

Mark Mušič<sup>1</sup>, Alojz Pleskovič<sup>2</sup>, Vera Ferlan-Marolt<sup>3</sup>, Boštjan Luzar<sup>4</sup>

# Glukagonom

## *Glucagonom*

---

### IZVLEČEK

---

**KLJUČNE BESEDE:** glukagonom, trebušna slinavka novotvorbe

Uvod. Glukagonom je redek, neuroendokrini tumor, ki se razvije iz celic alfa trebušne slinavke. Značilnost tumorja je povečana tvorba glukagona, čeprav lahko proizvaja tudi druge hormone. V večini primerov je glukagonom malignen, ob odkritju ima več kot polovica bolnikov že zasevke. Najpogosteje zbolijo bolniki med 50. in 70. letom starosti. V klinični sliki glukagonoma opazamo značilen nekrolitični migrirajoči eritem, moteno toleranco za glukozo ali sladkorno bolezen, hujšanje, normocitno anemijo, tromboembolizme in motnje črevesne gibljivosti. Vsi ti znaki so značilnost tako imenovanega sindroma glukagonoma.

Prikaz primera. Proučili smo 53-letno bolnico, pri kateri se je sindrom glukagonoma pojavil z vsemi značilnimi znaki. Čas do diagnoze je bil tri leta. Med operacijo v trebušni votlini razsoja boleznj nismo našli. Dva centimetra velik tumor se je nahajal v repu trebušne slinavke. Tumor je bil izrezan z varnostnim robom. Bolnica je uspešno okrevala. S histopatološkim pregledom tkivnih vzorcev trebušne slinavke in tumorja smo ugotovili benignen neuroendokrini tumor, vrste glukagonoma.

Zaključek. Na glukagonom moramo pomisliti pri bolnikih, ki imajo nepojasnen kronični migrirajoči eritem, posebno v povezavi s spremembami v ustni sluznici, z moteno toleranco za glukozo ali sladkorno boleznijo, normocitno anemijo ter s hujšanjem. Edino uspešno zdravljenje je popolna kirurška odstranitev tumorja pri zamejeni boleznj. Desetletno preživetje bolnikov z zamejeno boleznijo je okoli 64 %, pri bolnikih z zasevki pa okoli 50 %. Ker tovrstni tumor ni pogost, so bila preživetja izračunana le pri majhnih skupinah bolnikov.

---

### ABSTRACT

---

**KEY WORDS:** glucagonoma, pancreatic neoplasms

Abstract. Glucagonoma is a rare neuroendocrine tumor with pancreatic alpha cell differentiation. This tumor is characterized by hypersecretion of a peptide hormone glucagon, which can be detected in this type of neoplasia. The majority of tumors are malignant and most patients already have a metastasis. The average patient age at the time of tumor discovery is 52.5 years. A characteristic, although not a pathognomonic sign of the tumor is a skin rash in the form of necrolytic migratory erythema. Along with diabetes or glucose intolerance, weight loss or cachexia, thromboembolic problems, anemia and diarrhea are the main signs of glucagonoma syndrome.

---

<sup>1</sup> Mark Mušič, dr. med., Kirurški oddelek, Splošna bolnica Novo mesto, Šmihelska 1, 8000 Novo mesto.

<sup>2</sup> Prof. dr. Alojz Pleskovič, dr. med., Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, Klinični center, Zaloška 7, 1525 Ljubljana.

<sup>3</sup> Prof. dr. Vera Ferlan - Marolt, dr. med., Inštitut za patologijo, Korytkova 2, 1525 Ljubljana.

<sup>4</sup> Doc. dr. Boštjan Luzar, dr. med., Inštitut za patologijo, Korytkova 2, 1525 Ljubljana.

In our case. A 53-year-old female patient had all of the major characteristic signs of glucagonoma syndrome, the diagnosis of which was delayed for three years. She was successfully operated on. No signs of abdominal metastases were found during surgery. Shortly after surgery, she was free of all symptoms. The histopathological examination revealed a benign, neuroendocrine tumor with a positive reaction to glucagon.

Conclusion. One should be suspicious of this tumour in all patients with chronic erythema, especially in combination with other symptoms of glucagonoma syndrome. Early diagnosis is very important for improving the patient's survival and quality of life. The only successful treatment is complete surgical excision of the tumour. Ten year survival rates for a small number of patients with a limited disease have been calculated to be 64% and for those with metastases about 50%.

## UVOD

Glukagonom je tumor celic alfa trebušne slinavke, ki ga uvrščamo v skupino počasi rastočih nevroendokrinih tumorjev. V 70–80% se pojavlja v maligni obliki. Ob odkritju ima več kot polovica bolnikov že zasevke. Desetletno preživetje bolnikov z omejeno boleznijo je 64,3%, enako obdobje preživi 51,6% bolnikov z zasevki (1–3).

Leta 1942 je glukagonom prvi opisal Becker s sodelavci (4), leta 1966 pa je McGavran dokazal povezavo med peptidnim hormonom glukagonom in značilnimi znaki sindroma glukagonoma (5).

## ZNAKI SINDROMA GLUKAGONOMA

Znaki glukagonoma so:

- nekrolitični migrirajoči eritem,
- motena toleranca za glukozo ali sladkorna bolezen,
- izguba teže,
- normocitna, normokromna anemija,
- trombembolizmi.

Večinoma se kot prvi znak tumorja pri bolnikih pojavi motena toleranca za glukozo ali sladkorna bolezen. Najpogostejši in najznačilnejši znak sindroma glukagonoma je



Slika 1. Nekrolitični migrirajoči eritem.

nekrolitični migrirajoči eritem (NME), ki se pojavlja pri 80 % bolnikov (slika 1). Izpuščaji ni povsem značilen (patognomoničen), saj se podobne kožne spremembe pojavljajo tudi pri drugih boleznih in stanju, kot so psoriaza, pemfigus, toksična epidermalna nekroliza in pomanjkanje cinka. Prizadete so lahko vse sluznice. Opisane pojavne oblike so vnetje ustnega kota, sluznice jezika in sluznice ustne votline (skupno v 33 % primerov). Kronično vnetje sluznice nožnice in zunanega spolovila se pojavlja v 12 % primerov. Prizadeti so lahko tudi nohti, ki postanejo krhki in lomljivi. Pomembno izgubo telesne teže (tudi anoreksijo) razvije 62,5 % simptomatskih bolnikov. Normocitna, normokromna anemija se pojavi pri 33–85 % bolnikov, driska pri 15–25 %, globoka venska tromboza ali pljučni trombolizmi pri 11 % bolnikov (3, 6). Opisani so še okulistični problemi (atrofija vidnega živca, centralni izpad vidnega polja, retrobulbarni nevritis), psihiatrične motnje, demenca in ataksija (7).

Vsi glukagonomi ne povzročajo značilnega sindroma. Takšne tumorje odkrijejo zaradi lokalne rasti, ko domnevajo, da gre za malignom trebušne slinavke. V redkih primerih lahko tumor vrste glukagonoma odkrijemo ob hkratni prisotnosti insulinoma ali gastrinoma. Poročajo tudi o naključnih najdbah tumorja pri obdukcijah starejših bolnikov (8).

## EPIDEMIOLOGIJA

Glukagonom se v 87 % pojavlja kot solitaren tumor, v 13 % pa v sklopu multiple endokrine neoplazije tip 1 (MEN I). V tem primeru je najpogosteje solitarna, biološko neaktivna novotvorba (ti bolniki so ponavadi mlajši od 40 let) (3). Razmerje med obolelimi moškimi v primerjavi z ženskami je 8 proti 10. Srednja starost bolnih je 52,5 let, z razponom od 11 do 88 let. Rasne prevalence ni. Tvori približno 1 % vseh nevroendokrinih tumorjev. Pojavnost se ocenjuje letno. Poročajo o enem odkritem tumorju na 20–30 milijonov ljudi (3, 9).

## PATOFIZIOLOGIJA

Skoraj vsi glukagonomi se razvijejo v trebušni slinavki (97,3 %, od tega 53,7 % v repu, 32,2 % v telesu in 21,9 % v glavi). Le v 1 % so dokazani na drugih lokacijah (ledvice, dvanajstnik,

pljuča, pomožno pankreatično tkivo, jetra in hepatoduodenalni ligament). Klinično aktivni tumorji so običajno večji, s srednjim premerom 5 cm (3). Zdi se, da obstaja povezava med velikostjo tumorja in malignostjo. Tumorji, manjši od dveh centimetrov, so maligni le v 8,75 %. Prav tako kažejo manjšo stopnjo malignosti tumorji, ki so v povezavi z MEN I (6). Ob odkritju ima 50–90 % bolnikov že zasevke, ki so najpogostejši v jetrih (80 %), sledijo bezgavke (37,8 %), kosti (8,1 %), mezenterij/omentum/peritonej (4,8 %), pljuča (2,1 %) in nadledvičnici (1,4 %). Jetrni zasevki so ponavadi številni in v 2/3 primerov zajemajo oba režnja (6). Glukagon je peptidni hormon, ki ga tvorijo celice alfa-2 endokrinskega dela trebušne slinavke (nahajajo se predvsem v telesu in repu žleze) iz izvorne molekule, ki jo tvorijo sluznične celice dvanajstnika in želodca. Obstajajo štiri znane oblike hormona, ki se izločajo pod vplivom različnih dejavnikov. Med njimi je najpomembnejši spodbujevalni dražljaj znižana koncentracija glukoze v krvi. Tvorbo glukagona spodbujajo kateholamini in acetilholin, znižujeta jo somatostatin in serotonin. Fiziološka vloga glukagona je aktivacija glukoneogeneze, lipolize in izločanja kateholaminov s sočasnim zaviranjem glikolize. Glukagon zavira izločanje prebavnih sokov trebušne slinavke in želodca ter upočasnjuje črevesno gibljivost. Spodbuja izločanje vode in fosfatov, kot tudi natrija, kalcija in magnezija preko ledvic (10). V primeru, ko glukagon nastaja v nevroendokrinem tumorju, izločanje ni povratno zavrto. Posledično prevelika količina glukagona povzroča simptome, ki so odvisni tudi od kemične sestave in podtipa glukagona. Sladkorna bolezen se pojavi zaradi porušenega ravnovesja med insulinom in glukagonom v korist slednjega. Izguba teže je posledica vpliva glukagona na metabolizem maščob in beljakovin. Beljakovine se razgrajujejo, energija se porablja za glukoneogenezo in sintezo sečnine. Isti mehanizem po vsej verjetnosti povzroča tudi anemijo in znižanje koncentracije aminokislin v krvi. V tumorskih celicah se tvori tudi molekula, podobna faktorju X strjevanja krvi, ki naj bi bila vzrok za povečano število trombolizmov. Tumor lahko istočasno izloča tudi druge peptidne hormone, najpogosteje insulin, lahko pa tudi adrenokortikotropin (ACTH), pankreatični

polipeptid, paratiroidni hormon ali substance s podobnim delovanjem, gastrin, serotonin, vazoaaktivni intestinalni peptid (VIP), melanocyte spodbujajoči hormon (MSH) in somatostatin (3, 11).

Povezava med povečano tvorbo glukagona in NME patofiziološko ni jasna. V času pojavljanja NME so dokazali povišane vrednosti glukagona v serumu (5). Možne razlage so neposredni vpliv glukagona na kožo, sproščanje prostaglandinov, spremenjena presnova aminokislin in esencialnih maščobnih kislin ali tudi pomanjkanje cinka (zaradi podobnosti z enteropatičnim akrodermatitisom) (6).

## HISTOPATOLOŠKE ZNAČILNOSTI

Makroskopsko je glukagonom čvrst, z ovojnico opet tumor, velik 1–30 cm. Je dobro razmejen od okolnega tkiva in je bogato ožiljen (slika 2). Tumorske celice tvorijo gnezda ali gredice, ki jih ločuje vezivno tkivo. Tumorji so solidni ali mešani. Z imunohistološkimi tehnikami barvanja dokažemo pozitivno reakcijo na glukagon, ki odraža izvor rasti v celicah alfa endokrinega dela žleze (slika 3). Tovrstne novotvorbe so pogosto pleomorfne, celice vsebujejo zrnca, v katerih lahko dokažemo tudi druge peptidne hormone. Redko so vidne mitoze in jedrne nenormalnosti. V 80% tumorjev dokažejo somatostatinske receptorje. Z biopsijo kožnih sprememb dokažejo različne histološke značilnosti: od nekroze povrhnjice, mehurčkov pod stratum korneum, zlivajočih se parakeratoz, hiperplazije povrhnjice, razrasti žilja v papilarnem dermisu in gnojnega vnetja lasnih mešičkov (12).

Z nobeno od odkritih histoloških posebnosti ne moremo zanesljivo opredeliti bolezni,

zato je potrebnih več biopsij v različnih obdobjih bolezni (12).

## BIOKEMIČNE PREISKAVE

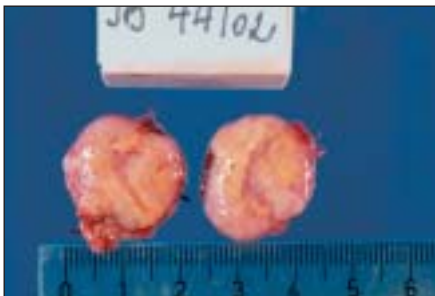
Prisotnost tumorja vrste glukagonoma dokažemo klinično z meritvijo nivoja glukagona v krvi z radioimunskim testom. Test je pozitiven, če je nivo glukagona višji kot 1000 pg/mL (normalno 50–200 pg/mL) (13). V redkih primerih, ko je glukagonom del sindroma MEN I, je treba na tešče določiti tudi serumske vrednosti insulina, prolaktina, kalcija in VIP-a.

Opraviti moramo laboratorijske preiskave s kompletno krvno sliko, sedimentacijo in določljivijo vrednosti krvnega sladkorja na tešče, kot tudi elektrolitov. Določevanje nivoja transaminaz, bilirubina in alkalne fosfataze pa je pomembno pri sumu na jetrne metastaze.

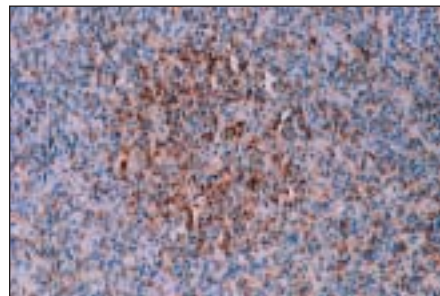
## SLIKOVNA DIAGNOSTIKA

Prva slikovno diagnostična preiskava, ki jo opravimo pri tovrstnih bolnikih, je ultrazvok trebuha (UZ) (slika 4). Računalniška tomografija (CT) in magnetnoresonančna (MR) preiskava trebuha sta pomembni za prikaz natančnejše lege tumorja, velikosti in odnosa do sosednjih organov ter morebitnih zasevkov. MR-preiskava prikaže tumor predvsem na T2-obteženih zaporedjih. Kontrastna preiskava z gadolinijem prikaže značilen vzorec predelov tumorske rasti in omogoča razlikovanje proti bolj pogostim adenokarcinomom trebušne slinavke, ki so slabše prekrvljeni in dajejo manjšo intenziteto signala na T2-obteženih slikah (14).

Za zgodnje odkrivanje tumorja je zelo uporabna preiskava tudi endoskopski UZ, ki zazna že 3 mm velikih sprememb (slika 5).



Slika 2. Glukagonom makroskopsko.



Slika 3. Histološki preparat, barvanje z glukagonskimi protitelesi.



Slika 4. UZ prikaz tumorja.

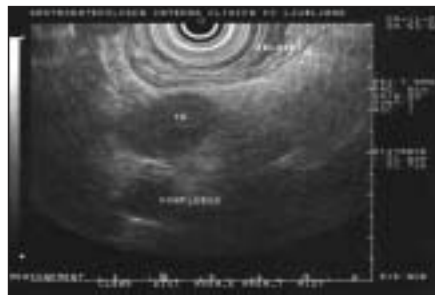
Pomanjkljivost v primerjavi s CT-slikanjem pa je prikaz jeter pri ocenjevanju morebitnega razsoja (15, 16). Selektivna angiografija je uporabna diagnostična metoda predvsem zaradi visoke prekrvljenosti tumorja. Dobro se prikažejo tudi zasevki. V izbranih primerih je bolj občutljiva kot CT (6).

Pozitronska emisijska tomografija in scintigrafija sta novejši preiskavni metodi, ki naj bi omogočali diagnostiko pri skupini bolnikov, pri katerih se tumor ali zasevki ne prikažejo s CT ali MR-slikanjem. Uporabnost obeh preiskav se zaradi majhnega števila tumorjev težko ocenjuje.

## ZDRAVLJENJE

Radikalni kirurški poseg s popolno odstranitvijo tumorskega tkiva edini omogoča ozdravitev. Majhne solitarne tumorje izrežemo z varnostnim robom, večji tumorji zahtevajo različne resekcije trebušne slinavke. Pogosto je dovolj distalna resekcija žleze (telo in rep). Pri razsoju bolezni je radikalna operacija možna pri približno polovici bolnikov, pri ostalih se napravi le paliativna resekcija. Po radikalni resekciji se stanje bolnikov hitro popravlja (1-3).

Ne glede na pretežno maligno naravo tumorja je možno s kombiniranim zdravljenjem, ki vključuje kirurgijo, embolizacijo jetrnih arterij in rabo analogov somatostatina, doseči daljša obdobja brez znakov bolezni (3). Embolizacija jetrnih arterij se uporablja pri bolnikih z jetrnimi zasevki, pri katerih se bolezen hitro poslabša. Pri polovici bolnikov se simptomatika povrne v pol leta. Embolizacije ne uporabljamo v primeru tromboze portalne



Slika 5. Endo-UZ prikaz tumorja.

vene, podaljšanega protrombinskega časa, zasevkov, ki zajemajo več kot polovico jeter, in prav tako pri pomembnem zmanjšanju jetrne funkcije, pridruženih jetrnih bolezni ter končnem stadiju bolezni (3).

Dolgo delujoči somatostatinski analog oktreotid se uporablja kot uspešna oblika zdravljenja NME, hujšanja, pretiranega izločanja glukagona, driske in trebušnih krčev, ne preprečuje pa nadaljnje rasti tumorja. Odmerek je treba s časom povečevati. Uspešen je le v primerih, ko ima tumor somatostatinske receptorje (3, 17).

Kemoterapija se uporablja v napredovalih fazah bolezni. Uporablja se več kemoterapevtikov v različnih kombinacijah, vendar brez posebnega uspeha (1, 3, 18).

Simptomatsko zdravljenje zajema prehrabni status, predvsem nadomeščanje aminokislin in uravnavanje sladkorne bolezni, nekateri bolniki pa potrebujejo tudi zdravljenje s cinkom (oralno, parenteralno ali lokalno). Pri hudi anemiji je treba dodajati krvne pripravke. Potrebna je antikoagulantna zaščita (kumarini, heparin) (3).

## PRIKAZ PRIMERA

V izbranem primeru predstavljamo 53-letno bolnico, pri kateri je zaradi tumorja prišlo do sindroma glukagonoma, z vsemi bistvenimi znaki in značilnim potekom bolezni. V letu 1998 so se pri bolnici pojavili prvi znaki, ki jih lahko pripišemo tumorju. V tem letu je shujšala 12 kilogramov, zaradi novoodkrite sladkorne bolezni je pričela s sladkorno dieto, ob kateri se je koncentracija sladkorja uredila. Pojavile so se težave s prebavo, zaradi katerih



je opravila kolonoskopijo, ki je pokazala difuzno hiperpigmentacijo sluznice debelega črevesja brez patoloških sprememb. Pričela se je zdraviti z odvajali, ob čemer je blato odvajala večkrat dnevno. V septembru 1998 je zaradi bolečin v levem spodnjem delu trebuha opravila tudi UZ-pregled, na katerem patologije v trebuhu ni bilo videti. Krvne preiskave so bile v mejah normale. Istega leta so se pojavile luščeče spremembe v ustni sluznici, ki so jih biopsirali, izvid pa je bil nespecifičen.

Aprila 2001 je opazila simetričen izpuščaj po licih, zgornjih in spodnjih udih ter spodnjem delu trupa. Izpuščaj je bil sprva eritematozen, nato so se na površini razvile papule in pustule, kasneje pa se je površina odluščila in pustila na koži belkaste lise. Zaradi izpuščaja ji je zdravnik predpisal različna kožna mazila. Septembra 2001 se je pričela zdraviti pri dermatologu. Opravili so brise sprememb, histološke preiskave in UZ-trebuha, na katerem je bila na meji med glavo in telesom trebušne slinavke vidna 20 x 15 mm velika izoehogena sprememba. V oktobru 2001 je bil narejen tudi CT-trebuha pri katerem so ugotovili minimalne spremembe v obliki žleze na prehodu telesa v rep. Drugih sprememb na trebušnih organih ni bilo videti (priporočili so endoskopski UZ).

V tem času so se pričele tudi težave z vidom, ki se je bistveno poslabšal. Oftalmolog je ugotovil motnjave v steklovini in starostno kratkovidnost ter ji predpisal očala. Novembra 2001 je bil narejen endoskopski UZ-pregled trebušne slinavke, ki je potrdil 20 x 14 mm veliko spremembo, verjetno cistadenom, na opisanem mestu v trebušni slinavki.

V januarju 2002 je bila bolnica operirana. Na meji med glavo in telesom trebušne slinavke se je nahajal 2 cm velik tumor, ki se ga je dalo v celoti odstraniti. Pooperacijski potek je minil brez posebnosti. Splošno počutje bolnice se je po operaciji hitro izboljšalo, kožne spremembe so izginile, vendar so tu in tam ostale hipopigmentirane lise, ki postopno pigmentirajo. Izboljšali so se prej bolj krhki in lomljivi nohti. Kontrolne vrednosti krvnega sladkorja na tešče nakazujejo postopno normalizacijo vrednosti.

Histopatološki pregled je pokazal, da je bil tumor neuroendokrinega tipa, benignen, izrezan v zdravo. V okolici je bilo kronično vnetje.

Vzorec tumorja je bil deloma trabekularen, deloma psevdoadinaren s čvrstimi vezivnimi trakovi, ki so jih potrdili tudi s posebnimi barvanji. Tumorske celice so imele uniformno, jasna jedra in le malo citoplazme. Imunohistokemično barvanje je bilo na glukagon pozitivno. Negativna pa so bila barvanja na gastrin, insulin, serotonin, somatostatin in substanco P. Na kontrolnem UZ-trebuha ni bilo videti patoloških sprememb na drugih trebušnih organih. Za trebušno slinavko je bila vidna le manjša tekočinska formacija, verjetno hematoma v resorpciji.

## RAZPRAVA

Diagnostika glukagonoma je težavna predvsem zaradi dejstva, da pri začetni simptomatiki pomislimo na druge bolezni (sladkorna bolezen, kronični dermatitisi), ki so glede na starost pri tovrstnih bolnikih pogoste in dobro reagirajo na zdravljenje (3, 6, 9). NME je specifični znak bolezni in sodi v diferencialno diagnozo kroničnih dermatitsov, histološka preiskava kože pa pogosto ni dovolj specifična za diagnozo (3, 12).

Tumor je počasi rastoč. Vsi znaki sindroma glukagonoma se razvijajo daljše časovno obdobje in so odvisni od podtipa glukagona ter drugih pridruženih peptidnih hormonov, ki jih tumor lahko izloča. Pri izraženem sindromu glukagonoma lahko tumor dokažemo biokemično z določitvijo nivoja glukagona v krvi (13). Za lokalizacijo večine tumorjev zadošča UZ-pregled trebuha, medtem ko se manjši prikažejo z endoskopsko-UZ preiskavo ali angiografijo (15). Za opredelitev razsoja bolezni je najprimernejše CT-slikanje (3, 14, 19).

V primeru, ki ga opisujemo, se je razvil značilni sindrom glukagonoma. Tumor je postal hormonsko aktiven tri leta pred diagnozo, ko se je pojavila motena toleranca za glukozo. Pri bolnici se je pojavil tudi najbolj značilen klinični znak bolezni NME, ki je usmeril diagnostiko. Po uspešni operaciji so v kratkem času vsi znaki bolezni izzveneli. S histopatološkim pregledom in rabo specifičnih barvanj smo dokazali benignen neuroendokrini tumor s pozitivno reakcijo na glukagon. Preiskovanje glede na nekaj najpogostejših drugih hormonov je bilo negativno. Specifično barvanje na MSH ni bilo narejeno, zaradi česar ne vemo, ali so kolonoskopsko opisane

hiperpigmentacije črevesne sluznice bile morda povezane z izločanjem tega hormona.

## ZAKLJUČEK

Glukagonom je počasi rastoč, neuroendokrini tumor, ki se večinoma pojavlja v maligni obliki. Povprečen čas do diagnoze je pri simptomatskih tumorjih 3 leta, ob odkritju pa ima 50–90% bolnikov že metastaze. Na glukagonom bi morali pomisliti pri bolnikih, ki imajo nepojasnen kronični dermatitis, posebno če ga

spremljajo tudi spremembe na ustni sluznici, motena toleranca za glukozo ali sladkorna bolezen, oz. če so prisotni tudi drugi znaki sindroma glukagonoma. Zgodnja diagnoza pomembno vpliva na preživetje in kakovost življenja. Edina oblika zdravljenja, ki omogoča ozdravitev, je popolna oz. radikalna kirurška odstranitev tumorskega tkiva. Desetletno preživetje je 64,3% pri omejeni boleznin in 51,6% pri bolnikih z razsojem tumorja oz. z napredovalo boleznijo.

## LITERATURA

1. Thompson JC, Townsend CM. Endocrine Pancreas. In: Townsend CM, Harris JW, eds. *Sabiston Textbook of Surgery*. 16 th ed. Philadelphia: W. B. Saunders; 2001. pp. 658.
2. Štulhofer M, Gadžijev E. Kirurgija pankreasa. In: Štulhofer M. *Kirurgija probavnog sastava*. Zagreb: Medicinska naklada; 1999. pp. 413–4.
3. Sabel MS, Prinz RA. Glukagonoma. In: Howard JM, Idezuki Y, Ihse I, Prinz RA, eds. *Surgical Diseases of the Pancreas*. Baltimor: Williams and Wilkins; 1998. pp. 745–55.
4. Becker SW, Khan D, Rothman S. Cutaneous manifestations of internal malignant tumors. *Arch Dermatol Syph* 1942; 45: 1069–80.
5. McGavran MH, Unger RH, Recant L. A glucagon secreting a-cell carcinoma of the pancreas. *N Engl J Med* 1966; 274: 1408–13.
6. Economopoulos P. Clinical Sindroms from Endocrine Tumors. In: Economopoulos P. *Seminars in Gastroenterology*. Athens: Paschalides P; 1980. pp. 21–149.
7. Golkowski F, Trofimiuk M, Tomaszewska R, Huszno B, Szybinski Z. Neurological disturbances in the course of glucagonoma: a case report. *Pol Arch Med Wewn Aug* 1999; 102(2): 697–702.
8. Shiozawa K, Kitagawa H, Nakamura K. A Case of Malignant Glucagonoma of Multicentric Occurrence. *Jpn J Gastroenterol Surg* 2002; 35: 1788–92.
9. Wickenhauser C, Aichelmann E, Neuhau H, Holscher AH, Dienes HP. Glucagon-secreting malignant neuroendocrine tumor of the pancreas. *Med Klin Aug* 2000; 95(8): 466–9.
10. Wuttke W. Endokrinologie. In: Schmidt FR, Thews G, eds. *Physiologie des Menschen*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag; 1990. pp. 412–6.
11. Friesen SR. Classic description of neuro-endocrine syndromes of the pancreas and gut. In: Friesen SR, eds. *CKIO*. Austin TX: R C Lan-des; 1993. pp. 214–23.
12. Solcia E, Capella C, Kloppel G. Tumors of the Pancreas. In: Rosai J, Sobin HL, eds. *Atlas of tumor pathology*. Washington D. C: Armed forces Institute of Pathology; 1997.
13. Larsson LI, Sundler F, Grimelius L. Immunohistochemical demonstration of glucagon in an A-2 cell carcinoma. *Experientia* 1973; 29: 698.
14. Fidler JL, Johnson CD. Imaging of neuroendocrine tumors of the pancreas. *Int J Gastrointest Cancer* 2001; 30(1–2): 73–85.
15. Anderson MA, Carpenter S, Thompson NW. Endoscopic ultrasound is highly accurate and directs management in patients with neuroendocrine tumors of the pancreas. *Am J Gastroenterol Sep* 2000; 95(9): 2271–7.
16. Cecil M, Goktay AY, Oksuzler Y, Sagol O, Dicle O, Igci E, Pirnar T. CT findings of non-functioning neuroendocrine pancreatic tumors. *Comput Med Imaging Graph* 2002 Jan - Feb; 26(1): 43.
17. Bouin M, Aoust LD. Clinical response of an atypical glucagonoma treated with a long-acting somatostatin analog. *Gastroenterol Clin Biol Oct* 2002; 26(10): 926–9.
18. Chu QD, Al-kasspooles MF, Smith JL. Is glucagonoma of the pancreas a curable disease? *Int J Pancreatol* 2001; 29(3): 155–62.
19. Matthews BD, Heniford BT, Reardon PR, Brunnicardi FC. Surgical experience with nonfunctioning neuroendocrine tumors of the pancreas. *Am Surg* 2000 Dec; 66(12): 1116–22.