

Glucagonoma Syndrome

พญ.อัญญารัตน์ ลักขมวิลาสิน

พ.ท.นพ.ณัฐพล สภาวโรดม

Glucagonoma syndrome คือ กลุ่มอาการที่เกิดจากเนื้องอกที่ตับอ่อน โดยเกิดจากความผิดปกติของการหลั่งฮอร์โมนกลูคากอนมากผิดปกติ ซึ่งฮอร์โมนนี้สร้างจาก alpha cell ในตับอ่อน

Glucagonoma เป็นโรคที่พบน้อยมาก อัตราการเกิดโรคใหม่ 0.01-0.1 รายต่อแสนคนต่อปี หรือประมาณ 1 ใน 20 ล้านคน โดยร้อยละ 75-80 ของผู้ป่วยเป็นเนื้องอกที่มีลักษณะเป็นมะเร็ง และร้อยละ 50 ของผู้ป่วยวินิจฉัยกลูคากอนโนมาได้เมื่อมีการแพร่กระจายของมะเร็งแล้ว ส่วนใหญ่เนื้องอกกลูคากอนจะอยู่บริเวณส่วนกลางและส่วนปลายของตับอ่อน เป็นโรคที่มักเกิดขึ้นเองไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรม แต่ก็มีบางส่วน ที่เกิดจากพันธุกรรม เช่น ร้อยละ 3 เป็น Multiple Endocrine Neoplasia type 1 และมีส่วนน้อยมากที่อาจเกี่ยวข้องกับ Von-Hippel-Lindau syndrome

อายุของผู้ป่วยกลูคากอนโนมาอยู่ในช่วง 19-84 ปี อายุเฉลี่ยอยู่ที่ 53.5 ปี ระยะเวลาเฉลี่ยจากเริ่มมีอาการจนกระทั่งถึงวินิจฉัยโรคได้ประมาณ 39 เดือน สำหรับโรคนี้อัตราการเกิดโรคของผู้หญิงและผู้ชายไม่ต่างกัน

สรีระวิทยา

ปัจจัยที่กระตุ้นให้มีการหลั่งฮอร์โมนกลูคากอนที่สำคัญที่สุดได้แก่ ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ นอกจากนี้ acetylcholine และ catecholamine มีฤทธิ์กระตุ้นการหลั่งกลูคากอนได้ แต่ในทางตรงข้ามปัจจัยที่ยับยั้งการหลั่งฮอร์โมนกลูคากอน ได้แก่ somatostatin และ serotonin

หน้าที่ของฮอร์โมนกลูคากอนคือ

1. เพิ่มการสลายไกลโคเจน (glycogenolysis) และเพิ่มการสร้างกลูโคส (gluconeogenesis) เพื่อเพิ่มระดับน้ำตาลในเลือด
2. เพิ่มการสลายไขมัน (lipolysis) และกระตุ้นการหลั่งฮอร์โมน catecholamine
3. ยับยั้งการหลั่งเอนไซม์ของกระเพาะอาหาร และตับอ่อน ร่วมกับมีการยับยั้งการบีบตัวของทางเดินอาหาร
4. กระตุ้นให้มีการสูญเสียน้ำและเกลือแร่ทางปัสสาวะเพิ่มขึ้นทั้ง โซเดียม แคลเซียม และแมกนีเซียม

ลักษณะอาการทางคลินิกและพยาธิวิทยา

ลักษณะทางคลินิก (ร้อยละของผู้ป่วย)	พยาธิวิทยา
Necrolytic Migratory Erythematous (70)	สาเหตุที่ชัดเจนยังไม่ทราบแน่ชัด แต่มีทฤษฎีที่คิดว่าเป็นสาเหตุได้ดังต่อไปนี้ <ol style="list-style-type: none">1. การขาด tryptophan ซึ่งเป็นกรดอะมิโนที่สำคัญในการช่วยการทำงานของ niacin เพื่อควบคุมการผลิตเปลี่ยนและการเจริญเติบโตของเซลล์ผิวหนัง2. กลูคากอนที่หลั่งมากเกินไปจะทำให้เกิดภาวะอัลบูมินต่ำ ซึ่งอัลบูมิน เป็นโปรตีนที่สำคัญในการช่วยขนส่งสังกะสีและกรดอะมิโนที่จำเป็นในการสร้างเซลล์ผิวหนัง

ตารางที่ 1 แสดงลักษณะอาการทางคลินิกและพยาธิวิทยาของกลูคากอนโนมา

ลักษณะทางคลินิก (ร้อยละของผู้ป่วย)	พยาธิวิทยา
น้ำหนักลด (เป็นอาการที่พบได้มากที่สุด พบได้ร้อยละ 80 ของผู้ป่วยทั้งหมด)	ฮอร์โมนกลูคาگونเพิ่มการย่อยสลายของโปรตีนและไขมัน
เบาหวานหรือเริ่มมีภาวะน้ำตาลสูงผิดปกติ (75-95)	ความไม่สมดุลกันของฮอร์โมนอินซูลินและกลูคาگون
ลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ (30)	ก้อนเนื้ออกสร้างโปรตีนที่มีคุณสมบัติเหมือน coagulative factor X
ภาวะซีด	ซีดจากโรคเรื้อรัง หรือ เกิดจากกลูคาгонไปทำลาย erythropoitin

ตารางที่ 1 (ต่อ) แสดงลักษณะอาการทางคลินิกและพยาธิวิทยาของกลูคาгонโนมา

ลักษณะทางคลินิกอื่นที่พบได้ในกลูคาгонโนมา แต่ไม่ทราบสาเหตุทางพยาธิวิทยา ได้แก่ ท้องเสียเรื้อรัง ปวดท้อง และเบื่ออาหาร (ร้อยละ 30) มีอาการทางจิตและระบบประสาท เช่น ซึมเศร้า หลงลืม เห็นภาพหลอน จิตเภท เดินเซ กล้ามเนื้อฝ่อและอ่อนแรง (ร้อยละ 20) นอกจากนี้ยังมีกรรายงานพบผู้ป่วยกลูคาгонโนมาที่มีกล้ามเนื้อหัวใจบีบตัวผิดปกติได้ แต่พบน้อยมาก

การวินิจฉัย

ระดับกลูคาгонในเลือดสูงมากกว่า 500 pg/mL โดยเฉพาะถ้ามากกว่า 1000 pg/mL มีภาวะที่ทำให้กลูคาгонสูงขึ้นได้โดยไม่ได้เกิดจากกลูคาгонโนมา แต่ค่ากลูคาгонมักน้อยกว่า 500 pg/mL ซึ่งภาวะดังกล่าว ได้แก่ ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ การอดอาหาร การได้รับอุบัติเหตุ ภาวะติดเชื้อรุนแรง ตับอ่อนอักเสบ การผ่าตัดช่องท้อง ภาวะ Cushing's syndrome และตับหรือไตวาย นอกจากนี้ยังพบว่าภาวะที่ระดับกลูคาгонสูงโดยไม่ทราบสาเหตุ เชื่อว่าเกิดจากโมเลกุลของกลูคาгонที่มีขนาดใหญ่กว่าปกติทำให้วัดค่าได้มากกว่าปกติ

รังสีวินิจฉัย

- **Computed tomography (CT)** มีความไวในการตรวจสูงถึงร้อยละ 80 โดยมักอยู่ที่ตำแหน่งส่วนปลายของตับอ่อนประมาณร้อยละ 86-88 และประมาณร้อยละ 95 ของคนไข้เป็นเนื้องอกก้อนเดี่ยว ขนาดต่างกันตั้งแต่ 1-30 cm
- **Magnetic resonance imaging (MRI)** มีลักษณะที่เฉพาะคือ low signal intensity on T1-weighted images and high signal intensity on T2-weighted images
- **Somatostatin-receptor scintigraphy – SRS (OctreoScan)** เป็นการตรวจดูทั้งร่างกาย เพราะฉะนั้นจะมีประโยชน์ในการบอกการแพร่กระจายของเนื้องอก จากแนวทางการรักษาก่อนเนื้องอกที่ตับอ่อนในทวิปยูโรประบู่ให้ทำ SRS ในคนไข้ทุกราย
- **Functional PET imaging with 68-Ga DOTATATE**
- **Endoscopic ultrasound Endoscopic ultrasound (EUS)** ใช้ในกรณีที่ก้อนเนื้องอกมีขนาดเล็ก 2-3 mm และวิธีนี้ยังสามารถดูชั้นเนื้อมาตรวจชนิดของเซลล์เนื้องอกได้

วิธีอื่นที่นอกเหนือจากนี้มักใช้ในกรณีที่ลักษณะทางคลินิกเข้าได้กับกลูคาгонโนมาแต่ไม่พบก้อนเนื้องอก เช่น angiography หรือ laparotomy เป็นต้น

การรักษา

- การผ่าตัดเอาก้อนเนื้องอกที่ตับอ่อนออกสามารถที่จะให้หายขาดจากโรคได้
- ก่อนผ่าตัดต้องมีการรักษาเตรียมก่อนการผ่าตัดดังนี้
 - ✓ ดูแลเรื่องโภชนาการให้ทดแทนให้เพียงพอ พิจารณาปรึกษาโภชนาการ
 - ✓ ดูแลเรื่องการควบคุมน้ำตาลในกรณีที่ใช้เป็นเบาหวาน
 - ✓ ในกรณีที่โรครุนแรงมากอาจพิจารณาให้ยา Somatostatin analog (octotide) ก่อนการผ่าตัด เพื่อช่วยลดอาการโดยสิ้น NME จะยุบลง ค่าน้ำตาลได้ดีขึ้น และอาการท้องเสียจะลดลง

การรักษาโรคในกรณีที่มีการแพร่กระจาย

- ✓ ผ่าตัดในกรณีที่สามารถผ่าตัดออกได้
- ✓ Hepatic artery embolization
- ✓ Radiofrequency ablation and cryoablation
- ✓ Liver transplantation
- ✓ Molecularly targeted therapy: Everolimus and Sunitinib
- ✓ Cytotoxic chemotherapy: Doxorubicin, Fluorouracil, Streptozocin and Dacarbazine

การเฝ้าติดตามการรักษา

ยังไม่มีแนวทางรักษาสำหรับกลูคาگونโนมาชัดเจนแต่ถ้าอ้างอิงจาก the National Comprehensive Cancer Network, based upon expert consensus ให้ติดตามการรักษาดังนี้

- ภายใน 1 ปีแรกหลังผ่าตัด ให้นัดผู้ป่วยมาตรวจติดตามการรักษา วัตรระดับกลูคาگون และตรวจทางรังสีวิทยา (CT or MRI) ทุก 3-12 เดือน
- หลังจากผ่าตัด 1 ปีจนกระทั่งถึง 10 ปี ให้นัดผู้ป่วยมาตรวจติดตาม ร่วมกับตรวจระดับกลูคาгон ทุก 6-12 เดือน ซักประวัติตรวจร่างกาย ถ้ามีลักษณะทางคลินิกสงสัยว่าโรคจะกลับเป็นซ้ำให้ตรวจทางรังสีวิทยา

พยากรณ์โรค

กลูคาгонโนมาเป็นเนื้องอกที่โตช้า แต่เมื่อตรวจพบมักมีการแพร่กระจายของโรคแล้วที่พบได้มากที่สุดคือ ตับ นอกจากนี้ก็อาจแพร่กระจายไปที่ต่อมไทรอยด์ กระดูก ต่อมหมวกไต ไต และปอด

เนื่องจากกลูคาгонโนมาเป็นโรคที่พบได้น้อยมากจึงยังไม่สามารถศึกษาอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีได้ โดยพยากรณ์โรคขึ้นอยู่กับมีการแพร่กระจายของเนื้องอก ถ้ามีการแพร่กระจายโรคไปแล้ว พยากรณ์โรคจะไม่ดี

เอกสารอ้างอิง

1. Bergsland AM: Glucagonoma and the glucagonoma syndrome. UTD 2016.
2. Wermer RA, Fatourehchi V, Wyne AG, et al. The glucagonoma syndrome. Clinical pathological features in 21 patients. Medicine(Baltimore) 1996; 75:73.
3. Klein S, Jahoor F, Baba H, et el. In vivo assessment of the metabolic alteration in glucagonoma syndrome. Metabolism 1992; 41:1171.
4. Norton JA, Hahn CR, Schiebinger R, et el. Amino acid deficiency and the skin rash associated with glucagonoma. Ann Intern Med 1979;91:213.
5. Santacrose LG. Glucagonoma. Medscape 2015.
6. Eldor R, Glaser B, Fraenkel M, et el. Glucagonoma and the glucagonoma syndrome-cumulative experience with and exclusive endocrine tumour. Clin Endocrinol (oxf) 2011: 74:593.

7. Levy-Bohbot N, Merle C, Goudet P, et al. Prevalence, characteristics and prognosis of MEN 1-associated glucagonoma, VIPomas, and somatostatinomas: study from the GTE (Group Des Tumeurs Endocrines) registry. *Gastroenterol Clin Biol* 2004; 28:1075.
8. Boden G. Glucagomomas and insulinomas. *Gastroenterol Clin North Am* 1989; 18:831.
9. Stacpoole PW. The glucagonoma syndrome: clinical features, diagnosis, and treatment. *Endocr Rev* 1981; 2:347.
10. Chang-Chretien K, Chew JT, Judge DP. Reversible dilated cardiomyopathy associated with glucagonoma. *Heart* 2004; 90:e44.
11. Khashab MA, Young E, Lennon AM, et al. EUS is still superior to multidetector computerized tomography for detection of pancreatic neuroendocrine tumors. *Gastrointest Endosc* 2011; 73:691.
12. Alexander EK, Robinson M, Staniec M, Dluhy RG. Peripheral amino acid and fatty acid infusion for the treatment of necrolytic migratory erythema in the glucagonoma syndrome. *Clin Endocrinol (oxf)* 2002; 57:827.
13. John AM, Schwartz RA. Glucagonoma syndrome: a review and update on treatment. *JEADV* 2016; 2016-2011.
14. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN clinical practice guideline in oncology. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines_asp.