

## Caso clínico

## Eritema necrolítico migratorio asociado con síndrome pseudoglucagonoma

María Ivonne Arellano Mendoza,<sup>1</sup> Valerie Dafne Alcántara Ramírez,<sup>2</sup> Jaime Alberto Baez Aviña,<sup>3</sup> Patricia Mercadillo Pérez,<sup>4</sup> Benito Vargas Ábrego<sup>5</sup>

### RESUMEN

El eritema necrolítico migratorio se incluye entre los síndromes paraneoplásicos mucocutáneos; se vincula principalmente con el glucagonoma –aunque también se manifiesta en pacientes sin dicho tumor– y en este caso se le conoce como síndrome de pseudoglucagonoma. En este artículo se comunica el caso de un paciente con diagnóstico clínico e histopatológico de eritema necrolítico migratorio. Tras el protocolo de estudio, se descartó la existencia de algún tumor, por lo que el cuadro clínico se atribuyó a una enfermedad hepática difusa, pues fue el único hallazgo. El paciente respondió favorablemente a la administración de esteroides tópicos y sistémicos. Se considera importante que ante un cuadro clínico sugestivo de eritema necrolítico migratorio se lleve a cabo un abordaje diagnóstico amplio para descartar cualquier enfermedad concomitante, no sólo glucagonoma.

**Palabras clave:** eritema necrolítico migratorio, síndrome pseudoglucagonoma, enfermedad hepática difusa.

**E**l eritema necrolítico migratorio fue descrito por primera vez en 1942 por Becker en una paciente de 45 años de edad, quien mostró una erupción vesicular y glositis relacionada con un tumor pancreático.<sup>1</sup> En 1973, Wilkinson acuñó el término

### ABSTRACT

Necrolytic migratory erythema (NME) is a disease included among the mucocutaneous paraneoplastic syndromes, commonly associated with glucagonoma. Several cases have been described without this association and then it is referred as pseudoglucagonoma syndrome. This paper describes the case of a patient with clinical and histological diagnosis of NME; malignancy was ruled out, so was attributed to diffuse hepatic disease as the only possible association. The patient responded to systemic and topical steroid treatment. We consider very important to perform a broad diagnostic approach in this patients to exclude any associated pathology, not only glucagonoma.

**Key words:** necrolytic migratory erythema, pseudoglucagonoma syndrome, diffuse hepatic disease.

de “eritema necrolítico migratorio”.<sup>2</sup> Para 1974, Mallinson y col. utilizaron el término “síndrome glucagonoma” para describir la asociación entre eritema migratorio y glucagonoma en nueve pacientes con estomatitis, pérdida de peso e hipersecreción de glucagón pancreático.<sup>3</sup> En ese mismo año, Thivolet y col. 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 uno asociado con glucagonoma, por lo que desde entonces se le ha llamado a este cuadro “síndrome pseudoglucagonoma”.<sup>4</sup>

La prevalencia del eritema necrolítico migratorio es igual en hombres y en mujeres, y el grupo de edad afectado con más frecuencia es el de 50 a 59 años.<sup>5</sup>

El eritema necrolítico migratorio asociado con síndrome glucagonoma se manifiesta como una dermatosis paraneoplásica secundaria a la aparición de un glucagonoma, el cual es un tumor poco frecuente de las células alfa de los islotes pancreáticos, con una tasa de incidencia anual estimada de 1 por cada 20 millones, con sólo 400

<sup>1</sup> Dermatóloga y dermatooncóloga adscrita.

<sup>2</sup> Jefa de residentes de Dermatología.

<sup>3</sup> Residente de cuarto año de Dermatología.

<sup>4</sup> Jefa del Servicio de Dermatopatología.

<sup>5</sup> Cirujano del Tórax adscrito al Servicio de Neumología Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga.

Correspondencia: Dra. María Ivonne Arellano Mendoza. Dr. Balmis 148, colonia Doctores, CP 06726, México, DF. Correo electrónico: mariare1@yahoo.com

Recibido: septiembre, 2012. Aceptado: noviembre, 2012.

Este artículo debe citarse como: 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;57:49-56.

www.nietoeditores.com.mx

casos en total reportados en la bibliografía. Generalmente es esporádico, pero puede asociarse con el síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 1 en menos de 3% de los casos. La localización más frecuente del glucagonoma es en la cola del páncreas, aunque puede encontrarse a lo largo de todo el órgano, ya sea de forma solitaria o múltiple.<sup>6</sup>

El resto del síndrome glucagonoma se distingue, además de las manifestaciones cutáneas como distrofia ungueal y alopecia, por: diarrea, glositis, trombosis venosa (30%), alteraciones psiquiátricas, diabetes (75-95%), pérdida de peso (65-70%), estomatitis (30%) y anemia normocítica normocrómica (90%).<sup>7</sup>

Además, el eritema necrolítico migratorio asociado con el síndrome pseudoglucagonoma se observa típicamente en pacientes con insuficiencia pancreática,<sup>8</sup> pérdida intestinal de proteínas (por ejemplo, por enfermedad linfática), síndrome de Waldmann,<sup>9</sup> cirrosis hepática,<sup>10</sup> trastornos de malabsorción intestinal,<sup>11</sup> administración de glucagón intravenoso,<sup>12</sup> otras neoplasias secretoras de glucagón (carcinoma bronquial o nasofaríngeo)<sup>13,14</sup> y abuso de opioides.<sup>15</sup>

## CASO CLÍNICO

Un paciente de 42 años de edad, casado, ingeniero, originario y residente de la Ciudad de México, tenía una dermatosis diseminada a la piel cabelluda, el paladar duro, la parte inferior del abdomen, las ingles, los genitales y los glúteos, los pliegues antecubitales y los brazos, los muslos y los huecos poplíteos. La dermatosis estaba constituida por placas eritematosas confluentes bien delimitadas, con borde elevado de patrón circinado cubierto por escama fina blanquecina, algunas con resolución central y mancha hiperocrómica color marrón claro. En los glúteos y los huecos poplíteos tenía exulceraciones de fondo eritematoso, bien delimitadas, con exudado seropurulento y costras melicérico-sanguíneas (Figuras 1 y 2), y en la mucosa oral una placa eritematoviolácea mal delimitada.

El padecimiento comenzó seis semanas antes con pápulas y placas eritematosas en los antebrazos, las axilas y la espalda que provocaban prurito, las cuales se diseminaron en forma descendente al abdomen, los genitales y las extremidades inferiores. Se le inició manejo tópico con hidrocortisona y antibióticos orales como dicloxacilina y clindamicina, sin que el paciente mostrara mejoría. Como antecedentes de importancia, refirió pérdida ponderal de



**Figura 1.** Imagen clínica inicial. Placas confluentes que se expanden progresivamente dejando un área de resolución central con hiperpigmentación residual.



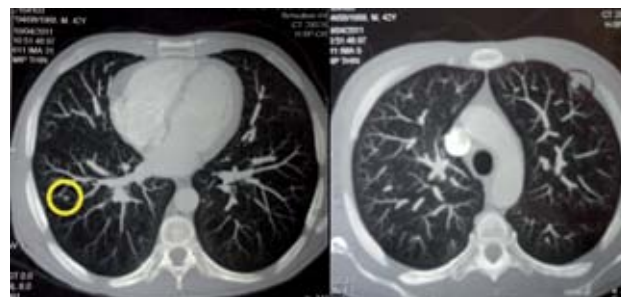
**Figura 2.** Lesiones con bordes con patrón circinado. Exulceraciones con exudado seropurulento y costras melicérico-sanguíneas.

11 kg en seis meses y tabaquismo durante 17 años, con consumo de 20 cigarros diarios; 15 días previos a su ingreso experimentó evacuaciones disminuidas en consistencia, con una frecuencia de 10 a 11 por día y hematoquecia ocasional. Acudió al Servicio de Dermatología con taquicardia de 100 lpm, temperatura de 38.5°C, datos clínicos de deshidratación severa y hepatomegalia, motivos por los cuales se le hospitalizó.

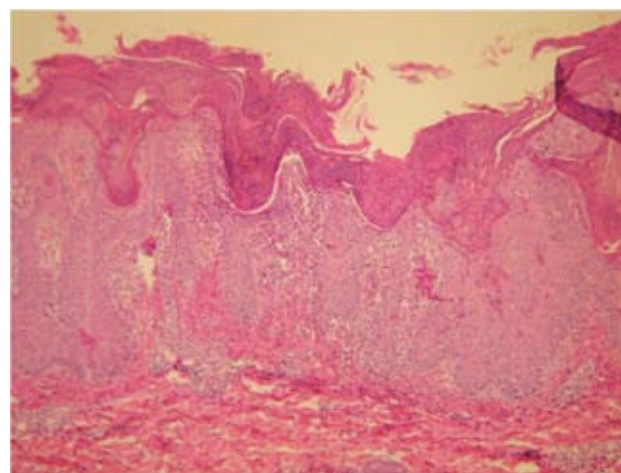
Los estudios de laboratorio que se le realizaron arrojaron los siguientes resultados: biometría hemática con Hb 11.3 g/dL; hematócrito 34%; volumen corpuscular medio 90 fL; concentración de hemoglobina corpuscular

media 37 g/dL; electrolitos séricos con hiponatremia, 130 mEq; pruebas de función hepática alteradas, con aspartato aminotransferasa (AST) de 67 U/L, alaninoaminotransferasa (ALT) de 50 U/L, gammaglutamiltranspeptidasa (GGT) de 83 U/L, fosfatasa alcalina (FA) 487 U/L e hipoalbuminemia de 1.7 g/dL. Se solicitaron marcadores tumorales, cuyos resultados se encontraron dentro de los límites normales: Ca 19-9, 0.8 ng/mL; alfafetoproteína (AFP), 1.9 ng/mL y antígeno carcinoembrionario (ACE), 1.56 ng/mL. El panel viral para hepatitis y VIH no fueron reactivos. El ultrasonido de hígado y vías biliares mostró hepatomegalia sin lesiones nodulares o quísticas. La TC tóraco-abdomino-pélvica reveló nódulos pulmonares múltiples (Figura 3), enfermedad hepática difusa y ganglios mesentéricos reactivos. La biopsia de piel indicó hiperqueratosis laminada con abundante paraqueratosis y depósitos fibrinoides, acantosis marcada e irregular, numerosas células disqueratóicas en la capa granulosa y espinosa, una banda eosinofílica con restos celulares y áreas de necrosis focal de los queratinocitos. Se observó también espongiosis y exocitosis de neutrófilos y linfocitos. En la dermis superficial y media había infiltrado inflamatorio de tipo linfohistiocitario, algunos neutrófilos, edema y vasos capilares dilatados, todo lo anterior compatible con eritema necrolítico migratorio (Figuras 4 y 5).

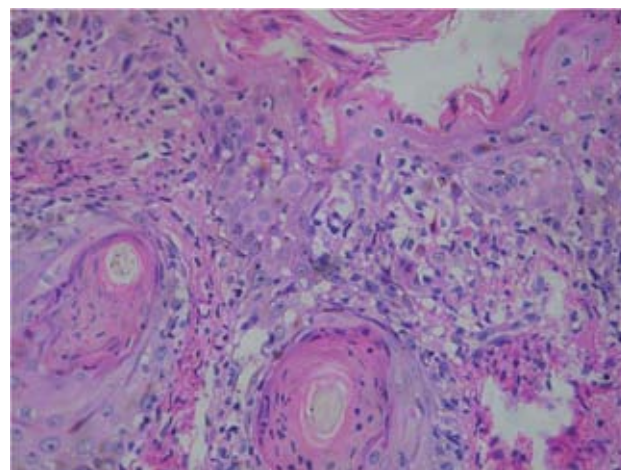
Se le dio manejo inicial con soluciones cristaloides, antipiréticos, doble esquema antibiótico empírico con ceftriaxona a dosis de 1 g por vía intravenosa cada 12 horas y clindamicina a dosis de 600 mg, también por vía intravenosa, cada ocho horas. De manera tópica, se le aplicaron fomentos con sulfato de cobre y ácido fusídico con betametasona. Se tomó cultivo de piel, en el cual se aisló *Escherichia coli* multirresistente, por lo que se ajustó el esquema antimicrobiano y se le administró amikacina a dosis de 1 g por vía intravenosa cada 24 horas y 1 g de dicloxacilina intravenosa cada seis horas, así como prednisona a dosis de 1 mg/kg/día. Durante su hospitalización mostró una disminución importante de la agudeza visual y fue valorado por el Servicio de Oftalmología, que detectó necrosis del epitelio corneal con riesgo elevado de perforación; por tal motivo, se le prescribió ciclosporina y esteroide tópico. Ante los hallazgos tomográficos, se le hizo toracotomía posterolateral izquierda con toma de biopsia del nódulo pulmonar en el segmento ápico-posterior, la cual reveló inflamación granulomatosa; además, se le realizaron tinciones de PAS, Ziehl-Neelsen y Gomori-



**Figura 3.** Tomografía de tórax donde se aprecian nódulos pulmonares.



**Figura 4.** Imagen histopatológica panorámica.



**Figura 5.** Imagen histopatológica con aumento en la epidermis.

Grocott, que fueron negativas. El paciente evolucionó de manera adecuada, con alivio de la dermatosis (Figura 6) y control de la infección, por lo que se le dio de alta.



**Figura 6.** Imagen clínica con respuesta al tratamiento.

## DISCUSIÓN

El eritema necrolítico migratorio casi siempre sobreviene como una dermatosis paraneoplásica en pacientes con el síndrome glucagonoma (hiperglucagonemia, intolerancia a la glucosa, anemia y pérdida de peso), que es la manifestación inicial en 70% de los casos. Con menor frecuencia, este tipo de eritema afecta a pacientes sin glucagonoma, a lo que se le conoce actualmente como síndrome pseudoglucagonoma.<sup>4</sup> A finales de la década de 1990, sólo se habían publicado alrededor de 24 casos de este síndrome en todo el mundo: 12 en mujeres y 12 en hombres.<sup>12</sup> Hasta la fecha, se desconoce la incidencia y prevalencia de este raro síndrome.

En el estudio de Mullans y col.<sup>12</sup> sobre 24 casos reportados de pacientes con síndrome pseudoglucagonoma, se encontró que la edad de presentación varió entre 30 y 88 años, con una media de 52. La edad de nuestro paciente era 10 años menos de esa media. En todos ellos, las lesiones cutáneas eran consistentes con las observadas en los pacientes con eritema necrolítico migratorio y glucagonoma.

Existen muchas teorías para explicar la patogénesis del eritema necrolítico migratorio asociado con el síndrome pseudoglucagonoma; sin embargo, la causa exacta no se ha descubierto. Muchas de estas teorías describen una serie de deficiencias nutricionales multifactoriales que conducen a

la necrosis epidérmica y proveen una explicación comprensible para la aparición del eritema necrolítico migratorio en pacientes con tumores pancreáticos, además de aquéllos con otros padecimientos que afectan el metabolismo y la absorción de nutrientes, como la enfermedad hepática, esprúe celiaco, pancreatitis, deficiencia de aminoácidos y enfermedad inflamatoria intestinal.<sup>12</sup>

Una de las teorías que explican la patogénesis del eritema necrolítico migratorio es que el glucagón por sí mismo induce estas lesiones cutáneas características. El glucagón puede actuar sobre la piel, ya sea alterando las concentraciones de aminoácidos o aumentando el ácido araquidónico epidérmico, el cual activa mediadores de la inflamación que conducen a la necrólisis. La evidencia para esta teoría proviene del hecho de que si los glucagonomas son tratados quirúrgicamente o con fármacos antagonistas de glucagón, las lesiones pueden aliviarse a la larga, aunque no en todos los casos.<sup>7</sup> Otra teoría propone que la deficiencia de aminoácidos, cuando hay concentraciones elevadas de glucagón, conduce a agotamiento de las proteínas epidérmicas y secundariamente a necrólisis.<sup>16</sup> En muchos casos se ha observado que los pacientes con síndrome glucagonoma y síndrome pseudoglucagonoma tienen proteínas totales séricas disminuidas, así como deficiencia de algunos aminoácidos, y que el tratamiento con administración exógena de éstos alivia el cuadro. En una revisión de 41 pacientes con glucagonoma y eritema necrolítico migratorio, todos los pacientes del estudio tuvieron una deficiencia general o selectiva de aminoácidos.<sup>17</sup>

La deficiencia de cinc es otra posible causa del eritema necrolítico migratorio, ya que pacientes con o sin glucagonoma han tenido concentraciones séricas bajas de este elemento. En ellos, la erupción se redujo con la administración oral de cinc a dosis de 200 mg tres veces al día durante tres a seis semanas. El cinc es importante en los sistemas de metalo-enzimas, incluida la ADN polimerasa, fosfatasa alcalina, piruvato carboxilasa y alcohol deshidrogenasa. Además, se requiere para la desaturación delta-6 del ácido linoleico en la síntesis de ácidos grasos. Si esta vía es bloqueada, entonces los precursores del ácido araquidónico y sus metabolitos inflamatorios (prostaglandinas y leucotrienos) se incrementan, lo que potencialmente conduce a un exceso de respuesta inflamatoria al traumatismo en la epidermis. En el plasma, el cinc se encuentra unido a la albúmina en 80% y en 20% a la microglobulina. Su deficiencia se observa en la desnutrición

energético-proteica. La acrodermatitis enteropática que forma parte de los diagnósticos diferenciales del eritema necrolítico migratorio es la clásica manifestación cutánea por deficiencia de cinc; ésta tiene distribución periorificial y acral, se vincula con diarrea y alopecia, pero tiene una histopatología diferente al eritema necrolítico migratorio.<sup>18</sup>

La desnutrición multifactorial es una de las explicaciones más plausibles en la patogénesis del eritema necrolítico migratorio. Como la albúmina es el principal acarreador del cinc y de los ácidos grasos esenciales en el plasma, las bajas concentraciones de ésta pueden ocasionar una deficiencia transitoria de uno o más de estos nutrientes.<sup>19</sup>

La disfunción hepática se ha postulado como un factor contribuyente del eritema necrolítico migratorio, ya que eleva las concentraciones séricas de glucagón y produce mediadores que conducen directamente a la necrólisis epidérmica.<sup>20</sup> La capacidad disminuida del hígado para degradar el glucagón en caso de enfermedad hepática genera cifras séricas elevadas secundarias a la baja destrucción del mismo, así como a la distribución anormal de sus cuatro diferentes fracciones.<sup>21</sup> La variación en la cantidad relativa del peso molecular de cada especie de glucagón puede tener significado fisiopatológico y explicar por qué las concentraciones medidas de éste frecuentemente no se correlacionan con las alteraciones clínicas o metabólicas, ya que el potencial biológico de cada forma de glucagón puede diferir. La enfermedad hepática por sí misma, independientemente del efecto en las cifras de glucagón, puede ocasionar eritema necrolítico migratorio. En un estudio de pacientes con eritema necrolítico migratorio y enfermedad hepática, dos terceras partes de ellos tenían concentraciones normales de este producto.<sup>20,21</sup>

Por lo general, las lesiones en la piel preceden a los síntomas sistémicos. El cuadro clínico se distingue por una dermatosis diseminada que aparece en cualquier parte de la superficie corporal, inicia en regiones intertriginosas, como las ingles, y se extiende a los muslos, los glúteos, el periné, los genitales y el abdomen inferior. En el paciente cuyo caso se describe, todos estos sitios estaban afectados, además de la cabeza, el tronco y las extremidades superiores. La cara, en el área perioral, y el segmento distal de las extremidades inferiores también pueden verse afectados.<sup>22,23</sup>

La morfología habitual está constituida por placas anulares eritematosas confluentes<sup>24</sup> de bordes que forman un patrón circinado<sup>22</sup> con escama fina, vesículas, ampollas

y costras melicérico-sanguíneas en su superficie; estas placas se expanden progresivamente, dejando un área de resolución central con hiperpigmentación residual.<sup>25,26</sup>

Todo este proceso dura aproximadamente dos semanas,<sup>27</sup> en el que pueden encontrarse lesiones en todos los estadios en un mismo paciente.<sup>24</sup>

Se han observado otros patrones de presentación clínica, como: dermatitis estetósica o eccema craquelé en las piernas, pápulas eritematosas y costras en la cara, descamación y coloración rojo-marrón en las falanges, y por último, eritema figurado anular en el tronco, junto con una dermatitis intertriginosa y lesiones purpúricas en las piernas.<sup>24</sup>

En las mucosas puede haber queilitis angular, glositis atrófica y estomatitis.<sup>24</sup> Puede apreciarse el fenómeno de Koebner,<sup>27</sup> distrofia en las uñas y alopecia difusa.<sup>24</sup> La evolución de la enfermedad se da entre remisiones y exacerbaciones que causan prurito y dolor persistente.<sup>27</sup> Las manifestaciones del síndrome glucagonoma son: pérdida de peso, úlceras orales, diarrea, debilidad, alteraciones sensitivas y diabetes mellitus.<sup>27</sup> El síndrome pseudoglucagonoma tiene una presentación clínica idéntica, sin tumor pancreático de células alfa.<sup>27</sup> Los pacientes experimentan, además, trastornos psiquiátricos, escotoma ocular y trombosis venosa.<sup>24,28</sup>

El cuadro clínico debe apoyarse en estudios de laboratorio y gabinete, así como en datos histopatológicos de la piel. Cuando se sospeche la existencia de eritema necrolítico migratorio debe iniciarse un adecuado protocolo de estudio para determinar el posible factor desencadenante. Si se vincula con glucagonoma, el diagnóstico se establece midiendo las concentraciones en ayuno de glucagón por inmunoensayo, que deberán encontrarse por arriba de 1,000 pg/mL.<sup>28</sup> El resto de los parámetros séricos puede indicar hiperglucemia, anemia normocítica normocrómica, disminución de las concentraciones de aminoácidos, hipoproteinemia, hipoalbuminemia e hipocolesterolemia.<sup>29</sup> Las pruebas de función hepática estarían alteradas y las cifras de cinc reportadas en los casos clínicos han sido variables: en algunas ocasiones disminuidas, pero normales en la mayoría de los pacientes.<sup>18,30</sup>

Los cultivos de piel frecuentemente muestran colonización secundaria por *Candida albicans* o *Staphylococcus aureus*.<sup>24</sup>

El estudio de imagen de elección en el glucagonoma es la TC para localizar el tumor primario o lesiones me-

tastáticas; sin embargo, la angiografía visceral selectiva se considera el patrón de referencia para el diagnóstico y localización de los glucagonomas. Otros estudios de imagen útiles son la ultrasonografía endoscópica y la centellografía de los receptores de somatostatina con octreótide radiomarcado.<sup>31</sup> El ultrasonido de hígado y vías biliares ayuda a corroborar la existencia de alguna alteración sólida hepática.

En la histología del eritema necrolítico migratorio inicialmente puede encontrarse un infiltrado linfocítico leve dérmico y perivascular;<sup>24</sup> lo característico son células epidérmicas vacuoladas, pálidas, edematosas, con necrosis superficial, paraqueratosis y agranulosis.<sup>31,32</sup> Ocasionalmente, se han observado queratinocitos fusiformes, elongados con núcleos picnóticos dentro de las hendiduras formadas en la epidermis. Al evolucionar las lesiones se incrementa el infiltrado perivascular y la dermis papilar se vuelve edematosa. Pueden formarse pústulas subcórneas. Se ha reportado acantosis irregular con espongiosis focal, formación de costra, paraqueratosis e hiperplasia psoriasiforme. El infiltrado con eosinófilos y la acantólisis son características excepcionales.<sup>24</sup>

Los resultados de la inmunofluorescencia directa son negativos, pero a veces pueden encontrarse depósitos de C3 en la unión dermoepidérmica y alrededor de los vasos sanguíneos.<sup>24</sup>

Kheir y col.<sup>32</sup> distinguieron los siguientes patrones: 1) necrosis epidérmica, 2) pústulas subcórneas (ya sea aisladas o asociadas con la necrosis epidérmica), 3) paraqueratosis confluyente, hiperplasia epidérmica e hiperplasia papilar dérmica marcada en patrón psoriasiforme, 4) angioplasia o dilatación vascular en la dermis papilar y 5) foliculitis supurativa. Las muestras de las biopsias tomadas del borde son las que revelan más a menudo la necrólisis epidérmica característica;<sup>24,32</sup> sin embargo, en una serie de 13 casos reportados en la Clínica Mayo, los autores observaron en 11 de 13 biopsias una paraqueratosis difusa con células *brick like* y en 40% una banda eosinofílica (necrótica) entre la epidermis de apariencia normal.<sup>24</sup>

En el caso que aquí se describe, con base en el cuadro clínico, estudio histopatológico y pruebas de laboratorio, se estableció el diagnóstico de eritema necrolítico migratorio con síndrome pseudoglucagonoma asociado con enfermedad hepática difusa.

Un inconveniente de este reporte es que no se valoraron las concentraciones séricas de cinc, glucagón o aminoáci-

dos; sin embargo, consideramos que muy probablemente el paciente tenía alguna deficiencia de estos compuestos, ya que su hipoalbuminemia era importante y los datos clínicos de desnutrición eran marcados y crónicos. Esto hubiera permitido establecer otra posible asociación con el eritema necrolítico migratorio.

El pilar fundamental del tratamiento del eritema necrolítico migratorio es tratar la causa sistémica concomitante. En los tumores asociados, la resección quirúrgica es el método de elección;<sup>33,34</sup> si el tumor es localizado, la curación completa ocurre en un lapso de 48 horas. En el síndrome glucagonoma, el tratamiento de elección es la pancreatectomía distal, que ofrece una curación completa sólo en 5% de los casos y produce alivio de los síntomas en un periodo de uno o dos años. La embolización de la arteria hepática se realiza en los pacientes en quienes no es factible la resección quirúrgica.<sup>23</sup>

El tratamiento con octreótido<sup>23,35-37</sup> o lanreótido, que son análogos de la somatostatina, actúan como inhibidores potentes de la liberación del glucagón, disminuyendo sus concentraciones y efectos secundarios, pero no suprimen el crecimiento del tumor. Esta opción es útil en el tratamiento sintomático de los tumores metastásicos irresecables.<sup>23,27</sup>

Los agentes quimioterapéuticos como la dacarbazina, 5-fluorouracilo, estreptozotocina y tubercidina son otra opción terapéutica factible; sin embargo, deben tenerse en cuenta los efectos adversos que muchas ocasiones obligan a la suspensión del tratamiento y que generalmente tienen éxito limitado, con respuesta entre 60 y 70% de los casos.<sup>23,27,29</sup> Se han realizado múltiples estudios para evaluar la eficacia de corticoesteroides tópicos y sistémicos, antibióticos, radiación, terapia ultravioleta, vitaminas, metotrexato y dapsona en el tratamiento de las manifestaciones cutáneas, con resultados limitados.<sup>27,29</sup>

De manera ocasional, se ha observado mejoría con la administración intravenosa de aminoácidos, cinc o dihidrocloroquina.<sup>24</sup> La evaluación de la eficacia de los distintos tratamientos es difícil porque la erupción suele tener un curso recidivante.

El pronóstico depende de la etapa en que se diagnostica el tumor. Los glucagonomas son generalmente de lento crecimiento, pero se diagnostican casi siempre en etapas avanzadas. Una vez que el tumor es metastásico, la curación se logra en muy pocas ocasiones. La supervivencia después del diagnóstico varía entre tres y siete años o más.<sup>29</sup> Las causas de muerte inmediata generalmente no se

asocian con el tumor, sino con otras complicaciones como tromboembolia, infección y sangrado del tubo digestivo.<sup>27</sup> En series más recientes, la supervivencia a 10 años en 233 pacientes fue de 51.6% para quienes tenían metástasis y de 64.3% para los demás.<sup>29</sup> El paciente cuyo caso comunicamos fue manejado con esteroides tópicos y orales que redujeron la dermatosis; fue egresado para continuar protocolo de estudio en el Servicio de Gastroenterología, dada su hepatopatía.

En conclusión, el reconocimiento oportuno y el diagnóstico correcto del eritema necrolítico migratorio son importantes, ya que éste puede ser la primera y única manifestación del síndrome glucagonoma. La detección temprana de este síndrome prevendrá las manifestaciones clínicas catabólicas y reducirá el riesgo de metástasis, lo que mejorará la calidad de vida de los pacientes; sin embargo, en ocasiones esto es difícil, pues las lesiones del eritema necrolítico migratorio pueden confundirse con otras dermatosis (pénfigo, acrodermatitis enteropática, candidosis mucocutánea crónica, psoriasis, dermatitis de contacto o eccema esteatósico). El diagnóstico siempre debe considerarse cuando la combinación de una dermatitis de distribución perioral, acral o genital recurre en un periodo de varios meses, especialmente si los pacientes no responden a los tratamientos convencionales.

La importancia de comunicar este caso radica en la poca frecuencia del eritema necrolítico migratorio, en especial, el asociado con el síndrome pseudoglucagonoma. Se propone que ante la sospecha de este padecimiento, se realice un abordaje diagnóstico completo, que no sólo descarte el glucagonoma, sino que además excluya otras posibles asociaciones, como la deficiencia de aminoácidos y de otros oligoelementos. Se considera que como parte del manejo inicial en estos pacientes debe brindarse un adecuado apoyo nutricional para tratar de regular las concentraciones séricas de estos compuestos, si es que se encuentran alteradas, ya que de acuerdo con lo revisado en este artículo, la mayoría de los pacientes tienen alguna deficiencia de los mismos.

## REFERENCIAS

1. Becker SW. Cutaneous manifestations of internal malignant tumors. *Arch Dermatol Syphilol* 1942;45:1069-1080.
2. Wilkinson D. Necrolytic migratory erythema with carcinoma of the pancreas. *Trans St. Johns Dermatol Soc* 1973;59:244-250.
3. Mallinson CN, Bloom SR, Warin AP, Salmom PR, Cox B. A glucagonoma syndrome. *Lancet* 1974;2:1-5.
4. Thivolet J, Perrot H, Hermier C, Pellerat J. Erytheme cutané migrateur avec nécrose épidermique superficielle au cours d'une pancréatite chronique. *Bull Soc Franc Dermatol Syphilol* 1974;81:415-417.
5. Tierney E, Badger J. Etiology and pathogenesis of necrolytic migratory erythema: review of the literature. *Med Gen Med* 2004;6:4.
6. Colombo E, Zuccoli R, Ugolini M, Dardano F, Leigheb G. Pancreatic glucagonoma presenting as necrolytic migratory erythema. *J Clin Oncol* 2007;25:2135-2136.
7. Van Beek AP, de Haas ER, van Vloten WA, Lips CJ, et al. The glucagonoma syndrome and necrolytic migratory erythema: a clinical review. *Eur J Endocrinol* 2004;151:531-537.
8. Goodenberger DM, Lawley TJ, Strober W, Wyatt L, et al. Necrolytic migratory erythema without glucagonoma: a report of two cases. *Arch Dermatol* 1979;115:1429-1432.
9. Bancault S, Soubrane JC, Courville P, Young P, Joly P. Necrolytic migratory erythema in Waldmann's disease. *Ann Dermatol Venerol* 2006;133:693-696.
10. Doyle J, Schroeter AL, Rogers RS. Hyperglucagonaemia and necrolytic migratory erythema in cirrhosis: possible pseudoglucagonoma syndrome. *Br J Dermatol* 1979;101:581-587.
11. Blackford S, Wright S, Roberts D. Necrolytic migratory erythema without glucagonoma: the role of dietary essential fatty acids. *Br J Dermatol* 1991;125:460-462.
12. Mullans EA, Cohen PR. Iatrogenic necrolytic migratory erythema: a case report and review of nonglucagonoma-associated necrolytic migratory erythema. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:866-873.
13. Hunstein W, Trümper LH, Dummer R, Schwechheimer K. Glucagonoma syndrome and bronchial carcinoma. *Ann Intern Med* 1988;109:920-921.
14. Mohrenschlager M, Köhler LD, Bruckbauer H, Schwechheimer K. Squamous epithelial carcinoma-associated necrolytic migratory erythema. *Hautarzt* 1999;50:198-202.
15. Bencini P, Vigo GP, Caputo R. Necrolytic migratory erythema without glucagonoma in a heroin-dependent patient. *Dermatology* 1994;189:72-74.
16. Alexander E, Robinson M, Staniec M, Dluhy RG. Peripheral amino acid and fatty acid infusion for the treatment of necrolytic migratory erythema in the glucagonoma syndrome. *Clin Endocrinol* 2002;57:827-831.
17. Leichter S. Clinical and metabolic aspects of glucagonoma. *Medicine* 1980;59:100-113.
18. Sinclair S, Reynolds N. Necrolytic migratory erythema and zinc deficiency. *Br J Dermatol* 1997;136:783-785.
19. Brenner R. Nutritional and hormonal factors influencing desaturation of essential fatty acids. *Prog Lipid Res* 1981;20:41-47.
20. Marinkovich M, Botella R, Datloff J, Sanguenza O. Necrolytic migratory erythema without glucagonoma in patients with liver disease. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:604-609.
21. Peterson L, Shaw JC, Acott KM, Mueggler PA, Parker F. Glucagonoma syndrome: *in vitro* evidence that glucagon increases epidermal arachadonic acid. *J Am Acad Dermatol* 1984;11:468-473.
22. Vega J, Bouzari N, Romanelli P, Lanuti E, et al. Clinico-pathologic challenge. What is your diagnosis? *Int J Dermatol* 2008;47:332-334.

23. Vaughan J, Dunnill P, Wilding J, Liddell K, et al. Necrolytic migratory erythema: a classical cutaneous presentation of the glucagonoma syndrome. *J Eur Dermatol Venereol* 1997;9:68-73.
24. Pujol R, Wang C, Azhary R. Clinical characteristics of 13 patients with necrolytic migratory erythema. *Int J Dermatol* 2004;23:12-18.
25. Nakashima H, Komine M, Sasaki K, Mitsui H. Necrolytic migratory erythema without glucagonoma in a patient with short bowel syndrome. *J Dermatol* 2006;33:557-62.
26. Abreu A, Howard M. Diagnosis and treatment of cutaneous paraneoplastic disorders. *Dermatol Therap* 2010;23:662-675.
27. Schwartz R. Glucagonoma and pseudoglucagonoma syndromes. *J Dermatol* 1997;36:81-89.
28. Eldor R, Glaser B, Fraenkel M, Doviner V, et al. Glucagonoma and the glucagonoma syndrome. Cumulative experience with an elusive endocrine tumor. *Clin Endocrinol* 2011;74:593-598.
29. Remes J, García de Acevedo J, Zuñiga A. Necrolytic migratory erythema: a cutaneous clue to glucagonoma syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004;18:591-595.
30. Ahmad Z, Shastry S, Vuitch F, Garg A. Cirrhosis-induced pseudoglucagonoma syndrome in a patient with type 2 diabetes: an autopsy study. *Clin Endocrinol* 2011;74:658-660.
31. Castro P, Miyar A, Granero J. Glucagonoma syndrome: a case report. *J Med Case Reports* 2011;5:402.
32. Kheir S, Omura E, Grizzle W, Herrera GA, Lee I. Histologic variation in the skin lesions of the glucagonoma syndrome. *Am J Surg Pathol* 1986; 10:445-453.
33. Lobo I, Carvalho A, Amaral C, Machado S, Carvalho R. Glucagonoma syndrome and necrolytic migratory erythema. *Int J Dermatol* 2010;49:24-29.
34. Smith A, Doolas A, Storen E. Rapid resolution of necrolytic migratory erythema after glucagonoma resection. *J Surg Oncol* 1996;61:306-309.
35. Bewley A, Ross J, Bunker C. Successful treatment of a patient with octreotide-resistant necrolytic migratory erythema. *Br J Dermatol* 1996;143:1001-1004.
36. Goulding J, Caplin E, Rustin M. A progressive eruption in a 57-year-old woman. *Clin Exp Dermatol* 2009;34:439-441.
37. Sillerg G, Struitong G, Moore G. Glucagonoma syndrome with increased lactate dehydrogenase isoenzymes: octreotide treatment. *Australas J Dermatol* 1994; 35:11-14.

## **XIX Seminario Internacional Clínico-Patológico de Dermatopatología**

**Fecha:** sábado 10 de agosto de 2013  
de las 08:00 a las 16:00 horas

**Sede:** Auditorio Dr. Abraham Ayala González, Hospital General de México.

**Informes:** Sociedad Médica: Tel. 5578-5222. Tel.-fax: 5578-0505  
Dra. Patricia Mercadillo: Tel.-fax: 5004-3845

**Profesor invitado:** Prof. Dr. Eckart Haneke.  
Departamento de Dermatología, Klinikum Bonn, Noruega

**Dirigir correspondencia:** Sociedad Médica del Hospital General, Auditorio Dr. Abraham Ayala González,  
Hospital General de México. Dr. Balmis 148, colonia Doctores, CP 06726, México, DF.