



Carcinoma de pâncreas exócrino com hipoglicemia em um cão

Exocrine Pancreatic Carcinoma with Hypoglycemia in a Dog

Gabriela Basilio Roberto¹, Ane Louise Magro², Meire Christina Seki³, Marcos Vinicius Tranquilim³ & Liane Ziliotto³

ABSTRACT

Background: Primary pancreas neoplasms are rare, representing less than 0.5% of all veterinary tumors. They are highly aggressive, and most of the patients have unspecific clinical signs until diagnosis. Although the treatment of choice is surgical resection, only 15 to 20% of the patients may undergo surgery and be cured. Survival is variable after diagnosis, ranging from 4 to 10 months. Prognosis is poor due to the aggressiveness and advanced stage of the disease at the moment of diagnosis, and the weak response to all existing treatments. The objective of this study was to report a case of exocrine pancreatic carcinoma in a dog with hypoglycemia.

Case: The present study describes a clinical case of exocrine pancreatic carcinoma in the Clínica Escola de Veterinária (CEVET) at UNICENTRO-PR. The patient was taken to the CEVET and the main complaint of the owner was a volume increase in the ventral thoracic region. During the physical examination, it was observed that this increased volume was a mammary tumor in the third gland of the right side of the body. The animal showed no other symptoms and the diagnosis of exocrine pancreatic cancer was only possible because glucose levels in routine examination were below the normal reference value for the species (47 mg/dL). After the glycemic curve was determined, it was observed that glucose levels were below reference values, even after feeding (at 8 am and 7 pm). Suspicion of a metastasis of mammary tumor in the pancreas, or even a pancreatic tumor, was then raised. Blood insulin was performed and a 42.3 μ UI/mL increase was observed. Insulin reference values range from 5 to 20 μ UI/mL. Based on these results, and after the owner signed an informed consent form, exploratory celiotomy was carried out in order to assess pancreatic changes and, if possible, to excise any nodule that was found. However, instead of a single nodule, as expected, diffuse lesions with several whitish micronodules that showed firm consistency were observed. As it was not possible to excise all the nodules, the option was to carry out pancreas biopsy and mastectomy.

Discussion: The absence of characteristic clinical signs or radiological changes suggestive of a tumor in this clinical case is supported by data in the literature as, most of the times, conclusive diagnosis is carried by histopathological analysis of the structure resected in the surgery. The pancreas is made up of ductal, acinar, and endocrine/neuroendocrine cells supported by conjunctive and endothelial tissue and lymphocytes. Malignant neoplasms may originate from any of these types of cells. However, the literature describes that most human and animal patients with pancreatic tumors present late and unspecific clinical signs, whereas in this report the animal did not show any clinical signs. The treatment of choice is surgical resection, and total or partial pancreatectomy or pancreatoduodenectomy have been used in humans and dogs. Because of that, support therapy is highly important for improved quality of life. In this case, the presence of hypoglycemia, different from most reports, which describe hyperglycemia, led to further laboratory analysis. The presence of hyperinsulinemia and, later on, the findings of the pancreas biopsy, led to the diagnosis of exocrine pancreatic cancer. It was concluded that this type of tumor needs to be further analyzed and studied in dogs, as case reports such as this one are not common in veterinary.

Keywords: neoplasia, celiotomy, hyperinsulinemia.

Descritores: neoplasia, celiotomia, hiperinsulinemia.

INTRODUÇÃO

Em cães, a neoplasia primária em pâncreas é rara, menos de 0,5% das neoplasias. Maior incidência ocorre em cães fêmeas e idosos [6,7,13]. Assim como em humanos, os animais apresentam clínica inespecífica até o diagnóstico [6,3,13], perda de peso; anorexia; vômitos; depressão; distensão abdominal pelo crescimento tumoral e em alguns casos pode ocorrer pancreatite, icterícia devido a obstrução do ducto biliar e sinais de insuficiência pancreática [1,3,5,13].

Exames laboratoriais podem revelar anemia, hiperglicemia e neutrofilia [4] e as enzimas lipase e amilase podem estar aumentadas. Devido às restrições do uso da ressonância magnética e a tomografia computadorizada, na veterinária o diagnóstico se dá por biópsia através de celiotomia exploratória [13], a biópsia é o meio mais eficaz para o diagnóstico e tipificação do neoplasias pancreáticas [9].

Apresenta alta agressividade, onde apenas 15% a 20% dos pacientes a possibilidade de ressecção cirúrgica ao diagnóstico, devido à sintomatologia tardia que apresenta [6,11,12]. Quando a ressecção cirúrgica é realizada, a taxa de mortalidade operatória varia de 5% a 30%, sem significativa cura e a sobrevida de aproximadamente 18 meses, sendo que 20% dos pacientes morrem em até cinco anos [3,13]. A radioterapia e a quimioterapia não são eficientes no tratamento [12,13]. Assim, a terapia suporte é importante para esses pacientes [7].

Os tempos de sobrevida são variáveis, entre quatro e dez meses, sendo que a maioria sobrevive menos de um ano [11].

O objetivo desse estudo foi relatar um caso de carcinoma pancreático exócrino em cães com hipoglicemia e revisar os aspectos etiopatogênicos desta neoplasia.

CASO

Um cão, fêmea, sem raça definida, com aproximadamente 10 anos foi atendida na Clínica Escola Veterinária da Universidade Estadual do Centro-Oeste (UNICENTRO), Paraná, Brasil, com relato de com queixa principal aumento de volume em região torácica ventral. A paciente era castrada, não vacinada e não vermifugada. Durante o exame físico, notou-se que o aumento de volume tratava-se de uma neoplasia mamária na terceira mama da cadeia direita. Os demais parâmetros

vitalis estavam dentro da normalidade e foi observada a presença de pulgas.

Como histórico regresso, o responsável informou ainda que o animal já havia passado por um procedimento cirúrgico para retirada de outro tumor mamário em outra mama. O animal foi internado para a realização dos exames pré-operatórios.

Um dos exames realizados foi a radiografia de tórax para pesquisa de metástase pulmonar e avaliação da silhueta cardíaca. Não foi observado nenhuma alteração pulmonar contudo notou-se um aumento cardíaco generalizado optando-se por realizar um eletrocardiograma. Após este exame iniciou-se tratamento com maleato de enalapril (Maleato de Enalapril Genérico)¹ na dose de 0,5 mg/kg SID e furosemida (Lasix®)² na dose de 2 mg/kg BID. Também foram realizados exames de sangue na qual o hemograma indicou uma leucocitose por neutrofilia. A proteína total plasmática estava dentro da normalidade. Na bioquímica sérica os valores de ALT (alanina aminotransferase) e Creatinina apresentaram-se dentro dos valores de referência, 57 UI/L e 1,1 mg/dL respectivamente. Porém o valor de glicose estava abaixo do normal para a espécie (47 mg/dL). Após esse resultado optou-se por realizar uma curva glicêmica (Figura 1).

Devido aos baixos valores de glicemia observados na curva glicêmica, mesmo após alimentação (8 e 17 h), suspeitou-se de metástase do tumor mamário em pâncreas e então foi solicitado a dosagem de insulina no sangue, possível na qual observou-se um aumento da insulina, 42,3 µUI/mL sendo que o valor referência é de 5 a 20 µUI/mL. O exame ultrassonográfico não foi realizado pois o equipamento estava na manutenção. A partir destes resultados, com consentimento e concordância do proprietário, foi realizado a celiotomia exploratória com o objetivo de se investigar as alterações em pâncreas e se possível efetuar exérese de qualquer nódulo que fosse encontrado.

Durante o procedimento cirúrgico constatou-se que as lesões eram difusas, com vários micronódulos, de coloração esbranquiçada e de consistência firme, e não um nódulo único como se imaginava. Não sendo possível retirar todos os locais alterados, optou-se por realizar uma biópsia do pâncreas e a mastectomia.

O fragmento foi encaminhado ao laboratório VetPat - Patologia e Biologia Molecular Veterinária, de Campinas, SP para exame histopatológico. O resultado do exame anatomopatológico descreveu o fragmento como apresentando áreas de neoplasia maligna, carac-

terizada por formações ductais (tubulares) de células com núcleos amplos, vesiculosos, nucléolo central exuberante e esparsas figuras de mitose; citoplasma amplo, eosinofílico granuloso e presença de focos de fibrose estromal junto a áreas de glândula típica (Figura 2). Foi realizado também imunohistoquímica do fragmento enviado, sendo diagnosticado carcinoma de pâncreas exócrino compatível com carcinoma ductal (tubular) pancreático bem diferenciado.

A paciente se recuperou bem da cirurgia e recebeu alta médica uma semana após o procedimento cirúrgico. Algumas recomendações ao proprietário no pós-cirúrgico foram não deixar a paciente em jejum por longos períodos, devido ao risco de hipoglicemia, e a necessidade de dar continuidade ao tratamento cardíaco. Também foi ressaltada a necessidade de retornos mensais para a avaliação da glicemia e das alterações pancreáticas por ultrassonografia. Como a proprietária da paciente é uma pessoa idosa, sem muitas condições financeiras e cuida de muitos animais de rua, não foi realizada a pancreatectomia devido às complicações

pós-operatórias e a dificuldade nos cuidados que seriam necessários para toda a vida da paciente.

Após um mês, a paciente compareceu ao retorno, para ser avaliada fisicamente e a aferida a glicemia, onde a única alteração presente prosseguiu sendo a glicemia abaixo dos valores normais (71 mg/dL), sendo então lembradas as orientações ao responsável, deixando clara a necessidade de comunicação com a Clínica Escola Veterinária sobre qualquer manifestação clínica que a paciente viesse a apresentar.

No mês seguinte, o proprietário não levou a paciente ao retorno, sendo contatado por telefone, revelou não achar necessário visto que animal não apresentava alteração alguma. Entrado em contato nos meses que se seguiram, via telefônica, a responsável pelo animal sempre relatava não notar alteração alguma.

DISCUSSÃO

No presente relato, o animal atendido era uma fêmea de aproximadamente 8 anos, e a literatura registrar uma maior incidência de câncer de pâncreas exócrino ocorre em fêmeas idosas [7,13]. Outras causas de carcinoma de pâncreas exócrino em humanos são consumo de álcool, alimentos calóricos, medicamentos, pesticidas, hereditariedade, radiação ionizante, fatores hormonais, estresse oxidativo, baixo nível socioeconômico, baixo nível de atividade física e cirrose [8].

Apesar da gama de sinais clínicos citados na bibliografia, como: perda de peso; anorexia; vômitos; depressão; distensão abdominal pelo crescimento tumoral e em alguns casos pancreatite [3,5,10,13], a paciente do caso descrito foi encaminhada à clínica escola devido a um tumor mamário, sem nenhuma outra queixa dos proprietários.

Nos exames pré-operatórios da paciente descrita, não foram observadas imagens sugestivas de metástase em radiografia de tórax e no hemograma foi observado leucocitose por neutrofilia, devido a presença da neoplasia mamária em estágio avançada, que se apresentava inflamada e infeccionada. Nos exames hematológicos pode observar anemia e neutrofilia [13]. Ao exame radiográfico contrastado pode se identificar invasão de duodeno e diminuição na velocidade de esvaziamento gástrico. Já o ultrassonográfico é útil na identificação do local da massa e possíveis metástases, como na visualização e aspiração de fluidos abdominais [9,13]. A radiografia contrastada não foi realizada

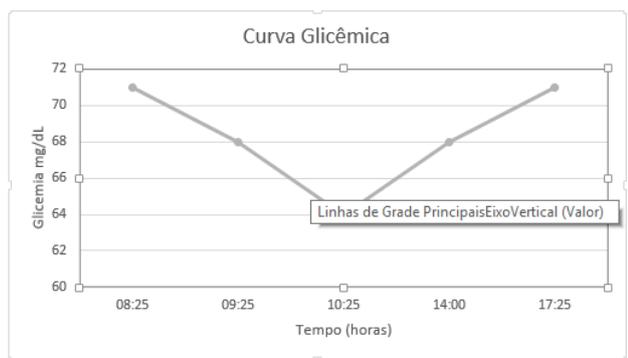


Figura 1. Gráfico representativo da curva glicêmica encontrada na paciente. Observa-se que a glicose da paciente mantém-se sempre abaixo dos valores normais.

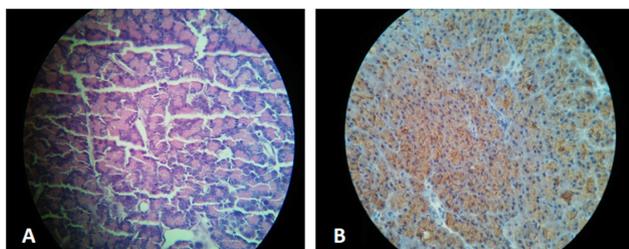


Figura 2. A- Imagem ilustrativa da lâmina de histopatologia apresentando tecido pancreático com áreas de neoplasia maligna, caracterizada por formações ductais (tubulares) de células com núcleos amplos, vesiculosos, nucléolo central exuberante e esparsas figuras de mitose; citoplasma amplo, eosinofílico granuloso. Presença de focos de fibrose estromal junto a áreas de glândula típica [HE 10x]. B- Imagem ilustrativa da lâmina de imunohistoquímica representando a marcação positiva em padrão de membrana para pan-citoqueratina AE1/AE3 [DAB 10X].

neste caso, e a ultrassonografia não foi realizada pois o equipamento estava em manutenção. A maioria dos carcinomas pancreáticos são extremamente metastáticos, principalmente para fígado e linfonodos regionais, e normalmente apresenta-se muito avançado no momento do diagnóstico [3, 6]. Não foi o caso, pois não foi observada metástase visível em nenhum outro órgão examinado nos exames pré-operatórios. Nos casos de câncer pancreático com metástase a sobrevida citada pela literatura é de apenas 5 a 8 meses, mostrando uma resposta de 5% a 20% à quimioterapia e radioterapia [3].

Nos casos de neoplasias em pâncreas é comum se observar hiperglicemia [13], contudo na curva glicêmica da cadela deste relato observou-se que o nível de glicose mantinha-se baixo o dia todo, não ultrapassando valores acima de 71 mg/dL que associado presença de hiperinsulinemia (42,3 μ UI/mL), sugeriu inicialmente um diagnóstico de insulinoma.

Para a confirmação da suspeita clínica de insulinoma foi realizada uma celiotomia exploratória, da mesma forma como o indicado pela literatura que na maioria dos diagnósticos de neoplasias pancreáticas na medicina veterinária indica-se a celiotomia exploratória e biópsia [9,13]. Dada a raridade e ausência de particularidades clínicas e radiológicas patognômicas, o diagnóstico é feito, na maioria das vezes, no estudo anatomopatológico da estrutura resseccionada cirurgicamente [11]. Através do exame histopatológico e de imunohistoquímica do fragmento coletado durante a cirurgia, foi diagnosticado carcinoma de pâncreas exócrino. Apesar da diversidade de possíveis tipos histológicos, os de origem epitelial são mais frequentes, mas há divergências quanto às formas mais comuns dentre eles [3]. Aproximadamente 75% a 90% dos cânceres corresponde ao adenocarcinoma de origem ductal ou acinar, e o carcinoma de pâncreas exócrino é a neoplasia mais comum [5,8,13]. Concordando com o encontrado no caso clínico.

Comumente 75% estão localizados na cabeça do pâncreas e o restante na cauda e no corpo [12]. Ainda durante a celiotomia foram observados vários micronódulos, de coloração esbranquiçada e de consistência firme, contudo optou-se em não se realizar pancreatectomia, mesmo sendo este procedimento o de escolha conforme a literatura consultada, já que a mortalidade operatória varia de 5% a 30%, sem significativa cura da neoplasia [3,11,13]. Morfologicamente, o carcinoma de pâncreas exócrino em gatos pode ser

difuso e se assemelhar com pancreatite crônica ou hiperplasia nodular [5].

A paciente se recuperou bem da cirurgia e com base nas possibilidades terapêuticas reduzidas para esse caso e bom estado geral do animal foi optado pelo acompanhamento clínico e quando necessário tratamento dos eventuais sinais clínicos apresentados. A maioria dos pacientes irá desenvolver dor significativa em algum momento da evolução da doença, e a utilização de opióides e outros agentes analgésicos devem ser empregados [3]. A subnutrição é outro fator complicador devido à má digestão, e a utilização de enzimas pancreáticas pode amenizar a má absorção, associada com antiácidos para reduzir o refluxo. A perda de apetite deve ser monitorada e tratada se necessário.

A radioterapia associada à cirurgia tem apresentado alguma melhora na qualidade de vida, porém modesto aumento na sobrevida [13]. Em média tanto em humanos como animais, a sobrevida pós-operatória é de aproximadamente 18 meses, sendo que 20% dos pacientes morrem cinco anos após a cirurgia. A radioterapia e a quimioterapia são outras modalidades terapêuticas que tem se mostrado pouco eficientes [6] e por isso não foi indicado ao proprietário como terapia. Atualmente a gencitabina associada ou não a erlotinibe é o antineoplásico utilizado em humanos em que não há possibilidade cirúrgica [12]. Devido à limitada eficácia dos tratamentos existentes, vários estudos estão sendo feitos buscando entender mais a biologia do tumor e das metástases, buscando outras formas de combatê-lo, levando a avaliação de novas abordagens, especificamente como alvo as proteínas importantes para proliferação de células cancerosas ou a sua sobrevivência [3].

A hipoglicemia descrita neste relato e a ausência de sinais gastrointestinais da paciente não foram explicadas até o momento, pois segundo a literatura compulsada o carcinoma de pâncreas exócrino apresenta hiperglicemia e sinais de anorexia, vômito e pancreatite [3,8,9,13]. Porém a falta dos sinais clínicos é característica das neoplasias de pâncreas, a maioria dos pacientes encontra-se em um estágio avançado da doença no momento do diagnóstico [3,9]. Em humanos há uma incidência relativamente alta de formação de coágulos sanguíneos e alguns pacientes apresentam tromboflebite [3]. Nos animais raramente a diabetes mellitus pode estar associada [13]. No entanto nenhuma dessas alterações foi observada na paciente.

A presença de hipoglicemia e insulinemia levou a suspeita clínica inicial de insulinoma, uma vez que os insulinomas do pâncreas são neoplasias das células beta das ilhotas pancreáticas, caracterizados pela produção excessiva de insulina e secundariamente hipoglicemia [2]. A produção excessiva de insulina explica a hipoglicemia da paciente, porém não é uma característica comum do carcinoma de pâncreas exócrino.

A presença de hipoglicemia no exame pré-operatório de uma paciente encaminhada a mastectomia permitiu um diagnóstico de um caso de carcinoma de pâncreas exócrino em um paciente assintomático. Apesar de a literatura descrever que esta neoplasia é uma enfermidade extremamente grave e raramente diagnosticada, e quando é realizado o diagnóstico comumente apresenta-se em um estágio avançado

tornando o prognóstico sombrio, a introdução na rotina clínica de exames complementares, como por exemplo, a glicemia, pode auxiliar no diagnóstico inicial desta neoplasia que associado a uma terapia suporte e acompanhamento clínico pode aumentar a qualidade de vida do paciente, melhorando o prognóstico e aumentando sobrevida.

MANUFACTURERS

¹Medley Indústria Farmacêutica Ltda. Campinas, SP, Brazil.

²Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda. Suzano, SP, Brazil.

Acknowledgements. Agradecemos ao Professor Doutor Felipe Augusto Ruiz Sueiro pelos exames histopatológico e imunohistoquímica realizados no caso.

Declaration of interest. The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of the paper.

REFERENCES

- 1 Azevedo A.P. & Cardoso R.A.A. 1945. Carcinoma Primário de Pâncreas. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. 43(3): 391-430.
- 2 Apodaca-Torrez F.R., Triviño T., Lobo E.J., Goldenberg A. & Figueira A. 2003. Insulinomas do pâncreas: diagnóstico e tratamento. *Arquivos de Gastroenterologia*. 40(2): 73-79.
- 3 Clark J.F. 2008. Pancreatic Cancer. In: Chabner B.A., Lynch Jr. T.J. & Longo D.L. (Eds). *Harrison's Manual of oncology*. New York: Mcgraw-Hill co., pp.402-409.
- 4 Guyton A.C. & Hall J.E. 2011. Insulina, Glucagon e Diabetes Mellitus. In: *Tratado de Fisiologia Médica*. São Paulo: Elsevier, pp.987-1004.
- 5 Meuten D.J. 2002. *Tumor in domestic Animals*. Ames: Iowa State Press, 769p.
- 6 Morris J. & Dobson J. 2001. Gastro-intestinal Tract. In: *Small Animal Oncology*. Ames: Blackwell Science Ltd., pp.124-143.
- 7 Nelson R.W. & Couto C.G. 2010. Pâncreas exócrino. In: *Medicina Interna de Pequenos Animais*. Rio de Janeiro: Elsevier, pp.579-603.
- 8 Neto J.G.C.M. & Penna G.L. 2010. Aspectos etiopatogênicos do câncer exócrino. Relato de caso. *Revista Brasileira Clínica Médica*. 8(4): 365-366.
- 9 Nobeschi L., Bernades W. & Favero N. 2012. Diagnóstico e prevenção do câncer de pâncreas. *Ensaio e Ciência: Ciência biológicas, Agrárias e da Saúde*. 16(1): 167-175.
- 10 Pereira M.A.A. 2002. Diabetes Mellitus e Carcinoma Ductal de Pâncreas. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 46(6): 696-703.
- 11 Pimentel A., Leitão S., Dias N., Cipriano M.A., Leite J., Santos R.M. & Costa J.M.N. 2010. Carcinoma pancreático de células gigantes de tipo osteoclástico. *Acta Médica Portuguesa*. 23(5): 931-936.
- 12 Silva C.S.H.A., Lucas S.F.L.M., Nakatsu E., Moricz A., Silva R.A., Junior P.A.M. & Campos T. 2011. Adenocarcinoma de pâncreas em paciente jovem: relato de caso. *Arquivos Médicos dos Hospitais e da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo*. 56(1): 36-39.
- 13 Withrow S.J. 2007. Cancer of the gastrointestinal tract. In: Withrow S.J. & Macewen E.G. (Eds). *Small Animal Clinical Oncology*. St. Louis: Elsevier, pp.479-480.

