

Ινσουλίνωμα (Insulinoma)

Το ινσουλίνωμα αποτελεί το συχνότερο λειτουργικό pNET (60% των λειτουργικών). Η συχνότητά του είναι 1/1.000.000 ανά έτος, αφορά δε περισσότερο γυναίκες (σχέση γυναικών-ανδρών 2:1) και εμφανίζεται κυρίως στην 5η με 6η δεκαετία της ζωής. Πρόκειται συνήθως για μονήρη όζο, διαμέτρου <2 cm, ο οποίος εμφανίζεται με την ίδια συχνότητα σε όλα τα ανατομικά τμήματα του παγκρέατος. Μόνο το 8% των ινσουλινωμάτων είναι μεγαλύτερο από 5 cm. Σχεδόν όλα τα ινσουλινώματα (98,2%) εντοπίζονται μέσα, ή είναι σε επαφή με το πάγκρεας. Σπάνια 1-3% έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ινσουλινωμάτων που παρουσιάζονται ως καρκινοειδής όγκος στο δωδεκαδάκτυλο, στον ειλεό και τους πνεύμονες. Τα ινσουλινώματα γενικά έχουν κάψα, είναι δε σκληρότερα του παγκρέατος και αγγειοβριθή.

Το 90% των περιπτώσεων πρόκειται για καλοήθεις βλάβες, ενώ μόνο το 5-16% των ινσουλινωμάτων είναι κακοήθη. Οι κακοήθεις όγκοι είναι γενικά μεγαλύτεροι στο μέγεθος (περίπου 6 cm σε μια σειρά), ενώ 5% αυτών εμφανίζουν μεταστάσεις κατά τη διάγνωση της νόσου. Οι μεταστάσεις είναι συνήθως στο ήπαρ (47%), στους περιφερικούς λεμφαδένες (30%) ή και στα δύο.

Σε μικρό ποσοστό (<10%) τα ινσουλινώματα εμφανίζονται ως μια από τις εκδηλώσεις του συνδρόμου πολλαπλής ενδοκρινικής νεοπλασίας MEN I. Σε αυτές τις περιπτώσεις είναι συχνά πολυεστιακά και έτσι εάν ανευρεθούν πολλαπλά ινσουλινώματα σε έναν ασθενή τότε πρέπει να διερευνηθεί η πιθανότητα MEN I.

Κλινική εικόνα

Η υπερέκκριση ινσουλίνης ανεξάρτητα από τα επίπεδα της γλυκόζης του αίματος είναι υπεύθυνη για την κλινική εικόνα του ινσουλινώματος, η οποία χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση επεισοδίων υπογλυκαιμίας νηστείας. Ο πρώτος που περιέγραψε κλινικά το σύνδρομο ήταν ο Whipple, το δε όνομά του δόθηκε στη χαρακτηριστική τριάδα του ινσουλινώματος, η οποία περιλαμβάνει:

1. επεισόδια υπογλυκαιμίας νηστείας
2. επίπεδα γλυκόζης κάτω από 50 mg/dl, και
3. υποχώρηση των συμπτωμάτων με τη χορήγηση γλυκόζης.

Η τριάδα δεν είναι εξ ολοκλήρου διαγνωστική και ειδική της νόσου, επειδή μπορεί να αναπαραχθεί από εθελουσία χορήγηση υπογλυκαιμικών παραγόντων, από την παραγωγή ινσουλίνης από όγκους μαλακών μορίων (soft tissue tumors) ή περιστασιακά από αντιδραστική υπογλυκαιμία. Πιο αναλυτικά, η υπογλυκαιμία προκαλεί ως γνωστόν δύο κατηγορίες συμπτωμάτων:

1. τα συμπτώματα που οφείλονται στη διέγερση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, που είναι τρόμος, ευερεθιστότητα, ωχρότητα, κούραση, αδυναμία, εφιδρώσεις, ταχυκαρδία, πείνα, και
2. αυτά που οφείλονται στην έλλειψη γλυκόζης από το κεντρικό νευρικό σύστημα, που είναι απάθεια ή αγωνία, ανησυχία, σύγχυση, αλλαγή προσωπικότητας,

ενθουσιασμός, αποπροσανατολισμός, θόλωση οράσεως, παραλήρημα, καταπληξία, σπασμοί και κώμα.

Έτσι, σε περιόδους νηστείας ο ασθενής που πάσχει από ινσουλίνωμα μπορεί να παρουσιάζει και τις δύο ομάδες συμπτωμάτων σε συνδυασμό, αλλά η πρώτη ομάδα είναι συχνότερη. Πολύ συχνά τα παραπάνω συμπτώματα δεν είναι ιδιαίτερα έντονα, οι δε ασθενείς αναζητούν ιατρική βοήθεια κυρίως λόγω διαταραχών του ψυχισμού και της ιδιοσυγκρασίας, κάτι που συχνά τους οδηγεί σε ψυχιατρική διερεύνηση. Όταν οι ασθενείς δεν είναι σε νηστεία, τα περισσότερα συμπτώματα (82- 92% των ασθενών) οφείλονται στην έλλειψη γλυκόζης από το ΚΝΣ. Οι ασθενείς μαθαίνουν να αποφεύγουν τα συμπτώματα με το να τρώνε συχνά και έτσι η παχυσαρκία είναι κοινό φαινόμενο στους ασθενείς αυτούς (40%). Η μέση διάρκεια των συμπτωμάτων πριν από τη διάγνωση είναι μακρά (3 έτη στο 25% των ασθενών και περισσότερο από 5 έτη στο 20%).

Διάγνωση

Η διάγνωση του συνδρόμου γίνεται με την ανεύρεση υψηλών τιμών ινσουλίνης (>5 μU/ml) σε συνδυασμό με χαμηλές τιμές γλυκόζης. Εκτός από την ινσουλίνη μπορεί να μετρηθεί και το C πεπτιδίο, ή η προΐνσουλίνη του ορού, τα επίπεδα των οποίων μπορεί να είναι φυσιολογικά ή ελαφρά αυξημένα σε ύπαρξη ινσουλινώματος. Η διαφορική διάγνωση της υπογλυκαιμίας θα πρέπει να γίνει από πολλές άλλες αιτίες.

Στις περιπτώσεις που οι παραπάνω μετρήσεις δεν είναι ιδιαίτερα αποκαλυπτικές αλλά υπάρχει έντονη η υποψία του συνδρόμου, η εξέταση εκλογής είναι η δοκιμασία νηστείας 72 ωρών. Κατ' αυτήν ο ασθενής εισάγεται στο νοσοκομείο όπου παραμένει νήστις, ενώ γίνονται μετρήσεις της ινσουλίνης, του πεπτιδίου C (C-peptide) και της γλυκόζης του ορού κάθε 4-6 ώρες και υπολογίζεται ο λόγος της ινσουλίνης (σε μU/ml) προς αυτόν της γλυκόζης του ορού (σε mg/dl). Τιμές μεγαλύτερες από 0,3 είναι χαρακτηριστικές του συνδρόμου του ινσουλινώματος. Με τη δοκιμασία αυτή σχεδόν όλοι οι ασθενείς αναπτύσσουν συμπτώματα μέσα στις 72 ώρες νηστείας, αν και μια πρόσφατη μελέτη προτείνει ότι και μια 48ωρη νηστεία είναι ικανοποιητικό τεστ.

Διάφορες νόσοι εκτός από το ινσουλίνωμα μπορούν να προκαλέσουν υπογλυκαιμία νηστείας.

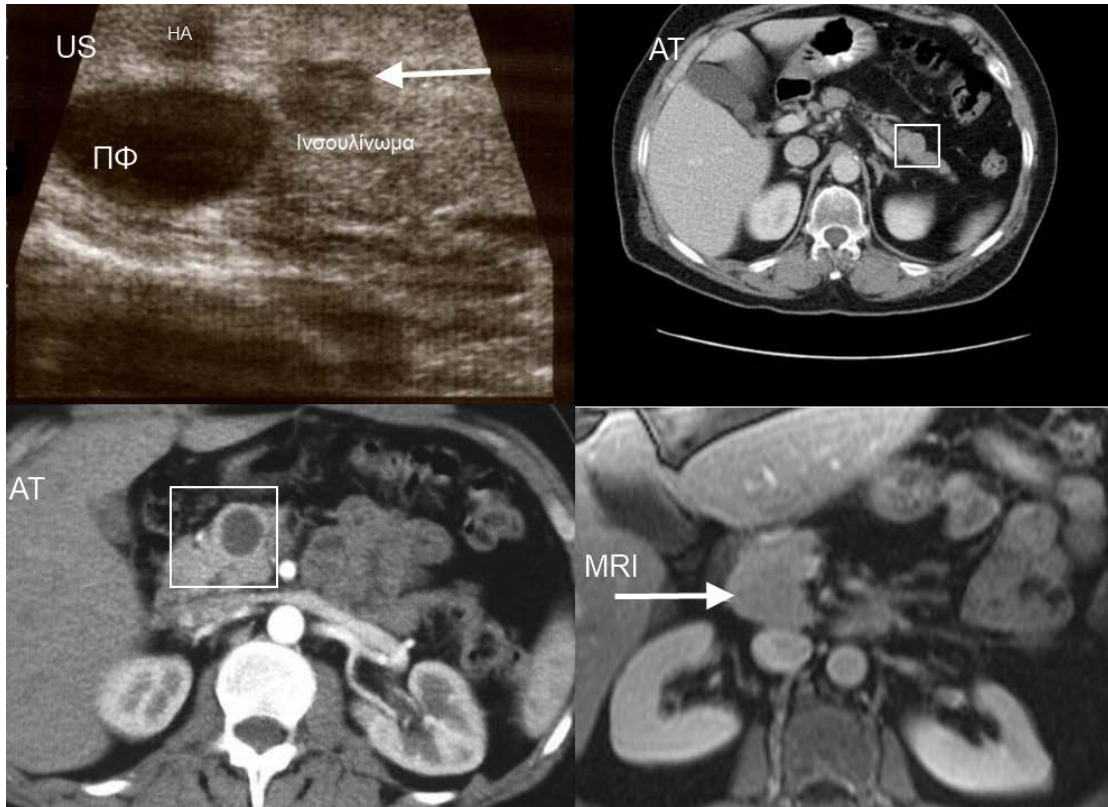
Μια ιδιαίτερη κατηγορία υπογλυκαιμίας είναι η αυτοχορήγηση ινσουλίνης ή αντιδιαβητικών δισκίων όπως οι σουλφονουλιδίες. Τα άτομα που ανήκουν σε αυτήν την κατηγορία είναι συνήθως εργαζόμενοι στο χώρο της υγείας, που έχουν πρόσβαση στην ινσουλίνη ή άλλους υπογλυκαιμικούς παράγοντες. Για να ανιχνευθούν οι ασθενείς αυτοί, πρέπει να γίνουν σύγχρονες μετρήσεις της προΐνσουλίνης πλάσματος, του C-πεπτιδίου, των αντισωμάτων στην ινσουλίνη, και των επιπέδων σουλφονουλιδίας του πλάσματος και των ούρων. Η προΐνσουλίνη του πλάσματος είναι υψηλή στο 80-90% των ασθενών με ινσουλίνωμα, σε επίπεδο υψηλότερο του 22% του συνολικού επιπέδου της ινσουλίνης του πλάσματος. Στους ασθενείς όμως με αυτοχορήγηση ινσουλίνης ή άλλων υπογλυκαιμικών παραγόντων το επίπεδο προΐνσουλίνης είναι είτε κανονικό είτε μειωμένο. Το ίδιο γίνεται και με το C-πεπτιδίο του οποίου η μέτρηση έχει αποδειχθεί χρήσιμη στη διαφορική διάγνωση μεταξύ οργανικής υπερέκκρισης της ινσουλίνης, όπως στους ασθενείς με το ινσουλίνωμα, σε σχέση με τους ασθενείς που λαμβάνουν μόνοι τους την ινσουλίνη (υψηλό

C-πεπτιδίο στο ινσουλίνωμα και χαμηλό ή φυσιολογικό στις άλλες περιπτώσεις), επειδή οι εμπορικές συσκευασίες ινσουλίνης δεν περιέχουν C-πεπτιδίο. Το επίπεδο του C-πεπτιδίου δεν διαφοροποιεί τους ασθενείς που λαμβάνουν λαθραία από το στόμα υπογλυκαιμικούς παράγοντες από αυτούς με ινσουλίνωμα, δεδομένου ότι και οι δύο καταστάσεις έχουν χαμηλή γλυκόζη αίματος και υψηλό επίπεδο ινσουλίνης και C-πεπτιδίου. Η διαφορική διάγνωση τίθεται από την ανίχνευση των υπογλυκαιμικών φαρμάκων στο αίμα.

Αφού λοιπόν τεθεί η διάγνωση του συνδρόμου, σειρά έχει η ανατομική εντόπιση της νεοπλασίας και η διερεύνηση της ύπαρξης ή όχι μεταστάσεων. Τα ινσουλινώματα είναι μικρά, μονήρη (μόνο το 10% είναι πολλαπλά και εκείνα συνδέονται ως επί το πλείστον με το σύνδρομο MEN I), συνήθως καλοήθη (μόνο το 5-10% είναι κακοήθη), και επίσης συχνά ανευρίσκονται δύσκολα. Η επιτυχία στον εντοπισμό παραλληλίζεται συχνά με το βαθμό δυσκολίας της μελέτης τους. Οι ΑΤ και MRI αναδεικνύουν το 50-60% των όγκων. Τα ινσουλινώματα σπάνια έχουν υποδοχείς σωματοστατίνης, γι' αυτό το SRS δεν είναι ιδιαίτερα επιτυχές. Οι επεμβατικές τεχνικές μας οδηγούν στον εντοπισμό >90% των όγκων.

Ιδιαίτερη αναφορά πρέπει να γίνει στο SASI test με τη χορήγηση ασβεστίου ενδαρτηριακά, που προκαλεί απελευθέρωση ινσουλίνης και σύμφωνα με μελέτες είναι πιθανότατα η πιο ακριβής μέθοδος εντοπισμού των ινσουλινωμάτων (94%), ενώ αν συνδυασθούν οι διαγνωστικές μέθοδοι, τότε σχεδόν όλα τα ινσουλινώματα μπορεί να ανιχνευθούν προεγχειρητικά. Στη μελέτη του NIH, USA, ευρέθηκε ακόμη ότι ένας χειρουργός μπορεί με τη χρήση του διεγχειρητικού υπερηχογραφήματος (IOUS) να ανιχνεύσει μόνο το 86% των όγκων. Θα πρέπει όμως να τονισθεί ότι αυτά τα ποσοστά δεν είναι εύκολα αναπαραγώγιμα, μιας και προέρχονται από κέντρα αναφοράς. Γενικά, η αποκάλυψη της βλάβης δεν είναι εφικτή σε ένα ποσοστό που ξεπερνάει το 20% (κατά ορισμένους ερευνητές στο 50%).

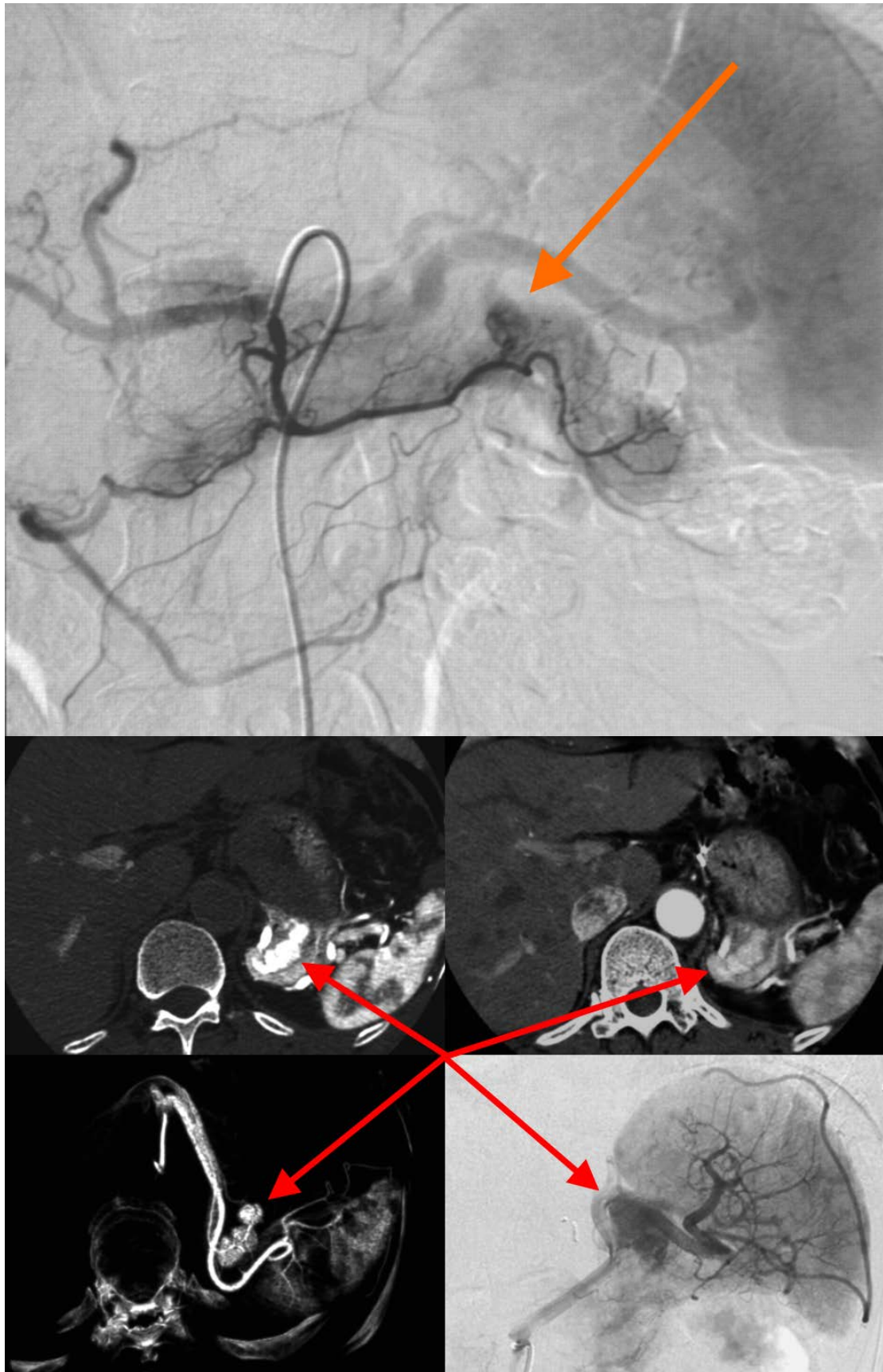
Στην καθημερινή κλινική πράξη, προχωρούμε στις επεμβατικές εξετάσεις όταν οι κλασικές μέθοδοι δεν έχουν αναδείξει τον όγκο και σε ασθενείς που υπεβλήθησαν σε ερευνητική λαπαροτομία και με τη χρήση IOUS δεν ανευρέθει ο όγκος.



Εικόνα 1: Εντοπισμός διαφόρων ινσουλινωμάτων στο περιφερικό πάγκρεας και στην κεφαλή του παγκρέατος με US, AT και MRI.



Εικόνα 2: EUS-FNA ενός μικρού παγκρεατικού όγκου που απεδείχθει να είναι ινσουλίωμα.



Εικόνα 3: (A) Κλασική αγγειογραφική απεικόνιση ενός ινσουλινώματος στο σώμα του παγκρέατος. (B) Αγγειογραφία σε συνδυασμό με MDCT με ανάδειξη ογκιδίων

(ινσουλινωμάτων) στην ουρά του παγκρέατος και συγκριτικά η κλασική ψηφιακή αγγειογραφία (τελευταία εικόνα).

Θεραπεία

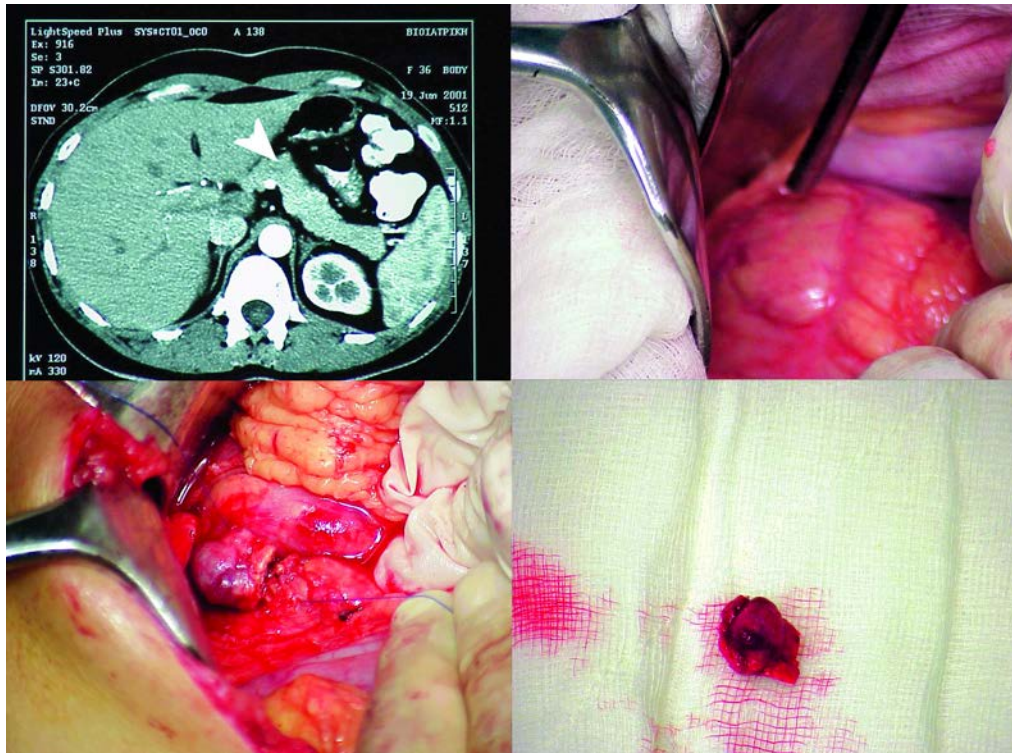
Μόλις διαγνωσθεί το ινσουλίνωμα, μεγίστη προσοχή πρέπει να δοθεί στην πρόληψη βαριάς μορφής υπογλυκαιμίας με πιθανή απώλεια εγκεφαλικών κυττάρων. Η διατροφή των πασχόντων πρέπει να τροποποιηθεί για να περιλάβει συχνά γεύματα, ξυπνώντας ακόμη και τη νύχτα για λήψη τροφής. Το τυπικό φάρμακο αντιμετώπισης είναι η διαζοξίδη (diazoxide), το οποίο είναι χρήσιμο περίπου σε δύο από τους τρεις ασθενείς στην πρόληψη της υπογλυκαιμίας, αλλά πρέπει να διακοπεί μια τουλάχιστον εβδομάδα πριν από τη χειρουργική επέμβαση επειδή μπορεί να προκαλέσει διεγχειρητική υπόταση.

Η οκτρεοτίδη είναι χρήσιμη στα παιδιά με νησιδιοβλάστωση (nesidioblastosis), αλλά ο ρόλος της στους ενήλικες με ινσουλινώματα δεν είναι ακόμη ξεκάθαρος, παρόλο που υπάρχουν αρκετές βιβλιογραφικές αναφορές. Φαίνεται ότι η οκτρεοτίδη ελέγχει τα συμπτώματα και την υπογλυκαιμία στο 40-60% των ασθενών. Τα ανάλογα της σωματοστατίνης θεωρούνται ότι δρουν μέσω της κατάληψης των υποδοχέων της σωματοστατίνης των pNETs. Πέντε υποκατηγορίες υποδοχέων σωματοστατίνης υπάρχουν και τα ανάλογα λαντρεοτίδη και οκτρεοτίδη έχουν μεγάλη συγγένεια με τους υποτύπους 2 και 5, που ανευρίσκονται στα pNETs. Σήμερα μπορεί να χορηγηθούν οι μορφές αυτών που είναι βραδείας αποδέσμευσης (LAR) κάθε 3-4 εβδομάδες.

Η ανταπόκριση των ινσουλινωμάτων στην οκτρεοτίδη και τα ανάλογά της είναι μικρότερη των άλλων pNETs, πιθανόν λόγω του διαφορετικού status των υποδοχέων. Παρόλα αυτά σήμερα η οκτρεοτίδη [long-acting release (LAR) χορηγείται σε δόση 30 mg ενδομυϊκά μία φορά το μήνα. Οι κύριες παρενέργειες της οκτρεοτίδης περιλαμβάνουν γαστρεντερικά συμπτώματα όπως μετεωρισμό και κοιλιακό άλγος. Οι μακροπρόθεσμες παρενέργειες περιλαμβάνουν τη δυσσαπορόφηση, χολολιθίαση, και ίσως επιδείνωση της ανοχής στη γλυκόζη. Εκτός από τη βελτίωση των συμπτωμάτων, η οκτρεοτίδη μειώνει τα επίπεδα της ινσουλίνης του πλάσματος στο 65% των ασθενών. Παρόλα αυτά, επειδή τα ανάλογα της σωματοστατίνης (SSA) μειώνουν επίσης το γλυκαγόνο και την έκκριση των αυξητικών ορμονών, περιστασιακά η χορήγησή τους μπορεί να επιδεινώσει την υπογλυκαιμία.

Χειρουργική θεραπεία

Η κύρια θεραπεία του ινσουλινώματος είναι χειρουργική. Τις περισσότερες φορές η βλάβη είναι σχετικά μικρή (1,5 cm), και σε ασφαλή απόσταση από τον παγκρεατικό πόρο. Σε αυτές τις περιπτώσεις η αφαίρεσή του πραγματοποιείται με απλή εκπυρήνιση όπως φαίνεται στην Εικόνα 4. Πρέπει να γίνεται επιμελής αιμόσταση και να δίδεται μεγάλη προσοχή στην αποφυγή του παγκρεατικού πόρου. Φυσικά η παροχέτευση είναι απαραίτητη.



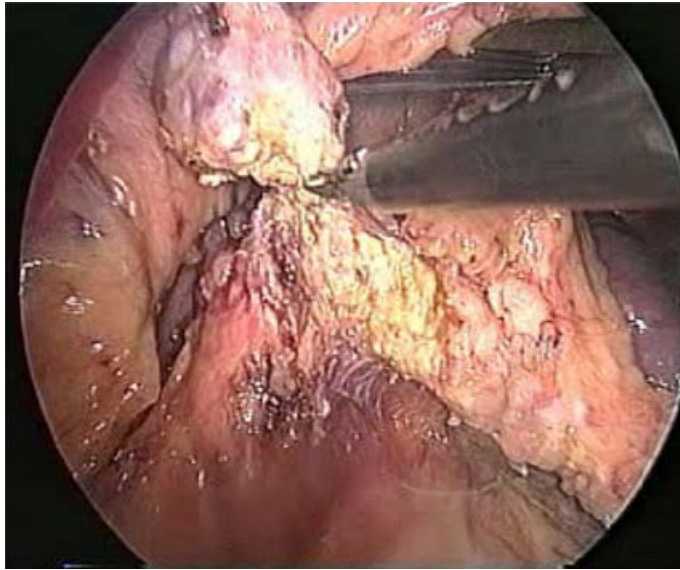
Εικόνα 4: Ανοικτή εκπυρήνιση ινσουλινώματος στο σώμα του παγκρέατος σε ασθενή που είχε προηγηθεί ανάδειξη της βλάβης με ΑΤ (Α). Διακρίνεται στην (Β) η ανάδειξη ενός μικρού κρίζο-κοκκινωπού όγκου μετά την εκτομή του και διατομή του

Τα προβλήματα αρχίζουν εάν δεν έχει καταστεί εφικτός ο προεγχειρητικός εντοπισμός του όγκου, οπότε αυτός γίνεται κατά την επέμβαση, με την ψηλάφηση του οργάνου και τη χρησιμοποίηση του διεγχειρητικού υπερηχογραφήματος.

Έτσι μετά από μια τομή κατάλληλη για χειρουργική του παγκρέατος, ολόκληρη η κοιλία πρέπει να διερευνηθεί, με ιδιαίτερη προσοχή στις πιθανές μεταστάσεις του ήπατος, όπως έχει ήδη περιγραφεί στην παράγραφο της ερευνητικής λαπαροτομίας. Η βοήθεια του ΙΟΥΣ είναι καθοριστική. Έτσι λοιπόν σύμφωνα με τα ανωτέρω είναι πολύ δύσκολο η διάγνωση του ινσουλινώματος να μην ακολουθείται και από τον εντοπισμό του είτε προεγχειρητικά είτε διεγχειρητικά. Παρόλο που η νησιδιοβλάστωση των ενηλίκων είναι υπαρκτή νόσος (adult nesidioblastosis), πολύ σπάνια πλέον είναι απαραίτητη η τυφλή μερική παγκρεατεκτομή, και αν καμιά φορά εκτελείται, την επιβάλλουν οι μελέτες εντοπισμού με το SASI test, ιδιαίτερα σε ασθενείς με ινσουλίνωμα και MEN I.

Στις περιπτώσεις που ο όγκος είναι αρκετά μεγάλος και η εκπυρήνιση δεν είναι εφικτή, πραγματοποιείται τμηματική παγκρεατεκτομή (Whipple ή περιφερική παγκρεατεκτομή ανάλογα με την εντόπιση του όγκου). Η επιτυχής χειρουργική θεραπεία ενός καλοήθους ινσουλινώματος συνδέεται με φυσιολογική διάρκεια ζωής.

Σήμερα η εκπυρήνιση και η περιφερική παγκρεατεκτομή είναι επεμβάσεις που μπορεί να γίνουν και λαπαροσκοπικά με καλά ποσοστά επιτυχίας (εικόνες 5 και 6))



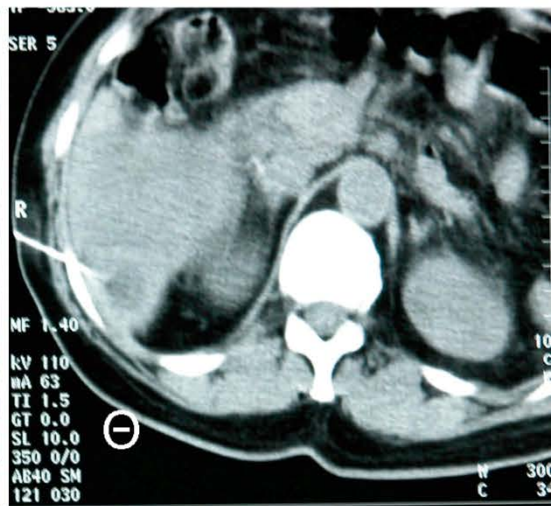
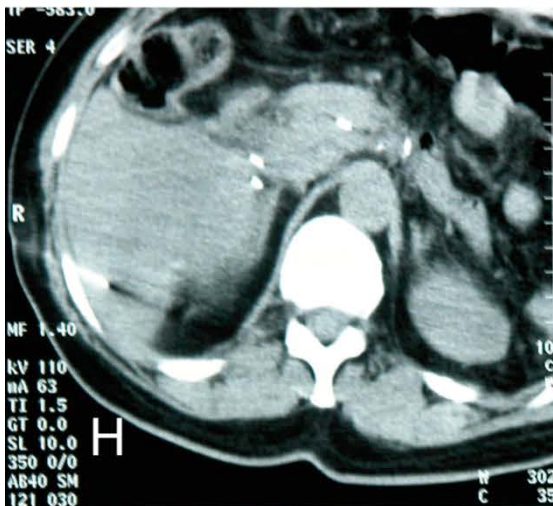
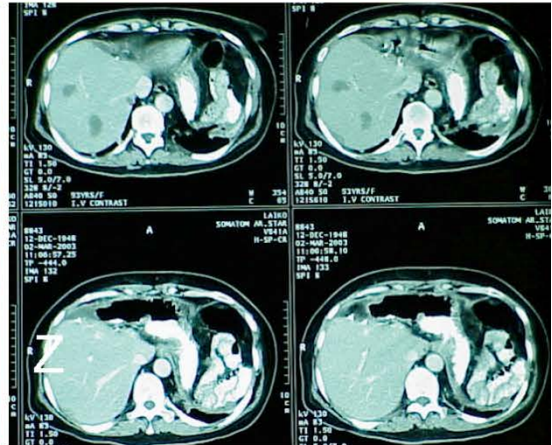
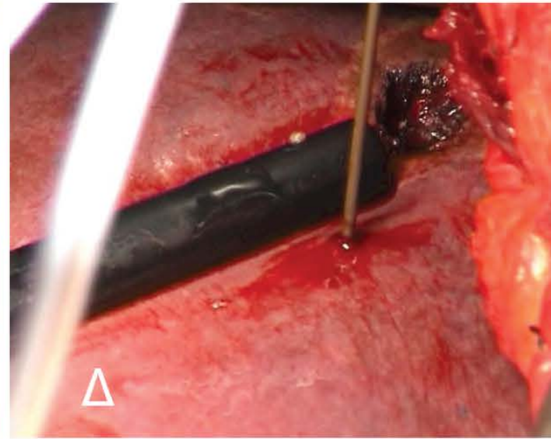
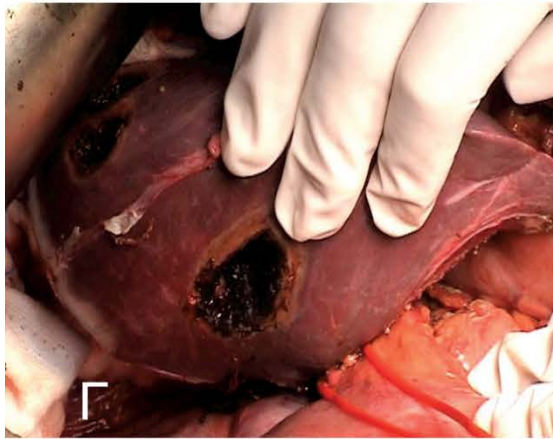
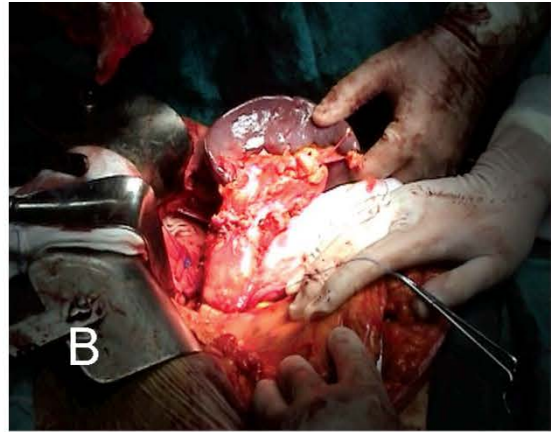
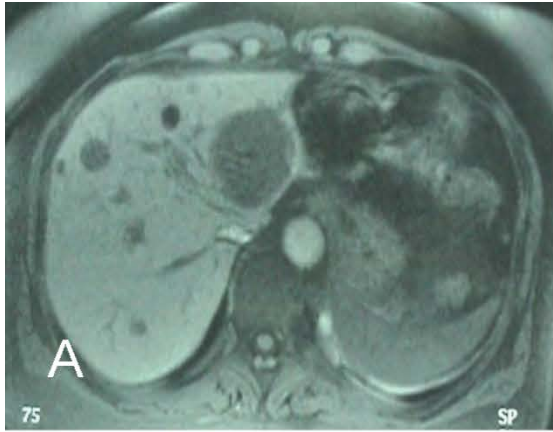
Εικόνα 5: Λαπαροσκοπική εκπαρήνιση ινσουλινώματος στην ουρά του παγκρέατος.



Εικόνα 6: Περιφερική Λαπαροσκοπική Περιφερική Παγκρεατεκτομή για ινσουλίνωμα

Τα κακοήθη ινσουλινώματα είναι συνήθως μονήρη και μεγάλα (μέση διάμετρος 6 cm). Στις περιπτώσεις κακοήθους ινσουλινώματος με τοπική διασπορά ή/ και ηπατικές μεταστάσεις ο στόχος της χειρουργικής θεραπείας είναι η αφαίρεση όσο περισσότερου όγκου είναι δυνατόν (R0 ή R1 εκτομή), ώστε να ελεγχθούν αποτελεσματικά τα συμπτώματα της

υπογλυκαιμίας (Εικόνα 7). Η χειρουργική θεραπεία ενός κακοήθους ινσουλινώματος συνοδεύεται με μέση επιβίωση 4 ετών, ενώ η 10ετής επιβίωση είναι περίπου 30%.



Εικόνα 7: Ασθενής με μεταστατικό ινσουλίνωμα στο ήπαρ από το πάγκρεας (**A**, MRI), που αντιμετωπίστηκε με περιφερική παγκρεατεκτομή (**B**), ηπατεκτομή, αφαίρεση μεταστατικών εστιών ήπατος και θερμοκαυτηριασμό άλλων με RFA διεγχειρητικά και μετά 1 έτος (**Γ, Δ, Ε, Ζ, Η, Θ**).

Για το 5-13% των ασθενών με μεταστατικό ινσουλίνωμα, απαιτείται ο συνδυασμός της χειρουργικής θεραπείας, της χημειοθεραπείας ή και άλλων πιο σύγχρονων θεραπειών. Αυτή η τελευταία ομάδα ασθενών με μεταστατικό ινσουλίνωμα εξετάζεται στη συνέχεια σε μια ιδιαίτερη παράγραφο για τη θεραπεία των μεταστατικών pNETs.

Το 10% των ασθενών με υπερινσουλινισμό έχουν το σύνδρομο MEN I και εμφανίζουν πολλαπλά ινσουλινώματα, ένα από τα οποία είναι συνήθως ο κυρίαρχος όγκος και αρμόδιος για την υπερβολική παραγωγή ινσουλίνης. Οι πολλαπλοί αυτοί όγκοι είναι καλύτερα να θεραπεύονται με μερική παγκρεατεκτομή μετά από SASI test, που αναδεικνύει και την κατανομή τους εντός του παγκρέατος.

Σε περιπτώσεις υπολειμματικής νόσου με εμμονή των συμπτωμάτων χορηγείται διαζοξίδη. Η ουσία αυτή αναστέλλει την απελευθέρωση της ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος, μπορεί δε έτσι να ελέγξει τα συμπτώματα της υπογλυκαιμίας. Η χρήση νεοτέρων χημειοθεραπευτικών παραγόντων είναι ακόμα σε ερευνητικό στάδιο.

Σε ενήλικες με υπερινσουλινισμό και νόσο των νησιδίων, οι ιστολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι το ινσουλίνωμα είναι υπεύθυνο για τη νόσο στο 86% των περιπτώσεων, η αδενωμάτωση στο 5-15%, η νησιδιοβλάστωση στο 4% και η υπερπλασία στο 1%. Η αδενωμάτωση αποτελείται από πολλαπλά μακρο- αδενώματα ή μικρο- αδενώματα, εμφανίζεται δε ειδικά σε ασθενείς με MEN I. Μια δεύτερη διάχυτη βλάβη είναι η νησιδιοβλάστωση. Η παθολογία αυτή που φαινόταν να υπάρχει σχεδόν αποκλειστικά στα νήπια και τα παιδιά, έχει αναγνωριστεί στο 5% των ενηλίκων και των εφήβων με υπερινσουλινισμό και οφείλεται σε διάχυτη υπερπλασία των νησιδιακών κυττάρων, που προκαλείται από τον υπερβολικό και διάχυτο πολλαπλασιασμό των Β κυττάρων στα νησίδια.

Τα ινσουλινώματα είναι σπάνια στη νηπιακή ηλικία. Η κύρια αιτία υπερινσουλινισμού στη νεαρή ηλικία είναι η νησιδιοβλάστωση. Αυτή είναι μια υπερπλασία των νησιδιακών κυττάρων όπου δεν υπάρχει τίποτα εμφανώς παθολογικό, μια και φαίνεται ότι η νησιδιοβλάστωση είναι μια φυσιολογική φάση της εμβρυϊκής ανάπτυξης, στην οποία υπάρχει διαταραχή στη σύνθεση, αποθήκευση και απελευθέρωση της ινσουλίνης. Το πρόβλημα είναι σοβαρό επειδή η παρατεταμένη υπογλυκαιμία οδηγεί σε διανοητική καθυστέρηση πολλά από αυτά τα παιδιά. Η σχεδόν ολική (95-98%) παγκρεατεκτομή προσφέρει τα καλύτερα δυνατά αποτελέσματα στη διάχυτη μορφή της νόσου. Οι εστιακές μορφές μπορεί να θεραπευθούν με μερική παγκρεατεκτομή. Η οκτρεοτίδη δύναται να προσφέρει σημαντική βοήθεια στην προεγχειρητική θεραπεία, καθώς και σε αυτά τα παιδιά που δεν έγιναν ευγλυκαιμικά μετά από τη χειρουργική θεραπεία.