

Nel cane e nel gatto (seconda parte*)

Focus sui tumori del pancreas endocrino

Gli ultimi aggiornamenti su queste neoplasie, che assumono la loro identità e denominazione in base al tipo di sostanza prodotta.

I tumori endocrini del pancreas sono poco comuni nel cane e rari nel gatto, mentre sono piuttosto frequenti nel furetto. Prendono origine dal tessuto endocrino situato nelle isole di Langerhans la cui composizione cellulare è estremamente variabile:

- **Cellule B** (60-75%): insulina, polipeptide intestinale vasoattivo (VIP), fattore di crescita insulino-simile II (IGF-II);
- **Cellule A** (25%): glucagone, fattore di crescita insulino-simile I (IGF-I);
- **Cellule D** (10%): somatostatina e gastrina (quest'ultima solo in fase fetale e neonatale);
- **Cellule F**: polipeptide pancreatico (PP)
- **Cellule enterocromaffini**: sostanza P, serotonina.

Se queste cellule vanno incontro a trasformazione neoplastica, i relativi ormoni possono essere secreti in maniera inappropriata causando la comparsa di sintomatologia clinica. I tumori del pancreas endocrino assumono, quindi, la loro identità e denominazione in base al tipo di sostanza prodotta (ad es. insulinoma, gastrinoma, glucagonoma, somatostatinoma, VIP-oma, PP-oma, ecc).

In condizioni fisiologiche, in uomo, cane e ratto le cellule B delle isole di Langerhans producono anche IGF-I e IGF-II che promuovono la crescita, differenziazione e sopravvivenza cellulare attraverso la loro interazione con il recettore IGF-I-R, mentre esplicano attività insulino-simile quando interagiscono con il recettore insulinico IR (Finotello et al. 2014).

In passato i tumori IGF-II secernenti erano considerati la causa principale di ipoglicemia paraneoplastica "non insulare", contrariamente all'ipoglicemia da ipersecrezione di insulina da parte di cellule B neoplastiche (insulinoma). Di recente, invece, sono stati segnalati casi di ipoglicemia dovuta a ipersecrezione di IGF-II da parte di cellule B. Queste nuove entità neoplastiche, chiamate IGF-II-omi, sono caratterizzate da ipoglicemia, ipoinsulinemia e immunostochimica positiva per IGF-II, sinaptofisina, cromogranina A e negativa per insulina, glucagone, PP e somatostatina. La terapia elettiva è chirurgica con la rimozione del tumore primario e, quando possibile, delle sue metastasi (Finotello et al. 2014).

I tumori del pancreas endocrino esprimono marker neuroendocrini come la sinaptofisina, l'enolasi neurone-specifica, la cromogranina A. L'aspetto istologico di queste neoplasie spesso non si correla con il comportamento biologi-

co; infatti, noduli con caratteristiche morfologiche benigne possono invece metastatizzare ed assumere criteri di malignità, situazione che si verifica in circa il 95% dei casi. I linfonodi regionali e il fegato sono le sedi più frequenti di metastatizzazione. Noduli multipli sono poco frequenti nel cane (15% circa), più frequenti invece nel furetto (75% circa). Nell'uomo circa il 90% dei casi si presenta come adenoma solitario benigno curabile con l'asportazione chirurgica.

Eziologia

Seppur sconosciuta, alcune ipotesi vedono la produzione locale di GH come possibile fattore che possa influenzare l'attività delle cellule dell'insulinoma attraverso meccanismi autocrini e paracrini.

Stadiazione

La stadiazione clinica segue la classificazione internazionale TNM, dove T si riferisce alle dimensioni del tumore primario, N allo stato dei linfonodi regionali ed M alla presenza o meno di metastasi a distanza.

- Stadio I: $T_1N_0M_0$
- Stadio II: $T_1N_1M_0$
- Stadio III: $T_1N_1M_1$ o $T_1N_0M_1$

Tumori delle cellule Alfa

Glucagonoma: questo tumore, riportato sia nell'uomo che nel cane ma non nel gatto, è caratterizzato da secrezione inappropriata di glucagone. Clinicamente sono presenti eruzioni crostose cutanee note come "eritema necrolitico migrante" o "sindrome epato-cutanea" (poiché presente soprattutto in corso di epatopatie) e intolleranza al glucosio, che sfocia in un vero e proprio diabete mellito. Le sedi più frequenti delle lesioni dermatologiche crostose sono i cuscinetti plantari; altre sedi sono i gomiti, i garretti, il naso, le giunzioni muco-cutanee di bocca e occhi, il prepuzio, la vulva, lo scro-



1 - Aspetto tomografico di insulinoma pancreatico (per gentile concessione del dott. Troiano).

to, i fianchi, l'addome e le estremità degli arti. L'eccesso di glucagone stimola il turnover aminoacidico del fegato, la gluconeogenesi e la glicogenolisi. La diagnosi definitiva, negli animali, è immunostochimica sulla lesione primaria pancreatica oppure su eventuali metastasi a distanza (il fegato è la sede più comune). L'età d'insorgenza è compresa

tra i 5 e 13 anni e le razze più rappresentate in letteratura sono: Retriever, Fox terrier, Boxer, Barboncini, Springer spaniel e Bovari del bernese. Altri sintomi clinici includono letargia, inappetenza, perdita di peso, atrofia muscolare e linfadenopatia periferica.

Diagnosi: il dosaggio del glucagone è importante nel percorso diagnostico; in tutti i cani segnalati in letteratura, la concentrazione di glucagone era superiore rispetto al valore massimo di riferimento. Tuttavia, esistono altre condizioni cliniche in grado di determinare alte concentrazioni di glucagone, come la pancreatite acuta, l'ipercortisolismo, l'insufficienza epatica e renale. Nell'uomo è spesso presente ipoaminoacidemia dovuta all'aumentata conversione epatica degli aminoacidi in urea da parte del glucagone. In tre cani affetti da glucagonoma, gli aminoacidi misurati (arginina, istidina e lisina) risultavano al di sotto dell'intervallo di riferimento supportando quindi un comportamento analogo a ciò che succede nell'uomo. La diagnostica per immagini più sensibile per evidenziare il nodulo neoplastico è la TC.

Terapia: il trattamento elettivo, quando possibile, è chirurgico. Il trattamento medico, invece, prevede l'utilizzo di analoghi sintetici della somatostatina come l'octreotide (6 microg/kg sc ogni 8 ore). L'integrazione aminoacidica per via orale o endovenosa può migliorare le lesioni cutanee così come l'integrazione di zinco e acidi grassi. La prognosi è sfavorevole a causa dell'alto tasso metastatico.

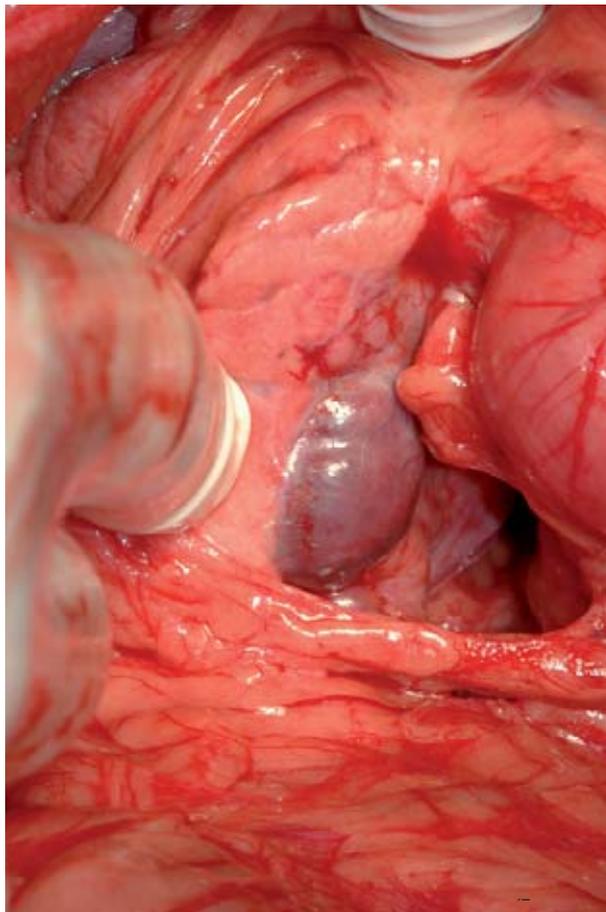
Tumori delle cellule Beta

In condizioni fisiologiche, le concentrazioni ematiche di glucosio sono mantenute all'interno di un intervallo di riferimento piuttosto stretto che si attesta tra i 70 mg/dl e i 110 mg/dl. Quando tali concentrazioni superano i 110 mg/dl l'organismo risponde con un aumento della secrezione di insulina; se la concentrazione di glucosio scende sotto i 60 mg/dl, l'insulina viene soppressa. Anche altri ormoni, detti "controregolatori", entrano in gioco nell'omeostasi del glucosio. Tra questi il glucagone, prodotto dalle cellule A, stimola la gluconeogenesi e la glicogenolisi epatica, aumentando la concentrazione di glucosio nel sangue; anche l'epinefrina ha effetto iperglicemizzante sia diretto (aumento della glicogenolisi epatica) che indiretto (aumento della lipolisi nel tessuto adiposo). Infine, l'ormone della crescita (GH) e il cortisolo limitano l'utilizzo del glucosio e ne stimolano la produzione in situazioni di ipoglicemia (Goutal et al. 2012). Le cause principali di ipoglicemia sono insufficienza epatica, ipoadrenocorticismo, ipopituitarismo, sepsi, neoplasie oppure complicanze della terapia insulinica in pazienti diabetici.

Il glucosio è il regolatore principale della secrezione di insulina; quando entra nelle cellule B, viene metabolizzato ad ATP e va a chiudere i canali del K⁺, sensibili all'ATP. La chiusura di questi canali riduce l'efflusso di K⁺ e questo determina la depolarizzazione delle cellule B e l'apertura dei canali del Ca⁺⁺ voltaggio-dipendenti; l'aumento della concentrazione di Ca⁺⁺ determina esocitosi di insulina.

L'ipoglicemia dovuta a cause neoplastiche può essere dovuta a: ipersecrezione di insulina (**insulinoma**) che sopprime la produzione e il rilascio di glucosio piuttosto che aumentarne l'utilizzo (meccanismo utilizzato da altri tipi di tumore); ridotta gluconeogenesi (distruzione del parenchima epatico da parte del tumore e mancata produzione di ormoni contro-regolatori dell'insulina); iper-produzione di IGF-II (**IGF-II-oma**), nel qual caso la produzione di insulina è soppressa.

L'insulinoma e l'IGF-II-oma insorgono più frequentemente in cani di taglia medio-grande come retrievers, Pastori tedeschi e Setter irlandesi; l'età media di insorgenza è di circa 10 anni e non sembra esserci predisposizione di sesso. I sintomi clinici sono dovuti a stati di ipoglicemia intermittente e ripetitiva, oppure all'azione delle catecolamine in risposta all'ipoglicemia (tremori, aggressività, nervosismo). Il sistema nervoso centrale ottiene la maggior parte degli approvvigionamenti energetici dal metabolismo del glucosio per cui una ipoglicemia dovuta a un eccesso di insulina (insulinoma) o di IGF-II (IGF-II-oma) determina uno stato di neuroglicopenia, con sintomi riferibili a debolezza, collasso, atassia, disorientamento, disturbi visivi, alterazioni comportamentali, convulsioni, coma, morte. I segni clinici sono epi-



2 - Aspetto chirurgico di insulinoma pancreatico

sodici ed esacerbati dal digiuno, da stimoli eccitatori e dall'esercizio fisico. Come sindrome paraneoplastica è riportata la neuropatia periferica, caratterizzata da demielinizzazione, rimielinizzazione, degenerazione assonale che si può manifestare con paresi/paralisi flaccida, iporiflessia, atrofia muscolare. Questa sindrome sembra avere una causa immuno-mediata e non essere correlata con i cambiamenti metabolici dell'insulinoma. Spesso, con il ripristino euglicemico, la sintomatologia neurologica tende a migliorare (Van Ham et al. 1997).

Diagnosi

Insulinoma: normalmente la secrezione di insulina è completamente inibita quando la glicemia è < 80 mg/dl. Questo *feedback* negativo viene ignorato dalle cellule B neoplastiche in corso di insulinoma. I 4 ormoni controregolatori secreti per contrastare l'ipoglicemia sono il glucagone, le catecolamine, il GH e i glucocorticoidi. Il primo sospetto diagnostico si basa sulla dimostrazione di uno stato di ipoglicemia (glucosio < 60 mg/dl) associato a una secrezione inappropriata di insulina (di solito > 10 microU/ml). L'insulinemia dovrebbe essere testata contemporaneamente allo stato della glicemia quando essa raggiunge livelli <60 mg/dl. In alcuni casi i valori di insulina possono cadere nell'intervallo di riferimento, ma anche questa evenienza è da considerare "inap-

propriata" in un soggetto ipoglicemico (glucosio < 60 mg/dl) in cui ci si dovrebbe aspettare un dosaggio di insulina basso o non rilevabile. Di recente si è visto come anche il dosaggio delle fruttosamine sia utile nell'identificare stati cronici di ipoglicemia poiché questo parametro riflette la concentrazione retroattiva di glucosio delle ultime 1-2 settimane. Soggetti con insulinoma, infatti, presentano valori di fruttosamine nettamente inferiori a quelli fisiologici. L'ecografia addominale può rivelarsi utile nell'identificazione di un nodulo pancreatico, e quindi come supporto diagnostico, in meno del 50% dei casi; l'ecografia addominale, inoltre, ha una bassa accuratezza nel rilevare lesioni metastatiche. Più accurata è l'eco-contrastografia (CEUS), usata spesso in Medicina umana per identificare noduli pancreatici mentre in Medicina veterinaria, per questo distretto anatomico, non è supportata da lavori scientifici che ne attestino la sensibilità e la specificità. Più sensibile è la tomografia computerizzata (TC) e l'angio-TC, anche se con questa metodica aumenta i falsi positivi per la ricerca di metastasi. La diagnosi definitiva si emette a partire dall'esame istologico e immunohistochimico del tumore o delle sue metastasi (Goutal et al. 2012).

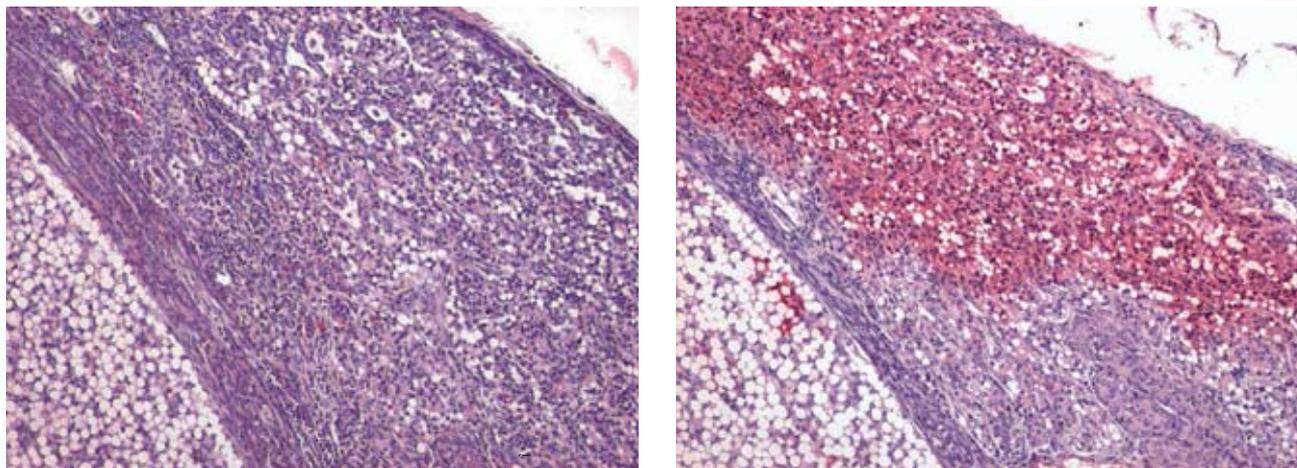
In caso di **IGF-II-oma**, il rilevamento di ipoinsulinemia rappresenta uno dei caratteri più discriminanti nei confronti dell'insulinoma. I livelli ematici di IGF-II non sono invece utili in quanto, spesso, risultano normali o lievemente aumentati; questo sembra dovuto all'aumentato *turnover* di IGF-II. Per questo motivo la diagnosi si basa sul riscontro di ipoglicemia associata a ipoinsulinemia e viene poi confermata dall'immunohistochimica.

Ipo-glicemia: diagnostico differenziale (Hess 2010)

- **Gruppo 1:** sono patologie associate a eccessiva secrezione di insulina o di fattori insulinosimili, incluse sindromi paraneoplastiche extrapancreatiche (epatoma, leiomioma, linfoma) e iperplasia delle isole di Langerhans.
- **Gruppo 2:** patologie che riducono la secrezione o aumentano il consumo di glucosio (ipoadrenocorticismo, insufficienza epatica, ipopituitarismo, carenza di GH, malattie da accumulo di glicogeno, sepsi)
- **Gruppo 3:** sovradosaggio iatrogeno di insulina o intossicazioni da sulfonilurea, xilitolo, aspirina ad alte dosi e beta-bloccanti che determinano aumento del rilascio insulinico.
- **Gruppo 4:** errori di laboratorio.

Terapia chirurgica

Se i dati clinici e analitici convergono verso un sospetto di tumore pancreatico neuroendocrino, è indicata la laparotomia esplorativa. Pri-



3 e 4 - Aspetto istologico e immunoistochimico (insulina+) di insulinoma pancreatico (per gentile concessione della prof.ssa Roccabianca).

ma della chirurgia è opportuna una buona gestione medica finalizzata a prevenire complicazioni ipoglicemiche; di solito, la somministrazione di piccoli pasti frequenti, associata a terapia steroidea, è sufficiente; se la glicemia dovesse essere estremamente bassa, si consiglia di somministrare fluidoterapia contenente 2,5% o 5% di destrosio alla velocità di una volta e mezzo o due la velocità di mantenimento (Hess 2010). In base all'evoluzione e progressione della malattia, si ritiene che circa il 95% degli insulinomi siano maligni, anche se metastasi evidenti al momento della diagnosi si riscontrano solo nel 45-51% dei casi (Hambrook et al. 2012). Nonostante la chirurgia non sia quindi curativa, migliora l'efficacia della terapia medica e la sopravvivenza dei pazienti. La rimozione delle metastasi, se da una parte può migliorare la prognosi, dall'altra aumenta la morbidità post-operatoria. Le maggiori complicazioni che si possono verificare nel post-operatorio sono: ipoglicemia persistente (indice di rimozione incompleta o malattia metastatica), iperglicemia transitoria e diabete (10% dei casi), dovuto alla soppressa attività delle cellule B. Di solito, in poche settimane, le cellule B riprendono la loro attività ripristinando uno stato di euglicemia. La pancreatite è un'altra complicazione del post-operatorio; sono riportate inoltre aritmie ventricolari, emorragie, sepsi, leucopenia, arresto cardiaco e sincopi.

Terapia medica della crisi ipoglicemica

- 1 ml/kg di una soluzione al 25% di destrosio ev, da somministrare nell'arco di 10 minuti.
- In alternativa, si possono offrire piccoli pasti (in questo caso sono indicati zuccheri semplici come miele, sciroppo di fruttosio, ecc.) a intervalli di tempo ravvicinati.
- Una volta stabilizzato il paziente, si può mantenere una fluidoterapia endovenosa con destrosio al 5%.
- Steroidi: antagonizzano l'effetto dell'insulina e stabilizzano la concentrazione ematica di glucosio; si può usare il dexametasone (0,5 mg/kg ev per 6 ore da ripetere ogni 12-24 ore), oppure il prednisone e il prednisolone.

- Glucagone: antagonista insulinico capace di aumentare la glicogenolisi e gluconeogenesi epatica; si utilizza nelle ipoglicemie refrattarie alla dose di 5-13 ng/kg/min in infusione continua.

Terapia medica cronica

È indicata nei pazienti non candidati alla chirurgia o in quelli che, nonostante la chirurgia, continuano a manifestare episodi di ipoglicemia. È importantissimo discriminare tra insulinoma e IGF-II-oma in quanto alcuni farmaci utilizzati nel primo non sono indicati nel secondo.

- Dieta con pasti piccoli e frequenti (ogni 4-8 ore) a base di proteine, grassi e carboidrati complessi (evitare gli zuccheri semplici) + prednisone (0,25 mg/kg *per os bid*); il prednisone aumenta la gluconeogenesi, riduce la captazione di glucosio da parte dei tessuti e stimola la secrezione di glucagone.
- Diazossido: è un diuretico tiazidico che inibisce la chiusura dei canali del K^+ ATP-dipendenti nelle cellule B; questo impedisce alle cellule B di depolarizzarsi inibendo l'apertura dei canali del Ca^{++} voltaggio-dipendenti; il ridotto ingresso di Ca^{++} esita in una ridotta esocitosi di vescicole secretorie contenenti insulina. Inoltre, promuove la glicogenolisi e gluconeogenesi epatica, inibisce la captazione cellulare del glucosio e stimola la secrezione di epinefrina. La dose iniziale è di 10 mg/kg *per os*, divisa in due somministrazioni; può poi essere aumentata fino a 60 mg/kg/giorno; il diazossido non inibisce la sintesi di insulina e non ha effetti antineoplastici. Nel 70% dei casi si riesce a ottenere un buon controllo della glicemia. Se l'attività soppressiva nei confronti di GH e glucagone è maggiore rispetto a quella nei confronti dell'insulina, si può manifestare un peggioramento della sintomatologia ipoglicemica.
- Octreotide: è un analogo sintetico della somatostatina a lunga durata d'azione; si lega ai recettori per la somatostatina e inibisce la secrezione e sintesi di insulina, glucagone e GH. La dose è di 2-4 microg/kg *sc bid o tid*. Circa il 50% dei cani trattati ottiene un migliora-

mento della glicemia. L'effetto insulino-soppressivo dura 3-4 ore.

- Streptozotocina: è una nitrosourea derivata dal batterio *Streptomyces achromogenes* con effetto citotossico diretto nei confronti delle cellule beta del pancreas e di sedi metastatiche; è nefrotossica e deve essere somministrata nell'ambito di un protocollo di diuresi (18 ml/kg/h di una soluzione NaCl 0,9% per 3 ore prima e 2 ore dopo la somministrazione). La dose è di 500 mg/m² ev in due ore di somministrazione, ogni

3 settimane (Northrup et al. 2012).

- In caso di IGF-II-oma il diazossido è inefficace essendo l'insulina già di per sé bassa mentre l'octreotide può peggiorare i sintomi clinici inibendo la sintesi di GH e aumentando la quota di IGF-II libero.

Prognosi

Per i soggetti che hanno beneficiato della chirurgia, uno studio riporta un tempo di sopravvivenza mediano di circa 381 giorni rispetto a 74 giorni ottenuti in pazienti trattati con la sola terapia medica (Tobin et al., 1999). La prognosi dipende dallo stadio clinico della malattia; cani senza metastasi al momento della diagnosi rimangono euglicemici per circa 14 mesi rispetto a soggetti già metastatici che hanno un periodo euglicemico di soli 2 mesi (Goutal et al., 2012). Il tempo di sopravvivenza mediano è di circa 18 mesi nei pazienti non metastatici, da 7 a 9 mesi per quelli metastatici. Studi recenti (Polton et al., 2007) riportano per i pazienti trattati con pancreatemia parziale una durata di remissione di 496 giorni e un tempo di sopravvivenza mediana di 785 giorni; nei soggetti sottoposti a sola terapia medica è riportato un tempo di sopravvivenza mediano di 196 giorni mentre in quelli sottoposti a terapia chirurgica e medica la sopravvivenza mediana è di 1.316 giorni. La diagnosi precoce, la corretta selezione dei pazienti chirurgici, i progressi delle strumentazioni, delle tecniche chirurgiche e delle unità di terapia intensiva sono risultati fattori essenziali nel giustificare il miglioramento di questi dati rispetto al passato.

Tumori delle cellule

Gastrinoma: è noto anche col nome di **sindrome di Zollinger-Ellison** dal nome dei due medici che per primi descrissero una condizione clinica caratterizzata da ipersecrezione gastrica, ulcere peptiche e presenza di un tumore insulare pancreatico. La scoperta che la causa di questa sindrome era dovuta all'eccessiva produzione di gastrina ha portato all'attuale nomenclatura di "gastrinoma". L'ipersecrezione di gastrina e l'iperacidità gastrica sono i re-

sponsabili dei sintomi clinici (infiammazione gastro-intestinale, ulcere, mal-digestione e ipertrofia della mucosa gastrica). Questo tumore in Veterinaria è poco comune ma è riportato sia nel cane che nel gatto. I segni e sintomi più frequenti sono vomito, perdita di peso, letargia, depressione, anoressia e diarrea intermittente. In caso di ulcera e perforazione intestinale si può avere dolore addominale, febbre, tachicardia, shock. La diarrea e la steatorrea sono dovute al grande quantitativo di fluido acido che entra in duodeno e digiuno e alle alte concentrazioni in circolo di gastrina che riducono l'assorbimento intestinale di acqua e ioni (Ward 2010). L'ecografia addominale e l'endoscopia digestiva possono essere di supporto nell'identificazione delle ulcere, ma il tumore primario difficilmente viene visualizzato con queste metodiche a causa delle sue piccole dimensioni. In questo, la TC o la RMN sono di maggior aiuto.

Diagnosi: i test clinici per supportare la diagnosi di gastrinoma sono:

- la misurazione dei livelli basali di acido gastrico e di gastrina sierica (anche se altre patologie come insufficienza renale, ostruzione gastrica, gastrite cronica, epatopatie, e alcuni farmaci anti-acidi possono provocare innalzamenti di gastrina);
- il test di stimolazione con secretina e calcio. Ipergastrinemia, istopatologia diagnostica per neoplasia endocrina insulare e immunoistochimica positiva alla gastrina (Ward 2010) confermano la diagnosi definitiva di gastrinoma. Al momento della diagnosi, l'85% dei pazienti sono già metastatici e, spesso, la prima sede è il fegato.

Terapia: la chirurgia è piuttosto difficoltosa a causa delle spesso ridotte dimensioni del tumore; l'ecografia pancreatica intra-operatoria può essere molto utile identificarlo. La somministrazione di octreotide (2 microg/kg *bid* fino a 10-20 microg/kg *tid*) sia pre che post-operatoria permette di ridurre la secrezione pancreatica di gastrina e quindi di acido gastrico. Terapia anti-acida: cimetidina, ranitidina, famotidina sono potenti inibitori della secrezione di H⁺; omeprazolo e pantoprazolo sono inibitori della H⁺/K⁺ ATPasi (pompa protonica). È efficace associare H₂-bloccanti, inibitori di pompa e sucralfato.

Prognosi: a causa dell'alto tasso metastatico, la prognosi a lungo termine è sfavorevole e il tempo di sopravvivenza può variare da poche settimane fino a 18 mesi.

■ Fabio Valentini**

*Leggere "La Settimana Veterinaria" n. 876 pagg. 23-24.

**MS (Oncology).

La bibliografia dell'articolo è a disposizione presso la redazione.