

Глукагоном без глукагоном-синдрома

Радоје Чоловић, Славко Матић, Марјан Мицев, Никица Грубор, Стојан Латинчић

Институт за болести дигестивног система, Клинички центар Србије, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Глукагономи су ретки, знатно чешће малигни него бенигни тумори панкреаса који потичу од алфа-2 ћелија Лангерхансових острваца. Они луче велику количину глукагона, која може довести до типичног клиничког „глукагоном-синдрома“. Он се одликује миграторним некротичним дерматитисом, неподношењем гликозе или дијабетесом и губитком у телесној тежини, понекад и нормохромном нормоцитном анемијом, стоматитисом, хеилитисом, дијарејом, тромбоемболизмом, хепатоспленомегалијом, депресијом или другим неуропсихијатријским симптомима, као и другим паранеопластичким симптомима. Ови симптоми се могу јавити касно или чак сасвим изостати.

Приказ болесника Код 43-годишње жене је током испитивања болова у трбуху дијагностикован тумор тела панкреаса величине 85×55×55 mm који се ширио у мезентеријум и хируршки је ексцидиран. Хистопатолошким прегледом и имунохистохемијским испитивањем доказан је малигни глукагоном, уз коекспресију соматостатина у 5% ћелија и панкреасног полипептида у ретким појединачним ћелијама. Постоперациони ток је протекао нормално, а 15 година после операције код болеснице нема знакова ни локалног рецидива, ни метастаза.

Закључак Код глукагонома може изостати типични синдром, па је неопходно да клиничари код нејасних тумора панкреаса чешће траже одређивање нивоа хормона у крви, а патолози да код тумора чија природа није јасна врше имунохистохемијско испитивање. То би вероватно довело до чешћег откривања глукагонома и других неуроендокриних тумора који не дају типичан синдром.

Кључне речи: панкреас; глукагоном; изостанак типичног синдрома

УВОД

Глукагономи су у око 80% случајева малигни тумори алфа-2 ћелија Лангерхансових острваца панкреаса који луче велике количине глукагона, а најчешће се манифестују миграторним некротизирајућим еритемом (код 80% болесника), неподношењем гликозе или дијабетесом (80-90%) и губитком у телесној тежини. Уз поменуте симптоме чести су и анемија (33-85%), стоматитис или хеилитис (33%), дијареја (15-29%) и тромбоемболизам (до 40%), а ретко се јављају хепатоспленомегалија, депресија или други неуропсихијатријски симптоми. Од лабораторијских налаза типична је хипоаминоацидурија (26-100%), док се ниво глукагона у крви већи од 500 pg/l, а нарочито већи од 1000 pg/l, сматра поузданим знаком постојања овог тумора [1, 2, 3].

Бекер (*Becker*) и сарадници [4] су први описали некротични миграторни еритем, глоситис, губитак у телесној тежини и неподношење гликозе код болесника с тумором панкреаса. Мекгавран (*McGavran*) и сарадници [5] су описали високе вредности глукагона код болесника са глукагоном-синдромом, а Малинсон (*Mallinson*) и сарадници [6] су дефинисали глукагоном-синдром.

Глукагономи су врло ретки тумори, чија је инциденција један оболели на 20 милиона људи [7, 8], па би се у Србији могао очекивати један случај оболевања од овог синдрома сваке друге године. Досада је у литератури описано нешто више од 300 случајева

[2]. Типични глукагоном-синдром може изостати [2, 9, 10], што је забележено и код болеснице приказане у овом раду.

ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Жена стара 43 године примљена је у Институт за болести дигестивног система Клиничког центра Србије у Београду због болова у трбуху параумбиликално, нешто више с леве стране, који су се јавили шест месеци пре пријема. Болесница је раније неколико пута оперисана (1964. апендектомија, 1970. конизација грлића материце, 1973. холецистектомија с холедоходуоденостомијом, 1986. операција због пролапса утеруса). Клиничким прегледом су установљени лака болна осетљивост параумбиликално лево, добро формирано ожиљце од претходних операција и благи варикозитети површинских вена на доњим екстремитетима. Лабораторијски налази су били у границама нормалних вредности. *ERCP* је указао на нормалан налаз на жучним водовима, док је панкреасни канал био испуњен само до средине тела. На донетом опису *СТ* у пројекцији тела панкреаса уочена је лоптаста тумефакција атенуације 33-41 *HU* која је потискивала задњи зид желуца ка напред и вијуге танког црева улево, те налегала на лијеналну вену и мезентеричне крвне судове. Лимфне жлезде нису биле увећане. Реп панкреаса је био нормалног изгледа.

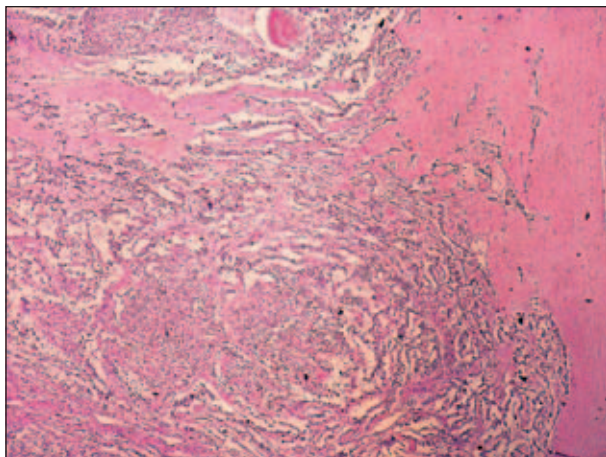
Болесница је оперисана крајем септембра 1992. године. Утврђен је добро ограничен

Correspondence to:

Slavko MATIĆ
Klinika za digestivnu hirurgiju
Klinički centar Srbije
Dr Koste Todorovića 6
11000 Beograd, Srbija
slavko.matic@med.bg.ac.rs

овалан тумор који је полазио од доње ивице панкреаса и пружао се наниже, у корен мезентеријума. Није било промена у јетри, нити увећаних жлезда у околини. Тумор је постепено ексцидиран у целини без компликација. Како панкреасни вод није био угрожен, није било потребе за извођењем дисталне панкреатектомије. Постоперациони ток је протекао без компликација и болесница је пуштена кући две недеље после хируршког лечења.

Одстрањени тумор је био јајастог облика величине $85 \times 55 \times 55$ mm, глатке, делом нодулиране површине, светлосиво-смеђе боје, на пресеку капсуле дебљине 1-3 mm, гранулиране светлосмеђе грађе с фокусима склерозе и калцификација. Класичним хистолошким испитивањем које је урађено 1992. године закључено је да је реч о „апудому”, али за даљу диференцијацију није било техничких могућности. Десет година касније овај хистопатолошки налаз је ревидиран. Испитивањем микроскопом откривена је доминантна солидно-инсуларна хистолошка организација (солидна алвеолизација, ретко *nest-like* аранжман), местимично трабекуларна или псеудогландуларна у микрофокусима и састављена од униформних заобљених полигоналних епителоидних ћелија, које су биле групно ограничене умерено фиброзним септима и богато прокрвљене (Слика 1). Био је наглашен релативни целуларни и нуклеарни униформизам. Целуларна анаплазија била је ниска (релативна нуклеарна униформност), док је митотски индекс износио 0/10 HPF. Туморске некрозе није било. У строми је запажена обилна фиброваскуларна мрежа с амилоидном променом хијалине строје, која је местимично садржала фокалне лимфоидне, делом и фоликуларне агрегате. Раст је био експанзивни. Тумор је био окружен дебелом фиброзном псеудокапсулом адхерираном уз зид дуоденума. Уочени су и локално раслојавање и пенетрација псеудокапсуле тумора, док су блиске капсуларне и перикапсуларне венуле и лимфатици местимично садржали туморске ћелије. Обављено је и имунохистохемијско испитива-



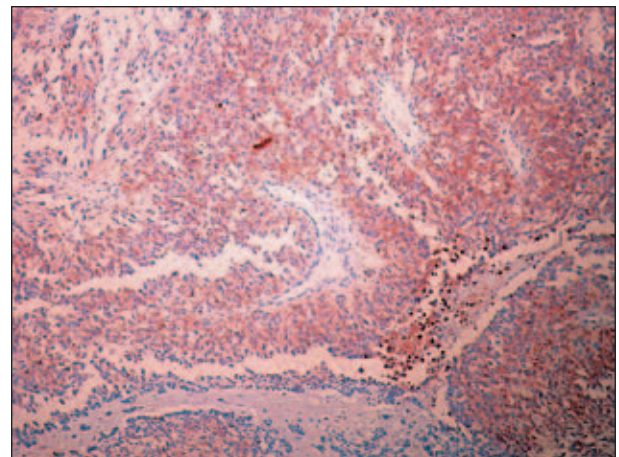
Слика 1. Хистолошка слика добро диференцираног неуроендокриног карцинома, претежно трабекуларног и делом солидног типа организације, с пољима хијалине склерозе (HE, $\times 13$)

Figure 1. Histological presentation of a well differentiated neuroendocrine carcinoma, mostly of trabecular and partly solid organization with the fields of hyaline sclerosis (HE, $\times 13$)

ње антихуманим моноклонским антителима (анти-СК, анти- $\alpha 1$ антитрипсин, анти-NSE, *ChrA*, инсулин, глукагон, соматостатин, панкреасни полипептид, гастрин, серотонин, *VIP*, бомбесин, гастрин – *DACO*, техника *LASB/AEC* визуелизација). Цитолошки имунофенотип је испојио јаку општу имунореактивност с антителима против хромогранина А, неурон-специфичне енолазе и глукагона у више од 95% ћелија (Слика 2). Соматостатин је био коекспримиран у више од 5% ћелија, а ПП код веома ретких растрканих појединачних ћелија, док остали хормонски маркери нису давали видљиве имунолошке реакције у највећем броју туморских ћелија. Закључна дијагноза била је „глукагоном”, који је хистолошки и цитолошки показивао сигурне знаке малигнитета. Петнаест година после операције болесница није имала симптоме обољења, нити знаке рецидива или метастаза.

ДИСКУСИЈА

Глукагономи се обично јављају између 45. и 70. године (најчешће између 50. и 59. године) [2]. Углавном су солитарни и пречника 5-10 cm. Најчешће се налазе у телу и репу панкреаса, а веома ретко ван панкреаса. У 75-80% случајева су малигни, а код 50% болесника су у време постављања дијагнозе већ у стадијуму метастаза у јетри [3]. Како ови тумори споро расту, у раној фази симптома има веома мало и често су нетипични, док се класични глукагоном-синдром јавља тек у одмаклој фази болести, кад тумор достигне веће димензије, мада и тада поједини симптоми могу изостати [2, 9, 10]. Због тога се мали број глукагонома дијагностикује у раној фази, а то је поготово било често у прошлости, кад нису биле доступне савремене дијагностичке имуноцитохемичке методе. Међутим, и у одмаклој фази болести дијагноза се може поставити са закашњењем или зато што се уопште не испоје „класични” симптоми, или зато што се не јаве сви симптоми који се убрајају у кла-



Слика 2. Имунохистохемијским испитивањем је показана умерена до јака општа имунореактивност туморских ћелија с моноклоналним антителима против глукагона (HE, $\times 64$)

Figure 2. Immunohistochemistry showed moderate to strong immunoreactivity with monoclonal anti-glucagon antibodies (HE, $\times 64$)

сичне критеријуме за дијагнозу глукагонома [10]. Тада се тумор открива због неких локалних последица или случајно [3]. Хистолошка дијагноза је често остала недоречена, па се обично постављала општа дијагноза „апудома“. То је био посебно озбиљан проблем пре шире примене имунохистохемијских метода, тако да се прецизна дијагноза често није ни постављала, што би се вероватно догодило и код приказане болеснице да нису урађени ревизија хистолошког налаза и имунохистохемијско испитивање.

Изостанак свих или само неких симптома обољења може се објаснити било чињеницом да тумор истовремено лучи неколико хормона који могу деловати синергистички или антагонистички, било чињеницом да лучење једног хормона, као што је глукагон, може бити стимулус за повећано лучење других хормона, као што је инсулин, или зато што тумор може бити само једна компонента синдрома мултипле ендокрине неоплазије (I и II) [9]. Све ово може довести до нетипичних и непотпуних симптома, па чак и потпуног изостанка правих симптома који би указали на ово обољење. То су разлози због којих клиничари треба да буду опрезнији код тумора панкреаса који не одговарају дукталном аденокарциному и да чешће траже одређивање нивоа хормона радиоимуноесејом [9], а патолози да код хистопатолошки нејасних тумора панкреаса чешће примењују имунохистохемијско испитивање.

Интензитет бојења на глукагон не мора корелирати с нивоом излученог глукагона [2]. Уколико ова метода не открије стварање глукагона, хибридази-

ја *in situ* на глукагон информационе РНК може бити коначна потврда дијагнозе [2]. Електронска микроскопија приказује микросекреторне грануле и добро развијен, груб ендоплазматични ретикулум и Голџијев комплекс [2].

Хируршко лечење је најефикасније и једино може довести до излечења. Оно варира од једноставне енуклеације и локалне ресекције, што је довољно за ограничене метастатске лезије, до разних врста опсежнијих ресекција (сегментне ресекције, дуоденопанкреатектомије и тоталне дуоденопанкреатектомије) [11]. За хирурга је важна локализациона дијагностика пре операције, при чему су нарочито корисни колор доплер, нуклеарна магнетна резонанција и ендоскопска ултрасонографија, док се селективна ангиографија сматра златним стандардом [11]. Код великих тумора, где није могућа радикална ресекција, оправдана је и палијативна ресекција – смањење тумора или тзв. *debulking* процедура, јер се смањењем туморске масе смањује укупна количина излучених хормона, што обично олакшава симптоме [11]. Код глукагоном-синдрома кожне лезије се могу контролисати октреотајдом, али с прекидом терапије промене рецидивирају [12].

Прогноза зависи од могућности хируршког лечења. Болесници који у време постављања дијагнозе имају метастазе имају и лошу прогнозу [3]. На прогнозу утиче и кашњење у постављању дијагнозе, које може износити чак и три године за функционалне туморе [3], док код хормонски неактивних тумора кашњење може бити и знатно дуже.

ЛИТЕРАТУРА

- Jensen RT. Endokrini tumori gastrointestinalnog trakta i pankreasa. In: Braunwald E, Hauser SC, Fauci AS, Longo DL, Kasper DL, Jameson JL, editors. Harrisonova načela interne medicine. 15th ed. Beograd: Bard-fin; Banja Luka: Romanov; 2004. p.600-601.
- Zeitouni NC, Harvey N. Glucagonoma syndrome. Available from: <http://www.emedicine.com/derm/topic168.htm>.
- Santacroce L, Gagliardi S, Abraham MR. Glucagonoma. Available from: <http://www.emedicine.com/med/topic896.htm>.
- Becker SW, Kahn D, Rothman S. Cutaneous manifestations of internal malignant tumors. Arch Dermatol Syphilol. 1942; 45:1068-80.
- McGavran 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.
- Mallinson CN, Bloom SR, Warin AP, Salmon PR, Cox B. A glucagonoma syndrome. Lancet. 1974; 2(7871):1-5.
- Manes G, Pellegrini A, Riccardi F, Uomo G. Rare presentation of endocrine pancreatic tumour: a case of glucagonoma without necrolytic migratory erythema? Ital J Gastroenterol. 1995; 27(5):248-9.
- Schwartz RA. Glucagonoma and pseudoglucagonoma syndromes. Int J Dermatol. 1997; 36(2):81-9.
- Bolt RJ, Tesluk H, Esquivel C, Domz CA. Glucagonoma – an underdiagnosed syndrome? West J Med. 1986; 144:746-9.
- Guillausseau PJ, Guillausseau C, Villet R, Kaloustian E, Valleur P, Hautefeuille P, et al. Les glucagonomes – aspects cliniques, biologiques, anatomopathologiques et thérapeutiques (revue générale de 130 cas). Gastroenterol Clin Biol. 1982; 6:1029-41.
- Zhang M, Xu X, Shen Y, Hu ZH, Wu LM, Zheng SS. Clinical experience in diagnosis and treatment of glucagonoma syndrome. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2004; 3(3):473-5.
- Wermers RA, Fatourech V, Wynne AG, Kvals LK, Lloyd RV. The glucagonoma syndrome: clinical and pathologic features in 21 patients. Medicine (Baltimore). 1996; 75(2):53-63.
- Buetow PC, Miller DL, Pamno TV, BuckJL. Islet cell tumors of the pancreas: clinical, radiologic, and pathologic correlation in diagnosis and localization. Radio Graphics. 1997; 17:453-72.
- Chang-Chretien K, Chew JT, Judge DP. Reversible dilated cardiomyopathy associated with glucagonoma. Heart. 2004; 90:e44.
- Dunn PJS, Sheppard MC, Heath DA, Slaney G. Recurrent insulinoma syndrome with metastatic glucagonoma. J Clin Pathol. 1983; 36:1076-80.
- Wynick D, Dollery CT, Bloom SR, Polak JM, Lynn JA. Gastrinoma syndrome in multiple endocrine neoplasia. New approaches to localisation and management. Br Med J. 1990; 301:489-90.
- Iwakura H, Hosoda K, Doi R, Komoto I, Nishimura H, Son C, et al. Ghrelin expression in islet cell tumors: augmented expression of ghrelin in a case of glucagonoma with multiple endocrine neoplasm type I. J Clin Endocrinol Metab. 2002; 87(11):4885-8.
- Stewart CJR, Imrie CW, Foulis AK. Pancreatic islet cell tumour in a patient with familial adenomatous polyposis. J Clin Pathol. 1994; 47:860-1.
- Tang C, Biemond I, Lamers CBHW. Expression of peptide receptors in human endocrine tumours of the pancreas. Gut. 1997; 40:267-71.

Glucagonoma without Glucagonoma Syndrome

Radoje Čolović, Slavko Matić, Marjan Micev, Nikica Grubor, Stojan Latinčić

Institute of Digestive System Diseases, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Glucagonomas are rare, frequently malignant tumours, arising from the Langerhans' islets of the pancreas. They usually secrete large amounts of glucagon that can cause a characteristic "glucagonoma syndrome", which includes necrolytic migratory erythema, glucose intolerance or diabetes, weight loss and sometimes, normochromic normocytic anaemia, stomatitis or cheilitis, diarrhoea or other digestive symptoms, thromboembolism, hepatosplenomegaly, depression or other psychiatric and paraneoplastic symptoms. In certain cases, some or all glucagonoma symptoms may appear late, or even may be completely absent.

Case Outline The authors present a 43-year-old woman in whom an investigation for abdominal pain revealed a tumour of the body of the pancreas. During operation, the tumour of the body of the pancreas extending to the mesentery measuring

85×55×55 mm was excised. Histology and immunohistochemistry showed malignant glucagonoma, with co-expression of somatostatin in about 5% and pancreatic polypeptide in a few tumour cells. The recovery was uneventful. The patient stayed symptom-free with no signs of local recurrence or distant diseases 15 years after surgery.

Conclusion Glucagonoma syndrome may be absent in glucagonoma tumour patients so that in unclear pancreatic tumours the clinician should frequently request the serum hormone level (including glucagon) measurement by radioimmunoassay and the pathologist should perform immunohistochemistry investigation. Those two would probably result in discovery of more glucagonomas and other neuroendocrine tumours without characteristic clinical syndromes.

Keywords: pancreas; glucagon; glucagonoma; missing glucagonoma syndrome

Примљен • Received: 08/09/2008

Прихваћен • Accepted: 13/01/2010