

INSULINOMA EN UNA HEMBRA ADULTA DE PASTOR ALEMÁN.

A. Andaluz, R. Ruiz de Gopegui, Y. Espada,
F. García

Departamento de Patología y Producción
Animales.

Facultad de Veterinaria.

Universitat

Autònoma de Barcelona.

08193 Bellaterra.

Tel.: 93 581 10 90

email: rafael.ruiz@uab.es

RESUMEN.

Se describe un caso de hipoglucemia persistente en una hembra adulta de Pastor alemán. La historia clínica, exploración directa, bioquímica sérica, ecografía e histopatología permiten establecer un diagnóstico de insulinoma. Se procede a la resolución quirúrgica de la neoplasia sin complicaciones postquirúrgicas y con una evolución favorable durante los primeros seis meses aunque el pronóstico es reservado.

Palabras clave: Hipoglucemia. Insulinoma. Perro.

INTRODUCCIÓN.

Los insulinomas son tumores funcionales de las células β del páncreas endocrino. Estos se caracterizan por una producción excesiva de insulina. Suelen aparecer en perros adultos de 4 a 15 años de edad. No obstante, la máxima incidencia corresponde a edades comprendidas entre los 9 y 10 años^{1, 3}. Así mismo se ha descrito una predisposición racial en el Pastor alemán, Golden Retriever, Setter Irlandés, Fox Terrier y Boxer³. No hay diferencias de incidencia entre machos y hembras^{2, 3, 8}.

Los insulinomas caninos son tumores malignos y suelen metastatizar a hígado, bazo y nódulos linfáticos regionales^{2, 3}. Las metástasis pulmonares no son frecuentes, de modo que las radiografías de tórax no están indicadas para el diagnóstico ni para poder establecer un pronóstico fiable⁵.

En el diagnóstico de estas neoplasias, el signo laboratorial más indicativo es la detección del estado de hipoglucemia de ayuno persistente^{2, 3}. Esta hipoglucemia, definida como una concentración sérica de glucosa inferior a 60 mg/dl⁸, se debe a la hiperinsulinemia, derivada de la produc-

ABSTRACT.

A clinical case of persistent hypoglycemia was described in an adult intact female German Shepherd dog. Diagnosis of insulinoma was based on clinical history, physical exam, ultrasonography, serum biochemistry and histopathology. Surgical therapy was performed without postsurgical complications. Evolution six months after surgery was also appropriate. However, prognosis is guarded.

Key words: Hypoglycemia. Insulinoma. Dog.

ción excesiva por las células β neoplásicas. La hipoglucemia es la responsable, en gran medida, de la sintomatología que manifiestan los perros con insulinoma, debido a la dependencia que tienen algunos tejidos de ella. Los principales síntomas son neurológicos y en segundo lugar también podemos observar síntomas renales, hepáticos y cardíacos^{1, 2, 3}.

No obstante debemos tener en cuenta que el insulinoma no es la única causa de hipoglucemia⁵. En perros de edad adulta la hipoglucemia puede estar producida por distintos procesos entre los que destacan: (Tabla I)

- Errores laboratoriales (hipoglucemia espúrea).
- Insulinoma.
- Hipoglucemia paraneoplásica (neoplasia extra-pancreática en la que se estarían produciendo otros factores hipoglucemiantes como el factor de crecimiento afín a la insulina [IGF] I y II).
- Insuficiencia hepática.
- Hipoadrenocorticismos.
- Procesos intestinales o pancreáticos que cursen con malabsorción.

De todas estas causas, el insulinoma y la hipoglucemia paraneoplásica son las más frecuentes,

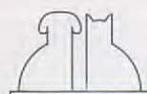


Tabla I. Diagnóstico diferencial de hipoglucemia.

Cachorros:
• Hipoglucemia neonatal
• Hipoglucemia juvenil transitoria
• Anomalías portosistémicas
• Enfermedades del almacenamiento de glucógeno
Adultos:
• Hipoglucemia del perro de caza (de esfuerzo)
• Insulinoma
• Hipoglucemia paraneoplásica
• Insuficiencia hepática
• Caquexia
Todos:
• Septicemia
• Hipoadrenocorticism
• Enanismo hipofisario
• Hipoglucemia espúrea
• Medicamentos:
Insulina
Etilenglicol
Etanol
Salicilatos
Sulfonilureas

Tabla II. Resultados del hemograma.

	Muestra	Referencia
Eritrocitos	6,6 × 10 ⁶ /µl	5,5-8,5 10 ⁶ /µl
Hemoglobina	13,7 g/dl	12-18 g/dl
Valor hematocrito	40 %	37-55 %
VCM	60,6 fl	60-77 fl
CCMH	34,2 g/dl	32-36 g/dl
HCM	19,3 pg	19,5-24,5 pg
Leucocitos	9.900/µl	6.000-17.000/µl
Linfocitos	891/µl	720-5.100/µl
Monocitos	792/µl	180-1.700/µl
Cayados	297/µl	< 510/µl
Segmentados	6.831/µl	3.600-13.090/µl
Eosinófilos	1.089/µl	120-1.700/µl
Basófilos	-	< 170/µl
Plaquetas	220.000/µl	200.000-500.000/µl

una vez descartado el error laboratorial. Para poder distinguir entre estos dos procesos, es necesario determinar si la hipoglucemia está producida por una hiperinsulinemia o bien por una producción excesiva de IGF I o IGF II. Esta diferenciación se puede realizar mediante la determinación de insulina sérica calculando la proporción insulina:glucosa corregida. En condiciones normales el valor de esta proporción debe ser inferior a 30 microunidades de insulina por mg de glucosa^{2,3}. Cuando este valor es superior indica que la cantidad de insulina en relación a la cantidad de glucosa sérica es más alta de lo normal; se está produciendo más insulina de la que el organismo necesita y el páncreas no está respondiendo a la retroalimentación negativa que en condiciones normales se produce al disminuir la glucosa sérica. Estos hechos sugieren la existencia de un insulinoma.

Tabla III. Resultados de la bioquímica sérica.

	Muestra	Referencia
Glucosa	45 mg/dl	60-115 mg/dl
Colesterol	186 mg/dl	140-290 mg/dl
Proteínas totales	7,6 g/dl	6,5-8 g/dl
Calcio	11 mg/dl	8,9-13,3 mg/dl
Fósforo	2,4 mg/dl	2,5-5 mg/dl
Fosfatasa alcalina	54 U/l	35-150 U/l
CK	165 U/l	30-200 U/l
Sodio	151 mEq/l	141-160 mEq/l
Potasio	4,2 mEq/l	4-5,4 mEq/l
Cloruro	96 mEq/l	96-122 mEq/l

Por el contrario, si el valor de la proporción está dentro de la normalidad se puede realizar una determinación de IGF I para confirmar o descartar la presencia de una neoplasia extrapancreática. Por el momento sólo es posible determinar el valor de IGF-I y no de IGF-II.

Finalmente, para confirmar el diagnóstico y siempre que sea posible es aconsejable realizar el estudio histopatológico de la masa³.

CASO CLÍNICO.

El paciente del caso clínico que nos ocupa, es una perra de raza Pastor alemán de 9 años de edad con una historia clínica anterior de leishmaniosis desde los cuatro años de edad. En el momento de su visita al Hospital Clínico Veterinario de la UAB había sido tratada con N-metilglucosamina y se le seguía administrando alopurinol. Los propietarios advierten que desde hace un año la perra ha adelgazado considerablemente, aunque su apetito parece haberse incrementado.

En el examen físico se observa una pérdida de peso de un 20%, depresión, debilidad y ataxia. Se realiza un hemograma y una bioquímica sérica. El único valor alterado es la concentración de glucosa que resultó ser inferior al rango de normalidad. (Tablas II y III)

Para la confirmación de esta posible hipoglucemia se decide hospitalizar a la perra y se realizan cinco determinaciones de glucosa seriadas cada 2 horas. En todas las determinaciones realizadas el nivel de glucosa sérica se mantiene entre 38 y 45 mg/dl (muy por debajo de los 60 mg/dl) por lo que pudimos confirmar la hipoglucemia de ayuno persistente.

Con los resultados obtenidos se estableció un diagnóstico diferencial de insulinoma o hipoglucemia paraneoplásica (ocasionada por una neopla-

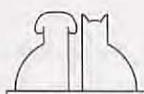




Fig. 1. Ecografía de la masa en corte transversal. Masa redondeada (2,3 x 2,2 cm) hipocogénica en la rama izquierda del páncreas.

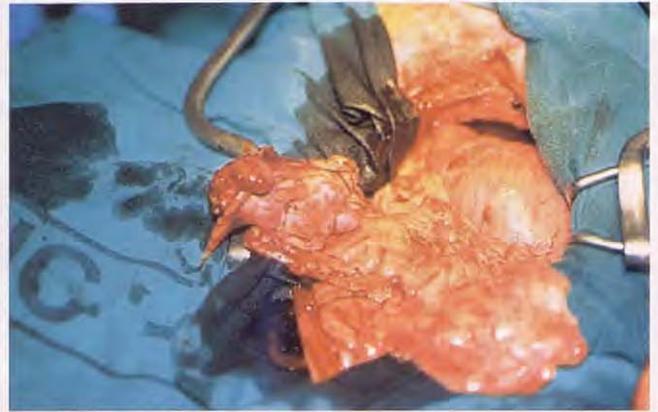


Fig. 2. Localización de la masa neoplásica en el páncreas.

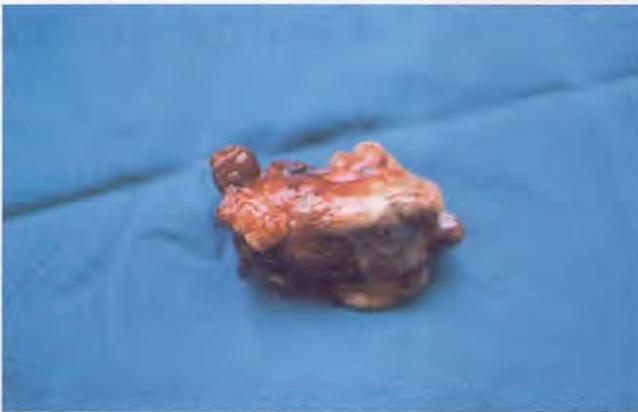


Fig. 3. Aspecto macroscópico de la porción del páncreas afectado por la neoplasia una vez se ha extraído quirúrgicamente.

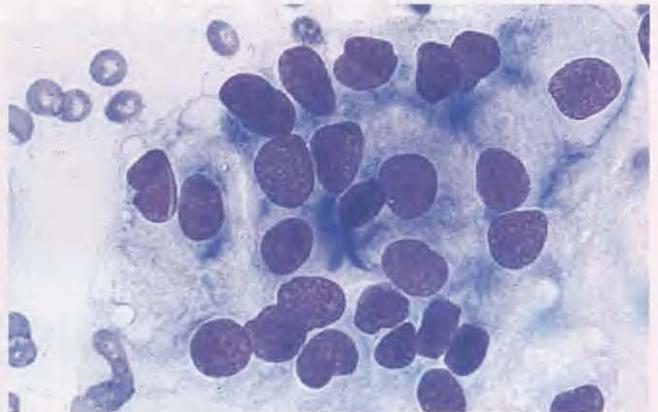


Fig. 4. Citología realizada mediante impronta de la masa neoplásica. Diff-Quik 1000x.

sia extrapancreática). Para diferenciar entre estos dos procesos y poder llegar a un diagnóstico definitivo se optó por la realización de una ecografía abdominal, determinación de la proporción I:G corregida y por la realización de una laparotomía exploratoria para poder de esta forma localizar, extirpar y realizar el estudio histopatológico de la masa.

En la ecografía abdominal no se observaron alteraciones ecográficas en bazo, riñones ni hígado. Se observó el tracto gastrointestinal con gas y una masa hipocogénica con un tamaño en corte longitudinal de 4,1 x 2,2 cm y de 2,3 x 2,2 en corte transversal en la rama izquierda del páncreas, compatible con una neoplasia pancreática. (Fig. 1)

La proporción I:G corregida dio un valor de 158,75, compatible con un diagnóstico de insulinoma.

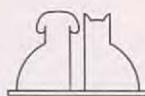
En la laparotomía exploratoria, para mantener la normoglucemia, se instauró una fluidoterapia con dextrosa al 5% y glucosalino isotónico realizando controles de glucemia cada 30-60 minutos. Una vez estabilizada la perra fue anestesiada siguiendo un protocolo habitual consistente en la

premedicación con diazepam y buprenorfina, inducción con tiopental y halotano para el mantenimiento.

La laparotomía exploratoria se realizó de forma convencional. Se localizó el nódulo en la rama izquierda del páncreas, tal y como se había determinado en la ecografía (Fig. 2). No se detectaron otros nódulos ni en el páncreas ni en el resto de órganos abdominales. Así mismo los ganglios regionales presentaban un aspecto normal. La exéresis del nódulo se realizó mediante una pancreatectomía parcial (Fig. 3).

Durante el postoperatorio se mantuvo a la perra en ayuno completo (NPO) durante 72 horas para prevenir una pancreatitis postquirúrgica. Durante este tiempo se instauró una fluidoterapia y antibioterapia vía sistémica y se realizaron controles de la glucemia para comprobar que evolucionaba correctamente. La paciente fue dada de alta al tercer día de la cirugía presentando una evolución favorable. La fluidoterapia y la medicación IV se sustituyó por medicación oral (amoxicilina y cimetidina) y una dieta rica en fibra (w/d).

La citología de la impronta y el estudio histopa-



tológico de la masa confirmaron la presencia de insulinoma. (Fig. 4)

A los diez días de la cirugía se retiraron los puntos de la sutura cutánea. En este momento, el propietario informó de la evolución favorable de su perra.

En la última revisión realizada, un mes después de la cirugía, la perra había continuado mejorando. El control de la glucemia evaluado mediante la determinación de la fructosamina aportó un valor dentro del rango de la normalidad (201 mmol/l).

DISCUSIÓN.

La hipoglucemia de ayuno persistente, acompañado de hiperinsulinemia, con una proporción elevada de insulina:glucosa sugieren la presencia de insulinoma.

Para evaluar la presencia y extensión de tumor de células β del páncreas se han utilizado diversos medios de diagnóstico por imagen. Si bien la radiología torácica y abdominal no es útil para este fin, sí lo es para descartar otras causas de hiperinsulinismo. La ecografía facilita la detección de tumor pancreático, pero tiene poca sensibilidad para detectar lesiones muy pequeñas o infiltrativas difusas. La presencia de gas abundante, perros de tórax profundo y el jadeo, dificultan todavía más la exploración ecográfica⁵.

Otra alternativa diagnóstica se basa en la gran cantidad de receptores con alta afinidad a la somatostatina que tienen algunos tumores endocrinos pancreáticos. La escintigrafía con receptores de somatostatina utilizando ¹¹¹-pentetrotido índico permite evidenciar la acumulación elevada de radiofármaco en la neoplasia pancreática⁵.

La resolución quirúrgica, siempre que sea posible, es la terapia de elección^{2, 3, 8}. Se ha comprobado que el tiempo de supervivencia es superior en perros a los que se ha practicado una pancreatometomía parcial que en los tratados sólo médicamente⁹. No obstante hay que tener en cuenta que después de la cirugía pueden aparecer complicaciones, ya sean por la propia técnica quirúrgica o bien por factores relacionados con el proceso neoplásico^{2, 3, 4, 8}. Para realizar una pancreatometomía sin la aparición de complicaciones postquirúrgicas, como pancreatitis por ej., es de vital importancia manipular el páncreas con sumo cuidado. También es importante recordar la disposición anatómica de todas aquellas estructuras que puedan estar relacionadas con el páncreas. En

concreto, hay que tener especial cuidado con la vascularización⁴. La rama izquierda del páncreas está irrigada principalmente por la arteria esplénica mientras que la rama derecha del páncreas por la arteria gastroduodenal. Estas dos arterias irrigan también al bazo y al duodeno respectivamente, durante la cirugía sólo deben ligarse las ramas que se dirigen al páncreas. Si se ligan otras ramas de forma equivocada se puede producir la necrosis de órganos adyacentes con el riesgo que ello comporta⁴.

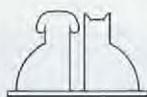
Entre las complicaciones más frecuentes se deben destacar: la aparición de pancreatitis, la persistencia del estado de hipoglucemia y, por último, la detección de hiperglucemia^{3, 4, 8}.

La aparición de pancreatitis a consecuencia de la cirugía se debe a una manipulación excesiva o brusca del páncreas durante la intervención. Por ello recordar una manipulación suave durante la cirugía, y como cuidados postquirúrgicos ayuno durante 72 horas y fluidoterapia apropiada.

Cuando después de la cirugía persiste el estado de hipoglucemia debe considerarse la eliminación incompleta del nódulo primario, o bien la existencia de metástasis en otros órganos que no han sido detectadas en la ecografía, ni en la laparotomía exploratoria.

Por último, la detección de una hiperglucemia postquirúrgica se debe a la supresión continuada que las células β no neoplásicas del páncreas han experimentado durante el periodo en que el animal ha permanecido en hipoglucemia. Las células β normales, al contrario de las tumorales, han respondido a la retroalimentación negativa que se produce sobre ellas al disminuir la glucemia. Al extirpar por completo la neoplasia se elimina, aunque sólo temporalmente, la fuente de insulina. Esta situación suele ser transitoria, ya que poco después de la cirugía las células responden a la normalización de la glucemia. Sólo en algunos casos, el animal desarrolla una diabetes mellitus y requiere la administración de insulina.

Cuando la cirugía no es posible o cuando después de ésta persiste la sintomatología se debe instaurar una terapia médica^{2, 3, 8}. Esta terapia no se aconseja cuando el paciente mantiene su nivel de glucemia normal³. La hipoglucemia se combate usando tres tipos de estrategias: dieta, antiinsulínicos y quimioterápicos⁸. En primer lugar, se establece una dieta rica en proteínas de elevado valor biológico, rica en azúcares complejos y baja en azúcares simples. Debe administrarse en pequeñas cantidades, repartidas en 4-6 tomas al



día, con el fin de aportar una fuente continua de glucosa y paliar la producción excesiva de insulina. Cuando la dieta no es suficiente para poder mantener la normoglucemia se pueden administrar drogas antiinsulínicas como los glucocorticoides. Los corticoides tienen un efecto antagonista a la insulina ya que estimulan la glucogenólisis y promueven la gluconeogénesis hepática. La dosis puede variar entre los 0,5-6 mg/kg q24horas de prednisona vía oral en función de la persistencia de los síntomas³. Los glucocorticoides pueden administrarse solos o junto con una benzodiatiazida, la diazoxida que tiene una acción hiperglucemiante. Este producto permite disminuir la dosis de glucocorticoides evitando así la aparición de sus efectos secundarios. No obstante este fármaco también puede producir por sí mismo efectos secundarios importantes (bradicardia, diabetes mellitus, vómito y diarrea)³. Finalmente cuando

todas estas actuaciones no han sido suficientes para poder mantener al paciente en un estado de normoglucemia se deben emplear fármacos antineoplásicos. Estas sustancias no se consideran de elección dada su nefrotoxicidad. Los antineoplásicos disponibles para el tratamiento del insulinoma son el alloxan y la estreptozocina^{2, 3, 8}.

En los últimos años, se está probando la eficacia de un análogo de la somatostatina (octreotido) en el diagnóstico y tratamiento de tumores pancreáticos endocrinos, aunque las dosis terapéuticas no están todavía bien establecidas^{6, 7}.

El pronóstico para los pacientes que sufren este tipo de proceso neoplásico es reservado estableciéndose una supervivencia de 12-15 meses en aquellos animales que han sido tratados con una terapia quirúrgica^{1, 3, 8}. La recurrencia, independientemente de que se hayan detectado metástasis durante la cirugía es muy elevada³.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Dunn JK, et al. Insulin secreting tumors of the canine pancreas: clinical and pathological features of 11 cases. *Journal of Small Animal Practice*, 1993, 34: 325-331
2. Dyer R. Hypoglycemia: a common metabolic manifestation of cancer. *Veterinary Medicine* 1992, 87: 42-47.
3. Fingam RB. Surgical diseases of the endocrine pancreas. En: Slatter (ed.). *Textbook of small animal surgery*. 2ª ed. WB Saunders, Filadelfia, PE, 1993.
4. Fossum TW. Surgery of the endocrine system. En: Fossum TW (ed). *Small Animal Surgery*. Mosby, St.Louis, Mo, 1997.
5. Lester NV et al. Scintigraphic diagnosis of insulinoma in a dog. *Vet Rad & Ultrasound*, 1999, 40: 174-178.
6. Morgan RV (ed). *Handbook of Small Animal Practice*, 3ª ed. WB Saunders, Filadelfia, PE, 1997, pp: 761-771.
7. Robben et al. *In vitro* and *in vivo* detection of functional somatostatin receptors in canine insulinomas. *J Nucl Med*, 1997, 38: 1036-1042.
8. Steiner JM, et al. Canine insulinoma. *Compendium of Continuing Education for the Practicing Veterinarian* 1996, 18: 13-24.
9. Tobin RL, et al. Outcome of surgical versus medical treatment of dogs with beta cell neoplasia: 39 cases (1990-1997). *J Am Vet Med Assoc* 1999, 15: 226-230.

