

Cirujano General

Volumen **26**
Volume

Número **1**
Number

Enero-Marzo **2004**
January-March

Artículo:

Glucagonoma: Informe de un paciente

Derechos reservados, Copyright © 2004:
Asociación Mexicana de Cirugía General, A. C.

Otras secciones de
este sitio:

- 👉 Índice de este número
- 👉 Más revistas
- 👉 Búsqueda

*Others sections in
this web site:*

- 👉 *Contents of this number*
- 👉 *More journals*
- 👉 *Search*



Medigraphic.com

Glucagonoma: Informe de un paciente

Glucagonoma: Report of one patient

Dr. José Manuel Hermosillo Sandoval, Dr. David Marino, Dr. Vicente Ramírez Casillas, Dr. Jesús J. Zermeno Rivera, Dr. Juan Manuel Carranza Rosales, Dr. Juan Aguilera Serrano

Resumen

Objetivo: Presentar el caso de un paciente con glucagonoma.

Diseño: Informe de caso.

Sede: Hospital de tercer nivel de atención.

Descripción del caso: Paciente masculino de 49 años, acude por presentar lesiones dérmicas de 18 meses de evolución en cara y glúteos que expanden por pies, piernas y muslos, constituidas por vesículas y ampollas. Las lesiones se expanden con curación central después de formación central de costra, mientras los bordes permanecen bien delimitados, circinados. Además, refiere pérdida de peso y glositis. La biopsia informa: eritema necrolítico migratorio. Los hallazgos clínicos e histopatológico sugieren síndrome del glucagonoma. En la TAC se observa masa en cuerpo y cola de páncreas, no hay metástasis. El manejo preoperatorio incluyó: nutrición parenteral y octreotide con lo cual remitieron las lesiones dérmicas en más del 80%. Se interviene quirúrgicamente y se identifica una neoplasia en páncreas de aproximadamente 7x5x3 cm, que involucra cuerpo y cola, de consistencia ahulada y superficie de aspecto nodular, sin afectación ganglionar ni metástasis a distancia, con trombosis de la vena esplénica y esplenomegalia, se realiza pancreatocistomía distal y esplenectomía. En el estudio anatomopatológico del páncreas, macroscópicamente se observa una superficie congestiva con adherencias de tejido adiposo y al corte se observa parénquima pancreático amarillento, de superficie trabecular característica, la cual existe solamente en un 20% del mismo, ya que el 80% está ocupado por tumor en el resto del páncreas, de coloración café grisácea. Los estudios histopatológico e inmunohistoquímico informaron: glucagonoma. El paciente cursa en el postoperatorio con datos de trombosis venosa profunda tratada médicamente con buena respuesta, es egresado en buenas condiciones y sin lesiones dérmicas.

Conclusión: Después de dos años de seguimiento el paciente se encuentra asintomático.

Abstract

Objective: To present the case of a patient with glucagonoma.

Design: Report of a case.

Setting: Third level health care hospital.

Case description: Man of 49 years of age, comes to the hospital due to dermal lesions of 18 months evolution in the face and gluteus that extend to the feet, legs, and thighs, constituted by vesicles and ampullae. Lesions expanded, curing centrally after forming a central crust, while the borders remained well defined and rounded. Besides, he refers weight loss and glossitis. The biopsy reported: necrolytic migratory erythema. The clinical and histopathological findings suggest glucagonoma syndrome. Axial computed tomography reveals a mass in the body and tail of the pancreas, without metastasis. Preoperative management included parenteral nutrition and octreotide, remitting the dermal lesions in more than 80%. He is subjected to surgery, finding a neoplasm in the pancreas of approximately 7 x 5 x 3 cm, involving the body and tail, of rubber-like consistency and nodular aspect surface, without glandular affection or distant metastases, with thrombosis of the splenic vein and splenomegaly. Distal pancreatocystectomy and splenectomy are performed. The anatomopathological study of the pancreas reveals macroscopically a congestive surface with fatty tissue adherences and the section reveals a yellowish pancreatic parenchyma with characteristic trabecular surface, occupying only 20% of it, since the remainder 80% is occupied by the tumor, of brownish-grayish color. The histopathological and immunohistochemical studies reported: glucagonoma. During the postoperative period, the patient presents deep venous thrombosis, which is medically treated yielding a good response. The patient is discharged being in good condition and without dermal lesions.

Conclusion: During a following period of two years the patient it's asymptomatic.

Departamento de Cirugía General del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional de Occidente del Instituto Mexicano del Seguro Social. Guadalajara, Jalisco México.

Recibido para publicación: 11 de julio de 2002.

Aceptado para publicación: 29 de septiembre de 2002.

* Miembro de la Asociación Mexicana de Cirugía General

Correspondencia: Dr. José Manuel Hermosillo Sandoval. Belisario Domínguez No. 1000 Guadalajara, Jal. Teléfono: (01) 3660-3000 ext. 31531, E-mail: aguilerasj@yahoo.com.mx

Trabajo presentado en el XXV Congreso Nacional de Cirugía General en Acapulco, Gro.

Palabras clave: Glucagonoma, síndrome del glucagonoma, eritema necrolítico migratorio.

Cir Gen 2004;26: 49-54

Key words: Glucagonoma, glucagonoma syndrome, necrolytic migratory erythema.

Cir Gen 2004;26: 49-54

Introducción

El glucagonoma es un tumor poco frecuente de las células alfa de los islotes del páncreas que usualmente se originan en el páncreas, pueden ser benignos o malignos. La certeza de malignidad está dada por la infiltración a órganos adyacentes, por los hallazgos operatorios y el curso clínico subsecuente y el grado de diferenciación histológica. El 70% de estos tumores se asocia al síndrome de glucagonoma.

El síndrome glucagonoma es un desorden caracterizado por eritema migratorio necrolítico, queilosis, diabetes mellitus, anemia normocrómica, normocítica, trombosis venosa, pérdida de peso y síntomas neuropsiquiátricos.¹ Menos de 200 casos se han publicado en el mundo, con una incidencia de 1 en 20 millones.² Becker fue el primero en publicar un caso de dermatitis, glositis, pérdida de peso y tolerancia de la glucosa anormal en un paciente con un tumor de células de los islotes de páncreas en 1942.³ No fue sino hasta 1966 cuando McGavran documentó hiperglucemia asociada con los síntomas clásicos del síndrome del glucagonoma.⁴

Descripción del caso

Presentamos el caso de un hombre de 49 años de edad, obrero, sin antecedentes patológicos de interés, el cual acudió con facultativo por presentar lesiones dérmicas de 18 meses de evolución, refiriendo la presencia de lesiones dérmicas que iniciaron en cara y glúteos, que expanden por pies, piernas y muslos. Además refiere pérdida de 12 kg de peso en este periodo de tiempo.

Dermatosis localizadas principalmente en cara, pies (Figura 1), piernas (Figura 2) y glúteos (Figura 3), constituidas por vesículas y ampollas. Las lesiones se expanden con curación central después de formación central de necrosis con costra, mientras los bordes bien delimitados, circinados, con diseminación anular y serpiginosa. A la exploración también había presencia de glositis y edema. Se dio tratamiento para psoriasis y síndrome de Reiter.

La biopsia de las lesiones informó: *epidermis paraqueratósica, necrosis, colección de neutrófilos con dermis con infiltración linfocítica perivascular, con diagnóstico de eritema necrolítico migratorio contra pustulosis subcórnea.*

Los hallazgos clínicos e histopatológicos sugirieron un síndrome del glucagonoma, se inició protocolo de estudio realizando tomografía axial computarizada (TAC), en ella se encontró una masa en cuerpo y cola del páncreas con dimensiones de 7.8 x 4.7 cm, heterogénea, bien delimitada sin infiltración de estructuras adyacentes, esplenomegalia, hígado sin evidencia de metástasis (Figura 4).

Las determinaciones de laboratorio fueron: hemoglobina de 10.4 g/dl, glucosa 209 mg/dl hemoglobina glu-



Fig. 1. Dermatitis localizada en pierna y pie.



Fig. 2. Dermatitis localizada en glúteos, muslos y piernas (cara posterior)



Fig. 3. Dermatitis localizada en glúteos.



Fig. 4. Tomografía abdominal: Se observa masa tumoral en cuerpo y cola de páncreas (7.8 X 4.7 cm), heterogénea, esplenomegalia.

cosilada 7%, proteínas totales de 5.89 g/dl, albúmina 2.63 g/dl, TGP 179 U/l, TGO 96 U/l, GGT 48 U/l, fosfatasa alcalina 101 U/l, triglicéridos 172.9 mg/dl, colesterol total 148 mg/dl, nivel sérico de glucagón 228 pg/ml, insulina 18.24 μ U/ml, Zn 49.1 mg/dl, TSH 1.57 μ U/ml, T4L 1.09 ng/dl, prolactina basal 25.29 ng/dl, depuración de Cr 14.9 ml/min, CA 19-9 5.1 U/ml ng/ml, ACE 0.43 ng/ml, AFP 7.45 ng/ml, enzima mieloperoxidasa 63% (testigo 72%). El resultado inmunohistoquímico resultó positivo para glucagonoma.

En tratamiento preoperatorio incluyó nutrición parenteral total (NPT) y octreotide, con lo cual remitieron las lesiones dérmicas en más de un 80%. El paciente fue intervenido quirúrgicamente con el diagnóstico de tumor de células de los islotes del páncreas, probable glucagonoma. Se identificó una neoplasia en páncreas de aproximadamente 7 x 5 x 3 cm que involucraba cuerpo y

cola, de consistencia ahulada y superficie de aspecto nodular, sin afectación ganglionar ni metástasis a distancia, con trombosis de la vena esplénica y esplenomegalia, se realizó pancreatomectomía distal y esplenectomía (Figura 5).

En el estudio anatomopatológico, con respecto a páncreas, macroscópicamente se observó una superficie congestiva con adherencias de tejido adiposo y al corte el parénquima pancreático era amarillento, de superficie trabecular característica, la cual existe solamente en un 20% del mismo, ya que el 80% estaba ocupada por un tumor de 7 x 5 x 3 cm en parte del cuerpo y cola del páncreas, de coloración café grisácea (Figura 6). Microscópicamente se estableció el diagnóstico anatomopatológico de: "glucagonoma, carcinoma neuroendocrino de cuerpo y cola de páncreas, pseudoencapsulado, con invasión a la cápsula, resto de límites quirúrgicos libres de lesión".

En el postoperatorio presentó datos de trombosis venosa profunda que se trató médicamente, con buena respuesta, fue egresado en buenas condiciones, asintomático y sin lesiones dérmicas.



Fig. 5. Pieza quirúrgica: páncreas (cuerpo y cola) y bazo.



Fig. 6. Se muestra tumor pancreático, superficie congestiva.

Discusión

Los glucagonomas constituyen una variedad poco frecuente de tumores endocrinos (aproximadamente 200 casos han sido publicados) producen altos niveles de glucagón y llevan a una presentación clínica llamada síndrome glucagonoma.³ Cuando se estima la relativa frecuencia de tumores endocrinos, sólo aquellos acompañados por este síndrome clínico son usualmente considerados.

El primer paciente con síndrome de glucagonoma fue descrito por Becker en 1942.³ Se desarrolló en una paciente de 45 años de edad, americana, de descendencia polaca, dedicada al hogar, la cual presentó erupción vesicular eritematosa, glositis y carcinoma pancreático, histológicamente sugestivo del tipo de células de los islotes, que infiltraba el cuerpo y la cola del páncreas, con metástasis a ganglios linfáticos adyacentes y glándulas suprarrenales. En 1966, McGavran describió un paciente con "dermatitis eczematoide y buloso de las manos, pies y piernas", diabetes mellitus leve, anemia y tumor de páncreas, de células alfa, secretante de glucagón.⁴ En 1973, Wilkinson nombró la erupción descrita como *eritema migratorio necrolítico*.⁵

El glucagonoma es un tumor poco frecuente, con una incidencia de 1 en 20 millones.² El tumor es más común en las mujeres que en los hombres, con una relación 2:1 a 3:1.⁶ Usualmente se localizan en el páncreas, aunque unos pocos casos se han encontrado en duodeno proximal,⁷ pulmones⁸ y riñones.⁹ Son frecuentemente detectados en el cuerpo y cola del páncreas, con una relación cercana con la distribución de las células alfa en el páncreas normal. Cuando se diagnostican, por lo general, son de gran tamaño (más de 5 cm de diámetro) y no hay correlación entre la severidad del síndrome, niveles séricos de glucagón y tamaño de la tumoración.¹⁰

Entre el 50 y 80% de los glucagonomas son malignos.⁶ El carácter maligno de un glucagonoma no se basa en su criterio morfológico como lo son el grado de atipia, invasión a vasos o infiltración perineural, pero sí en la infiltración a órganos adyacentes y su capacidad de dar metástasis.¹¹ Las metástasis son comunes, se presentan en el 70% de los pacientes al tiempo del diagnóstico. Lesiones metastásicas se encuentran en tejidos peripancreáticos como: bazo, ganglios linfáticos, glándulas suprarrenales y vértebras, pero la mayoría de las metástasis son detectadas en hígado.¹² El grado de invasión local de los glucagonomas (sin metástasis distante) varía entre 14 y 30%.¹³⁻¹⁵

Los efectos catabólicos del glucagón causan numerosas manifestaciones clínicas del glucagonoma como lo es el síndrome del glucagonoma caracterizado por un eritema migratorio necrolítico, diabetes mellitus, anemia y pérdida de peso. El aspecto clínico más notable son las lesiones cutáneas, una dermatitis necrolítica migratoria que está presente en las dos terceras partes de los pacientes. Las lesiones comienzan como parches eritematosos en áreas intertriginosas y en áreas alrededor de la boca, la vagina o el ano. Éstas se diseminan con un patrón anular y serpiginoso hasta confluir e involucrar el tronco, las extremidades y la cara. Se desarrollan ampollas (bullas) centralmente que luego se despren-

den y dejan áreas necróticas con costras. Hay cierta tendencia a la curación central a medida que las lesiones continúan diseminándose rápidamente.⁶

Otra manifestación de los glucagonomas consiste en pérdida de peso. Algunas revisiones informan una pérdida de peso en 56 a 91% de los pacientes que presentan síndrome del glucagonoma.^{2,16} La pérdida de peso puede ser debida a un incremento en el gasto calórico de la estimulación de la ureagénesis, glucogénesis. En algunos pacientes hay anorexia, también dolor abdominal que pudiera contribuir al diagnóstico de tumor de células de los islotes antes de la presentación del síndrome del glucagonoma. También hay diarrea (15-20%).¹

Otros síntomas son: debilidad, náuseas, estomatitis o glositis, vulvovaginitis, trombosis venosa, insomnio, constipación y manifestaciones neuropsiquiátricas. El tromboembolismo ocurre hasta en 30% de estos pacientes, siendo manifiesto más comúnmente como una trombosis venosa profunda y embolia pulmonar. Síntomas neurológicos como demencia, ataxia, atrofia óptica y debilidad de músculos proximales han sido también asociados con este síndrome. Las manifestaciones neurológicas parecen mejorar en tanto los niveles de glucagón descienden, en varias modalidades de tratamiento.^{16,17}

Algunas anomalías que se presentan en las pruebas de laboratorio son: hiperglucagonemia, anemia normocrómica, normocítica además de panhipoaminoacidemia ya que la extracción hepática de aminoácidos se presenta con el incremento de la oxidación de éstos y gluconeogénesis. Por lo que este incremento de extracción de aminoácidos hepáticos, en combinación con un decremento en la síntesis de proteínas, conlleva a hipoaminoacidemia.¹⁸

El ultrasonido y la tomografía computarizada del abdomen pueden localizar un glucagonoma primario y revelar metástasis hepáticas. La colangiografía retrógrada endoscópica, serie gastrointestinal con bario, la angiografía selectiva y la centellografía, también han sido utilizadas para localizar posibles tumores pancreáticos.² Una técnica nueva para identificar glucagonomas metastásicos y primarios es el uso de octreotide, análogo de la somatostatina, marcado con Indio.¹⁹ En la minoría de los casos donde no hay metástasis hepáticas, o donde la escisión del tumor y trasplante hepático se planean, una búsqueda de la localización tumoral con angiografía visceral puede ser de gran ayuda antes de intentar una cura quirúrgica. La mayoría de los glucagonomas tienden a ser pequeños y no producen el síndrome del glucagonoma. Cuando este síndrome se produce, el tumor tiende a ser grande, algunas veces lo bastante como para ser palpable. Los estudios contrastados con bario del intestino delgado pueden demostrar pliegues mucosos engrosados con asas dilatadas y un tránsito intestinal muy disminuido (el bario dura 14 hrs para llegar al colon).²⁰ La ultrasonografía, la tomografía computarizada y la arteriografía axial celiaca selectiva usualmente son precisos para localizar el tumor, aunque en una minoría resulten negativos²¹ o equivocados y sólo los estudios con bario sean anormales.²⁰ Sin embargo, la tomografía computarizada o el ultrasonido son los métodos de elección.²² La tomografía computarizada ha

mejorado la resolución espacial y el tiempo de escaneo, haciéndolo mejor para la resolución alta del páncreas.²³ Puesto que los glucagonomas tienden a ser hipervasculares, la arteriografía de la arteria mesentérica superior y celiaca selectiva son excelentes métodos para la detección del tumor.²⁴ La angiografía super selectiva de las arterias pancreáticas puede detectar glucagonomas pequeños y la cateterización de las venas pancreáticas con un ensayo de glucagón puede ser más sensitivo.^{2,25} La exploración quirúrgica puede establecer el diagnóstico.^{24,19} Con inmunohistoquímica se confirma el diagnóstico funcional.²⁴

Debe instituirse tratamiento médico antes de la operación para estabilizar al paciente. La hiperalimentación puede ayudar a revertir el estado catabólico. Las inyecciones subcutáneas de octreotide (dosis inicial, 50 a 100 mg tres veces por día) pueden reducir de forma significativa los niveles de glucagón circulante y pueden mejorar la nutrición. La dosis debe ajustarse de acuerdo con el grado de alivio sintomático, y dosis de hasta 1000 mg han sido bien tolerados en el ser humano, excepto por el dolor de la inyección. El octreotide puede ser paliativo en los pacientes con una enfermedad incurable. Se aconseja la administración de heparina subcutánea perioperatoria para prevenir las complicaciones tromboembólicas.⁶

El tratamiento de elección es la escisión quirúrgica. La mayoría de los glucagonomas son grandes y malignos y dado que por lo común se localizan en el cuerpo o la cola del páncreas, requieren una pancreatometomía distal. No se aconseja la enucleación debido al potencial maligno de estos tumores. Se aconseja la resección incluso en el caso de tumores de gran tamaño o metastásicos, porque los tumores tienden a crecer en una forma lenta y la resección puede proporcionar una paliación prolongada.⁶

La curación quirúrgica con la erradicación completa de la anemia, hiperglucemia, hiperglucagonemia, pérdida de peso, estomatitis y lesiones cutáneas pueden desaparecer si el glucagonoma es resecado tempranamente, antes de que éste metastatize. Aproximadamente 60-80% de los glucagonomas que producen el síndrome del glucagonoma son malignos y grandes cuando el diagnóstico se hace, usualmente con metástasis hepáticas, por ello se hacen necesarios los regímenes de quimioterapia tempranos con: decarbacina, estreptozotocina o 5-fluorouracilo.²⁶⁻²⁸

El tratamiento de las erupciones cutáneas puede ser desafiante. Los esteroides sistémicos y tópicos, antibióticos, radiación, terapia con luz ultravioleta, diiodohidroxi-quinoleína, vitaminas como la nicotinamida, metotrexate, dapsona, y otros medicamentos, han sido empleados solos o en combinación con poco éxito.¹⁰ La infusión intravenosa de múltiples aminoácidos o somatostatina puede ser más efectiva.²⁹⁻³¹ El octreotide, un análogo de la somatostatina de acción prolongada, parece funcionar en algunos pero no en todos los pacientes, aliviando las erupciones cutáneas por medio de la reducción de la formación de glucagón.^{29,32-36}

El tratamiento con zinc oral puede ser benéfico,³⁷ también lo puede ser una combinación de sulfato de zinc

oral y ácidos grasos esenciales.^{22,38} La embolización de la arteria hepática puede curar la erupción cutánea por medio de la reducción de los niveles de glucagón en plasma.

Conclusión

El glucagonoma es una patología poco frecuente, con un tumor de crecimiento lento, con pocas manifestaciones al inicio de la enfermedad por lo que el diagnóstico generalmente se hace en forma tardía y en la mayoría de las ocasiones se sospecha a partir de lesiones dérmicas, en este caso a pesar de ser un tumor de grandes dimensiones no se detectaron metástasis.

Nuestro paciente continúa en control y 24 meses después de la cirugía se encuentra en buenas condiciones generales, asintomático, sin evidencia de dermatosis, ni datos de actividad tumoral local o a distancia.

Referencias

1. Wermers RA, Fatourehchi V, Wynne AG, Kvols LK, Lloyd RV. The glucagonoma syndrome. Clinical and pathologic features in 21 patients. *Medicine (Baltimore)* 1996; 75: 53-63.
2. Boden G. Glucagonomas and insulinomas. *Gastroenterol Clin North Am* 1989; 18: 831-45.
3. Becker SW, Kahn D, Rothman S. Cutaneous manifestations of internal malignant tumors. *Arch Dermatol Syphilol* 1942; 45: 1069-80.
4. McGavran MH, Unger RH, Recant L, Polk HC, Kilo C, Levin ME. A glucagons-secreting alpha-cell carcinoma of the pancreas. *N Engl J Med* 1966; 274: 408-13.
5. Wilkinson DS. Necrolytic migratory erythema with carcinoma of the pancreas. *Trans St Johns Hosp Dermatol Soc* 1973; 59: 244-50.
6. Zinner MJ. Endocrine tumors of pancreas. In: Beauchamp RD, Thompson JC. *Maingot's Abdominal Operations*. 10th Edition. Appleton and Lange. A Simon and Schuster Company, Stamford, Connecticut. 1997, 1849-50.
7. Roggli VL, Judge DM, McGavran MH. Duodenal glucagonoma: a case report. *Hum Pathol* 1979; 10: 350-3.
8. Edney JA, Hofmann S, Thompson JS, Kessinger A. Glucagonoma syndrome is an underdiagnosed clinical entity. *Am J Surg* 1990; 160: 625-8; discussion 628-9.
9. Gleeson MH, Bloom SR, Polak JM, Henry K, Dowling RH. Endocrine tumour in kidney affecting small bowel structure, motility, and absorptive function. *Gut* 1971; 12: 773-82.
10. Staccopole PW. The glucagonoma syndrome. Clinical features, diagnosis and treatment. *Endocrinol Rev* 1981; 2: 347-61.
11. Haga Y, Yanagi H, Urata J, Inada M, Shimada S, Nitahata N, et al. Early detection of pancreatic glucagonoma. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 2216-23.
12. Jaffe BM. Surgery for gut hormone-producing tumors. *Am J Med* 1987; 82(5B): 68-76.
13. Leichter SB. Clinical and metabolic aspects of glucagonoma. *Medicine (Baltimore)* 1980; 59: 100-13.
14. Higgins GA, Recant L, Fischman AB. The glucagonoma syndrome: surgically curable diabetes. *Am J Surg* 1979; 137: 142-8.
15. Lokich J, Anderson N, Rossini A, Hadley W, Federman M, Legg M. Pancreatic alpha cell tumors: case report and review of the literature. *Cancer* 1980; 45: 2675-83.
16. Kaplan EL, Michelassi F. Endocrine tumors of the pancreas and their clinical syndromes. *Surg Annu* 1986; 18: 181-223.

17. Holmes A, Kilpatrick C, Proietto J, Green MD. Reversal of a neurologic paraneoplastic syndrome with octreotide (Sandostatin) in a patient with glucagonoma. *Am J Med* 1991; 91: 434-6.
18. Klein S, Jahoor F, Baba H, Townsend CM Jr, Shepherd M, Wolfe RR. *In vivo* assessment of the metabolic alterations in glucagonoma syndrome. *Metabolism* 1992; 41: 1171-5.
19. Wynick D, Hammond PJ, Bloom SR. The glucagonoma syndrome. *Clin Dermatol* 1993; 11: 93-7.
20. Lax E, Leibovici V, Fields SI, Gordon RL. Neglected radiologic signs of the glucagonoma syndrome. *Diagn Imaging Clin Med* 1986; 55: 321-6.
21. Montenegro-Rodas F, Samaan NA. Glucagonoma tumors and syndrome. *Curr Probl Cancer* 1981; 6: 1-54.
22. van Hecke E, Geerts ML, Kint A, Debersaques J, Naeyaert JM. Glucagonoma syndrome. *Curr Probl Dermatol* 1991; 20: 24-33.
23. Stark DD, Moss AA, Goldberg HI, Deveney CW. CT of pancreatic islet cell tumors. *Radiology* 1984; 150: 491-4.
24. Vandersteen PR, Scheithauer BW. Glucagonoma syndrome. A clinicopathologic, immunocytochemical, and ultra-structural study. *J Am Acad Dermatol* 1985; 12: 1032-9.
25. Leibovici V, Granot E, Eid A, Goldin E, Okon E. The glucagonoma syndrome-report of a case without overt diabetes. *J Dermatol* 1987; 14: 491-6.
26. van der Loos TJ, Lambrecht ER, Lambers JC. Successful treatment of glucagonoma-related necrolytic migratory erythema with decarbazine. *J Am Acad Dermatol* 1987; 16(2 Pt2): 468-72.
27. Moertel CG, Lefkopoulo M, Lipsitz S, Hahn RG, Klaassen D. Streptozocin-doxorubicin, streptozocin-fluorouracil, or chlorozotocin in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N Engl J Med* 1992; 326: 519-23.
28. Modlin IM, Lewis JJ, Ahlman H, Bilchik JA, Kumar RR. Management of unresectable malignant endocrine tumors of the pancreas. *Surg Gynecol Obstet* 1993; 176: 507-18.
29. Shepherd ME, Raimer SS, Tying SK, Smith EB. Treatment of necrolytic migratory erythema in glucagonoma syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25(5 Pt2): 925-8.
30. Sohier J, Jeanmougin M, Lombraill P, Passa P. Rapid improvement of skin lesions in glucagonomas with intravenous somatostatin infusion. *Lancet* 1980; 1: 40.
31. Schmid R, Allescher HD, Schepp W, Holscher A, Siewert R, Sehusdziarra V, et al. Effect of somatostatin on skin lesions and concentrations of plasma amino acids in a patient with gl-Z.
32. Siller GM, Strutton GM, Moore GA, Kanowski DM, Nedwich JA. Glucagonoma syndrome with increased lactate dehydrogenase isoenzymes: octreotide treatment. *Australas J Dermatol* 1994; 35: 11-4.
33. Boden G, Ryan IG, Eisenschmid BL, Shelmett JJ, Owen OE. Treatment of inoperable glucagonoma with the long-acting somatostatin analogue SMS 201-995. *N Engl J Med* 1986; 314: 1686-9.
34. Kvols LK, Buck M, Moertel CG, Schutt AJ, Rubin J, O'Connell MJ, et al. Treatment of metastatic islet cell carcinoma with a somatostatin analogue (SMS 201-995). *Ann Intern Med* 1987; 107: 162-8.
35. Arnold R, Frank M, Kajdan U. Management of gastroenteropancreatic endocrine tumors: the place of somatostatin analogues. *Digestion* 1994; 55 Suppl 3: 107-13.
36. Wynick D, Anderson JV, Williams SJ, Bloom SR. Resistance of metastatic pancreatic endocrine tumours after long-term treatment with the somatostatin analogue octreotide (SMS 2001-995). *Clin Endocrinol (Oxf)* 1989; 30: 385-8.
37. Burton JL. Zinc and essential fatty acid therapy for necrolytic migratory erythema. *Arch Dermatol* 1993; 129: 246.
38. Blackford S, Wright S, Roberts DL. Necrolytic migratory erythema without glucagonoma: the role of dietary essential fatty acids. *Br J Dermatol* 1991; 125: 460-2.