

Síndrome del glucagonoma y seudoglucagonoma

Miguel Echenique-Elizondo^a, Ana Tuneu^b, José Luis Elorza^b, Ignacio Martínez de Lizarduy^c y Javier Ibáñez^d

^aDepartamento de Cirugía. Universidad del País Vasco. San Sebastián. Guipúzcoa. ^bServicio de Dermatología. Hospital Donostia. San Sebastián. Guipúzcoa. España. ^cServicio de Dermatología. Hospital de Basurto. Bilbao. Vizcaya. España.

^dServicio de Cirugía. Hospital de Zumárraga. Zumárraga. Guipúzcoa. España.

Resumen

Introducción. El síndrome del glucagonoma puede ser verdadero –asociado a un tumor pancreático secretor de glucagón– o un seudoglucagonoma, asociado a otro tipo de enfermedad. Es una enfermedad extremadamente infrecuente con una prevalencia actual estimada de 1/20.000.000.

Material y métodos. Se ha realizado una revisión retrospectiva de casos de glucagonoma y seudoglucagonoma entre enero de 1998 y diciembre de 2003 en 3 hospitales. Se han tratado 5 casos: 3 con tumoralación pancreática demostrable y 2 sin neoplasia asociada. Se han analizado la edad, el sexo, el diagnóstico inicial, los síntomas asociados, las enfermedades concomitantes, los procedimientos diagnósticos de imagen empleados, los datos analíticos existentes, los procedimientos terapéuticos empleados, la cirugía y el seguimiento.

Resultados. Se encontró hiperglucemia en todos los casos y elevación de valores de glucagón plasmático. En 3 casos había hipoaminoacidemia y descenso de ácidos grasos totales. No se observaron alteraciones de los valores de zinc. La ultrasonografía abdominal no ofreció resultados concluyentes. La tomografía axial computarizada demostró tumoralación pancreática en 3 pacientes que fueron intervenidos, por lo que fue posible la resección curativa. El eritema necrolítico migratorio ha sido la clave diagnóstica en todos los casos. La hiperglucagonemia estaba presente en todos ellos. El tratamiento quirúrgico ha sido curativo con seguimientos de 7, 36 y 56 meses en los casos de glucagonoma verdadero.

Conclusiones. La prevalencia real del síndrome del glucagonoma puede ser mayor que la estimada

actualmente. En nuestra serie ha sido de 13,5/20.000.000 habitantes/año.

Palabras clave: *Migratorio. Necrolítico. Eritema. Glucagonoma. Páncreas. Endocrino. Neoplasia.*

GLUCAGONOMA AND PSEUDOGLUCAGONOMA SYNDROME

Introduction. Glucagonoma syndrome may present either associated with a glucagon-secreting pancreatic neoplasm or as a pseudoglucagonoma associated with other diseases. It is extremely infrequent with a current prevalence estimated at 1/20,000,000.

Material and methods. We performed a retrospective review of cases of glucagonoma and pseudoglucagonoma between January 1998 and December 2003 in 3 hospitals. Five patients were treated: 3 patients with demonstrable pancreatic tumors and 2 patients without associated neoplasm. Age, sex, initial diagnosis, associated symptoms, concomitant disease, imaging studies, laboratory data, therapeutic procedures, surgery and follow-up were analyzed.

Results. Hyperglycemia and elevated plasma glucagon levels were found in all patients. Hypoaminoacidemia and a decrease in fatty acids were found in three patients. No changes in zinc levels were found. The results of abdominal ultrasonography were not conclusive. Computerized axial tomography was conclusive for pancreatic tumor in 3 patients who underwent curative surgery. In all patients, the key to diagnosis was necrolytic migratory erythema. All patients had hyperglucagonemia. In patients with true glucagonoma syndrome, surgery has been curative with a follow-up of 7, 36 and 56 months.

Conclusions. The real prevalence of glucagonoma syndrome may be greater than current estimates. In our series, it was 13.5/20,000,000 in habitants/year.

Key words: *Migratory. Necrolytic. Erythema. Glucagonoma. Pancreas. Endocrine. Neoplasm.*

Correspondencia: M. Echenique-Elizondo.

Catedrático de Cirugía. Unidad Docente de Medicina de San Sebastián. Facultad de Medicina. Universidad del País Vasco. P.º Dr. Beguiristain, 105. 20014 San Sebastián. Guipúzcoa. España. Correo electrónico: gepecelm@sc.ehu.es

Manuscrito recibido el 3-2-2004 y aceptado el 19-5-2004.

Introducción

Descrito por Becker, Kahn y Rothman, en 1942, el síndrome del glucagonoma es una entidad clinicopatológica infrecuente, caracterizada por la existencia de un tumor secretor de glucagón asociado a hiperglucagonomia, eritema necrolítico migratorio (ENM), diabète mellitus, hipoaminoacidemia, queilitis, anemia normocrómica normocítica, trombosis venosa, pérdida de peso y alteraciones neuropsiquiátricas¹. La existencia de ENM solía considerarse patognomónica del síndrome del glucagonoma. Sin embargo, las publicaciones recientes han demostrado que ni el glucagonoma ni la hiperglucagonomia son los únicos responsables del ENM. El síndrome del seudoglucagonoma se refiere a la existencia de ENM en ausencia de un tumor secretor de glucagón.

Se han publicado algo más de 300 casos de glucagonoma. Su incidencia anual se ha estimado en 1/20.000.000, si bien su cada vez más frecuente descripción hace suponer que su prevalencia va en aumento y es realmente mayor que la descrita². Un 50% de estos tumores son metastásicos en el momento del diagnóstico y, por tanto, tienen un mal pronóstico, aunque los casos publicados recientemente lo son de forma más temprana, tal vez basados en un mejor conocimiento del problema. El síndrome del seudoglucagonoma se ha descrito en un grupo incluso más pequeño de pacientes; no obstante, los datos sobre su incidencia real no son concluyentes.

Material y métodos

Hemos realizado una revisión de los casos de glucagonoma y seudoglucagonoma registrados en un área sanitaria, que cubre una población de 950.000 personas. Entre enero de 1998 y diciembre de 2003 se han tratado 5 casos de pacientes con síndrome del glucagonoma: 3 con tumoración pancreática demostrable (síndrome del glucagonoma verdadero) y 2 sin neoplasia pancreática demostrable (síndrome del seudoglucagonoma).

Al ser un tipo de afección extremadamente infrecuente, se ha procedido a recoger datos disponibles de forma retrospectiva de cada caso,

incluyendo la edad, el sexo, el diagnóstico inicial, los síntomas asociados, las enfermedades concomitantes, los procedimientos diagnósticos de imagen empleados, los datos analíticos existentes, los procedimientos terapéuticos empleados, la cirugía y el seguimiento, y el control existente hasta el momento actual (tabla 1).

Resultados

La incidencia actual estimada de glucagonoma es de 1/20.000.000 habitantes/año. En nuestro estudio sobre una población base de 950.000 habitantes, atendidos por los hospitales citados y durante un período de 6 años, nos ofrece un resultado de 13,5/20.000.000 habitantes/año.

De los casos estudiados, 3 eran varones (60%) y 2, mujeres (40%). La manifestación clínica principal determinante del diagnóstico fue la existencia de un eritema necrolítico migratorio en todos ellos (figs. 1-3). La glositis y queilitis se observaron en 3 casos (fig. 4). En 2 casos el ENM se confirmó histológicamente mediante biopsia cutánea.

Las determinaciones analíticas demostraron una elevación de la glucemia en todos los casos, tanto de glucagonoma verdadero como de seudoglucagonoma, y elevación de los valores de glucagón plasmático. En 3 casos se determinó y se pudo demostrar la existencia de hipoaminoacidemia y descenso de los valores séricos de ácidos grasos totales. No se observaron alteraciones de los valores de cinc.

La ultrasonografía abdominal no ofreció resultados concluyentes salvo en los 2 casos de pancreatitis, y la tomografía axial computarizada realizada en todos ellos demostró la existencia de una tumoración pancreática en 3 casos, situados, respectivamente, en el cuerpo, la cola (figs. 5 y 6) y el cuerpo-cola (fig. 7).

Se intervino a los 3 pacientes con tumoración pancreática, y en todos ellos la lesión fue resecable (fig. 8) (pancreatectomía distal y esplenectomía); no se comprobó la existencia de enfermedad regional. Las lesiones cutáneas

TABLA 1. Casos registrados

	Sexo	Edad	Manifestaciones clínicas	Enfermedad asociada	Tumoración pancreática	Seguimiento (meses)
Caso 1	V	54	ENM. Queilitis. Hiperglucemia		Sí*	7
Caso 2	M	67	ENM. Hiperglucemia		Sí*	36
Caso 3	V	73	ENM		Sí*	59
Caso 4	M	78	ENM	Pancreatitis aguda		+ (2 semanas)
Caso 5	V	67	ENM	Pancreatitis aguda		48

V: varones; M: mujeres; ENM: eritema necrolítico migratorio. *Véanse figuras.

TABLA 2. Datos analíticos

	Glucagón	Insulina	Somatostatina	Gastrina	Cinc	Glucemia	Ácidos grasos totales	Aminoácidos totales
Caso 1	387 pg/ml	0,4 ng/ml	3,4 ng/ml	56 pg/ml	71 g/dl	165 mg/dl	215 mg/dl	2,9 mg/l
Caso 2	1.611 pg/ml				97 g/dl	145 mg/dl		
Caso 3	484 pg/ml	0,8 ng/ml	2,7 ng/ml	78 pg/ml	68 g/dl	153 mg/dl	187 mg/dl	2,1 mg/l
Caso 4	340 pg/ml				68 g/dl	205 mg/dl		
Caso 5	512 pg/ml	1,4 ng/ml	3,1 ng/ml	93 pg/ml	68 g/dl	167 mg/dl	165 mg/dl	1,9 mg/l



Fig. 1. Eritema necrolítico migratorio. Caso 1.



Fig. 2. Eritema necrolítico migratorio. Caso 2.

neas se normalizaron entre 7 y 15 días tras la intervención. El seguimiento de estos casos ha sido de 7, 36 y 56 meses; pasado ese tiempo están libres de enfermedad.

En los 2 casos de seudoglucagonoma, uno de ellos falleció como consecuencia de un síndrome de fracaso multiorgánico, a los 15 días, y el otro se encuentra asintomático pasados 48 meses. En el siguiente paciente, las lesiones cutáneas desaparecieron a las 3 semanas y no ha vuelto a sufrir episodios de pancreatitis y no se ha podido demostrar lesión tumoral en controles sucesivos (tabla 2).

Discusión

El síndrome del glucagonoma es un fenómeno paraneoplásico caracterizado por tumor pancreático insular de células alfa, eritema necrolítico migratorio, diabetes, pérdida de peso, anemia, estomatitis, fenómenos de tromboembolia, así como alteraciones digestivas y neuropsiquiátricas. La existencia de estos síntomas, hiperglucemia y tumor pancreático demostrable sirven para establecer el diagnóstico³. El glucagón es responsable del cuadro clínico, y la existencia de hipoaminoacidemia,

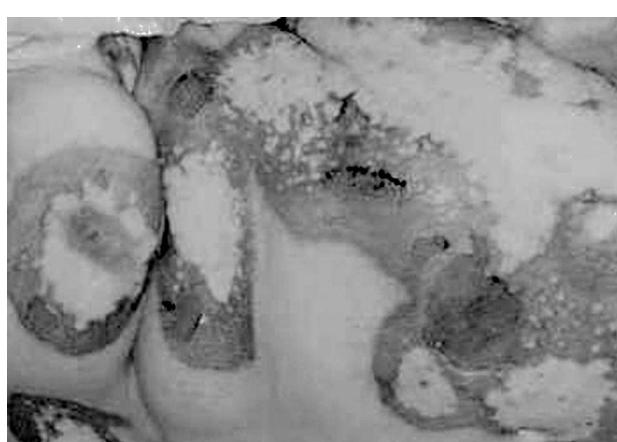


Fig. 3. Eritema necrolítico migratorio. Caso 5.

hiperglucemia y lipólisis parece ser la responsable del cuadro dermatológico, generalmente asociado a un déficit de cinc, favorecido por la existencia de alteración de la función hepática. Los pacientes se presentan generalmente con manifestaciones no específicas, como pérdida

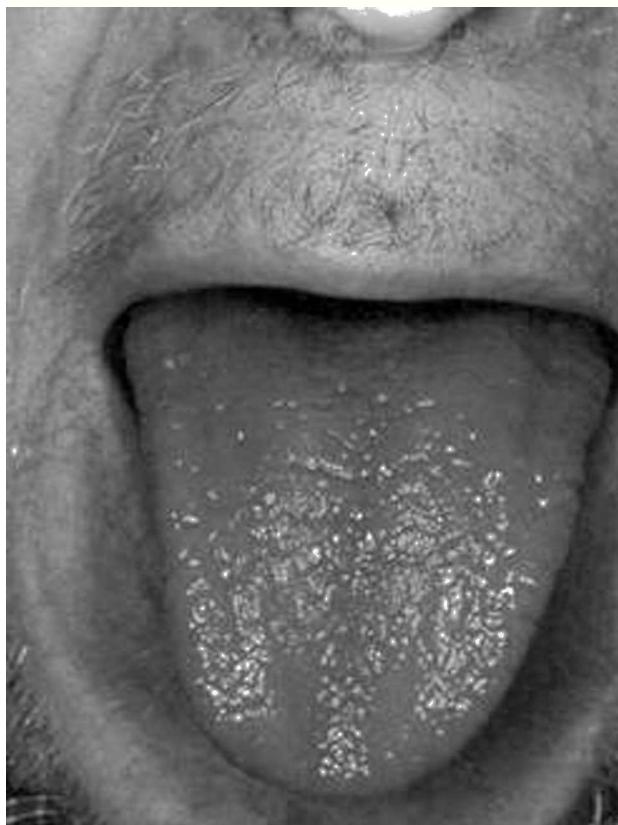


Fig. 4. Glositis. Caso 1.



Fig. 6. Tomografía axial computarizada. Glucagonoma de cuerpo de páncreas. Caso 1.



Fig. 7. Tomografía axial computarizada. Glucagonoma de cuerpo de páncreas. Caso 2.



Fig. 5. Tomografía axial computarizada. Glucagonoma de cola de páncreas. Caso 3.

del peso, diabetes, diarrea y estomatitis⁴. La pérdida inexplicada de peso y el inicio de ENM, especialmente con diabetes mellitus de comienzo reciente, producen a menudo el diagnóstico correcto. Por otro lado, las lesiones iniciales pueden mostrar solamente cambios sutiles en la histología, y además una muestra inadecuada puede ocasionar errores diagnósticos. La erupción cutánea

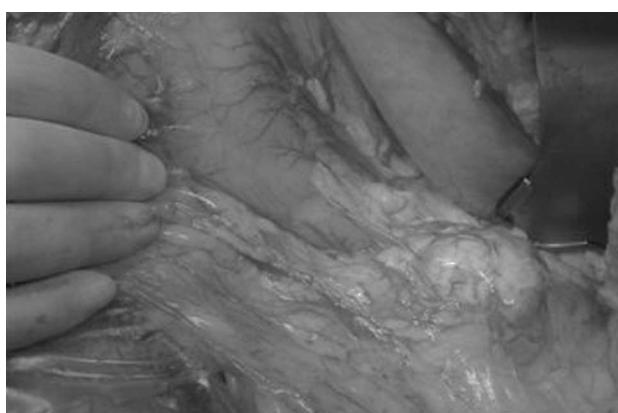


Fig. 8. Campo operatorio. Glucagonoma de cuerpo pancreático. Caso 2.

se interpreta a menudo como dermatitis no específica, y no es infrecuente que transcurran varios años antes de establecer el diagnóstico correcto. El ENM se puede en-

contrar en cualquier parte del cuerpo, aunque tiene predilección por el periné, las nalgas, la ingle, el bajo abdomen y las partes acras de las extremidades, generalmente las áreas sujetas a mayor presión y fricción. Las lesiones aparecen y disminuyen en un ciclo de cerca de 10 días y curan con hiperpigmentación residual. Son típicamente anulares y pueden demostrar confluencia en áreas seriamente afectadas. Los pacientes se quejan de malestar intenso, ya que estas lesiones son pruriginosas y dolorosas. Otras lesiones mucocutáneas asociadas incluyen glositis atrófica, queilitis e inflamación de la mucosa bucal⁵.

Los varones y las mujeres se afectan de forma similar, y la sexta y la séptima décadas de la vida son las de mayor frecuencia de presentación.

La hiperglucagonemia se puede encontrar como parte de un tumor endocrino polifuncional o de un tumor productor exclusivamente de glucagón. El tumor puede ser parte de un síndrome clínico (p. ej., síndrome de Zollinger-Ellison) o puede ser asintomático. Aunque la mayoría de los glucagonomas parecen ser esporádicos, pueden ocurrir en el curso de neoplasia múltiple endocrina. El síndrome del glucagonoma se manifiesta típicamente con valores muy altos de glucagón sérico (hasta 1.000 veces las concentraciones normales). Sin embargo, los valores elevados del glucagón no producen necesariamente diabetes mellitus, ENM⁶ o hipoaminoacidemia, que son los criterios que definen este síndrome. Por otra parte, la producción no neoplásica puede elevar los valores del glucagón lo suficiente como para producir manifestaciones cutáneas⁷. La cirrosis hepática es un ejemplo de ello y, puesto que el hígado es responsable de la metabolización del glucagón, esta enfermedad puede prolongar el período activo del plasma del glucagón y contribuir a que los valores sean anormalmente altos en el suero. El ENM con los valores normales del glucagón se ha descrito en la esprue y la pancreatitis, del mismo modo en que alteraciones similares de la piel se pueden presentar en la fibrosis quística. Esto puede ser mediado por el enteroglucagón producido por las células neuroendocrinas intestinales en estados malabsortivos⁸. Los alimentos no absorbidos en el lumen intestinal son un estimulador potente del enteroglucagón, que puede causar ENM por un mecanismo indeterminado.

El ENM presenta inicialmente una infiltración linfocitaria cutánea perivascular. La epidermis demuestra exocitosis focal de linfocitos, espongiosis leve y de queratinocitos disqueratósicos ocasionales. Más adelante, los cambios incluyen una infiltración linfohistiocitaria con algunos neutrófilos y eosinófilos. La epidermis demuestra acantosis moderada, espongiosis, parakeratosis y la pérdida de la capa granular. La disqueratosis y la necrosis en las capas superficiales dan lugar a una separación característica de la epidermis más profunda⁹.

Aunque la patogenia del NME no es bien conocida, los valores elevados en suero de glucagón se han implicado en la mayoría de los casos. Se han descrito resoluciones rápidas del ENM tras resección quirúrgica de un glucagonoma^{10,11} o con un inhibidor potente de la liberación del glucagón y de su acción periférica, tal como sucede con la somatostatina. Sin embargo, los valores anormales de glucagón en suero aislados no explican las manifestacio-

nes cutáneas, ya que típicamente estos valores no se correlacionan con el curso episódico de las manifestaciones cutáneas. Las varias anomalías metabólicas y las deficiencias alimentarias también se han implicado en la patogenia del ENM. Suplementos de cinc y ácidos grasos esenciales han demostrado ser capaces de conseguir la resolución del ENM en algunos pacientes con deficiencias demostrables de estos compuestos¹². El papel del cinc es controvertido, ya que la acrodermatitis enteropatítica y las lesiones producidas por la deficiencia del cinc son similares al ENM. Esta enfermedad también puede resolverse con una nutrición parenteral adecuada que corrija deficiencias de algunos aminoácidos. En una tentativa de unificar estos resultados, se ha propuesto un origen multifactorial para ENM. Una teoría afirma que la patogenia del ENM puede relacionarse con la hipoalbuminemia inducida por el glucagón, porque la albúmina funciona como transportador del cinc y de los ácidos grasos esenciales¹³. Otros, en cambio, sugieren que la desaturación cinc delta-6 dependiente del ácido linoleico o la insuficiencia hepática asociada pueden contribuir a una respuesta inflamatoria mediada por las prostaglandinas en la epidermis. Esta teoría puede ayudar a explicar la distribución de la erupción cutánea, que es más prominente en áreas de la fricción y de la presión aumentada. La diabetes mellitus se asocia al estado hiperglucagonémico del síndrome del glucagonoma, ya que el glucagón es glicogenolítico y gluconeogénico. El inicio de la diabetes ocurre cuando la producción de la insulina no puede correlacionarse con la producción de glucagón, lo que se puede observar cuando los valores de glucagón son muy elevados y la producción de insulina continúa normal, o su producción se deteriora. Los factores asociados, como la resistencia a la insulina, la carga pancreática del tumor y el entorno hormonal (junto con otros productos de actividad endocrina secretados por el tumor), también modulan tolerancia de la glucosa. Muy probablemente, los efectos catabólicos del glucagón en las proteínas y el metabolismo graso son los factores principales que causan la pérdida de peso¹⁴. El gasto calórico creciente también ocurre en la gluconeogenesis y de ureagénesis crecientes del catabolismo proteínico inducido por el glucagón. La acción tumoral y la caquexia asociada desempeñan, probablemente, un papel de menor importancia en la pérdida de peso. Los efectos catabólicos similares con respecto a metabolismo proteínico son responsables probablemente la anemia normocrómica y la hipoaminoacidemia que se aprecian a menudo en su presentación inicial¹⁵.

Los glucagonomas son tumores de crecimiento lento que se presentan inicialmente con síntomas no específicos. Por lo menos un 50% de estos tumores son metastásicos en el momento del diagnóstico y, por tanto, tienen un mal pronóstico. La tasa de supervivencia a 5 años es desconocida, debido a su baja incidencia, pero un estudio ha demostrado que la muerte relacionada con el tumor ocurrió en 9 de 21 pacientes en un promedio de 4,9 años tras el diagnóstico. Los 12 pacientes restantes estaban vivos después de un intervalo medio de seguimiento de 3,7 años, y la tasa de mortalidad asociada al síndrome del seudoglucagonoma es el de la enfermedad subyacente. Algunos casos secundarios a la esprue celíaca

son totalmente reversibles, por la modificación dietética. Otros, como los que se observan en la cirrosis hepática u otras neoplasias, tienen generalmente un mal pronóstico.

El diagnóstico diferencial debe establecerse fundamentalmente con el pénfigo y lesiones cutáneas penfigoides paraneoplásicas. Otros problemas que se debe considerar son la candidiasis mucocutánea, el eritema crónico familiar benigno, el kwashiorkor, la pelagra y la enfermedad de Hailey-Hailey.

Puesto que el glucagonoma puede presentarse en el contexto de un tumor endocrino polifuncional, se determinarán el glucagón, la insulina, la gastrina y los valores de péptido intestinal vasoactivo. Una prueba de la tolerancia a la glucosa puede ayudar en la delineación del grado del perfil alimentario en relación con la secreción de la insulina y del exceso funcional del glucagón. Se valorarán, asimismo, los aminoácidos, el cinc y los valores de ácidos graso esenciales, porque el ENM puede responder a una corrección de las alteraciones de éstos.

La localización del tumor primario pancreático y de la existencia o no de enfermedad metastásica se realiza fundamentalmente por tomografía axial computarizada (TAC), resonancia magnética nuclear (RMN) y ultrasonografía. La tomografía por emisión de positrones se ha empleado recientemente con los mismos fines y con resultados positivos¹⁶. La angiografía celíaca es adecuada para localizar el tumor primario, porque los glucagonomas tienden a ser hipervasculares. La determinación exacta del grado de extensión tumoral es muy importante, ya que las intervenciones terapéuticas cambian ante la existencia de una enfermedad metastásica. Los glucagonomas muestran receptores a la somatostatina en más del 80% de los casos; sin embargo, y dada su rareza, la sensibilidad y la especificidad de la imagen con análogos (indio-111, DTPA, N-terminal, D-fenilalanina, octeótida) no se ha podido establecer en grandes series, y solamente se dispone de publicaciones aisladas. Incluso se pueden emplear como complemento en formas malignas que captan el isótopo emisor de radiaciones beta como tratamiento complementario¹⁷.

Estos tumores tienden a presentarse en la cola del páncreas. Son generalmente sólidos, circunscritos y encapsulados. Demuestran estructuras organizadas con islas y trabéculas ocasionales¹⁸. Generalmente son hipervasculares, en contraposición a los adenocarcinomas pancreáticos. La inmunohistoquímica puede ser positiva para el glucagón, aunque la intensidad de la tinción puede no correlacionarse con sus valores en suero. Si este método no detecta la producción del glucagón, la hibridación *in situ* del ARNm del glucagón puede ser definitoria. La microscopía electrónica demuestra gránulos neurosecretorios y un retículo y un complejo endoplásmico bien desarrollados.

La mayoría de los quimioterápicos no son eficaces en el glucagonoma, probablemente porque el tumor es indolente por naturaleza¹⁹. No se ha registrado ninguna curación por medios médicos²⁰, pero algunos regímenes pueden inducir la regresión del tumor o la remisión sintomática del ENM. La estreptozocina, asociada o no al 5-fluorouracilo, ha ofrecido algunas respuestas aisladas. La dacarbazina ha producido la remisión del ENM y ha reducido los valores de glucagón. En algunos pacientes,

la octreótida, un análogo de larga duración de la somatostatina, ha producido un aclaramiento rápido del ENM, aunque ha demostrado ser ineficaz en el síndrome del seudoglucagonoma, en el que el tratamiento de la enfermedad subyacente resuelve a menudo el ENM²¹⁻²³.

La resección quirúrgica del glucagonoma es el único tratamiento potencialmente curativo²⁴ y es posible cuando el tumor todavía está localizado; incluso se han descrito resecciones mediante técnicas laparoscópicas²⁵. Debido a que el tumor es de crecimiento lento y tiende a ser encapsulado, la resección se puede realizar de forma completa en estadios iniciales²⁶. Como el ENM es la manifestación principal del síndrome del glucagonoma, las terapias paliativas se dirigen a la disminución de la erupción cutánea²⁷. La reducción de masa tumoral se ha demostrado eficaz para disminuir la intensidad de los síntomas cutáneos del síndrome del glucagonoma²⁸, del mismo modo que la embolización hepática de la arteria puede inducir la necrosis selectiva de metástasis. El trasplante del hígado con pancreatectomía puede considerarse en caso de afección hepática única.

Bibliografía

1. Buscombe JR, Caplin ME, Hilson AJ. Long-term efficacy of high-activity 111 in-pentetetotide therapy in patients with disseminated neuroendocrine tumors. *J Nucl Med* 2003;44:1-6.
2. Bonaventure C, Merle P, Grezard P, Ruiz JM, Chevallier M, Scoazec JY, Trepot C. Glucagonoma revealed by necrolytic migratory erythema. *Gastroenterol Clin Biol* 2003;27:230-2.
3. Koike N, Hatori T, Imaizumi T, Harada N, Fukuda A, Takasaki K, et al. Malignant glucagonoma of the pancreas diagnoses through anemia and diabetes mellitus. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2003; 10:101-15.
4. Echenique-Elizondo M, Elorza JL, De Delas JS. Migratory necrolytic erythema and glucagonoma. *Surgery* 2003;133:449-50.
5. El Rassi Z, Partensky C, Valette PJ, Berger F, Chayvaille JA. Necrolytic migratory erythema, first symptom of a malignant glucagonoma: treatment by long-acting somatostatin and surgical resection. Report of three cases. *Eur J Surg Oncol* 1998;24:562-7.
6. Davies JP, Billings PJ, Aubrey DA. A glucagonoma without necrolytic migratory erythema. *Pancreas* 1992;7:398-400.
7. Case CC, Vassilopoulou-Selvin R. Reproduction of features of the glucagonoma syndrome with continuous intravenous glucagon infusion as therapy for tumor-induced hypoglycemia. *Endocr Pract* 2003;9:22.
8. Bencini PL, Vigo GP, Caputo R. Necrolytic migratory erythema without glucagonoma in a heroin-dependent patient. *Dermatology* 1994;189:72-4.
9. Huang W, Williams CM, McNeely MC. A persistent periorificial eruption. Necrolytic migratory erythema (NME) (glucagonoma). *Arch Dermatol* 1997;133:909-12.
10. Smith AP, Doolas A, Staren ED. Rapid resolution of necrolytic migratory erythema after glucagonoma resection. *J Surg Oncol* 1996; 61:306-9.
11. Smith AP, Doolas A, Staren ED. Rapid resolution of necrolytic migratory erythema after glucagonoma resection. *J Surg Oncol* 1996; 61:306-9.
12. Alexander EK, Robinson M, Stanić M, Dluhy RG. Peripheral amino acid and fatty acid infusion for the treatment of necrolytic migratory erythema in the glucagonoma syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;57:827-31.
13. Sinclair SA, Reynolds NJ. Necrolytic migratory erythema and zinc deficiency. *Br J Dermatol* 1997;136:783-5.
14. Bernstein M, Jahoof F, Townsend CM Jr, Klein S. Amino acid, glucose, and lipid kinetics after palliative resection in a patient with glucagonoma syndrome. *Metabolism* 2001;50:720-2.
15. Chastain MA. The glucagonoma syndrome: a review of its features and discussion of new perspectives. *Am J Med Sci* 2001;321:306-20.
16. Fernández-Represa JA, Fernández Rodríguez D, Pérez Contin MJ, Pena ML, Martínez-Sarmiento J, Carreras JL, et al. Pancreatic glu-

- cagonoma: detection by positron emission tomography. *Eur J Surg* 2000;166:175-6.
- 17. Lipp RW, Schnedl WJ, Stauber R, Ranner G, Leb G, Krejs GJ. Scintigraphic long-term follow-up of a patient with metastatic glucagonoma. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1818-20.
 - 18. Johnson SM, Smoller BR, Lamps LW, Horn TD. Necrolytic migratory erythema as the only presenting sign of a glucagonoma. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:325-8.
 - 19. Chu Q, Al-Kasspooles M, Smith J, Nava H, Douglass H, Driscoll D, et al. Is glucagonoma of the pancreas a curable disease? *Int J Gastrointest Cancer* 2001;29:155-62.
 - 20. Fjällskog ML, Sundin A, Westlin JE, Oberg K, Janson ET, Eriksson B. Treatment of malignant endocrine pancreatic tumors with a combination of alpha-interferon and somatostatin analogs. *Med Oncol* 2002;19:35-42.
 - 21. Bouin M, Aoust LD. Clinical response of an atypical glucagonoma treated with a long-acting somatostatin analog. *Gastroenterol Clin Biol* 2002;26:926-9.
 - 22. Arnold R, Wied M, Behr TH. Somatostatin analogues in the treatment of endocrine tumors of the gastrointestinal tract. *Expert Opin Pharmacother* 2002;3:643-56.
 - 23. Carvajal C, Azabache V, Lobos P, Ibarra A. Glucagonoma: evolution and treatment. *Rev Med Chil* 2002;130:671-6.
 - 24. Hellman P, Andersson M, Rastad J, Juhlin C, Karacagil S, Eriksson B, et al. Surgical strategy for large or malignant endocrine pancreatic tumors. *World J Surg* 2000;24:1353-60.
 - 25. Yada K, Hirano S, Himeno Y, Shibata K, Matsumoto T, Aramaki M, Kawano K, et al. Laparoscopic resection for nonfunctioning small glucagon-producing tumor: report of a case and review of the literature. *J Hepatobil Pancreat Surg* 2003;10:382-5.
 - 26. Matthews BD, Smith TI, Kercher KW, Holder WD Jr, Heniford BT. Surgical experience with functioning pancreatic neuroendocrine tumors. *Am Surg* 2002;68:660-5.
 - 27. Hellman P, Ladjevardi S, Skogseid B, Akerstrom G, Elvin A. Radiofrequency tissue ablation using cooled tip for liver metastases of endocrine tumors. *World J Surg* 2002;26:1052-6.
 - 28. Sarmiento JM, Que FG, Grant CS, Thompson GB, Farnell MB, Naegorney DM. Concurrent resections of pancreatic islet cell cancers with synchronous hepatic metastases: outcomes of an aggressive approach. *Surgery* 2002;132:976-82.