

Il peso della diagnosi

Giunge per prima valutazione paziente di 69 anni, con neo-diagnosi di diabete di tipo 2.

In anamnesi: ipertensione arteriosa, cardiopatia ischemica sottoposta un anno prima a bypass aorto-coronarico. Riferisce storia di pancreatiti acute ricorrenti.

Ex fumatore di 20 sig/die per 30 anni. Alcol 2 UA al giorno.

Nega familiarità per diabete mellito tipo 2. Riferisce familiarità per malattie cardiovascolari (madre deceduta in seguito a ictus arteria cerebrale media).

Terapia domiciliare: pantoprazolo 20 mg BID, Cardioaspirina 100 mg, atorvastatina 20 mg, atenololo 50 mg.

Reca in visione:

- Esami ematici: glicemia 166 mg/dL, emoglobina glicata 7.4%, Creatinina 0.98 mg/dL, eGFR 78 mL/min/1.73m², colesterolo LDL 69 mg/dL
- Diario glicemico, che mostrava scompenso glicemico in corso, con iperglicemie al mattino a digiuno (fino a 200 mg/dl) e iperglicemia due ore dopo i pasti (fra 250 e 300 mg/dl)

Peso: 68 kg altezza: 172 cm BMI: 22.97 CV: 94 cm PA: 125/80 mmHg

Al termine della visita, si consiglia al paziente di intraprendere terapia con un inibitore di SGLT2 associato a metformina (ertugliflozin/metformina 7.5/1000 mg 1 cp BID), con indicazioni a ripetere esami di controllo e successiva visita diabetologica a 3 mesi. Data la nuova diagnosi di diabete, si consiglia inoltre di eseguire un primo screening delle complicanze, eseguendo visita oculistica con esame del fondo oculare, ecocolordoppler dei tronchi sovraortici e di proseguire il follow-up cardiologico.

Dopo 3 mesi, il paziente torna a controllo con i seguenti esami ematici: glicemia 115 mg/dL, emoglobina glicata 6.1%, Creatinina 0.92 mg/dL, eGFR 84 mL/min/1.73m² LDL 39 mg/dL; all'esame urine presenza di glicosuria e rapporto albumina/creatinina pari a 4.73 mg/g. Riferisce, inoltre, calo ponderale di circa 10 kg negli ultimi 4 mesi.

Data l'efficacia della terapia intrapresa e l'ottimo controllo glicometabolico, si pone indicazione a proseguire la terapia in corso.

Dopo alcune settimane, il paziente ci contatta per insorgenza di epigastralgia e dispepsia, per cui il medico di medicina generale ha già indicato l'esecuzione di esofagogastroduodenoscopia (diagnostica per gastrite antrale attiva Helicobacter Pylori +) e colonscopia (diagnostica per diverticolosi del sigma). Si prescrive quindi terapia eradicante specifica.

Al termine del trattamento, riferisce persistenza della sintomatologia nonostante il successo della terapia eradicante (antigene fecale per H. Pylori negativo).

Sulla base delle condizioni cliniche generali (calo ponderale e dispepsia con concomitante scompenso metabolico), quale fra le seguenti patologie concomitanti potrebbe spiegare meglio il caso clinico e la prescrizione di quale esame potrebbe aiutare in prima battuta nella diagnosi differenziale?

- 1) *Neoplasia del pancreas – ecografia endoscopica o RMN addome*
- 2) *Pancreatite cronica – dosaggio di amilasi e lipasi*
- 3) *Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA) – dosaggio del C-peptide*
- 4) *Celiachia – dosaggio IgA e IgG anti-endomisio e anti-transglutaminasi*

La risposta esatta è la n1

Neoplasia del pancreas – ecografia endoscopica o RMN addome

Perché:

Sebbene tutte le condizioni cliniche riportate possano spiegare i sintomi gastrointestinali riferiti dal paziente, il calo ponderale eccessivo (considerando lo scompenso metabolico probabilmente recente, data la discordanza tra emoglobina glicosilata e diario glicemico e che, la terapia con SGLT2i determina un calo ponderale minore rispetto a quanto riportato dal paziente) e il progressivo peggioramento della sintomatologia gastrointestinale fanno ipotizzare una patologia neoplastica. Il paziente è stato sottoposto infatti a ecografia endoscopica dell'addome che ha rilevato a livello del corpo-coda del pancreas la presenza di un'area ipoecogena di 25x17 mm a limiti definiti ed ecostruttura disomogenea, compresa nella compagine del tessuto pancreatico (che alla biopsia è stata caratterizzata come adenocarcinoma del pancreas).

L'iperglicemia è uno dei segni clinici di esordio di neoplasie pancreatiche (diabete di neoinsorgenza si può riscontrare nel 15% dei pazienti alla diagnosi). (1)

Ad oggi, non esistono raccomandazioni standardizzate sullo screening del carcinoma pancreatico nel diabete di neoinsorgenza; alcuni fattori possono aiutare nel definire la popolazione da sottoporre a screening, come: pazienti di età maggiore di 65 anni, forti fumatori, non obesi alla diagnosi, storia di pancreatite cronica o calcoli biliari, peggioramento dell'iperglicemia. Il calo ponderale continuo e involontario nel diabete di neoinsorgenza, è stato associato in diversi studi alla diagnosi di carcinoma del pancreas (2); in particolare, uno studio di Olson et al. ha mostrato come spesso diabete di nuovo riscontro e calo ponderale severo esordiscano insieme prima della diagnosi di cancro al pancreas. (1)

La risposta 2 è errata poiché, tipicamente, l'insufficienza esocrina nella pancreatite cronica precede quella endocrina (3), risultando quindi in un diverso sviluppo dei sintomi; è inoltre errata poiché l'esame migliore per determinare un'eventuale insufficienza pancreatica esocrina concomitante sarebbe il dosaggio dell'elastasi fecale (e non di amilasi e lipasi).

La risposta 3 è errata perché il dosaggio del C-peptide può essere d'aiuto nella diagnosi di LADA, ma non è indicativo di autoimmunità, la cui determinazione dipende dal dosaggio degli auto-anticorpi (in particolare anti-GAD).

La risposta 4 è la più improbabile, tenendo conto dell'età del paziente (che non ha mai avuto problematiche riferibili a celiachia).

È dunque verosimile che non si tratti di diabete di tipo 2, ma di diabete di tipo "pancreatico". (4,5)

In conclusione, il quadro clinico del paziente potrebbe essere spiegato da tutte le condizioni; tuttavia, le tempistiche e il grado del calo ponderale del paziente, fanno in prima battuta propendere per la patologia neoplastica.

È quindi ragionevole, in caso di calo ponderale e/o altri sintomi gastrointestinali in pazienti con diabete di nuova diagnosi o con scompenso metabolico in diabete mellito tipo 2, eseguire un esame di imaging dell'addome (suggeriti dalle linee guida come più sensibili ecoendoscopia o RMN ma anche una TAC o una semplice ecografia possono in molti casi essere sufficienti) per escludere patologie neoplastiche pancreatiche.

Bibliografia di riferimento

- 1) Olson SH, Xu Y, Herzog K, Saldia A, DeFilippis EM, Li P, et al. Weight Loss, Diabetes, Fatigue, and Depression Preceding Pancreatic Cancer. *Pancreas*. agosto 2016;45(7):986–91.
- 2) Roy A, Sahoo J, Kamalanathan S, Naik D, Mohan P, Kalayarsan R. Diabetes and pancreatic cancer: Exploring the two-way traffic. *World J Gastroenterol*. 14 agosto 2021;27(30):4939–62.
- 3) Andersen DK, Korc M, Petersen GM, Eibl G, Li D, Rickels MR, et al. Diabetes, Pancreatogenic Diabetes, and Pancreatic Cancer. *Diabetes*. 13 aprile 2017;66(5):1103–10.
- 4) ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care*. 12 dicembre 2022;46(Supplement_1):S19–40.
- 5) Hardt PD, Brendel MD, Kloer HU, Bretzel RG. Is Pancreatic Diabetes (Type 3c Diabetes) Underdiagnosed and Misdiagnosed? *Diabetes Care*. 1 febbraio 2008;31(Supplement_2):S165–9.

Autori

Michela Brunetti, Università Cattolica del Sacro Cuore – Roma

brunettimichela2@gmail.com

Teresa Mezza, Università Cattolica del Sacro Cuore – Roma

teresa.mezza@gmail.com