

# Insulinoma – ważny aspekt w diagnostyce różnicowej napadów drgawkowych u psów

OLGA SZALUŚ-JORDANOW, MICHAŁ CZOPOWICZ\*, ANNA KOSIEC-TWORUS\*\*, KRZYSZTOF ZDEB\*\*\*, JACEK STERNA\*\*\*, TADEUSZ FRYMUS

Zakład Chorób Zakaźnych Małych Zwierząt, Katedra Chorób Małych Zwierząt z Kliniką Wydziału Medycyny Weterynaryjnej SGGW, ul. Nowoursynowska 159c, 02-776 Warszawa

\*Zakład Chorób Zakaźnych i Epidemiologii, Katedra Chorób Dużych Zwierząt z Kliniką Wydziału Medycyny Weterynaryjnej SGGW, ul. Nowoursynowska 100, 02-797 Warszawa

\*\*Prywatna praktyka weterynaryjna, ul. Mozarta 1, 05-126 Stanisławów I

\*\*\*Zakład Chirurgii i Anestezjologii Małych Zwierząt, Katedra Chorób Małych Zwierząt z Kliniką Wydziału Medycyny Weterynaryjnej SGGW, ul. Nowoursynowska 159c, 02-776 Warszawa

Szaluś-Jordanow O., Czapowicz M., Kosiec-Tworus A., Zdeb K., Sterna J., Frymus T.  
**Insulinoma – an important aspect in the differential diagnosis of seizures in dogs**

## Summary

Among all hormone-secreting pancreatic tumors in dogs, insulinoma occurs most commonly. Insulinoma is capable of secreting substances that reduce the blood glucose level – mainly insulin, sometimes insulin growth factor type 1 (IGF-1) – which results in chronic hypoglycemia. Since the organism usually adapts to a depressed blood glucose level, insulinoma manifests itself clinically when demand for glucose is highly elevated, e.g., during physical exertion. Seizures resulting from impaired central nervous system function are the most common clinical manifestation. A ten-year-old female Amstaff was presented to the Clinic of Small Animals because of seizures, which had been periodically observed for the previous two weeks. Laboratory and imaging diagnostic procedures enabled a tentative diagnosis of insulinoma, which was subsequently confirmed by exploratory surgery. The main objective of the case description was to remind veterinarians about insulinoma, a metabolic cause of seizures. It is worth noting that a normal blood glucose level after an episode of seizures does not rule out insulinoma as a cause of this clinical condition.

**Keywords:** Insulinoma, hypoglycemia, seizures

Wyspiaki to grupa guzów neuroendokrynych zlokalizowanych w trzustce. Ze względu na rodzaj tworzących je komórek wśród wyspiaków wyróżniamy: *insulinoma*, *somatostatinoma*, *glukagonoma*, *VIPoma*, *gastrinoma* oraz wyspiaki nieczynne hormonalnie (18). Wyspiaki trzustki są guzami rzadko występującymi u psów, ale *insulinoma* występuje wśród nich najczęściej (12). Istnieje wiele opisów klinicznych przypadków rozpoznania i leczenia tego nowotworu u psów (1, 4, 13). Obserwowano również występowanie *insulinoma* jako nowotworu towarzyszącego innym guzom z komórek układu dokrewnego (10). Wyspiaki produkujące insulinę to najczęściej pojedyncze guzy złośliwe. W 45-64% dają przerzuty, najczęściej do okolicznych węzłów chłonnych lub wątroby, rzadziej do śledziony, dwunastnicy, sieci czy serca (2). Nowotwory te rzadko dają przerzuty do płuc (12). Aktywność wydzielnicza guza często nie ogranicza się do jednego hormonu – guzy o charakterystyce *insulinoma* zdolne są do syntezy insulinopodobnego czynnika wzrostu

typu 1 (IGF-1) oraz miejscowego wydzielania hormonu wzrostu (5, 15).

Objawy kliniczne są skutkiem hipoglikemii i pojawiają się najczęściej po długotrwałym głodzeniu, a niekiedy także po intensywnym wysiłku. Najczęściej są to objawy neurologiczne, co wynika z faktu, że komórki kory mózgowej mają najwyższy metabolizm i pierwsze reagują na obniżony poziom glukozy we krwi (16). Najczęściej występują napady drgawkowe częściowe lub uogólnione, zwykle obejmujące okolicę twarzową, które połączone z utratą przytomności niejednokrotnie prowadzą do mylnego rozpoznania u tych pacjentów padaczki (11). W wyniku odruchowego pobudzenia układu współczulnego pojawiają się: niepokój, dezorientacja, drżenia, niezborność, przemijające niedowłady, szczególnie dotyczące kończyn miednicznych. Często dochodzi do utraty przytomności. Chore psy stopniowo przystosowują się do niskiego poziomu glukozy, a objawy kliniczne pojawiają się w przypadku zwiększonego zapotrzebowa-

nia energetycznego lub obniżonej podaży energii. U takich pacjentów obserwuje się występowanie objawów tzw. triady Whipple'a: objawy neurologiczne występujące na czczo lub podczas wysiłku, jednoczesny niski poziom glukozy, skorelowany z objawami klinicznymi oraz szybka kliniczna poprawa po dożylnym podaniu glukozy lub nakarmieniu zwierzęcia (2). *Insulinoma* jest rzadką, ale niezwykle ważną przyczyną epizodów drgawkowych, którą należy brać pod uwagę w diagnostyce różnicowej.

### Opis przypadku

Do Kliniki Małych Zwierząt SGGW przyjęto sukę rasy amstaff w wieku ponad 10 lat, u której od około 2 tygodni występowały napady drgawkowe. Początkowo właściciele obserwowali osłabienie zwierzęcia, później niewielkie drżenia mięśni całego ciała i drżenia uszu. Pies otrzymywał dotychczasowo: dwukrotnie deksametazon (Dexaven) w dawce 0,25 mg/kg m.c. i.v. oraz wlew dożylny 5% glukozy a także fenobarbital (Luminal) p.o. w dawce 2 mg/kg m.c. 2 razy dziennie i diazepam (Relsed) w dawce 2 mg/kg m.c. doodbytniczo podczas ataku. Po powyższym leczeniu pies czuł się nieznacznie lepiej, aczkolwiek był osłabiony, zataczał się i nadal pojawiały się napady drgawkowe. W diagnostyce różnicowej podejrzewano padaczkę lub zapalenie mózgu.

Badanie kliniczne nie wykazało żadnych nieprawidłowości. Stężenie glukozy we krwi było obniżone. Badanie powtórzono kilkakrotnie i otrzymano wyniki w granicach 1,17 do 3,5 mmol/l (norma 3,9-6,7 mmol/l). Badanie morfologiczne i biochemiczne krwi nie ujawniło innych odchyśleń od normy. Wykonano przeglądowe badanie usg jamy brzusznej, które było prawidłowe. W dniu przyjęcia do Kliniki pies był przywieziony w śpiączce, w pozycji leżącej na boku, z okresową wokalizacją. Biorąc pod uwagę dane uzyskane z wywiadu, badania klinicznego i przeprowadzone dotychczas badania dodatkowe wykluczono posocznicę, czerwieńcę oraz z dużym prawdopodobieństwem chorobę Addisona, która u psów jest zwykle pochodzenia nadnerczowego i przebiega z niedoborem zarówno glikokortykosteroidów (co może stanowić przyczynę hipoglikemii), jak i mineralokortykosteroidów, co skutkuje obniżeniem stosunku sodu do potasu (Na : K) zwykle poniżej 24 (8). W rozpoznaniu różnicowym wzięto pod uwagę *insulinoma* (3). Podano 40% glukozę dożylnie oraz deksametazon (Dexaven) w dawce 1 mg/kg m.c. i.v. Pies odzyskał przytomność, po około pół godzinie samodzielnie wstał. Zalecono stosowanie prednizonu (Encorton) w dawce 1 mg/kg m.c. 2 razy dziennie oraz odstawiono fenobarbital i diazepam. Zalecono częste karmienie małymi porcjami. Podczas wizyty kontrolnej po 7 dniach pies zachowywał się jak zdrowe zwierzę. Z wywiadu uzyskano informacje, że stan kliniczny powrócił do normy i nie było ataków drgawkowych. Glukoza we krwi utrzymywała się na poziomie 2,1-5,26 mmol/l. Pojawiły się objawy uboczne stosowania prednizonu w postaci polidypsji, poliurii i polifagii. Próba obniżenia dawki prednizonu spowodowała pogorszenie samopoczucia i spadek stężenia glukozy we krwi do 1,1 mmol/l. W celu potwierdzenia rozpoznania *insulinoma* wykonano badania dodatkowe: oznaczenie poziomu insu-

liny oraz fruktozaminy we krwi. Otrzymane wyniki: fruktozamina 214 umol/l (norma 225-365), insulina 19,2 mIU/ml (norma 5-25), glukoza 2,01 mmol/l oraz tzw. skorygowany stosunek insuliny do glukozy 310, potwierdziły wstępną diagnozę. Pomimo niestwierdzenia guza trzustki w badaniu usg właściciele zgodzili się na laparotomię diagnostyczną, podczas której stwierdzono obecność odgraniczonego guza obejmującego dalszą część prawego płata trzustki o wymiarach około 5 cm na 2,5 cm (6). Badanie śródoperacyjne nie wykazało zmian w okolicznych węzłach chłonnych krezkowych. Wykonano badanie histopatologiczne usuniętej zmiany, które wykazało raka trzustki.

Przez okres około 2 miesięcy po operacji pies czuł się bardzo dobrze, jednakże stale otrzymywał prednizon w coraz mniejszych dawkach. Glukoza utrzymywała się w granicach 4,3-4,7 mmol/l. Po zmniejszeniu dawki prednizonu do 0,15 mg/kg m.c. 2 razy dziennie ponownie pojawiły się ataki drgawkowe, a stężenie glukozy we krwi obniżyło się do 1,5 mmol/l. Po zwiększeniu dawki prednizonu do 0,5 mg/kg m.c. 2 razy dziennie stan kliniczny psa unormował się. Wykonano kontrolne badanie usg jamy brzusznej, w którym uwidoczniono odczyn zapalny o średnicy około 3 cm w okolicy trzustki. Po około 4 miesiącach pies zachorował na krwotoczne zapalenie przewodu pokarmowego, a po kolejnych dwóch tygodniach na zapalenie płuc. Podjęte leczenie okazało się skuteczne i stan psa powrócił do normy. Po 5 miesiącach od postawienia rozpoznania pies został poddany eutanazji w innej lecznicy ze względu na bardzo zły stan ogólny spowodowany skretem żołądka.

### Omówienie

Opisany przypadek *insulinoma*, wcześniej nieprawidłowo rozpoznany jako padaczka, potwierdza konieczność uwzględnienia neuroglikopenii w diagnostyce różnicowej napadów drgawek. W badaniu z udziałem 198 psów z rozpoznaniem *insulinoma* incydenty drgawkowe stanowiły pierwszy, najczęstszy objaw neuroglikopenii i występowały aż u 48% psów (2). Ważny jest fakt, że stwierdzenie prawidłowego stężenia glukozy po incydencie drgawkowym nie zwalnia z konieczności wykonania dalszych badań laboratoryjnych.

Rozpoznanie *insulinoma* może następczo spore trudności. U ludzi od wystąpienia pierwszych objawów do postawienia rozpoznania mija od miesiąca do nawet 30 lat (7). U psów od pierwszych objawów klinicznych choroby do postawienia diagnozy mija do 3 lat (2). Może to wynikać z faktu, że część psów adaptuje się do niskiego poziomu glukozy we krwi i długo nie wykazuje objawów klinicznych bądź epizody drgawkowe są przez właścicieli niezauważane lub bagatelizowane. Decydujące dla rozpoznania jest stwierdzenie hipoglikemii, czyli stężenia glukozy < 3,9 mmol/l z jednoczesnym utrzymywaniem się nieproporcjonalnie wysokiego stężenia insuliny, to jest > 6 μj./ml we krwi. Należy pamiętać, że czułość badania stężenia insuliny we krwi zależy od liczby wykonanych pomiarów – jednokrotny pomiar pozwoli na wykrycie 76% przypadków hiperinsulinemii, podczas

gdy dwukrotny wykrywa 91% przypadków (2). Wynika to z faktu, że hiperinsulinemia nie jest stałym objawem laboratoryjnym w przypadku *insulinoma*, ponieważ niektóre guzy wydzielają zamiast insuliny insulinopodobny czynnik wzrostowy II (IGF-II) (5). Średnio 66-76% psów z insulinomą ma podwyższone stężenie insuliny w trakcie epizodu hipoglikemii. W diagnostyce ważny jest tzw. skorygowany stosunek insuliny do glukozy (AIGR – amended insulin/glucose ratio), obliczany według wzoru:

$$\frac{\text{insulina w surowicy [mcU/ml]} \times 100}{\text{glukoza w surowicy [mg/dl]} - 30}$$

Wynik > 30 oraz obniżone stężenie fruktozaminy wskazuje na insulinomę.

U psów, u których podejrzewa się *insulinoma*, a powyższe oznaczenia jej nie potwierdziły, należy wykonać próbę głodową. Jest ona łatwa do przeprowadzenia w warunkach szpitalnych oraz charakteryzuje się niemal 100% swoistością i czułością. Należy zaprzestać podawania pokarmu i wykonywać pomiar stężenia glukozy co 1-2 godziny. U większości psów z *insulinoma* hipoglikemia pojawi się w przeciągu 12 godzin głodzenia (2). Wskazane jest wykonanie badania usg jamy brzusznej bądź tomografii komputerowej, jednakże niestwierdzenie obecności guza trzustki nie wyklucza jego obecności. Czułość stosowanych obecnie diagnostycznych metod obrazowych u ludzi określa się na: usg około 30-40%, tomografia komputerowa 20-50%, rezonans 40% (14). U psów USG potwierdza obecność guza w 56%, a tomografia komputerowa w 50% w przypadku guzów większych niż 2 cm i praktycznie nie potwierdza obecności guzów mniejszych niż 2 cm (2). Obecnie dynamiczna tomografia komputerowa z zastosowaniem dożylnie podawanego kontrastu uznawana jest za najtrafniejsze badanie nieinwazyjne w rozpoznawaniu *insulinoma* u psów (9). Badaniem referencyjnym pozostaje laparotomia diagnostyczna z pobraniem wycinków do badania histopatologicznego, często z uwzględnieniem barwienia immunohistochemicznego (13).

Leczeniem z wyboru *insulinoma* jest usunięcie guza. Możliwe jest usunięcie nawet 80% narządu bez klinicznie widocznego wpływu na właściwości zarówno wewnątrz-, jak i zewnątrzwydzielnicze trzustki, jeżeli przewody wyprowadzające pozostają nienaruszone i pozostały fragment narządu jest zdrowy. Leczenie farmakologiczne jest postępowaniem paliatywnym i ma na celu zmniejszenie nasilenia bądź całkowite wyeliminowanie objawów związanych z hipoglikemią. Powinno być ono wspomagane odpowiednią dietą wysokobiałkową, o dużej zawartości węglowodanów złożonych i małej cukrów prostych, podawaną często w małych porcjach. Lekami z wyboru są glikokortykosteroidy, które stymulują proces glikoneogenezy. Początkowo stosuje się deksametazon w dawce 0,5 mg/kg m.c. co 6 godzin i.v., później prednizon w dawce dobowej 0,5-4 mg/kg m.c. Jeśli brak jest poprawy po

zastosowaniu glikokortykosteroidów oraz diety, wskazane jest zastosowanie diazoksydu, który hamuje wydzielanie insuliny. Zalecana początkowa dawka doustna to 5 mg/kg 2 razy dziennie, zwiększana stopniowo w razie potrzeby do maksymalnie 30 mg/kg 2 razy dziennie. Łącznie z diazoksydem często stosuje się hydrochlorotiazyd przeciwdziałający obrzękom i hiperkaliemii, które mogą wystąpić po podaniu diazoksydu, a jednocześnie nasilający jego hiperglikemiczne działanie. Zalecana dawka to 1-2 mg/kg m.c. dwa razy dziennie.

Rokowanie dla zwierząt, u których stwierdzono *insulinoma*, jest ostrożne. *Insulinoma* u psów jest najczęściej nowotworem złośliwym, a przerzuty są zwykle obecne w momencie postawienia rozpoznania. Na podstawie 39 opisanych przypadków obliczono średnią długość przeżycia psów leczonych farmakologicznie na 70-80 dni, a psów, u których operacyjnie usunięto guz w całości – na 350 dni (17).

## Piśmiennictwo

1. Cox D.: Pancreatic insulin-secreting neoplasm (insulinoma) in a West Highland White Terrier. Can. Vet. J. 1999, 40, 343-345.
2. Ettinger S., Feldman E.: Textbook of Veterinary Internal Medicine. Elsevier Saunders, Missouri 2009.
3. Fernandez N. J., Barton J., Spotswood T.: Hypoglycemia in a dog. Can. Vet. J. 2009, 50, 423-426.
4. Fenton A. C.: Pancreatic insulin-secreting neoplasia in a 9-year-old Afghan hound. Can. Vet. J. 2003, 44, 918-920.
5. Finotello R., Marchetti V., Nesi G., Arvigo M., Baroni G., Vannoni I., Minuto F.: Pancreatic Islet Cell Tumor Secreting Insulin-Like Growth Factor Type-II In a Dog. J. Vet. Intern. Med. 2009, 23, 1289-1292.
6. Fossum T. W.: Small Animal Surgery. Elsevier, Missouri 2007, 661-672.
7. Gnacińska M., Lewczuk A., Sworzak K.: Wyspiak trzustki mylnie rozpoznany i leczony jako padaczka – opis przypadku. Pol. Merk. Lek. 2008, XXIV, 251.
8. Greco D. S.: Hypoadrenocorticism in small animals. Clin. Tech. Small. Anim. Pract. 2007, 22, 32-35.
9. Iseri T., Hamada K., Chijiwa K., Nishimura R., Matsunaga S., Fujiwara R., Sasaki N.: Dynamic computed tomography of the pancreas in normal dogs and in a dog with pancreatic insulinoma. Vet. Radiol. Ultras. 2007, 48, 328-331.
10. Kiupel M., Mueller P. B., Ramos Vara J., Irizarry A., Lin T. L.: Multiple endocrine neoplasia in a dog. J. Comp. Path. 2000, 123, 210-217.
11. Kolevska J., Husnik R., Brunclik V., Mandys V., Vernerova Z.: A case of canine insulinoma. Acta. Vet. Brno 2004, 73, 353-358.
12. Leib M. S., Monroe W. E.: Practical Small Animal Internal Medicine. Saunders W. B. Company, Philadelphia 1997, 1061-1064.
13. Madarama H., Kayanuma H., Seida T., Tsuchiya R.: Retrospective study of canine insulinomas: eight cases (2005-2008). J. Vet. Med. Sci. 2009, 71, 905-911.
14. Marek B., Kajdaniuk D., Kos-Kudła B., Foltyn W., Borgiel-Marek H., Matyja V., Pakula D.: Insulinoma – diagnostyka i leczenie. Polish J. Endocrinol. 2007, 58, 1.
15. Robben J. H., Van Garderen E., Mol A., Wolfswinkel J., Rijnberk A.: Locally produced growth hormone in canine insulinomas. Mol. Cell. Endocrinol. 2002, 197, 187-195.
16. Shimada A., Morita T., Ikeda N., Torii S., Haruna A.: Hypoglycaemic brain lesions in a dog with insulinoma. J. Comp. Path. 2000, 122, 67-71.
17. Tobin R. L., Nelson R. W., Lucroy M. D., Wooldrige J. D., Feldman E. C.: Outcome of surgical versus medical treatment of dogs with beta cell neoplasia: 39 cases (1990-1997). J. Am. Vet. Med. Assoc. 1999, 215, 226-230.
18. Wyszogrodzka-Kucharska A., Remlinger-Wierchoń A., Kostulski A.: Zaburzenia świadomości u pacjenta z wyspiakiem trzustki. Post. Psychiatrii Neurol. 2005, 141, 20, 37-39.