

Insulinoma bij de hond deel 2: een retrospectieve studie van 23 gevallen (2002-2008)

Insulinoma in the dog part 2: a retrospective study of 23 cases (2002-2008)

¹E. Pieters, ¹A. Vanhaesebrouck, ¹S. Daminet, ²J.H. Saunders, ²K. Peremans, ¹L. Van Ham

¹Vakgroep Geneeskunde en Klinische Biologie van de Kleine Huisdieren

Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Gent, Salisburylaan 133, B-9820 Merelbeke

²Vakgroep Medische Beeldvorming van de Huisdieren en Orthopedie van de Kleine Huisdieren
Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Gent, Salisburylaan 133, B-9820 Merelbeke

espieters@gmail.com

SAMENVATTING

In deze retrospectieve studie, lopende over een tijdsperiode van 6 jaar, werden 23 honden met een insulinoma gediagnosticeerd. Het betrof voornamelijk oudere honden van middelmatige tot grote rassen. De belangrijkste symptomen waren zwakte, epilepsie en collaps. De tijdsduur tussen het ontstaan van de symptomen en de diagnosestelling was gemiddeld 5 maanden. Opvallend vaak bleken de symptomen te starten in de zomermaanden.

De diagnosestelling in deze studie gebeurde in eerste instantie op basis van het glucosegehalte in combinatie met het insulinegehalte. Het fructosaminegehalte, bepaald bij meer dan een derde van de gevallen, bleek telkens verlaagd ($\leq 258 \mu\text{mol/l}$). Tijdens het echografisch abdominaal onderzoek detecteerde men in de helft van de gevallen tekenen van een insulinoma, maar slechts in een derde van de gevallen waren duidelijk zichtbare nodulen aanwezig. Scintigrafisch onderzoek met behulp van Indium-111 pentetretotide werd verricht bij 6 honden, met een detectiegraad van 83%. Drie honden vertoonden klinische tekenen van een polyneuropathie, wat bevestigd werd door een bijkomend elektrodiagnostisch onderzoek. Histopathologisch onderzoek bij 5 honden bevestigde de aanwezigheid van een insulinoma.

Op het moment van de diagnose werden bij meer dan een derde van de honden reeds metastasen vastgesteld. De gemiddelde overlevingstijd na de diagnose bedroeg 10,3 maanden. Er kon geen significant onderscheid aangetoond worden tussen de medicamenteus en chirurgisch behandelde groep. Wegens het beperkte aantal geopereerde honden is een definitieve conclusie echter voorbarig.

ABSTRACT

Twenty-three dogs with insulinoma were included in this retrospective study. These tumors were mostly found in middle-aged to old dogs, weighing over 25 kg. The most important symptoms were weakness, seizures and collapse. The mean duration of clinical signs before referral was 5 months. Interestingly, the onset of clinical signs was reported more frequently during the summer months.

Paired serum glucose and insulin concentrations were measured in all dogs. Fructosamine concentrations were measured in more than one third of the cases, all showing levels lower than normal ($258 \mu\text{mol/l}$). In 50% of the dogs, abdominal ultrasound detected signs of an insulinoma, but only in one third of the cases nodules were visible. Scintigraphy, with the radiopharmaceutical drug Indium-111 pentetretotide, was performed in 6 dogs, with a detection rate of 83%. Electrophysiological examination of 3 dogs confirmed the clinical signs of an insulinoma-associated polyneuropathy. Histopathological examination of 5 dogs demonstrated the presence of an insulinoma.

In one third of the dogs metastases were present at the time of diagnosis. The mean survival time after diagnosis was 10,3 months. There was no significant difference in survival between the medicinally and surgically treated group. However, it is difficult to make a definitive conclusion, because of the low number of surgically treated dogs.

INLEIDING

Een insulinoma is een insulineproducerende tumor van de bètacellen in de eilandjes van Langerhans van de pancreas. Door een overmatige insulineproductie ontstaan symptomen van hypoglycemie, zoals zwakte en collaps. De diagnose wordt dan ook meestal gesteld

aan de hand van een bloedonderzoek, maar daarnaast speelt de medische beeldvorming ook een belangrijke rol (Feldman en Nelson, 2004).

Een chirurgische behandeling biedt de beste kansen op een goede overleving, maar is meestal niet zonder complicaties. Een medicamenteuze behandeling heeft een slechtere prognose maar is goedkoper en wordt

daarom nog vaak toegepast. Ze bestaat meestal uit een combinatie van algemene maatregelen, inclusief dieetaanpassingen en medicijnen, zoals corticosteroiden of diazoxide (Tobin *et al.*, 1999).

Voor meer uitleg over dit onderwerp wordt verwezen naar deel 1 van dit artikel (nr 1-2010, pg. 3), waarin een overzicht wordt gegeven van de bestaande literatuur betreffende insulinoma's bij de hond. Het doel van deze studie is om na te gaan in hoeverre de praktijkbevindingen overeenkomen met wat in de literatuur beschreven wordt.

MATERIAAL EN METHODEN

In de voorliggende studie werden alle patiënten die tussen 2002 en 2008 werden aangeboden aan de Faculteit Diergeneeskunde in Merelbeke met een insulinoma, geëvalueerd. De gegevens werden verkregen aan de hand van het medische dossier. Verder werd(en) de eigenaar en/of de doorverwijzende dierenarts telefonisch gecontacteerd.

De volgende data werden geanalyseerd: het signalement, de symptomen (type, duur en ontstaan), de laboratoriumgegevens, de medische beeldvormingstechnieken, de behandeling, de staging en de overleving. Het gebruikte laboratorium was steeds hetzelfde (AML Antwerpen) en de beeldvorming werd steeds aan voornoemde faculteit uitgevoerd. Door het retrospectieve karakter van deze studie, verschilt de keuze van de gebruikte beeldvormingstechniek en de behandeling per patiënt.

Iedere patiënt met 1 van de volgende diagnostische criteria voor een insulinoma, namelijk een glucose-

gehalte lager dan 3,3 mmol/l in combinatie met een insulinegehalte van meer dan 20 mU/l (Feldman en Nelson, 2004), de aanwezigheid van hotspots op scintigrafisch onderzoek met radioactief gelabeld octreotide, en/of een histopathologische bevestiging, werd opgenomen in deze studie. Ook de patiënten die een combinatie van alle volgende suggestieve criteria voor een insulinoma vertoonden, werden in de studie geïncludeerd: klinische symptomen van hypoglycemie, een glucosegehalte onder de 3,3 mmol/l met een insulinegehalte van 10-20 mU/l, een insuline-glucoseratio van >13,5 en de echografische detectie van een pancreas-massa en/of lokale metastasen die op een insulinoma kunnen wijzen.

Indien een exploratieve laparotomie en/of een histopathologisch onderzoek werd(en) uitgevoerd, gebeurde op basis daarvan de staging. Indien er geen exploratieve laparotomie of een histopathologisch onderzoek werd uitgevoerd, dan werden de bevindingen bij de beeldvorming als uitgangspunt genomen. De overlevingstijd werd berekend vanaf het moment van de diagnose bij een medicamenteuze behandeling en vanaf de operatie bij een chirurgische behandeling.

RESULTATEN

In totaal werden er 23 honden in de studie opgenomen. Negenendertig procent (9 honden, waarvan 1 castraat) was mannelijk en 61% was vrouwelijk (14, waarvan 7 geovariëctomeerd). De gemiddelde leeftijd bij het ontstaan van de symptomen was 9 jaar en varieerde tussen 6,5 en 13,5 jaar. Het gewicht varieerde tussen 6,4 en 44 kg en bedroeg gemiddeld 26,1 kg. Er waren 3 Golden Retrievers, 2 West Highland White Terriers, 2 Border Collies, 3 Boxers en 2 kruisingen. Elf rassen werden door elk 1 hond vertegenwoordigd (Tabel 1).

Zwakte was het meest voorkomende symptoom, naast epilepsie en collaps (Tabel 2). De meeste honden vertoonden multiële symptomen (22 honden, 96%) en vaak waren deze geassocieerd met inspanning (14 honden, 61%). Gemiddeld zaten er 5,1 maanden tussen het ontstaan van de symptomen en het stellen van de diagnose, variërend van 1 dag tot 3 jaar. Dit

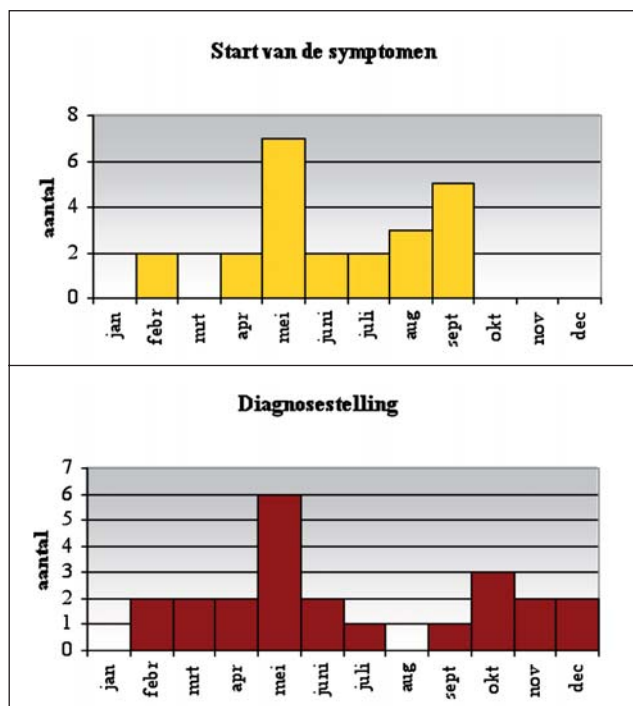
Tabel 1. Signalement van 23 honden met een insulinoma.

Geval	Ras	Leeftijd (jaar)	Gewicht (kg)	Geslacht
1	CV	8,9	32,5	Vk
2	Fox Terrier	9,4	12,6	Vk
3	Maltezer	7,6	6,4	M
4	WHWT	9,4	10,0	Vk
5	Berner Sennen	7,1	42,0	M
6	Keeshond	13,5	17,5	Vk
7	CV	7,9	13,2	V
8	Ierse Setter	9,8	34,0	M
9	Duitse Herder	6,5	34,5	M
10	Whippet	12,6	13,0	M
11	Jack Russel Terrier	8,9	8,3	V
12	WHWT	8,9	9,5	V
13	Duitse Staander	8,9	36,4	Mk
14	Border Collie	9,9	22,8	Vk
15	Golden Retriever	9,2	43,0	M
16	Boxer	9,7	44,0	M
17	Border Collie	9,0	18,0	V
18	Labrador	6,6	35,0	V
19	Golden Retriever	7,2	34,0	V
20	Golden Retriever	9,6	35,0	Vk
21	Afgaanse Windhond	11,5	20,6	Vk
22	Boxer	7,7	42,0	M
23	Boxer	6,5	34,0	V

WHWT = West Highland White Terrier, CV = canis vulgaris

Tabel 2. Symptomen bij 23 honden met insulinoma.

Symptomen	Aantal	Percentage
Collaps	11	48
Epilepsie	12	52
Zwakte	15	65
Ataxie	1	4
Inspanningsintolerantie	2	9
Desoriëntatie	1	4
Tremor	6	26
Lethargie / sufheid	7	30
Polydipsie	2	9
Polyfagie	0	0
Blindheid	1	4
Polyneuropathie	3	13
Obesitas	3	13
Anorexie	0	0



Figuur 1a en 1b. Het begin van de symptomen van een insulinooma en het moment waarop de diagnose wordt gesteld per maand.

gemiddelde lag iets hoger bij de honden die achteraf chirurgisch behandeld werden dan bij de honden die medicamenteus behandeld werden, namelijk 6,2 ten opzichte van 4,9 maanden.

De symptomen startten opvallend vaak gedurende het voorjaar en in de zomer, met een piek in de maand mei (Figuur 1a). De diagnose werd gedurende het hele

jaar gesteld, maar ook hier was een opvallende piek te zien in de maand mei (Figuur 1b).

Het glucosegehalte was bij alle honden lager dan 3,3 mmol/l, bij de meeste honden (77%, 17 honden) zelfs onder 2 mmol/l. Het insulinegehalte was in 1 geval niet diagnostisch (17 mU/l), ondanks de aanwezigheid van een verhoogde contrastcaptatie op het scintigrafisch onderzoek dat volgde. Bij verschillende patiënten was het noodzakelijk herhaaldelijk stalen te nemen vooraleer een diagnostisch staal bekomen werd. Sommige patiënten werden daarvoor gehospitaliseerd en 1 à 2 dagen uitgevast. De insuline-glucose (I/G) ratio was in 3 gevallen niet afwijkend (6,4, 11,1 en 11,0 U/mol). De eerste hond was dezelfde als hierboven beschreven. De tweede en derde hond had een glucosegehalte van 1,89 mmol/l en 2,39 mmol/l en een insulinegehalte van 21 mU/l en 26,2 mU/l respectievelijk. Dit is echter wel diagnostisch volgens de gebruikte inclusiecriteria. De gewijzigde I/G-ratio was echter in alle gevallen afwijkend (Tabel 3a). De gewijzigde insuline-glucose ratio wordt weergegeven door de volgende formule: (seruminsuline (µU/ml) x 100) / (bloedglucose (mg/dl) - 30). Een ratio van meer dan 30 µU/mg is diagnostisch voor een insulinooma (Thompson *et al.*, 1995).

Het fructosaminegehalte werd bij 6 van de 23 honden bepaald. Bij alle 6 waren de gehalten lager dan de referentiewaarde (258 tot 343 µmol/l, Mellanby en Herrtage, 2002), met een gemiddelde van 220 µmol/l (195 - 240 µmol/l) (Tabel 3a).

Er werden bij 12 honden röntgenfoto's van de thorax genomen. Bij 9 (75%) honden waren geen afwijkingen te zien. Eén hond (8%) had hepatomegalie, 1

Tabel 3a. Diagnose: labobevindingen bij 23 honden met een insulinooma.

Geval	Glucosegehalte (mmol/l) <3mmol/l	Insulinegehalte (mU/l) >20mU/l	Verhouding I/G (U/mol) >13,5U/mol	Gewijzigde I/G-ratio (µU/mg) >30µU/mg	Fructosaminegehalte (µmol/l) <258µmol/l
1	2,55	43,9	17,2	276,1	-
2	1,70	> 240	> 141	>24000	-
3	0,94	112,3	119,5	11230	-
4	2,28	93,7	41,1	848,7	-
5	1,61	50,4	31,3	5040	-
6	1,94	40,8	21,0	829,3	-
7	2,67	17,0	6,4	94,1	240
8	2,05	56,7	27,7	885,9	195
9	1,72	42,8	24,9	4280	-
10	1,60	70,1	43,8	7010	219
11	1,83	168,1	91,9	5698	-
12	0,94	25,8	27,4	2580	-
13	1,05	64,8	61,7	6480	-
14	0,94	36,7	39,0	3670	-
15	2,80	122,3	43,7	599,0	-
16	1,61	50,5	31,4	5050	240
17	1,61	35,7	22,2	3570	222
18	3,01	74,0	24,6	308,3	-
19	1,39	43,0	30,9	4300	202
20	1,94	28,0	14,4	569	-
21	1,83	26,0	14,2	884,4	-
22	1,89	21,0	11,1	522,4	-
23	2,39	26,2	11,0	200,0	-

Tabel 3b. Bevindingen na medische beeldvorming bij 23 honden met een insulinoma.

Geval	RX	Echo	CT	Scintigrafie
1	-	0	-	-
2	0	0	-	0
3	0	Verdacht P	-	-
4	0	Nod CLA	-	-
5	0	Nod L + P	Hersenen: 0	Spot P+L
6	-	Nod L + M + P	-	-
7	-	0	-	Spot RCA
8	0	Nod L+P	-	-
9	0	0	-	-
10	-	-	-	-
11	-	Nod P	-	-
12	Hepatomeg	verdacht L+M	-	-
13	-	0	-	-
14	-	0	-	-
15	-	Nod L+P	-	Spot L+P
16	0	Verdacht L	Thorax: osteoma's	Spot 2xLCA, 1xRCA, tho rax
17	0	0	-	-
18	-	0	-	-
19	0	0	-	Spot LCA
20	-	Nod P + lnn	-	-
21	Nod long	Splenomega	-	-
22	Microhep	0	-	-
23	-	0	Abdomen: verdacht L-lob	-

- : niet uitgevoerd, 0: geen afwijkingen gezien, L: lever, P: pancreas, M: milt, L/RCA: linker/rechter craniaal abdomen, nod: nodule gezien, verdacht: verdachte zone gezien

hond (8%) had een te kleine lever en in 1 geval (8%) was er een nodule ter hoogte van de longen zichtbaar.

Bij 22 honden werd er een echografisch onderzoek van het abdomen uitgevoerd. Bij 11 patiënten (50%) werd niets afwijkends gevonden. In 7 gevallen (32%) werden er nodulen op de pancreas (32%), de milt (4,5%), de lever (18%) en/of de lymfeknopen (4,5%) gezien. Bij 4 honden (18%) wezen de bevindingen op een insulinoma (leververgroting of een verdachte zone in de buurt van de pancreas), maar werden geen echte nodulen ter hoogte van de pancreas of metastasen gevonden.

Bij 3 honden werd een CT-scan uitgevoerd. Bij een eerste hond was dit van de kop, omwille van epilepsie en blindheid, maar er werden geen abnormaliteiten gezien. In het tweede geval betrof het de thorax en er werden enkele osteoma's gevonden. Bij de derde hond werd een CT-scan van het abdomen gemaakt waarbij de afmetingen van de pancreas normaal waren, maar waar er een hyperdens aspect was in de linkerlobus.

Scintigrafie met behulp van radioactief gelabeld octreotide werd bij een beperkte groep honden (N=6) uitgevoerd. In 5 van de 6 gevallen (83%) was er een verhoogde captatie van contraststof in het craniale abdomen, suggestief voor een insulinoma. Bij 1 hond (17%) was dit onderzoek echter normaal. Deze hond onderging nadien een exploratieve laparotomie, waarbij er toch nodulen werden gevonden op de lever en de pancreas (Tabel 3b).

Drie honden vertoonden klinische symptomen van polyneuropathie. Alle 3 vertoonden ze tetraparese en op het lichamenlijk onderzoek waren de proprioceptie en de

spinale reflexen sterk verminderd. Op het elektro-fysiologische onderzoek vertoonden de honden een abnormale spontaanactiviteit in verschillende spieren van de achterpoot. In alle gevallen betrof het voornamelijk fibrillatiepotentialen. Daarenboven werden enkele positieve scherpe golven geregistreerd. Bij een elektrische stimulatie van de *nervus peroneus* bij de eerste hond waren de proximale en distale amplituden in de achterpoten verlaagd, namelijk 10 en 8 mV (referentiewaarde $19,8 \pm 1,4$ en $19,5 \pm 1,5$; Walker *et al.*, 1979). De zenuwgeleidingssnelheid was mild gedaald, namelijk 68 m/s (referentiewaarde $79,8 \pm 1,8$; Walker *et al.*, 1979). Ook bij de tweede hond waren na een stimulatie van de *nervus peroneus* de proximale en distale amplituden (13 en 12 mV, respectievelijk) verlaagd en was de zenuwgeleidingssnelheid (63 m/s) gedaald. Bij de derde hond konden bij de stimulatie van de *nervus peroneus* geen potentialen opgemeten worden. Hierdoor kon de geleidingssnelheid niet worden bepaald.

Bij 6 honden (27%) werd er een exploratieve laparotomie uitgevoerd. In 1 geval werd er niets weggenomen omwille van de aanwezigheid van uitgebreide lokale metastasen. Deze hond werd dan ook verder beschouwd als niet-geopereerd. Eén hond onderging een nodulectomie van de pancreas, 3 ondergingen een partiële pancreatectomie en 1 een enbloksectie. Twee honden (33%) stierven de dag na de operatie, bij de andere (67%) werden geen complicaties gezien. De operatie werd in alle gevallen gevolgd door algemene maatregelen en bij 2 van de 3 honden ook door een medicamenteuze behandeling met corticosteroiden, res-

pectievelijk corticosteroiden en diazoxide. Slechts in 1 geval was de duur van de normoglycemie bekend, namelijk 2 weken.

Vijftien honden (65%) werden enkel medicamenteus behandeld. In alle gevallen werden algemene maatregelen toegepast, namelijk het limiteren van beweging in combinatie met diëtair maatregelen. Dertien honden (93%) werden initieel enkel met corticosteroiden behandeld, 2 honden (7%) kregen daarnaast ook diazoxide. De startdosis van de corticosteroiden lag in de meeste gevallen rond 0,5 mg/kg twee maal per dag en er werd geadviseerd de dosis op te drijven indien nodig. Geen enkele hond werd behandeld met somatostatine of streptozocine en de duur van de normoglycemie was in geen van de gevallen bekend. Belangrijke redenen voor een medicamenteuze behandeling waren de leeftijd van het dier en de kosten van een operatie. Daarnaast speelde, naast de motivatie van de eigenaar, de overtuiging van de behandelende dierenarts vaak een rol in de beslissing. Drie honden (13%) werden niet behandeld en werden na het stellen van de diagnose geëuthanaseerd.

Dertien honden (56%) bevonden zich in stadium I. Deze hadden enkel een primaire tumor. Eén hond (4%) bevond zich in stadium II, waarbij de regionale lymfeknopen betrokken waren in het proces. Acht honden (35%) bevonden zich in stadium III. Bij deze honden waren er metastasen aanwezig. In 1 geval werd er geen verder beeldvormend of histopathologisch onderzoek uitgevoerd, waardoor stagering onmogelijk was. Een histopathologisch onderzoek werd in 5 gevallen uitgevoerd (4 gevallen na chirurgie, 1 postmortaal). Bij alle 5 bevestigde dit onderzoek de aanwezigheid van een insulinoma.

Alle geëvalueerde honden stierven aan de gevolgen van een insulinoma. De gemiddelde overleving was 15,5 maanden gerekend vanaf het ontstaan van de symptomen en 10,3 maanden gerekend vanaf het stellen van de diagnose. De honden in stadium I overleefden gemiddeld 3 maanden langer dan de honden in stadium III (13,5 t.o.v. 10,6 maanden). Een chirurgische behandeling gaf gemiddeld een iets langere overleving dan een medicamenteuze behandeling, maar dit verschil was niet significant (Tabel 4).

DISCUSSIE

Het signalement van de honden geëvalueerd in deze studie komt ongeveer overeen met wat in de literatuur beschreven wordt (Feldman en Nelson, 2004). In de voorliggende studie waren er echter iets meer vrouwelijke dan mannelijke dieren aanwezig (61% t.o.v. 39%), maar dit kan verklaard worden door het feit dat er slechts een gering aantal honden geëvalueerd werd. Er is geen enkel ras opvallend vaak aanwezig, maar de Golden Retriever en de Boxer zijn hier wel iets meer vertegenwoordigd dan andere rassen. Wellicht is dit een weerspiegeling van de populariteit van deze rassen.

Collaps, epilepsie en zwakte kwamen ook hier als belangrijkste symptomen naar voren. Zwakte kwam in de onderhavige studie vaker voor dan in de literatuur (65% t.o.v. 43%). Anderzijds kwam ataxie bijna niet voor (4%), terwijl dit in de literatuur toch een belangrijk symptoom is (32%). Het is mogelijk dat ataxie in deze studie werd aanzien als een vorm van zwakte.

Klinische polyneuropathie werd gezien bij 3 patiënten (13%). Een klinische polyneuropathie ten gevolge van een insulinoma wordt als zeer zeldzaam omschreven (Schrauwen *et al.*, 1996). Een subklinische polyneuropathie ten gevolge van bepaalde tumoren komt volgens Braund *et al.* (1987) echter vaker voor. Ook elektrofysiologische studies bij de mens toonden aan dat subklinische polyneuropathie bij bepaalde tumoren, waaronder insulinoma's, relatief vaak voorkomt (Krarup en Crone, 2002). De incidentie van polyneuropathie in de voorliggende studie zou hoogstwaarschijnlijk dan ook hoger gelegen hebben indien bij alle patiënten een elektrofysiologisch onderzoek werd uitgevoerd.

De normale geleidingssnelheid in combinatie met een verminderde amplitude op het elektrofysiologische onderzoek bij 1 patiënt met klinische polyneuropathie wees op axonopathie. Dit stemt overeen met hetgeen in de literatuur beschreven wordt. Een perifere polyneuropathie in associatie met een insulinoma geeft zowel bij de mens als het dier vooral axonale degeneratie (Jaspan *et al.*, 1982; Sharar *et al.*, 1985; Schrauwen *et al.*, 1996; Van Ham *et al.*, 1997). Secundair aan deze axonale degeneratie kan echter wel een demyelinisatie optreden (Schrauwen *et al.*, 1996), wat in het

Tabel 4. Gemiddelde overleving in maanden (m) bij 23 honden gediagnosticeerd met een insulinoma.

Overleving aantal honden	Gem. (m)	Min. (m)	Max. (m)
Vanaf het ontstaan van de symptomen 23	15,5	0	78
Vanaf de diagnose / de operatie 23	10,3	0	42
Stadium I 12	12,5	0	42
II 1	4	-	-
III 8	10,6	0	28,5
Chirurgisch behandeld 3(2†)	13,6	0,5	28,5
Medicamenteus behandeld 16	12,3	0	42
Niet behandeld 3	0	-	-

† = gestorven na de operatie en niet meegenomen in de berekening

voorliggend onderzoek bij 1 patiënt ook het geval was en zich uitte in een duidelijk vertraagde zenuwgeleidingssnelheid.

Opvallend was dat er bijna 1,5 maand langer zat tussen het ontstaan van de symptomen en het stellen van de diagnose bij honden die chirurgisch behandeld werden dan bij de groep die medicamenteus behandeld werd. Men zou eerder het tegenovergestelde kunnen verwachten, omdat eigenaars die voor een operatieve behandeling kiezen, doorgaans meer gemotiveerd zijn en dus sneller naar een dierenarts gaan wanneer hun hond symptomen vertoont. Een mogelijke verklaring is het lage aantal honden dat in deze studie chirurgisch behandeld werd.

Polton *et al.* (2007) beschreven het vaker voorkomen van de symptomen in de zomermaanden. Ook in de onderhavige studie kwam naar voren dat de symptomen vaker ontstaan gedurende de maanden april tot september. Wanneer de resultaten van de huidige studie en die van Polton *et al.* (2007) gecombineerd worden, wijzen ze sterk in de richting van een seizoenaal verband (Figuur 2). De aanwezigheid van dit verband kan verklaard worden door het feit dat mensen in de zomer vaak langere wandelingen met hun hond maken. Daarnaast is er mogelijk een langer interval tussen de maaltijden in associatie met een verlengde daglengte (Polton *et al.*, 2007).

Zoals bij diabetes mellitus een aangetoonde verminderde glucosetolerantie gedurende de wintermaanden mogelijk een verklaring vormt voor het vaker ontstaan van diabetes mellitus in de wintermaanden (Padaiga *et al.*, 1999; Davidson *et al.*, 2005), spelen dergelijke hormonale factoren mogelijk ook een rol in het ontstaan van een insulinoma. Dit werd echter nog niet verder onderzocht.

Wanneer het glucose- en insulinegehalte niet direct conclusief is voor de diagnose van een insulinoma (in deze studie betreft dit 1 geval), moet een beroep worden gedaan op andere methoden om de aanwezigheid van een insulinoma aan te tonen. Vroeger gebruikte men in zulke gevallen vaak bepaalde ratio's, zoals de insuline-glucoseratio (Siliart en Stambouli, 1996). Het gebruik van zulke ratio's staat echter ter discussie. Ze

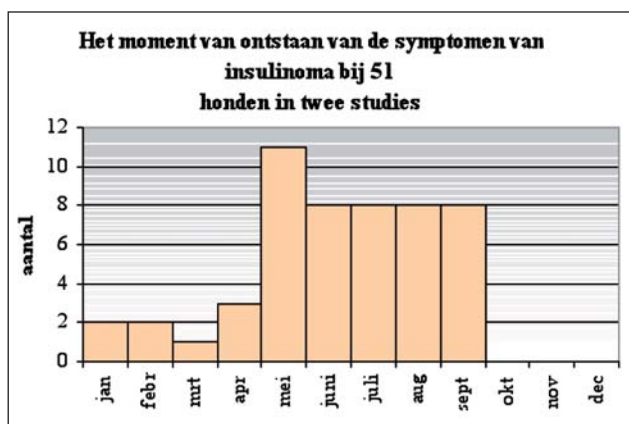
leveren namelijk in veel gevallen geen meerwaarde op en zijn voorbijgestreefd door de opkomst van betere medische beeldvormingstechnieken. Ook de resultaten van de gebruikte ratio's in de studie, namelijk I/G-verhouding en de 'gewijzigde' I/G-ratio, zijn discutabel.

De I/G-verhouding is namelijk afwijkend in die gevallen waarbij de eerdere resultaten al conclusief waren, maar is niet afwijkend wanneer individuele insuline- en glucosegehalten ook niet afwijkend waren. Als drempelwaarde werd 13,5 U/mol aangehouden (Siliart en Stambouli, 1996). Wanneer echter een drempelwaarde van 4,2 U/mol zou worden aangehouden, zoals Dunn *et al.* (1992) voorstelden, zijn alle gevonden waarden in de voorliggende studie conclusief. Siliart en Stambouli (1996) stelden echter dat het gebruik van deze waarde tot te veel valspositieve gevallen leidt. Zij raadden daarom het gebruik van 13,5 U/mol als drempelwaarde aan.

De gewijzigde I/G-ratio was in alle gevallen diagnostisch, maar de gevonden waarden lagen dusdanig hoog boven de gestelde referentie (30 μ U/mg), dat de vraag kan worden gesteld of bij het gebruik ervan er niet veel valspositieve resultaten waren. Thompson *et al.* (1995) stelden inderdaad dat er in het geval van erge sepsis of bepaalde andere tumoren valspositieve resultaten kunnen voorkomen, maar dat het onderscheid met een insulinoma gemaakt kan worden aan de hand van de klinische symptomen en het insulinegehalte. Deze ratio wordt echter meestal enkel gebruikt in geval van twijfel over de diagnose door bijvoorbeeld een laag insulinegehalte en vage klinische klachten. Het argument van Thompson *et al.* (1995) moet daarom gerelativeerd worden. Daarnaast is bij de mens aangetoond dat normale maar obese personen een gewijzigde I/G-ratio kunnen hebben tot 50 μ U/mg en dat in de meeste gevallen van een insulinoma de ratio boven 200 μ U/mg ligt (Turner *et al.*, 1971). Of dit voor de hond ook geldt, is niet bekend, maar in voorliggend onderzoek lagen alle waarden op 1 na inderdaad boven 200 μ U/mg.

Hemolyse kan de oorzaak zijn van het niet-diagnostisch zijn van het insulinegehalte van een bloedstaal. Dit wordt veroorzaakt door insulindegraderende enzyme (IDE), een protease die onder andere voorkomt in de rode bloedcellen en vrijkomt bij hemolyse (Chevenne *et al.*, 1998). Bij massale hemolyse (> 6 g/l) wordt meer dan 90% van de insuline in minder dan 1 uur (bij 37° C) afgebroken, maar ook bij milde hemolyse zijn er al significante veranderingen. De interactie tussen insuline en IDE kan voorkomen worden door diamine of p-chloromercuriphenylsulfonamidezuur (pcMPS) aan het bloed toe te voegen. De bewaring van het bloed op lage temperatuur (4 °C) is ook een optie maar dit is minder effectief (Chevenne *et al.*, 1998).

Op het radiografische onderzoek werd in de meeste gevallen niets gevonden, hetgeen overeenkomt met de literatuur (Caywood *et al.*, 1988; Tobin *et al.*, 1999; Polton *et al.*, 2007). In 1 geval werd er een nodule ter hoogte van de longen gezien. Er werd geen verder on-



Figuur 2. De maand van het jaar waarin de symptomen van het insulinoma bij 51 honden zijn opgetreden.

derzoek gedaan, waardoor niet bewezen werd dat het ging om een metastase van een insulinoma. Een mogelijke verklaring voor de nodule is het feit dat het een oude hond betrof, waarbij de kans op het aantreffen van een tumor veel groter was dan bij een jonge hond.

Het echografisch onderzoek van het abdomen werd in deze studie veelal gebruikt als tweede stap in de diagnose, na het bloedonderzoek. Het nadeel van echografie is de lage sensitiviteit voor de detectie van insulinoma's. In de studie van Robben *et al.* (2005) werden bij het echografisch onderzoek slechts 5 van de 14 (35%) insulinoma's correct geïdentificeerd. Ook in de voorliggende studie werden slechts in 30% van de gevallen duidelijke tekenen van de primaire tumor of metastasen gezien. Daarentegen kunnen op deze manier de meeste andere oorzaken van hypoglycemie wel worden uitgesloten (Robben *et al.*, 2005).

De sensitiviteit van scintigrafie is hoger dan van echografie. In het onderhavig onderzoek was 83% van de gevallen positief. De mogelijke oorzaken van een valsnegatief resultaat zijn de expressie van subgroepen van receptoren met een lagere affiniteit voor het octreotide en een daarmee samengaande lage densiteit van de hoge affiniteitsreceptoren of de aanwezigheid van een zeer kleine tumor (Garden *et al.*, 2005). Dit laatste is bij ongeveer 40% van de insulinoma's bij de mens het geval (Zimmer *et al.*, 1997). Garden *et al.* (2005) zijn ervan overtuigd dat een valsnegatief resultaat bij de hond veroorzaakt wordt door een lage expressiegraad van de hoge affiniteitsreceptoren, terwijl Robben *et al.* (2005) eerder denken aan de aanwezigheid van een zeer kleine tumor. Door een beperkte resolutie van de beelden kan met scintigrafie niet worden uitgemaakt in welk deel van de pancreas de tumor zich bevindt (Lester *et al.*, 1999; Garden *et al.*, 2005).

Volgens de literatuur biedt chirurgie de beste kansen op overleving, ook wanneer het dier zich reeds in een vergevorderd stadium bevindt (Polton *et al.*, 2007). In de onderhavige studie was de overleving na chirurgie niet hoger dan na een medicamenteuze behandeling en veel lager dan beschreven in de literatuur. Gezien het kleine aantal honden dat op die manier behandeld werd, is het moeilijk om definitieve conclusies te trekken.

Opvallend is dat de overleving na een medicamenteuze behandeling hier hoger was dan in de literatuur wordt vermeld. Dit kan veroorzaakt worden door enkele uitschieters die het gemiddelde sterk omhoog drijven. Wat de behandeling op zich betreft, werd er in veel gevallen enkel gekozen voor corticosteroïden. Het voordeel daarvan is dat het een goedkope oplossing biedt die behoorlijk effectief is bij het onder controle houden van de symptomen (Feldman en Nelson, 2004). De kostprijs speelt vaak een rol in de keuze van de behandeling. Dit kan verklaren waarom slechts in 2 gevallen diazoxide werd gegeven naast de corticosteroïden. Diazoxide, streptozocine en somatostatine hebben namelijk als groot nadeel dat ze erg duur zijn. Daarenboven veroorzaakt diazoxide veel, voornamelijk gastro-intestinale neveneffecten. Er bestaat bovendien geen enkele studie die aantoont dat het gebruik van 1

van deze 3 medicijnen leidt tot een significant langere overleving. Dit maakt het nog moeilijker om mensen van het gebruik ervan te overtuigen. Een mogelijk voordeel is de reductie van de tumorgrootte, maar dit is slechts in enkele gevallen beschreven (Moore *et al.*, 2002; Craig en Gallen, 2008). Er zou meer onderzoek moeten gebeuren naar de voordelen van een behandeling met één van deze medicijnen.

Een definitieve diagnose en een goede staging zijn enkel mogelijk via histopathologisch onderzoek (Polton *et al.*, 2007). In deze studie werd niet altijd een histopathologisch onderzoek uitgevoerd, waardoor de staging meestal gebeurde op basis van de bevindingen bij de medische beeldvorming. Die resultaten zijn echter veel minder specifiek (Feldman en Nelson, 2004). De gevonden staging in de onderhavige studie vormt dus wel een indicatie, maar komt niet voor 100 procent overeen met de werkelijke staging. Het feit dat de verschillen in overleving van de honden in de 3 verschillende stadia minder groot waren dan in andere studies (Caywood *et al.*, 1988; Polton *et al.*, 2007), kan hierdoor verklaard worden. De afwezigheid van een histopathologisch onderzoek zorgt er ook voor dat bepaalde inclusiecriteria, voornamelijk laboresultaten, de resultaten van het onderzoek kunnen beïnvloeden.

Andere beperkingen van dit onderzoek waren het feit dat het een retrospectieve studie betrof en het geringe aantal gevallen dat werd onderzocht. Het retrospectieve karakter maakt dat het onderzoek afhankelijk is van de beschikbare gegevens, die onvolledig kunnen zijn. Het geringe aantal patiënten maakt statistische vergelijkingen tussen de verschillende groepen onmogelijk.

CONCLUSIE

De diagnosestelling van een insulinoma is over het algemeen moeilijk. Meestal is een combinatie van verschillende diagnostische technieken noodzakelijk. De initiële stap bestaat uit de gelijktijdige bepaling van het glucose- en insulinegehalte in het serum, al dan niet aangevuld met het fructosaminegehalte. Vaak zijn hiervoor herhaalde bloedonderzoeken noodzakelijk, genomen op verschillende tijdstippen tijdens het uitvasten van het dier. Daarnaast kunnen er verschillende beeldvormingstechnieken gebruikt worden voor de detectie van een insulinoma en om z'n lokalisatie en uitbreidingsgraad te bepalen. Het echografisch onderzoek is in de diergeneeskunde de meest gebruikte techniek. Het grote nadeel hiervan is de beperkte gevoeligheid van ongeveer 50%. Het scintigrafisch onderzoek heeft een hogere detectiegraad, al blijven valsnegatieve resultaten mogelijk, zoals ook uit de onderhavige studie bleek. Naar de toekomst toe zal in de diergeneeskunde een combinatie van verschillende beeldvormingstechnieken - zoals in de humane geneeskunde gebruikt wordt - vermoedelijk meer en meer aan belang winnen bij de preoperatieve diagnosestelling en staging van de tumor.

De prognose van een hond met een insulinoma is momenteel nog altijd gereserveerd, met een gemiddelde levensduur van minder dan 1 jaar na de diagnose. Een chirurgische verwijdering van de tumor geeft nog altijd een iets betere prognose dan een medicamenteuze behandeling al wordt dat door deze studie niet bevestigd. Verder onderzoek naar de bestaande chemotherapeutica en de ontwikkeling van andere nieuwe medicamenteuze therapieën kunnen daar in de toekomst misschien verandering in brengen.

LITERATUUR

- Braund K.G., McGuire J.A., Amling K.A., Henderson R.A. (1987). Peripheral neuropathy associated with malignant neoplasms in dogs. *Veterinary Pathology* 24, 16-21.
- Caywood D.D., Klausner J.S., O'Leary T.P., Withrow S.J., Richardson R.C., Harvey H.J., Norris A.M., Henderson R.A., Johnston S.D. (1988). Pancreatic insulin-secreting neoplasms: clinical, diagnostic, and prognostic features. *Journal of the American Animal Hospital Association* 24, 577-584.
- Chevenne D., Letailleur A., Trivin F., Porquet D. (1998). Effect of hemolysis on the concentration of insulin in serum determined by RIA and IRMA. *Clinical Chemistry* 44, 354-356.
- Craig C.E.H., Gallen I.W. (2008). Possible functional regression of insulinoma with prolonged octreotide. *Postgraduate Medical Journal* 78, 623-624.
- Davison L.J., Herrtage M.E., Catchpole B. (2005). Study of 235 dogs in the United Kingdom with diabetes mellitus. *The Veterinary Record* 156, 467-471.
- Dunn J.K., Heath M.F., Herrtage M.F., Jackson K.F., Walker M.J. (1992). Diagnosis of insulinoma in the dog: a study of 11 cases. *Journal of Small Animal Practice* 33, 514-520.
- Feldman E.C., Nelson R.W. (2004). Beta-cell neoplasia: insulinoma. In: *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction*. 3rd Edition. W.B.Saunders Company, Philadelphia, London, p. 616-644.
- Garden O.A., Reubi J.C., Dykes N.L., Yeager A.E., McDonough S.P., Simpson K.W. (2005). Somatostatin receptor imaging in vivo by planar scintigraphy facilitates the diagnosis of canine insulinomas. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 19, 168-176.
- Jaspan J.B., Wollman R.L., Bernstein L., Rubenstein A.H. (1982). Hypoglycemic peripheral neuropathy in association with insulinoma: implication of glucopenia rather than hyperinsulinism. *Medicine* 61, 33-44.
- Krurup C., Crone C. (2002). Neurophysiological studies in malignant disease with particular reference to involvement of peripheral nerves. *Journal of Neurology* 249, 651-661.
- Lester N.V., Newell S.M., Hill R.C., Lanz O.I. (1999). Scintigraphic diagnosis of insulinoma in a dog. *Veterinary Radiology & Ultrasound* 40, 174-178.
- Mellanby R.J., Herrtage M.E. (2002). Insulinoma in a normoglycaemic dog with low serum fructosamine. *Journal of Small Animal Practice* 43, 506-508.
- Moore A.S., Nelson R.W., Henry C.J., Rassnick K.M., Kristal O., Ogilvie G.K., Kintzer P. (2002). Streptozocin for treatment of pancreatic islet cell tumors in dogs: 17 cases (1989-1999). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 221, 811-818.
- Padaiga Z., Toumilehto J., Karvonen M., Dahlquist G., Pödar T., Adojaan B., Urbonaite B., Zalinkevicius R., Brigis G., Virtala E., Kothamaki K., Cepaitis Z., Toumilehto-Wolf E. (1999). Seasonal variation in the incidence of type 1 diabetes mellitus during 1983 to 1992 in the countries around the Baltic Sea. *Diabetic Medicine* 16, 736-743.
- Polton G.A., White R.N., Brearley M.J., Eastwood J.M. (2007). Improved survival in a retrospective cohort of 28 dogs with insulinoma. *Journal of Small Animal Practice* 48, 151-156.
- Robben J.H., Pollak Y.W.E.A., Kirpensteijn J., Boroffka S.A.E.B., Van den Ingh T.S.G.A.M., Teske E., Voorhout G. (2005). Comparison of ultrasonography, computed tomography, and single-photon emission computed tomography for the detection and localization of canine insulinoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 19, 15-22.
- Schrauwen E., Van Ham L., Desmidt M., Hoorens J. (1996). Peripheral polyneuropathy associated with insulinoma in the dog: clinical, pathological, and electrodiagnostic features. *Progress in Veterinary Neurology* 7, 16-19.
- Shahar R., Rousseaux C., Steiss J. (1985). Peripheral polyneuropathy in a dog with functional islet B-cell tumor and widespread metastasis. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 187, 175-176.
- Siliart B., Stambouli F. (1996). Laboratory diagnosis of insulinoma in the dog: a retrospective study and a new diagnostic procedure. *Journal of Small Animal Practice* 37, 367-370.
- Thompson J.C., Jones B.R., Hickson P.C. (1995). The amended insuline to glucose ratio and diagnosis of insulinoma in dogs. *New Zealand Veterinary Journal* 43, 240-243.
- Tobin R.L., Nelson R.W., Lucroy M.D., Wooldridge J.D., Feldman E.C. (1999). Outcome of surgical versus medical treatment of dogs with beta cell neoplasia: 39 cases (1990-1997). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 215, 226-230.
- Turner R.C., Oakley N.W., Nabarro J.D.N. (1971). Control of basal insulin secretion, with special reference to the diagnosis of insulinomas. *British Medical Journal* 2, 132-135.
- Van Ham L., Braund K.G., Roels S., Putcuypys I. (1997). Treatment of a dog with an insulinoma-related peripheral polyneuropathy with corticosteroids. *The Veterinary Record* 141, 98-100.
- Walker T.L., Redding R.W., Braund K.G. (1979). Motor-nerve conduction-velocity and latency in the dog. *American Journal of Veterinary Research* 40, 1433-1439.
- Lamberts SWJ, Krenning EP, Reubi J-C (1991). The role of somatostatin and its analogs in the diagnosis and treatment of tumors. *Endocrine Reviews* 12, 450-482.