

Hiperinsulinismo associado a neoplasia de células beta do pâncreas

(Hyperinsulinism associated with beta pancreas cell neoplasms)

SILVA, Caio Vitor Oliveira¹; PEIXOTO, Tainara Micaele Bezerra¹; SANTOS, Renato Lobo dos¹; SOARES, Francisco Wander¹; JORGE, Walker Augusto Almeida¹; COSTA, Paula Priscila Correia²

¹ Graduando(a) em Medicina Veterinária pela Universidade Estadual do Ceará (UECE), Fortaleza, Ceará, Brasil.

² Professora de Clínica Médica de Pequenos Animais a Universidade Estadual do Ceará (UECE)

Artigo enviado em: 04/05/2017, aceito para publicação em 16/11/2017

DOI: <http://dx.doi.org/10.4025/revcivet.v4i2.36405>

RESUMO

O hiperinsulinismo é uma patologia associada a presença de neoplasias nas células Beta do pâncreas, sendo essas células as responsáveis pela secreção da insulina, hormônio cujo mecanismo de ação está relacionado com o aumento da atividade da enzima hexoquinase, facilitando a utilização da glicose pelos tecidos. A neoplasia das células beta é conhecida por insulinoma, sendo raros tumores secretores de insulina. Existem poucos relatos de caso em gatos, sendo mais prevalente em cães com idade ente 6 e 14 anos. Os principais sinais clínicos estão relacionados ao baixo aporte de glicose para o sistema nervoso central. Os perfis bioquímicos, hematológicos e análise de urina não fecham diagnóstico de Insulinoma, sendo a ecografia abdominal o exame confirmatório para diagnóstico. O tratamento deve ser efetivo no controle dos sinais clínicos do paciente, estabilizando o cão para se realizar a cirurgia posteriormente.

ABSTRACT

Hyperinsulinism is a pathology associated with the presence of neoplasms in the pancreas Beta cells. These cells are responsible for the secretion of insulin, a hormone whose mechanism of action is related to the increased activity of the hexokinase enzyme, facilitating the use of glucose by tissues. Beta cell neoplasia is known as insulinoma, with rare secretory insulin drugs. There are few case reports in cats, and it is more prevalent in dogs aged 6 to 14 years. The main clinical signs are related to low glucose. The biochemical, hematological and urine analysis profiles do not close the diagnosis of Insulinoma, abdominal ultrasound being the confirmatory examination for diagnosis. The treatment must be effective in controlling the clinical signs of the patient, stabilizing the dog to be performed surgery later.

INTRODUÇÃO

O pâncreas se localiza imediatamente próximo do duodeno, contendo elementos endócrinos e exócrinos. A porção endócrina é constituída pelas ilhotas pancreáticas ou de Langerhans, e a exócrina por ácinos secretórios (ETTINGER *et al.*, 1996). Sua maior porção é a porção exócrina, cuja secreção contribui para a digestão por conter enzimas que atuam sobre os lipídios (lipase e fosfolipase), as proteínas (tripsina e quimiotripsina) e os carboidratos (amilase) da dieta (CARLTON E MCGAVIN, 1998).

A secreção também contém eletrólitos que mantêm o pH do conteúdo intestinal em condições favoráveis para a atividade enzimática. As enzimas são liberadas com frequência como precursores inativos (proenzimas) as quais ajudam a resguardar a integridade do pâncreas, evitando, assim, sua digestão por suas próprias enzimas (ALMEIDA, 2011). O pâncreas exócrino é uma glândula acinar cujos acinos são ramificados por um sistema ramificado de ductos, assemelhando-se a um cacho de uvas. As células acinares são ricas em retículo endoplasmático rugoso, locais estes onde são produzida as proteínas digestivas (tripsina, quimiotripsina). Células especializadas, próximas à junção dos ácinos, são chamadas de células centro acinares, as quais produzem uma secreção aquosa rica em bicarbonato de sódio (CUNNINGHAM, 2014)

As células β (beta) ou B são caracterizadas por apresentar um contorno poliangular, núcleo arredondado e limites citoplasmáticos pouco perceptíveis. Representam cerca de 75% da totalidade celular dos ilhas de Langerhans, localizando-se principalmente no centro. São menores que as células α (alfa), variando o seu diâmetro entre 6 a 12 μm . Ao nível citoplasmático, estas células são ricas em enzimas e possuem finas

granulações, solúveis em álcool, as quais se coram de violeta pela fucsina-paraldeído ou de azul-escuro pela hematoxilina-floxina crômica. Os seus grânulos de secreção são fortemente basófilos e encerram mucoproteínas (BANKS, 1993). Estas células secretam principalmente insulina, hormônio cujo mecanismo de ação está relacionado com o aumento da atividade da enzima hexoquinase, facilitando a utilização da glicose pelos tecidos. O nível de glicose no sangue parece ser o fator primário que controla a atividade secretória das células β (SISSON *et al.*, 1986). Além da insulina, as células β do pâncreas endócrino secretam amilina ou o polipeptídeo amilóide insular (*Islet Amyloid Polypeptide*, IAPP) e um neurotransmissor inibidor não peptídico, o Ácido Gama – Aminobutírico (*Gamma – Aminobutyric Acid*, GABA) (BACH, 2000).

Os hormônios pancreáticos, sintetizados e secretados pelas ilhotas de Langerhans, são sintetizadas sob a forma de precursores polipeptídicos, os quais são clivados depois. Estas hormônios se ligam a receptores de membrana presentes na superfície das células, assim, podendo desempenhar suas funções biológicas (CORGIER, 2002). Os primeiros estudos que associaram o pâncreas com o metabolismo dos glicídios foram realizados por Von Behring e Minkowski (1889). Através destes trabalhos, os autores demonstraram que uma pancreatectomia total em cães resultava em sintomas semelhantes aos característicos da *diabetes mellitus*. Posteriormente, Banting e Best (1922) demonstraram que, através da injeção de extractos pancreáticos, seria possível reduzir os sintomas da mesma *diabetes mellitus* em cães ou em seres humanos. No entanto, Sanger (1960) desvendou a estrutura molecular da insulina (GRECO E STABENFELDT, 1999).

Hiperinsulinismo associado a neoplasia de células beta do pâncreas

As neoplasias de células Beta das ilhotas pancreáticas são conhecidas por insulinomas, sendo raros os tumores secretores de insulina. Esta neoplasia é pouco frequente no cão e muito rara no gato. O hiperinsulinismo causa uma severa hipoglicemia nos animais acometidos, levando a quadros de neuroglicopenia. A neoplasia de células Beta é um importante diagnóstico a ser levado em conta pelos clínicos veterinários como possível diagnóstico diferencial de hipoglicemia em cães de meia idade ou idosos.

DESENVOLVIMENTO

ETIOLOGIA

Os tumores secretores de insulina quase sempre são malignos (SAUNDERS, 2008). Tratam-se de tumores de crescimento lento, que comprimem o parênquima pancreático adjacente. São geralmente delineados e encapsulados (GOMES, 2011). No entanto, são os tumores do pâncreas endócrino mais frequentes (GAMET, *et al.*, 1991). Estes tumores tendem a metastizar, sendo comum ao diagnóstico encontrar metástase em 50% dos cães a nível de mesentério, omento, fígado e linfonodos locais. O hiperinsulinismo provocado pelos tumores de células Beta altera a homeostasia da dextrose principalmente por diminuir a taxa de liberação pelo fígado e conseqüentemente aumentar o consumo pelos outros tecidos sensíveis à insulina, gerando como efeito uma hipoglicemia e secreção de hormônios contra reguladores como glucagon, epinefrina, cortisol e hormônios do crescimento. A hipoglicemia resulta em diminuição do aporte de dextrose ao cérebro causando uma neuroglicopenia e levando aos sinais nervosos (SAUNDERS, 2008).

EPIDEMIOLOGIA

As raças como o Pastor Alemão, Boxer, Labrador Retriever, Golden Retriever, Caniche, Setter Irlandês, Collie e Fox Terrier apresentam maior risco de desenvolver insulinoma. É importante não excluir este tumor dos diagnósticos diferenciais de hipoglicemia, quando esta se manifesta em cães de outras raças (NELSON E SALISBURY, 2000). Em gatos, esse tipo de neoplasia é extremamente raro (GREENE E BRIGHT, 2007) e em cães, os tumores são tipicamente encontrados na faixa de idade entre 6 a 14 anos (SAUNDERS, 2008). Sua expressão clínica é tardia e os proprietários geralmente observam os sinais por 6 meses até um ano e então relatam aos clínicos veterinários (FELDMAN E NELSON, 2004).

SINAIS CLÍNICOS

A manifestação dos sinais tendem a ser episódicos e a maior ocorrência de manifestação é durante os períodos de jejum, exercício e excitação (SANDERS, 2008). Os sinais estão associados à queda na glicemia a valores próximos a 45 mg/dl (NELSON E COUTO, 2003).

Deste modo, dois tipos de sinais clínicos estão descritos em casos de tumores das células Beta: manifestações clínicas secundárias à hipoglicemia, e conseqüente neuroglicopenia; e sinais clínicos secundários ao aumento do tonus adrenérgico, com conseqüente liberação de catecolaminas, em resposta a mesma hipoglicemia (KIMTZER, 2004).

Em dois casos relatados por Gomes (2007) e Gomes (2011) os principais sinais clínicos estavam ligados, principalmente, à neuroglicopenia e os animais apresentavam tremores, convulsões e desequilíbrios.

Os sinais resultantes do aumento do tônus adrenérgico consistem em taquicardia, midríase, polifagia, vômito, tremores, fasciculações

Hiperinsulinismo associado a neoplasia de células beta do pâncreas

musculares, agitação, nervosismo e fome (FENTON, 2003). Entre os sinais mais observados estão: convulsões, fraqueza, colapso, ataxia, comportamento bizarro, letargia, ganho de peso e polifagia (SAUNDERS, 2008).

EXAMES COMPLEMENTARES

O hemograma, perfil bioquímico e a urinálise são solicitados como forma de avaliar o paciente e confirmar o estado de hipoglicemia característico do tumor de células Beta pancreáticas. Em um cão com insulinooma não se observam alterações importantes no hemograma ou na análise de urina. (SIMPSON E COOK, 1998).

Já nos exames bioquímicos pode-se observar hipoalbuminemia, hiperfosfatemia, hipocalemia e aumento da atividade da alanina aminotransferase. Estes dados são pouco específicos e não auxiliam no estabelecimento de um diagnóstico definitivo, não tendo sido determinada ainda uma correlação entre as alterações das enzimas hepáticas e uma metastização do tumor ao nível do fígado (NELSON E SALISBURY, 2000).

A ultrassonografia abdominal pode ser uma ferramenta na identificação de neoplasias.

Segundo Gomes (2011), ao relatar um caso de um canino macho de 13 anos sem raça definida, a ecografia abdominal e a videolaparoscopia falharam na identificação de tumoração pancreática.

DIAGNÓSTICO

Normalmente, os cães com tumores secretores de insulina permanecem sem diagnóstico ou até mesmo sem suspeita clínica após colheita de uma boa anamnese e realização de um exame físico completo. A maioria destes animais apresenta em comum uma história de episódios de fraqueza e convulsões, uma vez que a glicose é utilizada no metabolismo de muitos sistemas no organismo dos

pacientes. Logo, torna-se de grande importância a avaliação detalhada e minuciosa dos mais variados parâmetros desses perfis bioquímicos e hematológicos. No entanto, vale ressaltar que essa análise, por si só, não fecha diagnóstico de Insulinooma. Hemograma, painel bioquímico e análise de urina, como forma de identificar variações consistentes com as diversas hipóteses de diagnóstico, nomeadamente com alterações hormonais ou hepáticas, com situações de sepse ou de neoplasia são de bastante ajuda ao clínico veterinário para fechar a suspeita do quadro do animal (FELDMAN E NELSON, 2004). Vale ressaltar que para diagnosticar um insulinooma é fundamental evidenciar a existência de uma hipoglicemia e demonstrar que é esta diminuição da concentração de glicose sanguínea que está na origem da sintomatologia manifestada (DE FORNEL E ROSEMBERG, 2006).

Como forma de diagnosticar insulinooma, existe a Ecografia abdominal, a qual é um método imagiológico útil, facilmente disponível, não invasivo e de custo relativamente baixo. Esta técnica permite a identificação de massas na região do pâncreas e fornece evidências de possível processo metastático no parênquima hepático e em estruturas adjacentes (tecidos peri-pancreáticos). Devido ao tamanhos reduzidos dos tumores secretores de insulina, os dados ultrasonográficos são frequentemente interpretados como normais. Contudo, apesar do exame ecográfico ser aparentemente normal, não se pode descartar a hipótese de existir desenvolvimento tumoral (NYLAND *et al.*, 2002).

A radiografia abdominal também é outra alternativa para fechamento de diagnóstico, porém, é geralmente pouco útil na detecção do tumor, embora alterações como hepatomegalia ou diminuição do contraste abdominal possam estar presentes em situação de doença metastática. Muito

Hiperinsulinismo associado a neoplasia de células beta do pâncreas

raramente, é ainda possível encontrar-se um deslocamento dos órgãos abdominais ou uma massa no quadrante cranial direito do abdômen (TUAL, 2003).

A Tomografia Axial Computadorizada (TAC) e a Ressonância Magnética podem ser úteis mas, na realidade, não são frequentemente utilizadas (KINTZER, 2004), devido ao seu elevado valor e pela inexistência desses aparelhos na maioria dos lugares.

TRATAMENTO

Uma das formas de tratamento dessa injúria é a restrição alimentar. Uma alternativa é o uso da dieta com base em uma ração rica em fibras, oferecida em pequenas porções em intervalos de 4-5 horas. A dieta recomendada é rica em carboidratos complexos que favorecem o controle da glicemia por serem degradados mais lentamente.

Quando se opta, em primeira intenção, por uma abordagem médica, a escolha do protocolo terapêutico deve ser realizada especificamente para cada caso, de acordo com a idade do animal, a existência de afecções simultâneas, os resultados dos exames imagiológicos e a disponibilidade do proprietário (DE FORNEL E ROSENBERG, 2006). Este tratamento consiste numa terapêutica anti-hormonal, a qual diminui a ocorrência de sinais clínicos (KINTZER, 2004).

No que diz respeito à intervenção com fármacos para controlar o Insulinoma, pode-se citar o anti-hormonal Diazóxido. O diazóxido (Proglycem®) é uma sulfamida pertencente ao grupo dos diuréticos tiazídicos (sulfamida benzotiazídica), com um tempo de semi-vida plasmático de 5 horas, no cão, no entanto sem um efeito diurético notável (ADAMS, 2001). Esta substância deve ser utilizada quando o animal não responde ao manejo dietético e à administração de glicocorticóides, pois é um diurético do grupo das

benzotiazidas, com potentes propriedades hiperglicêmicas. O tratamento médico, dependendo da gravidade do caso, mostra ser efetivo no controle dos sinais clínicos do paciente, estabilizando o cão para se realizar a cirurgia posteriormente. Outra opção de fármaco seria a somatostatina que reduz os sinais clínicos de hipoglicemia em cerca de 40 a 50% dos cães submetidos ao tratamento. Contudo, alguns destes animais tornam-se refratários à terapêutica. A dose de 10 a 40 µg/animal ou 2 a 16 µg/kg, por via subcutânea, duas ou três vezes ao dia, é bem tolerada e pode ser utilizada para tratar a hipoglicemia aguda ou crônica em alguns cães com tumores secretores de insulina. Nesta dose, não foram ainda descritos efeitos secundários para este fármaco (PLUMB, 2005).

Uma vez estabelecido o diagnóstico de insulinoma por exame histopatológico ou outros exames adicionais, a cirurgia também se torna uma opção, uma vez que se estabilize o quadro do paciente antes de submetê-lo a este procedimento.

PROGNÓSTICO

O tempo médio de vida de um cão sujeito a tratamento médico é de 12 meses desde o aparecimento dos sinais de hipoglicemia (SIMPSON E COOK, 1998). Cães mais jovens ou com metástases têm tempos de sobrevivência significativamente menores. Cães submetidos somente à cirurgia apresentam um tempo médio livre do tumor em torno de 1 ano, variando de 21 a 1407 dias. Durante o procedimento cirúrgico, a palpação do pâncreas é essencial, mas deve ser efetuada com cuidado e suavidade, para que seja minimizada a pancreatite pós-operatória. Segundo Feldman e Nelson (2004), 20% desses tumores recidivam em até 1 mês após a cirurgia, 20% recidivam entre 1 a 6 meses, e o restante em até 1 ano.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, A.S. **Estudo imunohistoquímico, morfométrico das ilhotas pancreáticas e valores glicêmicos de camundongos após infecção com Trypanosoma cruzi na fase crônica.** 2011. Dissertação (Doutorado). Universidade federal do triângulo mineiro, Uberaba.
- BACH, J.M. Le pancréas endocrine, entre constance et variation. **Point Vétérinaire**, v. 31, n. 209, p. 385-392, 2000.
- BANKS, W.J. Endocrine system. In: BANKS, W.J. **Applied Veterinary Histology.** 3. Ed. St. Louis: Mosby Year Book, 1993. p. 408-428.
- BIRCHARD, S.J.; SHERDING, R.G. **Manual Sauders Clínica de Pequenos Animais.** 3. Ed. São Paulo: Rocca, 2008. 2005 p.
- CARLTON W.W. **Patologia veterinária especial de Thomson.** 2. Ed. São Paulo: Artes Médicas, 2010. p. 125-130, 295-297.
- CORGIER, C. **Les tumeurs du pancréas endocrine chez les carnivores domestiques:Étude bibliographique.** 2002. Dissertação (Doutorado em Veterinária). École Nationale Vétérinaire de Lyon.
- CUNNINGHAM, J.G. **Tratado de Fisiologia Veterinária.** 3. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, S.A., 2004.
- DE FORNEL, P.; ROSEMBERG, D. L'insulinome. **Pratique Vétérinaire Animal Compendium**, v. 33. p. 9-12. 2006.
- ETTINGER, S.J. **Manual de medicina veterinária.** São Paulo: Manole, 1999.
- FELDMAN, E.C.; NELSON, R.W. Beta-cell neoplasia: insulinoma. In: FELDMAN, E.C.; NELSON, R.W. (Eds.), **Canine and Feline Endocrinology and Reproduction.** 3. Ed. Philadelphia: WB Saunders, 2004. p. 616-644.
- FELDMAN, E.C.; NELSON, R.W. **Canine and feline endocrinology and reproduction.** 3.Ed. Saint Louis: Saunders, 2004. p. 1089.
- GOMES, A.; LAAN, A.D. Tratamento Quimioterápico de Insulinoma com estreptozotocina em protocolo de diurese induzida em um cão. **Revista Científica de Medicina Veterinária**, v. 30, n. 9, p.538-543, 2011
- GOMES, C.; GUIMARÃES, K.M. Tratamento Cirúrgico de insulinoma em um cão. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 2, n. 35, p.370-371, 2007.
- GRECO, D. E STABENFELDT, G.H. Glândulas endócrinas e suas funções. In: CUNNINGHAM, J.G. **Tratado de Fisiologia Veterinária.** 2. Ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan S.A, 1999. p. 325-349.
- KINTZER P.P. Diagnosis and treatment of insulinoma. In: MOONEY, C.T.; PETERSON, M.E. **BSAVA Manual of Canine and Feline Endocrinology.** 3. Ed. Gloucester: BSAVA, 2004. p. 200-204.
- NYLAND, T.G.; MATTOON, J.S.; HERRGESELL, E.J.; WISNER, E.R. Pancreas. In: T.G. NYLAND, T.G.; MATTOON, J.S. **Small Animal Diagnostic Ultrasound.** 2. Ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2002. pp. 144-150.
- TUAL, E.G. **Particularités diagnostiques et thérapeutiques des insulinomes canins.** 2003. Dissertação (Doutorado em Veterinária). École Nationale Vétérinaire d'Alfort.
- SIMPSON, K.W. E COOK A. Hypoglycaemia. In: TORRANCE, A.G.; MOONEY, C.T. **Small animal endocrinology.** 2. Ed. Gloucester: BSAVA Publication, 1998. p. 141-149.
- SISSON, S.; GROSSMAN, J.D.; GETTY, R. **Anatomia dos animais domésticos.** 5. Ed. Rio de Janeiro: Ed. Guanabara Koogan S.A, 1986.