

ARTÍCULO ORIGINAL

REVISTA ARGENTINA DE DERMATOLOGÍA

Propiedad de la Asociación Argentina de Dermatología

ISSN 1851-300X | Número de Propiedad Intelectual RE-2021-125541275

Eritema necrolítico migratorio asociado a glucagonoma

NECROLYTICMIGRATORY ERYTHEMA ASSOCIATED WITH GLUCAGONOMA



ABRIL - JUNIO 2021 | Vol. 102

Artículo Original

Rev. argent. dermatol. 2021; 102 (2): 65 - 72.

Publicado en línea 2021, Junio / Published online 2021 June

Eritema necrolítico migratorio asociado a glucagonoma**Autores | Contacto**Carmona MF¹, Eisik PJ¹, Coppola M², Mandrile A³, Caruso V³, Romero J⁴, Mosto A⁵.

- ¹ Médica Concurrente. Servicio Dermatología. Hospital P. Piñero. BsAs, Argentina
- ² Médica Dermatóloga de Planta. Servicio de Dermatología. Hospital P. Piñero. BsAs, Argentina.
- ³ Médica Hematóloga. Hospital P. Piñero. BsAs, Argentina.
- ⁴ Médico especialista en Anatomía Patológica. Hospital P. Piñero. BsAs, Argentina.
- ⁵ Jefe de Unidad de Dermatología. Hospital P. Piñero. BsAs, Argentina.

Hospital General de Agudos Parmenio Piñero
Varela 1301, Ciudad Autónoma de Buenos Aires,
Argentina.

Los autores declaramos no poseer conflictos de interés

Dra. CARMONA: dr.carmonafernanda@gmail.com

Recibido: 08/04/2020

Recibido primer Corrector: 04/02/2022

Recibido segundo corrector: 14/02/2022

Aceptado para su Publicación: 13/03/2022

RESUMEN

El eritema necrolítico migratorio (ENM) es una dermatosis poco frecuente, su importancia clínica radica en que está frecuentemente asociada a tumores neuroendocrinos (glucagonoma), como así también en casos secundarios a síndromes de malabsorción (celiaquía, déficit de zinc), pancreatitis, adenocarcinoma pancreático, síndrome mielodisplásico, enfermedad de Crohn, hepatitis B y C.

Se comunica el caso de un paciente de 48 años con antecedente de glucagonoma, que presentó ENM dos años posteriores al diagnóstico del tumor pancreático.

Se presenta el caso por lo infrecuente de esta entidad y se realiza una revisión bibliográfica.

PALABRAS CLAVE

eritema necrolítico migratorio, glucagonoma.

ABSTRACT

Necrolyticmigratory erythema (NME) is a rare dermatosis, its clinical importance lies in that it is frequently associated with neuroendocrine tumors (glucagonoma), as well as in cases secondary to malabsorption syndromes (celiac disease, zinc deficiency), pancreatitis, pancreatic adenocarcinoma, myelodysplastic syndrome, Crohn's disease, hepatitis B and C.

We report the case of a 48-year-old patient with a history of glucagonoma, who presented with NME two years after diagnosis of the pancreatic tumor..

The case is presented due to the infrequency of this entity and a bibliographic review is carried out.

KEY WORDS

necrolyticmigratory erythema, glucagonoma.

INTRODUCCIÓN:

El eritema necrolítico migratorio (ENM) fue descrito por primera vez en 1942 por Becker y cols.¹ Es una rara dermatosis caracterizada por la aparición de pápulas y placas eritemato parduzcas, pruriginosas, como así también vesículas, ampollas y erosiones que comprometen áreas periorificiales, intertriginosas y, en menor medida, miembros. Su importancia radica en que está frecuentemente asociada a tumores neuroendocrinos (Glucagonoma), como así también en casos secundarios a síndrome de malabsorción (celiaquia, déficit de zinc), pancreatitis, adenocarcinoma pancreático, síndrome mielodisplásico, enfermedad de Crohn, hepatitis B y C.

Con frecuencia es mal diagnosticada debido a la rareza de su presentación y suele confundirse con otras dermatosis.

Debido a su estrecha relación con neoplasias neuroendocrinas, su reconocimiento y tratamiento oportuno puede ayudar a prevenir la disfunción epidérmica como así también la mortalidad si se logra identificar la neoplasia en estadíos tempranos

CASO CLÍNICO

Paciente femenino de 48 años de edad con antecedente de tumor neuroendocrino en cola de páncreas de dos años de evolución, metástasis hepáticas inoperables, en tratamiento con octreotide. Consulta por dermatosis pruriginosa generalizada compuesta por múltiples pápulas confluentes que forman placas eritematosas de aspecto serpiginoso, bordes difusos, tachonadas por costras amarillentas adheridas. Ubicadas en áreas intertriginosas, abdomen, espalda y miembros inferiores (figura 1).

Se realizaron dos biopsias por punch para estudio histopatológico que mostraron epidermis con hiperplasia psoriasiforme, leve espongirosis y cambios vacuolares basales. Estrato corneo con paraqueratosis confluyente. Dermis superficial con vasos dilatados, infiltrado inflamatorio linfocitario perivascular e incontinencia pigmentaria (Figura 2).

Basados en los antecedentes patológicos, la clínica y la histopatología se arribó al diagnóstico de eritema necrolítico migratorio. Se inicia tratamiento con zinc a dosis de 600mg/día con buena respuesta clínica, sin progresión de las lesiones y resolución completa de la dermatosis (Figura 3).



Fig1: Pápulas y placas eritematosas confluentes asociadas a costras adheridas en tórax, pliegue del codo y miembros inferiores.

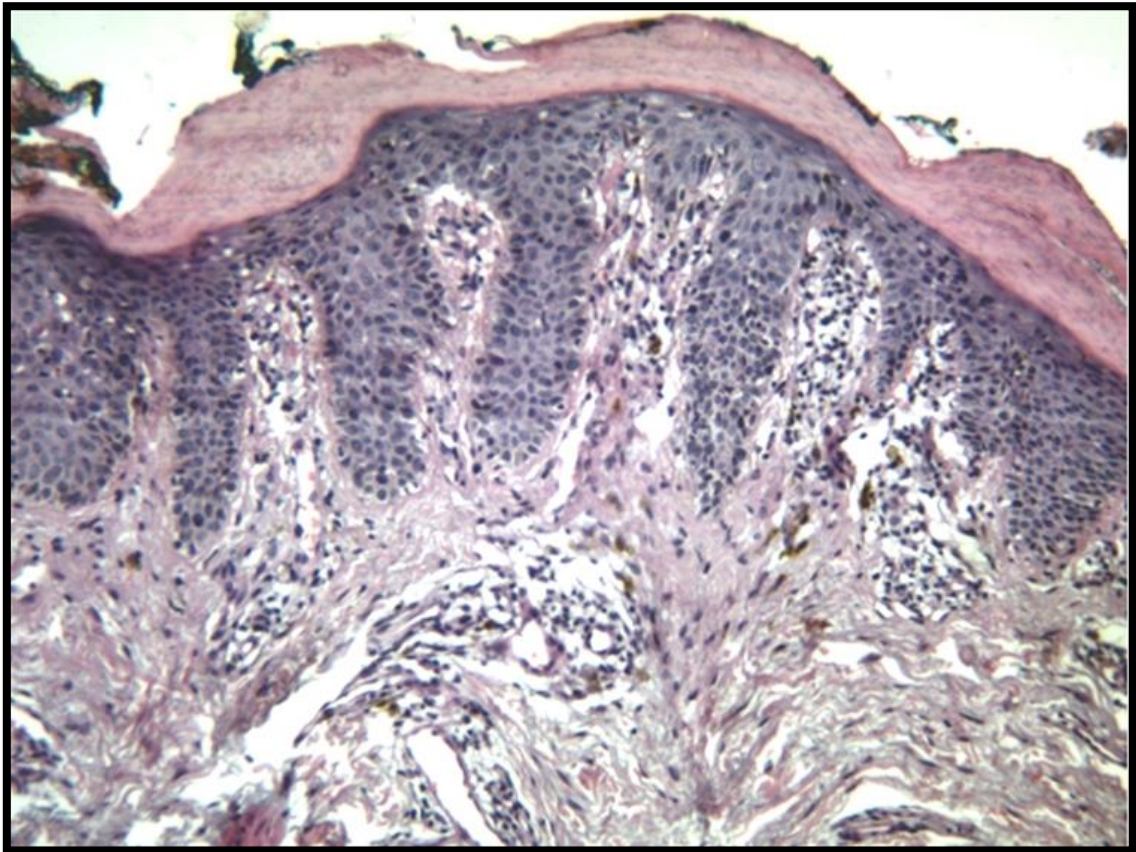


Fig 2HE-10x: Se aprecia hiperplasia psoriasiforme con paraqueratosis confluyente. Dermis superficial con infiltrado linfocitario perivascular e incontinencia de melanina.



Fig 3 Resolución del cuadro con leve hiperpigmentación residual.

DISCUSIÓN

El eritema necrolítico migratorio (ENM) fue descrito por primera vez en 1942 por Becker y cols¹. Se trata de una erupción cutánea de etiología desconocida fuertemente asociada al glucagonoma (tumor poco frecuente de células alfa de los islotes pancreáticos), siendo en hasta el 70% de los casos el síntoma de presentación inicial.² Puede manifestarse formando parte del “Síndrome Glucagonoma”, compuesto por la triada diabetes mellitus, ENM, y pérdida de peso. Sin embargo, con menor frecuencia, el ENM puede observarse formando parte de otras entidades clínicas como en distintas enfermedades hepáticas o trastornos de mala absorción, denominándose en este caso “Síndrome pseudoglucagonoma”.³

Su fisiopatología no está completamente esclarecida, se considera que la hiperglucagonemia jugaría un importante papel teniendo en cuenta que, tanto la resección tumoral como la terapia con antagonistas del glucagón, proveen una mejoría significativa de los síntomas cutáneos⁴.

Sin embargo, como los niveles elevados de glucagón por si solos no podrían explicar las manifestaciones cutáneas del EMN, se han postulado diferentes teorías. Una de las más aceptadas es el “modelo de desnutrición multifactorial” la cual afirma que la hiperglucagonemia produciría los cambios dérmicos observados; el modelo propone que debido al estado hipercatabólico inducido por el exceso de glucagón resultaría en una alteración en la vía metabólica que involucra al zinc, proteínas, aminoácidos, y ácidos grasos esenciales, generando el agotamiento de uno o más de estos nutrientes, además se observó la resolución de la dermatosis al suplementar con zinc y aminoácidos a los pacientes, por esta razón, se podría clasificar al EMN como una dermatosis por deficiencia⁵.

El zinc es un componente importante de las metaloenzimas y los factores de transcripción que regulan el metabolismo de lípidos, proteínas y ácidos nucleicos, como así también la transcripción génica. Además está implicado en la función epidérmica normal. No está claro cómo la deficiencia de zinc predispone a un paciente al EMN, pero es probable que esté relacionado con sus funciones metabólicas⁵.

También se postula que siendo el zinc un cofactor en el metabolismo de ácidos grasos esenciales, si este elemento no estuviera presente en cantidades suficientes, dichas vías metabólicas estarían bloqueadas, lo que resultaría en una desviación a la síntesis de ácido araquidónico y, posteriormente, al aumento de la producción de mediadores inflamatorios como prostaglandinas y leucotrienos en epidermis⁶.

La hipoproteinemia e hipoaminoacidemia que se observan en el EMN y en el síndrome de glucagonoma son probablemente resultado del estado catabólico inducido por el exceso de glucagón. La hipoaminoacidemia se debe al efecto fisiológico del glucagón en el hígado el cual consiste en un aumento de la gluconeogénesis a través del catabolismo de aminoácidos. La baja disponibilidad de aminoácidos provocaría una disminución de la síntesis de péptidos en la epidermis, que predispone a ciclos de destrucción y recambio acelerado⁶.

El ENM se caracteriza clínicamente, por presentar maculas y placas anulares irregulares con fondo eritematoso y superficie necrótica asociado a pápulas eritematosas, escamo costrosas, dispuestas en parches. Algunas áreas pueden presentar vesículas o ampollas flácidas. Las lesiones si bien pueden ser generalizadas se encuentran típicamente en zonas intertriginosas, región perioral, perineo, abdomen inferior, muslos y extremidades distales. Como síntomas acompañantes puede haber

prurito y dolor, como así también queilitis, glositis y alopecia. Las lesiones curan con cicatriz o hiperpigmentación residual⁷⁻⁸

Los hallazgos histopatológicos pueden ser inespecíficos y dependen del tiempo de evolución de la lesión biopsiada. En las lesiones tempranas se puede observar numerosos queratinocitos disqueratósicos afectando todas las capas de la epidermis. En las lesiones de mayor tiempo de evolución se puede apreciar hiperplasia psoriasiforme, paraqueratosis confluyente, vacuolización y palidez de los queratinocitos superficiales con y sin necrosis. La espongirosis habitualmente es leve o está ausente. En dermis se describe un infiltrado inflamatorio linfocitario perivascular con vasos dilatados. Es importante destacar que la presencia de queratinocitos de citoplasma pálido con necrosis epidérmica superficial representa una clave histopatológica que sugiere déficit nutricional. En ausencia de estos cambios, los hallazgos pueden mal interpretarse como un eczema o psoriasis, por lo que la correlación clínico-patológica es fundamental⁹⁻¹⁰

El tratamiento definitivo del ENM y el síndrome glucagonoma es la escisión temprana del tumor. Sin embargo, muchos pacientes presentan enfermedad generalizada al momento del diagnóstico. Desafortunadamente el tumor es resistente a la quimioterapia y muchas de las metástasis no pueden ser resecadas quirúrgicamente, por lo que en general, el tratamiento predominante es paliativo.³

Como el ENM es considerado una dermatosis por deficiencia, la suplementación de varios nutrientes ha sido ampliamente utilizada se ha observado que la suplementación de zinc, ácidos grasos esenciales y aminoácidos han resuelto la dermatosis en estos pacientes⁵.

En la literatura se encontró que una dosis de sulfato de zinc 600 mg/día muestra una respuesta consistente, incluso en aquellos pacientes que presentan valores normales de zinc en sangre.¹¹

Con respecto a la reposición de ácidos grasos y aminoácidos los resultados son similares; cabe destacar que la vía de administración en estos es importante, ya que el primer paso hepático en los pacientes que presentan hiperglucagonemia es exagerado, por lo que se prefiere la vía parenteral.⁷

CONCLUSIÓN

El ENM es una dermatosis de rara aparición pero asociada fuertemente con patologías de mayor relevancia como tumores neuroendocrinos, por lo tanto su reconocimiento clínico y diagnóstico oportuno constituyen una pieza fundamental en la detección y tratamiento precoz de los mismos. No obstante, la diseminación de la neoplasia muchas veces impedirá instaurar un tratamiento curativo.

REFERENCIAS:

1. Becker SW, Kahn D, Rothman S. Cutaneous manifestations of internal malignant tumors. Arch Dermatol Syphilol. 1942;45:1069-1080.
2. Wermers RA, Fatourehchi V, Wynne AG, Kvols LK & Lloyd RV. The glucagonoma syndrome. Clinical and pathologic features in 21 patients. Mayo Clin 1996 75 53-63. .

3. Foss MG, Ferrer-Bruker SJ. Necrolytic Migratory Erythema. In: StatPearls. Treasure Island (FL): Publishing; 2020.
4. Wu SL, Bai JG, Xu J, Ma QY, Wu Z. Necrolytic migratory erythema as the first manifestation of pancreatic neuroendocrine tumor. *World J SurgOncol*. 2014 Jul 17;12:220. doi:1186/1477-7819-12-220
5. Gupta M, Mahajan VK, Mehta KS, Chauhan PS. Zinc therapy in dermatology: a review. *Dermatol Res Pract*. 2014;2014:709152. doi: 1155/2014/709152
6. Brenner RR. Nutritional and hormonal factors influencing desaturation of essential fatty acids. *Prog. Lipid Res*. 1981;20:41-7. Doi1016/0163-7827(81)90012-6.
7. Tierney EP, Badger J. Etiology and pathogenesis of necrolytic migratory erythema: review of the literature. *MedGenMed*. 2004 Sep 10;6(3):4. PMID: 15520626
8. Tolliver, S., Graham, J., &Kaffenberger, B. H. (2018). A review of cutaneous manifestations within glucagonoma syndrome: necrolytic migratory erythema. *International JournalofDermatology*, 57(6), 642–645. doi: 10.1111/ijd.13947.
9. Hunt SJ, Narus VT, Abell E. Necrolytic migratory erythema: dyskeratoticdermatitis, a clue to early diagnosis. *J Am AcadDermatol*. 1991;24:473–477. doi: 10.1016/0190-9622(91)70076-e.
10. Toberer F, Hartschuh W, Wiedemeyer K. Glucagonoma-Associated Necrolytic Migratory Erythema: The Broad Spectrum of the Clinical and Histopathological Findings and Clues to the Diagnosis. *The American Journal of Dermatopathology*. 2019 Mar;41(3):e29-e32 doi: 10.1097/DAD.0000000000001219.
11. Teixeira RC, Nico MM, Ghideti AC. Necrolytic migratory erythema associated with glucagonoma: a report of 2 cases. *Clinics (Sao Paulo)*. 2008 Apr;63(2):267-70. doi: 1590/s1807-59322008000200016