

Eritema necrolítico migratorio como manifestación de tumor neuroendocrino de páncreas. Valoración clínico-radiológica

Migratorynecrolyticerythema as a manifestation of pancreaticneuroendocrine tumor. Clinical-radiologicalevaluation

Eritema necrólitomigratório como manifestação de tumor neuroendócrino pancreático. Avaliação clínico-radiológica

Gonzalo Dulcich^{1,2}, Marcos Alejandro Mestas Nuñez^{1,3}, Ernestina MariaJose Gentile^{1,4}.

El trabajo que presentamos es el reporte de caso de un paciente que consultó por lesiones en la piel de características particulares, que llevó a un estudio más profundo para buscar su causa y se encontraron tumores en diferentes órganos, arribando al diagnóstico de tumor maligno de páncreas. Resaltamos la importancia de reconocer estas lesiones en piel que son típicas de esta entidad, y los diferentes métodos por imágenes que sirven para poder descartar o confirmar su asociación a tumores de páncreas, como así también sus complicaciones.

Conceptos clave:

Qué se sabe sobre el tema:

-Dermatosis poco frecuente, que suele ser una manifestación clínica temprana hasta en 70% de los pacientes con glucagonoma.

Qué aporta este trabajo:

-Reconocer esta presentación posibilita una sospecha diagnóstica temprana. Importante el rol de los métodos por imágenes en el diagnóstico y estadificación de estos tumores.

Resumen:

El glucagonoma es un tumor neuroendocrino de muy baja incidencia, se estima 1 caso cada 20 millones de personas por año. Típicamente, se manifiesta con un síndrome clínico que incluye una dermatosis característica denominada eritema necrolítico migratorio (ENM). Presentamos el caso de un varón de 60 años con ENM como presentación inicial de un tumor pancreático y los hallazgos por imágenes del mismo. Resaltamos la importancia de reconocer las características clínicas del ENM y el rol de los diferentes métodos por imágenes para un diagnóstico precoz y correcto manejo de estos tumores pancreáticos.

Palabras clave: eritema necrolítico migratorio; tumores neuroendocrinos; glucagonoma.

Abstract:

Glucagonoma is a neuroendocrine tumour of very low incidence, estimated at 1 case per 20 million people per year. It typically manifests with a clinical syndrome that includes a characteristic dermatosis called necrolytic migratory erythema (NME). We present the case of a 60-year-old male with NME as the initial presentation of a pancreatic tumour and its imaging findings. We emphasize the importance of recognizing the clinical features of NME and the role of different imaging methods for early diagnosis and correct management of these pancreatic tumours.

Keywords: necrolytic migratory erythema; neuroendocrine tumors; glucagonoma.

Resumo:

O glucagonoma é um tumor neuroendócrino de incidênciamuitobaixa, estimado em 1 caso por 20 milhões de pessoas por ano. Típicamente, manifesta-se com uma síndrome clínica que incluiumadermatose característica chamada eritema necrólíticomigrans (ENM). Apresentamos o caso de umhomem de 60 anos de idadecom ENM como a apresentação inicial de um tumor pancreático e seusachados de imagem. Destacamos a importância de reconhecer as características clínicas do ENM e o papel dos diferentes métodos de imagem para o diagnóstico precoce e o manejo corretodesses tumores pancreáticos.

Palavras-chave: eritema migratorio necrolítico; tumores neuroendócrinos; glucagonoma.

1- Hospital Italiano de Buenos Aires. Servicio de Diagnóstico por Imágenes; Buenos Aires, Argentina

2- ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1731-8237>. E-mail de contacto: gondulcich@gmail.com.

3- ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5417-6955>. E-mail de contacto: marcos.mestas@gmail.com.

4- ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3674-3127>. E-mail de contacto: ernestina.gentile@hospitalitaliano.org.ar.

Recibido: 2021-03-25 Aceptado: 2022-01-15

DOI: <http://dx.doi.org/10.31053/1853.0605.v79.n2.32543>



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

©Universidad Nacional de Córdoba

INTRODUCCIÓN

El eritema necrolítico migratorio (ENM) es una dermatosis paraneoplásica infrecuente. Suele ser la primera manifestación clínica de un tumor neuroendocrino pancreático secretor de glucagón. Usualmente se asocia a otros signos y síntomas conformando el denominado síndrome del glucagonoma.

Se presenta el caso de un paciente varón de 60 años con ENM asociado a un síndrome del glucagonoma.

CASO CLÍNICO

Paciente varón de 60 años con antecedente patológico de hipertensión arterial que consultó en nuestra institución por lesiones cutáneas no pruriginosas en abdomen, miembros superiores e inferiores de 5 días de evolución (Figura 1). Refirió, además, pérdida de peso y dolor abdominal inespecífico de dos semanas de evolución acompañado de náuseas, hiporexia y aisladas deposiciones diarreicas no disintéricas. Recibió tratamiento con corticoides y antibióticos orales (Trimetoprima/Sulfametoxazol) una semana previa a la consulta, sin mostrar mejoría.



Figura N° 1. Fotografía de lesiones cutáneas:
Lesiones eritematopurpúricasdescamativas bien definidas en miembros inferiores y abdomen.

Al interrogatorio dirigido refirió cuadro similar con ampollas y eritema de menor extensión que resolvió espontáneamente en los meses previos. Al examen físico las lesiones cutáneas se describieron como placas eritemato-purpúricasdescamativas, de límites bien definidos, localizadas en ambos brazos, tercio superior de muslos, glúteos y región inferior del abdomen con respeto de pliegues.

Los análisis de laboratorio presentaban como datos positivos leucocitosis (14991 /mm³ con fórmula conservada), leve aumento de la glucemia (118%) y de la hemoglobina glicosilada (6,40%).

En este contexto se solicitó una ultrasonografía (US) de abdomen que informó dos lesiones nodulares hepáticas (Figura 2). Con el objetivo de mejorar la caracterización de estas lesiones se solicitó una tomografía computarizada (TC) de abdomen y pelvis con contraste endovenoso que evidenció imágenes compatibles con proceso primario en páncreas y secundarismo hepático (Figura 3).

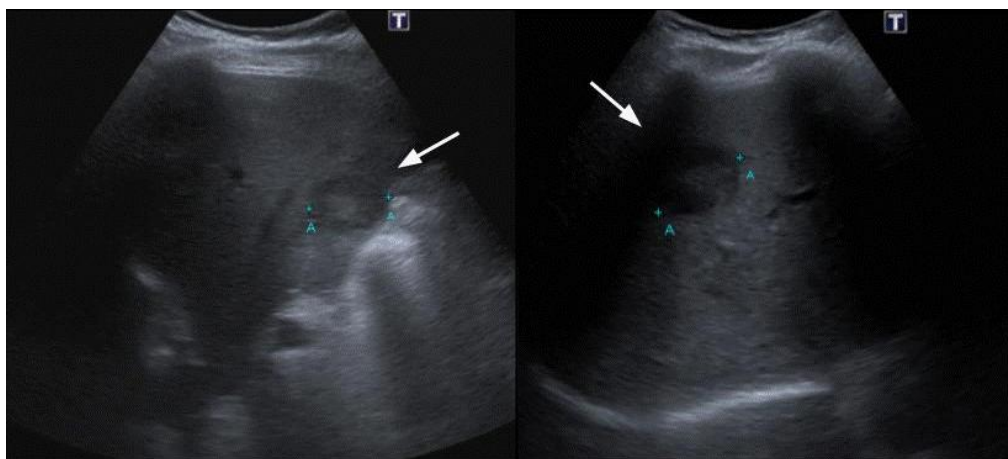


Figura N° 2. Ecografía abdominal:
Imágenes focales con aspecto de diana, de centro hiperecogénico en segmentos VIII y IV (flecha).

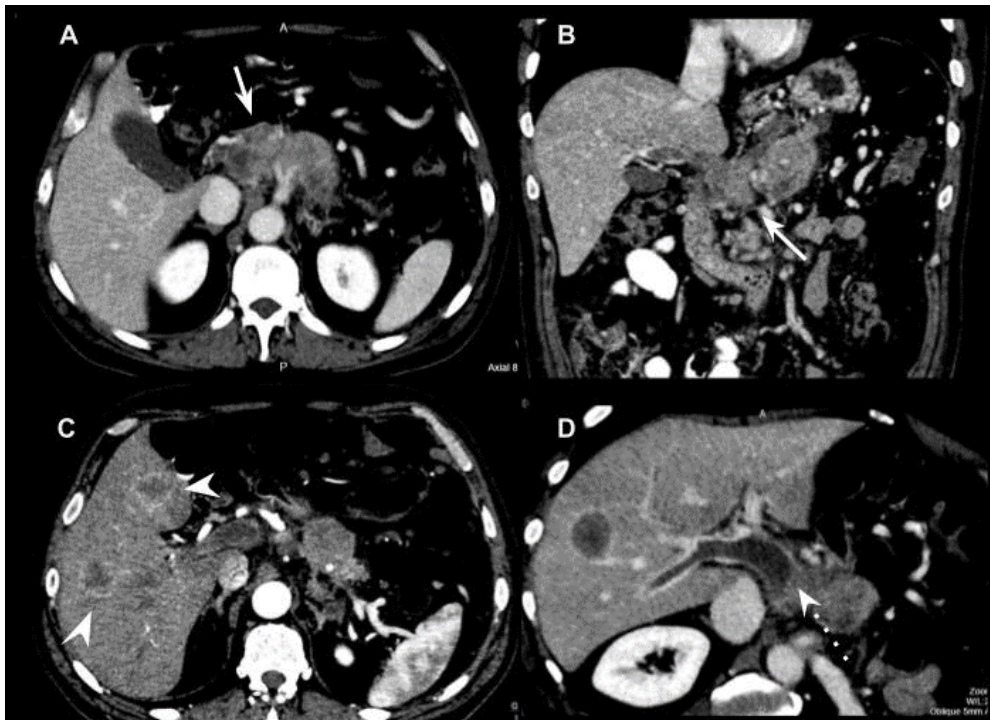


Figura N° 3. Tomografía computarizada de abdomen y pelvis:

A-B) Se observa aumento de tamaño de porción cefálica y cuerpo del páncreas con pérdida de su anatomía habitual(flecha), densidad iso-hipodenso. Asocia estriación de los planos grasos adyacentes. C) Formaciones hepáticas hipodensas con realce periférico en fase arterial, asociado a sectores de degeneración quística o necrótica, compatibles con secundarismo. Una localizada en el segmento IV de 27.7mm y la otra localizada en el segmento VIII de 30mm. (Cabezas de flecha). D) Trombosis del tronco principal de la vena porta con extensión a la rama intrahepática derecha posterior (flecha punteada)

En ateneo multidisciplinario se decidió la realización de una endoscopia con toma de biopsia del proceso neoplasia pancreático. Los resultados informaron hallazgos compatibles con carcinoma neuroendocrino con alto componente proliferativo (Ki-67:

Fracción proliferativa mayor al 70%). La biopsia de las lesiones cutáneas confirmó el diagnóstico de ENM (Figura 4). Con el diagnóstico confirmado se realizó una tomografía por emisión de positrones - tomografía computarizada (PET-TC) (Figura 5) para valorar el compromiso sistémico.

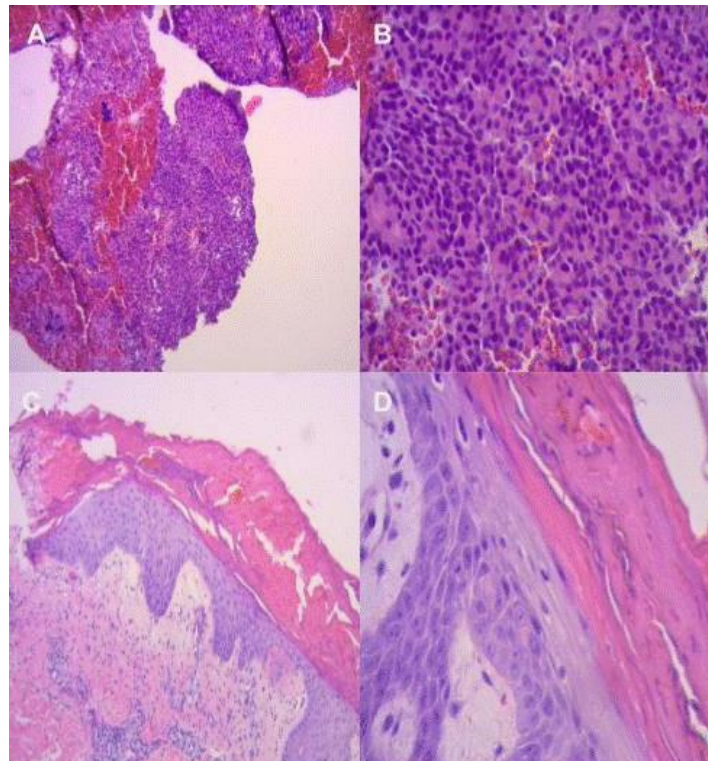


Figura N° 4. A-B: Anatomía patología pancreática.Tinción con hematoxilina-eosina.100x(A). 400x(B).

Proliferación tumoral atípica constituida por células con variable grado de anisocariosis y escaso citoplasma, Núcleos hiper cromáticos y extensas áreas de necrosis. Conclusión: Carcinoma expresión neuroendocrina.

C-D:Anatomía patológica piel(muslo).Tinción con hematoxilina-eosina.100x(C). 400x(D).

Epidermis con hiperparaqueratosis y vesículas serosas en capa córnea. Se reconoce palidez y vacuolización de las capas superficiales. Dermis con infiltrados mononucleares superficial y extravasación de eritrocitos focal.Conclusión: Eritema necroliticomigratriz.

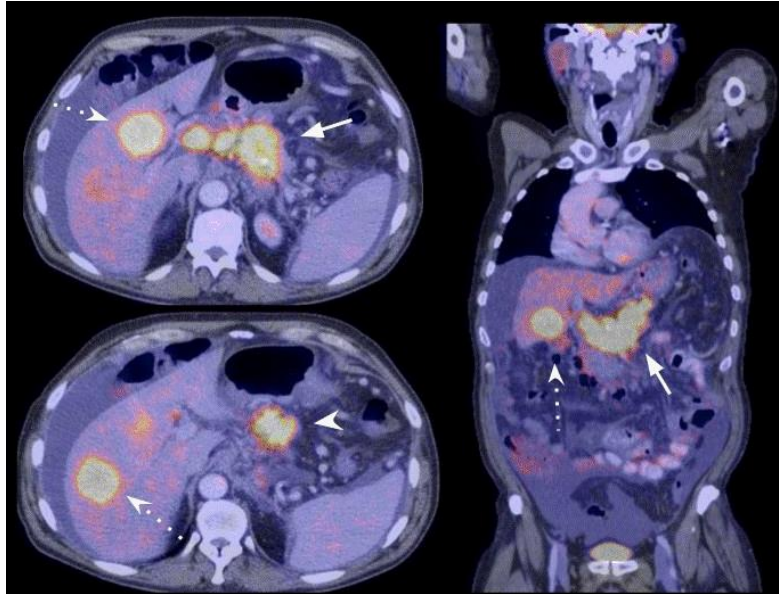


Figura N° 5. Tomografía por emisión de positrones (PET/TC):

Se evidencia formación expansiva en cuello-cuerpo del páncreas con aumento de fijación de FDG. Adenopatías regionales (Cabeza de flecha). Lesiones nodulares hepáticas con aumento del metabolismo compatibles con secundarismo, en segmentos IV y VII (flecha punteada)

Se definió que el cuadro no era plausible de tratamiento quirúrgico debido a la presencia de metástasis hepáticas y trombosis del tronco principal de la vena porta. Se inició tratamiento paliativo con octreotida con mejoría de las lesiones cutáneas.

Desafortunadamente el paciente falleció por reagudización de hepatopatía crónica con afectación neurológica tras cinco meses de realizado el diagnóstico.

DISCUSIÓN

El ENM fue descrito por primera vez por Becker en 1942 como una "erupción necrótica epidérmica progresiva difusa" asociada a una neoplasia pancreática⁽¹⁾.

A su vez, en 1974, Mallinson lo incluye en el denominado "Síndrome del Glucagonoma" junto a otros signos como la diabetes mellitus, la anemia y la pérdida de peso asociados a un tumor pancreático⁽²⁾.

El glucagonoma se caracteriza por la secreción excesiva de glucagón. Es el tercer tumor neuroendocrino funcionante más frecuente aunque con una muy baja incidencia, 1 en 20 millones de personas por año. Ocurre generalmente entre los 40 y 60 años sin predominancia de sexo⁽³⁾. Se manifiesta clínicamente con el síndrome caracterizado como las "4D": dermatitis, diabetes, trombosis venosa profunda (deep en inglés) y depresión⁽⁴⁾. La dermatitis característica es el ENM, presente hasta en el 70% de los pacientes⁽⁵⁾. Otros síntomas son diarrea, glositis, pérdida de peso y trastornos psiquiátricos. En general se localizan en cuerpo o cola de páncreas. Su diagnóstico es comúnmente tardío por lo que suelen ser de gran tamaño (5 o 6 cm) y en la mitad de los pacientes presentan metástasis hepáticas al momento del diagnóstico⁽⁶⁾.

Como ocurre en nuestro paciente, el ENM puede ser una de las primeras manifestaciones clínicas sugestivas de la enfermedad. Inicia típicamente como máculas y pápulas eritematosas que evolucionan en placas bien delimitadas y confluentes de tamaño variable. Los márgenes eritematosos se extienden típicamente de forma centrífuga con una progresión desde el eritema hasta la formación de una vesícula, luego de costras y posterior resolución. Se caracteriza por una afectación cíclica con remisiones y exacerbaciones espontáneas con lesiones concurrentes en diferentes estadios⁽⁵⁾. Clínicamente presentan dolor y prurito intenso. Las lesiones tienen una predilección por la región perioral,

el periné, parte baja del abdomen, muslos, nalgas y la porción distal de las extremidades. Se asocia a queilitis angular, glositis atrófica e inflamación de la mucosa oral⁽⁷⁾.

El diagnóstico del ENM es principalmente clínico, aunque la realización de una biopsia cutánea sirve de confirmación. La presencia de necrosis del tercio superior de la epidermis con despegamiento superficial y formación de hendiduras en la capa córnea se considera característica de esta entidad. Otro hallazgo frecuente es la paraqueratosis difusa⁽⁸⁾. Sin embargo, la histopatología puede ser inespecífica, principalmente en lesiones tempranas o cuando existe sobreinfección, más frecuentemente por *Cándida*⁽⁹⁾.

Los tumores neuroendocrinos del páncreas (TNP) se clasifican según la Organización Mundial de la Salud en función del tamaño, la tasa mitótica, la proliferación celular (medido con el índice Ki-67) y la evidencia de invasión. Determinando distintos grados de diferenciación tumoral. A su vez, se clasifican en funcionales y no funcionales según el comportamiento clínico⁽¹⁰⁾.

La morfología y comportamiento de estos tumores puede ser muy variable. Los más pequeños tienden a ser homogéneos mientras que los de mayor tamaño suelen ser heterogéneos con áreas de cambio quístico, necrosis y calcificaciones. A diferencia de los TNP bien diferenciados que suelen tener bordes bien delimitados desplazando estructuras vecinas, los tumores poco diferenciados, como mostramos previamente, son típicamente de bordes mal definidos y conducta invasiva⁽⁶⁾.

Los estudios por imágenes son útiles para el diagnóstico, estadificación, pronóstico, evaluación de posibilidades terapéuticas y seguimiento de estos tumores.

La US se utiliza generalmente como primer estudio a pesar de que su sensibilidad es baja. Permite visualizar masas pancreáticas, adenomegalias peripancreáticas y afectación metastásica hepática⁽¹¹⁾. En nuestro caso fue el método de valoración inicial, permitiendo la visualización de las lesiones hepáticas sugestivas de metástasis.

En TC y resonancia magnética (RM) con contraste endovenoso es posible caracterizar las masas pancreáticas, evaluar signos de invasión local y metástasis a distancia. Generalmente se comportan como formaciones hipervasculares con realce en fases arteriales. Las lesiones hepáticas a menudo presentan un realce periférico en anillo⁽¹²⁾.

El PET-TC con Galio (68Ga-DOTATOC) es un método de alta sensibilidad para evaluar estos tumores, principalmente los bien

diferenciados, detectando incluso pequeñas lesiones no visualizadas por otros métodos⁽¹³⁾. Sin embargo, en tumores poco diferenciados es preferible la realización de PET-TC con FDG (18F-fluorodeoxiglucosa), como se muestra anteriormente con nuestro paciente, ya que permite una mejor evaluación tanto de las metástasis como del tumor primario⁽¹⁴⁾.

En cuanto al pronóstico, los indicadores más confiables de mala evolución son la invasión extra pancreática y la enfermedad metastásica, incluyendo un tamaño mayor de 2 a 4 cm, invasión vascular, alto índice de Ki-67 y necrosis⁽¹⁵⁾. Prácticamente todos ellos fueron presentados por nuestro paciente, y por ello se explica la corta supervivencia posterior al diagnóstico.

El tratamiento ideal de los TNP es la cirugía curativa ante la ausencia de metástasis. En tumores metastásicos o irresecables como el de nuestro paciente, los análogos de la somatostatina y suplementos nutricionales se utilizan para disminuir la sintomatología y favorecer la remisión de las lesiones cutáneas. Además, la quimioterapia puede ser una opción, con respuesta favorable en tumores poco diferenciados⁽¹⁵⁾.

CONCLUSIÓN

Se destaca la importancia de reconocer las características clínicas del ENM, su sospecha diagnóstica permite incluir al síndrome paraneoplásico de un tumor pancreático dentro de los diagnósticos diferenciales. El diagnóstico temprano de estos tumores a través de los diferentes métodos por imágenes (TC, RM y PET/TC) permiten establecer una correcta estadificación, y lograr así un adecuado manejo de estos pacientes.

Limitaciones de responsabilidad:

La responsabilidad del trabajo es exclusivamente de quienes colaboraron en la elaboración del mismo.

Conflicto de interés:

Ninguno.

Fuentes de apoyo:

La presente investigación no contó con fuentes de financiación.

Originalidad:

Este artículo es original y no ha sido enviado para su publicación a otro medio de difusión científica en forma completa ni parcialmente.

Cesión de derechos:

Quienes participaron en la elaboración de este artículo, ceden los derechos de autor a la Universidad Nacional de Córdoba para publicar en la Revista de la Facultad de Ciencias Médicas y realizar las traducciones necesarias al idioma inglés.

Contribución de los autores:

Quienes participaron en la elaboración de este artículo, han trabajado en la concepción del diseño, recolección de la información y elaboración del manuscrito, haciéndose públicamente responsables de su contenido y aprobando su versión final.

BIBLIOGRAFÍA

1. Braverman IM. "Cutaneous manifestations of internal malignant tumors" by Becker, Kahn and Rothman, June 1942. *Commentary: Migratory necrolytic erythema. Arch Dermatol.* 1982 Oct;118(10):784-98. doi: 10.1001/archderm.118.10.784.
2. Mallinson CN, Bloom SR, Warin AP, Salmon PR, Cox B. A glucagonoma syndrome. *Lancet.* 1974 Jul 6;2(7871):1-5. doi: 10.1016/s0140-6736(74)91343-9.
3. John AM, Schwartz RA. Glucagonoma syndrome: a review and update on treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016 Dec;30(12):2016-2022. doi: 10.1111/jdv.13752.

4. Vinik AI, Woltering EA, Warner RR, Caplin M, O'Dorisio TM, Wiseman GA, Coppola D, Go VL; North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS). NANETS consensus guidelines for the diagnosis of neuroendocrine tumor. *Pancreas.* 2010 Aug;39(6):713-34. doi: 10.1097/MPA.0b013e3181ebaffd.

5. Lobo I, Carvalho A, Amaral C, Machado S, Carvalho R. Glucagonoma syndrome and necrolytic migratory erythema. *Int J Dermatol.* 2010 Jan;49(1):24-9. doi: 10.1111/j.1365-4632.2009.04220.x.

6. Buetow PC, Parrino TV, Buck JL, Pantongrag-Brown L, Ros PR, Dachman AH, Cruess DF. Islet cell tumors of the pancreas: pathologic-imaging correlation among size, necrosis and cysts, calcification, malignant behavior, and functional status. *AJR Am J Roentgenol.* 1995 Nov;165(5):1175-9. doi: 10.2214/ajr.165.5.7572498.

7. Compton NL, Chien AJ. A rare but revealing sign: necrolytic migratory erythema. *Am J Med.* 2013 May;126(5):387-9. doi: 10.1016/j.amjmed.2013.01.012.

8. van Beek AP, de Haas ER, van Vloten WA, Lips CJ, Roijers JF, Canninga-van Dijk MR. The glucagonoma syndrome and necrolytic migratory erythema: a clinical review. *Eur J Endocrinol.* 2004 Nov;151(5):531-7. doi: 10.1530/eje.0.1510531.

9. Tierney EP, Badger J. Etiology and pathogenesis of necrolytic migratory erythema: review of the literature. *MedGenMed.* 2004 Sep 10;6(3):4.

10. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, Paradis V, Rugge M, Schirmacher P, Washington KM, Carneiro F, Cree IA; WHO Classification of Tumours Editorial Board. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology.* 2020 Jan;76(2):182-188. doi: 10.1111/his.13975.

11. Buetow PC, Miller DL, Parrino TV, Buck JL. Islet cell tumors of the pancreas: clinical, radiologic, and pathologic correlation in diagnosis and localization. *Radiographics.* 1997 Mar-Apr;17(2):453-72; quiz 472A-472B. doi: 10.1148/radiographics.17.2.9084084. Erratum in: *Radiographics* 1997 Jul-Aug;17(4):1010.

12. Horton KM, Hruban RH, Yeo C, Fishman EK. Multi-detector row CT of pancreatic islet cell tumors. *Radiographics.* 2006 Mar-Apr;26(2):453-64. doi: 10.1148/rg.262055056.

13. Kumar R, Sharma P, Garg P, Karunanithi S, Naswa N, Sharma R, Thulkar S, Lata S, Malhotra A. Role of (68)Ga-DOTATOC PET-CT in the diagnosis and staging of pancreatic neuroendocrine tumours. *Eur Radiol.* 2011 Nov;21(11):2408-16. doi: 10.1007/s00330-011-2199-y.

14. Kayani I, Bomanji JB, Groves A, Conway G, Gacinovic S, Win T, Dickson J, Caplin M, Ell PJ. Functional imaging of neuroendocrine tumors with combined PET/CT using 68Ga-DOTATATE (DOTA-DPhe1,Tyr3-octreotate) and 18F-FDG. *Cancer.* 2008 Jun;112(11):2447-55. doi: 10.1002/cncr.23469.

15. Lewis RB, Lattin GE Jr, Paal E. Pancreatic endocrine tumors: radiologic-clinicopathologic correlation. *Radiographics.* 2010 Oct;30(6):1445-64. doi: 10.1148/rg.306105523.