

# Nekrolytiskt migrerande erytem och glukagonom

## ETT TILLSTÅND SOM INTE FÅR GLÖMMAS BORT

**Julie Christiansen,**  
dermatolog, överläkare, hudkliniken, Skånes universitetssjukhus Lund  
● Juliemarychristiansen@gmail.com

**Katarina Lundqvist,**  
dermatolog, överläkare, PhD, MSc, hudkliniken, Skånes universitetssjukhus Lund

**Glukagonom är en mycket** sällsynt neuroendokrin tumör. Ett av de första symtomen är ofta ett sårigt, eksemliknande hudutslag, så kallat nekrolytiskt migrerande exantem. Hudläkaren träffar ofta patienten tidigt i sjukdomsförloppet. Hudutslaget är vanligen ospecifikt och liknar ett infekterat eksem, vilket gör att rätt diagnos vanligtvis ställs sent. Genomsnittlig tid till diagnos är 31-39 månader [1], och patienten har då oftast redan metastaser, vilket innebär att endast palliativ behandling anses vara möjlig. Den genomsnittliga åldern vid diagnos är 53,5 år. Tumören är långsamt växande och metastaserar relativt sent. Vid tidig diagnos kan kirurgi vara botande [2]. Under de senaste 7 åren har 2 patienter med glukagonom diagnostiserats vid Skånes universitetssjukhus Lund.

### PATIENTFALL 1

En tidigare frisk 51-årig man med 2 års anamnes på ett atypiskt, migrerande, rodnat och sårigt utslag på underben, underliv, skrotum, perianalt, vid näsan och runt ögonen. Tidigare övervikt (115 kilo); sedan 2 år 60 kilos viktnedgång, till en början frivilligt.

Patienten var kraftlös och trött. Hudutslagen bedömdes som atypiskt eksem, men förbättrades inte med potenta lokala steroider eller antibiotika. Blodprov visade lätt zinkbrist, lätt förhöjt CRP och lågt kreatinin, men var annars normala.

**»Patienten var kraftlös och trött. Hudutslagen bedömdes som atypiskt eksem, men förbättrades inte med potenta lokala steroider eller antibiotika.«**

Hudbiopsi togs efter 15 månader och flera läkarbesök. PAD visade nekrotytisk epidermis med spongios, inte typiskt för eksem. Fynden förde tankarna till nutritionsbrist. Patologen skrev i svaret att nekrolytiskt migrerande exantem kan övervägas och frågade efter klinisk misstanke om glukagonom. DT-undersökning påvisade en 7 centimeter stor tumör i pankreas med inväxt i vena lienalis samt misstänkta levermetastaser. P-glukagon var förhöjt, 965 nmol/l (referensvärde <60). Punktion av tumören visade glukagonom. Tid från första symtom till diagnos var 3,5 år och från första besök på hudklinik till rätt diagnos 1,5 år.

Patienten bedömdes som inoperabel på grund av

den stora tumören med inväxt i vena lienalis. Behandling med somatostatinanalog påbörjades och tolererades väl. Huden läkte på 2-3 månader. Progression av tumören sågs efter 2 år, och man gick över till luteiumterapi. Patienten mår ganska bra och jobbar 100 procent 5 år efter första symtom.

### PATIENTFALL 2

En tidigare frisk 55 år gammal kvinna som sökte hudkliniken för besvärliga fluktuerande hudutslag framför allt på händer och i underliv sedan 2 år tillbaka. Utslaget var hyperkeratotiskt med ömmande fissurer i händer och sårig hud runt anklar och i ljumskar och axiller. Via hudläkare hade hon fått behandling med potenta steroider, antibiotika och UV-ljus utan märkbar effekt. Viktnedgång 6 kilo. Hudbiopsi eller blodprov var inte tagna.

Patienten blev inlagd på hudavdelning på grund av den svåra, terapieresistenta dermatiten, och rutinprov visade då högt blodsocker, anemi och lätt förhöjt TSH och CRP. Man misstänkte ett endokrint tillstånd (multipel endokrin neoplasi) och/eller annan bakomliggande malignitet och gjorde DT-undersökning som oväntat visade en 8 centimeter stor tumör i pankreas samt multipla levermetastaser. Kombinationen med hudutslag och nydebuterad diabetes väckte misstanke om glukagonomsyndrom. Diagnosen styrktes av P-glukagon långt över normalgränsen. Leverbiopsi bekräftar metastas av glukagonom. Tiden från första symtom till diagnos var cirka 2 år. Patientens bedömdes som inoperabel. Behandling med somatostatin-

### HUVUDBUDSKAP

- Glukagonom är en malign pankreastumör av neuroendokrin typ med tidiga hudmanifestationer i form av nekrolytiskt migrerande exantem.
- Nydebuterade, migrerande, såriga hudutslag som svarar dåligt på konventionell eksembehandling är en nyckel till diagnos. Utredning med hudbiopsier och blodprov med tanke på nekrolytiskt migrerande exantem och pankreastumör bör göras.
- Viktnedgång och glukosintolerans/diabetes kan vara tidiga symtom och uppstå före hudutslaget.
- Hudläkaren eller allmänläkaren är oftast den första som träffar patienten.
- Hudutslagen feldiagnostiseras inte sällan initialt. Tiden till rätt diagnos är ofta flera år, och tumören har då oftast redan metastaserat.
- Kirurgi i tidigt skede kan vara kurativ.

## FALLBESKRIVNING

analog påbörjades, och patienten mår snabbt mycket bättre. Hudförändringarna gick i regress. Efter 1 år sågs försämring av hudförändringarna med progress av tumör och metastaser. Patienten ordinerades flera cytostatikakurer som hon tolererade ganska väl. En tyreoidit diagnostiserades och behandlades. I övrigt mår patienten relativt bra och jobbar 50 procent 7 år efter första symtom.

### DISKUSSION

Sambandet mellan pankreascancer och hudutslag beskrevs först av Becker et al år 1942 [3]. År 1966 beskrev McGavran et al [4] en patient med en glukagonproducerande pankreastumör, diabetes mellitus och bullösa hudutslag, och år 1973 kallade Wilkinson tillståndet för »necrolytic migratory erythema« [5]. År 1974 myntades begreppet »glukagonomsyndrom«, som beskrev patienter med nekrolytiskt migrerande exantem, viktnedgång, diabetes mellitus och glukagonom i pankreas.

Glukagonom uppstår från alfacellerna i pankreas. Incidensen är 1-2 per 20 miljoner [6]. Kvinnor och män drabbas lika ofta. Diagnosen ställs ofta sent, och

### »Glukagonom uppstår från alfacellerna i pankreas. Incidensen är 1-2 per 20 miljoner ...«

tumören är då oftast relativt stor, >4 centimeter [7], men den kan bli upp till 20 centimeter i diameter [6, 8]. 50-90 procent har metastaser vid diagnos, oftast i levern [9].

Glukagon påverkar glukoneogenes, vilket leder till ett katabolt tillstånd som resulterar i hyponutrition, brist på aminosyror och essentiella fettsyror och sekundär zinkbrist. Detta kan förklara den histologiska bilden med epidermal nekros [8]. Hudsymtomen ses tidigt i sjukdomsskedet hos 70-80 procent av patienterna [1, 6] och är initialt ganska ospecifika, men är en nyckel till tidig diagnos. Man ser såriga, migrerande, eksematösa hudutslag, ofta initialt på underbenen, som sprids till hudveck och runt kroppsoppningar där huden utsätts för skav. Dessa symtom bör leda tankarna till nekrolytiskt migrerande exantem. Vidare utredning bör inkludera hudbiopsier med denna frågeställning. Den histologiska bilden i huden kan variera med sjukdomsstadium och vara ospecifik initialt. Senare ses mera typiska förändringar, främst i epidermis, med ytlig nekros samt spridda nekrotiska keratinocyter, neutrofil infiltration och mikroabscesser. Histologiska förändringar kan vara fokala [8], och det kan krävas flera och upprepade hudbiopsier, som bör tas från aktiv kant av lesionen.

Viktnedgång (hos 60-80 procent) och glukosintolerans (75-95 procent) är också tidiga symtom, som kan komma före hudutslagen, hos patienter med glukagonom. Anemi, trötthet, angulär keilit, diarré, venösa tromboser och lungembolier samt neuropsykiatriska symtom [8, 9] ses också. Dessa symtom kombinerat med hudutslag av typen nekrolytiskt migrerande



Figur 1. Blåsor och sårig hud i lumsken vid nekrolytiskt migrerande exantem.



Figur 2. Nekrolytiskt migrerande exantem med bild av ospecifik eksemliknande sårig dermatit med blåsor, pustlar och hyperkeratoser på underbenen och fötter.

exantem bör väcka misstankar om glukagonomsyndrom, och ytterligare utredning för tumör i pankreas bör genomföras, inklusive P-glukagon, Hb, P-glukos, HbA<sub>1c</sub>, albumin, CRP, zink, leverprov, kreatinin, kromogranin A (känslig markör för glukagonom [8, 9]) samt röntgenundersökning med fråga om pankreas malignitet. Uppkomst av atypisk diabetes hos en icke överviktig patient utan riskfaktorer bör väcka misstanke om bakomliggande malignitet i pankreas. Differentialdiagnoser inkluderar zinkbrist, malabsorption, pulmonellt eller renalt glukagonom, pankreatit, lever sjukdom och andra tillstånd som kan ha en liknande klinisk bild och som ibland benämns pseudoglukagonom.

Tidig kirurgi kan vara botande, men tyvärr upptäcks sjukdomen oftast sent och har då redan spridit sig. Behandlingen blir då palliativ, vanligtvis initialt med somatostatinanaloger, som har en antagonistisk effekt på glukagon med mycket snabb och god effekt på hudutslagen och initialt viss hämmande effekt på

tumörväxten [8]. Alternativ behandling är cytostatika, radionuklidterapi med mera. Rapporterad överlevnad efter diagnos är 2-11 år, men betydligt längre överlevnadstid har beskrivits [1, 11]. Trots spridd primärtumör medför dagens behandlingsmöjligheter god prognos för ett långvarigt gott hälsotillstånd.

Kombinationen svårbehandlad, atypisk, sårig och fluktuerande dermatit hos tidigare hudfriska patienter samt viktnedgång och tillkomst av diabetes mellitus bör leda tankarna till nektrolytiskt migrerande exantem och glukagonom. Hudläkaren är ofta bland de första som träffar dessa patienter. Det är viktigt att känna till detta tillstånd och överväga denna ovanliga diagnos om hudutslaget inte svarar på konventionell behandling. Tidig diagnos, som tyvärr är ovanlig, kan ge möjlighet till kurativ behandling och vara livräddande för patienten. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: *Läkartidningen. 2024;121:23156*

## REFERENSER

- Eldor R, Glaser B, Fraenkel M, et al. Glucagonoma and the glucagonoma syndrome - cumulative experience with an elusive endocrine tumour. *Clin Endocrinol.* 2011;74(5):593-8.
- Kimbara S, Fujiwara Y, Toyoda M, et al. Rapid improvement of glucagonoma-related migratory erythema with octreotide. *Clin J Gastroenterol.* 2014;7(3):255-9.
- Becker W, Kahn D, Rothman S. Cutaneous manifestations of internal malignant tumours. *Arch Derm Syphilol.* 1942;45(6):1069-80.
- McGavran MH, Unger RH, Recant L, et al. A glucagon-secreting alpha-cell carcinoma of the pancreas. *N Engl J Med.* 1966;274(25):1408-13.
- Wilkinson DS. Necrolytic migratory erythema with carcinoma of the pancreas. *Trans St Johns Hosp Dermatol Soc.* 1973;59(2):244-50.
- Wermers RA, Fatourechhi V, Wynne AG, et al. The glucagonoma syndrome. Clinical and pathologic features in 21 patients. *Medicine (Baltimore).* 1996;75(2):53-63.
- Martin CS, Parfeni OD, Popa LG, et al. How many times can one go back to the drawing board before the accurate diagnosis and surgical treatment of glucagonoma? *Diagnostics (Basel).* 2022;12(1):216.
- John A, Schwartz RA. Glucagonoma syndrome: a review and update on treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30(12):2016-22.
- Foss MG, Ferrer-Bruker SJ. Necrolytic migratory erythema. *Treasure Island, FL: StatPearls Publishing;* 2021.
- Tomita T. Significance of chromogranin A and synaptophysin in pancreatic neuroendocrine tumours. *Bosn J Basic Med Sci.* 2020;20(3):336-46.
- Wei J, Song X, Liu X. Glucagonoma and glucagonoma syndrome: one center's experience of six cases. *J Pancreat Cancer.* 2018;4(1):11-6.

## SUMMARY

### Glucagonoma - a rare neuroendocrine tumor (NET) that typically originates in the pancreas

One of the primary indicators of this condition is a painful and migratory dermatitis. Additionally, early signs often include weight loss and diabetes. Patients with glucagonoma commonly first encounter general practitioners or dermatologists. Unfortunately, due to the nonspecific nature of symptoms such as eczema-like dermatitis, weight loss and diabetes, diagnosis is frequently delayed, often by 2-3 years. Consequently, by the time patients are diagnosed, the tumor has usually grown and metastasized, often spreading to the liver. As a result, surgical intervention is often not possible, and treatment options are usually limited to palliative care.

However, with early diagnosis of glucagonoma, treatment can be curative. Therefore, it is crucial for medical professionals who initially meet these patients, including dermatologists, general practitioners, endocrinologists, and others, to be aware of this condition to ensure an early diagnosis. By recognizing the signs and symptoms early, doctors can potentially improve patient outcomes and save lives.