

Aus der Tierärztlichen Klinik für Kleintiere Frankfurt am Main, Leitender Tierarzt Dr. med. vet. Volker Hach und der Tierärztlichen Hochschule Hannover, Institut für Pathologie (Direktor: Prof. Dr. Wolfgang Baumgärtner)

Insulinom bei einem Hund - Fallbericht mit umfassender klinischer und histopathologischer Aufarbeitung/ Insulinoma in a Dog - Case report with thorough clinical and histopathological findings

Olivier Godfroy, Wolfgang Baumgärtner, Friederike Alt und Volker Hach

Zusammenfassung

Es wird ein achtjähriger Foxterrier mit Insulinom des Pankreas vorgestellt. Anhand der Kasuistik werden das Krankheitsbild, die Diagnostik inklusive des histologischen Befunds und Differentialdiagnostik sowie die Therapie des Hyperinsulinismus erläutert.

Summary

An insulinoma of the pancreas was found in an eight-year-old foxhound. Considering this case, clinical signs, diagnosis as well as histology, differential diagnosis and therapy of the disease are discussed.

Einleitung

Das Pankreas ist beim Hund ein V-förmiges Organ, das krano-dorsal im vorderen Abdomen liegt. Der rechte Lappen erstreckt sich entlang des Duodenums bis zum Pylorus, der linke Lappen vom Pylorus entlang der großen Kurvatur des Magens. Über zwei Gänge gelangen die Sekrete der Bauchspeicheldrüse ins Duodenum. Funktionell wird zwischen einem endokrinen und einem exokrinen Anteil unterschieden.

Das endokrine Pankreas besteht fast nur aus den Langerhansschen Inseln. Dessen Hauptzellen sind α , β , δ -Zellen (α , β , δ Zellen). α -Zellen bilden Glukagon, β -Zellen Insulin, und δ -Zellen Somatostatin.

Die meisten Tumore des Pankreas sind hormonell aktiv, β -Zelltumore werden als Insulinome bezeichnet. Selten entwickeln sich Tumore aus pluripotenten epithelialen Zellen. Sie sind mit der Produktion von Gastrin, Sekretin, Glukagon, Somatostatin, vasoaktiver intestinaler Peptide und anderer gastrointestinaler Hormone assoziiert (MEUTEN 2002).

Das Insulinom beim Hund ist eine seltene Krankheit. Es handelt sich um einen Tumor des endokrinen Pankreas, der von den β -Zellen der Langerhans-Inseln ausgeht. Das Tier erkrankt mit körperlicher Schwäche, epileptiformen Anfällen, Polyphagie und Polydipsie. Die klinischen Untersuchungsbefunde sind unauffällig. Im biochemischen Blutstatus kann die Glukose erniedrigt sein. Anhand der eigenen Beobachtung soll der manchmal schwierige Weg zur richtigen Diagnose erörtert werden.

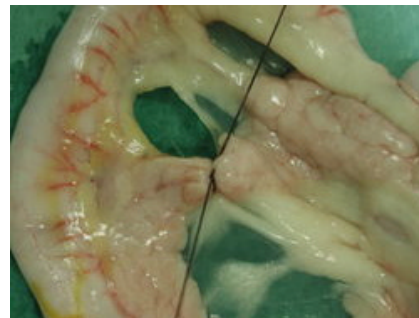
Falldarstellung

Ein achtjähriger weiblicher kastrierter Foxterrier wurde wegen 6 bis 8 Wochen bestehender Ataxie, Inkontinenz, Zittern, Krämpfen, Polyurie und Polydipsie vom Haustierarzt in unsere Klinik überwiesen. Vor einem halben Jahr hatte der Tierhalter zwei epileptiforme Anfälle beobachtet.

Die klinische Untersuchung zeigte keine auffälligen Befunde. Bei der blutchemischen Untersuchung war der Glukosespiegel mit 2,99 mmol/l deutlich vermindert (Referenz VetTest 4,28-6,94). Die Bestimmung von Insulin im Blut ergab mit 75,4 U/l (Referenz 4,9-27,8) einen erhöhten Wert. Die Ultraschalluntersuchung ließ keine Besonderheiten erkennen. Aufgrund der Verdachtsdiagnose eines Insulinoms erschien die Probe-Laparotomie indiziert.

Operation

Die Narkose wurde mit Diazepam, Atropin, Ketamin und Xylazin eingeleitet und dann mit einem Isofluran-Sauerstoff-Luft-Gemisch fortgesetzt. Der Zugang zur Bauchhöhle erfolgte über eine mediane Laparotomie. Im Bereich des duodenalen Schenkels der Bauchspeicheldrüse ließen sich zwei stecknadelkopfgroße derbe Tumore palpieren. Der betroffene Schenkel wurde mittels „Suture Fracture“ Technik in toto entfernt (Abb.1 und 2). Die Exploration der Bauchhöhle ergab keine Hinweise auf Metastasen. Die Antibiose (Amoxicillin) und Analgesie (Rimadyl/Novalgin) wurden über drei Tage fortgeführt. Der Hund blieb nach der Operation 48 Stunden lang nüchtern und erhielt Infusionen mit Vollelektrolyt-Lösung sowie 2,5% Glukose. Nach zunächst rascher Erholung entwickelte sich am vierten Tag eine deutliche Hyperglykämie, die jedoch ohne Behandlung in den folgenden zwei Tagen abklang. Die klinische Verdachtsdiagnose eines Insulinoms konnte durch die histologische Untersuchung bestätigt werden.

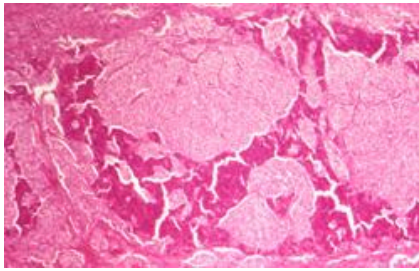


Operationstechnik

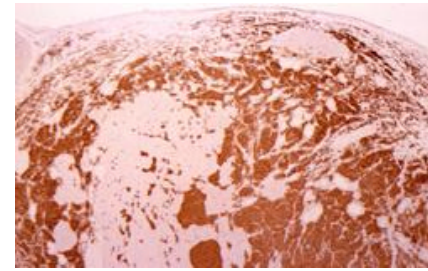
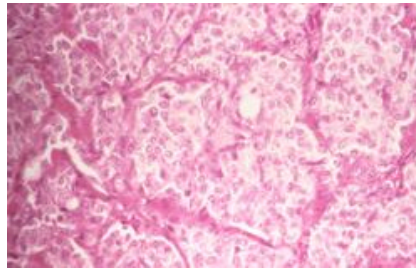
Histologischer Befund

Bei der histologischen Untersuchung finden sich innerhalb des regelrecht ausgebildeten exokrinen und endokrinen Pankreas und am Rande im angrenzenden Fettgewebe lokalisiert zwei von einer dünnen Bindegewebekapsel begrenzte epitheliale Zellproliferationen (Abb.3). Diese bestehen aus mittelgroßen Zellverbänden und einem kollagenfaserreichen, gefäßhaltigem Stroma. Hierbei fällt auf, dass in der Peripherie der Kollagengehalt deutlich erhöht ist, während innerhalb der Zellproliferation nur feingliedrige fibrovaskuläre Septen nachweisbar sind. Die epithelialen Zellen weisen prominente vesikuläre Zellkerne und ein schwach eosinophiles, mäßig ausgeprägtes und begrenztes Zytoplasma auf. Die Zellkerne besitzen eine mäßige, gering- bis mittelgradige Anisokaryose, einzelne prominente Nukleoli und die Mitoserate liegt bei 0 Mitosefiguren pro großem Gesichtsfeld (Abb.4). Die morphologischen Veränderungen aber insbesondere das multiple Auftreten führten zur Diagnose eines Karzinoms des endogenen Pankreas. Mittels Synaptophysin-Nachweises (Dako, M0776, monoklonaler Mausantikörper, Rind-anti-Synaptophysin) konnte eine prominente Immunreaktion in den

unveränderten endokrinen Pankreasanteilen wie auch in der Neoplasie nachgewiesen werden (Abb.5). Daraus lässt sich auf den neuroendokrinen Ursprung der Neoplasie schließen. Trotz des hohen Differenzierungsgrades und der prominenten Kapselbildung wurde auf Grund des multilobulären Auftretens ein gut differenziertes Karzinom diagnostiziert. Allerdings fanden sich keine Hinweise auf eine Gefäßinvasion, wie dies charakteristisch für ein Karzinom wäre. Nach Literaturangaben sind beim Hund ca. 60% der Inselapparatumoren Karzinome und 40% stellen sich als Adenome dar (MEUTEN, 2002).



Histologischer Schnitt



Weiterer Krankheitsverlauf

Nach anfänglicher Symptomfreiheit kam es nach 36 Tagen zu einem Rezidiv infolge Metastasierung. Die alleinige Therapie mit Prednisolon in der Dosierung von 1mg/kg auf zwei Gaben verteilt reichte aus, um die Beschwerden zu lindern. Die Gabe von Diazoxide ist bis zum heutigen Tag ca. 1,5 Jahre nach der Operation noch nicht erforderlich geworden.

Diskussion

Krankheitsbild

Die Häufigkeit von Insulinomen korreliert positiv mit dem Lebensalter der Tiere. In biologischer Hinsicht verhalten sich Insulinome beim Hund meistens bösartig (ETTINGER und FELDMAN, 2000). Im Gegensatz dazu ist das Insulinom beim Menschen in über neunzig Prozent der Fälle gutartig (MITTENDORF et al., 2004). Die Metastasierung erfolgt in die regionären Lymphknoten des Magen-Darm-Trakts sowie in Leber, Mediastinum und Milz. Die Lunge ist in der Regel nicht betroffen.

Insulin bzw. Proinsulin wird in den β -Zellen des Pankreas gebildet. Die Hormonproduktion ist unter physiologischen Bedingungen durch eine negative Rückkopplung an den Glukosespiegel im Blut gebunden. Die Hypoglykämie führt zu einer Senkung der Insulinsekretion. Die Zellen des Insulinoms arbeiten autonom, sie sind dem Regelkreis also nicht unterworfen. Die Hormonproduktion von entarteten β -Zellen kann zwar durch den Blutspiegel von Glukose und Glukagon beeinflusst werden, die negative Rückkopplung greift aber nicht oder sie greift nur unzureichend, so dass Hypoglykämien entstehen (HUTCHISON 1996).

Insulin hat ein weitreichendes Wirkungsspektrum. Demzufolge zeigt auch der Insulinüberschuss eine vielfältige Symptomatik. Vereinfacht lässt sich sagen, dass alle Mechanismen zur Bereitstellung von Glukose gehemmt und der Glukoseverbrauch im Körper gesteigert wird. Glukose ist der wichtigste Energielieferant für das zentrale Nervensystem und alle anderen Körperzellen. Wegen der geringen Reserven von Glukose bleibt das Gehirn auf eine regelmäßige Zufuhr angewiesen. Die Aufnahme von Glukose aus dem Blut in die Nervenzelle findet hauptsächlich durch Diffusion statt. Der Hyperinsulinismus führt über den Abfall der Glukosekonzentration im Blut zu einer zerebralen Symptomatik. Bei länger anhaltenden Hypoglykämien wird das Gehirn irreversibel geschädigt. Es wurden Schäden an Cortex und Hippocampus beim Hund beschrieben (FELDMANN und NELSON, 1996; SHIMADA et al., 2000). Auch andere Organe wie Herz, Nieren und Leber sind auf die ausreichende Zufuhr von Glukose angewiesen. In der hypoglykämischen Krise stirbt ein Hund selten. Es treten Gegenregulationen in der Form ein, dass Glukagon aus dem Pankreas sowie Adrenalin und Cortisol aus der Nebenniere und Wachstumshormon (GH) aus der Hypophyse zur Antagonisierung der Insulinwirkung freigesetzt werden.

Die Konsultation durch den Tierhalter erfolgt meistens wegen allgemeiner Schwäche des Tieres, Krampfanfällen, Polyphagie oder Polydipsie (Tab.1). Hinzu kommt eine vegetativ-nervöse Symptomatik mit Schwindel, Müdigkeit und Tachykardie. Später treten Störungen des zentralen Nervensystems mit Dämmer- und Erregungszuständen oder Lähmungen auf. Es besteht die Gefahr des hypoglykämischen Schocks. Die Intensität der klinischen Erscheinungen hängt von der Dauer der Krankheit und dem Ausmaß der hypoglykämischen Krisen ab. Bei längeren Krankheitsverläufen werden von den Tieren relativ niedrige Glukosespiegel ohne klinische Ausfallserscheinungen toleriert.

In der Humanmedizin wird von der Whipple'schen Trias gesprochen. Dazu gehören die neurologischen Symptome, die Hypoglykämie und die Normalisierung des Zustandes nach Nahrungsaufnahme oder Glukosezufuhr.

Die klinische Untersuchung ergibt meist wie auch bei dem von uns untersuchten Tier keinen besonderen Befund. Manchmal wird eine Gewichtszunahme beobachtet, die wohl mit dem anabolen Effekt von Insulin zusammenhängt.

Das Problem der Diagnostik besteht darin, dass die Hypoglykämien episodenhaft auftreten und immer nur kurze Zeit anhalten. Die Situation dauert in der Regel wenige Sekunden oder Minuten, dann setzen schon die Gegenregulationen ein, um den Glukosespiegel im Blut ansteigen zu lassen. Sobald diese Mechanismen versagen, kommt es zu Synkopen, seltener auch zu einem epileptiformen Anfall oder zum Muskeltremor. Längere Nüchternheit, körperliche Belastung, Stress oder ein Rebound-Effekt bei der Nahrungsaufnahme führen ebenfalls eine Hypoglykämie herbei.

In der Labordiagnostik steht die Bestimmung des Glukosespiegels im Blut an erster Stelle. Falls nicht wie bei unserem Patienten eine Hypoglykämie nachgewiesen werden kann, sollte der Hund im Verdachtsfall nüchtern bleiben und weitere Glukose-Bestimmungen in zweistündlichen Abständen erfolgen. In der Regel sind dann schon innerhalb der nächsten zwölf Stunden verminderte Werte zu finden. Umfassende blutchemische Untersuchungen sind notwendig, um andere Ursachen einer Hypoglykämie differentialdiagnostisch auszuschließen (Tab. 2).

Die Bestimmung von Insulin erfolgt in einer tiefgefrorenen Blutprobe. Die Blutentnahme muss stattfinden, wenn der Blutzuckerspiegel möglichst niedrig ist. Während der Hypoglykämie kommt es bei einem gesunden Tier zu einer Suppression der Insulinproduktion, bei einem Insulin-produzierenden Tumor dagegen nicht oder nur in vermindertem Ausmaß. Der Insulin-Glukose oder der Glukose-Insulin Quotient haben an Bedeutung verloren. Unser Patient zeigte schon zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung in unserer Klinik eine Hypoglykämie, so dass eine Insulin-Bestimmung sofort eingeleitet werden konnte.

Die moderne bildgebende Diagnostik spielt eine zunehmende Rolle. In manchen Fällen lässt sich bei der Ultraschalluntersuchung eine echoarme Formation im Pankreas darstellen. Oft jedoch bleibt die Sonographie wie auch bei unserem Fall ohne besonderen Befund. Auf der Röntgenübersichtsaufnahme ist der Tumor wegen seiner geringen Größe nicht erkennbar. Als weitere Untersuchungsmethode kommt die Computertomographie in Betracht.

Hinsichtlich ihrer Spezifität und Sensitivität können weder die Sonographie, noch die Computertomographie oder SPECT (single photon emission computed tomographie - eine Sonderform der Somatostatin-Rezeptor Scintigraphie) überzeugen. Mit keiner der Methoden lassen sich alle Tumoren und Metastasen eindeutig von gesundem Gewebe unterscheiden. Die Hand des Chirurgen wird als „goldener Standard“ in der Tiermedizin angesehen (ROBBEN 2005).

Die endgültige Diagnose ist erst durch die histopathologische Untersuchung möglich.

Therapie

Ob sich die Überlebenszeiten besser durch die chirurgische oder durch eine primär konservative Therapie verlängern lassen, wird kontrovers diskutiert. Die einzige Option für eine Heilung besteht in der frühzeitigen Entfernung des Tumors. Die Operation bringt für die weitere Behandlung deutliche Vorteile (TOBIN et al., 1999). Beim Menschen ist die Operation in der überwiegenden Zahl der Fälle heilend, da es sich meistens um gutartige Adenome handelt (VAZQUEZ, 2004). In der Tiermedizin wird im Gegensatz dazu eine Heilung selten erreicht, weil der Tumor maligne ist und frühzeitig metastasiert. In den meisten Fällen kommt eine Kombination der beiden Verfahren in Betracht.

Chirurgische Behandlung

Vor der Operation erhält der Patient eine Infusionstherapie mit Elektrolyten und 2,5-5% Glukose. Eine höhere Glukosekonzentration sollte vermieden werden, um eine Stimulation des Tumors zu vermeiden. Die Folge wäre eine Hypoglykämie. Während des operativen Eingriffs wird mindestens eine zweimalige Kontrolle des Blutzuckers empfohlen.

Bei der Laparotomie werden zunächst die Organe auf Metastasen abgesucht, die sehr klein sein können. Nicht jeder Pankreastumor ist makroskopisch gleich zu erkennen. Er zeigt sich erst bei der vorsichtigen Palpation an einer umschriebenen, oft nur stecknadelkopfgroßen Verhärtung. Auch bei dem vorgestellten Patienten konnten die beiden Tumore nur palpatorisch aufgespürt werden. Die Geschwulst kann entweder im Pankreaskörper oder in einem der beiden Pankreasschenkel lokalisiert sein. Tumoren im Pankreaskörper lassen sich im Rahmen der Veterinärchirurgie nicht entfernen. Dagegen wird ein betroffener Pankreasschenkel radikal reseziert. Neunzig Prozent des Pankreasgewebes können ohne klinische Folgen entnommen werden.

Dem Chirurgen kann intraoperativ die Unterscheidung zwischen einem Insulinom und einer nodulären Hyperplasie des Pankreasgewebes Schwierigkeiten bereiten. Die noduläre Hyperplasie wird als fortgeschrittenes Stadium einer chronischen Pankreatitis interpretiert. Hier liegen Gewebsdefekte und Regenerate nebeneinander und führen zu der knotigen Beschaffenheit des Organs.

Fokale Läsionen im Pankreas wie das Insulinom können mit der „Suture Fracture“ Technik entfernt werden. Bei dieser Methode erfolgt zunächst die Eröffnung des Mesoduodeums und des Omentums an beiden Seiten der Bauchspeicheldrüse. Durch die Löcher hindurch wird das Pankreas mit nicht resorbierbarem Faden umfahren und durch das Anziehen des Knotens langsam eingeschnürt und gespalten (Abb.1 und 2). Dabei kommt es zum Verschluss der Gefäße und der Sekretgänge ohne Gefahr einer Berührung des aggressiven Pankreassaftes mit dem Peritoneum. Die Löcher im Netz werden anschließend wieder vernäht. Mittels dieser Technik wurde bei unserem Patienten der duodenale Pankreasschenkel komplikationslos entfernt.

Nach der Operation ist eine intensivmedizinische Behandlung erforderlich. Postoperative Komplikationen sind relativ häufig zu beobachten. Dazu gehören die sekundäre Pankreatitis und Entgleisungen des Stoffwechsels mit Hypo- und Hyperglykämien sowie Elektrolytstörungen. Der Patient darf mindestens 48 Stunden nach der Operation kein Futter erhalten. Die Infusionen bestehen aus Voll-Elektrolyt-Lösungen mit 1,5-5% Glukose.

Die Entwicklung einer diabetischen Stoffwechsellage nach der Operation beruht auf der Atrophie von normalen β -Zellen des Pankreas infolge der präoperativ längerzeitig erhöhten Insulinspiegel im Blut. In der Regel handelt es sich aber nur um ein kurzfristiges und reversibles Problem. Eine Therapie dieses sekundären Diabetes mit Insulin ist normalerweise nicht erforderlich, sie kommt allenfalls beim Auftreten von Ketonkörpern im Urin in Betracht. Auch das von uns behandelte Tier entwickelte vier Tage post operationem eine Hyperglykämie, die ohne Behandlung abklang (Abb.6). Hunde, die nach der Operation immer noch hypoglykämisch sind, haben mit hoher Wahrscheinlichkeit Insulin-sezernierende Metastasen.

Konservative Behandlung

Im Rahmen einer konservativen Therapie kann die regelmäßige Fütterung von kleinen Portionen helfen, um die Überstimulierung der Insulin-Produktion zu reduzieren. Solange der Hund fressen kann, sollten Zuckerlösungen vermieden werden. Verabreicht der Tierhalter eine konzentrierte Zuckerlösung im Anfall, dann kommt es nach einer halben bis zwei Stunden oft zu einer noch stärkeren Hypoglykämie. Die Notfallversorgung des hypoglykämischen Kommas erfolgt mit einer niedrig dosierten (1-5ml/Tier) 50% Glukoselösung i.v. und nachfolgend mit einer Elektrolyt-Lösung mit 2,5-5% Glukose. Die intravenöse Gabe von Dexamethason (Dexamethason 0,4Pä Firma Albrecht) in der Dosierung von 0,5-1mg/kg hat sich bewährt. Bei nicht-responsiven Fällen bietet sich die Infusion von Glukagon an (GlukaGen à Firma NovoNordisk). Es wird 1mg in 1000ml 0,9% Kochsalz-Lösung mit der Geschwindigkeit von 5-10 ng/kg/min infundiert und dann die Dosierung schrittweise vermindert.

Die Anwendung von Prednisolon sollte zusätzlich zur Fütterungstherapie oder im Anschluss daran eingesetzt werden. Niedrige orale Dosen von 0,5mg/kg, auf zwei- bis dreimal pro Tag verteilt, reichen anfangs aus, die Insulinwirkung zu antagonisieren. Die Dosierung wird Schritt für Schritt den Bedürfnissen angepasst.

In der konservativen Therapie des nicht operablen Insulinoms hat Diazoxide (Proglidemà 25/100 mg Firma Essex Pharma) eine wichtige Bedeutung. Das Benzthiadiazinderivat bewirkt eine direkte Hemmung der Insulinsekretion und hat einen diabetogenen Effekt. Es werden 10-60 mg/kg in zwei bis drei Gaben auf den Tag verteilt. Proglidem findet in der Regel erst Anwendung, wenn die Nebenwirkungen der Prednisolontherapie zu bedeutend werden.

Somatostatin und sein Analogon Octreotid (Sandostatinà Firma Novartis Pharma) hemmen über verschiedene Mechanismen die Freisetzung fast aller im Gastrointestinaltrakt gebildeten Hormone, und somit auch die Insulinsekretion aus Insulinomen. Octreotid wird in der Dosierung von 10-40 μ g/ Hund alle 6-12 Stunden subkutan verabreicht. Die Rate von Nebenwirkungen scheint beim Hund gering, die Wirkung ist dennoch umstritten. (SIMPSON, 1995). Das Ansprechen ist von Hund zu Hund unterschiedlich. Es sollte berücksichtigt werden, dass durch Somatostatin nicht nur Insulin, sondern auch die Sekretion von Glukagon und Wachstumshormon unterschiedlich stark gehemmt wird. Außerdem verfügt nur ein Teil der Tumore über Rezeptoren für Somatostatin. Mit diesen Medikamenten lässt sich die Hypoglykämie in 40-50% der Fälle erfolgreich bekämpfen.

Die Chemotherapie von β -Zell-Tumoren z.B. mit Streptozotocin wird in der Literatur kontrovers diskutiert (MOORE et al., 2002).

Die Langzeitprognose des Insulin-produzierenden Tumors ist vorsichtig zu stellen. Die oft inoperablen Geschwülste oder nicht zu lokalisierenden Metastasen führen über kurz oder lang wieder zu Hypoglykämien. Die mittlere Überlebenszeit von Hunden nach erfolgreicher Operation beträgt etwa

300-350 Tage, nur 15% erreichen eine Überlebenszeit von zwei Jahren und länger.

Tierärztliche Klinik Frankfurt - Telefon: 069 / 66 80 000 - Notdienst 24 Stunden

