

Resumo

O insulinoma é uma neoplasia de células beta pancreáticas produtora de insulina. A síntese e secreção do hormônio é realizada de forma autônoma, promovendo no paciente quadros graves de hipoglicemia. O diagnóstico definitivo pode ser realizado com exames de imagem que visualizem a neoformação pancreática associado a dosagem sérica que demonstre o aumento de insulina sérica associado a hipoglicemia. O tratamento pode ser clínico, cirúrgico ou associação de ambos. No presente relato optou-se por realizar o tratamento clínico, que demonstrou resultado positivo, devido ao aumento importante do intervalo de tempo entre as crises de hipoglicemia, após a mudança da dieta. As crises que se apresentavam com frequência semanal passaram a ser mensais, com apresentação menos grave do que as anteriores.

Palavras chaves: Insulinoma, insulina, glicemia, hiperinsulinemia, hipoglicemia

Introdução

As neoplasias das células beta pancreáticas, mais conhecidas como insulinoma, são formações que produzem e secretam insulina de forma autônoma comprometendo desta forma a manutenção da euglicemia do paciente (NELSON, 2015). Sinais de neuroglicopenia e estimulação adrenérgica são as manifestações clínicas mais frequentes nesses pacientes, sendo ambas ocasionadas pela hipoglicemia severa (KARAM, 2001). O diagnóstico consiste em uma junção de achados clínicos e laboratoriais e principalmente a evidencia de hiperinsulinemia frente ao quadro de hipoglicemia (KRUTH et al, 1982). Exames de imagem podem auxiliar na determinação do tamanho da neoplasia, bem como na presença ou não de metástase nos órgão adjacentes (NELSON, 2015). O tratamento é clínico com o uso de glicocorticoides em conjunto com o manejo dietético, associado ou não ao tratamento cirúrgico, que apresenta altos índices de recidiva (TOBIN et al, 1999). O objetivo do tratamento é estabilizar ao máximo a glicemia do paciente minimizando assim os efeitos deletérios da hipoglicemia. O prognóstico é ruim devido a alta malignidade desses tumores associado a grande capacidade de metastatizar em outros sítios (NELSON, 2015).

Metabolismo de Glicose

A glicose é a principal fonte de energia aceita pelo cérebro, sob condições fisiológicas (BARRETT et al, 2010). Sua obtenção pode ser direta, através da ingestão de carboidratos, proteínas e gorduras ou indireta: através da quebra de glicogênio hepático denominada glicogenólise ou através de sua obtenção pela quebra de substratos como aminoácidos (principalmente alanina e glutamina), glicerol e lactato, sendo esse processo denominado de gliconeogênese (CRYER, 2011).

A insulina é o principal hormônio responsável pela diminuição da glicose no sangue. Situações de hipoglicemia suprimem a liberação de insulina além de: aumentar a mobilização de estoques de energia principalmente através da glicogenólise, lipólise, aumento da gliconeogênese e cetogênese hepática, gliconeogênese renal e diminuição do uso de glicose por tecidos insulino-dependentes (KARAM, 2001).

Fisiologicamente, a secreção de insulina é estimulada pelo aumento da glicose sérica principalmente no período pós prandial, após sua secreção os níveis sanguíneos de glicose tendem a voltar ao normal e desta forma sua secreção é inibida. Em momentos em que a glicemia está próxima dos limites inferiores hormônios contrarregulatórios como glucagon, cortisol, GH e epinefrina, serão ativados para a manutenção da euglicemia (NELSON, 2015).

A entrada de glicose nas células musculares e adipócitos se dá através da insulina que promove restauração da hiperglicemia pós prandial e estimula a glicogênese, que é caracterizada pela síntese de glicogênio em tecido muscular e hepático para armazenamento de glicose. O Glucagon por sua vez tem como objetivo controlar a hipoglicemia ativando a glicogenólise e a gliconeogênese (BARRETT et al, 2010).

Insulinoma – Neoplasia de célula beta

As neoplasias de célula beta pancreáticas são neofomações que produzem e secretam insulina de forma autônoma, principalmente em resposta a algum estímulo como elevação do nível sérico de glicose (NELSON, 2015). A alta malignidade pode estar associada ao diagnóstico de metástases e/ou recorrência dos quadros de hiperinsulinemia e hipoglicemia dias depois da remoção cirúrgica da

neoplasia. Podem apresentar padrão infiltrativo e infiltração vascular apesar de apresentarem baixo índice de mitoses (KRUTH, 1982 F348). Os principais sítios de metástase são: linfonodos regionais (duodenal, mesentéricos, hepáticos, esplênicos), fígado e omento peri-pancreático. Metástases em pulmão, trato gastrointestinal, medula óssea e grandes vasos são incomuns (GOUTAL et al, 2012).

A ocorrência neoplasia de célula beta é dada como incomum em cães e raro em gatos, porém ela é considerada a neoplasia endócrina mais recorrente em animais de companhia (NELSON, 2015). Sua ocorrência se dá em animais de meia idade com idade entre 8 e 15 anos, apesar de já haver relatos de animais afetados com 3,5 anos de idade (KINTZER, 2015). A neoplasia não possui predisposição sexual, cães de médio e grande porte são frequentemente mais comumente afetados (GOUTAL et al, 2012). As raças mais acometidas podem variar de acordo com a popularidade delas, porém as raças com maior incidência de casos são, respectivamente: Labrador Retriever, Golden Retriever, Pastor-Alemão, Setter, Terriers, Poodle, Collie, Cocker Spaniel, Sem raça definidas, Pinscher, Boxer, Border Collie (PÖPPL, 2017; KINTZER, 2015; GOUTAL et al, 2012).

As manifestações clínicas dos pacientes portadores de neoplasia produtora de insulina estão comumente relacionadas a neuroglicopenia e ativação adrenérgica causadas por hipoglicemia, tais como: convulsão, fraqueza, tremores, incoordenação, ataxia, inapetência, convulsões, intolerância ao exercício, midríase, taquicardia, agitação e, taquipnéia. As manifestações podem apresentar resolução espontânea, a curto prazo, devido a ação dos mecanismos contrarregulatórios da hipoglicemia. Cães com hipoglicemia crônica adquirem tolerância a baixos valores conseguindo manter-se assintomáticos mesmo com índices entre 20 e 30 mg/dL

(KARAM, 2001). Ganho de peso pode ser observado devido ao efeito anabólico da insulina (NELSON, 2015)

Exames laboratoriais como: incluindo hemograma, perfil bioquímico e urina I, podem se apresentar normais no momento do diagnóstico. Aumento de enzimas hepáticas pode ser visto, principalmente em casos de metástase hepática. O achado laboratorial comum nos portadores da neoplasia de célula beta pancreática é a hipoglicemia, sendo que cerca de 90% dos pacientes apresentam valores menores do que 60 mg/dL no momento do diagnóstico. Valores entre 60 e 70mg/dL não excluem a possibilidade diagnóstica de insulinoma, nesses casos pode ser necessário a realização de jejum e monitoramento da glicemia (KRUTH et al, 1982).

Exames de imagem como ultrassonografia abdominal e tomografia computadorizada, podem auxiliar tanto na determinação de prognóstico, planejamento terapêutico/cirúrgico, mas principalmente em casos de metástases (NELSON R. W., 2015).

O diagnóstico definitivo inclui: confirmação de hipoglicemia e secreção inadequada de insulina, associado a exames laboratoriais que excluam os demais diagnósticos diferenciais (sepsis, neoplasias, hepatopatia, hipoadrenocorticism, hipoglicemia idiopática, shunt portossistêmico, entre outros) e exames de imagem confirmando a presença de massa pancreática . A ausência de neoformação pancreática à avaliação ultrassonográfica não exclui a possibilidade diagnóstica de insulinoma, elo fato destas se apresentarem frequentemente como pequenas lesões e possuem aspecto sonográfico semelhante ao do tecido pancreático sadio (NELSON, 2015).

A secreção inadequada de insulina pode ser diagnosticada através da mensuração da glicose e insulina séricas no momento da hipoglicemia (glicemia <

60mg/dL ou preferencialmente <50 mg/dL). Devido a curta duração do pico de insulinemia alguns pacientes podem não apresentar-se hiperinsulinêmicos ao longo de todo o dia, por isso algumas fórmulas como o índice insulínogênico (II), podem ser utilizadas para calcular a razão entre glicemia e insulinemia. O índice insulínogênico é a razão entre insulinemia e glicemia, valores acima de 0,235 são compatíveis com hiperinsulinemia relativa. Outras fórmulas são descritas porém o uso de todas elas deve ser realizado com cautela uma vez que não apresentam qualquer benefício quando comparado a avaliação simultânea da glicemia e insulinemia (KINTZER, 2004). Segundo Feldman e Nelson (2004) pacientes com glicemias inferiores a 50mg/dL, e insulina sérica > 20uU/mL possuem elevada probabilidade de insulinoma, insulina sérica de 10 a 20 uU/mL nesses pacientes sugere média probabilidade, insulina sérica de 5 a 10 uU/mL sugere pequena probabilidade enquanto valores < 5 uU/mL descartam a possibilidade diagnóstica de insulinoma.

O tratamento para neoplasias de célula beta inclui terapia cirúrgica e/ou terapia para controle de hipoglicemia crônica e aguda. O tratamento cirúrgico pode ser curativo em pacientes que apresentam massa única e delimitada porém em pacientes cujo a neoplasia não é localizada existem grandes chances de recidivas (TOBIN et al, 1999). A terapia clínica de manutenção da glicemia pode ser dividida em controle de crises agudas e crônicas. Em crises de hipoglicemia aguda, pacientes hospitalizados podem fazer uso de glucagon e dextrose, devendo ser considerada a possibilidade de ocorrência de efeito rebote em resposta a administração de dextrose, havendo nesses casos a indicação de infusão contínua de glucagon. Para controle da hipoglicemia de forma crônica existe a terapia padrão composta por manejo dietético e terapia com glicocorticóides, além do uso de

medicamentos como diazóxido, somatostatina, estreptozotocina, entre outros, também terem sido descritos (NELSON, 2015).

A terapia clínica mais comumente utilizada é a adequação dietética para esses pacientes devendo-se diminuir o intervalo entre as refeições e utilizar uma alimentação rica em carboidratos complexos, gordura e fibras, desta forma promovendo retardo no esvaziamento gástrico e diminuição da velocidade de absorção intestinal de glicose minimizando o aumento rápido de glicose no sangue portal, responsável pelo estímulo à secreção rápida de insulina. A terapia com glicocorticóides visa antagonizar os efeitos de insulina a nível celular, a dose inicial recomendada é 0,25mg/kg a cada 12 horas, devendo a dose deverá ser de acordo com a resposta clínica de cada paciente, deve se atentar para os efeitos colaterais da terapia devido ao uso crônico de glicocorticóides (NELSON, 2015).

Devido a alta malignidade e capacidade de metástase dos tumores de células beta o prognóstico desses pacientes é reservado. A sobrevida média de pacientes após o diagnóstico foi de 74 dias (média entre 8 a 508 dias) em pacientes tratados clinicamente versus 381 dias (média entre 20 a 1758 dias) em pacientes submetidos a terapia cirúrgica e médica (TOBIN et al, 1999).

Relato de caso

Foi atendido paciente da espécie canina da raça Shih Tzu, fêmea, castrada, 9 anos de idade, pesando 8,5kg e com escore corporal 8/9. Protocolo vacinal atualizado, bem como controle de endo e ectoparasitas. Faz uso de ração comercial para animais adultos. A queixa principal referida pela tutora foi prostração com evolução de algumas semanas, acompanhada de inapetência severa principalmente pela manhã e presença de tremores ocasionais.

À avaliação física, a paciente apresentava-se inquieta, apresentando taquicardia e taquipnéia. Temperatura corporal normal, palpação abdominal normal, à ausculta cardio-pulmonar notou-se presença de sopro sistólico de grau IV/VI em foco mitral.

Avaliação laboratorial: hemograma sem alterações, função renal (ureia e creatinina) e eletrólitos (cálcio ionizado, sódio, potássio) normais. Enzimas hepáticas ALT e FA discretamente aumentadas, 188 mg/dL e 220 mg/dL, respectivamente. Presença de hipoglicemia importante 49mg/dL.

Na avaliação ultrassonográfica, observou-se a presença de infiltrado gorduroso discreto em fígado. Pâncreas de dimensões preservadas com a presença de área hipocogênica irregular medindo aproximadamente 0,58cm x 0,30cm. Sem qualquer alteração em demais órgãos.

Foi então solicitado dosagem de insulina e glicose séricas que demonstraram hiperinsulinemia, 95,08 uU/mL e hipoglicemia 44,2 mg/dL. Desta forma sendo concluído o diagnóstico de insulinoma.

Devido a altas possibilidades de recidiva e riscos cirúrgicos optou-se por realizar o tratamento clínico. Foi prescrito prednisolona 0,25mg/kg a cada 12 horas e alimento adjuvante no tratamento da obesidade, que tem como propriedade alto teor de fibras e carboidratos complexos. No primeiro momento a tutora optou por fazer apenas uso do glicocorticóide, mantendo a alimentação anterior do paciente. Houveram alguns episódios de hipoglicemia mesmo após introdução da prednisolona, sendo assim a tutora concordou em mudar a alimentação introduzindo então a dieta coadjuvante para pacientes obesos. Antes da troca da dieta a paciente foi hospitalizada com frequência semanal apresentando letargia e convulsões devido a crises graves de hipoglicemia (20 mg/dL). Após a readequação da

alimentação ela foi hospitalizada apenas 1 vez, no período de 30 dias, devido a quadro de prostração e tremor, apresentou na ocasião glicemia de 50 mg/dL. A paciente segue estável deste então, fazendo acompanhamento mensal há 4 meses.

Bibliografia.

BARRETT, K. E.; BROOKS, H. L.; BOITANO S.; BARMAN S. M. Endocrine Functions of the Pancreas & Regulation of Carbohydrate Metabolism. In: BARRETT, K. E.; BROOKS, H. L.; BOITANO S.; BARMAN S. M. **Ganogs's Review of Medical Physiology**. 23. ed. United States: The McGraw-Hill Companies, Inc. Cap 21.

CRYER, P.E: Hypoglycemia. In MELMED S., POLONSKY K., LARSEN P. R., KRONENBERG H. M., **Williams textbook of endocrinology** 12.ed. Philadelphia: Elsevier iNc 2011 p 1552.

FELDMAN E. C, NELSON R. W. **Canine and feline endocrinology and reproduction**. 3rd ed. Missouri: Saunders; 2004.

GOUTAL C. M.; BRUGMANN B. L.; RYAN K. A. Insulinoma in Dogs: A Review. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 48, n. 3, p. 151-163, 2012.

JUNQUEIRA L. C. U.; CARNEIRO J. **Histologia Básica - Texto & Atlas**. 13. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan Ltda. 2017. Cap 20.

KARAM J.H.: Hypoglycemic disorders. In Greenspan FS, Gardner DG, editors: **Basic and clinical endocrinology**, ed 6, New York, 2001, Lange Medical Books/McGraw-Hill, p 699.

KINTZER P. P. Diagnosis and treatment of insulinoma. In: Mooney CT, Peterson ME, editors. **BSAVA manual of canine and feline endocrinology**. 3rd ed. Gloucester: British Small Animal Veterinary Medical Association; 2004. p. 11229

KINTZER, P. P. Insulinoma e Outros Tumores do Trato Gastrintestinal. In: MOONEY C. T.; PETERSON M. E. **BSAVA Manual de Endocrinologia em Cães e Gatos**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan Ltda, 2015. Cap. 14.

KRUTH S.A.; FELDMAN E.; KENNEDY P.C: Insulin-secreting islet cell tumors: establishing a diagnosis and the clinical course of 25 dogs, **J Am Vet Med Assoc** v. 181, n. 1. p. 54, 1982.

LAMB C.R.; SIMPSON K.W.; BOSWOOD A.; MATTHEWMAN L.A. Ultrasonography of pancreatic neoplasia in the dog: a retrospective review of 16 cases. *Vet Rec*. 1995.

LURYE J. C.; BEHREND E. N. Endocrine Tumors. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**. v. 31, n. 5, p. 1083-1110, 2001.

NELSON R.W.; COUTO C. G. Neoplasias de Células Beta Secretoras de Insulina. In: NELSON R.W.; COUTO C. G. **Medicina interna de Pequenos Animais**. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier Inc. 2015. Cap. 52.

NELSON R. W. Beta-Cell Neoplasia: Insulinoma. In: FELDMAN E. C.; NELSON R. W.; REUSCH C.; BEHREND J.C.SM.E. **Canine & Feline Endocrinology**. 4.ed. St. Louis: Elsevier Inc. 2015. Cap. 9.

TOBIN R.; NELSON R.W.; LUCROY M.D.; WOOLDRIDGE J.D.; FELDMAN E.: Outcome of surgical versus medical treatment of dogs with beta-cell neoplasia: 39 cases (1990-1997), **J Am Vet Med Assoc**. v. 215, p. 226, 1999.

PÖPPL, A. G. Insulinoma. In: M. M.; Kogika M. M.; Neto J. P. A. **Tratado de Medicina Interna de Cães e Gatos**. 1. ed. Rio de Janeiro: Roca, 2017. Cap. 195.