

# SÍNDROMA DO GLUCAGONOMA

O. TELLECHEA, A. POIARES BAPTISTA.

Clínica de Dermatologia e Venereologia Hospital da Universidade. Celas. Coimbra

## RESUMO

Individualizado em 1973, o síndrome do glucagonoma caracteriza-se essencialmente por eritema necrolítico migrador, glucagonoma, hiper glucagonémia plasmática e hiperglicémia. O eritema necrolítico migrador, presente em dois terços dos casos, precede, em regra, a restante sintomatologia; predomina, de modo bilateral e simétrico, nas grandes pregas e áreas periorificiais, caracterizando-se sobretudo por lesões eritemato-escamosas e bolhosas superficiais, de contornos circinados e de evolução centrífuga, por surtos irregulares. Histologicamente existe necrose malpighiana das camadas mais superficiais, com posterior descolamento bolhoso. A glucagonémia em jejum é superior a 500 pg/ml. O glucagonoma, constituído por células alfa, em regra maligno mas lentamente progressivo, localiza-se quase sempre na cauda do pâncreas. A acção patogénica do glucagon na sintomatologia cutânea é ainda discutida porque nem sempre há correlação entre a taxa da glucagonémia e a intensidade das lesões dermatológicas, existem eritemas necrolíticos migradores sem glucagonomas e, pelo contrário, glucagonomas sem sintomas cutâneos. A similitude clínica e histopatológica entre o eritema necrolítico migrador e o síndrome por hipozinémia faz discutir as relações entre o glucagon e o zinco, ao qual o glucagon se liga facilmente in vitro.

## SUMMARY

### Glucagonoma Syndrome

First described in 1973, the glucagonoma syndrome consists mainly of migrating necrolytic erythema, glucagonoma, plasma hyperglucagonemia and hyperglycemia. Migratory necrolytic erythema, present in two thirds of cases, usually appears before the remaining symptoms; it predominates bilaterally and symmetrically, in skin creases and circum-orificial areas, and is essentially characterized by erythematous scaly lesions and superficial vesicles, with a circinate contour and a centrifugal evolution, in irregular crops. Histologically there is malpighian necrosis of superficial skin layers, followed by vesicular separation. Fasting glucagonemia is above 500 pg/ml. Glucagonoma, consisting of alpha cells, is usually malignant but progresses slowly, and is almost always situated in the tail of the pancreas. Pathogenic effect of glucagon on skin manifestations is still under discussion and a correlation has not always been found between plasma glucagon level and intensity of skin lesions; furthermore, migrating necrolytic erythema may exist in the absence of glucagonoma and, on the other hand, glucagonoma may exist in the absence of skin lesions. Clinical and histopathological similarity between migrating necrolytic erythema and zinc deficiency syndrome suggests a relationship between glucagon and zinc, to which glucagon binds easily in vitro.

Em 1942, Becker e Cols<sup>1</sup> e Gougerot e Duperrat<sup>2</sup> descrevem uma dermatose característica associada a carcinoma dos ilhéus pancreáticos e acompanhada por um estado de intolerância à glicose.

Em 1966, Mac Gravan e Cols<sup>3</sup> estabelece a natureza da neoplasia pancreática identificando-a como um tumor das células alfa. secretor de glucagon. Wilkinson, em 1973,<sup>4</sup> precisa as características clínicas e histopatológicas da erupção cutânea que designa por eritema necrolítico migrador (E.N.M.). Em 1974, Sweet<sup>5</sup> documenta o carácter paraneoplásico do E.N.M. e, nesse mesmo ano, Mallison e Cols<sup>6</sup> reúnem sob a designação de síndrome do glucagonoma os aspectos clínico-patológicos e laboratoriais de 9 casos pessoais, a maior série jamais publicada, confirmando definitivamente a sua autonomia.

Os cerca de 40 casos publicados, na sua maioria como observações isoladas ou em pequenas séries<sup>6-10</sup> assim como os trabalhos de revisão da literatura<sup>11-13</sup> permitem definir as características do síndrome (Quadro I).

Predomina no sexo feminino (2/1), entre os 40 e os 65 anos. Os doentes apresentam-se com um ou mais elementos da seguinte tríade sintomática: E.N.M. (dermite, glossite, alterações ungueais), intolerância à glicose e emagrecimento.

## QUADRO I

### Critérios de diagnóstico de síndrome do glucagonoma

#### “Major”

- glucagonoma
- eritema necrolítico migrador
- intolerância à glicose

#### “Minor”

- emagrecimento
- anemia
- diarreia
- hipoaminoacidemia
- hipocolesterolemia

As lesões cutaneomucosas constituem em mais de 2/3 dos casos as primeiras manifestações do síndrome, podendo preceder a restante sintomatologia de vários anos (3 meses a 12 anos), dominam geralmente o quadro clínico e são em regra os elementos evocadores do diagnóstico. São tipicamente constituídas por manchas eritematosas de extensão centrífuga

rápida mas irregular, a breve trecho centradas por descolamentos bolhosos superficiais que dão lugar a placas erosivo-crostosas, limitadas por *collerette* de descolamento epidérmico que acompanha a progressão serpiginosa do bordo eritematoso.

Em 1 a 2 semanas há cura central com hiperpigmentação residual transitória que se estende eventualmente a toda a superfície lesional mas que frequentemente coexiste com a extensão periférica do bordo. A tendência à confluência, a evolução assíncrona e a rápida sucessão dos elementos accentuam o carácter circinado e migrador da erupção e explicam o seu polimorfismo.

A distribuição bilateral e simétrica e a localização às grandes pregas e regiões adjacentes, onde o componente erosivo é mais aparente, e às extremidades, onde os elementos bolhosos são mais comuns, são fortemente sugestivas. Na face as lesões simulam frequentemente as da dermite seborreica.

A erupção inicia-se habitualmente pelas extremidades inferiores<sup>6, 9</sup> ou pelas regiões perianal ou perigenital<sup>5, 6, 9, 10</sup>, evoluindo por surtos que se sucedem a intervalos irregulares mas progressivamente mais breves, tomando-se eventualmente contínua a nível destas últimas localizações.

Histopatologicamente as imagens típicas são encontradas no bordo das lesões em início ou em elementos bolhosos recentes e caracterizam-se essencialmente<sup>14</sup> pela presença de uma necrose abrupta, *morte súbita* das camadas superiores do corpo mucoso resultando na formação de descolamentos bolhosos intraepidérmicos superficiais ou subcórneos, que contrasta com a integridade ou discreto edema da metade inferior da epiderme. A *derme* pode ser sede de um ligeiro infiltrado perivascular superficial.

Os estudos ultraestruturais<sup>15</sup> confirmam estes dados e mostram degenerescência vacuolar do citoplasma das células alteradas. Os exames imunohistológicos revelam-se negativos<sup>9, 10</sup>.

Descrevem-se ainda lesões do tipo do eczema *cracquelé* de dermoepiderme exsudativa e vesiculosa, elementos papulosos, nodulares ou necróticos<sup>1, 5, 8</sup> e menos frequentemente psoriasiformes e verrucosos<sup>4</sup> que podem preceder os elementos típicos por vários anos constituindo problemas diagnósticos de difícil resolução. O envolvimento da mucosa oral-glossite dolorosa, estomatite, queilite angular, é quase constante, antecede por vezes as lesões cutâneas<sup>16, 17, 30</sup>, mas pode não ocorrer<sup>8</sup>. As alterações ungueais ocasionalmente descritas<sup>1, 6, 9, 18</sup> são inespecíficas e em regra secundárias ao compromisso do bordo ungueal. Podem, contudo, como no caso de Shupack e Col.<sup>19</sup> preceder a restante sintomatologia.

A intolerância à glicose constitui uma forma menos comum de apresentação do síndrome<sup>16, 20, 21</sup> e habitualmente acompanha ou sucede o aparecimento das manifestações dermatológicas. Tem suscitado grande interesse pela sua possível relevância face à controversa relação entre hiperglucagonemia, hiperglicemia e acidocetose na diabetes mellitus<sup>22, 23</sup>. Inicialmente revelada por glicosúria e/ou hiperglicemia em jejum transitória<sup>6, 11, 13</sup> estabelece-se como diabetes mellitus franca, em regra moderada, excepcionalmente incontrolável<sup>24</sup> e caracterizada pela ausência de complicações degenerativas e acidocéticas.

Além do emagrecimento geralmente pronunciado e não acompanhado de anorexia, frequentemente mas não universalmente presente<sup>3, 6</sup> e que pode constituir o sintoma inaugural<sup>25</sup>, o síndrome é completado, sob o ponto de vista clínico por: escotomas<sup>26</sup>, perturbações do trânsito intestinal<sup>6, 16</sup> sobretudo diarreia aquosa com hipokaliémia<sup>6</sup>, ocasionalmente associadas a déficits selectivos da absorção e a alterações da motilidade e da estrutura intestinal<sup>27</sup>; alterações psiquiátricas e diátese trombótica<sup>6, 8</sup> reconhecidas desde as primeiras observações.

As elevadas taxas de glucagon, testemunho da actividade secretora tumoral, constituem a principal anomalia laboratorial do síndrome, e são virtualmente diagnósticas quando os valores em jejum excedem os 500-1000 pg/ml. Um aumento paradoxal dos níveis séricos da hormona após ingestão de glicose constituiria uma prova suplementar da existência de um tumor secretor de glucagon<sup>28</sup>.

Adicionalmente tem sido verificada a presença de anemia normocítica normocrômica hiposiderémica, aceleração da velocidade de sedimentação eritrocitária, hipoalbuminemia, hipocolesterolemia e, em todos os casos e que tem sido pesquisada, hipoaminoacidemia.

O tumor é em regra maligno, embora lentamente progressivo<sup>29</sup>. Menos frequentemente observa-se a presença de adenoma<sup>6, 7</sup> e, raramente hiperplasia insular pancreática<sup>30</sup>.

Em mais de dois terços dos casos situa-se na cauda e/ou no corpo do pâncreas, menos comumente na cabeça deste órgão<sup>6, 26</sup> e excepcionalmente pode ter localização extrapancreática: renal<sup>27</sup> ou duodenal<sup>31</sup>. As metástases, na maior parte das vezes hepáticas e ganglionares regionais, são frequentes, mas relativamente tardias.

O tumor é quase exclusivamente constituído por células alfa, como o documentam os estudos histoquímicos, ultraestruturais e imunocitoquímicos<sup>16, 25, 26</sup>; pode contudo, como no caso de Murray-Lyon e cols<sup>32</sup> em que havia hiperprodução de insulina e glucagon, ser composto por células beta. Com efeito nalguns casos há hipersecreção de uma segunda hormona: insulina<sup>25, 28, 32</sup> e, menos frequentemente, polipeptídeo pancreático<sup>6, 33</sup> ACTH, PTH e gastrina<sup>34</sup>, VIP<sup>25</sup> e MSH<sup>34</sup>.

Excepcionalmente o glucagonoma pode ser um dos componentes de um síndrome poliglandular — MEN — 1 —<sup>35</sup>.

O tratamento de eleição é a remoção cirúrgica do tumor que determina uma rápida regressão da sintomatologia. Em tumores não ressecáveis ou metastáticos têm sido obtidos resultados favoráveis com a decarbazina (DTIC)<sup>21, 36, 37</sup> e a estreptozotocina<sup>25, 32</sup>. A administração parenteral de um análogo sintético da somatostatina<sup>38</sup>, a infusão de aminoácidos<sup>39</sup>, a administração oral de hidroxiquinoleína<sup>6, 40</sup> de zinco<sup>41</sup> e a corticoterapia<sup>6, 16, 20</sup> têm sido utilizados com resultados variáveis no tratamento do E.N.M..

## PATOGENIA

Embora o síndrome do glucagonoma constitui uma entidade bem definida, a patogenia de algumas das suas características, particularmente do E.N.M., permanecem obscuros.

Becker e Cols<sup>1</sup> na descrição princeps atribuíam a erupção a uma resposta do hospedeiro à presença, nunca documentada, de células pancreáticas neoplásicas na epiderme. Zdanov<sup>8</sup> encara pela primeira vez, em 1956, e sob um ponto de vista teórico, a possibilidade de produção de glucagon pelo tumor, para o qual antevê um papel patogénico. É contudo com a demonstração de níveis anormalmente elevados de glucagon no plasma doentes<sup>3</sup> que se iniciam as especulações sobre o papel da hormona na génese do E.N.M..

O glucagon (P.M.=3500) é um polipeptídeo constituído por 29 resíduos de aminoácidos sintetizados nas células alfa pancreáticas a partir de uma preprohormona (P.M.>18 000) e habitualmente doseado nos líquidos biológicos por métodos radioimunológicos<sup>42</sup>. As suas acções na metabolismo intermediário em condições fisiológicas e nalguns estados fisiopatológicos são relativamente bem conhecidas. Os seus efeitos a nível da epiderme são, contudo, em grande parte ignorados, facto que tem impossibilitado clarificar o modo da sua participação na fisiopatologia do E.N.M..

A caracterização da neoplasia como tumor secretor de glucagon, a documentação de taxas plasmáticas extremamente elevadas da hormona, a verificação da regressão de toda a

sintomatologia após remoção do tumor, e sua eventual recorrência com o desenvolvimento de metástases<sup>25</sup>, bem como a observação de lesões cutâneas sobreponíveis às do E.N.M. após administração de elevadas doses de glucagon<sup>43</sup> e a recente demonstração de que a hormona e o plasma de doentes com glucagonoma aumentam significativamente o teor de ácido araquidônico na epiderme<sup>17</sup>, sugere uma intervenção directa do peptídeo. Contudo um conjunto de evidências paralelamente acumuladas favoreceria uma interpretação oposta. Com efeito: a) verifica-se não haver correlação directa entre a evolução da erupção e as taxas sérias de glucagon que persistiam anormalmente elevadas apesar da regressão espontânea das lesões cutâneas por períodos de semanas a meses<sup>6</sup>; b) Sweet<sup>5</sup> mostra que a aplicação tópica e a injeção intradérmica de glucagon não induziam qualquer reacção cutânea nos doentes; c) Boden e Owen<sup>28</sup> e Stacpoole e Col.<sup>44</sup> documentaram a presença de glucagonemia extrema em familiares assintomáticos de doentes com S.G. (Hiper glucagonemia familiar); d) finalmente têm sido descritos múltiplos casos de glucagonoma sem qualquer expressão dermatológica com níveis plasmáticos de glucagon idênticos aos encontrados em doentes com S.G. (Quadro II).

#### QUADRO II

##### Causas de hiper glucagonemia [adaptado de LEICHER (13)]

- Acidose
- Choque cardiogénico
- Choque séptico
- Choque "traumático"
- Cirrose hepática com anastomose porta-cava
- Síndrome de Cushing
- Queimaduras
- Insuficiência renal crónica

Assim foi postulada uma intervenção indirecta da hormona, mediada por um efeito metabólico-hipoaminoacidémia, hipoproteinémia, redução da taxa de ácidos gordos essenciais circulantes ou alternativamente, a participação de uma hipotética substância, nunca caracterizada, pelo tumor<sup>11</sup>.

A validade de alguns destes argumentos tem sido contudo contestado e um efeito do glucagon na génese do E.N.M. não pode ser completamente excluído. Com efeito existem no plasma normal diferentes formas de glucagon distintas pelo seu P.M. e a que parecem corresponder diferenças na intensidade dos seus efeitos biológicos, mas que partilham a mesma imunoreactividade não sendo assim distinguíveis pelos métodos habituais de dosagem (radioimunológicos). Estas diferentes fracções moleculares encontram-se distribuídas segundo um padrão definido<sup>13</sup>. No síndrome do glucagonoma, além das alterações quantitativas presentes, existem importantes desvios na distribuição relativa destas espécies<sup>7</sup>, facto que pode ter significado fisiopatológico e explicar que concentrações totais similares (doseadas radioimunologicamente) se acompanhem de diferentes manifestações em doentes diferentes, já que a potência biológica de cada espécie pode variar<sup>12, 13</sup>.

Deste modo alguns autores têm atribuído a fracções com P.M. 3500-9000 a responsabilidade da erupção<sup>45</sup> enquanto que o glucagon presente no plasma familiar saudáveis de doentes com S.G. parece ser exclusivamente constituído por uma fracção biologicamente inactiva (P.M. 18 000)<sup>28</sup>.

Assim e embora o seu modo de acção permaneça controverso, o papel do glucagon na génese das lesões cutâneas do S.G. tem sido geralmente aceite.

O principal argumento contra um tal participação é forne-

cido pela existência, bem documentada, de casos de E.N.M. com normogluconemia e sem qualquer evidência de glucagonoma<sup>26</sup> facto que embora tenda a obscurecer a fisiopatologia da erupção permite invocar a participação de mediadores independentes do glucagon.

A patogenia do E.N.M. pode residir numa deficiência relativa de zinco. De facto as similaridades clínicas e histopatológicas entre o E.N.M. e as dermatoses por deficiência de zinco têm sido frequentemente sublinhadas<sup>52</sup> e a sua distinção nem sempre é fácil. Os bons resultados terapêuticos obtidos com a administração de hidroxiquinoleína<sup>39</sup> e de zinco<sup>40</sup> corroboram esta hipótese. Mais ainda, a correcção das lesões após infusão de aminoácidos<sup>38</sup>, argumento frequentemente invocado para atribuir à hipoaminoacidémia um papel patogénico, pode dever-se, pelo menos em parte, a um aporte concomitante de zinco<sup>53</sup>.

A presença de níveis plasmáticos de zinco invariavelmente normais nos doentes com E.N.M. não exclui a possibilidade de uma deficiência relativa neste metal: a relação entre zinquemia e conteúdo corporal de zinco é controversa<sup>54</sup>, conhecendo-se exemplos de dermatoses atribuíveis a uma carência deste oligoelemento e que se acompanham de normozinquemia<sup>55, 56</sup>.

O facto de que o glucagon se liga facilmente, *in vitro*, a diversos iões metálicos e particularmente ao zinco<sup>57</sup> sugere-se que a sua presença em quantidades excessivas possa competir com os carriers do zinco tornando-se indisponível para os seus efeitos metabólicos na epiderme, produzindo-se assim um estado de carência epidérmica deste metal apesar da normozinquemia circulante.

#### BIBLIOGRAFIA

- 1 BECKER S.W., KAHN D., ROTHMAN S. — Cutaneous manifestations of internal malignant tumors — *Arch. Dermatol. Syph.* 1942; 45: 1069-1080.
- 2 GOUGEROT H., DUPERRAT B. — Dermatoses verruqueuses "monitrice" d'un cancer visceral — *Ann. Bull. Derm. Syph.* (Paris) 1942; 2: 193-199.
- 3 MCGAVRAN M., UNGER R.H., RECENT L., POLK H.C., KILO C., LEVIN M. — A glucagon secreting alpha cell carcinoma of the pancreas — *N. Eng. J. Med.* 1966; 274: 1408-1413.
- 4 WILKINSON D.S. — Necrolytic migratory erythema with carcinoma of the pancreas — *Trans. ST. Johns Hosp. Dermatol. Soc.* 1973; 59: 244-250.
- 5 SWEET R.D. — A dermatosis specifically associated with a tumor of pancreatic alpha cells — *Br. J. Derm.* 1974; 90: 301-308.
- 6 MALLISON C.N., BLOOM S.R., WARIN A.P., SALMON P.R., COX B. — A glucagonoma syndrome — *Lancet* 1974; 2: 1-5.
- 7 WEIR G.C., HORTON E.S., AOKI T.T., SHOVIK D., JASPAN J., RUBENSTEIN A.H. — Secretion by glucagonomas of a possible glucagon precursor — *J. Clin. Invest.* 1977; 59: 325-330.
- 8 PEDERSON N.B., JONSSON L., HOLST J.J. — Necrolytic migratory erythema and glucagon cell tumor of the pancreas: The glucagonoma syndrome — *Acta Dermatovener* 1976; 56: 391-395.
- 9 BINNICK A.N., SPENCER S.K., DENNISON W.L., HORTON E.S. — Glucagonoma syndrome. Report of two cases and literature review — *Arch. Dermatol.* 1977; 113: 749-754.
- 10 KAHAN R.S., PEREZ-FIGUEIREDO A., NEIMANIS A. — Necrolytic migratory erythema. Distinctive dermatosis of the glucagonoma syndrome — *Arch. Dermatol.* 1977; 113: 792-797.
- 11 SIBRACK L.A., GOUTERMAN I.M. — Cutaneous manifestations of pancreatic diseases — 1978; 21: 763-768.
- 12 LEWIS A.E. — The glucagonoma syndrome — *Int. J. Dermatol* 1978; 18: 17-22.
- 13 LEICHTER S.B. — Clinical and metabolic aspects of glucagonoma — *Medicine (Baltimore)* 1980; 59: 100-113.

- 14 LEVER W.F., SCHAUMBURG-LEVER G. — Histopathology of the skin — 6.<sup>a</sup> ed. Lippincott, Filadelfia, 1983; 191-192.
- 15 OHYAMA K., KITO H., ARAO T. — Ultrastructural studies of necrolytic migratory erythema — Arch. Dermatol. 1982; 118: 678-682.
- 16 SOLER N.G., OATES G.D. — Glucagonoma in a young man — Proc. Roy. Soc. Med. 1976; 69: 429-431.
- 17 PETERSON L.L., SHAW J.C., ASCOTT K.M., MUEGLER P.A., PARKER F. — Glucagonoma syndrome: in vitro evidence that glucagon increases epidermal arachidonic acid. — J. Am. Acad. Dermatol. 1984; 11: 468-473.
- 18 KREBS A., TEUSCHER A., ARMAGNI C. — Syndrome du glucagonome: manifestations cutanées — Ann. Dermatol. Venerol. (Paris) 1978; 105: 637-639.
- 19 SHUPACK J.L., BERCZELLER P.H., STEVENS D.M. — The glucagonoma syndrome — J. Dermatol. Surg. Oncol. 1978; 4: 242-247.
- 20 CHURCH R.E., CRANE W.A.J. — A cutaneous syndrome associated with islet-cell carcinoma of the pancreas — Br. J. Derm. 1967; 79: 284-286.
- 21 VALVERDE I., LEMON H.M., KESSINGER A., UNGER R.H. — Distribution of plasma glucagon immunoreactivity in a patient with suspected glucagonoma — J. Clin. Endocrinol. Metab. 1976; 42: 804-808.
- 22 UNGER R.H. — Role of glucagon in the pathogenesis of diabetes: the status of the controversy — Metabolism 1978; 27: 1691-1709.
- 23 UNGER R.H., ORKI L. — The essential role of glucagon in the pathogenesis of diabetes mellitus — Lancet 1975; 1: 14-16.
- 24 LEICHTER S.B., PAGLIARA A.S., GREIDER M.H., POHL S., ROSAI J., KIPNIS D.M. — Uncontrolled diabetes mellitus and hyperglucagonemia associated with an islet cell carcinoma — Am. J. Med. 1975; 58: 285-293.
- 25 DANFORTH D.N., TRICHE T., DOPPMAN J.L., BEAZLEY R.F., PERRIONO P.V., RECENT L. — Elevated plasma proglucagon like component with a glucagonoma: effect of streptozotocin — N. Eng. J. Med. 1976; 195: 242-245.
- 26 VANDERSTEEN P.R., SCHEITHAUER B.W. — Glucagonoma syndrome: a clinicopathologic, immunocytochemical and ultrastructural assay — J. Am. Acad. Dermatol. 1985; 12: 1032-1039.
- 27 GLEESON M.H., BLOOM S.R., POLACK J.M., HENRY K., DOWLING R.H. — Endocrine tumor in Kidney affecting small bowel structure, motility and absorptive function — Gut 1971; 12: 773-782.
- 28 BODEN G., OWEN O.E. — Familial hyperglucagonemia an autosomal dominant disorder — N. Eng. J. Med. 1977; 296: 534-538.
- 29 SCHEIN P., DELELLIS R., KAHN C.R., GORDEN P., KRAFT A.R. — Islet cell tumors: current concepts and management — Ann. Int. Med. 1973; 79: 239-257.
- 30 FRIESEN S.R., HERMRECK A.S., MANTZ F.A. — Glucagon, gastrin and carcinoid tumors of the duodenum, pancreas and stomach: polypeptide "Apudomas" of the foregut — Am. J. Surg. 1974; 127: 90-101.
- 31 ROGGLI V.L., JUDGE D.M., MCGAVRAN M.H. — Duodenal glucagonoma: case report — Hun. Pathol. 1979; 10: 353. (citado em 38).
- 32 MURRAY-LYON I.M., EDDLESTON A.L.W.F., WILLIAMS R. — Treatment of multiple hormone producing malignant islet cell tumor with streptozotocin — Lancet 1968; 2: 895-898.
- 33 POLACK J.M., ADRIAN T.E., BRYANT M.G., BLOOM S.R., HEITZ P., PEARSE A.G.E. — Pancreatic polypeptide in insulinomas, gastrinomas, vipomas and glucagonomas — Lancet 1976; 1: 328-330.
- 34 O NEAL L.W., KIPNIS D.M., LUSE S.A., LACY P.E., JARRET L. — Secretion of various endocrine substances by ACTH — secreting tumors — gastrin, melanotropin, norepinephrine, somatostatin, parathormone, vasopressin, glucagon — Cancer 1968; 21: 1219-1232.
- 35 CROUGHS R.J.M., HULSMANS H.A.M., ISRAEL D.E., HACKENG W.H.L., SCHOPMAN W. — Glucagonoma as part of the polyglandular adenoma syndrome — Am. J. Med. 1972; 52: 690-698.
- 36 GALLE K., SCHEWEI D. — Das Glucagonom-Syndrom eine wenig bekannte Kutane paraneoplasie — Hautartz 1984; 35: 203-209.
- 37 STRAUSS G.M., WEITZMAN S.A., AOKY T.T. — Dimethyl-triazenoimidazole carboxamide therapy of malignant glucagonoma — Ann. Int. Med. 1979; 90: 57-58.
- 38 LONG R.G., ADRIAN T.E., BROWN M.R., RIVIER J.E., BARNES A.J., MALLISON C.N., VALE W., CHRISTOFIDES N.D., BLOOM S.R. — Suppression of pancreatic endocrine tumor secretion by long-acting somatostatin analogue — Lancet 1979; 2: 764-767.
- 39 NORTON J.A., KAHAN C.R., SCHIEBINGER R., GORSCHBOTH C., BRENNAN M.F. — Amino acid deficiency and the skin rash associated with glucagonoma — Ann. Int. Med. 1979; 91: 213-215.
- 40 BRAVERMAN I.M. — Skin signs of systemic disease — 2.<sup>a</sup> ed. Saunders, Filadelfia, 1982 pp. 26-34.
- 41 BLOOM S.R., POLACK J.M. — Glucagonomas, vipomas and somatostatinomas — Clin. End. Metab. 1980; 9: 285-297.
- 42 UNGER R.H., ORCI L. — Glucagon and the A cell: physiology and physiopathology — N. Eng. J. Med. 1981; 304: 1518-1524, 1575-1580.
- 43 BARBER S.G., HAMER J.D. — Skin rash in patient receiving glucagon — Lancet 1976; 2: 1138.
- 44 STACPOOLE P.W., JASPAN J., KESSELBERG A.G., HALTER S.A., POLONSKY K., GLUCK F.W., LILJENQUIST J.E., RABIN D. — Familial glucagonoma syndrome — Am. J. Med. 1981; 70: 1017-1029.
- 45 BRAVERMAN I.M. COMMENTARY: Migratory necrolytic erythema — Arch Dermatol. 1982; 118: 796-798.
- 46 THIVOLET J., HERMIER C., PELERAT J. — Erythème cutané migrateur avec nécrose épidermique superficielle au cours d'une pancréatite chronique — Ann. Dermatol. Venerol. (Paris) 1974; 101: 415-417.
- 47 ROCHL H., METZ J., ACKERMANN — SCHOPF C. — Staphydermia superficialis circinata: Die 5 obligata Kutane Paraneoplasie — Hautartz 1977; 28: 178-184.
- 48 GOODENBERGER D.M., LAWLEY T.J., STROBER W., WYATT L., SANGREE M.H., SHERWIN R., ROSENBAUM H., BRAVERMAN I., KATZ S.I. — Necrolytic migratory erythema without glucagonoma — Arch. Dermatol. 1979; 115: 1432.
- 49 DOYLE J.A., SCORETER A.L., ROGERS R.S. — Hyperglucagonemia and necrolytic migratory erythema in cirrhosis: Possible Pseudoglucagonoma syndrome — Br. J. Derm. 1979; 100: 581-587.
- 50 LUBETZKI J., GUILLAUSSEAU P.J., BINET O., HAUTE-FEUILLE P., GOLIAN A., MUNDLER O., ARON-BRUNE-TERIERE R., TMSIT J., WAREL A. — Pseudoglucagonoma responsive to somatostatin — Lancet 1981; 2:316-317.
- 51 WALKER N.P.J. — Atypical necrolytic migratory erythema in association with jejunal adenocarcinoma — Jour. Soc. Med. 1982; 75: 134-135.
- 52 TASMAN-JONES C., KAY R.G. — Zinc deficiency and skin lesions — N. Eng. J. Med. 1975; 293: 830.
- 53 PRASAD A.S., OBERLEAS D. — Binding of zinc to aminoacids and serum proteins in vitro — J. Lab. Clin. Med. 1979; 76: 416-425.
- 54 FINE J.D., WISE T.G., FALCHUK K. — Zinc. in Cutaneous disease and dermatologic therapeutics — in Mooschella S.L. (ed.) Dermatology update. Elsevier, Nova Iorque, 1982 pp. 299-312.
- 55 BERNE B., VENGE P., OHMAN S. — Perifolliculitis capitis abscediens et suffodiens (Hoffman): complete healing associated with oral zinc. — Arch. Dermatol. 1985; 121: 1028-1030.
- 56 WEISSMAN K. — Zinc metabolism and the skin — in Rook A. e Savin J. (eds.) Recent advances in dermatology — Churchill Livingstone, Edinburgo 1980, pp. 109-129.
- 57 PORTE D. JR., HALTER J.B. — The endocrine pancreas and diabetes mellitus. — in Williams R.H. (ed.) Textbook of Endocrinology. 6.<sup>a</sup> ed., Saunders, Filadelfia, 1981. pp. 735.

Pedido de separatas:  
A. Poiares Baptista  
Clínica de Dermatologia e Venereologia  
Hospitais de Universidade de Coimbra  
Celas  
3000 Coimbra