

Eritema necrolítico migratorio como primera manifestación de glucagonoma

Necrolytic Migratory Erythema as First Manifestation of Glucagonoma Syndrome

Uriel Villela-Segura y Esther Guevara-Sanginés

Departamento de Dermatología, Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, ISSSTE, Ciudad de México.

RESUMEN

El eritema necrolítico migratorio (ENM) es una dermatosis asociada en la mayoría de los casos a glucagonoma, un tumor pancreático procedente de las células alfa de los islotes pancreáticos; la asociación de estas dos entidades, más la presencia de diarrea crónica y diabetes, se denomina síndrome glucagonoma, es una entidad rara cuya incidencia es de un caso por 20 millones de personas. Presentamos el caso de un paciente de 46 años del sexo femenino, que inició con ENM como única manifestación clínica de relevancia, donde gracias a la correlación clínico-patológica se logró obtener el diagnóstico de glucagonoma.

PALABRAS CLAVE: eritema necrolítico migratorio, síndrome glucagonoma, síndrome paraneoplásico.

ABSTRACT

The necrolytic migratory erythema (NME) represents an entity whose most common association is glucagonoma, a pancreatic tumor derived from alpha cells, the association of these two entities plus a long standing diarrhea and diabetes, is called glucagonoma syndrome; an extremely rare entity, with an estimated incidence of one case per 20 million people. We present a 46 year-old Mexican women, presenting with NME as only clinical finding, where both clinical and pathological correlation were crucial for diagnosis of glucagonoma.

KEYWORDS: necrolytic migratory erythema, glucagonoma syndrome, paraneoplastic syndrome.

Introducción

El eritema necrolítico migratorio (ENM) constituye una patología cutánea, cuya principal asociación en 90% de los casos es con un raro tumor pancreático neuroendocrino que secreta glucagón; la asociación de estas dos entidades inusuales se denomina síndrome glucagonoma, enfermedad cuya incidencia anual se estima en un caso por 20 millones de personas, se presenta entre la quinta y sexta décadas de la vida, con predominio en el sexo femenino con una relación hombre-mujer estimada en 4:1.^{1,2}

Caso clínico

Paciente femenino de 46 años, procedente de San Luis Potosí, México; sin antecedentes de relevancia para su padecimiento, acude a consulta por dermatosis diseminada y de aspecto polimorfo en los glúteos y la región perianal,

constituida por múltiples ampollas de aproximadamente 2 x 3 cm de contenido serohemático, algunas de ellas flácidas, con costras melicéricas y exulceraciones, que se asentaban sobre placas eritemato-escamosas de borde circinado (figura 1a).



Figura 1. A. Presencia de múltiples ampollas, costras melicéricas y exulceraciones. B. Exulceraciones con bordes hiperqueratósicos.

CORRESPONDENCIA

Uriel Villela-Segura ■ uvise08@gmail.com ■ Telefono: +52 01 55 5322 2300

Departamento de Dermatología, Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, Av. Universidad 1321, Col. Florida, Delegación Álvaro Obregón, C.P. 01030, Ciudad de México

Resto de piel y anexos: en las palmas presentaba múltiples exulceraciones de bordes hiperqueratósicos (figura 1b); en la cavidad oral se encontró presencia de queilitis angular y lengua con atrofia de vellosidades.

Interrogatorio: refirió prurito intenso y evolución de seis meses; a nivel del epigastrio se palpaba una tumoración de consistencia dura; asimismo cursaba con un cuadro de diarrea crónica y pérdida de 15 kilogramos.

Estudios de laboratorio y gabinete: presencia de anemia de 10.8 g/dL normocítica y normocrómica, hiperglucemia de 246 g/dL, HbA1c 10%, hipoalbuminemia de 3.26 g/dL y fosfatasa alcalina de 100 UI/L. Se le realizó tomografía computarizada abdominal que mostró un tumor dependiente de páncreas y lesiones hipodensas a nivel hepático (figura 2). Los niveles de glucagón resultaron de 450 ng/L.

Histopatología: biopsia de una de las lesiones cutáneas, mostraba un estrato córneo en red de canasta con escasa paraqueratosis, epidermis con acantosis moderada, necrosis de los queratinocitos en las capas superiores, así como espongiosis; en la capa de células basales con vacuolización; la dermis con un escaso infiltrado inflamatorio constituido por linfocitos (figura 3). Por lo que se realizó correlación clínico-patológica de ENM asociado a un glucagonoma.

Tratamiento: se manejó con octreotide 20 mg intramusculares cada cuatro semanas; la paciente se perdió en el seguimiento.

Discusión

El síndrome glucagonoma constituye una entidad producida por un tumor de las células alfa de los islotes

pancreáticos, se acompaña de una serie de manifestaciones clínicas, como diabetes, hasta en dos tercios de los pacientes,³ pérdida de peso, anemia y diarrea crónica, como en el caso de nuestra paciente, además se puede presentar trombocitosis y alteraciones neuropsiquiátricas, y sobre todo manifestaciones dermatológicas como queilitis, glositis y la más representativa es el ENM, el cual se describe como una dermatosis diseminada en zonas periorificiales, constituida por múltiples placas eritemato-escamosas de varios centímetros de tamaño con bordes circinados, sobre las cuales se asientan ampollas flácidas, costras melicéricas y exulceraciones, así como máculas de hiperpigmentación postinflamatoria;⁴ sin embargo, es importante mencionar que el ENM no es exclusivo de esta entidad, ya que puede presentarse en cirrosis hepática, enfermedad celíaca, cáncer pulmonar y enfermedad de Crohn.⁵

El sustrato de la fisiopatogenia está asociado a niveles elevados de glucagón debido a mutaciones en Men1, Rb y p53, cuyo resultado final será aumento en la lipólisis y la gluconeogénesis, disminución de albúmina que funge como un transportador de zinc, elemento importante en esta enfermedad, el cual no es almacenado en el organismo, por lo que sus niveles se depletan rápidamente; además existe presencia de hipoaminoacidemia que resultará en aumento de leucotrienos, prostaglandinas y ácido araquidónico⁶ que clínicamente correlacionan con niveles elevados de glucagón sérico, hiperglucemia, disminución de zinc y fosfatasa alcalina.⁷

En la biopsia de piel de lesiones de ENM destaca la presencia de paraqueratosis confluyente y acantosis irregular; en las capas superiores de la epidermis se aprecia

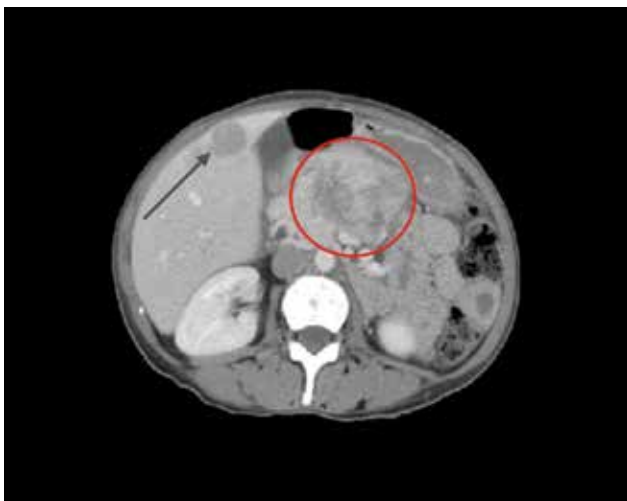


Figura 2. Tomografía computarizada con tumoración dependiente de páncreas (círculo) y lesiones hipodensas hepáticas (flecha).

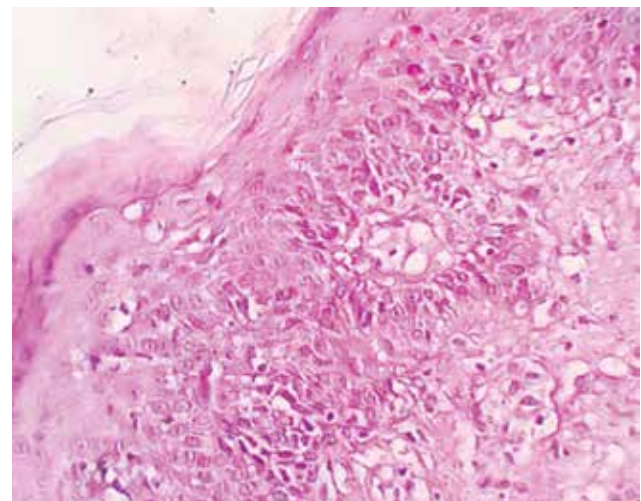


Figura 3. Biopsia de piel con paraqueratosis, acantosis, necrosis de los queratinocitos y espongiosis.

necrosis, espongiosis y vacuolización de la capa basal; en la dermis un infiltrado inflamatorio perivascular.⁸

El control del ENM dependerá de la causa subyacente; el tratamiento inicialmente es quirúrgico, sin embargo, entre 50 y 90% de los pacientes presentan enfermedad metastásica al ser diagnosticados, por lo que se puede recurrir a terapia médica, donde los agentes terapéuticos que han demostrado mayor sobrevida libre de enfermedad incluyen everolimus con 11 meses, octreotide con 14.3 meses y la combinación de estos agentes, de 16.4 meses.⁹ El pronóstico en pacientes sin enfermedad metastásica es bueno, sin embargo este rubro corresponde a una minoría, y con la enfermedad diseminada la sobrevida aproximada es de tres a siete años. Las causas de mortalidad incluyen fenómenos tromboembólicos, infecciones y sangrado de tubo digestivo.¹⁰ En este caso en particular, debido a la enfermedad diseminada que presentaba la paciente, el único tratamiento disponible para ella era octreotide, el cual, como podemos observar, no difiere de manera considerable en cuanto a sobrevida libre de enfermedad respecto a otras terapias.

El síndrome glucagonoma constituye una entidad rara que representa un claro ejemplo de correlación clínica, de estudios de laboratorio e histopatológicos, donde los hallazgos dermatológicos son los de más peso al momento de normar una conducta diagnóstica, de una entidad cuyo pronóstico depende de la rapidez con que se forme éste.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tremblay C y Marcil I, Necrolytic migratory erythema: a forgotten paraneoplastic condition, *J Cutan Med Surg* 2017; 1:1203475417719051
2. Al-Faouri A, Ajarma K, Alghazawi S *et al*, Glucagonoma and glucagonoma syndrome: a case report with review of recent advances in management, *Case Rep Surg* 2016; 16:1484-89.
3. Han X, Wang D, Kuang T *et al*, Glucagonoma syndrome: report of one case, *Transl Gastroenterol Hepatol* 2016; 1:70.
4. Wu S, Bai J, Xu J *et al*, Necrolytic migratory erythema as the first manifestation of pancreatic neuroendocrine tumor, *World J Surg Oncol* 2014; 12:220.
5. Gronau M, Jäger D, Enk AH *et al*, Necrolytic migratory erythema in a patient with neuroendocrine carcinoma, *Intern Med* 2013; 52:151-2.
6. John AM y Schwartz RA, Glucagonoma syndrome: a review and update on treatment, *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016; 30:2016-22.
7. Tseng HC, Liu CT, Ho JC *et al*, Necrolytic migratory erythema and glucagonoma rising from pancreatic head, *Pancreatol* 2013; 13:455-7.
8. Thomaidou E, Nahmias A, Gilead L *et al*, Rapid clearance of necrolytic migratory erythema following intravenous administration of amino acids, *JAMA Dermatol* 2016; 152:345-6.
9. Kimbara S, Fujiwara Y, Toyoda M *et al*, Rapid improvement of glucagonoma-related necrolytic migratory erythema with octreotide, *Clin J Gastroenterol* 2014; 7:255-9.
10. Lubner AJ, Ackerman LS, Culpepper KS *et al*, Paediatric necrolytic migratory erythema as a presenting sign of glucagonoma syndrome, *Br J Dermatol* 2016; 174:1092-95.