

GLUKAGONOM

Tumörsjukdom med mångfasetterad klinisk bild

Glukagonproducerande pankreastumörer är mycket ovanliga. De kan ge upphov till ett karakteristiskt syndrom inbegripande pankreastumör, diabetes och typiska hudförändringar. Som vid alla sällsynta sjukdomstillstånd förbises diagnosen lätt.

Mot bakgrund av tre nyligen handlagda fall vill vi aktualisera denna tumörsjukdomsbild.

PATIENT 1

Hos en 51-årig kvinna med hereditet för psoriasis och eksem uppträdde 1990 utslag på underbenens framsidor. Följande år debuterade utslag i ljumskarna, och hudbiopsi talade för psoriasis. Behandling med steroider (lokalt och peroralt) var verkningslös. Sjukdomen progredierade i form av våtskande sår på underbenen, trötthet och ca 10 kg viktneidgång.

I juni 1993 noterade hudläkare förändringar av gyrat utseende i nacke, crena ani, ljumskar samt på skinkor, lår, armar, handryggar, fötter och underben. På underbenen hade huden lossnat med en eroderad yta som resultat (Figur 1). Runt ögon, näsa och mun fanns rodnade förändringar med gulaktiga krustor. Serumzinkvärdet var normalt. Biopsi visade bilden av kronisk dermatit med perivaskulära lymfocytexsudat. Behandling med albumin, proteinrik kost och antibiotika respektive prednisolon i högdos gav kortvarig lindring medan azatioprim saknade effekt.

Efter ny histopatologisk undersökning i november 1993 framfördes misstanke om nekrolytiskt migrerande erytem (NME), acrodermatitis enteropatica eller bakteriellt orsakad dermatos. Plasmaglukagon var 469–503 pmol/l (referensvärde <60), serumalbumin och -protein låg vid nedre normalgränsen och peroral glukosbelastning visade gränsvärden. Aminosyranivåer i urin var normala.

Vid datortomografi sågs en 4×3 cm stor tumör i cauda pancreatis, vilket för-

anledde remiss till endokrinkirurgisk enhet.

Ytterligare utredning avslöjade förhöjda plasmakoncentrationer av pankreatisk polypeptid (PP) – 102 pmol/l (referensvärde <40) och kromogranin A – 85 IE/l (referensvärde <45), medan plasmakoncentrationerna av VIP (=vasoaktiv intestinal polypeptid), kalcitonin, gastrin, insulin och proinsulin var normala. Joniserat kalcium var lätt förhöjt (1,32 mmol/l), men parathormon normalt. Somatostatinreceptorscintigrafi med utnyttjande av ¹¹¹In-DTPA-D-Phe¹-oktreotid visualiserade ett rundat, mycket kraftigt patologiskt radionuklidupptag motsvarande pankreassvansen (Figur 2a). Aminosyranivåer i urin var normala.

Behandling

För att nå preoperativ utläkning av pseudomonaskoloniserade erosioner i huden gavs behandling med somatostatinanalogen oktreotid (Sandostatin) 100 µg × 2, aminosyrainfusion (Vamin 14 g/l) 1 liter/dygn och ciprofloxacin (Ciproxin) 0,5 g × 2 samt peroralt zink. Som trombosprofylax injicerades Fragmin 2 500 IE × 1 subkutant. Efter tre veckor hade huden restituerats nästan helt och man kunde genomföra resektion av pankreassvansen med den drygt kastanjestora, välavgränsade tumören. Vid den kirurgiska explorationen fann man inga metastaser. PAD visade en radikalt avlägsnad öcellstumör med kapsel, där emellertid gränsen mot omgivande vävnad ställvis var oskarp (Figur 3). Dessa fynd samt viss polymorfism gjorde att tumören bedömdes kunna ha malign potential. Postoperativ somatostatinreceptorscintigrafi var normal (Figur 2b) och normaliserade postoperativa plasmakoncentrationer av glukagon, PP samt kromogranin A talade för att operationen varit radikal.

Förhöjd plasmakoncentration av prolaktin (2 330 mIE/l, referensvärde <500) föranledde emellertid ytterligare utredning avseende misstänkt hypofysadenom som led i ett möjligt MEN I-syndrom. Utredning med datortomografi av sella visade dock normalt ymf och efter fyra månader normaliserades prolaktinnivåerna spontant. Vid kon-

Författare

KARIN ANDERSSON

överläkare, hud/STD-kliniken, Borås lasarett

BO WÄNGBERG

docent, specialistläkare, kirurgiska kliniken, Sahlgrenska sjukhuset, Göteborg

LARS-ERIK TISELL

docent, överläkare, kirurgiska kliniken, Sahlgrenska sjukhuset, Göteborg

OLA NILSSON

docent, patologiska kliniken, Sahlgrenska sjukhuset, Göteborg

MARTHA FJÄLLING

docent, överläkare, nuklearmedicinska enheten, Sahlgrenska sjukhuset, Göteborg

EVA FORSSELL-ARONSSON

docent, högskolelektor, avdelningen för radiofysik, Sahlgrenska sjukhuset, Göteborg

BO AHRÉN

biträdande professor, Wallenberglaboratoriet, institutionen för medicin, universitetssjukhuset MAS, Malmö

HÅKAN AHLMAN

professor, överläkare, kirurgiska kliniken, Sahlgrenska sjukhuset, Göteborg.

troll efter ett år (Figur 1) var tumörmarkörer fortfarande normala (glukagon 26 pmol/l) liksom scintigrafi, medan parathormon (PTH) var lätt förhöjt (75 ng/l, referensvärde <65) och joniserat kalcium låg i övre normalområdet. Det finns således fortfarande en möjlighet att pankreastumören var en första klinisk manifestation av ett MEN I-syndrom.

PATIENT 2

En 49-årig man med atopiskt eksem, kontaktallergi, vasomotorisk rinit samt seborroiskt eksem besvärades sedan 1992 av tungsveda och ensidig gynekomasti. År 1994 debuterade anemi, som



Figur 1. Hudförändringar på underbenen hos en patient med glukagonom (patient 1). T v: Status före definitiv diagnos och terapi. Bilden t h visar underbenens utseende hos samma patient vid kontroll efter operation av glukagonom i pankreassvansen.

föranledde sternalpunktion och gastroskopi med normala fynd. Samma år genomgick patienten menishektomi på grund av långvariga knäbesvär.

Bensvullnad och sår medialt vid fotleden föranledde konsultation hos hudspecialist i januari 1995. Man fann då en bild förenlig med NME, varför utredning avseende glukagonom påbörjades. Plasmakoncentrationen av glukagon var kraftigt förhöjd (570–900 pmol/l), medan serumnivån av albumin och protein var sänkt till 25 g/l respektive 61 g/l. Plasmakoncentrationerna av PP, VIP, insulin, proinsulin och kromogranin A var normala. Serumnivåerna av follikelstimulerande hormon (FSH), luteiniseringshormon (LH), SHBG (sex hormone binding globuline) var lätt förhöjda, medan de av testosteron var normala.

Vidare var dygnsutsöndringen av kortisol förhöjd till 750 nmol (referensvärde <350), medan koncentrationen av kortikotropin (ACTH) i plasma var normal. Joniserat kalcium var 1,35 mmol/l med parathormon suppresserat till 7,7 ng/l. PTHrP (parathyroid hormone-related peptide) var normalt, liksom tyreoidhormoner och IGF-I.

Ultraljudsundersökning och datortomografi i mars 1995 visade ingen säker pankreastumör, men vid förnyad undersökning noterades en tumör i cauda pancreatis. Datortomografi av sella var normal. Somatostatinreceptorscintigrafi visade ett distinkt upptag motsvarande tumören (Figur 4). Flebografi visade



ingen trombos som förklaring till bensvullnaden.

Behandling

Preoperativt gavs tre veckors behandling med oktreotid, varvid patienten noterade förbättrat allmäntillstånd och restitution av huden. Som trombosprofylax gavs Fragmin, och veckan före operation gavs också daglig aminosyrainfusion. Vid operationen konstaterades en tumör av en pingpongballs storlek i pankreassvansen nära mjälthilus, varför caudaresektion och splenektomi utfördes utan tecken till makroskopisk spridning. PAD visade en neuroendokrin pankreastumör (immuncytokemi positiv för kromogranin A och glukagon) med genomväxt av omgivande kapsel. I en lymfkörtel fanns metastatisk växt av samma tumörtyyp.

Postoperativt normaliserades plasmakoncentrationen av glukagon (26

pmol/l); även knäbesvär, tungsveda och hudproblem gick helt tillbaka. Med tanke på förhöjda gonadotropinnivåer utreds även denne patient avseende ett eventuellt hypofysadenom som led i ett MEN I-syndrom.

PATIENT 3

En 32-årig man insjuknade i september 1994 med trötthet, sjukdomskänsla, hosta och subfebrilitet. Utredning visade lung- och levermetastaser, förstörade lymfkörtlar runt pankreas samt en 4 cm stor tumör i övergången mellan corpus och cauda. Finnålsbiopsi från lever visade kromogranin A-positiva celler förenliga med neuroendokrin tumör. Hormonscreening utfördes avseende 5-HIAA i urin, och plasmabestämningar gjordes av humant choriogonadotropin (HCG), gastrin, insulin, proinsulin, C-peptid, kalcitonin och karcinoembryonalt antigen.

Dessa prov var utan anmärkning, medan kromogranin A-värdet var lätt förhöjt liksom midnattsvärdet av kortisol i serum. Joniserat kalcium var 1,33 med suppresserat PTH (6,4 ng/l). Somatostatinreceptorscintigrafi visade upptag i mediastinum, lungparenkym, lever och centralt i övre delen av buken.

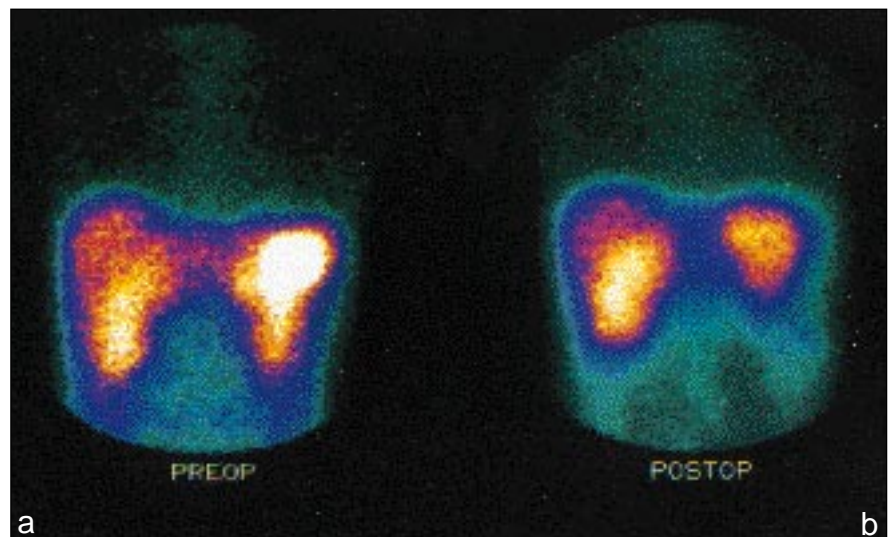
Behandling

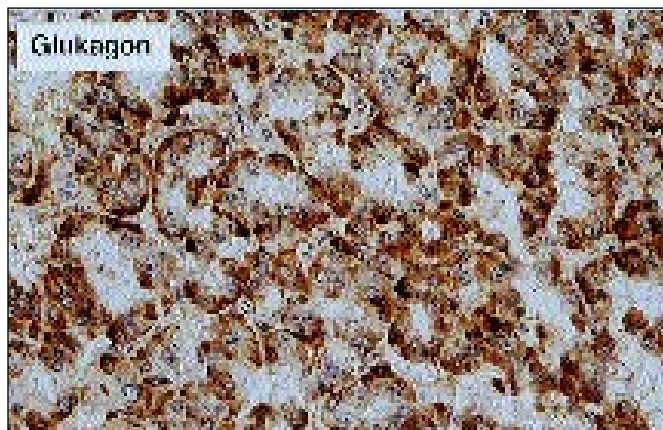
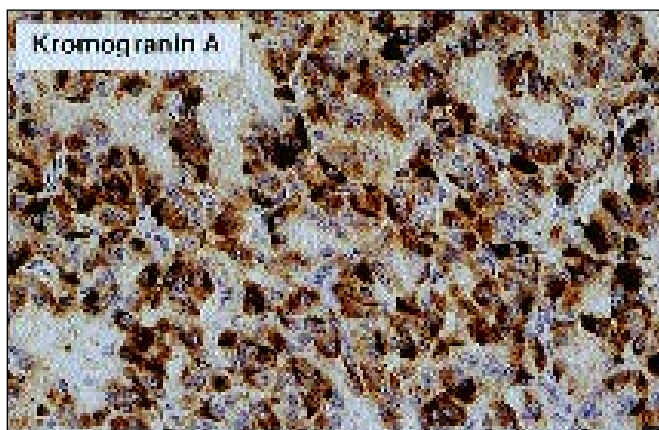
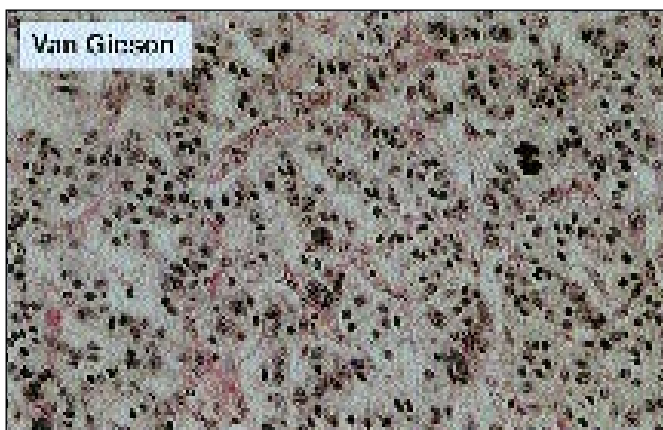
Oktreotidbehandling påbörjades och vid explorativ laparotomi verifierades

Figur 2.

a. Somatostatinreceptorscintigrafi preoperativt med antero-posterior avbildning ett dygn efter intravenös injektion av ¹¹¹In-oktreotid (patient 1). Normalt upptag av den radioaktiva substansen ses i levern och njurarna. Ett patologiskt upptag syns tydligt i glukagonomet, beläget i pankreassvansen (ovan vänster njure).

b. Normal somatostatinreceptorscintigrafi postoperativt med visualisering av levern och njurarna.





Figur 3. Mikroskopisk undersökning av glukagonom i pankreas. I rutinfärgade snitt (Van Gieson) från tumör ses epitelialt präglade tumörceller i solida förband och kolvar omgivna av ett sparsamt stroma.

Bilden är karakteristisk för öcellstumör, och immunhistokemisk färgning för kromogranin A, ett rikligt förekommande protein i neuro-sekretoriska granula, visar positiv reaktion (brun färg) i tumörcellernas cytoplasma och bekräftar därmed tumörens neuroendokrina differentiering.

Med specifika antikroppar mot glukagon kan detta hormon demonstreras i en majoritet av tumörcellerna och diagnosen glukagonom säkerställas.

en fixerad tumör i pankreas med utbredd lymfkörtelmetastasering och bilaterala levermetastaser samt ascites och peritoneal karcinos. Histologiskt uppfattades tumören vara ett neuroendokrint karcinom med positiv immunocytochemi för kromogranin A och PP. Då kirurgisk behandling ej var möjlig påbörjades cytostatikaterapi (se nedan).

Förnyad biokemisk genomgång i mars 1995 föranleddes av att patienten hade utvecklat angulär cheilit. Man noterade då kraftig förhöjning av plasmannivåerna av glukagon (>200 pmol/l) och PP (>200 pmol/l) samt lätt förhöjda värden av 5-HIAA, medan analys av C-peptid, NPY (neuropeptid Y) och VIP visade gränsvärden. Vid eftergranskning påvisades glukagon immuncytochemiskt i en majoritet av tumörcellerna. Kromogranin A-nivån var 96 IE/l och dygnsutsöndringen av kortisol 1 000–2 400 nmol/dygn (referensvärde 90–350).

Patienten utvecklade tilltagande cushingoida drag beroende på ektopisk ACTH-produktion i tumören, varför man påbörjade adrenolytisk terapi med ketoconazol (Fungoral). Vid radiologisk kontroll åtta månader efter påbörjad cytostatikaterapi kunde tumörprogress ej påvisas. Dock hade kromogranin A-nivån stigit till 230 IE/l och 5-HIAA till 73.

Transfusionskrävande anemi föranledde hematologisk utredning med fynd

av reaktiva förändringar, varför erythropoietinterapi har övervägts.

HISTORIK

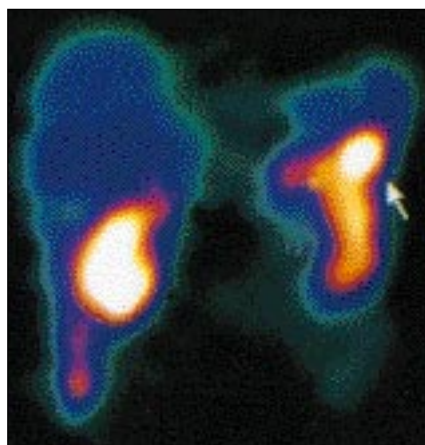
Kombinationen av pankreastumör och ett typiskt hudutslag hos en patient med diabetes beskrevs redan 1942 av Becker [1]. Det dröjde till 1966 innan detta syndrom kopplades till glukagon

och pankreas α -celler [2]. År 1974 hade Mallinson och medarbetare [3] utvecklat en radioimmunanalys för att bestämma glukagon. Det blev nu uppenbart att de endokrina tumörerna förorsakade den karakteristiska hudförändringen *nekrolytiskt migrerande erytem* (NME) [4, 5] (Faktaruta 1). Inom loppet av ytterligare fem år hade ett 80-tal fall rapporterats i litteraturen [6] och fram till 1990 hade cirka 150 fall publicerats [7].

Hudsymtom

Histopatologiskt ter sig hudförändringarna som en toxisk epidermal nekrololys med vätskebildning i granularcellslagret och förekomst av »subcorneal clefting» [8]. Hudförändringarna startar ofta perioralt eller i ljumskar, men sprider sig vanligtvis till skinkor, perineum och lår. De startar som erytematösa papler, vilka progredierar till vesikler och bullae. Då dessa brister sker utläkning med krustor och hyperpigmentering samt omgivande induration. Hudförändringarna läker ofta snabbt då de förhöjda glukagonnivåerna i plasma normaliseras efter resektion av tumören eller genom behandling med somatostatinanalog.

Patogenesen till hudförändringarna vid glukagonom är inte klarlagd, men förhöjda glukagonnivåer synes väsentliga, eftersom långtidstillförsel av glukagon i djurförsök har kunnat inducera en likartad dermatos [9]. Tumörresek-



Figur 4. Somatostatinreceptorscintigrafi ett dygn efter intravenös injektion av ^{111}In -oktrotid (patient 2). Bilden är ett frontalt tomografiskt snitt av bukens övre del. Glukagonomet, beläget i pankreassvansen kranialt om vänster njure, är indikerat med en pil. Till höger i buken ordinär ansamling av den radioaktiva substansen i höger njure samt mer diskret i colon ascendens.

FAKTARUTA 1

NME: Necrolytic Migratory Erythema

Lokalisation

Centralt i ansiktet
Runt kroppsöppningar
Intertriginöst
Nedre delen av bålen
Nedre extremiteterna

Fluktuerande dermatit med lesioner i olika stadier (klåda eller brännande smärta)

Stadium 1: Erytematösa plack eller papler som breder ut sig, konfluerar och bildar gyrata eller circinata mönster.

Stadium 2: Central utveckling av blåsor som lätt brister.

Stadium 3: Utbredda erosioner med erytem och utveckling av krustor i periferin.

Stadium 4: Centrifugal utläkning med postinflammatorisk hyperpigmentering efter 10–15 dagar.

Övriga hud-slemhinneengagemang:

Angulär cheilit, stomatit, glossit
Blefarit, konjunktivit
Diffus alopeci
Sköra naglar med longitudinell striering

Provexcision för PAD bör tas i kanten av en tidig lesion.

tion har haft effekt på hudförändringar även efter lång symtomduration. Produktion av en specifik epidermotrof faktor hos tumören kan förstås inte uteslutas. Vidare har föreslagits att de metaboliska konsekvenserna av förhöjda glukagonnivåer med ökad katabolism och excessiva aminosyraförluster via urinen skulle kunna framkalla hudförändringarna [10]. Olika näringsfaktorer har också diskuterats i sammanhanget, t ex zink [11]. Tidigt rapporterades förbättring av dermatosen genom tillförsel av aminosyralösningar samt zink [12, 13]. Hudförändringarna kan undergå spontana exacerbationer och remissioner, »waxing and waning», vilket försvårar diagnostiken.

Differentialdiagnostiskt måste bli tillstånd som pellagra, psoriasis, pemphigus samt brist på essentiella fettsyror övervägas (Faktaruta 2). Patienterna kan även ha andra epitelrelaterade symtom som smärtsam glossit, angulär cheilit, onykolys eller »pitting of the nails». Med tanke på symtomatologin är det därför inte ovanligt att misstanken om glukagonom först väcks hos behandlande hudläkare.

KLINISK BILD

Den typiske glukagonopatien är medelålders, lika ofta man som kvin-

na, och har ofta haft hudsymtom sedan lång tid tillbaka. Patognomont är kombinationen av pankreastumör och förhöjda plasmanivåer av glukagon. En isolerad förhöjd glukagonnivå kan ses vid andra tillstånd, t ex diabetes, pankreatit, trauma, svår stress och hjärtinfarkt – samt vid njurinsufficiens och svår kronisk leversjukdom, och har även rapporterats vid behandling med hormonanalogen danazol [12]. (Efter manuskriptets färdigställande har en patient med svåra NME-symtom, diabetes, uttalad cirros samt sepsis handlagts av oss tillsammans med Ing-Marie Bergbrant, hudkliniken, Sahlgrenska sjukhuset, Göteborg. Denna patient hade en isolerat förhöjd glukagonnivå [580 pmol/l] utan kromogranin A-stegring. Hudsymtomen förbättrades med ovan beskriven terapi, men patienten dog av multipel organsvikt. Obduktion kunde ej påvisa förekomst av tumör.)

Liksom vid andra neuroendokrina tumörer kan tre olika typer av markörer användas vid utvärdering av glukagonopatier:

1. Glukagon eller relaterade peptider;
2. Co-sekretion av andra peptidhormoner eller generella neuroendokrina markörer, t ex kromogranin A;
3. Biokemiska parametrar som speglar effekter av förhöjda cirkulerande glukagonhalter.

De peptidhormoner som oftast co-sekretioneras med glukagon är PP och gastrin, men co-sekretion eller co-lokalisation med VIP, β -HCG, somatostatin och insulin har också rapporterats [12, 14, 15]. Förhöjda plasmanivåer av PP föreligger hos hälften av patienterna, sannolikt beroende på produktion av detta hormon i tumören [16].

Effekter på metabolism

Övriga biokemiska parametrar som kan bestämmas som en indirekt effekt av den förhöjda glukagonnivån är moderat hyperglykemi och sänkta cirkulerande halter av glukoneogena aminosyror, då dessa shuntas till glukoneogenes i lever och perifera vävnader [17, 18]. Glukagonom-syndromet innefattar ofta även diabetes mellitus [6], men diabetes behöver inte föreligga ens hos patienter med svåra hudförändringar. Hos äldre individer kan nyupptäckt diabetes ibland vara det presenterande symtommet. Ketos är relativt ovanligt vid denna typ av diabetes eftersom den ketogena potentialen hos glukagon är låg [19]. Diabetes vid glukagonom är inte heller förenad med särskilt hög grad av sekundära komplikationer [12]. Graden av hyperglykemi vid glukagonom är dåligt korrelerad till de höjda glukagonnivåerna, sannolikt beroende på en reaktiv hyperinsulinism [20].

FAKTARUTA 2

Dermatologiska differentialdiagnoser

Pseudoglukagonom-syndrom
Zinkbristsyndrom, eventuellt med alkoholcirros
Acrodermatitis enteropathica
Pellagra
Subkorneal pustulos
Pemphigus foliaceus
Acrodermatitis continua (Hallopeau)
»Staphylococcal scalded skin syndrome»
Essentiell fettsyrabrist
Psoriasis

Glukagonets katabola effekter med påverkan av erytropoes orsakar ofta anorexi med kraftig vikt förlust samt en normokrom, normocytär anemi. I ungefär en femtedel av fallen förekommer diarré (oftast av sekretorisk typ). Hög frekvens av djup ventrombos och fatal lungemboli bör föranleda trombosprofylax. En mycket hög sänkerekation kan förekomma. Psykiska förändringar (depression) har rapporterats hos ett fåtal patienter [21].

Diagnos av hyperglukagonemi

Flertalet glukagonom secernerar det intakta pankreasglukagonet (3 500 dalton). I litteraturen finns åtskilliga rapporter om patienter med höga glukagonnivåer och minimala hormonella symtom [20]. Möjliga differentialdiagnoser är familjär hyperglukagonemi, som är en mycket sällsynt autosomal dominant sjukdom. Teoretiskt skulle man kunna få en liknande symtombild vid karcinoidtumörer utgångna från L-celler i tarm, som innehåller bl a entero-glukagon. Eftersom det kan förekomma korsreaktivitet mellan glukagonantiser och högmolekylära plasmaproteiner av IgG-typ [22] kan det vid oklar klinisk bild vara nödvändigt att utföra kromatografisk separering för att fastslå att hyperglukagonemin verkligen betingas av glukagon eller dess prekursorer [23]. Frisättning av glukagon från tumören har rapporterats efter tillförsel av sekretin [24].

Tumörkaraktistika

I en sammanställning av 52 glukagonopatier var primärtumörens medeldiameter 5,7 cm (variation 2–10 cm) och tumören var solitär i två tredjedelar av fallen [25]. En isolerad plasmaförhöjning av peptider hörande till glukagonfamiljen förekommer i 4 procent av de endokrina pankreastumörerna. I 7 procent av de sk multihormonella pankreastumörerna ser man förhöjda

nivåer av glukagonlika peptider tillsammans med andra peptidhormon [24, 26-29].

Lokalisationsstudier av glukagonom visade att 10 procent av tumörerna var belägna i caput, 24 procent i corpus, 46 procent i cauda samt 20 procent extensivt växande i hela pankreas. Denna distribution med tre fjärdedelar av tumörerna lokaliserade i pankreas till vänster om mesenterica superior-kärnen motsvarar distributionen av A-celler inom pankreas [30].

Att fastställa malignitetsgrad kan vara svårt vid histopatologisk bedömning av primärtumören. Förekomst av kapselgenombrott, invasiv växt eller metastasering ger belägg för malign diagnos. Baserat på en genomgång av ett drygt hundratal fall fram till 1989 kunde närmare 90 procent av tumörerna betraktas som maligna med metastasering i hälften av fallen vid tidpunkten för upptäckt [31].

I en sammanställning från Hammersmith Hospital kunde kurativ resektion genomföras i en tredjedel av fallen. Mindre än 5 procent av patienterna hade glukagonom som ett led i ett MEN I-syndrom [25]. Å andra sidan föreligger co-produktion av glukagon i ungefär hälften av de multipla adenom som är associerade med ett MEN I-syndrom [32].

Behandling vid inoperabel sjukdom

Vid malignt glukagonom, som inte kunnat avlägsnas radikalt, har immunterapi (interferoner) samt kombinationer av cytostatika använts i syfte att uppnå tumörregression. Några randomiserade studier finns inte, endast enskilda fall har rapporterats i litteraturen. Bland cytostatika som använts märks kombinationer av dacarbazin, doxorubicin och streptozotocin [33]. Vid symptom relaterade till den ökade hormonproduktionen har oktreotid använts med framgång, eftersom denna somatostatinanalog potentiellt hämmar glukagonsekretionen via inhibitoriska G-proteiner [18].

Moertel och medarbetare [34] vid Mayokliniken har utarbetat ett behandlingsprogram för avancerade öcellstumörer när kirurgisk behandling är otillräcklig. Man inleder med ischemisk behandling av levermetastaser genom leverartärembolisering, eller ligerering av leverartärerna, varefter sekventiell cytostatikabehandling påbörjas (doxorubicin + dacarbazin alternerat med streptozotocin + fluorouracil). Denna behandling upprepas sedan cyklistiskt fram till uppnådd maximidos av doxorubicin eller tecken till njurpåverkan.

De initiala resultaten är lovande vid dessa avancerade fall med en tvåårs-

överlevnad på 40–70 procent vid de olika tumörformerna.

KONKLUSION

Fallbeskrivningarna illustrerar väl den mångfasetterade, och ibland svårtolkade, kliniska bild som är förbunden med glukagonom. De två isolerade pankreastumörerna manifesterade sig tidigt med hudsymtom som förde patienten till hudläkare. Vid närmare penetration förelåg även andra typiska fynd, med undantag av diabetes, som är jämförelsevis ovanligt hos yngre patienter. Det tredje fallet presenterade sig med generella malignitetssymtom. Först senare i förloppet debuterade hudsymtom, som föranledde utredning om glukagonproduktion.

Glukagonom, liksom andra neuroendokrina tumörer, överuttrycker ofta somatostatinreceptorer (av subtyperna 2 och 5). I dessa fall kan somatostatinreceptorscintigrafi ge värdefull information om tumörutbredning, och somatostatinanaloger kan användas för att sänka hormonproduktion som symptomlindring.

Bättre kunskap om glukagonomens speciella symtombild kan förhoppningsvis leda både till tidig diagnos och till att allt fler patienter kan erbjudas kurativ kirurgi.

Referenser

1. Becker SW, Kahn D, Rothman S. Cutaneous manifestations of internal malignant tumors. *Archives of Dermatology and Syphilology* 1942; 45: 1068-80.
2. Mc Gavran MH, Unger RH, Recant L, Polk HC, Kilo C, Levin ME. A glucagon-secreting alpha-cell carcinoma of the pancreas. *N Engl J Med* 1966; 274:1408-13.
3. Mallinson CN, Bloom SR, Warin AP, Salman PR, Cox B. A glucagonoma syndrome. *Lancet* 1974; 2: 1-5.
4. Wilkinson DS. Necrolytic migratory erythema with carcinoma of the pancreas. *Transactions of the St Johns Hospital Dermatological Society* 1973; 59: 244.
5. Higgins GA, Recant L, Fischman AE. The glucagonoma syndrome: Surgically curable diabetes. *Am J Surg* 1979; 137:142-8.
6. Edney JA, Hofmann S, Thompson JS. Glucagonoma syndrome is an underdiagnosed clinical entity. *Am J Surg* 1990; 160: 625-9.
7. Stacpoole PW. The glucagonoma syndrome: clinical features, diagnosis and treatment. *Endocr Rev* 1981; 2: 347-63.
8. Miller SJ. Nutritional deficiency and the skin. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21:1-30.
9. Bloom SR, Polak JM. Glucagonoma syndrome. *Am J Med* 1987; 82: 25-36.
10. Wynick D, Williams SJ, Bloom SR. Symptomatic secondary hormone syndromes in patients with established malignant endocrine tumors. *N Engl J Med* 1988; 319: 605-7.
11. Bordi C, DeVita O, Pilato FP, Carfagna G, D'Adda T, Missote G et al. Multiple islet cell tumors with predominance of glucagon producing cells and ulcer disease. *Am J Clin Pathol* 1987; 88:153-61.
12. Maton PN, Gardner JD, Jensen RT. Use of long-acting somatostatin analogue SMS

13. 201-995 in patients with pancreatic islet cell tumors. *Dig Dis Sci* 1989; 34: 28-39S.
14. Anthony LB, Sharp SC, May ME. Case report: diabetic ketoacidosis in a patient with glucagonoma. *Am J Med Sci* 1995; 309: 326-7.
15. Boden G. Insulinoma and glukagonoma. *Semin Oncol* 1987;14: 253-62.
16. Welbourn RB. Islet cell tumours-pancreatic apodumas. In: Thompson NW, Vinik AI, eds. *Endocrine Surgery Update*. New York: Grune & Stratton, 1983: 173-93.
17. Thompson GB, van Heerden JA, Grant CS, Carney A, Ilstrup D. Islet cell carcinomas of the pancreas. *Surgery* 1988; 104: 1011-7.
18. Venkatesh S, Ordonez N, Ajani JH, Schultz PN, Hickey RC, Johnston DA et al. Islet cell carcinoma of the pancreas. *Cancer* 1990; 65: 354-7.
19. Howard TJ, Stabile BE, Zinner MJ, Chang S, Bhargavan BC, Passaro E Jr. Anatomic distribution of pancreatic endocrine tumors. *Am J Surg* 1990; 159: 258-64.
20. Rossi P, Allison DJ, Bezzi M, Kennedy A, Maccioni F, Wynick D et al. Endocrine tumors of the pancreas. *Radiol Clin North Am* 1989; 27: 129-61.
21. Moertel C, Johnson C, McKusick M, Martin J, Nagarney D, Kvols L et al. The management of patients with advanced carcinoid tumors and islet cell carcinomas. *Ann Intern Med* 1994;120: 302-9.

En fullständig referensförteckning kan erhållas från docent Bo Wängberg, kirurgiska kliniken, Sahlgrenska sjukhuset, 413 45 Göteborg.

Summary

Glucagonoma – a tumour disease with multiple clinical manifestations

Karin Andersson, Bo Wängberg, Erik Tisell, Ola Nilson, Martha Fjälling, Eva Forsell-Aronsson, Bo Ahrén, Håkan Ahlman

Läkartidningen 1996; 93: 2935-9

Glucagon-producing neoplasms are rare pancreatic tumours that may give rise to a characteristic syndrome including, diabetes and typical skin manifestations (necrolytic migrating erythema). Dermatological problems are often the first signs of the disease and the diagnosis is easily overlooked. In most series reported to date, glucagonomas had already metastasized at diagnosis, which means that curative surgery was possible to perform in less than half of the patients. To increase awareness of glucagonoma symptomatology a review of the syndrome is presented together with the clinical histories of three patients, recently treated. These cases illustrate aspects of modern diagnosis and treatment.

Correspondence: Bo Wängberg, Dept of Surgery, Sahlgrenska sjukhuset, S-413 45 Göteborg.