

INSULINOMA: PRESENTACIÓN DE UN CASO CLÍNICO.

X. Raurell Ribó. Hospital Veterinari Molins.
C/Verdaguer, 45.
08750 Molins de Rei (Barcelona).

RESUMEN.

En este artículo presentamos un caso clínico de tumor funcional de células β o insulinoma, así como los puntos más relevantes para su diagnóstico y tratamiento.

Palabras clave: Insulinoma; Laparotomía exploratoria; Perro.

ABSTRACT.

In this paper, a clinical case of β -cell functional tumor, or insulinoma, is presented, as well as the main points relevant to its diagnosis and treatment.

Key words: Insulinoma; Exploratory laparotomy; Dog.

INTRODUCCIÓN.

Los insulinomas son tumores de células β pancreáticas que secretan insulina o pro-insulina independientemente de la concentración de glucosa en sangre^(9-12, 19).

Este hiperinsulinismo es el causante de la hipoglucemia, la cual conducirá a la presentación del cuadro clínico⁽¹²⁾.

Los síntomas también derivan de los mecanismos compensatorios que pone en marcha el animal; la hipoglucemia es un estímulo para la liberación de hormonas diabéticas como el glucagón y las catecolaminas^(10, 11).

Así podremos encontrar dos tipos de sintomatología, la neuroglicopénica y la simpático-adrenal^(9, 10, 12, 13).

Los principales síntomas neuroglicopénicos son las convulsiones generalizadas, debilidad episódica, ataxia, debilidad posterior, temblores musculares y depresión.

Los pacientes con insulinoma también pueden mostrar nerviosismo, taquipnea y anomalías del comportamiento derivados de la liberación de catecolaminas.

En raras ocasiones también veremos poli-neuropatías periféricas asociadas, que pueden presentarse de forma progresiva o aguda. En estos casos encontraremos disminución de los reflejos propioceptivos, hiporreflexia, atrofia muscular, tetraparesis y parálisis facial^(1, 2, 9, 11, 13, 19). Este cuadro de parálisis flácida tiene su origen en un proceso inmunomediado de carácter paraneoplásico a nivel de los nervios periféricos^(2, 13).

Lo más importante para enfocar el diagnós-

tico, aparte de la historia clínica y datos del animal, es la demostración de hipoglucemia junto con niveles de insulina aumentados en sangre^(7, 9-11, 16). En casos dudosos podemos aplicar el *ratio* insulina:glucosa corregido (AIGR)⁽⁹⁻¹¹⁾.

La hipoalbuminemia, hipofosfatemia, hipocalcemia y las elevaciones en la ALT y PA son alteraciones que también pueden darse, pero son poco específicas e insuficientes para el diagnóstico definitivo^(10-12, 19).

Los tests de estimulación (tolbutamida, glucagón y epinefrina) son caros y no nos aportan mayores ventajas de diagnóstico respecto a la determinación de glucosa e insulina en sangre^(7, 10, 13, 17).

El tratamiento del insulinoma debe ir dirigido a dos finalidades, una mantener la glucemia y crear antagonismo contra la insulina, y otra eliminar la fuente de insulina. Estos fines se consiguen con el tratamiento con cortisona y diazoxida (ver Tabla II) y con la cirugía de extirpación del tumor^(9-11, 19).

CASO CLÍNICO.

Se presenta a la consulta de nuestro hospital un perro mestizo de 12 kg de peso y 11 años de edad, con sintomatología de debilidad posterior. Según el propietario, el animal acusaba mucho más esa debilidad durante el paseo.

En la exploración física no nos mostró ninguna anomalía aparente, exceptuando su sobrepeso. La exploración neurológica también fue normal, aunque fue difícil valorar los reflejos espinales debido al nerviosismo de

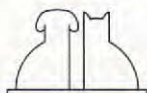


Tabla I. Diagnóstico diferencial de la hipoglucemia ^(10, 11)

| |
|--|
| <p>1.-Endocrinopatías: Insulinoma. Tumores extrapancreáticos secretores de sustancias con actividad de insulina. Sobredosificación yatrogénica de insulina. Deficiencia de hormona del crecimiento. Deficiencia cortisol (hipoadrenocorticismo, hipopituitarismo).</p> <p>2.-Enfermedades hepáticas congénitas: Shunts portosistémicos. Enfermedades de almacenamiento del glucógeno. Enfermedades hepáticas adquiridas: Shunts portosistémicos. Cirrosis (fibrosis hepática). Necrosis hepática (toxinas, infecciones).</p> <p>3.-Falta de sustrato: Tumores extrapancreáticos que consumen glucosa. Gestación. Hipoglucemia cachorros (def. alanina). Uremia. Malnutrición severa. Policitemia severa.</p> <p>4.-Otros (artefactos laboratoriales).</p> |
|--|

Tabla II. Tratamiento para el insulinoma a largo plazo⁽⁶⁾

| |
|---|
| <p>Paso 1. Tratamiento dietético. a.- Alimentación frecuente y en pequeñas cantidades (3 veces al día). b.- Evitar comida húmeda y blanda. c.- Evitar monosacáridos o disacáridos. d.- Limitar ejercicio.</p> <p>Paso 2. Tratamiento con glucocorticoides. a.- Continuar paso 1. b.- Administrar prednisolona, 0,5 mgr/kg/12 h. c.- Aumentar gradualmente dosis y frecuencia si es necesario. d.- El objetivo es el control de los síntomas, no reestablecer euglucemia. e.- Ir al paso 3 cuando notemos signos de Cushing yatrogénico o no se controlen los signos.</p> <p>Paso 3. Tratamiento con diazoxida. a.- Continuar pasos 1 y 2, reducir la dosis de cortisona. b.- Administrar diazoxida, 5 mg/kg/12 h. c.- Incrementar dosis gradualmente sin pasar de 60 mg/kg. d.- El objetivo no es establecer euglucemia. e.- Ir al paso 4 si el 3 no es efectivo.</p> <p>Paso 4. Tratamiento con somatostatina (SMS 201-995). a.- Continuar pasos 1, 2 y 3. b.- Administrar SMS, 10-40 mcr. SC <i>bid</i> o <i>tid</i>.</p> |
|---|

este animal. No presentaba ninguna anomalía de la marcha ni de su postura. Los pares craneales también guardaban su funcionalidad.

Por el tipo de sintomatología y de animal (tipo condrodistrófico) se pensó en primera instancia en una posible enfermedad discal. Se hospitalizó a dicho animal para obtener sus datos hematológicos y bioquímicos (Tabla III) y también para efectuar radiología de la columna vertebral toracolumbar.

Este estudio radiológico no evidenció anomalías consistentes como para aconsejar la mielografía.

El único parámetro que resultó de relativa importancia fueron los niveles de glucosa en sangre, ligeramente por debajo de lo normal (66,5 mg/dl), lo cual podía guiarnos hacia el diagnóstico, pero era un tanto inespecífico.

Al cabo de una semana, el paciente tuvo un ataque convulsivo de poca duración, según el propietario.

A partir de entonces podíamos sospechar de algún problema relacionado con la ligera hipoglucemia y la debilidad posterior. Teniendo en cuenta la edad del animal, el caso se enfocó hacia el diagnóstico de un posible insulinoma, pero había una amplia gama de diagnósticos diferenciales (Tabla I).

Quisimos verificar que esa debilidad posterior se acentuaba durante el ejercicio sacán-

dole a pasear. Cuando el perro llevaba más de 15 minutos caminando, empezaba a mostrar signos de debilidad en el tercio posterior y respiración acelerada. A partir de los 20 minutos de ejercicio claudicaba de las extremidades anteriores. En ese mismo instante se le tomó una muestra de sangre para determinar la concentración de glucosa e insulina (38,9 mg/dl y 40,2 mU/dl, respectivamente).

El valor de la glucosa estuvo muy por debajo de lo normal y la insulina en sangre resultó elevada.

También se le practicó el test de tolerancia al glucagón, el cual no fue determinante para el diagnóstico definitivo.

En vista de los resultados de la glucosa e insulina se aconsejó al propietario la laparotomía exploratoria.

En el preoperatorio el animal recibió volúmenes de mantenimiento de glucosado al 5 % y mantuvo una glucemia de 48 mg/dl sin signos evidentes de hipoglucemia.

Durante la cirugía se exploró detalladamente la cavidad abdominal y el páncreas. Se observó un nódulo solitario en el lóbulo derecho (duodenal) del páncreas en una situación distal (Fig. 1). Al no haber metástasis aparentemente visibles, se procedió a la extirpación de dicho nódulo.

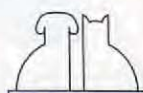




Fig. 1. La laparotomía exploratoria acabó de confirmar el diagnóstico de tumor pancreático; éste, en concreto, se encontraba en el lóbulo derecho.



Fig. 2. El nódulo pancreático pudo ser extraído mediante disección fina.

Tras una disección fina de la cápsula y tejido pancreático adyacente, se pudo extirpar ese nódulo (3x2x2 cm) y se remitió para su estudio histopatológico (Fig. 2).

Antes de cerrar la cavidad abdominal se hizo un lavado peritoneal y se pusieron drenajes cruzados para paliar los efectos de la posible peritonitis química y pancreatitis secundaria.

Se monitorizó al paciente en su postoperatorio y se le instauró fluidoterapia a base de Ringer-lactato y glucosado a dosis de mantenimiento. También recibió cimetidina (10 mg/kg/8 h) y ampicilina (22 mg/kg/8 h).

La concentración de glucosa 1 h postcirugía fue de 126 mg/dl y de 47,6 mg/dl 8 h más tarde. El valor de la lipasa y amilasa estuvieron dentro de la normalidad (138 U/l y 99,3 U/l, respectivamente).

A las 48 h postcirugía el animal ya empezó a beber agua y a las 72 h ya tomó sólidos sin signos digestivos ni neurológicos. Se le dio el alta con tratamiento de cimetidina y ampicilina, y tratamiento dietético (4-6 veces diarias).

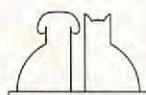
Al cabo de un mes de haberse sometido a la cirugía, el paciente tuvo un ataque convulsivo de muy corta duración. Se le instauró entonces el tratamiento de prednisolona a dosis de 0,5 mg/kg/12 h. En este momento la concentración de insulina en sangre aún era elevada (22,3 mU/ml).

El resultado de la anatomía patológica fue de carcinoma pancreático, pues se vio una proliferación de células que formaban estructuras delimitadas por septos de tejido conjuntivo, eran células con el citoplasma poco definido, eosinófilo y granular. El índice mitótico era bajo. En algunas zonas se observó cierto

Tabla III.

| | |
|--|---|
| HEMATOLOGÍA | |
| Hematocrito (HTO) = | 58% |
| Hemoglobina (Hb) = | 21,4 g/dl |
| Hematies = | 7.360.000 |
| Leucocitos = | 10.700 |
| Segmentados = | 76% |
| Cayado = | 4% |
| Eosinófilos = | 7% |
| Basófilos = | 0% |
| Linfocitos = | 10% |
| Monocitos = | 3% |
| Proteínas = | 9 g/dl |
| BIOQUÍMICA | |
| ALT = | 67,3 U/l |
| Albúmina = | 4,76 g/dl |
| Glucosa = | 66,5 mg/dl |
| Fosfatasa alcalina = | 106 U/l |
| Urea = | 78,3 mg/dl |
| Colesterol = | 96,1 mg/dl |
| CPK = | 20,6 U/l |
| Creatinina = | 1 mg/dl |
| Ácidos biliares = | 2 mmol/l |
| Ácidos biliares (2 h. post-prand) = | 20,3 |
| TEST GLUCAGÓN (niveles glucosa en sangre) | |
| Pre-glucagón = | 41,8 mg/dl |
| 1 minuto post-glucagón = | 78,1 mg/dl |
| 15 min post-glucagón = | 172 mg/dl |
| 60 min post-glucagón = | 54 mg/dl |
| 120 min post-glucagón = | 48,6 mg/dl |
| INSULINA | |
| Insulina en sangre = | 40,2 mU/ml, siendo la glucosa en sangre de 38,9 mg/dl |
| AIGR = | 451 |
| Ratio G:I = | 0,96 |
| Ratio I:G = | 1,03 |
| Insulina en sangre (1 mes post-cirugía) = | 22,3 mU/ml, siendo la glucosa en sangre de 65 mg/dl |
| AIGR = | 63,71 |
| Ratio G:I = | 2,91 |
| Ratio I:G = | 0,34 |

grado de invasión del parénquima pancreático normal (Figs. 3 y 4).



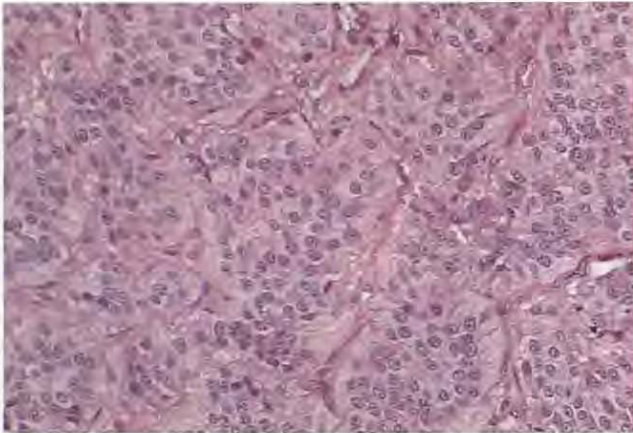


Fig. 3. Aspecto histológico del tumor; se pueden apreciar acúmulos pseudo-globulares de células neoplásicas y septos de tejido conjuntivo. (Imagen cedida por el Departamento de Anatomía Patológica de la Facultad de Veterinaria de la UAB de Barcelona).

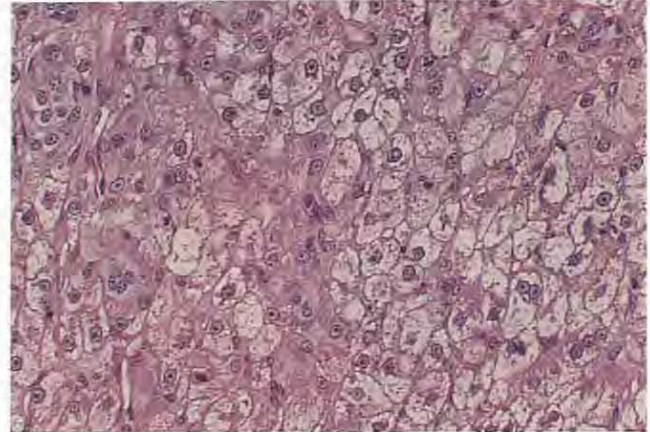


Fig. 4. En algunas zonas el carcinoma tenía comportamiento invasivo del tejido pancreático normal. (Imagen cedida por el Departamento de Anatomía Patológica de la Facultad de Veterinaria de la UAB de Barcelona).

DISCUSIÓN.

Por lo general, los perros con insulinoma tienen un pronóstico grave o reservado y se considera una esperanza de vida media alrededor de los 12-14 meses desde el diagnóstico⁽⁹⁻¹¹⁾.

Los adenocarcinomas de células β tienden a invadir el tejido pancreático circundante y las metástasis lejanas son muy raras⁽¹⁹⁾.

Este caso en concreto histopatológicamente tiene una malignidad (invasividad) intermedia. Esto nos podría explicar el porqué se presentó un ataque una vez extraído el nódulo tumoral: posiblemente habrían células neoplásicas funcionales (secretoras de insulina) infiltradas en el tejido pancreático sano^(5, 8).

El hecho de que el animal tuviera una concentración de insulina en el límite alto un mes después de la cirugía apoya la posibilidad de la existencia de un infiltrado difuso funcional de células neoplásicas^(5, 8, 13).

El pronóstico de este paciente va a depender del grado de malignidad y comportamiento de las células tumorales que puedan quedar aún en el páncreas, ya que la medicación es sólo paliativa y la quimioterapia de los insulinomas en general no garantiza el control del tumor.

Actualmente el animal está recibiendo tratamiento dietético y de cortisona (paso 2, Tabla II). En caso de recidivas tenemos la opción de aumentar la dosis de prednisolona o bien pasar a la diazoxida.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Braund KG. Seizures; Clinical Syndromes in Veterinary Neurology, Editado por Mosby-Year Book Inc (2ª ed.), 1994: 234-250.
2. Bergman PJ, Bruyette DS, Coyne BE, Shelton GD, Ogilvie GK, Richter KP. Canine Clinical Peripheral Neuropathy Associated with Pancreatic Islet Cell Carcinoma. Artículo original en *Progress in Veterinary Neurology*, *Veterinary Practice Publishing Company* 1994; 5 (2): 57-61.
3. Chrisman, ChL. Convulsiones. Problemas Neurológicos en Pequeñas Especies. Mexico: Compañía editorial Continental, S.A. C.V. 1.986: 174-176.
4. Davenport D, Chew DJ. Hypoglicemia and Hyperglycemia; En: *Quick Reference to Veterinary Medicine*, 2ª Ed. William Fenner. JB. Lippincott Company, 1991: 523-548.
5. Duncan ID. Endocrine Neuropathies. *Manual of Small Animal Neurology*. Editado por SJ. Wheeler, BSAVA, 1989: 251.
6. Herbage ME, McKerrell RE. Episodic Weakness. *Manual of Small Animal Neurology*, Editado por Wheeler, BSAVA, 1989: 238-239.
7. Milne EM. The Islets of Langerhans; insulinoma. *Manual of Small Animal Endocrinology*. Editado por M. Hutchison, BSAVA, 1990: 116-119.
8. Nelson RW, Couto GC. Hypoglicemia, diseases of endocrine pancreas. *Small Animal Internal Medicine*, Mosby-Year Book, Inc, 1992: 562-563.
9. Nelson RW, Couto GC. Insulin Secreting Islet Cell Neoplasia. *Small Animal Internal Medicine*, Mosby-Year Book, Inc, 1992: 582-586.
10. Nelson RW. Insulin Secreting Islet Cell Neoplasia. *Disorders of the Endocrine Pancreas*. En: *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, 3ª Ed, Ettinger SJ. ed. W.B. Saunders Company, 1989: 1.707-1.716.
11. Nelson RW. Insulin Secreting Islet Cell Neoplasia. En: *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, 4ª Ed. Ettinger SJ. y Feldman EC. editors W.B. Saunders Company, 1995.
12. Nelson RW, Salisbury K. Pancreatic B-Cell Neoplasia. *Saunders Manual of Small Animal Practice*. Ed. Richard y Sherding, Saunders Company. 1994: 257-262.
13. Ogilvie GK, Moore, AS. Insulinoma. *Managing the Veterinary Cancer Patient*. Editado por Veterinary Learning Systems Co, Inc., Trenton, New Jersey, 1995: 387-390.
14. Parent JM. Clinical Management of Canine Seizures. *The Veterinary Clinics of North America*. WB. Saunders Company. Mayo 1988: 605-620.
15. Turnwald G, Tvedten H, Willard MD. Endocrine, Metabolic and Lipid Disorders. *Small Animal Clinical Diagnosis by Laboratory Methods*. WB. Saunders Company. 1989: 161-167.
16. Turnwald G, Tvedten H, Willard MD. Endocrine, Metabolic and Lipid Disorders. *Small Animal Clinical Diagnosis by Laboratory Methods*, 2ª Ed. WB. Saunders Company. 1994: 154-160.
17. Turnwald G, Troy GC. Hypoglicemia, carbohydrate metabolism and laboratory evaluation. *The Compendium Collection*. *Veterinary Laboratory Medicine*. Veterinary Learning Systems Company. Trenton, New Jersey, 1993: 145-153.
18. Walshaw R. Enfermedades quirúrgicas del páncreas endocrino. *Texto de Cirugía de los Pequeños Animales*. Ediciones Salvat, S.A., (edición original de Saunders Company). 1989: 1.962-1.968.
19. Zerbe CA. Islet Cell Tumors Secreting Insulin, Pancreatic Polypeptide, Gastrin or Glucagon. *Kirk's Current Veterinary Therapy XI*. WB. Saunders Company, 1992: 368-375.

