

INSULINOMA EM CÃO: RELATO DE CASO

Renata Gava da Silva¹

Jairo Nunes Balsini¹

¹ Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL), Tubarão/SC, Brasil

Resumo: O insulinoma se origina de células beta das ilhotas pancreáticas, é um tumor das células β do pâncreas, que têm a função de produzir e secretar insulina, geralmente são malignos em cães. O presente trabalho descreve o diagnóstico e o manejo terapêutico de um caso de insulinoma. O sinal clínico do animal relatado irá variar de acordo com a severidade e a duração da hipoglicemia. O diagnóstico presuntivo se deu através dos sinais clínicos e da dosagem de insulina sérica no momento de mais intensa hipoglicemia e, o diagnóstico definitivo foi obtido por meio de exame histopatológico no caso relatado. O tratamento realizado variou de acordo com a intensidade dos sinais clínicos.

Palavras-chave: tumor, células β , hipoglicemia

INSULINOMA IN DOG: CASE REPORT

Abstract: Insulinoma originates from pancreatic islet beta cells, is a tumor of pancreatic β cells, which have the function of producing and secreting insulin and are generally malignant in dogs. The present work describes the diagnosis and therapeutic management of an insulinoma case. The clinical sign of the reported animal will vary according to the severity and duration of the duration of the hypoglycemia. The presumptive diagnosis was made through clinical signs and the measurement of serum insulin at the time of the most intense hypoglycemia, and the definitive diagnosis was obtained by means of histopathological examination in the case reported. The treatment performed varied according to the intensity of the clinical signs.

Keywords: tumor, β cells, hypoglycemia

INTRODUÇÃO

Na zona epigástrica e mesentérica da cavidade abdominal encontra-se o pâncreas, em forma de V invertido junto à porção caudomedial do piloro do estômago, o corpo do órgão une dois lobos, fazendo um ângulo de 45°, nodulares irregulares: duodenal (direito)

e esplênico (esquerdo), referentes às mesmas localizações (EVANS; LAHUNTA, 2013; RIJNBERK; KOOISTRA, 2010).

Considerado uma glândula alongada, o pâncreas, tem uma cor rosada dentro do abdômen de um animal vivo e saudável. Quanto à sua anatomia, pode diferir dentro da mesma espécie de indivíduo para indivíduo. Junto ao duodeno encontra-se o lobo direito, unindo-se a este através dos ductos excretores principal e acessório que desembocam respectivamente nas papilas duodenais maior e menor. O ducto principal, menor do que o ducto acessório que normalmente está associado ao ducto biliar, pode estar ausente em alguns animais. E geralmente os dois ductos interligam-se dentro do pâncreas, porque o parênquima da glândula é elaborado à volta deles. Quando estes não comunicam o ducto pancreático drena o lobo direito, ou o pâncreas ventral embrionário, e o ducto pancreático acessório drena o lobo esquerdo ou o pâncreas dorsal embrionário (EVANS; LAHUNTA, 2013; NIELSEN; BISHOP, 1954).

Os insulinomas, também são conhecidos como tumores de células β secretoras de insulina ou carcinomas de células β , são tumores funcionais de células β do pâncreas que secretam insulina, independentemente dos efeitos supressores da hipoglicemia, e são os tumores pancreáticos endócrinos mais comuns descritos em cães (GOUTAL; BRUGMANN; RYAN, 2012).

Embora outros hormônios sejam produzidos, a insulina é prevalente, e devido ao excesso de sua produção que surgem os sinais clínicos que resultantes de neuroglicopenia induzida pela hiperinsulinemia, podendo incluir letargia, fraqueza, ataxia, mudanças de comportamento, crises epiléticas, coma e morte. As alterações decorrentes do aumento nas concentrações de hormônios antagonistas da insulina (ex.: glucagon, catecolaminas, cortisol e hormônio de crescimento) incluem fasciculações, tremores musculares, alterações de comportamento e inquietação (GOUTAL; BRUGMANN; RYAN, 2012; HESS, 2005; LEIFER; PETERSON; MATUS, 1986).

O diagnóstico presuntivo de insulinoma inclui a combinação dos sinais clínicos e dos exames laboratoriais e de imagem (GOUTAL; BRUGMANN; RYAN, 2012; NELSON, 2015). O achado laboratorial mais consistente nesses pacientes é a hipoglicemia, que, na maioria dos casos, está abaixo de 70mg/dL (normal: 70mg/dL-110mg/dL), e a elevação dos níveis séricos de insulina (FOSSUM; CAPLAN, 2015; GOUTAL; BRUGMANN; RYAN, 2012). Os exames de imagem, particularmente o ultrassom, auxiliam o cirurgião pelas informações quanto à localização, ao tamanho, à quantidade de tumores no pâncreas e à presença de metástases (GOUTAL;

BRUGMANN; RYAN, 2012). Outros exames de imagens importante seria a tomografia computadorizada e ressonância magnética, que podem apresentar vantagens quando comparados à ecografia, podendo ser realizados rotineiramente com esse objetivo. Segundo Leifer e colaboradores, a TC identificou a maioria das neoplasias primárias do pâncreas, num entanto não se considera um bom meio de detecção de metástases pois alguns resultados são falso-positivos maioritariamente na utilização de meio de contraste (LEIFER; PETERSON; MATUS, 1986). Ainda assim, considera-se a TC convencional com contraste mais específica, na detecção de insulínoma pancreático canino, do que a ecografia sem contraste e a tomografia por emissão de fóton único (ROBBEN et al., 2006).

O uso de contraste permite a delineação de vasos, como as veias esplénicas e portais, que atuam como pontos de referência para o pâncreas. Maioritariamente usa-se o sulfato de bário diluído (Mai & Cáceres, 2008). A realização da TC antes da cirurgia, permite uma boa localização da lesão, o que facilita o trabalho do cirurgião. A utilização de TC de fase dupla (fase arterial e venosa) ou tripla (fase arterial, pancreática e de equilíbrio) considera-se importante na detecção da lesão pancreática, de forma que melhora a visualização da mesma, adicionalmente na fase arterial o insulínoma tende a aumentar (FUKUSHIMA et al., 2016; HERRTAGE, 2009).

O diagnóstico definitivo de insulínoma se dá por meio dos exames citológico e histopatológico (NELSON, 2015).

O tratamento de pacientes com insulínoma pode ser cirúrgico e/ou médico, dependendo do caso (FOSSUM; CAPLAN, 2015). O prognóstico da doença varia de reservado a ruim e é influenciado pela presença de metástase, da quantidade e do tamanho dos tumores e da facilidade ou não de remoção da massa no momento do diagnóstico (GOUTAL; BRUGMANN; RYAN, 2012).

O presente trabalho tem como objetivo, além de descrever os sinais clínicos, o diagnóstico e a abordagem terapêutica desse caso de insulínoma atendidos no Hospital Veterinário da Universidade do sul de Santa Catarina, no período de março de 2020.

RELATO DE CASO

Um canino, fêmea, sem raça definida de 12 anos foi atendido no Hospital Veterinário apresentando crises epiléticas, hipoglicemia, poliúria e polidipsia.

Após a anamnese e exames clínico o animal foi encaminhado para exames complementares de ultrassom. No ultrassom realizado foi identificado nódulo em pâncreas, nódulo de aspecto macio, pâncreas heterogêneo, com pequenos nódulos, linfonodos regionais normopalpáveis.

Foi observado no radioimunoensaio de insulina uma elevação bem significativa 197mcU/mL. Isso mostra que os níveis de insulina estavam aumentados. A associação da dosagem de insulina e glicose mostra-se muito útil para diagnosticar tumores de células beta-pancreática e insulinomas. Também foi feito a dosagem de cálcio iônico, glicose, potássio e sódio num primeiro momento (Imagem 1).

Na avaliação histopatológica do pâncreas, foi observado um infiltrado de células redondas a poliédricas, com citoplasma vacuolar, ou granular eosinófilo e bem definido. O núcleo era claro, geralmente com um nucléolo com um nucléolo evidente. Anaplasia e pleomorfismo leves e moderados. As células se dispunham em cordões divididos por capilares que formavam lóbulos ou ninhos mais sólidos. A estrutura do estroma era escassa, com pequenos septos de tecido conjuntivo. A proliferação neoplásica apresentava invasão do tecido adjacente e figuras de mitoses raras. No restante de tecido pancreático representado na amostra, notou-se diminuição no número de ilhotas pancreáticas (Imagem 2).

Diante das informações obtidas na anamnese associado a clínica do paciente e os exames complementares o diagnóstico foi de carcinoma de células β (insulinoma).

Para o tratamento clínico foi prescrito injeção intravenosa de dextrose na forma de bolos, aplicação de glicose, amenizar os sinais clínicos de hipoglicemia, mas não necessariamente propiciar o retorno da concentração sanguínea de glicose ao valor normal.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O Insulinoma é uma neoplasia que tem origem no pâncreas, nas células beta das Ilhotas de Langerhans. Essas células tumorais apresentam uma alta produção dos hormônios pancreáticos principalmente da insulina. “Tumores funcionais originados das células beta das ilhotas pancreáticas são tumores malignos que secretam insulina, independentemente do efeito tipicamente supressivo da hipoglicemia.” (NELSON; COUTO, 2010). Essa produção autônoma de insulina apesar da queda de concentração glicêmica resulta em síndrome paraneoplásica de hipoglicemia episódica. As elevadas

concentrações de insulina, secretadas pelo tumor, são responsáveis pelo principal sinal clínico da doença caracterizado por uma hipoglicemia persistente que pode causar uma série de sintomas como ataxia, intolerância ao exercício, convulsões, dentre outros menos específicos (MORRIS, 2007). Os Insulinomas podem ser benignos ou malignos, entretanto, a grande maioria destes tumores em cães é maligno. São geralmente tumores solitários que podem afetar igualmente ambos os lobos do pâncreas, com alta incidência de metástases, atingindo principalmente nódulos e gânglios linfáticos regionais, fígado e mesentério peripancreático. A alta prevalência de metástases está associada aos sinais clínicos inespecíficos da doença o que acarreta um longo intervalo de tempo entre a apresentação dos sintomas pelo paciente e o diagnóstico do médico veterinário (MORRIS, 2007). A neoplasia afeta principalmente cães mais velhos, com idade média de 10 anos, sem relação com predisposição sexual. Atinge cães de raça ou mestiços, de médio a grande porte, nessa lista estão presentes, Pastor Alemão, Labrador, Golden Retriever, Setter Irlandês, Poodle Standard, Collie, Weimaraner, Pointer, dentre outras, mas não foi associada a predisposição racial para a doença (LURYE; BEHREND, 2001). A hiperinsulinemia desencadeada pelas células neoplásicas induz a uma hipoglicemia severa no organismo e os sinais clínicos observados na maioria dos casos são: quadros de convulsão, fraqueza, resistência ao exercício, astenia, colapso, ataxia, alterações de comportamento causadas por danos ao sistema nervoso central.

Ao exame físico, não são observadas alterações que façam o clínico pensar na doença em um primeiro momento, as principais queixas relatadas pelos tutores são fraqueza, intolerância ao exercício, episódios de colapso ou crises epiléticas e ganho de peso. O diagnóstico de insulinoma pode ser realizado através dos sinais clínicos e patológicos, pautando-se em três pontos: hipoglicemia, hiperinsulinemia, identificação do tumor pancreático. O diagnóstico provisório de Insulinoma pode ser feito através demonstração laboratorial de níveis elevados de insulina no soro durante os episódios de hipoglicemia e o diagnóstico definitivo é confirmado por exame histopatológico do tumor. Exames de imagem como ultrassonografia e tomografia computadorizada são importantes como evidência clínica adicional.

Para tratar os sinais clínicos causados pela hiperinsulinemia desencadeada pelo tumor de células beta pancreáticas há outras opções de fármacos como a administração de diazóxido que é um diurético do grupo das benzotiadiazidas. A ação deste medicamento consiste em aumentar a glicemia sérica através do bloqueio da liberação de insulina e da utilização tecidual de glicose, além de estimular a gliconeogênese e

glicogenólise hepáticas. A dose inicial recomendada é de 10 mg/kg, duas vezes ao dia, que pode ser aumentada conforme a necessidade, mas sem exceder o limite de 60 mg/kg/dia. Os efeitos colaterais mais observados são anorexia, diarreia, vômito, supressão da medula óssea, arritmias cardíacas. Os distúrbios gastrointestinais podem ser evitados através da redução da dose ou administração da droga junto com o alimento. A octreotida é um análogo da somatostatina e é mais uma droga que pode ser usada no tratamento para o Insulinoma. O medicamento bloqueia a síntese e secreção de insulina pelas células normais e neoplásicas, entretanto, para que tenha efeito, é necessária a presença de receptores para somatostatina na membrana das células tumorais. A octreotida causou a redução da hipoglicemia em aproximadamente 40 a 50% dos cães tratados, mas alguns se tornaram refratários à terapia com o medicamento. A dose recomendada para o tratamento de hipoglicemia crônica é de 10 a 40 µg/cão, duas a três vezes ao dia por via subcutânea. Não há relato de efeitos adversos nessa dose (NELSON; COUTO, 2010; ROBBEN et al., 2006).

Por ser uma neoplasia com alto grau de recidiva e metástases, o prognóstico para cães com insulinoma é de mau a reservado. O tempo de sobrevivência depende de muitas variáveis como a extensão da neoplasia e o nível de comprometimento pancreático, efeitos sistêmicos causados pela hipoglicemia, doenças pré-existentes, lesões metastáticas em órgãos adjacentes, disponibilidade de recursos terapêuticos, complicações decorrentes do tratamento cirúrgico e ou farmacológico (ETTINGER; FELDMAN, 2004; MORRIS, 2007).

CONCLUSÃO

O insulinoma são tumores pancreáticos endócrinos mais comuns descritos em cães, geralmente maligno e metastatizam. Mesmo não tendo estudos que revelem a prevalência da doença em cães, sabe-se que a taxa de mortalidade é alta e que a intervenção médica e/ou cirúrgica deve ser o mais rápida possível a partir do diagnóstico da doença. A alteração mais evidente que pode ser encontrada em um cão com insulinoma é a hipoglicemia, que desencadeia sintomas como fraqueza, colapso e crises epiléticas. O diagnóstico pode ser realizado através da dosagem de glicemia e insulinemia, exames de imagem, ultrassonografia, tomografia computadorizada e celiotomia exploratória confirmando com o exame histopatológico. É importante compreender o caso do animal para que diante do quadro clínico característico, mesmo que a concentração de insulina

sérica não esteja alta no momento da constatação da hipoglicemia, não se deve descartar a possibilidade de insulinoma. O tratamento de eleição é a excisão cirúrgica do tumor, mas em muitos casos apenas a terapia conservativa é realizada.

REFERÊNCIAS

- ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Tratado de Medicina Interna Veterinária**. 5. ed. São Paulo: Guanabara Koogan, 2004.
- EVANS, H. E.; LAHUNTA, A. DE. The endocrine system. In: **Anatomy of the Dog**. 4. ed. [s.l.] W.B. Saunders Company, 2013. p. 406–427.
- FOSSUM, T. W.; CAPLAN, E. R. Surgery of the pancreas. In: **Small animal surgery**. 4. ed. St Louis: Mosby Elsevier, 2015. p. 660–664.
- FUKUSHIMA, K. et al. Characterization of triple-phase computed tomography in dogs with pancreatic insulinoma. **Journal of Veterinary Medical Science**, v. 77, n. 12, p. 1549–1553, 1 jan. 2016.
- GOUTAL, C. M.; BRUGMANN, B. L.; RYAN, K. A. Insulinoma in dogs: A review. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 48, n. 3, p. 151–163, maio 2012.
- HERRTAGE, M. E. **Insulinoma: Current diagnosis and treatment modalities**. [s.l.] Cambridge, 2009.
- HESS, R. S. Insulin secreting islet cell neoplasia. In: **Textbook of veterinary internal medicine**. 6. ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2005. p. 1560–1563.
- LEIFER, C. E.; PETERSON, M. E.; MATUS, R. E. Insulin-secreting tumor: diagnosis and medical and surgical management in 55 dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 188, n. 1, p. 60–4, 1 jan. 1986.
- LURYE, J. C.; BEHREND, E. N. Endocrine tumors. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**, v. 31, n. 5, p. 1083–1110, 2001.
- MORRIS, J. **Oncologia em Pequenos Animais**. 1. ed. São Paulo: Roca, 2007.
- NELSON, R. W. Beta cell neoplasia: insulinoma. In: **Canine and feline endocrinology**. 4. ed. St Louis: Saunders Elsevier, 2015. p. 348–375.
- NELSON, R. W.; COUTO, C. G. **Medicina Interna de Pequenos Animais**. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.
- NIELSEN, S. W.; BISHOP, E. J. The duct system of the canine pancreas. **American journal of veterinary research**, v. 15, n. 55, p. 266–71, abr. 1954.
- RIJNBERK, A.; KOOISTRA, H. S. **Clinical Endocrinology of Dogs and Cats**. 2. ed. Germany: Schlütersche, 2010.
- ROBBEN, J. H. et al. Effect of octreotide on plasma concentrations of glucose, insulin, glucagon, growth hormone, and cortisol in healthy dogs and dogs with insulinoma. **Research in**

Veterinary Science, v. 80, n. 1, p. 25–32, fev. 2006.

FIGURAS

Imagem 1. Dosagem de insulina por radioimunoensaio, relevando níveis significativamente elevados desse hormônio.

Especie.....: CANINA	Raça.....: SRD
Veterinário.: VINICIUS WISCHNESKI-CRMV-8434-SC	Idade.....: 12 Ano(s) 7 Mes(es)
Entrada.....: 28/03/2020 08:14	Convênio...: 225-PET NAUTAS
Destino.....: WEB	Impresso...: 07/04/2020 08:34

INSULINA radioimunoensaio

Material: Soro Coletado em: 28/03/2020 08:15 Método: Radioimunoensaio

	Valores de Referência
RESULTADO.....: 197 mcU/mL	5 a 25

OBSERVAÇÃO.....: A dosagem de insulina endógena em uma única amostra sérica é de pouco valor para o diagnóstico de diabetes mellitus. Entretanto, a associação da dosagem de insulina e glicose em uma única amostra mostra-se muito útil para diagnosticar tumores de células beta-pancreáticas, insulinoma, avaliar estados pré-diabéticos, resistência a insulina, etc. A resistência insulínica pode ocorrer de forma secundária a várias doenças em cães e gatos. Para esse quadro, é importante determinar o fator causador (endocrinopatias, infecções bacterianas, insuficiência renal/hepática/cardiaca, diestro).

Imagem 2. Avaliação histopatológica de nódulos pancreáticos do cão, com achados que suportaram o diagnóstico de carcinoma de células beta (insulinoma).

nexio		PATOLOGIA VETERINÁRIA	
EXAME HITOPATOLÓGICO		Registro Interno: AP 029-20	
DADOS DO PACIENTE:		Data do recebimento:	
Nome/ ID: MEG		Requisitante: VINÍCIUS WISCHNESKI	
Espécie: <input type="text" value="Cãna"/>	Sexo: M <input type="checkbox"/> F <input checked="" type="checkbox"/>	Convênio: PET NAUTAS	
Raça: SRD	Idade: 12 ANOS	Telefone:	
Tutor: JUCENIR DA SILVA		E-mail: hospital.petnautas@gmail.com	
Material: NÓDULO EM PÂNCREAS		Observações:	
Suspeita Clínica: INSULINOMA			
HISTÓRICO			
Paciente com histórico de convulsões e hipoglicemia. Pelo US foi identificado nódulo em pâncreas. Nódulo de aspecto macio, pâncreas heterogêneo, com pequenos nódulos. Linfonodos regionais normopalpáveis.			
DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA			
Material: pâncreas com nódulo. Elíptico, medindo 4,5x1,8x1,0cm, castanho claro, firme e elástico; Nódulo de 0,6x0,6cm, amarelado e firme.			
DESCRIÇÃO HISTOLÓGICA			
Pâncreas: infiltrado de células redondas a poliédricas, com citoplasma vacuolar, ou granular eosinofílico e bem definido. O núcleo era claro, geralmente com um nucléolo evidente. Anaplasia e pleomorfismo leves a moderados. As células se dispunham em cordões divididos por capilares que formavam lóbulos ou ninhos mais sólidos. A estrutura do estroma era escassa, com pequenos septos de tecido conjuntivo. A proliferação neoplásica apresentava invasão do tecido adjacente e figuras de mitoses raras. No restante de tecido pancreático representado na amostra, notou-se diminuição no número de ilhotas pancreáticas.			
DIAGNÓSTICO			
Carcinoma de células β (insulinoma)			
Observações:			
Todo teste laboratorial deve ser correlacionado com o quadro clínico do paciente sem o qual a interpretação do resultado é apenas relativa.			
Fernanda Jäck - CRMV/SC 7488 Médica Veterinária; Mestre em Ciência Animal - Patologia Animal, Doutora em		Luise Lemes Vieira - CRMV/SC - 4788 Médica Veterinária; Mestre em Ciência Animal; Pós Graduação em	