

Eritema necrolítico migratorio asociado a glucagonoma. Informe de un caso

Necrolytic migratory erythema associated with glucagonoma. A case report

Paula Bonavía¹, Raúl Valdez², Gonzalo Recondo³

Resumen

El eritema necrolítico migratorio (ENM) es una rara entidad dermatológica caracterizada por pápulas y placas rojo parduscas, de bordes serpiginosos, vesículas, ampollas y erosiones que comprometen de modo característico la cara, las áreas intertriginosas y con menor frecuencia el área supratibial, tobillos y extremos de los dedos. Si bien lo más frecuente es verlo asociado a tumores neuroendocrinos de páncreas como el glucagonoma, formando parte del síndrome de glucagonoma, se han descrito casos secundarios a pancreatitis, adenocarcinoma pancreático, síndrome mielodisplásico, sprue celíaco, enfermedad de Crohn, déficit de zinc, hepatitis B y C. Se comunica el caso de un paciente de 64 años con antecedente de un glucagonoma, que presentó ENM dos años posteriores al diagnóstico del tumor pancreático, en coincidencia con el empeoramiento de su estado general. Se presenta el caso por la escasa frecuencia de esta dermatosis y se realiza una revisión de la literatura (Dermatol Argent 2010;16 Supl 2:19-22).

Palabras clave: eritema necrolítico migratorio, glucagonoma.

Abstract

Necrolytic migratory erythema (NME) is a rare dermatological entity characterized by brownish red papules and plaques, serpentine edge, vesicles, blisters and erosions that involve characteristically the face, intertriginous areas and less frequently supratibial area, ankles and ends of the fingers. While seeing more often associated with pancreatic neuroendocrine tumors such as glucagonoma, forming part of the "glucagonoma syndrome" cases have been described secondary to pancreatitis, pancreatic adenocarcinoma, myelodysplastic syndrome, celiac sprue, Crohn's disease, zinc deficiency, hepatitis B and C. We report a 64 years old man with a history of glucagonoma who presented ENM two years after diagnosis of pancreatic tumor, coinciding with worsening of his condition. A case for the rarity of this dermatosis and perform a literature review (Dermatol Argent 2010;16 Supl 2:19-22).

Key words: necrolytic migratory erythema, glucagonoma, glucagonoma syndrome.

Caso clínico

Paciente masculino de 64 años, que consultó por presentar lesiones pruriginosas, diseminadas, asociadas a pérdida de peso de 11 kg y estomatitis de 4 meses de evolución. Como único antecedente de relevancia refería un glucagonoma diagnosticado en mayo de 2004. Al examen físico se evidenciaron placas anulares, eritematovioláceas, de bordes circinados con crecimiento centrífugo y centro costroso, localizadas en cadera y surco interglúteo (**Foto 1**). En cuello y axilas presentaba placas erosivas, la mayor de 3 cm por 2,5 cm de diámetro (**Foto 2**). En miembros inferiores tenía placas eritematoedematosas, dolorosas al tacto y de bordes mal definidos. No se palpaban adenopatías ni organomegalias. Las mucosas y faneras no presentaban alteraciones.

Se realizó laboratorio, que constató anemia y aumento de la eritrosedimentación.

Se realizó biopsia de piel de una de las lesiones en glúteos, que mostró acantosis psoriasiforme con elongación de crestas, paraqueratosis confluyente, leve palidez de algunos queratinocitos superficiales, disqueratosis focal, vasodilatación de los capilares de las papilas y leves a moderados infiltrados linfocíticos, acom-

Fecha de recepción: 26/8/2009 | **Fecha de aprobación:** 17/9/2009

1. Residente de Dermatología.
2. Jefe de Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Austral. Pilar, Buenos Aires, Rep. Argentina.
3. Jefe de Servicio de Oncología, Hospital CEMIC. CABA, Rep. Argentina.

Correspondencia

Dra. Paula Valentina Bonavía. Av. Juan. D. Perón 1500, (1635) Pilar, Prov. Buenos Aires, Rep. Argentina | Tel: 02322-482487 | e-mail: pbonavia@cas.austral.edu.ar

pañados por algunos neutrófilos y ocasionales eosinófilos perivasculares superficiales (**Foto 3**).

Se reestadió al paciente realizándose nueva TAC de abdomen con y sin contraste, en donde se constató progresión de su masa tumoral en cola de páncreas y nuevas metástasis hepáticas no existentes en las imágenes al momento del diagnóstico (**Foto 4**).

Con las características clínicas e histológicas halladas, sumado al antecedente tumoral del paciente, se arribó al diagnóstico de ENM. Por el estadio tumoral no fue factible el tratamiento quirúrgico, realizando quimioembolización de las lesiones hepáticas. Comenzó posteriormente tratamiento tópico de las lesiones con un corticoide tópico de alta potencia, con remisión parcial de éstas al cabo de dos meses.

Comentario

El eritema necrolítico migratorio es una rara manifestación cutánea con una apariencia clínica e histológica distintiva. Fue descrito por primera vez en 1972 por Becker, quien comunicó una erupción serpinginosa necrolítica asociada a un tumor de células alfa del páncreas.¹ Wilkinson llamó a estas típicas lesiones “eritema necrolítico migratorio”.¹ En 1979, Mallinson et al. usaron el término “síndrome de glucagonoma” para describir la asociación entre ENM y glucagonoma.¹ Posteriormente aparecieron en la literatura múltiples informes que lo asociaban a otras patologías como adenocarcinoma pancreático, enfermedad de Crohn y enfermedad celíaca. La revisión del mayor número de casos de ENM asociado a glucagonoma la realizó la Mayo Clinic, con 21 pacientes.²

Se presenta con mayor frecuencia entre la quinta y sexta década de vida, con igual prevalencia en ambos sexos.

La asociación descrita con mayor frecuencia es con tumores neuroendocrinos de páncreas como el glucagonoma, formando parte del síndrome de glucagonoma. Éste se caracteriza por presentar, además de las manifestaciones cutáneas, diarrea, glositis, distrofia ungular, alopecia, trombosis venosa (30%), alteraciones psiquiátricas, DBT (15%), pérdida de peso (65-70%), estomatitis (30%) y anemia normocítica normocrómica (90%); las últimas tres manifestaciones son las que presentó nuestro paciente al momento de la consulta.³

La presencia de ENM no asociado al síndrome de glucagonoma fue declarado “síndrome pseudoglucagonoma” describiéndose casos secundarios a pancreatitis, adenocarcinoma pancreático, de próstata o rectal, síndrome mielodisplásico, sprue celíaco, enfermedad de Crohn, déficit de zinc, enfermedad de



Foto 1. Placas eritematosas de bordes circinados en ambos glúteos.



Foto 2. Placa eritematoviolácea de 5 x 7 cm en axila derecha.

Walkman, absceso odontógeno, por uso de glucagón IV o abuso de heroína.^{4,5} Pacientes con cirrosis por hepatitis B o C también han presentado ENM preferentemente de localización acral.⁶

Se describen cuatro mecanismos fisiopatogénicos para su formación: exceso de glucagón, déficit nutricional, enfermedad hepática y secreción de mediadores inflamatorios por el tumor pancreático asociado. Se cree que los dos primeros generarían un estado de deficiencia crónica contribuyendo a la inflamación y posterior necrosis celular epidérmica. Sin embargo, no hay un mecanismo de patogénesis universalmente aceptado.⁷

Clínicamente se caracteriza por pápulas y placas rojo parduscas de bordes serpinginosos e irregulares, vesículas, ampollas y erosiones sobre una base eritematosa, que comprometen de modo característico la cara, las áreas intertriginosas, en especial ingles y región perigenital y con menor frecuencia el área supratibial, tobillos, pies y extremos de los dedos. En general las vesículas son superficiales con tendencia a confluir. Más raramente se evidencian pústulas perilesionales con dolor y prurito intenso.⁸ La variedad clínica y localización de lesiones es característica y coincide con las manifestaciones de nuestro paciente.

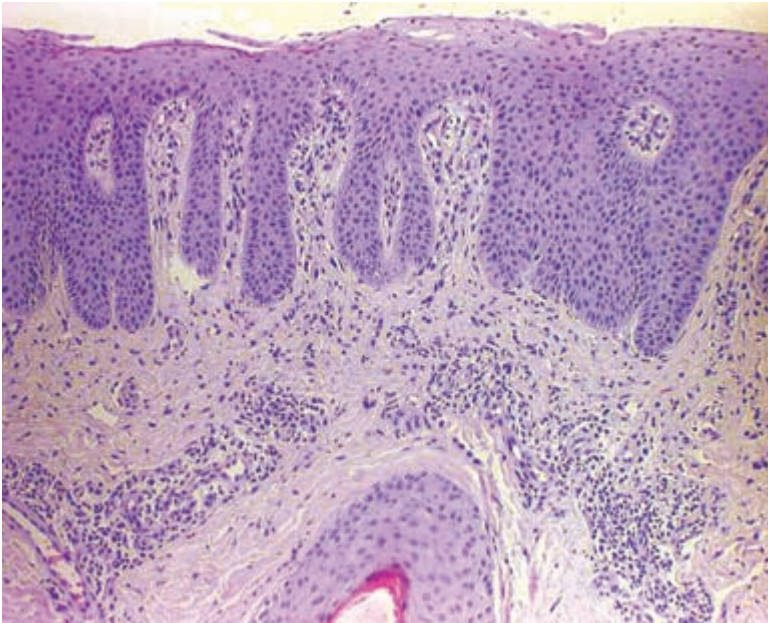


Foto 3. Hiperplasia epidérmica con acantosis psoriasiforme y elongación de crestas.



Foto 4. Masa ocupante de espacio en lóbulo hepático.

El espectro histológico de las lesiones puede ser variable. Existen diferentes patrones, siendo el cambio más característico la necrosis epidérmica superficial con queratinocitos vacuolados, infiltrados perivasculares linfocíticos e histiocíticos. El segundo patrón en frecuencia es la presencia de pústulas subcórneas que ocurren cerca del área de necrosis, con o sin acantólisis. El tercer patrón en frecuencia es el que presenta nuestro paciente y se caracteriza por hiperplasia psoriasiforme con angioplasia. La presencia de capilares tortuosos, angioplasia dérmica y paraqueratosis confluyente lo diferencia de la psoriasis, acrodermatitis enteropática y pelagra. Múltiples biopsias pueden ser requeridas para el diagnóstico. En un estudio de 13 pacientes con ENM, en sólo el 20% la histopatología fue característica.⁹ En una serie de 7 casos de ENM asociado a glucagonoma, el diagnóstico de la lesión en piel se hizo en la mitad de los casos, de 1 mes a 3 años

CUADRO 1. DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES.

- Acrodermatitis enteropática
- Pelagra
- Enfermedad de kwashiorkor
- Necrólisis epidérmica tóxica
- Péñfigo foliáceo
- Psoriasis pustulosa

previo al diagnóstico del tumor, simultáneamente en un 20%, y posterior al diagnóstico del tumor en el 30% restante. En estos últimos es importante la reestadificación tumoral, para lo cual es necesario realizar TAC, RNM y ecografía.³ Nuestro paciente presentó ENM dos años posteriores al diagnóstico de su tumor neuroendocrino, coincidiendo con el empeoramiento de su estado general. Se realizó TAC de abdomen que evidenció progresión de la masa tumoral primaria y aparición de nuevas metástasis hepáticas, lo que avala la hipótesis del ENM como indicador de actividad tumoral.

En el **Cuadro 1** se enumeran los diagnósticos diferenciales más frecuentes a descartar en la práctica clínica.⁶

El pilar fundamental del tratamiento del ENM es tratar la causa sistémica asociada. En los tumores neuroendocrinos, la elección es la resección quirúrgica. Si el tumor es localizado la resección conduce a la curación completa, a veces en un lapso de 48 hs. La embolización de la arteria hepática puede inducir necrosis selectiva de metástasis y se emplea en aquellos pacientes como el nuestro, en quienes no es factible la resección quirúrgica. La respuesta medida en disminución de secreción hormonal como en regresión radiográfica se ve en un 50%.¹⁰

Los agentes quimioterápicos son otra opción terapéutica factible; sin embargo, deben tenerse en cuenta los efectos adversos de las drogas utilizadas, que muchas veces obligan a la suspensión del tratamiento.¹¹

Se han realizado múltiples estudios para evaluar la eficacia de corticoides tópicos y sistémicos, antibióticos, radiación, terapia ultravioleta, vitaminas incluida B6, metotrexato y dapsona en el tratamiento de las manifestaciones cutáneas, pero todos con resultados limitados.¹⁰

En nuestro caso, con el uso de corticoides tópicos, se observó remisión parcial de las lesiones al cabo de dos meses.

Conclusión

Debido a la escasa frecuencia del ENM, el diagnóstico requiere alto nivel de sospecha. Ante la presen-

cia de esta dermatosis es necesario realizar un estudio exhaustivo dirigido a descartar las causas más frecuentemente asociadas, entre las que son de particular importancia, por evolución y pronóstico, las neoplasias endocrinas pancreáticas. Muchas veces el diagnóstico correcto se hace demasiado tarde y más del 70% de los tumores neuroendocrinos ya tienen metástasis hepáticas, con una sobrevida promedio del 10% a cinco años. En conclusión, consideramos que es fundamental el diagnóstico temprano de esta dermatosis ya que de éste depende el tratamiento y pronóstico de la patología de base asociada.

Referencias

1. Kovacs R, Korom I, Dobozy A, Farkas G. Necrolytic migratory erythema. *J Cutan Pathol* 2006;33:242-245.
2. Chad M, Hivnor E. Glucagonoma and the glucagonoma syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:121-124.
3. Colombo E, Zuccoli R. Pancreatic glucagonoma presenting as necrolytic migratory erythema. *J Clin Oncol* 2007; 25:2135-2136.
4. Della Giovanna P, Cabrera H, Sánchez G. Eritema necrolítico migratriz asociado a adenocarcinoma de próstata. *Arch Argent Dermatol* 1997;2:67-70.
4. Technau K, Renkl A. Necrolytic migratory erythema with myelodysplastic syndrome without glucagonoma. *Eur J Dermatol* 2005;15:110-112.
5. Kitamura Y, Sato M. Necrolytic migratory erythema without glucagonoma associated with hepatitis. *Eur J Dermatol* 2005;15:49-51.
6. McLean D, Haynes H. Manifestaciones cutáneas de enfermedades malignas internas: síndromes paraneoplásicos cutáneos. En: Freedberg, Eisen, Wolff, Austen y cols. Fitzpatrick. *Dermatología en Medicina General*. Ed. Panamericana, Buenos Aires, 2003: 1223-1224.
7. Van Beek AP, de Haas ER. The glucagonoma syndrome and necrolytic migratory erythema: a clinical review. *Eur J Endocrinol* 2004;151:531-537.
8. Pujol RM, Wang CY. Necrolytic migratory erythema: clinicopathologic study of 13 cases. *Int J Dermatol* 2004; 43:12-18.
9. Remes-Troche JM. Necrolytic migratory erythema: a cutaneous clue to glucagonoma syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004;18:591-595.
10. Retamar R, Luna R, Kien M, Casas G y cols. Eritema necrolítico migratorio. Presentación de un caso y revisión de la literatura. *Dermatol Argent* 1996;3:255-260.
11. Hivnor CM, Yan AC. Necrolytic acral erythema: response to combination therapy with interferon and ribavirin. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50:S121-124.



Porfiria cutánea tarda: aspectos clínicos, bioquímicos y factores de riesgo en 152 pacientes.

Se condujo un estudio en una serie de 152 pacientes con porfiria cutánea tarda (PCT) para actualizar las manifestaciones clínicas de la enfermedad y estudiar las diferencias entre los sexos, la proporción de formas familiares y el rol de factores de riesgo en esta población. El estudio de los últimos mostró alta prevalencia del virus de la hepatitis C (HCV) (65,8%) y abuso de alcohol (59,9%), ambos factores con más frecuencia en el sexo masculino.

Dos conclusiones importantes fueron: (1) considerar las formas atípicas de presentación de PCT y (2) en países con alta prevalencia de infección por HCV, su ausencia en un paciente con PCT puede sugerir un caso familiar.

Muñoz-Santos C, et al.
Medicine 2010; 89: 69-74.

León Jaimovich

Tratamiento del eritema nudoso leproso.

Se comparan la eficacia y seguridad del uso de talidomida y prednisolona en el tratamiento de reacción leprosa tipo eritema nudoso en 60 pacientes.

A 30 de ellos se les dio 300 mg/día de talidomida durante una semana y luego se redujo gradualmente. El segundo grupo recibió 40 mg/día de prednisolona durante dos semanas para luego disminuir 10 mg cada dos semanas. El grupo que recibió talidomida tuvo una respuesta clínica más rápida, menos recidivas y mayor período de remisión.

Kaur I
Australas J Dermatol 2009;50:81-185.

Lilian Moyano de Fossati

IL-6: aplicaciones clínicas.

El autor, Tadimitsu Kishimoto, trabajó 40 años con esta interleuquina, que participa en la regulación inmune, hematopoyesis, inflamación y oncogénesis.

Es esencial para la inducción de un subtipo de Th, la Th17 (factor clave en la fisiopatología de la psoriasis). El anticuerpo para el receptor de IL-6 ha sido humanizado, se denomina tocilizumab®. En fase III se demuestra que los pacientes que no responden al antitumor de necrosis alfa, lo hacen a este anticuerpo.

Kishimoto T.
Int Immunol. 2010;22(5):347-352.

Alberto Woscoff