

## Notas clínicas



# Glucagonoma pancreático

Esther García-Plata, Juan Luis Seco, Javier Sánchez-Manuel, Mar Viana y José Luis Santamaría  
Servicio de Cirugía General y Digestiva. Hospital General Yagüe. Burgos. España.

### Resumen

El glucagonoma es un tumor endocrino poco frecuente que se origina en las células alfa-2 de los islotes pancreáticos y que produce un síndrome clínico característico. Se describe el caso de una paciente de 57 años que presentaba dermatitis de las extremidades inferiores de 3 años de evolución, astenia, anorexia y pérdida ponderal, por lo que fue diagnosticada de glucagonoma pancreático y metástasis hepática.

El tratamiento quirúrgico (pancreatectomía distal, esplenectomía y resección hepática) logró la curación de los síntomas, con desaparición de la dermatitis y ganancia ponderal. La resección quirúrgica es el único tratamiento curativo del glucagonoma pancreático en ausencia de metástasis y, en casos de enfermedad diseminada, la cirugía logra la paliación de los síntomas.

**Palabras clave:** Glucagonoma pancreático. Tumores neuroendocrinos pancreáticos.

### PANCREATIC GLUCAGONOMA

Glucagonoma is a rare alpha-2 islet cell tumor of the pancreas that produces a well defined clinical syndrome. A 57-year old woman with dermatitis involving the lower extremities with onset 3 years previously, asthenia, anorexia and weight loss was diagnosed with pancreatic glucagonoma with hepatic metastasis.

After surgery (distal pancreatectomy, splenectomy and hepatic resection) dermatitis and weight loss disappeared. Surgical resection is the only curative treatment for pancreatic glucagonoma and is the main palliative treatment in cases of metastatic disease.

**Key words:** Pancreatic glucagonoma. Pancreatic neuroendocrine tumors.

### Introducción

El glucagonoma se origina en las células alfa-2 de los islotes pancreáticos<sup>1-9</sup>.

Se localiza preferentemente en el cuerpo y la cola del páncreas, es más frecuente en mujeres, la edad media es de 52 años, suele ser un tumor único y grande (diámetro mayor de 5 cm) y en la mayoría de los casos es maligno. El diagnóstico se basa en el síndrome típico, con eritema necrolítico migratorio, elevación de los valo-

res de glucagón en plasma e hipoaminoacidemia, y en el hallazgo de una masa pancreática en las técnicas de imagen.

La resección quirúrgica es el tratamiento de elección; en los casos resecables logra la curación completa, y en los no curables, la cirugía citorrreductora es útil para paliar los síntomas y puede asociarse quimioterapia, quimioembolización de la arteria hepática y tratamiento con los análogos de la somatostatina.

### Caso clínico

Una paciente de 57 años presentó una dermatitis de las extremidades inferiores, con lesiones cutáneas eritematosas, costrosas y purulentas en los pies, de 3 años de evolución, junto con un cuadro de anorexia, astenia y pérdida de peso en los últimos 6 meses. En la exploración se objetivaron las lesiones cutáneas y un mal estado de nutrición. La exploración abdominal fue normal. Los análisis revelaron una discreta anemia

Correspondencia: Dra. E. García-Plata Polo.  
Condes de Castilfálé, 14, 2.º B. 09001 Burgos. España.  
Correo electrónico: jlseco@ozu.es

Manuscrito recibido el 6-11-2003 y aceptado el 17-5-2004.

García-Plata E, et al. Glucagonoma pancreático

(hematocrito del 31%, hemoglobina 10 g), fosfatasa alcalina 286 U, gamma-GT 81 U, LDH 508 U/l, serotonina 198 ng/ml y glucagón 452 pg/ml.

La ecografía, la tomografía computarizada (TC) (fig. 1A) y la resonancia magnética (RM) (fig. 1B) identificaron una tumoración sólida de 7 cm de diámetro en la cola del páncreas, bien delimitada, y un nódulo de 1 cm en el lóbulo derecho hepático posterolateral, compatible con metástasis. La arteriografía mostró una masa en la cola del páncreas sin vascularización patológica.

Mediante incisión subcostal bilateral se apreció un tumor de 7 cm en la cola pancreática, adyacente al bazo, y una metástasis hepática única en el segmento VI. Se realizó una pancreatocistomía distal con esplenectomía, incluyendo la tumoración (fig. 2A), y una resección hepática en cuña a 2 cm del margen tumoral (fig. 2B).

El estudio anatomopatológico informó de una neoplasia maligna de cola de páncreas, con infiltración venosa, linfática, perineural y de 3 ganglios aislados, con marcada positividad inmunohistoquímica para el glucagón.

A los 2 meses de la intervención las lesiones dérmicas habían desaparecido y la paciente había ganado 10 kg de peso a los 4 meses. A los 2 años se observó la estabilización de la enfermedad desde el punto de vista clínico, biológico y radiológico, aunque en la TC se apreció un nódulo de 18 mm en el segmento IV hepático compatible con metástasis; se ha efectuado un estudio evolutivo para valorar la resección hepática y/o el empleo de agentes quimioterapéuticos.

### Discusión

El 70% de los glucagonomas pancreáticos lleva asociado el síndrome del glucagonoma<sup>1-11</sup>, consistente en

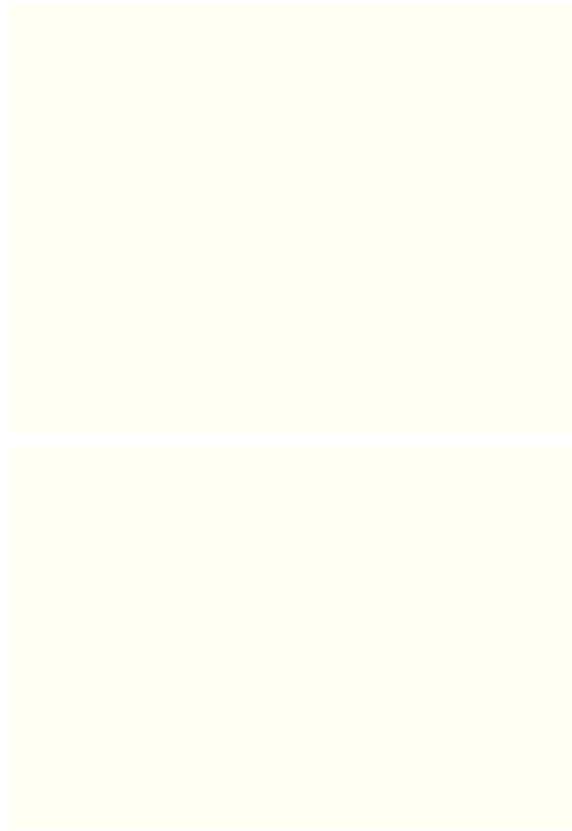


Fig. 2. A: pieza quirúrgica en la que se observa una gran tumoración de la cola del páncreas adyacente al bazo. B: resección en cuña de una metástasis hepática única.

diabetes mellitus, eritema microlítico migratorio, pérdida de peso, anemia normocítica normocrómica, diarreas, trombosis venosa profunda y embolia pulmonar, glositis/estomatitis, alteraciones neuropsiquiátricas e ileo abdominal. La incidencia actual estimada del glucagonoma en la población general es de 1/2.000.000/año<sup>1,6,11</sup>.

Las manifestaciones clínicas del síndrome suelen asociarse con tumores de gran tamaño (mayores de 5 cm)<sup>8,10</sup>, con clara relación entre el tamaño tumoral y la malignidad<sup>1-7,9</sup>. Los síntomas tienen lugar años antes de que se diagnostique el tumor, con un 50-80% de metástasis ganglionares o hepáticas en el momento del diagnóstico<sup>1,2,6,7,9,12</sup>. La diabetes es el primer hallazgo en la mayoría de los pacientes y es de carácter leve<sup>1,4,6</sup>. La dermatitis o exantema cutáneo ocurren en el 70% de los casos y es de tipo eritema necrolítico migratorio<sup>2,6,8,9,12</sup>.

La sospecha clínica de glucagonoma pancreático obliga a determinar la concentración plasmática de glucagón por radioinmunoanálisis, siendo patognomónico un valor superior a 1.000 pg/ml<sup>1,2,4,7</sup>. La TC es la técnica de elección para localizar el tumor y para demostrar la existencia de metástasis<sup>1,2,4-7,9</sup>. En la arteriografía, el glucagonoma aparece como una lesión vascularizada, con marcado relleno capilar<sup>1,4,5,7</sup>. La RM, la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, la ecografía endoscópica y la punción-aspi-

Fig. 1. A: tumoración sólida bien delimitada de 7 cm en la cola del páncreas. B: tumoración sólida en la cola del páncreas.

ración con aguja fina pueden ser de utilidad diagnóstica. La gammagrafía con análogos de la somatostatina ( $^{111}\text{In}$ -octreotide,  $^{123}\text{I}$ -tyr-octreotide,  $^{111}\text{In}$ -pentreotide) tiene una sensibilidad diagnóstica del 60-100%<sup>5,7</sup>, aunque su valor es limitado en los tumores menores de 1 cm.

La resección quirúrgica agresiva es el tratamiento de elección del glucagonoma pancreático y el único que ofrece posibilidad de curación<sup>1,2,4,6,7,9</sup>. Según la localización del tumor puede realizarse una pancreatoclectomía distal, subtotal, o total, o una duodenopancreatoclectomía<sup>1,2</sup>. La resección curativa sólo es posible en el 30% de los casos y la recidiva es frecuente<sup>2</sup>.

La presencia de tumores grandes, invasivos o metastásicos no debe excluir la resección radical y la reducción de la masa tumoral, requiriendo a veces extensas resecciones pancreáticas y hepáticas<sup>1,2</sup>. El glucagonoma pancreático es un tumor de crecimiento lento y la reducción de la masa tumoral alivia los efectos debilitantes de la hiperplucagonemia<sup>1,4,6-8,10</sup>.

El agente quimioterapéutico de elección para el tratamiento del glucagonoma maligno metastásico es el DTIC<sup>1,2,6,7,10</sup>; asimismo, la estreptozotocina junto al 5-fluorouracilo pueden producir una alta tasa de respuesta. La somatostatina y sus análogos pueden conseguir una notable mejoría sintomática cuando la resección es incompleta<sup>2,6</sup>. El octreótido se ha mostrado eficaz en el tratamiento del eritema necrolítico migratorio<sup>1,2,7,8</sup>.

Se ha referido la embolización secuencial de la arteria hepática, con más del 50% de reducción en las metástasis hepáticas<sup>1,6,10</sup>.

A pesar de su alta malignidad, el pronóstico del glucagonoma tras la resección quirúrgica y la quimioterapia es bueno, con una supervivencia del 50% a los 5 años<sup>1,6</sup>.

En nuestro caso, la resección quirúrgica del glucagonoma pancreático y de la metástasis hepática logró la resolución de los síntomas y control de la enfermedad a los 28 meses de la intervención.

#### Bibliografía

- Romano D, Friesen SR. Gastrointestinal neuroendocrine tumors. *J Am Coll Surg* 1994;178:187-211.
- Rassi EZ, Partensky C, Vallete PJ, et al. 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.
- Boden G. Glucagonomas and insulinomas. *Gastroenterol Clin North Am* 1989;18:831-45.
- Edney JA, Hoffman S, Thompson JS, et al. Glucagonoma syndrome as an underdiagnosed clinical entity. *Am J Surg* 1990;160:625-9.
- Haga Y, Yanagi H, Urata J, et al. Early detection of pancreatic glucagonoma. *Am J Gastroenterol* 1995;90:2216-23.
- Wermes RA, Fatourehchi V, Wynne AG, Kvols LK, Lloyd RV. The glucagonoma syndrome, clinical and pathologic features in 21 patients. *Med Baltimore* 1996;75:53-63.
- Schwartz RA. Glucagonoma and pseudoglucagonoma syndromes. *Int J Dermatol* 1997;36:81-9.
- Smith AP, Doolas A, Staren ED. Rapid resolution of necrolytic migratory erythema after glucagonoma resection. *J Surg Oncol* 1996; 61: 306-9.
- Hashimoto M, Watanabe G, Nakamura T, et al. Clinically silent pancreatic glucagonomas discovered in resected specimens by immunohistochemistry. *Surgery* 1997;122:632-3.
- Freiman J, Pazdur R. Hepatic arterial embolization for treatment of glucagonomas, antineoplastic and palliative benefits. *Am J Clin Oncol* 1990;13:271-5.
- Echenique-Elizondo M, Elorza JL. Glucagonoma. *Cir Esp* 2004;75: 154-5.
- Blázquez JC, Jimeno A, Orti C, De Teresa L. Eritema necrolítico migratorio como manifestación inicial de glucagonoma normogluceémico. *Med Clin (Barc)* 2001;117:158-9.