

Un caso di gastrinoma in un cane

RIASSUNTO

Un cane meticcio veniva riferito per vomito, diarrea, dimagrimento ed anoressia insorti da circa un mese. Quadro clinico, esami di laboratorio (incluso dosaggio sierico di gastrina a digiuno), ecografia addominale e citologia ecoguidata delle lesioni linfonodali portali erano suggestive di neoplasia neuroendocrina, riferibile in prima ipotesi a gastrinoma. La terapia medica istituita (H_2 -antagonisti, inibitori di pompa protonica, farmaci gastroprotettori, analoghi di somatostatina) consentiva di migliorare notevolmente la sintomatologia del cane, stabilizzandone le condizioni. La tomografia computerizzata, eseguita per definire con precisione localizzazione ed estensione neoplastica, attribuiva al gastrinoma origine primitiva pancreatica ed interessamento metastatico linfonodale. Si optava per *debulking* chirurgico, volto a ridurre margini tumorali ed ipersecrezione ormonale. Istopatologia ed immunoistochimica confermavano la diagnosi di gastrinoma. Il trattamento multimodale (chirurgico-medico) esitava in normalizzazione di gastrinemia e miglioramento della qualità di vita del paziente.

DESCRIZIONE DEL CASO

Un cane meticcio, maschio intero di 12 anni, veniva riferito per dimagrimento, vomito ingravescente, diarrea con feci giallastre ed anoressia insorti da circa un mese. Il cane appariva cachettico e mostrava atteggiamento antalgico (cifosi). All'esame obiettivo generale si riscontravano le seguenti anomalie: mucose subitteriche e dolore alla palpazione dell'addome craniale. L'esame fisico era per il resto normale. Ai fini diagnostici si eseguivano: prelievo di sangue (per esame emocromocitometrico, ematochimica, emogasanalisi), esame delle urine, ed ecografia addominale.

L'esame emocromocitometrico era normale. L'esame ematochimico evidenziava lieve aumento di AST (84, range 0-67 UI/L), aumento di GGT (11 UI/L; range 0-8) ed LDH (1204 UI/L; range, 10-293), ipocalcemia (1,02 mmol/L; range, 1,12-1,40), ipokaliemia (2,5 mmol/L; range 3,00-5,50), ed ipocloridemia (92 mmol/L; range, 105-127). L'esame delle urine non mostrava alterazioni.

L'ecografia addominale consentiva di evidenziare lesioni simmetriche (2,4 x 3,6 cm) in corrispondenza di vena porta, ascrivibili a linfonodi portali (Fig. 1). Non si osservavano ulteriori anomalie nel cavo addominale.

La citologia per infissione ecoguidata mostrava campioni ad elevata cellularità, caratterizzati da numerosi nuclei nudi; le cellule integre mo-



FIGURA 1 - Ecografia addominale, scansione longitudinale dell'addome craniale. Si notino la vena porta (VP) e, prossimalmente a questa, uno dei due linfonodi portali (LNP), rotondeggiante e megalico.

Giampaolo Crispino¹, Federica Rossi²,
Silvia Mazzotti¹, Riccardo Finotello¹,
Francesca Abramo³, Gianluca Magni²,
Laura Marconato¹

¹ Clinica Veterinaria L'Arca, Napoli

² Clinica Veterinaria Dell'Orologio, Sasso Marconi (BO)

³ Dipartimento di Patologia Animale, Università di Pisa, Pisa

Presentato in parte ad incontro SIONCOV-SCVI, Cremona, 31/01-01/02/09.

"Articolo ricevuto dal Comitato di Redazione il 09/02/2009 ed accettato per la pubblicazione dopo revisione il 10/04/2009".

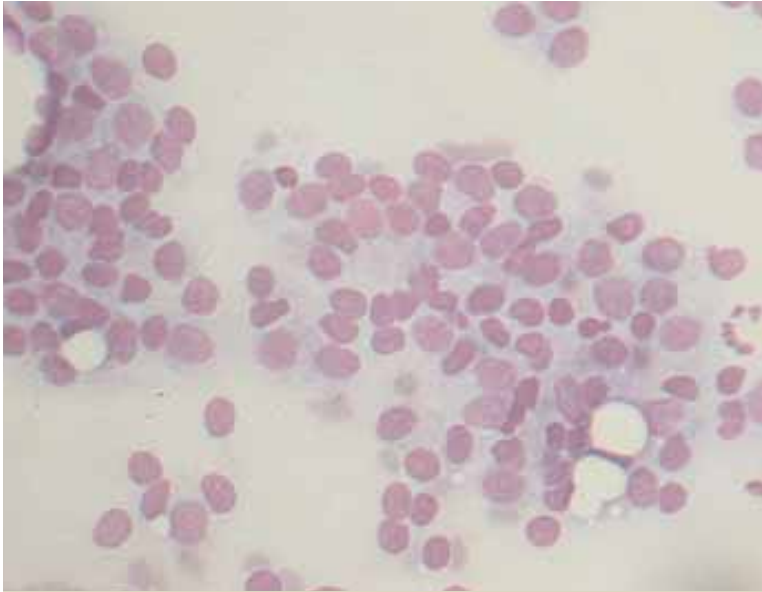


FIGURA 2 - Citologia di linfonodo portale. Su fondo citoplasmatico indistinto si osservano numerosi nuclei nudi. Presente un microadenomero.

stravano nucleo centrale e tondeggianti, moderata anisocariosi, e citoplasma indistinto e vacuolizzato. Caratteristico e frequente era il riscontro di microadenomeri. Il quadro citologico era suggestivo di neoplasia neuroendocrina (Fig. 2).

Considerati quadro clinico e riscontri di laboratorio e di *imaging*, si emetteva sospetto diagnostico di gastrinoma. Si decideva quindi di dosare gastrinemia a digiuno, che evidenziava valori sierici molto aumentati (23662 pg/ml; range, 13-115).

Per completare la stadiazione, si eseguivano due proiezioni radiografiche del torace, che risultavano negative per la ricerca di metastasi.

Il cane veniva ricoverato e sottoposto a fluidoterapia con Ringer lattato integrato con KCl. Si somministravano inoltre antiemetici (maropitant, 1 mg/kg SC SID), H₂-antagonisti (ranitidina, 1 mg/kg EV BID), inibitori della pompa protonica (omeprazolo, 1 mg/kg PO SID), farmaci citoprotettivi (sucralfato, 750 mg PO TID), ed analoghi di somatostatina (octreotide 20 µg SC BID).

Dopo 2 giorni di ricovero le condizioni del cane miglioravano velocemente, pertanto si procedeva con dimissione del paziente senza interrompere la terapia istituita.

A 14 giorni dall'inizio di terapia medica, erano scomparsi i sintomi, inoltre si rilevava normalizzazione di LDH (140 mg/dl) e riduzione di gastrinemia (6138 pg/ml). Si procedeva quindi con tomografia computerizzata (TC) per definire localizzazione ed estensione neoplastica ai fini di una possibile chirurgia. La TC dimostrava aumento di volume generalizzato del pancreas con lesioni focali nodulari nella porzione caudale del lobo destro, ipervascolari in fase arteriosa. Inoltre, confermava la grave linfadenomegalia portale e l'assenza di altre lesioni riferibili a metastasi a distanza. Per il

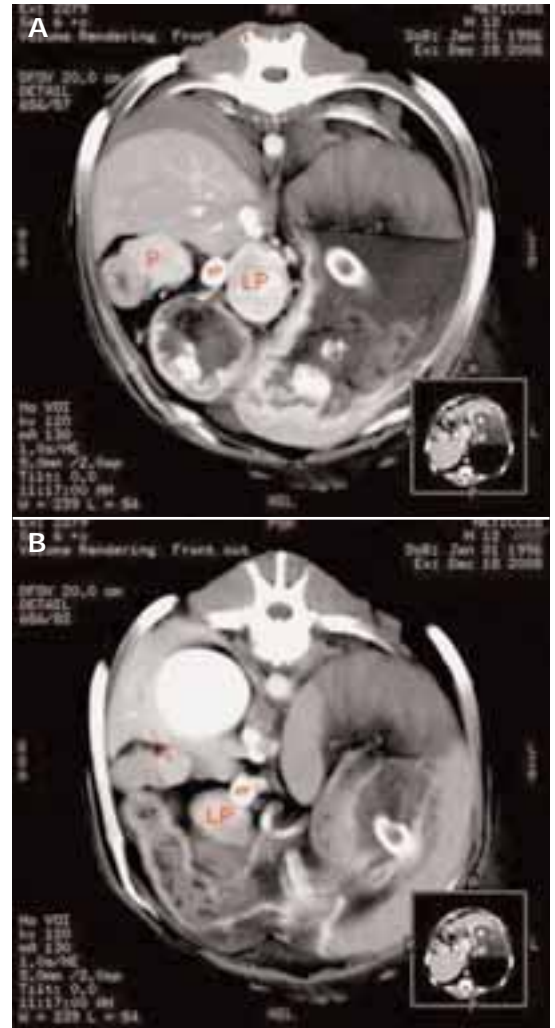


FIGURA 3 - CT total-body: immagini Volume Rendering della regione pancreatica craniale (3A) e caudale (3B). Si notino i linfonodi portal megalici (LP) a destra e a sinistra della vena porta (VP). Il pancreas (P) è aumentato di volume, con margini irregolari, e nella porzione caudale si nota una lesione nodulare iperdensa dopo la somministrazione del mezzo di contrasto (freccia).

diffuso coinvolgimento pancreatico, in presenza di lesioni metastatiche linfonodali (Fig. 3), si optava per *debulking* chirurgico (linfadenectomia), volto a ridurre carico neoplastico ed ipersecrezione ormonale. Il pancreas non veniva aggredito chirurgicamente (Fig. 4).

L'esame istopatologico evidenziava gruppi solidi e cordoni circondati da un esile stroma fibrovascolare, con occasionali aspetti angiomatoidi, cellule molto indifferenziate con citoplasma granulare eosinofilo, disposizione a palizzata lungo i setti (Fig. 5). L'esame immunoistochimico mostrava una marcata positività per cromogranina, sinaptofisina, CD56 e gastrina (Fig. 6), confermando la diagnosi di gastrinoma.

A cinque mesi dall'inizio di terapia medica le condizioni cliniche del cane erano buone, gli esami di laboratorio nella norma, e la gastrinemia prossima al livello basale (291 pg/ml).

DISCUSSIONE

Il gastrinoma del cane è un raro tumore che prende origine dalle cellule non beta gastrina secernenti del pancreas ed occasionalmente dalla mucosa gastrica antrale e duodenale. La gastrina è un ormone normalmente secreto dalle cellule G dell'antrum pilorico ed in misura minore del duodeno prossimale. Dopo assorbimento sistemico, giunge al corpo dello stomaco dove stimola la secrezione di HCl da parte delle cellule parietali, ed esercita effetto trofico sulla mucosa gastrointestinale. La gastrina inoltre stimola indirettamente la secrezione acida gastrica attraverso il rilascio di istamina da parte delle cellule enterocromaffini fundiche¹.

L'ipergastrinemia tumore-indotta esita in una sindrome dolorosa, caratterizzata da ipersecrezione acida gastrica ed ulcere gastrointestinali, realizzando la cosiddetta sindrome di Zollinger-Ellison.

Nel cane, il gastrinoma sembra interessare soprattutto soggetti di età media, senza alcuna predisposizione di razza². La neoplasia ha crescita lenta e tende a rimanere silente finché l'ipersecrezione ormonale non rende evidente la sintomatologia clinica, tuttavia il comportamento biologico è da considerarsi aggressivo per l'elevato tasso metastatico (>70% alla diagnosi).

La diagnosi di gastrinoma è sospettata secondariamente a presentazione clinica (perdita di peso, inappetenza, vomito e diarrea), riscontri laboratoristici (anemia rigenerativa, neutrofilia, ipoalbuminemia, ipocalcemia, ipokaliemia, ipocloridemia, modesto aumento di ALT ed ALP, presenza di sangue occulto nelle feci ed alcalosi metabolica in caso di vomito), rilievi di *imaging*, ed ipergastrinemia in soggetti a digiuno. Importante sottolineare che le indagini strumentali possono talvolta fallire nell'individuare lesioni <1-2 cm e non riuscire ad individuare l'espansione metastatica del tumore³. La TC rappresenta oggi una tecnica estremamente utile per la diagnosi delle neoplasie neuroendocrine del pancreas^{4,5}. Anche in questo caso, la TC è stata il metodo di *imaging* che meglio ha evidenziato la lesione primaria dimostrandone la ricca vascolarizzazione arteriosa. La conferma diagnostica è ottenuta attraverso esame istopatologico ed immunoistochimica.

Una promettente tecnica diagnostica è rappresentata da scintigrafia recettoriale con analoghi di somatostatina "radio-etichettabili", che non solo consente di localizzare tumore primitivo e sue eventuali metastasi, ma anche di valutare se il paziente sia o meno candidato per terapia con octreotide³. Il trattamento di scelta per il gastrinoma è chirurgico. Nei pazienti umani senza evidenza di metastasi, la chirurgia è attuabile nel 30% dei casi⁶, riducendo la metastatizzazione epatica e migliorando la sopravvivenza⁷. Come anticipato, il gastrinoma del cane è spesso diffuso a livello pancreatico e metastatico alla diagnosi, pertanto l'asportazione chirurgica radicale non è nella maggior parte dei casi attuabi-



FIGURA 4 - Sede intraoperatoria. Pancreas: diffuso coinvolgimento neoplastico.

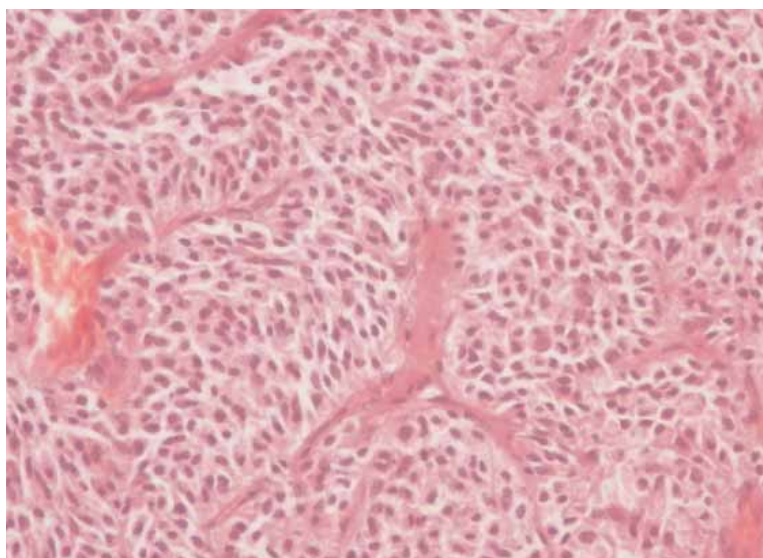


FIGURA 5 - Istologia di lesione linfonodale. Metastasi di tumore neuroendocrino: gruppi solidi di cellule con citoplasma eosinofilo finemente granulare in parte disposte a palizzata lungo i setti (E-E, 20x).

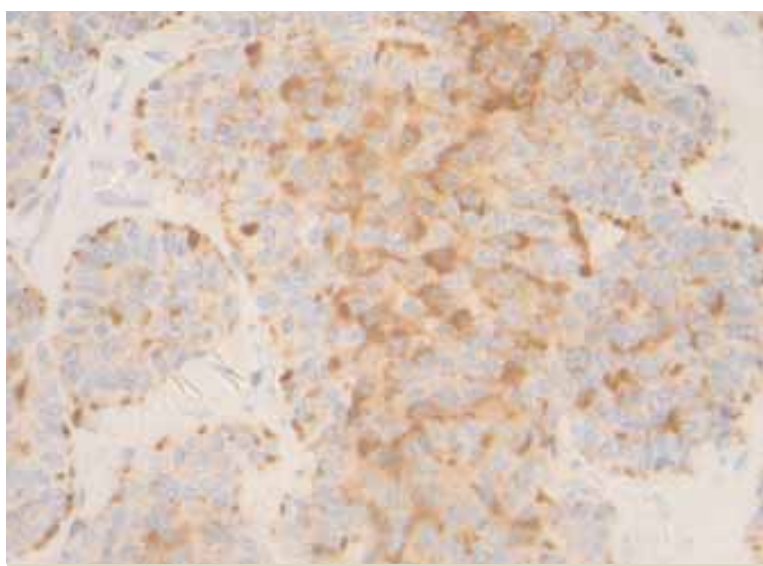


FIGURA 6 - Positività immunoistochimica citoplasmatica con anticorpo policlonale anti-gastrina (Ventana Medical Systems, Tucson, Arizona).

le. La terapia medica con H₂-bloccanti, inibitori della pompa protonica, protettori della mucosa ed analoghi di somatostatina riduce gli effetti clinici indotti da ipergastrinemia, migliorando spesso la sintomatologia ulcerosa e quindi la qualità di vita. La prognosi rimane infausta, con tempi di sopravvivenza compresi tra 1 settimana e 18 mesi⁸⁻¹¹.

In letteratura sono descritti ad oggi una ventina di casi di gastrinoma nel cane^{8-11,14}. Nel caso qui riportato la diagnosi era inizialmente ipotizzata sulla base di presentazione clinica e riscontri laboratoristici, tuttavia ecograficamente la sede primitiva pancreatica non veniva evidenziata. La citologia ecoguidata di linfonodi portalari risultava di grande ausilio diagnostico, poiché evidenziava la natura neuroendocrina della neoplasia. Oltre a gastrinoma, i tumori neuroendocrini più spesso descritti nel cane includono insulinoma e glucagonoma, che in questo caso venivano esclusi dai risultati laboratoristici.

Il dosaggio di gastrina, seppur non specifico, rilevava concentrazioni plasmatiche oltre 200 volte superiori al livello basale, avvalorando l'ipotesi di gastrinoma. Per le condizioni instabili del cane, si decideva inizialmente di somministrare farmaci gastroprotettori ed octreotide, migliorando velocemente il quadro clinico. Octreotide agisce direttamente sulle cellule tumorali riducendo rilascio di gastrina e secrezione acida gastrica in seguito a legame con recettori per somatostatina presenti sulle cellule parietali gastriche¹². Migliorate le condizioni del cane, si procedeva con TC total-body attribuendo alla neoplasia primitività pancreatica. Il *debulking* chirurgico, pur non avendo finalità curative, era di ausilio alla terapia medica prolungando la remissione dei sintomi¹³. La validità di questa scelta era avvalorata dalla drastica riduzione post-chirurgica di gastrinemia.

In conclusione, il caso descritto evidenzia l'importanza di indagini di laboratorio e citologia quale orientamento diagnostico, il ruolo di TC quale strumento più accurato di stadiazione, la possibi-

lità di sinergia tra terapia medica e chirurgica per migliorare qualità di vita del paziente e prolungare la sopravvivenza.

Ringraziamenti

Gli autori ringraziano la dottoressa Gianna Baroni, del Dipartimento di Patologia Umana e Oncologia, Università degli Studi di Firenze, per aver eseguito alcune colorazioni immunoistochimiche.

Parole chiave

Gastrinoma, pancreas, citologia ecoguidata, debulking chirurgico, octreotide, cane.

A case of canine gastrinoma

Summary

A cross-bred dog was referred because of vomiting, diarrhea, weight loss and anorexia of one-month duration. Clinical findings, bloodwork (including fasting gastrinemia), abdominal ultrasound and US-guided cytological evaluation of the regional lymph nodes were suggestive of a neuroendocrine tumor, possibly a gastrinoma. Medical therapy (H₂-inhibitors, omeprazole, gastroprotectants, somatostatin analogues) enabled to improve symptoms, thereby stabilizing the dog's conditions. Based on a CT scan, performed to define site and tumor extension, the pancreas was diffusely infiltrated and the regional lymph nodes were considered as metastatic. The dog underwent surgical debulking to reduce tumor burden and hormonal secretion. Histopathology and immunohistochemistry confirmed the diagnosis of gastrinoma. Multimodal treatment (including surgery and medical therapy) normalized gastrinemia and improved quality of life.

Key words

Gastrinoma, pancreas, US-guided cytology, surgical debulking, octreotide, dog.

BIBLIOGRAFIA

- Schubert ML: Gastric secretion. *Curr Opin Gastroenterol* 24(6):659-664, 2008.
- Feldman EC, Nelson RW: Gastrinoma, glucagonoma and other APU-Domas. In: *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction*. 3rd ed. WB Saunders, Philadelphia 2004, pp 645-658.
- Altschul M, Simpson KW, Dykes NL, et al: Evaluation of Somatostatin Analogues for the Detection and Treatment of Gastrinoma in a Dog. *J Small Anim Pract* 38(7):286-291, 1997.
- Mai W, Caceras A: Dual-Phase Computed Tomographic Angiography in three Dogs with Pancreatic Insulinoma. *Vet Radiol Ultrasound*. 49(2):141-148, 2008.
- Robben JH, Pollak YW, Kirpensteijn J, et al: Comparison of Ultrasonography, Computed Tomography, and Single-Photon Emission Computed Tomography for the Detection and Localization of Canine Insulinoma. *J Vet Intern Med* 19(1):15-22, 2005.
- Hung PD, Schubert ML, Mihos AA: Zollinger-Ellison Syndrome. *Curr Treat Option Gastroenterol* 6(2):163-170, 2003.
- Norton JA, Jensen RT: Current Surgical Management of Zollinger-Ellison Syndrome (ZES) in Patients without Multiple Endocrine Neoplasia-type 1 (MEN1). *Surg Oncol* 12(2):145-151, 2003.
- Hoenerhoff M, Kiupel M: Concurrent Gastrinoma and Somatostatinoma in a 10-year-old Portuguese water Dog. *J Comp Pathol*. 130(4):313-318, 2004.
- Brooks D, Watson GL: Omeprazole in a Dog with Gastrinoma. *J Vet Intern Med*. 11(6):379-381, 1997.
- Hayden DW, Henson MS: Gastrin-Secreting Pancreatic Endocrine Tumor in a Dog (putative Zollinger-Ellison Syndrome). *J Vet Diagn Invest*. 9(1):100-103, 1997.
- Green RA, Gartrell CL: Gastrinoma: A Retrospective Study of four Cases (1985-1995). *J Am Anim Hosp Ass* 33(6):524-527, 1997.
- Ellison EC, Gower WR, Elkhams E, et al: Characterization of the in Vivo and in Vitro Inhibition of Gastric Secretion from Gastrinoma by a Somatostatin Analogue. *Am J Med* 81(6B):56-63, 1986.
- Akerström G, Hellman P: Surgery on Neuroendocrine Tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 21(1): 87-109, 2007.
- Bailey DB, Page RL: Tumors of the endocrine system. In: *Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*. 4th ed. Saunders Elsevier, St Louis, Missouri 2007, p 602.