

SÍNDROMA DO GLUCAGONOMA

A. POIARES BAPTISTA, O. TELLECHEA, M. AGUIAR, A. LEITÃO

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

RESUMO

Descreve-se o quadro clínico-laboratorial típico de Síndrome do glucagonoma observado em doente de 45 anos de idade, evoluindo há cerca de 9 anos, com tumor pancreático e metástases hepáticas, tratado com dacarbazina, corticosteroides e insulina. O diagnóstico foi efectuado 3 anos depois do início das lesões cutâneas, até então consideradas como manifestações atípicas de dermatite seborreica. Foi o agravamento da sintomatologia cutânea, com o aparecimento de lesões bolhosas de eritema necrolítico migrador que, integradas no contexto geral e laboratorial, permitiu o diagnóstico. Embora não se tenha identificado a estrutura do tumor pancreático e das metástases hepáticas, por recusa do paciente, o conjunto dos dados clínicos-patológicos, laboratoriais e resultados terapêuticos são amplamente suficientes para se afirmar a coexistência do glucanoma.

SUMMARY

Glucagonoma Syndrome. Case Report

A typical clinical and laboratory case of glucagonoma syndrome is described in a 45 year old patient, with a five year evolution, with a pancreatic tumor with liver metastases and treated with dacarbazin, steroids and insulin. Diagnosis was made 3 years after onset of skin lesions, which had been up to then considered as an atypical form of seborrheic dermatitis. Worsening of skin lesions, with appearance of vesicles of migrating necrolytic erythema, together with clinical and laboratory aspects, led to the diagnosis. In spite of non-identification of the structure of the pancreatic tumor and of the liver metastases, due to the patient's refusal, clinical, pathological and laboratory data as well as response to treatment are reason enough to confirm the existence of a glucagonoma.

Entre as dermatoses reveladoras de neoplasia maligna visceral, o eritema necrolítico migrador (E.N.M.) constitui um dos exemplos mais raros e paradigmáticos, permitindo o seu reconhecimento evocar de imediato a presença de um tipo específico de tumor endócrino pancreático — o glucagonoma.

Com efeito, e apesar do escasso número de casos publicados, a associação do E.N.M. com tumor das células alfa pancreáticas secretor de glucagon, habitualmente designada por síndrome do glucagonoma¹ está bem estabelecida.

A descrição de casos excepcionais de E.N.M. aparentemente não associados a glucagonoma^{2, 6}, bem como a ocorrência de glucagonomas sem qualquer expressão dermatológica, não compromete o valor diagnóstico da erupção embora possa dificultar a sua interpretação patogénica.

As manifestações cutâneas, quando plenamente expressas, têm características clínicas, histopatológicas e evolutivas suficientemente típicas para, na maioria dos casos, sugerir o diagnóstico.

Procedendo estas alterações podem, contudo, ocorrer lesões inespecíficas, polimorfas, de evolução bizarra e que habitualmente desafiam um diagnóstico definitivo satisfatório⁷. É exemplo o caso que descrevemos, o primeiro de que temos conhecimento entre nós.

OBSERVAÇÃO

Trata-se de um doente do sexo masculino, raça caucasiana, 49 anos, natural e residente na Lousã, pasteleiro. Antecedentes pessoais sem interesse clínico. Ausência de história fami-

liar de diabetes mellitus, hiperglicémia, úlcera péptica, litíase urinária ou insuficiência renal.

Observado em Setembro de 1981 por lesões eritematovesiculosas, pruriginosas, generalizadas, predominantemente localizadas aos membros inferiores e região dorsolombar. A erupção iniciara-se algumas semanas antes pelo dorso dos pés após ingestão de comprimidos e aplicação de tópicos desconhecidos para tratamento de síndrome gripal (?). Quatro meses mais tarde e após regressão da sintomatologia, aparentemente induzida por corticoterapia geral, voltava à consulta com novo surto de "eczema agudo em generalização" que se iniciara nas pernas e que teria sucedido ao uso de botas de borracha. A realização dos testes epicutâneos, que se revelariam negativos, foi sucessivamente adiada pela recorrência de lesões idênticas, de elementos pustulosos acneiformes, papulosos ou a tipo de eczema mumular essencialmente localizados aos membros inferiores e dorso que evoluíam irregularmente, regredindo parcial ou totalmente em 1 a 6 semanas independentemente das múltiplas terapêuticas instituídas (antibióticos e corticosteróides tópicos e gerais, antihistamínicos orais, antisépticos locais ...) e recorrendo de modo abrupto, após intervalos livres variáveis (1 a 3 meses) mas progressivamente mais breves.

Em 1983 surgem lesões eritematodescamativas e exsudativas nas pregas inguinais que ocasionalmente se estendiam às regiões genital e perianal, e raras bolhas de pequenos diâmetro, fugazes, localizados ao dorso dos pés.

Os exames complementares efectuados (hemograma, V.S., glicémia em jejum, creatinina, uricemia, proteinograma eletroforetico, V.D.R.L., provas hepáticas, sumária de urinas e RX do tórax) mostravam-se repetidamente normais ou negativos à excepção de um aumento discreto e transitório da glice-

Trabalho apresentado na reunião da Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia, em 15-16 de Dezembro de 1984.

mia em jejum. Do mesmo modo os exames histopatológicos cutâneos revelavam apenas alterações inespecíficas.

Em 1984 os surtos tornam-se incessantes e as lesões das pregas inguinais dominavam a sintomatologia cutânea pela sua persistência, intensidade e extensão. Surgem lesões na face e na língua. a glicemia em jejum torna-se persistentemente elevada e o doente perde 10 kg de peso.

A observação dermatológica revelava erupção polimorfa com distribuição bilateral e simétrica essencialmente localizada às grandes pregas e áreas adjacentes, face e tronco.

As pregas inguinais, face interna das coxas, regiões genital, púbica, perineo e sulco internadegueiro (Fig. 1 e 2) eram ocupadas por lesões erosivas exsudativas, recobertas por escamocrostas acastanhadas, confluentes numa grande placa de contornos circinados, limitada por fina "collerette" de descolamento epidérmico. Na periferia viam-se múltiplas placas hiperpigmentadas arredondadas isoladas de 1 a 4 cm de diâmetro por escamas esbranquiçadas que confluíam com as placas erosivas ou se situavam em áreas de pele aparentemente sã.

Lesões erosivas idênticas ocupavam os ombros axilares e as pregas poplíteas.

Nas faces laterais do tórax observavam-se lesões eritemato-acastanhadas de limites difusos sulcadas por finas erosões lineares entrecruzadas, constituindo losangos do pequeno diâmetro, de bordo parcialmente descolado que se estendiam para as regiões submamária e subescapular.

Nos sulcos nesogenianos, lábio superior e mento havia lesões eritematodescamativas difusas e discretos elementos papulosos. A língua mostrava-se vermelha lisa e despapilada e a nível das comissuras labiais viam-se fissuras lineares recobertas por crostas amareladas; prurido moderado e odinofagia.

Tratava-se de um doente pálido e emagrecido. O seu peso corporal baixaria de 68 para 57 kg; T.A. 130/85 mm Hg; pulso cheio rítmico regular, 78/minuto. Temperatura axilar 36,5°C. Estado psíquico normal. Bordo inferior do fígado liso e indolor palpável 2 cm abaixo do rebordo costal direito. Restante exame físico sem anomalias. Exame oftalmológico sem alterações.

Exames complementares: hemograma: G.V.: 3 800 000/mm³; Hb: 10,5 g/l; V.G.M.: 98ft. HbGM: 33,1 pg; V.S.: 34mm (1.^ah.); glicemia em jejum 311 mg/dl; colesterol: 116 mg/dl; glicosuria: 23,3 g/l.

O leucograma, plaquetas, creatinina, azoto ureico, bilirrubina total, TGO, TGP, fosfatase alcalina, amilases, proteinograma eletroforetico, doseamento das Ig séricas, D.H.L., triglicérides, alfa 1-antitripsina, CEA, HBsAg, VDRL, calcemia, calciúria, fosforemia, fósforo urinário, gorduras fecais e zinquemia eram normais ou negativos.

Estudo hormonal: insulina 7,7 U/ml.; glucagon 2580 pg/ml; provas LH-RH, Synacthen e TRH normais.

Exames radiológicos: RX tórax sem alterações; RX sela turca sem alterações; cintigrama ósseo normal.

Ecografia abdominal: "na cauda do pâncreas formação transônica com 4 cm de diâmetro maior que deverá corresponder a neoplasia. Imagens do tipo metastático no fígado algumas das quais de conteúdo líquido e que poderão corresponder a metástases necrosadas".

T.A.C. abdominal: "imagem nodular maciça com cerca de 4 cm de diâmetro situada na cauda do pâncreas (fig. 3). No lobo direito do fígado múltiplas zonas de hipodensidade, a maior das quais, com 4 cm de diâmetro, é muito superficial, quase atingido a cápsula de Glisson (fig. 4). No lobo esquerdo imagens idênticas de menores dimensões.

No conjunto as alterações sugerem a presença de tumor da cauda do pâncreas e metástases hepáticas, algumas das quais



Figura 1 Eritema nectrico migrador: lesões eritemato-escamosas, de contornos circinados, com descolamento periférico, perigenitais.



Figura 2 Lesões idênticas, menos numerosas, perianais e nadegueiras.

necrosadas".

Angiografia celiaca: "formação hipervascularizada com cerca de 4 cm de diâmetro na cauda do pâncreas; múltiplas imagens do tipo metastático a nível do fígado".

Endoscopia digestiva alta: fenómenos de gastrite superficial; esófago e duodeno sem alterações.

Peritoneoscopia: múltiplas elevações de pequeno diâmetro não umbilicadas de coloração idêntica à do parênquima hepático que poderão corresponder a metástases hepáticas.

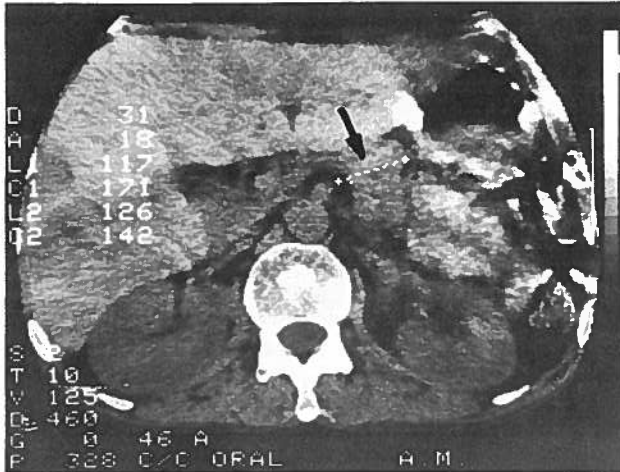


Figura 3 TAC abdominal: lesão tumoral da cauda do pâncreas (seta).

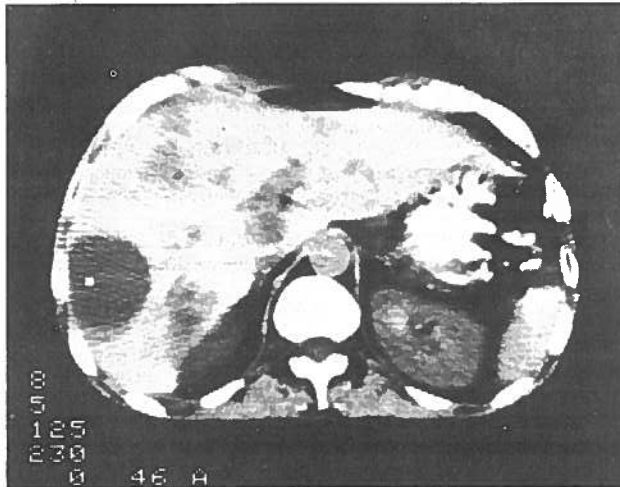


Figura 4 TAC abdominal: metástases hepáticas, a maior situada à esquerda.

Exames histopatológicos:

1 — de lesão cutânea bolhosa (Fig. 5): extenso descolamento bolhoso a nível das camadas mais superiores da epiderme, por fenómenos de necrose malpighiana, contendo numerosos polinucleares neutrófilos e alguns eosinófilos. A necrose malpighiana prolonga-se lateralmente mantendo-se limitada às camadas mais superiores, sem exocitose, mas com certo grau de edema intra e extracelular. Na derma papilar subjacente, e apenas limitada à zona bolhosa há discreto infiltrado de células mononucleadas e alguns neutrófilos, esboçando numa papila pequeno microabcesso.

2 — Lesão descamativa primitiva: certo grau de acantose, regular, com paraqueratose contendo numerosos neutrófilos, associado a exocitose dispersa de neutrófilos, conferindo aspectos psoriasiforme.

3 — Punção hepática: os fragmentos obtidos são constituídos por pequeno retalho de parênquima hepático sem lesões inflamatórias ou tumores.

Os estudos de imunofluorescência directa, de lesões bolhosa e descamativa, foram negativos com anti IgG, IgM e IgA.

Evolução e tratamento: O doente foi medicado com dacarbazina (DTIC) na dose de 250 mg/m²/dia em ciclos mensais de 5 dias a que se associou prednisolona numa dose

inicial de 250 mg/dia com redução progressiva até à dose actual de 20 mg em dias alternados. Embora se não observasse redução significativa do volume do tumor e das metástases, os valores do glucagon baixaram 33%, houve reestabelecimento quase total do peso corporal, correcção da anemia e da hipocolesterolemia e regressão das lesões cutaneo-mucosas. Embora as doses iniciais de prednisolona obrigassem a um aumento da insulinoterapia o doente mantém-se controlado com 15 U insulina lenta diárias.

O doente continua em tratamento periódico, sem modificação do seu estado geral e cutâneo (Jan. 1988). As recidivas das lesões cutâneas surgem 3 a 6 semanas após cada ciclo de DTIC.

COMENTÁRIOS

O estudo deste doente revelou essencialmente a presença de E.N.M., diabetes mellitus, emagrecimento acentuado, hiper-glucagonemia e evidências radiológicas de tumor da cauda do pâncreas e metástases hepáticas.

O tipo e a topografia das lesões cutâneas poderiam evocar uma dermatose por déficit de zinco⁸ e mais remotamente dermite por carência de aminoácidos ou de ácidos gordos essenciais⁹. A normalidade da zinquemia, recentemente documentada, e a ausência da história da alimentação parenteral, de má nutrição grave ou de malabsorção intestinal, permitem contudo excluí-las. Do mesmo modo a negatividade dos estudos de imunofluorescência directa, os aspectos

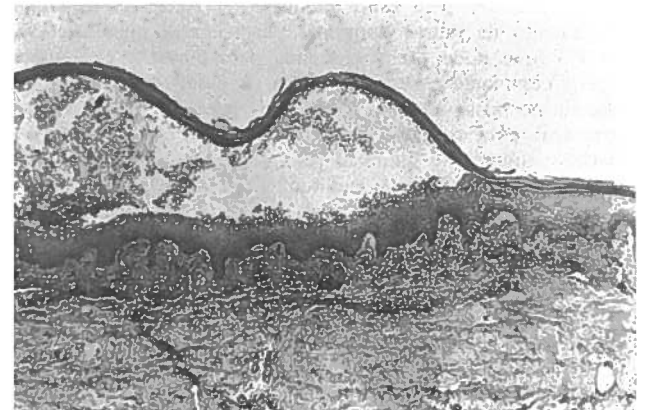


Figura 5 Aspecto histopatológico de lesão bolhosa, com descolamento intraepidérmico superficial, por necrose das células malpighianas; infiltrado de células linfocitárias e de polinucleares neutrófilos (H & E).

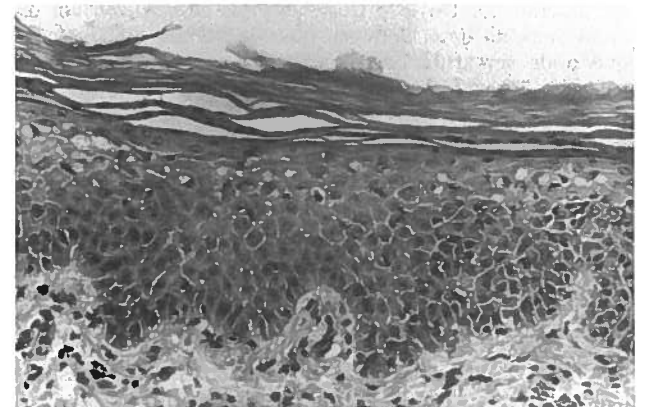


Figura 6 Aspecto histopatológico de lesão eritematosa: esboço de necrose das células malpighianas superficiais, com edema intra e extracelular (H & E).

clínico-patológicos e evolutivos da erupção permitem negar o diagnóstico de pêfigo, doença de Hailey-Hailey, psoríase pustulosa, pustulose de Sneddon-Wilkinson e síndrome de Lyell que, embora não sugeridos no caso, são habitualmente considerados no diagnóstico diferencial do E.N.M.^{10, 11}.

As lesões clínicas e histologicamente típicas de E.N.M., a glossite e as alterações ungueais foram precedidas de elementos inespecíficos durante um período de quase 3 anos. Este facto tem sido frequentemente apontado como principal obstáculo à precocidade do diagnóstico, em média estabelecido 4 anos após o início das manifestações dermatológicas, e que nalguns casos pode permanecer obscuro por 10 ou mais anos^{1, 7}.

A intolerância à glicose revelou-se, como é habitual, por elevação discreta e transitória da glicémia em jejum estabelecendo-se, após o aparecimento das lesões cutâneas, como diabetes mellitus não cetogénita, sem alterações degenerativas evidentes e controlável pela insulino-terapia. Além da hiperglucagonemia verificada, o volume das metástases presentes no nosso doente poderiam contribuir¹² para a gênese da intolerância glucídica observada. Pelo contrário, nem as dimensões do tumor pancreático (radiologicamente definidas) nem a normalidade das taxas de insulina circulante sugerem um envolvimento pancreático maciço ocasionalmente invocado¹² como factor de agravamento desta intolerância. Do mesmo modo a normalidade dos valores de ACTH e do cortisol permitem negar a existência de hipercorticismo que pode por vezes concorrer para estas alterações¹². Não foi efectuado o de-seamento de outras hormonas pancreáticas, nomeadamente de VIP que pode ser cosecretada pelo tumor e cujo efeito hipergliceminante é bem conhecido. A ausência de cetose verificada no nosso caso apesar de uma perda de 10 kg de peso corporal está de acordo com os dados da literatura e constitui argumento indirecto para negar um papel cetogénico ao glucagon na diabetes mellitus¹³.

A presença do E.N.M., ainda que associado a intolerância à glicose e a emagrecimento, não implica necessariamente a existência de síndrome do glucagonoma. Com efeito desde 1974 tem sido chamada a atenção para a existência de uma erupção com características clínicas, histopatológicas e evolutivas sobreponíveis às do E.N.M., ocasionalmente acompanhada de intolerância à glicose e/ou emagrecimento, mas associada a pancreatite crónica², cirrose hepática⁵, enteropatia ao gluten⁴, carcinoma do colon³ e adenocarcinoma de jejuno⁶ e sem qualquer evidência, mesmo necropsica⁵, de glucagonoma.

Em todos estes casos de "pseudoglucagonoma", os níveis de glucagon plasmático em jejum eram normais à excepção do descrito por Doyle e Cois⁵ em que se verificou um discreto aumento desta hormona (todavia inferior a 500pg/ml) e que pôde ser atribuído à coexistência de cirrose hepática, situação que pode evoluir com aumento das taxas plasmáticas de glucagon. Assim, e embora a presença de níveis plasmáticos de glucagon inferiores a 500 pg/ml não permita existência de S.G.¹⁴, o recurso a métodos invasivos para despiste de eventual glucagonoma deverá ser precedido pela determinação da glucagonemia.

No nosso caso os valores do glucagon plasmático em jejum, antes do início do tratamento, oscilaram entre 2450 e 2840 pg/ml, e embora se possam observar ligeiros aumentos deste peptídeo noutras situações, níveis superiores a 1000 pg/ml são virtualmente diagnósticos de glucagonoma¹².

A presença de níveis desta grandeza em familiares (assintomáticos e sem qualquer evidência de glucagonoma) de doentes com síndrome de glucagonoma⁸ não compromete o seu valor diagnóstico quando estão presentes os restantes critérios do síndrome.

Os exames ecotomográficos, a tomografia axial computeri-

zada da cavidade abdominal e a angiografia celiaca evidenciaram a presença de formação tumoral de 4 cm de diâmetro na cauda do pâncreas e múltiplas e volumosas imagens hepáticas de tipo metastático. Embora a sede e dimensões do tumor e das metástases sejam as habitualmente encontradas no síndrome do glucagonoma, a indisponibilidade da laparotomia, não consentida pelo doente, e a inespectividade do exame histopatológica da biópsia hepática que por vezes fornece a identificação do tipo tumoral não permitem no nosso caso, precisar a natureza do tumor. Este facto não impede contudo a afirmação do diagnóstico quando se dispões de valores elevados de glucagon plasmático.

A administração de DTIC associada a prednisolona foi justificada pela presença de metástases hepáticas, pela recusa do doente em se submeter a qualquer procedimento cirúrgico e pelos bons resultados publicados. Ainda que paliativa, esta terapêutica tem permitido, até à data (Jan. 88), uma significativa melhoria da qualidade de vida do doente, não tem sido verificada qualquer manifestação intolerância com excepção de sensação de náusea durante as primeiras 24 horas de administração.

BIBLIOGRAFIA

- MALLISON C.N., BLOOM S.R., WARIN A.P., SALMON P.R., COX B. — A glucagonoma syndrome — *Lancet*, 1974; 2: 1-5.
- THIVOLET J., PERROT H., HERMIER C., PELLERAT J. — Erytheme cutané migrateur avec nécrose épidermique superficielle au cour d'une pancreatite chronique — *Ann. Dermatol. Venereol.* (Paris), 1974; 101:415-417.
- ROCKL H., METZ J., ACKERMANN-CHOPF C. — Staphylococcus superficialis circinata: Die 5 obligate Kutane Paraneoplasie — *Hautartz* 1977; 28: 178-184.
- GOODENBERGER D.M., LAWLEY T.J., STROOBER W., WYATT L., SANGREE M.H., SHERWIN R., ROSENBAUM H., BRAVERMAN I., KATZ S.I. — Necrolytic migratory erythema without glucagonoma — *Arch. Dermol.* 1979; 115: 1429-1432.
- DOYLE J.A., SCHROETER A.L., ROGERS R.S. — Hyperglucagonemia and necrolytic migratory erythema in cirrhosis: Possible Pseudoglucagonoma syndrome — *Br. J. Der.* 1979; 100: 581-587.
- WALKER N.P.J. — Atypical necrolytic migratory erythema in association with jejunal adenocarcinoma — *Jour. Soc. Med.* 1982; 75: 134-135.
- PEDERSON N.B., JONSON L., HOLST J.J. — Necrolytic migratory erythema and glucagon cell tumor of the pancreas: The glucagonoma syndrome — *Acta Dermatovener.* 1976; 56: 391-395.
- 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).
- RIELLA M.C., BROVICC J.W., WELLS M., SCRIBNER B.H. — Essential fatty acid deficiency in human adults during total parenteral nutrition — *Ann. Int. Med.* 1975; 83: 786-789.
- SIBRACK L.A., GOUTERMAN I.M. — Cutaneous manifestations of pancreatic diseases — *Cutis* 1978; 21: 763-768.
- LEWIS A.E. — The glucagonoma syndrome — *Int. J. Dermatol.* 1978; 18: 17-22.
- LEICHTER S.B. — Clinical and metabolic aspects of glucagonoma — *Medicine* (Baltimore) 1980; 59: 100-113.
- BLOOM S.R., POLACK J.M. — Glucagonomas, vipomas and somatostatonomas — *Clin. End. Metab.* 1980; 9: 285-297.
- VANDERSTEEN P.R., SCHEITHAUER B.W. — Glucagonoma syndrome: a clinicopathologic, immunocytochemical and ultrastructural assay — *J. Am. Acad. Dermatol.* 1985 12: 1032-1039.

Pedido de separatas:

A. Poiares Baptista
Clínica de Dermatologia e Venereologia
Hospital da Universidade
Celas — 3000 COIMBRA