

Insulinoma em cão – relato de caso

Canine insulinoma - case report

DOI: 10.34188/bjaerv5n4-072

Recebimento dos originais: 05/08/2022

Aceitação para publicação: 30/09/2022

Vinicius Bastos dos Santos

Médico Veterinário pela Universidade Vila Velha

Local de trabalho: Residente em Clínica Cirúrgica e Anestesiologia de Pequenos Animais,
Universidade Vila Velha

Endereço: Avenida Comissário José Dantas de Melo, 21 - Boa Vista II, Vila Velha - ES/Brasil

E-mail: bastosvinii1@gmail.com

Arthur Zocatelli Amorim

Graduandos de Medicina Veterinária pela Universidade Vila Velha

Instituição: Universidade Vila Velha

Endereço: Avenida Comissário José Dantas de Melo, 21 - Boa Vista II, Vila Velha – ES/ Brasil

E-mail: arthurzocamorim7@hotmail.com

Julia Alves Queiroz Marinho

Graduandos de Medicina Veterinária pela Universidade Vila Velha

Instituição: Universidade Vila Velha

Endereço: Avenida Comissário José Dantas de Melo, 21 - Boa Vista II, Vila Velha – ES/ Brasil

E-mail: juliaqmarinho@hotmail.com

Lara Coslop Comério

Graduandos de Medicina Veterinária pela Universidade Vila Velha

Instituição: Universidade Vila Velha

Endereço: Avenida Comissário José Dantas de Melo, 21 - Boa Vista II, Vila Velha – ES/ Brasil

E-mail: laracomerio@gmail.com

Lucas Sagrilo Carneiro

Médico Veterinário pela Universidade Vila Velha

Local de trabalho: PetPrime Vila Velha

Instituição: R. São Paulo, 1310 - Praia da Costa, Vila Velha – ES/Brasil

E-mail: sagrilo.lucas@gmail.com

Rodrigo Viana Sepúlveda

Doutor em Medicina Veterinária pela Universidade Federal de Viçosa

Local de trabalho: Docente, Universidade Vila Velha

Instituição: Avenida Comissário José Dantas de Melo, 21 - Boa Vista II, Vila Velha – ES/Brasil

E-mail: rodrigo.viana@uvv.br

Igor Luiz Salardani Senhorello

Doutor em Medicina Veterinária pela Universidade Estadual Paulista-Jaboticabal

Local de trabalho: Docente, Universidade Vila Velha

Instituição: Avenida Comissário José Dantas de Melo, 21 - Boa Vista II, Vila Velha – ES/Brasil

E-mail: igor.senhorello@uvv.br

RESUMO

O insulinoma é uma neoplasia endócrina pancreática de células beta (β) raro em cães e maligno em mais de 95% dos casos. Sua etiologia não é bem-sucedida, mas acomete geralmente cães de meia-idade ou idosos, de raças médias para grandes e sem predisposição de gênero. Entre os sinais clínicos encontrados, os animais apresentam principalmente hipoglicemia devido a hiperinsulinemia, letargia, crises convulsivas, espasmos, tremores musculares e intolerância ao exercício. O diagnóstico é feito por exames laboratoriais que detectam a hipoglicemia do animal, decorrente da secreção indevida de insulina pelo tumor e pela confirmação da existência da massa pancreática por ultrassonografia abdominal, tomografia computadorizada ou laparotomia exploratória. A abordagem do paciente pode ser tanto de forma clínica, baseado nos sintomas clínicos do animal, ou de forma cirúrgica, onde ocorre a retirada do tumor primário e dos nódulos metastáticos por pancreatectomia parcial. Desse modo, o trabalho seguinte tem o objetivo de relatar o caso de um canino SRD, de aproximadamente 10 anos, atendido no Hospital Veterinário Professor Ricardo Alexandre Hippler da Universidade Vila Velha, que foi diagnosticado com insulinoma e submetido a uma pancreatectomia parcial como tratamento. Todavia, mesmo com a avaliação contínua da glicemia no pós-operatório cirúrgico, o animal continuou apresentando episódios de hipoglicemia, o que levou a suspeita de micrometástases em linfonodo ou fígado.

Palavras-chave: Neoplasia endócrina, hipoglicemia, pancreatectomia parcial, hiperinsulinemia.

ABSTRACT

Insulinoma is a rare pancreatic neuroendocrine tumor being malignant in more than 95% of cases. Its etiology is not successful, but it usually affects middle-aged or elderly dogs, of medium to large breeds and without gender predisposition. Among the clinical signs found, the animals mainly present hypoglycemia due to hyperinsulinemia, lethargy, convulsive crises, spasms, muscle tremors and exercise intolerance. The diagnosis is made by laboratory tests that detect the animal's hypoglycemia, resulting from the undue secretion of insulin by the tumor and by confirming the existence of the pancreatic mass by abdominal ultrasound, computed tomography or exploratory laparotomy. The patient's approach can be either clinically, based on the animal's clinical symptoms, or surgically, where the primary tumor and metastatic nodules are removed by partial pancreatectomy. Thus, the following paper aims to report the case of an SRD canine, approximately 10 years old, treated at the Veterinary Hospital Professor Ricardo Alexandre Hippler, Universidade Vila Velha, who was diagnosed with insulinoma and underwent a partial pancreatectomy as treatment. However, even with the continuous assessment of blood glucose in the postoperative period, the animal continued to present episodes of hypoglycemia, which led to the suspicion of micrometastases in lymph nodes or liver.

Keywords: Pancreatic neuroendocrine, hypoglycemia, pancreatectomy, hyperinsulinemia

1 INTRODUÇÃO

Os tumores pancreáticos geralmente são originados a partir do tecido epitelial do órgão e são classificados como endócrinos, que envolve as ilhotas de Langerhans ou exócrinos, acometendo as células dos ácinos ou do epitélio ductal (Pascon e Mistieri, 2016; Goutal et al., 2012). As neoplasias de origem pancreática são raramente encontradas em cães e gatos, sendo caracterizadas pela secreção em grande quantidade de múltiplos hormônios que desencadeiam várias síndromes clínicas (Pascon e Mistieri, 2016). Dentre as neoplasias pancreáticas endócrinas, pode-se citar o

glucagonomas, insulinomas ou gastrinomas, sendo 80% dos casos caracterizados por insulinomas (Pascon e Mistieri, 2016; Fossum e Caplan, 2015).

O insulinoma, também conhecido como carcinoma de células beta, são responsáveis por secretar grande quantidade de insulina na corrente sanguínea, mesmo quando os níveis glicêmicos se encontram dentro da normalidade, cursando com quadros de hipoglicemia e hiperinsulinemia (Del Busto et al., 2020; Pascon e Mistieri, 2016). As principais raças acometidas são as de médio e grande porte como, Pastor Alemão, Labrador Retriever, Standard Poodle, Boxer, entre outros. (Fossum e Caplan, 2015; Pascon e Mistieri, 2016; Goutal et al., 2012).

Os sinais clínicos típicos relatados desta enfermidade são principalmente intolerância ao exercício, crises convulsivas podendo ser focal ou generalizada, síncope, ataxia, polifagia, polidipsia, poliúria, vômito, anorexia, perda de peso e diarreia (Ryan et al., 2021). Os principais achados laboratoriais em animais portadores de insulinoma são hipoglicemia (glicemia abaixo de 60 mg/dL) e níveis séricos de insulina maior que 70 mcrIU/mL (Pascon e Mistieri, 2016).

Para a realização da triagem diagnóstica, se faz necessário a correlação entre a insulinemia e glicemia, no momento da hipoglicemia. Em cães hípidos, a secreção de insulina é suspensa quando os níveis de glicose estão baixos, entretanto, em cães portadores de células tumorais, esse feedback não acontece (Pascon e Mistieri, 2016). Exames complementares de imagem como ultrassonografia e tomografia computadorizado são os meios mais utilizando, contudo, o diagnóstico definitivo é obtido por meio de exame histopatológico. (Ryan et al., 2021).

O tratamento preconizado para os tumores funcionais de células das ilhotas pancreáticas é cirúrgico, em associação com a terapia medicamentosa de suporte (Pascon e Mistieri, 2016). Durante o ato cirúrgico, o principal objetivo é a excisão do nódulo pancreático e metastáticos (Pascon e Mistieri, 2016).

O objetivo desse trabalho é relatar a abordagem clínico cirúrgica de um canino atendido no Hospital Veterinário da Universidade Vila Velha diagnosticado com insulinoma.

2 RELATO DE CASO

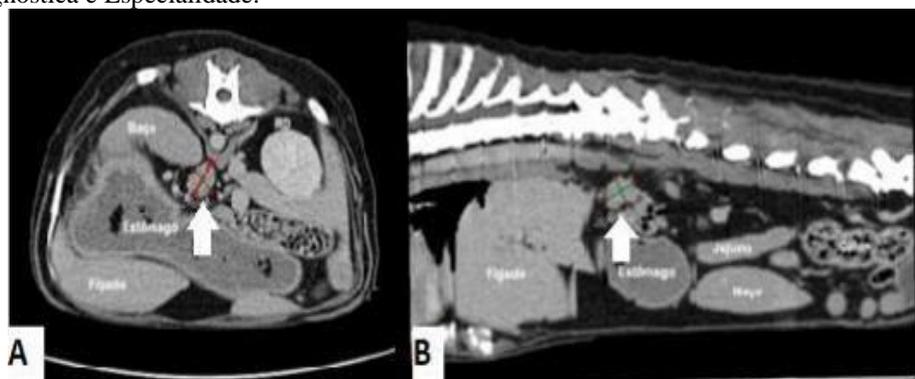
Foi encaminhado para atendimento clínico no hospital veterinário da Universidade Vila Velha um canino, fêmea, sem raça definida, de 10 anos de idade, com 18,75 kg de peso vivo, apresentando histórico de hipoglicemia, crises convulsivas e suspeita de insulinoma. Na anamnese, o tutor relatou que o animal fazia acompanhamento clínico na mesma instituição, onde foi prescrito prednisolona na dose de (2 mg/kg) e fenobarbital (4 mg/kg), para o tratamento da doença do disco intervertebral e crise convulsivas, respectivamente. Outro relato mencionado pelo tutor, foram os sinais clínicos de polidipsia e poliúria, além de intolerância à atividade física. Ao exame físico

observouse mucosas róseas, desidratação menor que 5%, temperatura retal de 38,6 °C, tempo de preenchimento capilar de dois segundos, frequência respiratória de 24 movimentos por minuto e frequência cardíaca de 132 batimentos por minuto.

Previamente ao atendimento clínico, foram realizados um hemograma com eritrograma e contagem de plaquetas e perfil bioquímico, onde foram avaliados os níveis de uréia, creatinina, alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase, fosfatase alcalina, gama glutamil transferase, proteína, albumina, globulina, fósforo, sódio, potássio, glicose, colesterol total triglicérides, sendo observado hipoglicemia (11,2 mg/dL), aumento de proteína total (8,13 g/dL), hipoalbuminemia (3,75 g/dL) e diminuição de uréia (17,7 mg/dL). Outra análise sérica realizada pelo setor de clínica médica foi de insulina endógena canina, onde constatou hiperinsulinemia (222,96 mcUI/ml).

Em seguida foi apresentado pelo tutor, no momento do atendimento, um exame de ultrassonografia abdominal que constatou, pâncreas levemente heterogêneo e hipocogênico, estrutura nodular em abdômen cranial esquerdo, próximo ao rim e adrenal esquerda, esplenomegalia e adrenomegalia esquerda. Devido aos achados ultrassonográficos, foi solicitado uma tomografia computadorizada abdominal (Figura 1), onde foi identificado uma estrutura nodular de 2,36 x 1,82 cm, localizada entre a extremidade do lobo pancreático esquerdo, cabeça esplênica e estômago.

Figura 1: A e B: Tomografia computadorizada abdominal corte transversal e longitudinal respectivamente, evidenciando neoformação de aspecto nodular de origem indeterminada em abdome cranial, próximo ao estômago, cabeça esplênica e lobo pancreático esquerdo (seta branca). Fonte: Imagens cedidas pelo Centro Veterinário de Medicina Diagnóstica e Especialidade.



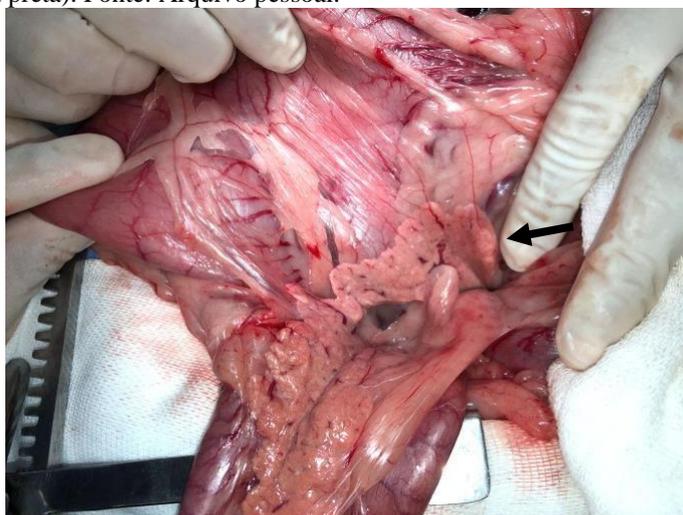
Uma consulta de retorno foi realizada após ao exame tomográfico, onde, na anamnese, o tutor relatou que os quadros convulsivos haviam cessado. No exame físico, não houve nenhuma alteração digna de nota, então, os exames hematológicos foram repetidos. No novo exame de bioquímica sérica, foram avaliados de uréia, creatinina, alanina aminotransferase, fosfatase alcalina, proteína total, albumina e globulina, que revelou aumento de alanina aminotransferase (220 UI/L) e fosfatase alcalina (825 UI/L), já no hemograma, todos os parâmetros avaliados (eritrograma, leucograma e contagem de plaquetas) permaneceram dentro dos valores de referência.

Ao fim da consulta, o animal foi encaminhado para o setor de cirurgia para a realização de uma pancreatectomia parcial para remoção do nódulo pancreático, sendo a principal suspeita de insulínoma.

Para a realização do procedimento cirúrgico, foram administradas acepromazina (0,015 mg/kg) e metadona (0,5 mg/kg) como medicações pré-anestésicas, pela via intramuscular. Posteriormente, o animal foi direcionado ao centro cirúrgico onde se iniciou a indução anestésica com cetamina (1 mg/kg), magnésio (30 mg/kg), lidocaína sem vasoconstritor (2 mg/kg) e propofol (2 mg/kg) pela via intravenosa. Na sequência, o paciente foi intubado com sonda orotraqueal n° 7. Para a manutenção anestésica foi utilizado o anestésico inalatório isoflurano variando de 0,4% a 1%. Após indução anestésica, realizou-se tricotomia ampla de toda região abdominal e antissepsia de maneira rotineira com álcool 70% e clorexidina 2%.

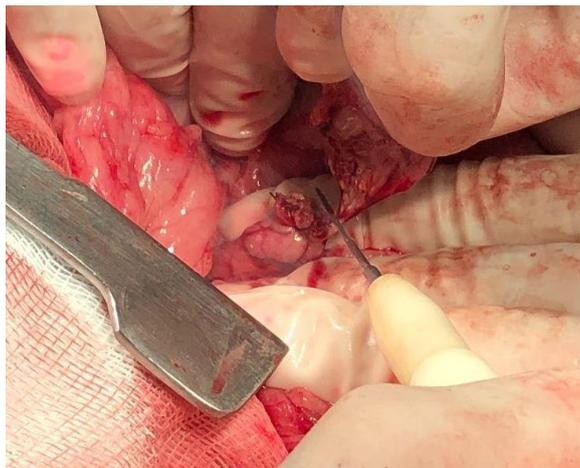
Após antissepsia, foram colocados os panos de campo de forma rotineira e o ato cirúrgico iniciou-se com uma celiotomia mediana pré-umbilical, prosseguindo para a identificação do pâncreas e sua exposição com o auxílio de um afastador auto estático de Finochietto. Após exposição pancreática, o órgão foi palpado cuidadosamente, sendo possível identificar um nódulo na extremidade do lobo pancreático esquerdo (Figura 2).

Figura 2: Lobos pancreáticos expostos durante procedimento cirúrgico. Nota-se nódulo na extremidade do lobo pancreático esquerdo (seta preta). Fonte: Arquivo pessoal.



O procedimento cirúrgico prosseguiu com a pancreatectomia parcial. Para a realização da técnica cirúrgica, foi realizado dissecação cuidadosa do mesoduodeno e ligadura circular com fio poliglactina 910 dos vasos responsáveis pela irrigação da região a ser removida. A remoção da extremidade esquerda do pâncreas foi realizada pela técnica de guilhotina nylon 3-0. Após armar a ligadura, ela foi apertada a ponto que houve compressão do parênquima e ligadura dos vasos e ductos. Logo depois, foi realizada a diérese com o auxílio de um bisturi elétrico (Figura 3).

Figura 3: Extremidade do lobo pancreático esquerdo sendo removida após ligadura pela técnica de guilhotina com o auxílio de um bisturi elétrico.



O ato cirúrgico prosseguiu com a inspeção copiosa da cavidade abdominal a fim de identificar possíveis metástases em linfonodos adjacentes. Após inspeção e não identificação de nenhuma estrutura metastática, procedeu-se com a síntese. A camada muscular foi suturada com fio de poliglactina 910 (calibre 0) em padrão de Sultan, logo após, foi realizada a redução do subcutâneo com fio poliglactina 910 (calibre 2-0) com padrão simples contínuo e a dermorrafia com fio nylon (calibre 3-0) padrão Wolff. A amostra retirada foi fixada em formalina 10% e encaminhada para avaliação histopatológica. Durante todo o procedimento cirúrgico a cadela fez uso de uma infusão de glicose 5% e a sua glicemia foi mensurada a cada 10 minutos. A glicemia transoperatória variou de 58 a 99 mg/dL.

Logo após a cirurgia, o animal permaneceu internado por seis dias, sendo prescrito amoxicilina associada a clavulanato (22 mg/kg, a cada 12 horas pela via intravenosa), dexametasona (0,15 mg/kg, a cada 24 horas, pela via intravenosa) e metadona (0,5 mg/kg, a cada quatro horas pela via subcutânea). Além disso, o animal permaneceu em infusão de glicose 5% até estabilizar a glicemia. Durante o período de internação, o animal foi alimentado com 45 g de ração para cães diabéticos a cada seis horas. Além disso, foi realizado a aferição de glicemia durante todo o período de internação, que variou de 32 a 72 mg/dL. (Figura 4).

O animal relatado, retornou após 9 dias do procedimento cirúrgico para reavaliação clínica, onde notou-se ferida cirúrgica limpa, sem cicatrização completa e glicemia no valor de 39 mg/dL. Após 20 dias da cirurgia, o animal retornou para atendimento no hospital veterinário, onde foi realizado nova aferição da glicemia (25 mg/dL) e retirada dos pontos após cicatrização completa da ferida cirúrgica.

A análise histopatológica do nódulo pancreático sugeriu tratar-se de um carcinoma neuroendócrino pancreático ou adenoma pancreático.

3 DISCUSSÃO

Bem como o paciente do presente relato, o insulínoma acomete animais de meia-vida a idosos, não apresentando uma predisposição racial (Goutal et al., 2012). O paciente do presente estudo era uma cadela, idosa, seguindo de acordo com a literatura. Os principais sinais clínicos descrito por Ryan et al. (2021) são crises convulsivas, intolerância a atividade física, anorexia, apatia.

Os sinais neurológicos são desencadeados a partir da diminuição de glicose no sistema nervoso central (SNC), devido ao fato dos tecidos com maior afinidade à insulina associados à diminuição da gliconeogese e glicogenólise hepática, gera níveis séricos de glicose inadequados (Pascon e Mistieri, 2016). O SNC, não é dependente de insulina, contudo, utiliza a glicose como fonte de energia primária para as suas atividades celulares (Pascon e Mistieri, 2016). O animal em questão apresentava relutância ao exercício e quadros de convulsão, corroborando com o descrito por Ryan et al. (2021) e Pascon e Mistieri, (2016).

Para o diagnóstico do insulínoma, Whipple e Frantz (1935) abordaram três critérios que devem ser considerados. São eles, os sinais clínicos do animal ocorrem após jejum ou exercício físico, os sintomas decorrem da contração sérica de glicose < 50mg/dL e os sinais são aliviados após a administração de glicose. O paciente do presente relato cumpriu com os critérios abordados, uma vez que apresentava intolerância a atividade física, glicemia abaixo de 50 mg/dL e após administração de glicose havia melhora temporária dos sinais clínicos.

Exames complementares de imagem têm sido utilizados para auxiliar no diagnóstico da neoplasia relatada (Fossum e Caplan, 2015). A ultrassonografia é o exame de imagem mais utilizado, juntamente da tomografia computadorizada (Pascon e Mistieri, 2016). Ambos os exames permitem a identificação de nódulos pancreáticos e linfadenomegalia, contudo, apresentam baixa sensibilidade diagnóstica e dificuldade de se diferenciar nódulos benignos de neoplásicos (Pascon e Mistieri, 2016). Ademais, o diagnóstico definitivo é obtido a partir da histopatologia associado ao estudo imuno-histoquímico, utilizados para evidenciar a substância secretada de maior importância da neoplasia pancreática (Pascon e Mistieri, 2016; Robben et al., 2005).

No caso em questão, foi utilizada a associação da ultrassonografia e tomografia computadorizada onde foi possível identificar um nódulo em região cranial esquerda na ultrassonografia e, posteriormente, a tomografia indicou tratar-se de um nódulo na extremidade do lobo esquerdo do pâncreas. A análise imuno-histoquímica não foi realizada no presente relato, contudo, a associação entre os exames de imagem e a apresentação da tríade de Whipple, foi suficiente para o provável diagnóstico de insulínoma.

Preconiza-se que o tratamento cirúrgico (pancreatectomia parcial) dos tumores funcionais de células das ilhotas pancreáticas seja adotado, associando-o com terapia medicamentosa de suporte (Pascon e Mistieri, 2016). A pancreatectomia deve ser realizada apoiada na comprovação de maior sobrevivência dos animais em comparação aos animais que realizaram apenas tratamento medicamentoso (Del Busto et al., 2020). Todavia, na maioria dos casos cães e gatos já apresentam micrometástase no momento do diagnóstico (Goutal et al., 2012). Tem se notado, que tumores localizados junto às extremidades do pâncreas são mais facilmente excisados, apresentando melhor prognóstico (Fossum e Caplan., 2015).

No estudo em questão, a pancreatectomia parcial foi realizada para a exérese do nódulo presente na extremidade do lobo pancreático esquerdo, com o objetivo de cessar a hipoglicemia, não havendo complicações inerentes do ato cirúrgico, o que corrobora com o descrito em literatura. Entretanto, o animal permaneceu hipoglicêmico após a cirurgia, o que sugere a presença de micrometástase nos órgãos alvo, como linfonodos e fígado. Durante o período transoperatório até a recuperação do animal, a hipoglicemia é a complicação mais frequente em pacientes portadores de insulinomas. Portanto, se faz necessário a manutenção da normoglicemia com infusão intravenosa de fluido com 5% de glicose, imediatamente antes e durante o procedimento cirúrgico (Fossum e Caplan., 2015; Robben et al., 2005). No presente relato, foi realizado todo manejo a fim de manter a glicemia acima de 50 mg/dL no período transoperatório, o que contribuiu para a ausência de graves complicações pós-operatórias.

O manejo dietético deve ser instituído logo que possível, com uma ração rica em proteínas, gorduras e carboidratos complexos e isenta de açúcares simples, sendo oferecido de quadro a oito refeições diárias, mas, sem ultrapassar as necessidades energéticas do paciente (Pöppel., 2015). Associado ao manejo alimentar, a instituição de uma corticoterapia se faz necessário, pois, estes medicamentos estimulam a gliconeogênese e a glicogenólise hepática, ademais, atuam diminuindo a afinidade dos receptores de insulina das células, conseqüentemente aumentando os níveis séricos de glicose (Pascon e Mistieri, 2016).

No estudo em tela, foi instaurada a dieta com ração para cães diabéticos, a fim de oferecer a quantidade de nutrientes necessários e com baixo teor de açúcares, para que não ocorressem eventos de hiperglicemia e complicações oriundas deste distúrbio. Além disso, foi prescrito prednisolona para o paciente, como descrito em literatura.

4 CONCLUSÃO

O diagnóstico do insulinoma requer associação entre a anamnese, sinais clínicos, mensuração da glicemia e exames de imagem, sendo importante a realização de todas as etapas. A pancreatectomia é amplamente difundida como o tratamento de escolha, contudo, a existência de micrometastase pode impedir a regulação da glicemia. Terapias de suporte devem ser instituídas previamente, durante e após o procedimento cirúrgico, diminuindo a ocorrência de complicações e fornecendo qualidade de vida ao animal.

REFERÊNCIAS

1. DEL BUSTO, I.; GERMAN, A.J.; TREGGIARI, E., et al. Incidence of postoperative complications and outcome of 48 dogs undergoing surgical management of insulinoma. *J Vet Intern Med.* 2020; 34:1135–1143. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/jvim.15751>>. Acesso em: 30 junho 2022.
2. WHIPPLE, A.O.; FRANTZ, V.K. Adenoma of islet cells with hyperinsulinism: a review. *Ann Surg.* 1935; 101:1299–1335.
3. PASCON, J.P.; MISTIERI M.L. Neoplasias do Pâncreas Endócrino. In: DALECK, CA; DE NARDI, AB. *Oncologia em cães e gatos: 2 ed.* Rio de Janeiro: Roca, 2016. Pg. 643-652.
4. FOSSUM, T.W.; CAPLAN, E.R. Cirurgia do Sistema Endócrino. In: FOSSUM, Theresa Welch. *Cirurgia de Pequenos Animais. 4. ed.* Mosby Elsevier, 2015. pg. 650-668.
5. GOUTAL, C.M.; BRUGMANN B.L.; RYAN, K.A. Insulinoma in Dogs: A Review. *J Am Anim Hosp Assoc* 1 May 2012; 48 (3): pg. 151–163. Disponível em: <<https://doi.org/10.5326/JAAHA-MS-5745>>. Acesso em: 29 junho 2022.
6. PÖPPL, A.G. Insulinoma. In: Jericó, Marcia Marques. *Tratado de medicina interna de cães e gatos. 1. ed.* Rio de Janeiro: Roca, 2015. pg. 5317-5352.
7. Ryan, D.; Pérez-Accino, J.; Gonçalves, R.; Czopowicz, M.; Bertolani, C.; Tabar, M.D.; Puig, J.; Ros, C. and Suñol, A. Clinical findings, neurological manifestations and survival of dogs with insulinoma: 116 cases (2009-2020). *J Small Anim Pract.* 2021; 62(7):531-539
8. WHIPPLE, A.O.; FRANTZ, V.K. Adenoma of islet cells with hyperinsulinism: a review. *Ann Surg.* 1935; 101:1299–1335.
9. ROBBEN, J. H., POLLAK, Y. W., KIRPENSTEIJN, J., BOROFFKA, S. A., VAN DEN INGH, T. S., TESKE, E., & VOORHOUT, G. Comparison of ultrasonography, computed tomography, and single-photon emission computed tomography for the detection and localization of canine insulinoma. *Journal of veterinary internal medicine.* 2005. 19(1): pg. 15–22. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15715042/>>. Acesso em: 29 junho 2022