

# Glükagonoomi sündroom

Pille Rudenko, Kersti Kivimägi – Ida-Tallinna Keskhaigla Magdaleena haigla

## glükagonoom, nekrolüütiline migreeruv erüteem, oktreotiidravi

**Glükagonoom on harva esinev kasvaja, mis lähtub kõhunäärme  $\alpha$ -rakkudest ja sekreteerib glükagooni. Erinevate haigustunnuste seas on iseloomulikuks sümptomiks nahal esinev nekrolüütiline migreeruv erüteem. Kuigi aeglase kuluga, on glükagonoom üle 70% juhtudest maligne. Kirjeldatud haigusjuhu diagnoosimine oli raskendatud; metastaseerunud kasvaja olemust aitas täpsustada somatostatiinireseptorite stsintigraafia.**

Glükagonoomi sündroom (GS) on seotud valdavalt pankrease Langerhansi saarekete  $\alpha$ -rakkudest lähtuva tuumoriga, mis produtseerib glükagooni ja teisi peptiide preproglükagoonist.

### Glükagonoomi sündroomi kliinilised avaldused

- Nahal ja limaskestadel esinevad:

a) nekrolüütiline migreeruv erüteem (NME) – 90%-l juhtudest, see on iseloomulik tunnus ja diagnoosi püstitamisel määrava tähtsusega. Lööbe *punctum maximum* on keha loomulike avauste ümber ja jäsemotel distaalselt. Lööve retsidiveerub ja remiteerub;

b) angulaarne stomatiit ja atrofiline glossiit;

c) mõnikord onühholüüs ja alopeetsia.

- Hüperglükagoneemia – esineb 100%-l patsientidest, sageli on glükagooni sisaldus kasvanud 10–20 korda; 1/5-l patsientidest on suurenenud ka gastriini, insuliini, vasoaktiivse intestinaalse peptiidi (VIP) sisaldus.

- Glükoosi intolerants või kerge diabeet (100%-l).
- Normokroomne normotsüütne aneemia.
- Hüpoaminoatsideemia.
- Diarröa või obstipatsioon.
- Progresseeruv kaalukaotus.
- Kalduvus trombembooliatele (ca 25% kopsuarteri või süvaveenitromboosid).

- Neuropsüühilised häired (raske depressioon, psühhoo, dementsus) (1–3).

GSi kirjeldati esmakordselt 1941. a (4). Sündroomi esinemissagedus on arvatavalt

1 : 20 000 000 aastas; sagedamini vanuses 40–60 a, veidi rohkem naistel (1, 3). Üle 70% glükagonoomidest on maligne, tavaliselt väga loiu kuluga. Nad on tüüpiliselt suured, läbimõõduga 3–5 cm ning ca 50–70% neist on diagnoosimise hetkeks metastaseerunud (75% maksa ja regionaalsetesse lümfisõlmedesse). Tuumori lokaliseerimiseks kasutatakse ultraheli-diagnostikat (UH), kompuutertomograafiat (KT), magnetresonantstomograafiat (MRT); vajadusel kasutatakse somatostatiinireseptorite stsintigraafiat, millega saab ka hästi hinnata kasvaja metastaseerumist (1, 3, 5). Nahanähtude patogenees pole teada, kuid see võib olla seotud toitumispuudulikkusega (aminohapete, rasvhapete ja Zn defitsiidiga) ning glükagooni otsese toimega nahale (2, 3).

Mõningatel juhtudel on NME esinenud seoses maksatsirroosi ja bronhiaalkartsinoomiga. NME-d tuleks diferentsida *acrodermatitis enteropathica*'st, Zn defitsiidist, pustulaarsest psoriaasist, mukokutaanset kandidaasist, *Morbus Hailey-Hailey*'st, *Pemphigus foliaceus*'est, subkorneaalsest pustuloosist. Biopstaat tuleb võtta värske kolde servast. Iseloomulik histoloogiline tunnus on *striae Malpighii* välimise kihi rakkude hästi piiritletud nekrolüüs ("*sudden death*"). Nahas esineb mõõdukas perivaskulaarne lümfo- ja histiotsütaarne infiltraat. Vanemates kolletes nahas on näha erineval määral düskeratoosi, akantoosi ja lümfotsüütset infiltraati (4–6).

Paranemise tagab kasvaja kirurgiline eemaldamine, mis hilise diagnoosimise ja metastaaside tõttu õnnestub kuni 5% juhtudest (1, 2). Palliatiivse ravi eesmärgiks on vähendada glükagooni taset, vähendades hormooni vabanemist või tuumori mahtu. Esmase valikuna kasutatakse somatostatiini analooge, mida vajadusel kombineeritakse kirurgilise raviga, maksaarterite embolisatsiooniga, interferooni või kemoterapiaga (7, 8). Trombembooliate profülaktikaks manustatakse aspiriini, glükoosi ainevahetuse häirete normaliseerimiseks rakendatakse sobivat dieeti, vajadusel manustatakse insuliini. Haigete keskmine elulemus on *ca* 3 aastat (mõnest kuust kuni 20 aastani) (1).

### **Haigusjuht** (Hgl-d nr 2873, 3210/2001)

47aastane naispatsient suunati 2001. a augustis Magdaleena Haiglasse diabeedi kahtlusega. **Kaebuseks** olid 1,5 a kestnud nahalööve, aneemia, kahheksia, suurenenud veresuhkur ja depressioon.

**Haiguse anamnees.** Patsient haigestus 2000. a aprillis angulaarse heiliidi ja valuliku glossiidi nähtudega. Lisandusid vulva- ja perianaalpiirkonna intensiivne sügelus, maitsemuutus, isutus. Nahalööve algas jalalabadelt, levides sääretele, genito-perianaalsele, reitele, küünarnukkidele, näole, juustega kaetud peanahale, labakätele ja aksillaarsele. Lööbe tekkele võis eelneda sügelus. 2001. a alguses tekkis kolmenädalase kestusega kõhulahtisus, lisandus progresseeruv kaalu kaotus, kurnatus ja masendus. Nahalööbe põhjal oli varem diagnoositud nii paikset vulgaarset psoriaasi, kandidooset stomatiiti, difuusset seborroilist ja mikroobset ekseemi, jalgade seentõbe, *acanthosis nigricans'i* (histoloogilise leiu põhjal 07.2001) kui ka paraneoplastilist löövet. Kaasuvana esinesid kasvajalised moodustised maksas (UH, KT) ja üks moodustis pankrease pea piirkonnas (UH). Punktsioonbiopsial ja diagnostilisel laparoskoopial võetud biopaatides maliigsust ei leitud. Patsient jäeti jälgimisele. Diagnoositi ka rauavaegusaneemiat ja mao haavanditõbe.

**Eluanamnees.** Patsient on abielus, peres on 4 last. Patsiendi kehakaal enne haigestumist oli 62 kg. Alates 15. eluaastast on esinenud paikne psoriaas küünarnukil. Isal on dissemineeritud psoriaas.

**Objektiivne leid.** Patsient on suhteliselt rahuldavas üldseisundis, puuduliku toitumusega; kehapikkus on 170 cm, kehakaal 42 kg, kehamassi indeks 14,5. Kopsude ja südame auskultatoorne ning kõhukatete palpatoorne leid oli normis. Arterialne rõhk oli 100/70, 90/60 mm Hg.

**Objektiivne nahaleid hospitaliseerimisel.** Lööve nahal oli sümmeetriline, paiknedes *punctum maximum* iga akraalselt, keha avauste ümbruses ja aksillaarlohkudes, jättes kehatüve lööbeväbaks. Lööbe primaarelemendiks oli *ca* 0,5 cm läbimõõduga, perifeerse kasvuga, selge sakilise piirjoonega ja tsentraalselt paikneva, pinges ja selge seroosse sisuga villikese või villiga punakaspruun sõlmeke, millel Asboe-Hanseni sümptom oli negatiivne (vt foto 1). Lööbe piirkonnas esines teravalt piirdunud hüperpigmentatsiooni või erüteemi foonil erosioone, kraetaolist ketendust, koorikuid ja sügavaid ragaade. Esines lööbe laatumise ja retsidiiveerumise tendents kas olemasolevates kolletes, hüperpigmenteeritud või tervel nahal, jättes serpiginoosse, migreeruva ja kirju pildi (vt fotod 2–5). Esines sõrmede ja varvaste turse, punetus, küünevallide haaratus, sõrmeküünte proksimaalsete osade düstroofia. Keel oli erkpunane ja rõhutatud näsadega.



Foto 1. Esmane lööbeelement säärel.



**Foto 3.** Laatonud punetus, ketendus perioraalselt ja -nasaalselt ning kulmude vahel. Angulaarne heiliit, blefariit.



**Foto 5.** Reite ja säärtel külgpindadel pruunikoarikulised laatonud lööbeelemendid.

## Uuringud

Vereanalüüsid. SR 65 mm/t (modifitseeritud Pantðenkovi järgi), hemoglobiin 76 g/l, erütrotsüüte  $3,18 \times 10^{12}/l$ , trombotsüüte  $249 \times 10^9/l$ , leukotsüüte  $4,7 \times 10^9/l$ ; valemis basofiile 3, eosinofiile 9, keeptuumseid 1, segmenttuumseid 46, lümfootsüüte 36, monotsüüte 5%. CRV 19,3 mg/l, ALP 303 U/l, ALT 116 U/l, AST 135 U/l, bilirubiin 7,1  $\mu\text{mol}/l$ , amülaas 58 U/l, veresuhkur 4,6–7,2–12,3–11,7–8,8–3,6 mmol/l, HbA1c 6,36%, C-peptiid 3,98 ng/ml, Zn 2,4 mg/l. TSH, PTH, P, Ca, urea, kreatiniin, K, Na ja üldvalk olid normis. Glükagoon plasmas 740 ng/l (norm 30–140 ng/l).

Erosioonidest jalgadel kasvasid *Staphylococcus aureus* ja *Escherichia coli*.

Nahabioptaadi histoloogiline leid sarnanes anulaarse erütemiga (08.2001).

Ultraheliuuring: Maks sileda kontuuriga, inhomogeense ehhostruktuuriga, sisaldab mitmeid tsüste läbimõõduga 15–76 mm. Maksa vasakus sagaras on ebatasaste kontuuridega tsüstjas ala 49 x 39 mm. Paremas sagaras on kajatihedamaid koldeid, parema sagara sagitaalmõõt on 14 cm. Põrn, sapiteed, sapipõis normis. Kõhunääre sileda kontuuriga, ebaühtlase ehhostruktuuriga, peaosas on siledate kontuuri-dega kajavaene ala 12 mm läbimõõduga; keha



Foto 4. Polümorfne lööve labajalgadel, krooniline paronühhia.

ja sabaosa struktuur on tavaline. Neerud ja kusepõis on muutusetu.

Gastroskoopia: söögitoru limaskest punetav. Maos vaba vedelikku. Mao korpuse väikese kõveriku poolses osas on haavandi arm. *Antrum* ja *pylorus* deformeeritud (surve väljast).

Somatostatiini retseptorite stsintigraafia: In-111-pentetreotiidiga (OctreoScan): visualiseerub somatostatiini analoogi atüüpiline kogunemine hulgikolletena maksas ja paremas kopsus ning üksiku koldena kõhunäärme peaosas.

**Diagnoos.** Arvestades kliinilist leidu ja uuringute tulemusi, diagnoositi maksa- ja kopsu metastasidega glükagonoomi. Eesti Onkoloogia Keskuse konsiiliumil otsustati alustada sümptomaatilist ravi oktretiidiga (sandostatiin).

**Ravi** alustati lühitoimelise sandostatiiniga 0,05–0,1 mg 2–3 korda päevas nahaalusi. Sellega saavutati nahanähtude drastiline paranemine 10 päevaga. Seejärel jätkus ravi pikatoimelise sandostatiiniga (Sandostatin LAR) 20 mg 1 kord kuus lihasesse ning lisaks kuu aega ka lühitoimelise sandostatiiniga 0,05 mg 2 korda päevas. Jätkus ravi cipramili ja aspiriiniga, diabeeti raviti toiduvaliku abil.

Kuu ajaga paranes patsiendi seisund tunduvalt: nahalööbest olid vaid jääknähud, kehakaal taastus, meeleolu paranes, analüüsides oli positiivne dünaamika (Hb ja SR normis, veresuhkur 4–7 mmol/l, transaminaaside vähenemine) (vt fotod 6–7).



Foto 6. Esimese ravikuu järel labajalgadel mõningane ketendus ja hüperpigmentatsioon endises lööbe piirkonnas.



Foto 2. Lööve tüüpilises piirkonnas, kahheksia.



Foto 7. Esimese ravikuu järel mõningane sekundaarne hüperpigmentatsioon, normaliseerunud kehakaal.

KT-uuringul viis kuud pärast ravi alustamist olid pankreases ja maksas paiknevad kolded endise suurusega. Märtsis 2002 teostati SA PERH onkoloogiakeskuses palliatiivne operatsioon: *resectio lobi dextri hepatis bifocalis (atypica)*. Patohistoloogiline leid: *glycagonoma malignum metastaticum*.

Patsiendi seisund pärast operatsiooni on püsunud stabiilsena, patsient jätkab sandostatiinravi.

Täname kolleege dr Jaanus Kerget ja dr Tõnu Peetsi igakülgse abi eest artikli valmimisel



## Kirjandus

1. Hammond P. Glucagonomas. In: Sheaves R, Jenkins PJ, Wass J, eds. *Clinical endocrine oncology*. 2<sup>nd</sup> ed. Oxford: Blackwell Science; 1998. p.387–90.
2. O’Shea D Wynick D, Bloom SR. Islet cell tumours (excluding insulinomas and carcinoids). In: Grossman A, ed. *Clinical endocrinology*. 2<sup>nd</sup> ed. Oxford: Blackwell Science; 1998. p.540–7.
3. Taheri S, Meeran K, Bloom S. Endocrine tumors of the gastrointestinal tract. In: Becker KL, ed. *Principles and practice of endocrinology and metabolism*. 3<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p.2015–20.
4. Weismann K, Graham RM. Systemic disease and the skin. In: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM, eds. *Textbook of dermatology*. Vol 3. 6<sup>th</sup> ed. Milan: Blackwell Science; 1998. p.2727–8.
5. Fitzpatrick TB, Johnson RA, Wolff W, Suurmond D. *Color atlas and synopsis of clinical dermatology*. 4<sup>th</sup> ed. USA: McGraw-Hill; 2001. p.490–1.
6. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. *Dermatology*. 2<sup>nd</sup> ed. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2000. p.577–9.
7. El Rassi Z, Partensky C, Valette PJ, Berger F, Chayvialle 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.
8. Arnold R, Simon B, Wied M. Treatment of neuroendocrine GEP tumours with somatostatin analogues. *Digestion* 2000;62:84–91.

## Summary

### Glucagonoma syndrome

Glucagonoma syndrome is mostly associated with pancreas  $\alpha$ -cell tumors, secreting the hormone glucagon and the other products of preproglucagon. The most characteristic feature of this syndrome is the presence of necrolytic migratory erythematous rash. The annual incidence is 1 per 20 million. Though above 70% of glucagonomas are malignant, they are slow growing. At the time of diagnosis over 50–70% glucagonomas have metastasized.

We present a 47-year-old woman with erythematous rash, involving the perineum, buttocks, groin, extremities and the perioral region, characteristic of

migratory necrolytic erythema. She had mild hyperglycaemia, normochromic normocytic anaemia, severe depression, and weight loss of 20 kg. Her serum glucagon level was elevated and somatostatin receptor scintigraphy showed a pancreatic tumor with hepatic and pulmonary metastases. We diagnosed glucagonoma with metastases and started with symptomatic treatment with octreotide. After one month of therapy the rash healed, weight normalized, and the patient was in a satisfactory condition. In March 2002 the patient had palliative tissue debulking operation; she recovered and octreotide treatment is continued.

Pille.Rudenko@mail.ee