

Eritema necrolítico migratorio como marcador de síndrome del glucagonoma

Necrolytic migratory erythema as clue to the diagnosis of glucagonoma syndrome

N. Ormaechea-Pérez, M^ªA Arregui-Murua, A. López-Pestaña, M^ª López-Núñez, A. Jaka-Moreno, A. Tuneu-Valls

Servicio de Dermatología. Hospital Donostia. San Sebastián. Guipúzcoa. España.

Correspondencia:

Nerea Ormaechea-Pérez
e-mail: nereorma@hotmail.com

Recibido: 30/5/2011

Aceptado: 7/1/2013

Resumen

El síndrome del glucagonoma es un cuadro paraneoplásico poco frecuente. Se caracteriza por la presencia de eritema necrolítico migratorio, diabetes mellitus, pérdida de peso, anemia, estomatitis, diarrea, alteraciones neuropsiquiátricas y fenómenos tromboembólicos, asociados a una tumoración pancreática de células alfa. El diagnóstico precoz es clave para poder realizar un tratamiento curativo mediante la extirpación del tumor. Presentamos el caso de una mujer de 70 años con síndrome del glucagonoma diagnosticado a partir de lesiones cutáneas en forma de eritema necrolítico migratorio.

Palabras clave: eritema necrolítico migratorio, glucagonoma, octreótida.

(N. Ormaechea-Pérez, M^ªA Arregui-Murua, A. López-Pestaña, M^ª López-Núñez, A. Jaka-Moreno, A. Tuneu-Valls. Eritema necrolítico migratorio como marcador de síndrome del glucagonoma. *Med Cutan Iber Lat Am* 2013;41(2):70-73)

Summary

Glucagonoma syndrome is a rare paraneoplastic phenomenon. It is characterized by the existence of necrolytic migratory erythema, diabetes mellitus, weight loss, anemia, stomatitis, diarrhea, neuropsychiatric manifestations and thromboembolic events, associated to an alpha-cell tumor of the pancreas. Early detection provides the cure of the neoplasm by surgical removal. We present a 70-year-old woman with necrolytic migratory erythema as the presenting manifestation of glucagonoma syndrome.

Key words: necrolytic migratory erythema, glucagonoma, octreotide.

El glucagonoma es un tumor endocrino que se origina a partir de las células alfa localizadas en el cuerpo o la cola del páncreas en la mayoría de los casos. Se caracteriza por la secreción excesiva de glucagón, y puede aparecer aislado o en el contexto de una neoplasia endocrina múltiple tipo I (MEN I). Afecta predominantemente a mujeres entre los 50 y 70 años de edad. Es un tumor silente, de lento crecimiento, por lo que en el momento del diagnóstico suele haber metástasis en el 50% de los casos, lo que empeora el pronóstico[1]. Este tumor suele aparecer en el contexto del denominado síndrome del glucagonoma, descrito por primera vez por Becker et al.[2] en 1942, que se caracteriza por la presencia de eritema necrolítico migratorio (ENM), diabetes mellitus, anemia normocítica normocrómica, síndrome constitucional, diarrea, fenómenos tromboembólicos y alteraciones psiquiátricas.

Presentamos el caso de una mujer con síndrome del glucagonoma que fue diagnosticado debido a la presencia de ENM.

Caso clínico

Mujer de 70 años, sin antecedentes médico-quirúrgicos de interés, que acudió a nuestro Servicio por presentar lesiones cutáneas de 8 meses de evolución. Además refería pérdida de unos 7 kilos de peso en el último año, así como astenia, anorexia y depresión. A la exploración presentaba placas eritematosas con borde erosivo en región perineal, genital, piernas y zona interdigital, sobre todo de los pies, y algo menos de las manos (Figura 1). Por otra parte presentaba queilitis angular y glositis (Figura 2). Ante este tipo de lesiones, en el contexto de un síndrome constitucional y sintomatología



Figura 1. Placas eritematodescamativas de borde erosivos en región perineal, genital y región distal de extremidades inferiores. Afectación de piel interdigital de manos y pies.



Figura 2. Lesiones centofaciales junto glositis angular y queilitis.

depresiva, nos planteamos como posibles diagnósticos un ENM o una dermatosis carencial. La biopsia cutánea de una de las lesiones de periné mostró en la epidermis hiperqueratosis con paraqueratosis, hipogranulosis, presencia de células de aspecto claro en el estrato superficial, adelgazamiento epidérmico, hiperplasia de células basales con actividad mitótica aumentada y presencia de células disqueratóticas intraepidérmicas (Figura 3). La inmunofluorescencia directa fue negativa. Se solicitó analítica general con marcadores tumorales, Zn, glucagón, catecolaminas, 5 hidroxindolacético, hormonas tiroideas y proteinograma. En la analítica: hematíes 3.470.000, hemoglobina 10,6 g/dL, hematocrito 33%, glucosa 168 mg/dL, glucagón 256 pg/dL (normal, 59-177). Los niveles de Zn fueron normales (79 μ d/dL). En el TAC abdominopélvico se apreció una tumoración en cola de páncreas de 6x4 cm sugestiva de neoplasia y trombosis de ambas venas ováricas. Se realizó un octreoscan (gammagrafía de receptores de somatostatina) en la que se observó acúmulo patológico del radiofármaco en la cola del páncreas

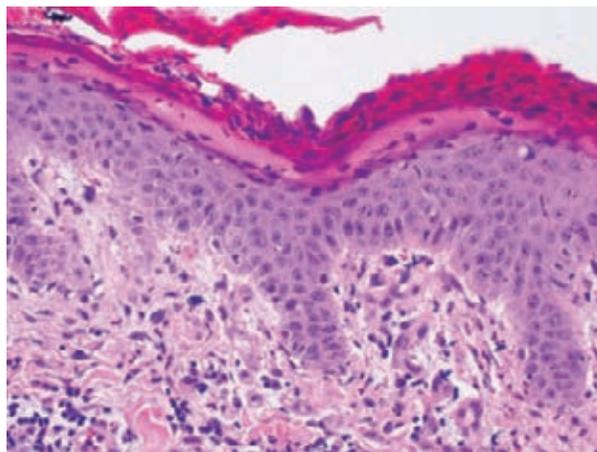


Figura 3. Detalle de necrosis del tercio superior de la epidermis.

sugestivo de tumor endocrino sin imágenes de metástasis. Con estos datos se realizó el diagnóstico de síndrome del glucagonoma. Se instauró tratamiento con nutrición parenteral y somatostatina consiguiendo el aclaramiento de las lesiones cutáneas en una semana. Posteriormente se realizó una pancreatometomía corporocaudal con esplenectomía, con extirpación del tumor que correspondió histológicamente con un tumor endocrino pancreático. Desafortunadamente la paciente falleció debido a complicaciones postoperatorias.

Comentario

El ENM es una dermatosis poco frecuente, que habitualmente aparece asociado a una neoplasia pancreática. Se caracteriza por la presencia de pápulas eritematosas, pruriginosas y dolorosas en periné y áreas intertriginosas[3]. Estas se agrupan formando placas, con la presencia de una ampolla central. Las ampollas se erosionan con facilidad, formando costras que con el tiempo se resuelven. Las placas se suelen fusionar adquiriendo una morfología geográfica. El compromiso mucoso se manifiesta en forma de estomatitis, queilitis angular y glositis atrófica.

En el 90% de los casos el ENM aparece asociado a un glucagonoma. La erupción suele ser la primera manifestación de la enfermedad y su reconocimiento suele ser clave a la hora de llegar al diagnóstico de dicha neoplasia. Cuando la erupción característica aparece sin el tumor maligno pancreático de base, el cuadro se denomina síndrome del pseudoglucagonoma. Las enfermedades asociadas a este cuadro pueden ser múltiples (Tabla 1). Comparando las características del síndrome de glucagonoma con las del pseudoglucagonoma, no se han hallado diferencias en cuanto al sexo de los

Tabla 1. Causas del síndrome del pseudoglucagonoma

| | |
|--------------------------------|--------------------------------------|
| - Enfermedad celíaca | - Enfermedad inflamatoria intestinal |
| - Malabsorción | - Abuso de heroína |
| - Hepatitis | - Abscesos odontogénicos |
| - Pancreatitis crónica | - Iatrogénicos |
| - Procesos malignos digestivos | - Déficit de zinc |

pacientes, la localización, el aspecto clínico de las lesiones y los hallazgos histopatológicos de las lesiones cutáneas[4].

El diagnóstico del ENM es fundamentalmente clínico, pero la realización de una biopsia cutánea nos puede ayudar a confirmar nuestra sospecha. La toma debe realizarse de la zona periférica de las lesiones activas, preferentemente de las zonas de despegamiento[5]. En esta se observa necrosis del tercio superior de la epidermis, con despegamiento superficial y formación de hendiduras en la capa córnea, dándole el aspecto de la típica imagen “en bandera”. Esta necrosis del tercio superior de la epidermis es clave a la hora de realizar el diagnóstico. Sin embargo, la histopatología del ENM puede ser inespecífica en muchas ocasiones. Por otro lado la imagen característica del ENM también la podemos encontrar en la pelagra, en el eritema necrolítico acral o en la acrodermatitis enteropática. En las lesiones tempranas se puede observar un infiltrado linfocitario perivasculares en la dermis. El marcado edema y la necrosis de las células epidérmicas llevan al despegamiento bajo el estrato córneo o en el tercio superior de la epidermis viable. A medida que las lesiones avanzan, el infiltrado perivasculares aumenta y la dermis papilar se vuelve edematosa. En ocasiones se pueden observar pústulas subcórneas. La sobreinfección por *Candida* y otros microorganismos suele ser frecuente. En estos casos se puede apreciar un infiltrado rico en neutrófilos[6]. La presencia de eosinófilos en el infiltrado y la acantólisis suelen ser excepcionales. Hunt et al proponen como clave para el diagnóstico de ENM la presencia dermatitis disqueratósica en una erupción crónica[7]. Los datos de laboratorio que nos orientan hacia un síndrome de glucagonoma son los niveles de glucagón plasmático, anemia normocítica normocrómica y la hiperglucemia. La detección del glucagonoma se puede realizar mediante TAC, RMN o ecografía. Los glucagonomas presentan receptores de somatostatina en más del 80% de los casos. Así, la gammagrafía con análogos de somatostatina se utiliza para demostrar la presencia de la neoplasia y su diseminación en los casos en los que esta existe[8].

La etiopatogenia del ENM es desconocida. Casi todos los signos y síntomas se pueden atribuir al aumento del glucagón ya que la normalización de sus niveles mediante la resección del tumor o mediante la somatostatina consiguen

una rápida mejoría de las lesiones cutáneas. Sin embargo, parece que esta no es la única causa. El aumento de glucagón también se produce tras traumatismos, grandes quemados, cetoacidosis diabética, inanición y cirrosis, y ninguno de estos casos se asocia a la típica erupción del ENM. El déficit de aminoácidos, proteínas, ácidos grasos esenciales y zinc podrían estar también dentro de las causas de ENM, ya que los cambios histológicos encontrados en estos estados deficitarios son muy similares a los del ENM[9]. Además, muchos de estos pacientes mejoran al recibir tratamiento con aminoácidos, zinc, ácidos grasos esenciales o con una combinación de éstos. Por otra parte, estos dos mecanismos patogénicos (el aumento del glucagón y el descenso de los nutrientes) estarían interrelacionados, ya que la secreción elevada de glucagón eleva los niveles de glucosa y conlleva un estado catabólico que provoca un descenso de los niveles de aminoácidos, zinc y ácidos grasos. Kasper et al.[10] sugieren que la disfunción hepática encontrada en muchos de estos pacientes podría contribuir a aumentar los niveles de glucagón y a disminuir los niveles de los nutrientes mencionados previamente.

El pronóstico del ENM asociado al síndrome del glucagonoma depende principalmente del estadio de la enfermedad. Los glucagonomas son tumores de lento crecimiento y en el momento del diagnóstico suele haber metástasis en el 50 de los casos, empeorando el pronóstico[11]. Las metástasis se producen principalmente en el hígado, seguido de los ganglios linfáticos peripancreáticos, las glándulas suprarrenales, los riñones y los pulmones. La supervivencia media es de 3 a 7 años desde que se realiza el diagnóstico.

El tratamiento más efectivo del ENM se basa en la normalización de los niveles de glucagón mediante la extirpación quirúrgica del tumor pancreático. Como el crecimiento del tumor es lento y suele estar encapsulado la resección se puede llevar a cabo en estadios tempranos. Estos pacientes suelen necesitar una preparación quirúrgica mediante hiperalimentación y profilaxis de trombosis venosa profunda. La embolización de la arteria hepática puede ser útil cuando existen metástasis hepáticas, ya que produce una necrosis de estas. El tratamiento paliativo con somatostatina o su análogo, la octreótida, consigue buenos resultados. Estos fármacos disminuyen la conversión de proglucagón en glucagón, haciendo que sus niveles bajen, y consiguiendo la mejoría de la erupción en muchos casos. Como hemos comentado previamente la suplementación con zinc, aminoácidos y ácidos grasos esenciales consigue también el aclaramiento de las lesiones cutáneas. La respuesta a la quimioterapia suele ser mala probablemente debido a su carácter indolente. En algunos casos se ha conseguido remisión mediante 5-fluoracilo, estreptozocina y dacarbacina.

Como *conclusión* queremos destacar la importancia de la valoración global del paciente. En nuestro caso, las lesiones cutáneas podrían ser sugestivas de eccema, psoriasis o intertrigo entre otros, pero la presencia de síndrome consti-

tucional y la sintomatología depresiva nos orientaron hacia un síndrome paraneoplásico. Esto permitió una detección precoz del glucagonoma y una mejoría importante de la clínica al instaurar el tratamiento adecuado.

Bibliografía

1. Echenique Elizondo M, Martínez de Lizarduy I. Glucagonoma and necrolytic migratory erythema. *Rev Esp Enferm Dig* 2005; 97: 455-7.
2. Becker SW, Kanh D, Rothman S. Cutaneous manifestations of internal malignant tumors. *Arch Dermatol Syphilol* 1942; 45: 1069-80.
3. Remes Troche JM, García de Acevedo B, Zuñiga Varga J, Avila Funes A, Orozco Topeta R. Necrolytic migratoy erythema: a cutaneous clue to glucagonoma syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004; 18: 591-5.
4. Gardeazabal J, Eguino P, Díaz JL. Síndrome del glucagonoma. *Piel* 2001; 16: 278-83.
5. Mendoza Guil F, Hernández Jurado I, Burkhardt P, Linares J, Naranjo R. Eritema necrolítico migratorio asociado a glucagonoma. *Actas Dermosifilogr* 2005; 96: 175-8.
6. Pujol RM, Wang CYE, el-Azhary RA, Su WPD, Gibson LE, Schroeter L. Necrolytic migratory erythema: clinicopathologic study of 13 cases. *Int J Dermatology* 2004; 43: 12-8.
7. Hunt SJ, Narus VT, Abell E. Necrolytic migratoy erythema: diskeratotic dermatitis, a clue to early diagnosis. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 473-7.
8. Echenique Elizondo M, Tuneu Valls A, Elorza Orúe J, Martínez de Lizarduy I, Ibáñez Aguirre J. Glucagonoma and pseudoglucagonoma syndrome. *J Pancreas* 2004; 5: 179-85.
9. Lobo I, Carvalho A, Amaral C, Machado S, Carvalho R. Glucagonoma syndrome and necrolytic migratoy erythema. *Int J Dermatology* 2010; 49: 24-9.
10. Kasper CS, Mc Murry K. Necrolytic migratory erythema without glucagonoma versus canine superficial necrolytic dermatitis: is hepatic impairment a clue to pathogenesis? *J Am Acad Dermatol* 1991; 25: 534-41.
11. Teixeira RC, Nico MM, Ghideti AC. Necrolytic migratoy erythema associated with glucagonoma: a report of 2 cases. *Clinics* 2008; 63: 267-70.