

Eritema necrolítico migratorio y cáncer de páncreas

Migratory Necrolytic Erythema and Pancreatic Cancer

Mabel González Escudero¹ <https://orcid.org/0000-0001-8657-5996>

Yiliam Burgos Santos¹ <https://orcid.org/0000-0002-0398-6376>

Carlos Aguiar Mota¹ <https://orcid.org/0000-0001-5899-7497>

Lázaro Roque Pérez² <https://orcid.org/0000-0002-5944-6694>

Noel David Pérez Acosta^{3*} <https://orcid.org/0000-0002-3776-734X>

Alberto Román Abreu¹ <https://orcid.org/0000-0002-2762-6738>

¹Hospital Docente Mártires del 9 de abril, Sagua la Grande. Villa Clara, Cuba.

²Hospital Provincial Arnaldo Milián Castro. Villa Clara, Cuba.

³Policlínico Idalberto Revuelta. Sagua la Grande, Villa Clara, Cuba.

*Autor para la correspondencia: noelpa@infomed.sld.cu

RESUMEN

El eritema necrolítico migratorio es una dermatosis caracterizada por erupción diseminada en parches eritematosos irregulares con erosiones superficiales, vesículas y bullas. Se trata de un caso con un eritema necrolítico migratorio asociado a un cáncer de páncreas. Se presenta una paciente femenina, color de piel blanco, de 69 años de edad, con antecedentes patológicos personales de epilepsia e hipertensión arterial. Se observan astenia, anorexia, pérdida de peso, dolor abdominal, diarreas crónicas, anemia, alteraciones psiquiátricas (depresión) y lesiones cutáneas diseminadas de un mes de evolución, sin ictericia al momento inicial del examen, la cual se instala posteriormente. Se realizó el diagnóstico de eritema necrolítico migratorio tanto clínico, como por biopsia. Recibió tratamiento con soluciones parenterales cristaloides, sulfato de zinc y tratamiento tópico de las lesiones con corticoide de alta potencia. Por el estado de la paciente no fue factible el tratamiento quirúrgico, quien falleció en el curso de un tromboembolismo pulmonar. Se presenta el caso por lo poco frecuente e interesante del mismo.

Palabras clave: eritema necrolítico migratorio; cáncer de páncreas; glucagonoma.

ABSTRACT

Necrolytic migratory erythema is a dermatosis characterized by an eruption disseminated as irregular erythematous patches, with superficial erosions, vesicles and bullae. This is a case of necrolytic migratory erythema associated with pancreatic cancer. The case is presented of a female patient, of white skin color, 69 years old, with a personal pathologic history of epilepsy and arterial hypertension. Asthenia, anorexia, weight loss, abdominal pain, chronic diarrhea, anemia, psychiatric alterations (depression) and disseminated skin lesions of one month of evolution are observed; without jaundice at the initial examination, but later onset instead. The diagnosis of necrolytic migratory erythema was made both clinically and by biopsy. She received treatment with parenteral crystalloid fluids and zinc sulfate, as well as topical treatment of the lesions with some high-potency corticosteroid. Due to the patient's condition, surgical treatment was not feasible; therefore, she died in the course of a pulmonary thromboembolism. The case is presented because of its rarity and interest.

Keywords: migratory necrolytic erythema; pancreatic cancer; glucagonoma.

Recibido: 22/03/2023

Aceptado: 26/04/2023

Introducción

El eritema necrolítico migratorio (ENM) es una dermatosis caracterizada por la erupción diseminada en parches eritematosos irregulares con erosiones superficiales, vesículas y bullas, de predominio en áreas centrales del cuerpo y alrededor de la boca. Los síntomas sistémicos incluyen hiperglucemia, pérdida de peso y diarreas. Es la manifestación cutánea del glucagonoma.⁽¹⁾

Fue descrito por primera vez en 1942 por Becker, Kahn y Rotman, en una paciente de 45 años de edad, quien mostró erupciones eritematosas y vesiculares diseminadas, asociadas con glositis, queilitis, pérdida de peso, anemia normocítica, hiperglucemia e hipoproteinemia y glositis relacionada con un tumor pancreático. En 1973, Wilkinson acuñó el término “eritema necrolítico migratorio”. En 1974, *Mallinson* y otros utilizaron

el término de “síndrome glucagonoma” para describir la asociación entre el eritema migratorio y el glucagonoma en nueve pacientes con estomatitis, pérdida de peso e hipersecreción de glucagón pancreático.⁽¹⁾

En ese mismo año *Thivolet* y otros describieron el primer caso de eritema necrolítico migratorio sin glucagonoma en un paciente con pancreatitis crónica, el cual compartía las mismas características clínicas e histopatológicas de un caso asociado con glucagonoma, por lo que desde entonces se le ha llamado a este cuadro “síndrome pseudoglucagonoma”.^(1,2)

La prevalencia del eritema necrolítico migratorio es igual en hombres y mujeres y el grupo de edad afectado con más frecuencia es el de 50 a 59 años.⁽²⁾

Constituye una patología cutánea, cuya principal asociación en el 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.⁽³⁾

Es una dermatosis paraneoplásica infrecuente que puede ser la primera manifestación clínica del glucagonoma. Este tumor de páncreas neuroendocrino se caracteriza por una erupción mucocutánea, intolerancia a la glucosa, hipoaminoacidemia, hiperglucagonemia y glucagonoma pancreático.⁽¹⁾

En la literatura existen múltiples informes sobre la presencia de ENM no asociado al síndrome de glucagonoma. El síndrome pseudoglucagonoma se ha descrito en casos secundarios a pancreatitis, adenocarcinoma pancreático de próstata o rectal, neoplasias secretoras de glucagón (carcinoma bronquial carcinoma de células pequeñas de pulmón o nasofaríngeo), síndrome mielodisplásico, pérdida intestinal de proteínas (por ejemplo, en enfermedad linfática), trastornos de malabsorción intestinal (celiaquía, déficit de zinc), carcinoma de intestino delgado, enfermedad inflamatoria intestinal como sprue celíaco, enfermedad de Crohn, déficit de zinc, deficiencia de aminoácidos enfermedad de Walkman, absceso odontógeno, por uso de glucagón IV o abuso de heroína. Se describe además, durante tratamiento con quimioterapia, carcinoma hepatocelular, colangiocarcinoma, pacientes con cirrosis por hepatitis B o C y también lo han presentado preferentemente de localización acral.^(1,3,4)

En la presente investigación se presenta una paciente con un eritema necrolítico migratorio asociado a un cáncer de páncreas.

Caso clínico

Se presentó paciente femenina, color de piel blanco, de 69 años de edad, con antecedentes patológicos personales de epilepsia e hipertensión arterial, para lo cual lleva tratamiento con fenobarbital y enalapril respectivamente; además de una gastritis crónica sin tratamiento estable. Se encuentra colecistectomizada desde hace tres años por una colecistitis crónica litiásica diagnosticada por histología.

El motivo de consulta en esta ocasión fueron las lesiones en piel y diarreas. La paciente se observa con astenia, anorexia, pérdida de peso, dolor abdominal, diarreas crónicas, anemia, y alteraciones psiquiátricas (depresión), además de las lesiones cutáneas diseminadas de un mes de evolución, por lo que se decidió su ingreso para estudio.

Al momento inicial del examen no presentaba ictericia, la cual se instaló posteriormente. En el examen dermatológico se observó eritema facial que contrasta con tinte icterico, queilitis angular y glositis. Presenta íctero en piel y mucosas.

Placas eritemato-escamosas anulares, coalescentes, en la V del escote que se extienden a regiones inguinales, muslos, glúteos, y periné (fig. 1).



Fig. 1 - Placas eritemato-escamosas, anulares, coalescentes, marginadas, en la V del escote.

Placas anulares, de varios centímetros de tamaño, que se expanden progresivamente, sobre cuyos bordes asientan vesículas, costras melicéricas y exulceraciones, con áreas de

resolución, que consisten en máculas de coloración bronce, localizadas en región posterior del tronco y sacra (fig. 2).



Fig. 2 - Lesiones anulares con áreas de resolución que consisten en máculas de coloración bronce, localizadas en región sacra.

Se observan además maculopápulas eritematosas, escamosas y purpúricas en piernas (fig. 3).



Fig. 3 - maculopápulas eritematosas, escamosas y purpúricas en piernas.

Al examen físico del abdomen se palpó masa tumoral en el epigastrio, de más o menos cinco cm de diámetro, dura, no movible. La paciente presentaba una desnutrición marcada.

Se plantea como diagnóstico un eritema necrolítico migratorio en el curso de un cáncer de páncreas y se indica biopsia de piel.

Complementarios realizados:

Antígeno de superficie, VDRL y VIH negativos.

Hto: 0,28

Bilirrubina total: 90,6 $\mu\text{mol/L}$

Bilirrubina directa: 66,3 $\mu\text{mol/L}$

GGT: 1022 U/L

Creatinina: 105 $\mu\text{mol/L}$

Amilasa: 273 U/L

Fosfatasa alcalina: 872 U/L

Proteínas totales: 5 g/dL

Albumina: 1.7 g/dL

Eritrosedimentación: 77 ml/h

Ultrasonido abdominal que muestra imagen compleja a nivel de epigastrio.

TAC abdominopélvico contrastada muestra a nivel del cuerpo pancreático imagen compleja a predominio hiperdenso que mide 83 x 56 mm, de contornos bien definidos. Presenta hiperdensidad en su interior en relación con posibles calcificaciones y una densidad variable, pero a predominio sólido de 54 UH, en posible relación con proceso neofornativo a ese nivel. Hígado de densidad heterogénea que no rebasa reborde costal; no se precisan lesiones nodulares ni quísticas a ese nivel. Bazo de tamaño y densidad uniforme. Ambos riñones de forma y tamaño normales. No presenta adenopatías intrabdominales.

Biopsia de piel que muestra atrofia epidérmica significativa y focal, hiperqueratosis, infiltrado crónico linfoplasmocitario perivascular superficial e intersticial superficial, con escasos neutrófilos y eosinófilos.

No fue posible determinar los niveles de insulina, glucagón, polipéptido pancreático, ni el marcador tumoral CA 19-9 en la institución, y fue imposible el traslado a otra institución por el deterioro clínico progresivo.

La paciente recibió tratamiento con soluciones parenterales cristaloides, sulfato de zinc, tratamiento tópico de las lesiones con corticoide de alta potencia, pero sin resolución de

las lesiones cutáneas; así como antibioticoterapia por proceso de condensación respiratoria bacteriano.

Desafortunadamente la paciente falleció en el curso de un tromboembolismo pulmonar. Se concluye el caso como un tumor de páncreas, asociado a un eritema necrolítico migratorio.

No se logró realizar un diagnóstico histológico del tumor para determinar si se trataba de un tumor neuroendocrino (glucagonoma).

Comentarios

El diagnóstico del ENM es fundamentalmente clínico, pero la realización de una biopsia cutánea puede ayudar a confirmar la sospecha. La toma debe realizarse de la zona periférica de las lesiones activas, preferentemente de las zonas de despegamiento. 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. En las lesiones tempranas se puede observar un infiltrado linfocitario perivascular en la dermis. El marcado edema y la necrosis de las células epidérmicas llevan al despegamiento bajo el estrato córneo o superior de la epidermis viable. A medida que las lesiones avanzan, el infiltrado perivascular aumenta y la dermis papilar se vuelve edematosa. En ocasiones se pueden observar pústulas subcórneas.⁽⁵⁾

Una característica anatomopatológica particular de los tumores neuroendocrinos es la dificultad para establecer su benignidad o malignidad, incluso en el examen de la pieza quirúrgica. Solamente las metástasis hepáticas o ganglionares definen un tumor como maligno. En cambio, la presencia de figuras mitóticas o pleomorfismo, e incluso la invasión vascular, perineural o de estructuras vecinas no son criterios histopatológicos válidos.⁽⁶⁾

El cáncer de páncreas es conocido por presentarse en edades avanzadas y con alta letalidad. En nuestra paciente, los resultados concuerdan con reportes internacionales como el de *López* y otros,⁽⁷⁾ en el cual la edad promedio reportada fue de 61 años; igual a lo comunicado por *Anas* y otros,⁽⁸⁾ cuyos pacientes eran mayores de 60 años. Otras

múltiples publicaciones han mostrado que el riesgo de desarrollar cáncer pancreático aumenta dramáticamente con la edad.⁽⁹⁾

La manifestación clínica más frecuentemente referida por los pacientes es el dolor abdominal (56,7 %). Este es característico cuando el tumor tiene una localización en la cabeza, al igual que ocurre con el íctero.⁽¹⁰⁾

El caso presentado tuvo diagnóstico de eritema necrolítico migratorio tanto clínico como por biopsia. Se sospechó un síndrome de glucagonoma, pues las manifestaciones dermatológicas se acompañaban de un conjunto de síntomas y signos propios de este síndrome. Sin embargo, no se lograron medir los niveles séricos de glucagón y tampoco se pudo tener un diagnóstico definitivo histológico que pudiera diagnosticar un glucagonoma. Se consideró un caso muy interesante por lo poco frecuente de esta entidad a nivel mundial.

Referencias bibliográficas

1. Rodríguez G, Vargas E, Abaúnza C, Cáceres S. Eritema necrolítico migratorio y glucagonoma pancreático. *Biomédica*. 2016 [acceso 02/01/2023];36(2):176-81. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=84345718003>
2. Arellano-Mendoza MI, Alcántara Ramírez VD, Baez-Aviña JA, Mercadillo-Pérez P, Vargas-Ábrego B. Eritema necrolítico migratorio asociado con síndrome pseudoglucagonoma. *Dermatol Rev Mex*. 2013 [acceso 02/01/2023];57:49-56. Disponible en: <https://dermatologiarevistamexica.org.mx/article/eritema-necrolitico-migratorio-asociado-con-sindrome-pseudoglucagonoma/>
3. Villela-Segura U, Guevara-Sanginés E. Eritema necrolítico migratorio como primera manifestación de glucagonoma. *Dermatología CMQ*. 2018 [acceso 02/01/2023]16(2):142-4. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/cosmetica/dcm-2018/dcm182g.pdf>
4. Gómez Zuleta MA, Martínez Acero RA, Olmos Carreño LM. Glucagonoma del páncreas: la piel puede llevarnos al diagnóstico. *Revista Colombiana de Gastroenterología*. 2020;35(3):369-71. Disponible en: <https://doi.org/10.22516/25007440.403>

5. Ormaechea-Pérez N, Arregui-Murua MA, López-Pestaña A, López-Núñez M, Jaka-Moreno A, Tuneu-Valls A. Eritema necrolítico migratorio como marcador de síndrome del glucagonoma. *Med Cutan Iber Lat Am*. 2013 [acceso 02/01/2023];41(2):70-3. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/cutanea/mc/.32g.pdf>
6. Andrew MG, Paul K, Richard CT, Claire J, Helen GC, Stephen MC, *et al*. Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. *World J Gastroenterol*. 2018;24(43):4846-61. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i43.4846>
7. López Penza P, Ruso Martínez L. Cáncer de páncreas. Epidemiología de su mal pronóstico. *Rev Méd Urug*. 2017 [acceso 23/01/2023];33(3):180-6. Disponible en: <http://www.scielo.edu.uy/pdf/rmu/v33n3/1688-0390-rmu-33-03-00038.pdf>
8. Anas MS, Tarek T, Muneer J, Al-Husseini O, Omar A. Trends in pancreatic adenocarcinoma incidence and mortality in the United States in the last four decades: a SEER-based study. *BMC Cancer*. 2018;18:688. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4610-4>
9. Ashley A, Samer A, Jason R. Pancreatic Adenocarcinoma. *Mo Med*. 2018 [acceso 02/01/2023];115(6):517. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30228728/>
10. Medina Pérez VM, Fonseca Labrada A, Alsina Tul LE, Lamadrid García J, Carvajal Aballe ML, Fong Baltar AL, *et al*. Caracterización de pacientes con adenocarcinoma de páncreas. *Revista Cubana de Oncología*. 2020 [acceso 02/01/2023];18(2):35. Disponible en: <https://revoncologia.sld.cu/index.php/onc/article/view/35>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.