INSULINOMA EM CÃO: RELATO DE CASO

Beatriz Diniz Morais¹, Julia Bretz Cavalcante Correa¹, Michelle Wild Grossi Jannuzzi
Moreira¹ Alysson Rodrigo Lamounier²

¹Graduandas em Medicina Veterinária pela Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais,
Unidade Educacional Praça da Liberdade, Belo Horizonte-MG.

²Docente do curso de Medicina Veterinária na Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais.
E-mail: miwild98@gmail.com

Recebido em: 15/08/2021 – Aprovado em: 15/09/2021 – Publicado em: 30/09/2021

DOI: 10.18677/EnciBio_2021C24

trabalho licenciado sob licença [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

RESUMO

O insulinoma é uma neoplasia do pâncreas que afeta as células β (beta) das ilhotas de Langerhans, que produzem e secretam insulina. A neoplasia causa um quadro de hiperinsulinismo, provocando hipoglicemia persistente e como consequência, sinais clínicos, como crises convulsivas, tremores musculares, prostração, coma, podendo levar ao óbito. A sintomatologia juntamente com a avaliação clínica, trazem informações pouco específicas para o diagnóstico, e exames laboratoriais como hemograma e perfil bioquímico geralmente não apresentam alterações sugestivas e significativas para um diagnóstico presuntivo, exceto pela baixa concentração de glicose sérica persistente. A partir desse dado, torna-se necessária a dosagem de insulina sanguínea e a utilização de exames de imagem como pesquisa complementar para auxílio no diagnóstico, este que somente é concluído e dado como definitivo a partir de um exame histopatológico. O tratamento da doença pode ser terapêutico, e quando possível cirúrgico para retirada da neoplasia. Neste presente trabalho, é relatado um caso clínico de uma cadela Shar Pei, de sete anos, diagnosticada com Insulinoma, a partir dos sinais clínicos e exames solicitados. O diagnóstico e protocolos terapêuticos também foram descritos.

PALAVRAS-CHAVE: Cão, Hipoglicemia. Insulinoma. Pâncreas.

INSULINOMA IN DOG: CASE REPORT

ABSTRACT

Insulinoma is a neoplasm of the pancreas that affects the β (beta) cells of the islets of Langerhans that produce and secrete insulin. The neoplasm will lead to hyperinsulinism, causing persistent hypoglycemia and as a consequence, signs become evident, such as convulsions, muscle tremors, prostration, coma, which can lead to death. The symptomatology, together with the clinical evaluation, brings little specific information for the diagnosis and laboratory tests of blood count and biochemical profile generally do not present suggestive and relevant changes for a concrete diagnosis, except for the low concentration of persistent serum glucose. Based on this data, it is necessary to measure blood insulin and use imaging exams as complementary research to aid in the diagnosis, this is only concluded and given as definitive based on a histopathological

examination. The treatment of the disease can be therapeutic, and when possible, surgical to remove the neoplasia. In this present work, a clinical case of a seven-year-old Shar Pei dog, diagnosed with Insulinoma, is reported, based on the clinical signs and examinations requested. In addition, diagnosis and therapeutic protocols have also been described.

KEYWORDS: Hypoglycemia. Insulinoma. Pancreas. Dog.

INTRODUÇÃO

O insulinoma é uma neoplasia predominantemente maligna funcional (produtora de insulina) pertencente às células das ilhotas Langerhans do pâncreas. Em cães, o insulinoma é, em geral, maligno e quase sempre ocasiona metástase. São os tumores pancreáticos endócrinos mais comuns descritos nesta espécie. As células tumorais secretam insulina de forma exagerada, levando, conseqüentemente, à um quadro de hipoglicemia (PÖPPL, 2015; NELSON; COUTO, 2015). Os quadros de convulsões persistentes e progressivas são sinais comumente encontrados devido, principalmente, à neuroglicopenia (FELDMAN, 2015; NELSON, 2015; KONIG; LIEBICH; 2016; PADOVANI *et al.*, 2017; RYAN *et al.*, 2021). Outros sinais clínicos podem ser observados, tais como ataxia, fraqueza muscular, desorientação, alterações comportamentais, tremores, dilatação das pupilas, taquicardia, polifagia, cegueira, anorexia e até coma (KONIG; LIEBICH, 2016; WITHROW *et al.*, 2019; RYAN *et al.*, 2021).

A junção dos sinais clínicos, acrescidos aos baixos níveis de glicose e melhora do quadro hipoglicêmico mesmo após administração de glicose é uma diretriz que ajuda na identificação da neoplasia (KONIG; LIEBICH, 2016), mas não confirma a presença de insulinoma (PASCON; MISTERI, 2016). O diagnóstico presuntivo deve ser realizado a partir de uma combinação dos sinais clínicos, dos exames laboratoriais, e de imagem (GOUTAL *et al.*, 2012; RYAN *et al.*, 2021). Pode-se detectar a presença de tumor pancreático ou evidência de metástase por meio de ultrassonografia, radiografia, ressonância magnética, tomografia computadorizada e tomografia por exposição de pósitrons (MOONEY; PETERSON, 2015; FOSSUM, 2018). Segundo Nelson (2015) o diagnóstico definitivo de insulinoma ocorre apenas por meio do exame histopatológico.

O tratamento para o insulinoma consiste primeiramente na estabilização do paciente e de seu quadro hipoglicêmico. Para tal deve-se instituir uma terapia alimentar feita em pequenas porções, a cada 6-8 horas, rica em proteínas e carboidratos complexos e pobre em açúcares simples (OLIVEIRA; SABINO, 2018). O tratamento cirúrgico com pancreatectomia parcial e remoção de metástases visíveis é considerado de eleição e deve ser realizado sempre que possível. O tratamento medicamentoso é indicado em casos em que o tratamento cirúrgico é inviável, como naqueles pacientes com metástases, com comprometimento pancreático muito grande e, comorbidades importantes (BUSTO, 2021). A quimioterapia pode ser útil no tratamento das neoplasias de pâncreas endócrino, especialmente em casos em que a ressecção total do tumor é inviável. Os quimioterápicos utilizados são a estreptozocina e doxorubicina, e são seletivos para as células beta pancreáticas, porém, possuem muitos efeitos deletérios (PASCON; MISTIERI, 2016). O uso de fosfato de toceranib em animais com hipoglicemia recorrente tem resultado em uma maior sobrevida e controle glicêmico (FLESNER *et al.*, 2019).

O objetivo deste trabalho foi descrever um relato de caso, abordando os efeitos adversos causados ao organismo pela neoplasia, bem como o diagnóstico e a terapêutica realizada em um cão com suspeita de insulínoma.

RELATO DE CASO

Uma cadela, da raça Shar Pei, com sete anos e pesando 23 quilos, foi levada para atendimento devido a uma crise convulsiva. Na anamnese foi constatado que o animal passou por duas crises convulsivas na noite anterior, estava prostrado e há algumas semanas havia começado a apresentar tremores nos membros anteriores. O animal possuía hipotireoidismo já em tratamento para tal. A cadela não era castrada, possuía vacinas e vermifugação atualizados, e apresentou normofagia, normoúria e normoquesia. O exame físico apresentava-se sem alterações.

A paciente foi encaminhada para consulta com o neurologista, onde constatou-se que não haviam alterações neurológicas e que o animal estava com hipoglicemia (37 mg/dl). Exames bioquímicos (relação sódio e potássio e enzimas hepáticas) e ultrassom não demonstraram anormalidades. Foi coletada amostra de soro para mensuração de insulina por radioimunoensaio, que obteve resultado de 32,89µU/mL (valores de referência: 5,0 a 32,0µU/mL), sendo sugestivo para insulínoma. O animal ficou internado para controle da glicemia. Posteriormente, foram realizados exames de hemograma, e bioquímico (uréia, creatinina, albumina, cálcio e potássio) e todos estavam dentro da normalidade.

O tratamento instituído na internação se baseou na fluidoterapia de glicose 5% e no manejo alimentar rico em fibras com intervalo de três horas entre cada administração da alimentação. Além disso, também foi instituído terapia com corticoesteróides, com prednisona (0,8mg/kg). A hipoglicemia da paciente era muito severa e, portanto, a sua glicemia era monitorada a cada duas horas. Mesmo com esse rígido controle e acompanhamento, a glicose sanguínea atingia valores de 20 mg/dL fazendo-se necessário muitas vezes a aplicação de 0,5mL/kg de glicose via intravenosa. Caso houvesse crise convulsiva, o quadro era controlado com a aplicação de diazepam (0,5mg/kg). Também foi realizado exame de tomografia computadorizada (TC), porém não detectou alteração no pâncreas.

Após 30 dias internada e com quadro de hipoglicemia persistente, a paciente foi submetida à laparotomia exploratória diante da suspeita de insulínoma. Foi feita uma incisão abdominal na linha média ventral, que se estendeu da cartilagem xifoide caudal até o umbigo, para examinar o pâncreas através de uma palpação delicada e inspeção visual. Neste momento, foi possível visualizar um pequeno nódulo na porção cranial do lobo pancreático direito, o que culminou na decisão de realizar a pancreatectomia parcial por meio da técnica de remoção por sutura (técnica da guilhotina). Fez-se uma incisão no omento, próximo a ambos os lobos do pâncreas, para passar o fio de sutura Nylon 2.0 de um lado do órgão ao outro, até a sutura estar próxima do nódulo a ser extirpado. Dois linfonodos mesentéricos estavam aumentados de tamanho e, portanto, foram seccionados e removidos do mesentério, e o orifício gerado foi suturado utilizando o padrão simples interrompido com o fio Caprofyl 2.0. O padrão de sutura sultan (ponto em x), foi o eleito para fechamento da musculatura, fazendo uso do fio Caprofyl 0, enquanto o padrão simples contínuo foi o escolhido para unir as bordas do subcutâneo, utilizando o fio Caprofyl 2.0. E, por fim, optou-se pela sutura simples

interrompida (com nylon 2.0), para aproximar as bordas de pele.

O protocolo anestésico instituído foi medicação pré-anestésica utilizando meperidina (2mg/kg), indução com propofol (3mg/kg), midazolam (0,2mg/kg) e cetamina (2mg/kg) e a manutenção com propofol e infusão contínua de fentanil (2mg/kg) + cetamina + lidocaína (2mg/kg). Durante o procedimento, foram feitas medidas seriadas da glicemia, com intervalo de 15 minutos entre cada uma. Em um determinado momento, obteve-se resultado “low” no glicosímetro, o que culminou na aplicação de um bolus de glicose 5mL (diluição 1:1). As mensurações seguintes foram mais elevadas, mas o declínio entre cada uma se manteve, chegando ao final da cirurgia com o valor de 62mg/dL de glicose sanguínea. Nos exames pós-operatórios, a única alteração presente foi leucocitose com desvio para a esquerda regenerativo. Após a cirurgia, as medicações realizadas foram enrofloxacina (5mg/kg), dipirona (25mg/kg), cloridrato de tramadol (4mg/kg) e fenobarbital (2mg/kg). A paciente seguiu internada por mais cinco dias e obteve alta médica.

O exame histopatológico referente ao fragmento pancreático (medindo 5,0 x 2,5 x 1,0 cm), com nódulo elevado medindo 1,2cm revelou margens cirúrgicas livres e células redondas agrupadas em ninhos e cordões, com núcleos pequenos e médios, hipercoreados, citoplasma eosinofílico, pálido e granuloso; conferindo o diagnóstico de neoplasia endócrina de pâncreas maligno, morfologicamente compatível com insulinoma.

Já referente aos linfonodos mesentéricos, macroscopicamente foram encontrados dois nódulos acastanhados medindo o maior 2,5 x 1,4 x 0,5 cm e o menor medindo 1,5 x 0,7 x 0,7 cm. Microscopicamente, foram encontrados fragmentos apresentando hiperplasia folicular linfóide com linfócitos e linfoblastos típicos e sinusóides dilatados, presença de discreto infiltrado de macrófagos contendo hemossiderina e não foram visualizadas células metastáticas. Desta forma, constatando-se o estadiamento I da cadela de acordo com a Organização Mundial de Saúde.

Passados 14 dias após o ato cirúrgico, a cadela retornou ao hospital, para remover os pontos da cirurgia e realizar dosagem de fenobarbital (que obteve concentrações dentro da normalidade: 18,5µg/mL). A paciente apresentou melhora significativa do quadro, tendo valor de glicemia igual à 70mg/dL (valores de referência: 60 a 120mg/dl) no momento da avaliação médica, e sem sinais de metástases nos exames de imagem (US e raio-x torácico). O animal manteve quadro normoglicêmico e sem convulsões durante cinco meses, porém voltou a ter hipoglicemia severa e veio a óbito.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O insulinoma é uma neoplasia rara das células beta pancreáticas, que tem sido mais comumente reportada em cães de médio a grande porte (RYAN *et al.*, 2021). Devido ao excesso de secreção de insulina, os sinais clínicos mais comuns são a hipoglicemia incessante e quadros de convulsão persistentes e progressivos (KINTZER, 2015). O paciente em questão era um Shar Pei, de sete anos, que veio à clínica devido a um episódio convulsivo e estava apresentando tremores há alguns dias. Na consulta com o neurologista, foi constatado que o animal não tinha outras alterações neurológicas e apresentava também hipoglicemia.

O animal foi internado para controle do quadro hipoglicêmico e convulsivo, que se manteve persistente, corroborando com os dados casuísticos relatados na literatura. A hipoglicemia frequente, verificada durante o internamento, é o achado laboratorial mais comum em pacientes com insulinoma (GOUTAL *et al.*, 2012 ; FLESNER *et al.*, 2019). Os exames de imagem são comumente realizados para auxiliar no diagnóstico de insulinoma. Radiografias torácicas e abdominais geralmente não apresentam alterações devido às pequenas dimensões do tumor, mas podem ser realizadas para descartar outras possíveis causas de hipoglicemia. A ultrassonografia abdominal é frequentemente utilizada nestes pacientes, mas existem relatos de que o exame de imagem tenha identificado claramente a massa pancreática em menos de 50% dos casos.

Estudos demonstram que a TC é a técnica com maior sensibilidade e acurácia para detecção das neoplasias pancreáticas (OLIVEIRA; SABINO, 2018; WITHROW *et al.*, 2019). A ressonância magnética também pode ser utilizada para a detecção do insulinoma, mas devido ao difícil acesso deste na Medicina Veterinária, não há relatos sobre sua acurácia. Na paciente em questão, foram realizados o US e a TC, mas a massa não foi perceptível em nenhum dos exames.

O diagnóstico desta enfermidade é muitas vezes desafiador devido a não especificidade dos sinais clínicos, das anormalidades laboratoriais e dos achados de imagem. Um diagnóstico presuntivo pode ser estabelecido quando há um quadro de hipoglicemia persistente e elevação da concentração sérica da insulina. Porém o diagnóstico definitivo apenas se dará através do exame histopatológico (RYAN *et al.*, 2021). A dosagem de insulina em jejum desta cadela apresentou-se elevada, portanto, instituiu-se para o animal uma terapia com corticoesteróides e uma alimentação rica em fibras a cada quatro horas. Com isso, o quadro clínico do animal foi amenizado e optou-se pela realização de uma laparotomia exploratória, onde foi encontrado um nódulo acastanhado, medindo 1,2 cm.

O tratamento cirúrgico é considerado de eleição e envolve pancreatectomia parcial e remoção de metástases visíveis. O manejo medicamentoso é indicado antes da realização do procedimento cirúrgico ou em casos em que é inviável (BUSTO, 2021). A laparotomia exploratória foi seguida de pancreatectomia parcial e remoção dos linfonodos mesentéricos, e foi realizado o histopatológico da massa, que confirmou a presença de neoplasia maligna do pâncreas endócrino, compatível com o insulinoma e descartada a presença de metástases para os linfonodos mesentéricos. O insulinoma é a neoplasia endócrina pancreática mais comum em cães e são geralmente malignos e altamente metastáticos. Os locais mais comuns de metástases são os linfonodos regionais, fígado e pulmões (BUSTO, 2021).

As principais complicações do tratamento cirúrgico são pancreatite, hipoglicemia persistente e diabetes mellitus; sendo que a hipoglicemia está associada a um pior prognóstico, pois está associada à excisão incompleta do tumor ou a presença de metástases (NELSON, 2015). O presente animal não apresentou graves complicações e teve alta cinco dias após a cirurgia. A sobrevida de cães submetidos a pancreatectomia parcial é consideravelmente maior do que a de animais tratados apenas com medicamentos e apresenta uma média de 381 dias a 785 dias (BUSTO, 2021). Como o animal estava no estágio I da doença, e a glicemia se manteve constante, não houve indicação de quimioterapia, apenas de acompanhamento do

animal (PASCON; MISTIERI, 2016). O animal do presente estudo teve uma sobrevida de cinco meses, sem demais complicações, mas retornou a clínica sem conseguir manter seus níveis de glicose e acabou indo a óbito.

CONCLUSÃO

O insulinoma é um tumor de pâncreas endócrino, geralmente maligno, com alta taxa de mortalidade. O caráter de manifestações clínicas inespecíficas pode tornar o diagnóstico um desafio para o clínico veterinário, podendo, muitas vezes, levar a diagnósticos errôneos, ou serem confundidas com outras enfermidades tais como alterações no sistema nervoso central, hipoglicemia paraneoplásica ou até mesmo sepse. O prognóstico da doença varia de reservado a ruim, e está intimamente relacionado com a extensão do tumor, metástases, tratamentos terapêuticos adotados, resposta do paciente à terapia, e complicações decorrentes do procedimento cirúrgico, e, no entanto, aqueles animais diagnosticados com insulinoma e que passam pela remoção cirúrgica da neoplasia, possuem maior longevidade que os cães que passam somente pela terapia medicamentosa. Corroborando, assim, com o caso descrito, devido ao estágio inicial da doença, o tratamento de escolha para o animal foi a pancreatectomia parcial, contribuindo para melhora significativa do quadro, e níveis séricos de glicemia estáveis possibilitando uma melhor sobrevida e qualidade de vida aos enfermos. Porém destaca-se também a agressividade desta neoplasia em caninos, pois mesmo fazendo o tratamento adequado, no tempo correto, o animal teve apenas cinco meses de sobrevida.

REFERÊNCIAS

BUSTO, I. D. Incidence of postoperative complications and outcome of 48 dogs undergoing surgical management of insulinoma. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, [s. l.], 26 abr. 2021. DOI 10.1111/jvim.15751. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32212400/>. Acesso em: 30 abr. 2021.

FELDMAN, E.; NELSON, R.; REUSCH, C.; MONCRIEFF, C. S. **Canine and Feline Endocrinology**. [S. l.: s. n.], 2015. 688 p.

FLESNER, B. K.; FLETCHER, J. M.; SMITHEE, T.; BOUDREAUX, B. Long-Term Survival and Glycemic Control with Toceranib Phosphate and Prednisone for a Metastatic Canine Insulinoma. **Journal of the American Animal Hospital Association**, [s. l.], 14 nov. 2019. DOI 10.5326/JAAHA-MS-6751. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30427714/>. Acesso em: 1 abr. 2021.

FOSSUM, T. **Small Animal Surgery**. [S. l.: s. n.], 1584 p. v. 5.2018.

GOUTAL, C. M.; BRUGMANN, B. L.; RYAN, K. A. Insulinoma in dogs: a review. **Journal of the American Animal Hospital Association**, [s. l.], 3 abr. 2012. DOI 10.5326/JAAHA-MS-5745. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22474047/>. Acesso em: 30 mar. 2021.

KINTZER, Peter P. Insulinoma e outros tumores do Trato gastrointestinal. *In*: MOONEY,

Carmel T.; PETERSON, Mark E. **Manual de endocrinologia em cães e gatos**. 4º ed. São Paulo: Roca, p.177-181. 2015.

KONIG, H.E.; LIEBICH, H.G.; **Anatomia dos Animais Domésticos: Textos e Atlas Colorido**. 6. ed. [S. l.: s. n.], 2016.

MOONEY, Carmel T.; PETERSON, Mark E. **Manual de endocrinologia em cães e gatos**. 4º ed. São Paulo: Roca, 2015. p.177-181.

NELSON, R.W. Beta cell neoplasia: insulinoma. *In*: FELDMAN, E.C.; NELSON, R.W.; REUSCHA, C.; SCOTT-MONCRIEFF, J. C; BEHREND, E. **Canine and feline endocrinology**. 4.ed. St Louis: Saunders Elsevier, 2015. p.348-375.

NELSON, R.; COUTO, C. G. **Small Animal Internal Medicine**. 5 ed. Elsevier, 2015.

OLIVEIRA, J. V.; SABINO, F. A. Abordagem diagnóstica e terapêutica de insulinoma em cães. **Ciência Veterinária UniFil**, [s. l.], v. 1, 19 mar/ 2018. Disponível em: <http://periodicos.unifil.br/index.php/revista-vet/article/view/987>. Acesso em: 25 abr. 2021.

PADOVANI, L.; SILVA, D. D.; MOREIRA, J. R.; CARDOSO, M. J.; ZANUTTO, M. S. Insulinoma canino: relato de caso. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, [s. l.], 2017. DOI <https://doi.org/10.1590/1678-4162-9421>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abmvz/a/fg3dPSFVfxV9YtCMR5LHqz/?lang=pt>. Acesso em: 22 abr. 2021.

PASCON, J. P. E.; MISTIERI, M. L. Neoplasias do pâncreas endócrino. *In*: DALECK, C. R.; DE NARDI, A. B. **Oncologia em cães e gatos**. 2º ed. Rio de Janeiro: Roca, 2016.

PÖPPL, A. G. Insulinoma. *In*: JERICÓ, M.; NETO, J. P. A.; KOGIKA, M. M. **Tratado de Medicina Interna de Cães e Gatos**. [S. l.: s. n.], 2015. cap. 195. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/319550938_Insulinoma_-_Cap_195. Acesso em: 9 abr. 2021.

RYAN, D.; ACCINO, J. P.; GONÇALVES, R.; CZOPOWICZ, M.; BERTOLANI, C. *et al*. Clinical findings, neurological manifestations and survival of dogs with insulinoma: 116 cases (2009-2020). **Journal of Small Animal Practice**, [s. l.], 2016. DOI 10.1111/jsap.13318. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33724496/>. Acesso em: 26 abr. 2021.

WHITHROW, S. J.; VAIL, D. M.; PAGE, R. L. **Small Animal Clinical Oncology**. 6 ed. St. Louis: Saunders Elsevier, 2019. p. 519-521.