

## Glucagonoma Metastático Cerebral

NUNJO FINKEL<sup>1</sup>, MILTON RABINOWITS<sup>2</sup>, FRANCISCO DUARTE<sup>3</sup>

### Resumo

*Glucagonomas e a síndrome relacionada a esta patologia são criticamente revistos e atualizados. Os autores apresentam um caso de síndrome de glucagonoma com primário pancreático metastático para fígado, e com uma única metástase cerebral, na qual estudos imuno-histoquímicos confirmaram a presença de glucagon, e cuja ressecção levou à regressão da doença por período superior a quinze meses. Este relato pode ser o primeiro com um caso bem documentado de glucagonoma com metástase cerebral, já que a revisão de literatura não demonstrou outro semelhante.*

**Unitermos:** *glucagonoma cerebral*

### Introdução

Neoplasias insulares pancreáticas das células alfa (NIPCA), isto é, os glucagonomas (GA), embora infreqüentes, têm alta capacidade metastatizante, com 62% dos casos com disseminação para linfonodos regionais e fígado<sup>1</sup>, não havendo, contudo, sido registradas metástases cerebrais, creditando-se o levantamento promovido pelos autores deste trabalho. Por esta razão julgamos oportuna a comunicação do caso aqui transcrito, onde o diagnóstico de confirmação do GA metastático por técnicas imuno-histoquímicas pelo método peroxidase-antiperoxidase foi estabelecido em seguida à craniotomia e exérese de nódulo metastático único.

### Relato do caso

Um homem branco de 50 anos, com história de epigastralgia e dispepsia desde os 18 anos, com endoscopia prévia demonstrando "gastrite e úlcera", apresentou a partir de janeiro de 1985 piora da sintomatologia, com melhora após vômitos e acompanhado de emagrecimento de cerca de 10kg durante um ano. Neste período teria sido observado o aparecimento de área eritematosa com eczematização e prurido na região perineal, além de hepatomegalia nodular, a 6cm da reborda costal direita, de consistência aumentada. Apesar de negar história familiar de diabetes mellitus, suas glicemias oscilaram entre 140 e 250mg%. As provas de função hepática eram normais e o antígeno carcinoembrionário (ACE) era anormal, situando-se em 16,6ng/ml.

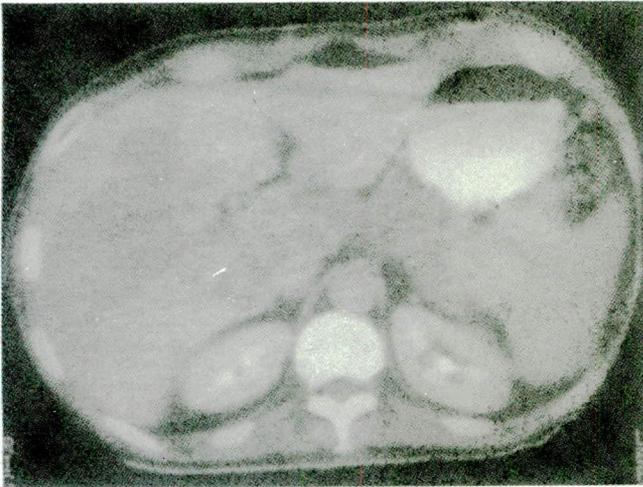
Investigação ulterior (ultra-sonografia e tomografia computadorizada de abdômen) revelou fígado com características metastáticas, aumento do volume do baço e presença de massa na topografia da cauda e porção distal do corpo do pâncreas (Figura 1).

Em 11 de abril de 1985, laparotomia confirmou os achados tomográficos e ultra-sonográficos, tendo sido realizada biópsia hepática que demonstrou, à microscopia ótica, tratar-se de um apudoma. No pós-operatório registrou-se hiperglicemia de 246mg%, iniciando então o uso de insulina NPH.

Em julho de 1985, em avaliação oncológica por um dos autores, identificou-se retrospectivamente uma síndrome do glucagonoma (SG), em vista da hiperglicemia sem história familiar de diabetes, perda de peso significativa, eritema perineal compatível com eritema necrolítico migratório (ENM), os achados operatórios e a histopatologia de apudoma. Instituiu-se, então, tratamento com decarbazina (DTIC) e 5 Fluorouracil (5FU), tendo recebido dois cursos separados por quatro semanas. Houve regressão da ENM e pequena diminuição da hepatimetria, mas houve perda de cerca de 5% do peso corporal.

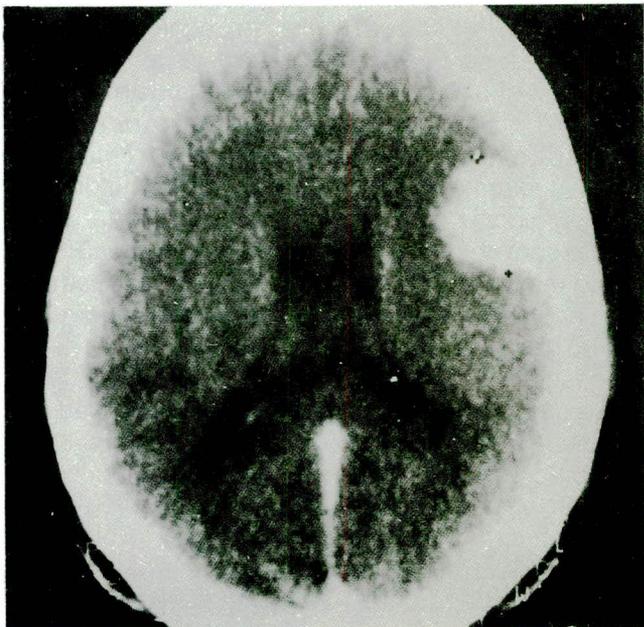
Cerca de oito dias após o segundo ciclo, o paciente começou a queixar-se de "dormências" na região dorsal do pé esquerdo e logo em seguida de "peso" no membro superior esquerdo. O exame neurológico realizado por um dos autores, em julho de 1985, revelou um paciente com dominância hemisférica esquerda, com fundoscopia normal, demais nervos cranianos sem alterações; força muscular, tono e coordenação nor-

<sup>1</sup>Serviço de Neurologia do Hospital dos Servidores do Estado. <sup>2</sup>Serviço de Oncologia Clínica do Instituto Nacional de Câncer. <sup>3</sup>Professor Titular de Patologia da Faculdade de Medicina da UFRJ. Endereço para correspondência: <sup>1</sup>Rua Tonelero, 203/1001. Copacabana. Rio de Janeiro, RJ.



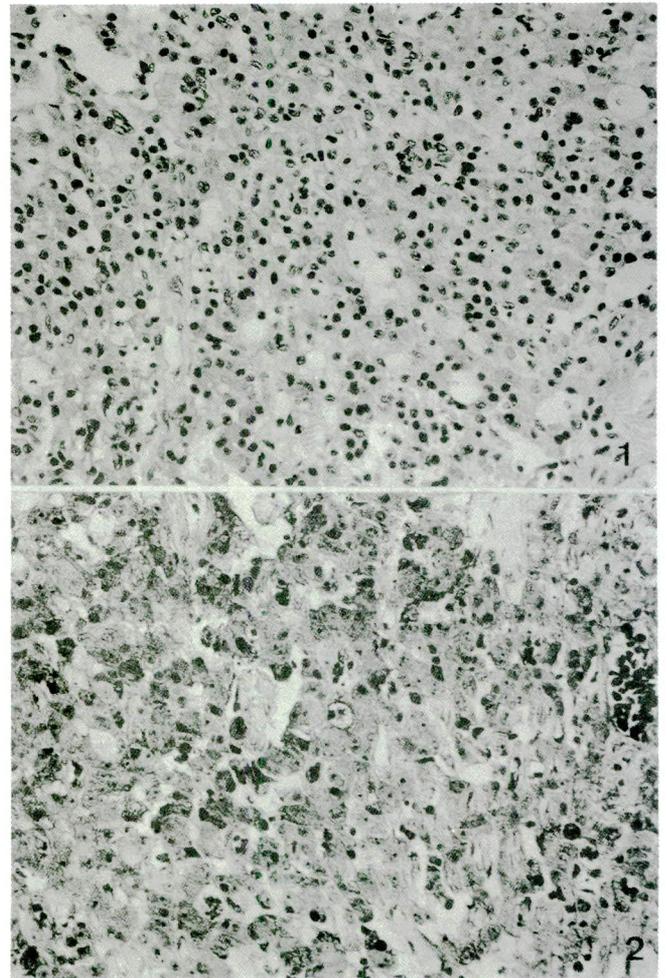
**Figura 1** — Múltiplas metástases hepáticas, aumento do volume do baço e massa em cauda e porção distal do corpo do pâncreas.

mais; reflexos musculares 1 a 2+, simétricos, e plantares em flexão, sensibilidade íntegra a todas as modalidades e restante do exame inexpressivo. Punção lombar mostrou pressão inicial de 12cm de água, líquido límpido e incolor, duas células/mm<sup>3</sup>, glicose 90mg% e proteínas totais de 91mg%. Tomografia computadorizada do crânio mostrou massa frontoparietal direita que se reforça com contraste, medindo 3cm de diâmetro, junto à calota, sem edema periférico; ventrículos cerebrais de volume normal, com mínimo desvio para a esquerda (Figura 2).

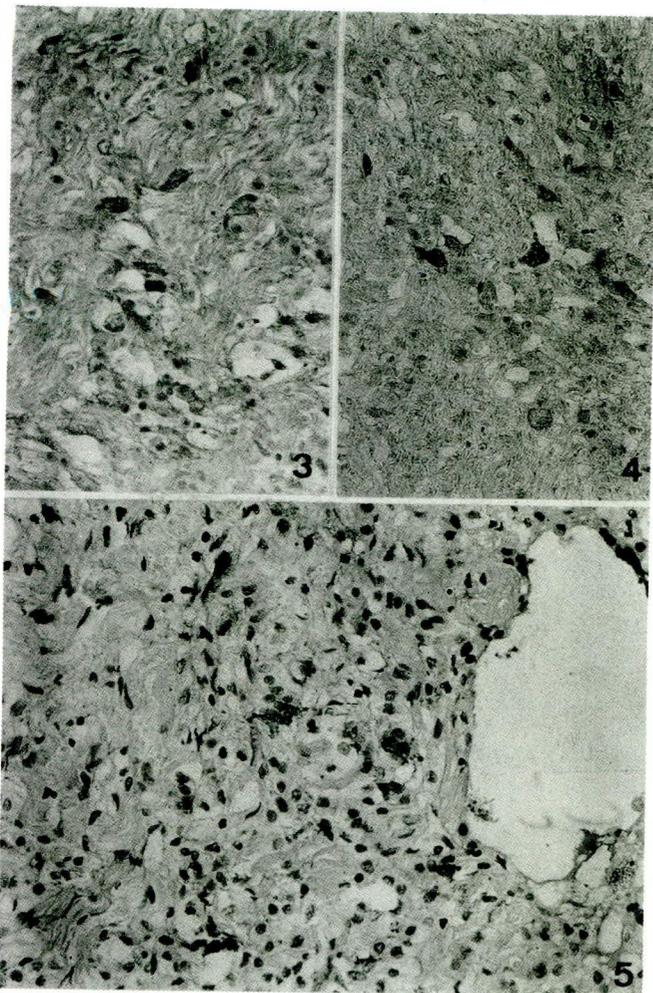


**Figura 2** — Massa frontoparietal direita de 3cm de diâmetro, junto à calota craniana, com reforço pós-contraste, sem edema periférico e ventrículos cerebrais normais com mínimo desvio para a esquerda.

Em agosto de 1985 foi submetido à craniotomia direita com ressecção completa da massa frontoparietal. O material foi submetido a técnicas histológicas de hematóxilina-eosina, hematoxilina-ácido fosfotúngstico de Mallory (Figura 3), e impregnação argêntica para grânulos celulares APUD segundo Grimelius, sendo também aplicada a técnica imuno-histoquímica da peroxidase-antiperoxidase com anticorpos antiglucagon (Figura 4). A análise microscópica dos diversos cortes evidenciou neoplasia constituída por cordões sólidos limitados por estroma hipervascularizado formados por células monotomamente regulares, poligonais, de núcleos arredondados, hipercoreados, com raras mitoses e citoplasma contendo finos grânulos anfófilos corados em azul escuro pela hematoxilina fosfotúngstica de Mallory e impregnados pelo método de Grimelius para células APUD. Tais elementos granulares revela-



**Figura 3** — [1] Visão panorâmica do tecido neoplásico evidenciando cordões sólidos constituídos por células poligonais com citoplasma desenvolvido e núcleos redondos, hipercoreados, limitados por estroma bem vascularizado (H-E, 200X). [2] Cordões de células neoplásicas com citoplasma ricamente granuloso corado em azul escuro (H-ácido fosfotúngstico, 250X).



**Figura 4** — [3] e [4] Pormenor focalizando células neoplásicas com citoplasma contendo grânulos intensamente argentófilos (impregnação argêntica segundo Grimelius, 450X). [5] Células neoplásicas com grânulos citoplasmáticos positivos para glucagon (peroxidase-antiperoxidase, 450X).

ram-se positivos para glucagon pela técnica da peroxidase-antiperoxidase, confirmando tratar-se de glucagonoma metastático.

Após a craniotomia observou-se uma involução espontânea e gradual da hepatomegalia, a custa da diminuição dos nódulos hepáticos. Simultaneamente normalizaram-se a glicemia e o ACE. O paciente ganhou 9,5kg e na sua última avaliação em outubro de 1986 seu estado geral mostrava-se excelente e estava assintomático 15 meses após a craniotomia, sem quimioterapia ou outro tratamento desde julho de 1985, não havendo recorrência do ENM ou da hiperglicemia.

## Discussão

Em 1942, Becker e cols.<sup>2</sup>, pela primeira vez, descreveram a dermatose de topografia peculiar, ocupando regiões glúteas, perineal e proximal dos membros in-

feriores, que tornou-se virtualmente patognomônica, ou mesmo um "marcador cutâneo" da condição que se convencionou denominar "síndrome do glucagonoma" (SG). Estes AA teriam sido também os primeiros a publicar um caso de uma neoplasia insular do pâncreas (NIP) comprovada à necrópsia, associada à dermatite. McGavran e cols.<sup>3</sup>, por seu turno, reportaram em 1966 o primeiro caso identificado como NIPCA, ou seja GA.

Células alfa das ilhotas de Langherans do pâncreas produzem glucagon, polipeptídeo de cadeia longa, de 29 aminoácidos. Uma hiperglucagonemia leve pode ser observada na cetoacidose diabética<sup>4</sup>, uremia<sup>5</sup>, cirrose hepática<sup>6</sup>, síndrome de Cushing<sup>7</sup>, acromegalia, feocromocitoma e pancreatite aguda<sup>8</sup>. Não obstante, hiperglucagonemia significativa seria exclusiva dos GA. McGavran e cols.<sup>3</sup> demonstraram que a hiperglucagonemia na NIPCA seria própria da SG. No caso que publicaram, uma paciente de 42 anos inaugurou sua doença com uma dermatose que ulteriormente provou ser o marcador cutâneo dos GA. Nesta paciente a laparotomia, em seguida à cintilografia hepática e angiografia celíaca, demonstrou uma neoplasia pancreática com metástases hepáticas, sendo que a histoquímica e a microscopia eletrônica revelaram características de células alfa com alto conteúdo de glucagon ao radioimunoensaio. Esta paciente continuava ativa depois de dois anos e meio da identificação da doença metastática e sem quimioterapia antineoplásica.

Em 1967 Church e Crane<sup>9</sup> apresentaram um caso com uma dermatite com as mesmas características da descrita por Becker e cols.<sup>2</sup>, especulando que a mesma poderia ser expressão de neoplasia insular pancreática confirmada à necrópsia. Em 1973 Wilkinson<sup>10</sup> cunhou a denominação "eritema necrótico migratório" (ENM), para designar a dermatose da SG, enquanto Sweet<sup>11</sup>, no ano subsequente, propôs a nomenclatura "necrólise epidérmica superficial", para a mesma condição, usando critérios histopatológicos.

Em 1974, Mallison e cols.<sup>12</sup> publicaram um trabalho reunindo nove pacientes de várias regiões da Inglaterra com ENM, estomatite e perda de peso, e sete com diabetes mellitus (DM), tendo demonstrado neoplasia insular pancreática (NIP) em todos, postulando então, a julgar pela monotonia da composição dos sintomas, que se tratava de uma síndrome produzida especificamente pela hipersecreção do glucagon. Interessante assinalar que no término de sua apresentação os autores agradecem aos vários dermatologistas, que teriam fornecido seus pacientes para a investigação, que redundou na confecção de um trabalho ora visto como um clássico e citado por todos que versam sobre a temática de GA. Infere-se então que os pacientes tabulados por Mallinson teriam começado a SG com a dermatose característica (ENM), pois todos freqüentavam inicialmente consultórios dermatológicos. Nesta

série, de nove pacientes, quatro apresentavam hipoa-  
minoacidemia, a qual na atualidade se visualiza como  
fator operacional prevalente do ENM, sendo que em  
cinco se evidenciou metástases hepáticas, em um ra-  
quiiana, e em nenhum cerebral.

Em 1976 Soler e cols.<sup>13</sup> adicionaram mais um pa-  
ciente de GA com 38 anos de idade à casuística inter-  
nacional e, ao promoverem o levantamento da literatura  
correlata, qualificaram o seu paciente como sendo o  
primeiro do sexo masculino com investigação comple-  
ta, como também o mais jovem, excetuando-se uma  
paciente de 26 anos, reportada em 1966 por Yoshinga  
e cols.<sup>14</sup>. Naquele caso o glucagon plasmático (GP) si-  
tuava-se em 1268 pmol/l, observando-se seu aumen-  
to significativo com a infusão de arginina e que uma  
injeção venosa de 1mg de glucagon não teria ocasionado  
aumento da glicemia. Ainda neste paciente, a la-  
parotomia, após angiografia celíaca, patenteou uma  
massa de 5x4cm na cauda do pâncreas, cujo estudo  
histopatológico com imunofluorescência foi positivo  
para glucagon; interessante consignar, neste caso em  
particular, o registro de um DM leve, controlado exclu-  
sivamente com dieta adequada, não obstante os níveis  
manifestamente altos de glucagon. Na visão dos au-  
tores, isto seria uma prova evidente de que o glucagon  
não seria importante na precipitação da cetoadicose  
diabética, como querem Gerich e cols.<sup>15</sup>, pois nenhum  
dos pacientes consignados na literatura evoluiu para  
esta complicação, independente de níveis consisten-  
tamente altos de glucagon, típicos da SG.

Em 1977 Binnick e cols.<sup>16</sup> publicaram mais dois ca-  
sos de GA e promoveram a revisão da literatura perti-  
nente arrolando o total de 21 casos, sublinhando parti-  
cularmente a dermatite da SG. A biópsia de pele em  
dois casos evidenciou tão-somente "dermatite inespe-  
cífica". No segundo caso destes autores a arteriogra-  
fia celíaca revelou uma neoplasia de 10cm na cauda do  
pâncreas, a qual, uma vez radicalmente extirpada, re-  
sultou no desaparecimento da dermatite nas semanas  
subseqüentes. No que diz respeito ao diagnóstico di-  
ferencial da dermatite da SG per se, os autores ao re-  
ver a literatura, assinalaram as seguintes condições no-  
sológicas: doença de Hailey-Hailey, pênfigo foliáceo, ne-  
crólise epidérmica tóxica, psoríase pustulosa, pustulose  
subcórnea e acrodermatite enteropática. Cumpre res-  
saltar que nesta revisão da literatura por parte destes  
autores, nenhum dos casos vistoriados tinha história  
familiar de DM ou apresentou as complicações tradi-  
cionais diabéticas. Nesta mesma revisão, no atinente  
à capacidade metastatizante, foram assinaladas metás-  
tases hepáticas em mais da metade dos casos, de lin-  
fonodos regionais e raquiiana em dois, e supra-renal uni-  
lateral em um paciente, não se registrando nenhum caso  
de metástase cerebral. Outros aspectos, não menos im-  
portantes, originários desta revisão devem ser consig-  
nados, tais como: ausência conspícua de icterícia pe-

la infreqüência de localização dos GA na cabeça do pân-  
creas, e incidência preponderante na população femi-  
nina (4:1) e idade variando entre 40 e 60 anos em 16 pa-  
cientes.

Swenson e cols.<sup>17</sup>, em 1978, voltam a valorizar o  
ENM como um marcador cutâneo específico, desde  
que corretamente diagnosticado e corroboram seu pon-  
to de vista com uma paciente de 19 anos de idade, com  
GA e metástases hepáticas, que abriu a SG com uma  
erupção polimorfa de distribuição predominantemente  
perioral e paragenital. Nesta paciente o diagnóstico di-  
ferencial dermatológico demandou a exclusão de eri-  
tema multiforme, pitiríase liquenóide, lupus eritematoso  
sistêmico, pênfigo eritematoso, ceratose folicular, der-  
matite herpetiforme, vasculite cutânea e dermatite de  
contato. Estes autores observaram ainda que no tocante  
à morfologia do ENM, algumas condições metabólicas  
podem se exteriorizar por dermatoses ENM símiles, co-  
mo por exemplo a acrodermatite enteropática associa-  
da à hipozincoemia e responsiva à zincoterapia, a defi-  
ciência de zinco relacionada à hiperalimentação, a der-  
matose do Kwashiorkor, e as manifestações dermato-  
lógicas das síndromes disabsortivas; todas estas con-  
dições reconhecendo como denominador comum,  
uma aparente deficiência nutricional.

Em 1974 Sweet<sup>11</sup> chama a atenção para a "cura ci-  
rúrgica" do ENM, uma vez que a excisão radical de um  
GA promoveu o desaparecimento daquela dermatose.  
Rabello<sup>18</sup> na sua "Nomenclatura Dermatológica", a re-  
puta como sendo uma provável variante da "necrólise  
epidérmica" e caracteriza ectoscopicamente transcre-  
vendo a descrição de Kahan e cols.<sup>19</sup> como uma erup-  
ção cutâneo-mucosa importante, que poderá ter cará-  
ter intermitente e que se inaugura por máculas que, au-  
mentando e formando bolhas, acabam erosivas e su-  
perficiais, por vezes como áreas exsudativas..."; "... as  
erosões podem assumir configuração anular ou serpi-  
ginosa, seja por extensão ou por confluência. As áreas  
mais secas podem mostrar orla escamosa ou uma só  
escama recobrimdo toda uma placa eritematosa e daí  
uma aparência psoriasiforme. As erosões, conquanto  
desapareçam sem cicatriz, deixam conspícua hiperpig-  
mentação". Esta dermatose se localiza predominantemente  
no terço central da face, porção inferior do tronco  
e mais particularmente nas regiões glúteas, coxas  
e períneo.

Em 1979, Norton e cols.<sup>20</sup>, objetivando demonstrar  
a tese de que a hipoa- aminoacidemia, observada an-  
teriormente por Malinson e cols.<sup>12</sup> na SG, seria a causa  
exclusiva do ENM, promoveram uma suplementação  
parenteral de aminoácidos em um paciente com GA ir-  
ressecável com metástases nodais regionais e que apre-  
sentava uma diminuição plasmática apreciável de 17  
aminoácidos titulados, com desaparecimento pronto  
da dermatose. Neste paciente os aminoácidos plasmá-  
ticos estavam 46% abaixo do normal e, em seguida,

à reposição 14 dos 17 aminoácidos voltaram à normalidade. No curso da investigação deste paciente interrompeu-se a nutrição parenteral em duas ocasiões, com recidiva imediata do ENM. Anteriormente, Aoki e cols.<sup>21</sup> já haviam mostrado que a infusão de glucagon em indivíduos normais promoveria uma queda de níveis plasmáticos de alanina e glutamina. Assim, Norton e cols.<sup>20</sup> acreditam que o ENM não seria subproduto da deficiência de zinco, como julgam Tasman-Jones e Kay<sup>22</sup>, uma vez que a dermatose do seu paciente desapareceu sem a suplementação de zinco; da mesma forma o glucagon não seria o responsável direto do ENM, pois os seus níveis plasmáticos aumentaram durante a nutrição parenteral, enquanto ocorria o desaparecimento paralelo da dermatose. Neste paciente os níveis de vitamina A e ácidos graxos essenciais eram normais. Finalizando, propõem que o ENM seria produzido pela hipoaminoacidemia, e esta induzida pela hiperglucagonemia.

Conforme já se referiu anteriormente, Mallinson e cols.<sup>12</sup> descreveram pormenorizadamente a SG em associação com NIPCA e hiperglucagonemia; esta síndrome se exterioriza a par do ENM, por alguns parâmetros clínicos e laboratoriais, entre os quais sobressaem hiperglicemia ou curva glicêmica diabética, sem evolução para cetoacidose ou história familiar, hiperglucagonemia e hipoaminoacidemia, particularmente com deficiência de alanina, anemia normocrômica normocítica, hipocolesterolemia e velocidade de hemossedimentação aumentada, além de glossodínia, estomatite, queilose angular, distrofia ungueal, diarreia e perda de peso. Análise da literatura promovida por Bhatena e cols.<sup>23</sup>, com 52 casos e por Stacpoole<sup>24</sup> com 84 casos, em 1981, deixam transparecer, no entanto, que apenas um número reduzido de GA se exprime pela totalidade dos sinais e sintomas da SG, o que ocorreu em apenas 20 pacientes na revisão mais extensa.

Em 1979 Khandekar e cols.<sup>25</sup> apresentaram um caso de SG, de aspectos altamente doutrinários, pela associação com uma síndrome neurológica complexa, evocativa de uma neuroendocrinopatia paraneoplásica, que teria se beneficiado com uma associação quimioterápica de 5 fluorouracil (FU) e estreptozotocina (EZ). Tratava-se de um professor de 34 anos de idade, com evidência clínico-laboratorial de SG acoplada a uma síndrome neurológica traduzida por história de fadigabilidade fácil, lentidão da palavra e da ideação, queda da capacidade de concentração, incontinência urinária e fecal episódica, escotomas bilaterais e alterações de marcha; havia uma demência leve expressa por bradifrenia, discalculia e defeitos de memória imediata além de atrofia óptica bilateral, nistagmo nas miradas laterais, disartria, ataxia apendicular e paraparesia crural espástica hiper-reflexica com sinal de Babinski bilateral, deixando transparecer provável disfunção hemisférica bilateral, de tronco cerebral, cerebelo e de medula. A

biópsia hepática neste paciente revelou neoplasia metastática com microscopia eletrônica indicando células tumorais de linhagem alfa-pancreática. Após receber dois ciclos de EZ e FU, observou-se o desaparecimento gradual dos sinais neurológicos com exceção da espasticidade dos membros inferiores e da atrofia óptica, tendo o paciente voltado à sua atividade profissional, com virtual regressão das metástases hepáticas e retorno do GP a títulos normais, concluindo os autores que seu caso tipificaria uma nova síndrome paraneoplásica, provavelmente subordinada a hiperglucagonemia e suas repercussões no neuroeixo, já que a investigação convencional promovida não teria evidenciado metástases que justificassem a síndrome neurológica.

Domen e cols.<sup>26</sup>, em 1980, publicaram mais um caso de GA, num homem de 73 anos, com diagnóstico histológico intermediado por biópsia de metástases hepáticas, onde o ENM, evoluindo por muitos anos, com remissões e exacerbações, teria sido o aspecto mais importante a par de uma complicação incomum do DM da SG, qual seja a cetoacidose.

Fujita e cols.<sup>27</sup>, em publicação recente, promoveram uma investigação endócrina completa de um GA, demonstrado por técnicas imuno-histoquímicas, com uma típica SG, observando-se hipoalbuminemia e hipoaminoacidemia, com todos os aminoácidos plasmáticos diminuídos, em pelo menos 50% dos seus títulos normais, e elevação importante da glucagonemia. Neste paciente, com uma neoplasia da cauda do pâncreas com metástases hepáticas e ganglionares regionais, os níveis de GP continuaram altos após a pancreatectomia parcial, mas houve melhora do ENM com a infusão venosa diária de aminoácidos. Tratamento com dacarbazina (DTIC) produziu desaparecimento do ENM, diminuição das metástases hepáticas e queda dos níveis de GP.

Prinz e cols.<sup>28</sup> apresentaram dois casos de GA, onde obtiveram palição importante com a conduta combinada de tumorectomia e uso posterior de DTIC. Em um dos casos assinalou-se o escotoma central bilateral, sintoma incomum, reportado anteriormente por Khandekar e cols.<sup>25</sup>, e que desapareceu no pós-operatório de uma pancreatectomia distal e excisão de três metástases hepáticas, sendo proposta destes autores a inclusão deste sintoma na SG, o qual poderia ter passado despercebido em outros casos, especulando-se ser esta manifestação produto de uma deficiência nutricional embutida na SG, a exemplo do que ocorre, por analogia, com o escotoma de Strachan, que seria uma forma particular de polineuropatia associada à dermatite orogenital<sup>29</sup>. Além desta, várias síndromes nutricionais se identificam pela similitude de sintomas, corroborando uma origem comum<sup>30-36</sup>.

Benefício transitório com palição sintomática importante da SG poderia ser obtida com a excisão sub-

total do GA, se possível com um risco mínimo tanto de mortalidade quanto de morbidade, ou com o uso de SZ e de DTIC, que constituem as drogas citostáticas mais utilizadas nesta rara neoplasia<sup>28, 37, 38, 39</sup>.

Recentemente Boden e cols.<sup>40</sup>, levando em consideração a relativa ineficácia, além da toxicidade da quimioterapia preconizada na atualidade, fundamentados nos sucessos com um agente análogo à somatostatina (SMS 201-995), no tratamento de vipomas e tumores carcinóides, advogam o seu uso no GA.

No caso atual, a presença de metástase cerebral constitui um comportamento não anteriormente descrito nos GA, o que foi confirmado em correspondência de Boden a um dos autores. Neste paciente pode-se observar variações do título de ACE correspondendo à diminuição tumoral, constituindo-se neste paciente, um marcador tumoral. A diminuição da doença metastática intra-abdominal após ressecção da lesão metastática cerebral fica sem esclarecimento, ressaltando porém a natureza indolente deste tumor, que pode permanecer por longo tempo sem necessitar de terapêutica citostática.

## Summary

*Glucagonoma and its related syndrome are critically reviewed and up-dated. The authors present a case of glucagonoma syndrome with a pancreatic primary metastatic to the liver and a single cerebral metastasis with the presence of glucagon confirmed by immunohistochemical studies. There was disease regression for at least 15 months after brain metastasis resection. This report could be the first one of a well-documented case of a glucagonoma with cerebral metastasis, inasmuch review of the literature did not disclose a similar one.*

**Uniterms:** *glucagonoma cerebral*

## Referências Bibliográficas

1. Broder SE, Carter SK — Pancreatic islet cell carcinoma II. Results of therapy with streptozotocin in 52 patients. *Ann Int Med*, 1973; 79: 109-118.
2. Becker SW, Kahb D, Rothman S — Cutaneous manifestation of internal malignant tumors. *Arch Dermatol*, 1942; 42: 1069-1080.
3. 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: 1408-1413.
4. Muller WA, Falcona GR, Unger RH — Hyperglucagonemia in diabetic ketoacidosis. Its prevalence and significance. *Am J Med*, 1973; 54: 52-57.
5. Bilbrey GL, Falcona GR, White MG, Knochel JP, Borreto J — Hyperglucagonemia of renal failure. *J Clin Invest*, 1974; 53: 841-847.
6. Marco J, Javier D, Villanueva ML, Diaz-Fierros M, Valverde I, Segovia JM — Elevated plasma glucagon levels in cirrhosis of the liver. *N Eng J Med* 1973; 289, 1107-1111.
7. Wise JK, Hendler R, Felig P — Influence of glucocorticoids on glucagon secretion and plasma amino acid concentrations in man. *J Clin Invest*, 1973; 52: 2774-2782.
8. Sherwin RS, Fisher M, Hendler R, Felig P — Hyperglucagonemia and blood glucose regulation in normal, obese and diabetic subjects. *N Eng J Med*, 1976; 294: 445-461.
9. Church RE, Crane WAJ — A cutaneous syndrome associated with islet-cell carcinoma of the pancreas. *Br J Dermatol*, 1967; 79: 284-286.
10. Wilkinson DS — Necrolytic migratory erythema with pancreatic carcinoma. *Proc R Soc Med*, 1971; 64: 1197-1198.
11. Sweet RE — A dermatosis specifically associated with a tumor of pancreatic alpha cells. *Br J Dermatol*, 1974; 301-308.
12. Mallinson CN, Bloom SR, Warin AP, Salmon PR, Cox B — A glucagonoma syndrome. *Lancet*, 1974; 2: 1-5.
13. Soler NG, Oates GD, Mallins JM — Glucagonoma syndrome in a young man. *Proc Roy Soc*, 1976; 69: 429-431.
14. Yoshinaga T, Okuno G, Shinji Y, Tsujii T, Nishikawa M — Pancreatic A-cell tumor associated with severe diabetes mellitus. *Diabetes*, 1966; 15: 709-713.
15. Gerich JE, Lorenzi M, Bier DM et al. — Prevention of human diabetic ketoacidosis by somatostatin: evidence for an essential role of glucagon. *N Eng J Med*, 1975; 292: 985-989.
16. Binnick AN, Spencer SK, Dennison GR Jr, Horton ES — Glucagonoma Syndrome. Report of two cases and literature review. *Arch Dermatol*, 1977; 113: 749-754.
17. Swenson KH, Amon RB, Hanifin JM — The glucagonoma syndrome. A distinctive cutaneous marker of systemic disease. *Arch Dermatol*, 1978; 114: 224-228.
18. Rabello FE — Nomenclatura dermatológica. Rio de Janeiro, 1980; 288-289.
19. Kahan RS, Perez-Figaredo RA, Neimanis A — Necrolytic migratory erythema: distinctive dermatosis of the glucagonoma syndrome. *Arch Dermatol*, 1977; 113: 792-797.
20. Norton JA, Kahn CR, Schebinger R, Gorschboth BS, Brennan MF — Aminoacid deficiency in the skin rash associated with glucagonoma. *Ann Int Med*, 1979; 91: 213-215.
21. Aoki TT, Muller WA, Brennan MF, Cahill Jr GF — Effect of glucagon on aminoacid and nitrogen metabolism in fasting man. *Metabolism*, 1974; 23: 805-814.
22. Tasman-Jones C, Kay RG — Zinc deficiency and skin lesions. *N Eng J Med*, 1975; 293: 830.
23. Bhatena SJ, Higgins JA, Recant L — Glucagonoma and glucagonoma syndrome. In: Unger RH, Wrsi L, eds. *Glucagon* New York: Elsevier, 1981; 413-439.
24. Stapoole PW — The glucagonoma syndrome: Clinical features, diagnosis and treatment. *Endoc Rev*, 1981; 3: 347-361.
25. Khandekar JD, Oyer D, Miller HJ, Vick NA — Neurologic involvement in glucagonoma syndrome. Response to combination chemotherapy with 5-fluorouracil and streptozotocin. *Cancer*, 1979; 44: 2014-2016.
26. Domen RE, Shaffer Jr MB, Finks J, Sterin WK, Hurst CB — The glucagonoma syndrome. Report of a case. *Arch Intern Med*, 1980; 140: 262-263.
27. Fujita J, Seino Y, Ishida H et al. — A functional study of a case of glucagonoma exhibiting typical glucagonoma syndrome. *Cancer*, 1986; 57: 860-865.
28. Prinz RA, Badrinath K, Banerji M, Sparagana M, Dorsch TR, Laurence AM — Operative and chemotherapeutic management of malignant glucagon producing tumors. *Surgery*, 1981; 90: 713-719.
29. Victor M — Diseases of peripheral nervous system. Philadelphia: WB Saunders, 1975, vol. II: 1030-1066.
30. Cruickshank EK — Neuromuscular disease in relation to nutrition. *Fed Proc*, 1961; 20: suppl. 7: 345-360.
31. Perais M — Deficiency neuropathies observed in Madrid during the civil war (1936-1939). *Br Med J*, 1946; 2: 784.
32. Simpson J — "Burning feet" in british prisoners-of-war in the far east. *Lancet*, 1946; 1: 959-961.
33. Spillane JD — Nutritional disorders of the nervous system. Baltimore, Williams & Wilkins Co., 1947.
34. Whitfield RGS — Anomalous manifestations of malnutrition in japanese prison camps. *Br Med J*, 1947; 2: 164-168.
35. Denny-Brown DE — Neurological conditions resulting from prolonged and severe dietary restriction. *Medicine*, 1947; 26: 41-113.
36. Henington VM, Caroe E, Derbes V, Kennedy B, Ksashiookor — Report of four cases from Louisiana. *Arch Dermatol*, 1958; 58: 157-170.
37. Kessinger A, Lemon HM, Foley JF — The glucagonoma syndrome and its management. *J Surg Oncol*, 1977; 9: 419-424.
38. Kurose T, Seino T, Ishida H et al. — Successful treatment of metastatic glucagonoma with dacarvazine. *Lancet*, 1984; 17: 621-622.
39. Marynick SP, Fagadau WR, Duncan LA — Malignant glucagonoma syndrome: response to chemotherapy. *Ann Int Med*, 1980; 93: 453-454.
40. Boden G, Ryan IG, Eisenschmid BL, Shelmet JJ, Owen OE — Treatment of inoperable glucagonoma with the long-acting somatostatin analogue SMS 201-995. *N Eng J Med*, 1986; 314: 1686-1689.