuova metodica che prevede l'infusione intrar-

Abstract

SURGICAL MANAGEMENT OF PANCREATIC ENDOCRINE TUMORS IN PATIENTS WITH MEN 1 SYNDROME. CONSIDERATIONS ON ONE CASE OBSERVED.

Introduction: Particular problems in MEN 1 syndrome come from the morphological identification of pancreatic tumors because of their are often small [<1 cm] and multiple [89% of the cases]. However intraoperatively it could be difficult to identify with palpation the tumors described by preoperative investigations and to decide the most suitable surgical treatment.

The authors describe one case recently observed to underline and update the correct management.

Case report: A 34 years old woman was admitted for the surgical treatment of an insulinoma. Polimenorrea, hypercalcemia and familiarity for MEN 1 syndrome were also present. A CT scan showed the tumors in the body and tail of the pancreas [diameter 0.5-1 cm]. MRI described only a small mass in pancreatic head. A calcium angiography was positive for insuline secretion after calcium infusion in hepatic and gastroduodenal artery, and for glucagon secretion after infusion in splenic artery. An intraoperative ultrasonography discovered three nodules that were enucleated. They were one insulinoma and two glucagonomas respectively. After enucleation glycemia became immediately normal.

Conclusion: To avoid wide surgical resections [es. left pancreatectomy] we suggest a conservative treatment [multiple enucleation with or without a pancreatic-jejunum side-to-side anastomosis] with a meticulous preoperative and intraoperative evaluation of all pancreatic nodules.

Key words: Multiple endocrine neoplasia, insulinoma, intraoperative ultrasonography.

teriosa di calcio gluconato per ottenere l'identificazione della regione di parenchima pancreatico verosimile sede della neoplasia endocrina secernente (7). All'intervento però può risultare difficile identificare con la sola palpazione la neoformazione descritta dalle indagini preoperatorie, in quanto le neoplasie endocrine sono nel 90% dei casi multiple (8) e in particolare nei pazienti con MEN 1 possono coesistere neoplasie endocrine pancreatiche di diverso significato funzionale. In questi pazien-

ti trova quindi sempre indicazione elettiva l'ecografia intraoperatoria [IOUS], che consente di fornire al dato palpatorio la certezza che si tratti realmente della neoplasia endocrina (9-10). Di fronte però al paziente con neoplasie endocrine multiple esiste comunque la difficoltà di programmare al tavolo operatorio l'exeresi pancreatica più indicata (11).

Se è vero infatti che nei pazienti con tumore neuroendocrino singolo è sempre preferibile un intervento conservativo di sola enucleazione, nei pazienti con MEN 1 la frequente molteplicità delle neoplasie e la elevata percentuale di recidive per residuo di malattia, ha fatto ritenere come intervento più indicato la pancreatetectomia distale con enucleazione delle neoplasie eventualmente presenti nella testa del pancreas ottenendo in tal modo la garanzia del controllo della sintomatologia correlata alle neoplasie endocrine ed evitando l'iperglicemia secondaria alla pancreatetectomia totale (12).

Gli autori riportano la loro esperienza su un caso recentemente osservato che riassume le problematiche chirurgiche di cui si è detto.

Caso Clinico

Donna di 34 aa si sottoponeva a visita endocrinologica per la comparsa da circa 2 anni di ipoglicemia a digiuno (glicemia 27 mg/dl) associata a polimenorrea. Il dosaggio plasmatico dell'insulinemia e del C peptide risultava elevato (rispettivamente 48.6 microU/ml, vn 2-25 e 6.0 ng/ml vn 1-3). L'OGTT risultava negativo mentre il test del digiuno veniva interrotto alla 19^a ora per la comparsa di ipoglicemia sintomatica. In considerazione della positività anamnestica per MEN 1 (uno zio paterno ed una sorella) (Fig. 1) venivano eseguiti anche i dosaggi plasmatici per gastrina, paratormone, glucagone, calcitonina ed ormoni ipofisari che evidenziavano un aumento solo a carico del PTH (81.7 pg/ml v.n. 10.6-54) con una corrispondente ipercalcemia (calcio ionizzato 1.54, v.n. 1.17-1.33 mmol/l). Veniva programmata una Angio TC addome che dimostrava alcune aree ipodense a carico del corpo-coda del pancreas del diametro di 0.5-1 cm. Una RMN addome descriveva invece solo una formazione nodulare sull'istmo di 18 mm (Fig. 2). Considerata la discordanza tra le due indagini ed il sospetto comunque di una multifocalità dei tumori endocrini, veniva programmata una angiografia con calcio gluconato con il dosaggio sia dell'insulina che del glucagone. Esisteva un picco di secrezione insulinica dopo stimolazione del territorio dell'arteria epatica e della gastroduodenale, mentre esisteva un picco di secrezione di glucagone dopo stimolazione del territorio dell'arteria splenica. Veniva inoltre eseguito un Octreoscan che risultava negativo. In considerazione dell'incremento del PTH venivano eseguite anche una ecografia del collo ed una scintigrafia delle paratiroidi che evidenziavano solo una iperplasia paratiroidea diffusa. Negativa la RMN encefala-

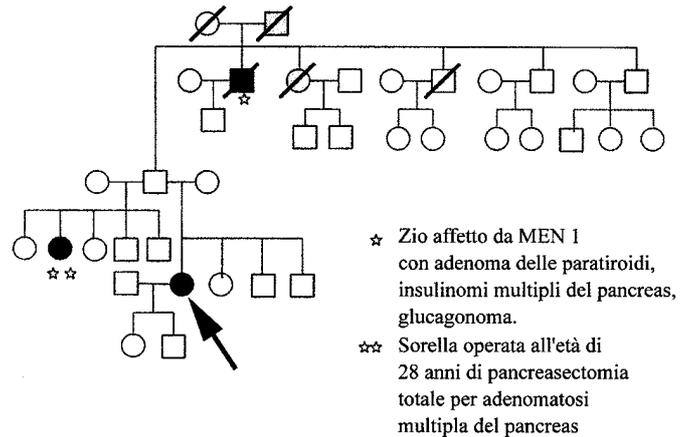


Fig. 1: Anamnesi familiare positiva per MEN 1: uno zio paterno operato per insulinoma, adenoma surrenalico ed adenoma paratiroideo; una sorella sottoposta a pancreatetectomia totale per insulinomi multipli. La freccia indica la paziente descritta.



Fig. 2: Risonanza Magnetica Nucleare: unica formazione nodulare dell'istmo pancreatico riferibile a tumore endocrino.

lo per la ricerca di adenomi ipofisari. Veniva quindi posta l'indicazione ad intervento di asportazione delle neoformazioni pancreatiche. Mediante laparotomia sottocostale bilaterale e ampia esposizione della superficie anteriore del pancreas, veniva eseguita una ecografia intraoperatoria che evidenziava una notevole disomogeneità del parenchima pancreatico e tre neoformazioni una nel processo uncinato di 1.5 cm, una nel corpo ed una nella coda che venivano enucleate. È stato eseguito un dosaggio intraoperatorio della glicemia, che ne ha dimostrato la normalizzazione subito dopo l'enucleazione delle neoformazioni.

Nel decorso postoperatorio si verificava una pancreatite acuta con conseguente emoperitoneo, che ha richiesto una relaparotomia per l'emostasi.

L'esame istologico ha evidenziato un insulinoma nella neoformazione del processo uncinato e due glucagonomi nelle altre due neoformazioni del corpo e della coda,

conformemente a quanto suggerito dalla arteriografia preoperatoria con calcio gluconato.

Discussione

La problematica peculiare del trattamento chirurgico delle neoplasie endocrine del pancreas è rappresentata dalla plurifocalità e dalla difficoltà di identificare all'intervento le neoformazioni pancreatiche. È infatti esperienza comune il riscontro di una discordanza tra reperti TC e/o RMN preoperatori ed esplorazione intraoperatoria (10). Nella nostra esperienza che comprende il trattamento chirurgico di 42 insulinomi, questa discordanza si è verificata nel 25% dei casi (13). Tale aspetto rende quindi indispensabile il supporto della IOUS, specie nel trattamento dei pazienti con MEN 1 nei quali la molteplicità numerica si associa anche alla diversità funzionale degli adenomi. La IOUS comunque nell'esplorazione del pancreas di questo particolare gruppo di pazienti trova spesso delle difficoltà legate ad una particolare densità e disomogeneità del parenchima. Per questo motivo riteniamo che la ASVS, seppure apparentemente invasiva, riveste un ruolo di assoluta importanza in quanto nella nostra esperienza ed in quella di altri (7, 10) ha realmente guidato la palpazione e la IOUS sulle zone più sospette del pancreas quali sede del tumore. Questo aspetto si rivela particolarmente utile nei casi (circa il 5-10%) di assoluta negatività della indagini morfologiche preoperatorie e, se realizzata per il dosaggio differenziato di insulina, glucagone e gastrina, può consentire, come nel nostro caso, una distinzione funzionale delle aree sospette del pancreas. La IOUS è inoltre indispensabile durante l'exeresi degli adenomi, in quanto consente di identificare i rapporti di questi con le strutture pancreatiche contigue (vasi e Wirsung) (3). Infatti è esperienza comune che anche interventi conservativi sul pancreas sono comunque gravati da una morbilità elevata (fistole pancreatiche). Nella nostra esperienza le complicanze relative ad interventi di enucleazione è stata del 29.4% compreso il caso in discussione contro una morbilità del 12.5% dei pazienti sottoposti a resezione della coda del pancreas. Anche per questo motivo esiste in letteratura un certo disaccordo circa la strategia da seguire nell'exeresi delle neoplasie pancreatiche endocrine multiple. Viene infatti da alcuni proposta una pancreatectomia sinistra di principio associata ad enucleazione delle neoplasie della testa del pancreas (12). Questo approccio consentirebbe l'asportazione di tutte le neoplasie in blocco, l'asportazione radicale di quelle maligne, di evitare la elevata morbilità e mortalità della pancreatectomia totale e di ridurre l'incidenza di recidive della sintomatologia correlata all'ipersecrezione di ormoni pancreatici. Per limitare la morbilità delle enucleazioni multiple delle neoplasie del pancreas, abbiamo optato per un trattamento meno demolitivo della pancreatectomia sinistra di principio. Infatti tutte le volte che alla IOUS si

evidenziavano stretti rapporti tra insulinoma e wirsung con rischio elevato di fistola pancreatica, abbiamo confezionato una anastomosi pancreatico digiunale su ansa ad Y defunzionizzata sec. Roux.

In fine va ricordato che nei pazienti affetti da MEN 1 con ipercalcemia, il trattamento delle paratiroidi deve rappresentare il primo step in quanto consente il controllo della secrezione endogena di gastrina, riducendo il rischio di pancreatite acuta e di emorragie digestive. Nel nostro caso l'assenza di una sintomatologia correlata all'ipercalcemia e la normale concentrazione plasmatica di gastrina, non hanno reso necessario per il momento il trattamento dell'iperplasia paratiroidea.

Conclusioni

La diagnosi di neoplasia endocrina del pancreas si basa su di un preliminare inquadramento clinico. Di fronte al paziente con iperinsulinismo deve essere sempre ipotizzata l'esistenza di una MEN 1. La frequente multifocalità e le piccole dimensioni dei tumori endocrini del pancreas ne rendono spesso difficile l'identificazione preoperatoria. Esiste inoltre una frequente discordanza tra indagini preoperatorie e reperto intraoperatorio. Per tale motivo il trattamento chirurgico delle neoplasie endocrine deve prevedere sempre l'uso della ecografia intraoperatoria la quale consente di realizzare exeresi conservative con il miglior rispetto delle strutture contigue e con le migliori probabilità di successo terapeutico.

Riassunto

Introduzione: Nei pazienti affetti da Men 1 una delle problematiche chirurgiche più rilevanti è l'identificazione morfologica del tumore pancreatico che può essere spesso di piccole dimensioni [<1 cm] e multiplo [nell'89% dei casi]. D'altra parte è possibile che i tumori endocrini descritti dalle indagini preoperatorie siano poi difficilmente identificabili con la palpazione durante l'intervento e di conseguenza può risultare difficile decidere al tavolo operatorio la strategia chirurgica più corretta. Gli autori descrivono un caso recentemente osservato per sottolineare il corretto management chirurgico da adottare in questo particolare gruppo di pazienti.

Caso Clinico: Una donna di 34 anni giunge alla nostra osservazione con diagnosi di iperinsulinismo organico. L'anamnesi familiare risulta positiva per sindrome MEN 1 e la paziente presenta polimenorrea ed ipercalcemia seppure le indagini strumentali non documentano adenomi paratiroidi o ipofisari. Una TC dell'addome dimostra la presenza di due neoformazioni pancreatiche, una a livello della testa ed una nella coda, mentre una RMN descrive solo un piccolo nodulo in corrispondenza della testa del pancreas. La paziente viene sottoposta ad angio-

grafia con stimolazione con calcio gluconato e dosaggio plasmatico sia dell'insulina che del glucagone. Dopo infusione di calcio a livello dell'arteria epatica e della gastroduodenale si evidenzia un picco di secrezione insulinica mentre un picco di secrezione di glucagone si rileva dopo infusione di calcio nell'arteria splenica. All'intervento l'ecografia intraoperatoria descrive tre noduli pancreatici che vengono enucleati e che all'esame istologico si rivelano essere un insulinoma e due glucagonomi. Nel decorso postoperatorio si è verificata una completa normalizzazione della glicemia.

Conclusioni: La frequente multifocalità e le piccole dimensioni dei tumori endocrini del pancreas ne rendono spesso difficile l'identificazione preoperatoria. Esiste inoltre una frequente discordanza tra indagini preoperatorie e reperto intraoperatorio. Per tale motivo il trattamento chirurgico delle neoplasie endocrine deve prevedere sempre l'uso della ecografia intraoperatoria la quale consente di realizzare exeresi conservative con il miglior rispetto delle strutture contigue e con le migliori probabilità di successo terapeutico.

Parole chiave: Neoplasia endocrina multipla, insulinoma, ecografia intraoperatoria.

Bibliografia

- 1) Dotzenrath C., Goretzki P.E., Cupisti K., Yang Q., Simon D., Roher HD.: *Malignant endocrine tumors in patients with MEN 1 disease*. *Surgery*, 129:91-5, 2001.
- 2) Grant C.S.: *Insulinoma*. *Surg Oncol Clin N Am*, 7[4]:819-844, 1998.
- 3) Angelini R., Bezzi M., Tucci G., Lirici M.M., Candiani F., Rubaltelli L., Tremolada C., Tamburrano G., Fegiz G.: *The ultrasonic detection of insulinomas during surgical exploration of the pancreas*. *World J Surg*, 11:642-647, 1987.
- 4) O'Riordain D.S., O'Brien T., van Heerden J.A.: *Surgical management of insulinoma associated with multiple endocrine neoplasia type I*. *World J Surg*, 127:488-494, 1994.
- 5) Proye C., Boissel P.: *Preoperative imaging versus intraoperative localization of tumors in adult surgical patients with hyperinsulinemia: a multicenter study of 338 patients*. *World J Surg*, 12:685-690, 1988.
- 6) Weinel R.J., Neuhaus C., Stapp J., Klotter H.J., Trautmann M.E., Joseph K., Arnold R., Rothmund M.: *Preoperative localization of gastrointestinal endocrine tumors using somatostatin-receptor scintigraphy*. *Ann Surg*, 218:640-645, 1993.
- 7) Doppman J.L., Chang R., Fraker D.L., Norton J.A., Alexander H.R., Miller D.L., Collier E., Skarulis M.C., Gorden P.: *Localization of insulinomas to regions of the pancreas by intra-arterial stimulation with calcium*. *Ann Intern Med*, 123:269-273, 1995.
- 8) Norton J.A., Cromack D.T., Shawker T.H., Doppman J.L., Comi R., Gorden P., Maton P.N., Gardner J.D., Jensen R.T.: *Intraoperative ultrasonographic localization of islet-cell tumors: a prospective comparison to palpation*. *Ann Surg*, 207:160-168, 1988.
- 9) Norton J.A., Siegel B., Baker A.R., Ettinghausen S.E., Shawker T.H., Krudy A.G., Doppman J.L., Taylor S.I., Gorden P.: *Localization of an occult insulinoma by intraoperative ultrasonography*. *Surgery*, 97:381-384, 1985.
- 10) Hiramoto J.S., Feldstein V.A., LaBerge J.M., Norton J.A.: *Intraoperative ultrasound and preoperative localization detects all occult insulinomas*. *Arch Surg*, 136:1020-1026, 2001.
- 11) Pedrazzoli S., Pasquali C., D'Andrea A.: *Surgical treatment of insulinoma*. *Br J Surg*, 81:672-676, 1994.
- 12) Proye C.A.G.: *Endocrine tumours of the pancreas: an update*. *Aust N Z J Surg*, 68:90-100, 1998.
- 13) Chirletti P., Caronna R., Tamburrano G., Mellozzi M., Bonifacino A., Catalano C., Sammartino P., Stipa V.: *Topographic diagnosis and surgical treatment of insulinoma*. *Chir Ital*, 52:11-16, 2000.

Autore corrispondente:

Dott. Roberto CARONNA
Dipartimento di Chirurgia "Pietro Valdoni"
Università di Roma "La Sapienza"
Viale del Policlinico, 155
00161 ROMA
Tel.: 06-49970768
Fax: 06-49970385
e-mail: roberto.caronna@uniroma1.it