

INSULINOMA CANINO: UN CASO CLÍNICO

MAURENZIG, N. D.¹; KOSCINCZUK, P.¹; HOLOVATE, R.²;
MERLO, W. A.³ & INSFRAN, R. M.³

RESUMEN

Se describe el diagnóstico, tratamiento quirúrgico y seguimiento clínico de un insulinoma en una paciente canina mestiza de aproximadamente 10 años de edad, que se presentó a la consulta por convulsiones post ejercicio. La confirmación diagnóstica se realizó mediante el cociente insulina y glucosa corregida (I:Gc) que, inicialmente, fue de 166,7, considerando como normal el valor de 5 a 20. Por laparotomía se extirparon dos tumoraciones en el parénquima pancreático y se confirmó la ausencia de metástasis macroscópicamente visibles en otros órganos abdominales. La histopatología determinó que uno de los nódulos era compatible con insulinoma. El I: Gc fue de 17,5 a los 20 días y de 19,35 a los 18 meses, sin manifestaciones clínicas compatibles. Las convulsiones por hipoglucemias de origen tumoral en perros adultos deberían considerarse dentro del diagnóstico diferencial, pudiendo establecer el tratamiento más apropiado brindando una mejor calidad de vida al paciente.

Palabras claves: convulsión, glucosa, insulina, perro, insulinoma.

SUMMARY

Canine insulinoma, a clinical case.

We describe the diagnosis, surgical treatment and clinical follow up of an insulinoma in a female mixed breed patient, about 10 years old, brought to examination because of after exercise seizures. Diagnostic confirmation was performed using the corrected insulin:glucose ratio (I:Gc) that initially was 166.7, taking 5 to 20 as normal value. Two tumors were removed in the pancreatic parenchyma by laparotomy and the absence of macroscopically visible metastasis in the other abdominal organs was confirmed. The histopathology determined that one of the nodules was consistent with insulinoma. The I:Gc was 17,5 after 20 days and 19,35 after 18 months without compatible clinical manifestation. The hypoglycemic seizures, due to tumors in adult dogs, should be considered in the differential diagnosis, and may allow establishing the most appropriate treatment to provide a better life quality for the patient.

Key words: seizure, glucose, insulin, dog, insulinoma.

1.- Cátedra Patología Médica. Facultad de Ciencias Veterinarias, UNNE. Tel. (03783) 425753, Int. 156.

2.- Cátedra Anatomía Comparada II. Servicio de Cirugías del Hospital de Clínicas. FCV-UNNE.

3.- Servicio de Diagnóstico Histopatológico y Citológico del Hospital de Clínicas. FCV-UNNE.

Manuscrito recibido el 2 de agosto de 2011 y aceptado para su publicación el 2 de septiembre de 2011.

INTRODUCCIÓN

El insulínoma es un tumor de las células beta pancreáticas poco diagnosticado en los caninos caracterizado por la secreción continua de insulina sin regulación de los niveles de glucemia circulante. Puede ser benigno (adenoma de los islotes) o maligno (carcinoma de células beta). En los perros la mayoría de estos tumores se comportan como malignos, con un elevado potencial metastático y una sobrevida muy pobre aún después de la resección quirúrgica (Robben, 2006) sin que exista una característica histopatológica precisa que aporte un mayor valor pronóstico mas que la presencia o no de fibrosis del estroma tumoral y/o metástasis (Buishand, 2010). En cambio, en los seres humanos el pronóstico de los malignos depende de la posibilidad de resección completa del área tumoral, sin inducir a una diabetes (Jonkers *et al.*, 2007). Por lo general se presentan en perros adultos en un rango de 3 a 14 años, sin incidencia racial o de sexo (Feldman & Nelson, 2007).

En los animales sanos la concentración de insulina está regulada por los niveles de glucosa en el suero. El aparato de contrarregulación de insulina y glucosa es un prototipo del sistema de retroalimentación negativa; haciendo que, incluso después de la ingesta de alimentos, la euglucemia se mantenga dentro de un rango relativamente estrecho de unos 60 a 100 mg/dl (Grant, 2005). En los pacientes afectados por insulínoma este mecanismo está alterado porque las células tumorales no responden a esa retroalimentación y continúan produciendo insulina. El organismo se va ajustando a niveles de glucosa cada vez más bajos. Probablemente, desde el punto de vista clínico, lo más destacado sea la adaptación progresiva que sufren las neuronas a la hipoglucemia que inicialmente puede pasar desapercibida

y recién comenzar a manifestarse al alcanzar valores inferiores a 30 mg/dl o ante situaciones que fueren una mayor utilización de la misma, sobreviniendo una convulsión (Castillo, 2005). Algunos autores sugieren que la hipoglucemia se relaciona principalmente con la reducción de la producción de glucosa hepática y no necesariamente con un aumento de su utilización (Grant, 2005; Bennett, 2007). Aunque todos los órganos están afectados por la hipoglucemia, el sistema nervioso es el más comprometido y los signos clínicos se basan no sólo en la disminución del suministro glucídico al cerebro (neuroglucopenia), sino también en la estimulación del sistema simpático-adrenal y del hipotálamo (Guyton & Hall, 2006; Feldman & Nelson, 2007). Los síntomas neuroglucopénicos están dados por letargia, conducta atípica, debilidad, ataxia, convulsiones y coma (Castillo, 2005; Grant, 2005). Los relacionados con la estimulación del sistema simpático-adrenal consisten en temblores musculares, nerviosismo e inquietud; mientras que, los concernientes con el hipotálamo son la polifagia y el aumento de peso (Guyton & Hall, 2006; Feldman & Nelson, 2007).

Las convulsiones pueden manifestarse en cualquier momento, preferentemente después del ejercicio o de un ayuno prolongado (Castillo, 2005; Jonkers *et al.*, 2007) y a diferencia de las epilepsias no tienen un patrón de tiempo (Castillo, 2005).

Si bien el tratamiento indicado es la resección quirúrgica del tumor, cuando esto no es posible se puede utilizar una terapia de sostén a base de corticoides e inhibidor de la síntesis de insulina -diazóxido-. Cualquiera de los dos casos -tratamiento quirúrgico o médico- siempre deben ser acompañados por una dieta no hipercalórica, no hiperproteica (Castillo, 2005).

En la presente comunicación se describe un caso de insulínoma canino, su diagnósti-

co, tratamiento y seguimiento en el transcurso de 18 meses.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Un ejemplar canino hembra, de raza indefinida, de aproximadamente 10 años de edad, de 12 kg de peso, acudió a la consulta por convulsiones que se presentaban en el momento del paseo. Llamaba la atención la ganancia de peso. La evaluación de la glucemia en ayunas de 12 horas mediante un glucómetro, mostró un valor de 18 mg/dl (valor de referencia: 60 a 110 mg/dl). Mientras se esperaron los resultados de un perfil exploratorio completo que incluyera insulina circulante, se aplicó dexametasona 1 mg/kg/IM, para continuar con prednisona 1 mg/kg día por vía oral e ingestas de comida cada 4 horas; Prednisona 1 mg/kg/día.

Los resultados de laboratorio (Cuadro 1) señalaron una glucemia inferior a los 20 mg/dl con un cociente de insulina y glucosa co-

regida I:Gc de 166,7 (Fig 1), lo que sugirió la presencia de un insulinoma. Si bien no se encontraron evidencias radiográficas ni ecográficas de tumoración pancreática ni de metástasis, se decidió realizar la laparotomía exploratoria. La misma se llevó a cabo a través de la línea media y permitió reconocer dos masas sospechosas en el parénquima glandular, ubicadas una en la rama derecha y otra, de mayor tamaño, en la extremidad de la rama izquierda. Ambas fueron extirpadas. No se observaron alteraciones morfológicas en otros órganos abdominales sugerentes de focos de metástasis.

Las muestras quirúrgicas, un nódulo firme y lobulado de 2 x 1,5 x 1 cm y una sección de parénquima pancreático de 7 x 2 x 0,5 cm fijadas en formol tamponado al 10 % se remitieron para su estudio histopatológico. En los preparados histológicos coloreados con hematoxilina eosina se observaron proliferación de células neoplásicas con características de células de los islotes de Langerhans que se distribuían formando masas, cordo-

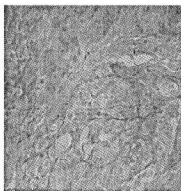
Cuadro 1: Determinación de resultados bioquímicos endocrinos.

| | Iniciales | 20 días post cirugía | 18 meses post cirugía |
|------------------------------------|--------------|----------------------|-----------------------|
| Glicemia (mg/dl) | <20 (60-110) | <20 (60-110) | 92 |
| Insulina (uU/L) | 20 (5-25) | 20 (5-25) | 12 |
| Insulina: Glucosa corregida | 166,7 (5-20) | 166,7 (5-20) | 19,35 |

$$\frac{\text{Insulina (uU/ml)}}{\text{Glucosa (mg/dl)} - 30} \times 100 = 5-20 \text{ (rango de referencia)}$$

Fig. 1: Índice insulina y glucosa corregido

Fig 2: Tumor de las células de los islotes pancreáticos separado del parénquima exócrino normal por una cápsula de tejido conectivo (H y E 250 x).



nes y estructuras de aspecto glandular entre numerosos vasos sanguíneos. Dichas células eran poliédricas y presentaban núcleos ovoides con fenómenos de macrocariosis y citoplasma con gránulos muy finos. Esta proliferación se hallaba rodeada por una delgada capa de tejido conectivo que la separaba del parénquima normal y que en sectores se encontraba infiltrada por las células antes descritas (Fig 2). En la segunda muestra se observó parénquima pancreático con fenómenos de lisis en la zona central de los lobulillos. Por los hallazgos antes descritos se estableció que el nódulo extirpado de la rama derecha del páncreas de 2 cm de diámetro era un tumor de las células de los islotes pancreáticos compatible con un insulinoma.

El control post quirúrgico efectuado demostró glucemias de alrededor de 130 mg/dl en ayunas de 8 horas y vómitos biliosos esporádicos durante la primera semana, sin que fuera necesaria la aplicación de insulina, sólo dieta a base de su propio alimento balanceado comercial en raciones pequeñas cada 3 a 4 horas, llegando a obtenerse veinte días después un I: Gc de 17,5, acompañado por una glucemia de 87 mg/dl, e insulina de 10 uU/L. En el control clínico realizado a los 18 meses la glucosa en sangre fue de 92 mg/dl y la insulina de 12 uU/L con un I:GC de 19,35.

DISCUSIÓN

El diagnóstico de insulinoma es infrecuente en la clínica de los animales de compañía y su hallazgo se basa en la hipoglucemia persistente acompañada de hiperinsulinemia con una relación I:Gc elevada. En el caso particular de nuestra paciente, la hipoglucemia durante o posterior al ejercicio se asoció, erróneamente, a epilepsia u otros tipos de convulsiones y fue tratada con anticonvulsivantes. No obstante, en este caso particular, las convulsiones son el resultado de signos neurológicos provocados por un menor aporte glucídico al cerebro y no tienen un patrón de presentación como en el caso de epilepsia (Castillo, 2005; Grant, 2005). A diferencia de lo que sugiere la bibliografía, en este caso no se presentaron otros tipos de síntomas neuroglucopénicos o de estimulación del sistema adrenal, como inquietud y temblores musculares (Kolevská *et al.*, 2004), así como tampoco los relacionados con el hipotálamo ya que, a pesar de tener una buena ganancia de peso, no existía evidencia de polifagia.

En nuestro caso ni la radiografía ni la ecografía fueron suficientes para confirmar la presencia de masas tumorales. De hecho, muchos autores afirman que estos métodos

son de poca utilidad debido al tamaño de las lesiones o al hecho de que pueden ser infiltrativas y difusas; incluso son difícilmente detectables por otros métodos imagenológicos más sofisticados como la resonancia nuclear magnética y la tomografía axial computada (Castillo *et al.*, 2001; Bennett, 2007). No obstante, el cociente I:Gc sospechoso de insulinoma fue un justificativo para la decisión de laparotomía exploratoria y acceder, de esta manera, a una resolución quirúrgica.

Muchos autores afirman que la cirugía puede ser exitosa comprobándose que el tiempo de supervivencia es superior en aquellos a los que se les han practicado pancreatoclectomía parcial con respecto a aquellos tratados exclusivamente con medicamentos como el diazóxido (Castillo, 2005; Feldman & Nelson, 2007), que resulta sólo un tratamiento paliativo y es oneroso para el propietario.

Aunque se sabe que durante el post quirúrgico las complicaciones están relacionadas con desarrollo de pancreatitis y la persistencia del estado de hipoglucemia o hiperglucemia; en nuestro caso, solo observamos un ligero aumento en los niveles de glucosa en sangre. Estos hallazgos son esperados, particularmente en situaciones de resección total del tumor, debido a que el resto de los islotes que se hallaban inhibidos se desensibilizan y comienzan a producir insulina normalmente (Castillo, 2005; Bennett, 2007), caso contrario deberíamos sospechar de metástasis, no ablación o ablación parcial del tumor (Castillo, 2005).

Si bien Feldman & Nelson (2007) informaron que un tercio de todos los perros tratados quirúrgicamente murieron durante la intervención o en el plazo de un mes, después de que se vuelve incontrolable la hipoglucemia u otras de las complicaciones posquirúrgicas, nuestra paciente demostró

un excelente estado clínico, niveles normales de glucemia en mediciones periódicas y radiografías libres de metástasis luego de 18 meses de iniciado el tratamiento. El tiempo transcurrido libre de enfermedad y el hecho de haber encontrado un nódulo único y de pequeño tamaño que fue extirpado totalmente sin presencia histopatológica de fibrosis estromal, sumado a la ausencia de posibles metástasis corroboradas por distintos medios, sugieren una lesión de comportamiento benigno (Buishand, 2010).

CONCLUSIÓN

Debido a que el insulinoma es una causa potencial de convulsiones en el perro, es necesario tener en cuenta la importancia de la evaluación de la insulinemia, en pacientes que presenten convulsiones causadas por hipoglucemia.

La ejecución de una laparotomía exploratoria temprana, que permita la resolución quirúrgica junto a la identificación del tumor y las posibles lesiones metastásicas, es la principal recomendación que permiten mejorar la calidad de vida del paciente.

BIBLIOGRAFIA

- BENNETT, N.** 2007. Insulinoma. (pp. 878-879). En: TILLEY, L.P. and SMITH, F.W.K. (eds.). Blackwell's La Consulta Veterinaria en 5 minutos. Ed. Inter- Médica, Buenos Aires.
- BUISHAND, F. O.; M. KIK & J. KIRPENS-TEIJN.** 2010. Evaluation of clinicopathological criteria and the Ki67 index as prognostic indicators in canine insulinoma. *The Veterinary Journal*. 185: 62-67.
- CASTILLO, V. A.; V. CAIROLI; M.S.**

- RODRÍGUEZ; H. O. LÓPEZ VARELA; A. VARTABEDIAN.** 2001. Neoplasia Endócrina Múltiple en perro: Asociación de Insulinoma. Adenoma corticoadrenal y tumor hipofisiario. Reporte de un caso. *Revista Científica. FCV-LUZ.* 6 (11): 473-478.
- CASTILLO, V. A.** 2005. Hipoglucemias. (pp. 245-248). En: MUCHA, C.; SORRIBAS, C. y PELLEGRINO, F. (eds.). *Consulta Rápida en la Clínica Diaria.* Ed. Inter-Médica, Buenos Aires.
- FELDMAN, E.C. & NELSON, R.W.** 2007. Neoplasia de células B: Insulinoma. (pp. 683-713). En: *Endocrinología y Reproducción Canina y Felina.* Ed. Inter-Médica, Buenos Aires.
- GRANT, C.** 2005. Insulinoma. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology.* 5 (19): 783-798.
- GUYTON, A.C. & HALL, J. E.** 2006. Insulina, glucagón y diabetes mellitus. *Tratado de Fisiología Médica.* Ed. Elsevier. España. pp: 961-977.
- JONKERS, Y. M. H.; F. C. S. RAMAEKERS & E. J. M. SPEEL.** 2007. Molecular alterations during insulinoma tumorigenesis. *Biochimica et Biophysica. Acta* 1775. pp: 313-332.
- KOLEVSKÁ, J.; R. HUSNIK; V. BRUNCLIK; V. MANDYS; Z. VERNEROVÁ; P. SCHÁNILEC; L. BARTOSOVÁ & M. SVOBODA.** 2004. A case of canine insulinoma. *Acta vet. Brno,* 73: 353-358.
- ROBBEN, J. H.; W. E. VAN DEN BROM; J. A. MOL; T.W. VAN HAEFTEN & A. RIJNBEEK.** 2006. 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.* 80: 25-32.