

ERITEMA NECROLÍTICO MIGRATORIO COMO LA CLAVE PARA EL DIAGNÓSTICO DE NEOPLASIAS PANCREÁTICAS

ANAMÁ DI PRINZIO, SUSANA PEREZ RÍOS, ANA C. TORRE, LUIS D. MAZZUOCCOLO

Servicio de Dermatología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

Dirección postal: Anamá Di Prinzió, Servicio de Dermatología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Tte. Gral. Juan D. Perón 4272, 1199 Buenos Aires, Argentina

E-mail: anama.diprinzio@hospitalitaliano.org.ar

Recibido: 28-V-2025

Aceptado: 13-X-2025

Resumen

El eritema necrolítico migratorio (ENM) es una enfermedad infrecuente caracterizada por placas y pápulas rojo parduscas, vesículas, ampollas y erosiones, dolorosas, pruriginosas y migratorias. Suele afectar las zonas periorificiales, intertriginosas y acrales, aunque puede comprometer cualquier área corporal. Las lesiones suelen ser evanescentes y puede simular otras enfermedades como eccema, psoriasis o infecciones, por lo que su diagnóstico puede ser complejo. Esta enfermedad se asocia al glucagonoma en el 90% de los casos y en el 10% restante a otras enfermedades. Su evolución está relacionada al curso de las mismas. Debido a esto, ante su diagnóstico, se recomienda la realización de los estudios que permitan la identificación y tratamiento de las enfermedades asociadas.

Comunicamos dos casos clínicos de pacientes adultos en quienes se realizó de forma conjunta el hallazgo de esta enfermedad y el diagnóstico de neoplasias pancreáticas.

Palabras clave: eritema necrolítico migratorio, dermatosis, glucagonoma, páncreas, diagnóstico, tratamiento

Abstract

Necrolytic migratory erythema as the key to the diagnosis of pancreatic neoplasms

Necrolytic migratory erythema (NME) is a rare disease characterized by painful, pruritic, and migratory reddish-brown plaques and papules, vesicles, blisters, and erosions. It usually affects the periorificial, inter-

triginous, and acral areas, although it can involve any area of the body. The lesions are usually evanescent and can mimic other conditions such as eczema, psoriasis, or infections, making its diagnosis complex. This disease is associated with glucagonoma in 90% of cases and with other diseases in the remaining 10%. Its evolution is related to the progression of these underlying conditions. Therefore, once diagnosed, studies are recommended to identify and treat associated diseases.

We report two clinical cases of adult patients in whom the discovery of this disease and the diagnosis of pancreatic neoplasia were made simultaneously.

Key words: necrolytic migratory erythema, dermatosis, glucagonoma, pancreas, diagnosis, treatment

El eritema necrolítico migratorio (ENM) es una enfermedad infrecuente, con una incidencia estimada de 1 caso en 20 millones de individuos por año.¹ Su epidemiología está vinculada con su etiología, ya que la mayoría de los casos están relacionados con el glucagonoma. En este contexto, se han comunicado casos de ENM entre los 15 y los 88 años, con un pico de presentación en la quinta década de la vida y una edad promedio de aparición de 57 años, lo cual coincide con el pico de incidencia de este tumor¹⁻⁵.

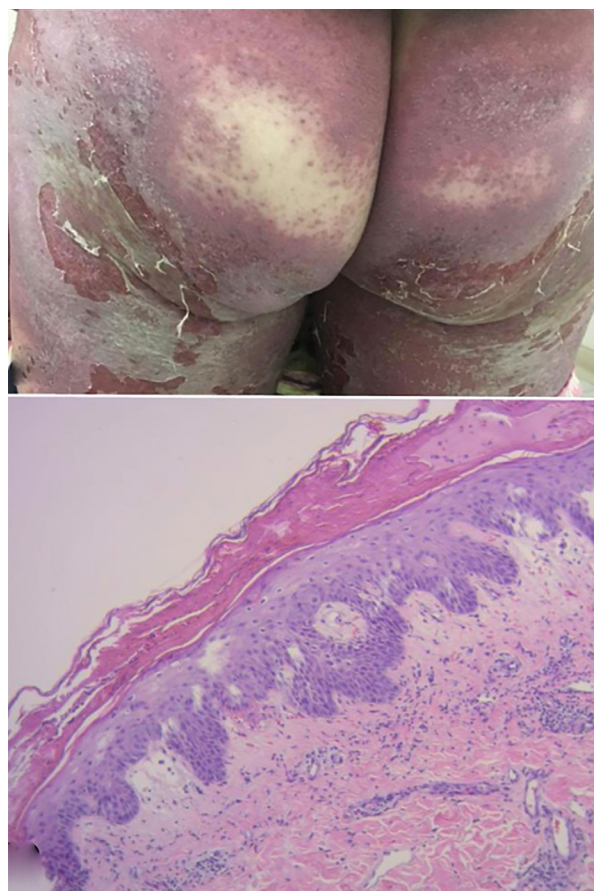
La fisiopatogenia del ENM no está completamente dilucidada, pero se ha propuesto que esté relacionada con el aumento de los niveles de

glucagón y el déficit tisular de zinc⁶. El exceso de glucagón produciría un aumento de la gluconeogénesis, la glucogenólisis y la cetogénesis, lo cual conlleva a un estado catabólico con un consumo elevado de metabolitos esenciales que provocaría caquexia y diabetes mellitus⁴⁻⁵. Esto ocasionaría una alteración de la función del tejido adiposo y la liberación de ácidos grasos libres, los cuales inducirían una respuesta inflamatoria y muerte celular. Por otro lado, el descenso de aminoácidos esenciales provocaría una disminución de la síntesis proteica, predominantemente de la albúmina, el principal transportador de zinc⁶. Este oligoelemento es fundamental para muchas enzimas como la delta-6-desaturasa necesaria para la transformación de determinados ácidos grasos esenciales en otros compuestos. El descenso de estos en la sangre produciría un aumento del ácido araquidónico en la piel y en consecuencia su inflamación⁷. El zinc tiene un rol fundamental en el funcionamiento de la carboxipeptidasa, que es esencial para la síntesis y el procesamiento de las proteínas⁶. Su déficit ocasiona la disminución de la función de la misma y lleva a la acumulación de proteínas aberrantes, lo cual podría inducir las lesiones características del ENM⁶. Sin embargo, en ocasiones no se identifica un déficit sérico de zinc, por lo que se necesitan más estudios para comprender el rol de cada uno de estos factores en la fisiopatogenia de esta afección.

Caso clínico 1

Varón de 60 años. Consultó por dolor abdominal, náuseas y lesiones cutáneas de 6 días de evolución. Presentaba pápulas y placas eritemato-violáceas, de forma y tamaño variable, de superficie descamativa, simétricas, dolorosas, en la región interna de brazos, abdomen, glúteos (Fig. A) y muslos. El laboratorio informó PCR de 37 mg/L y hemoglobina glicosilada de 6.5%; el resto de las determinaciones se encontraban dentro de parámetros normales. No fue posible realizar la determinación de glucagón sérico. La tomografía computarizada de abdomen (TCA) reveló dos formaciones hipodensas hepáticas, un tumor en cabeza y cuerpo de páncreas y trombosis de la vena porta, la vena mesentérica superior y la vena esplénica. El estudio histológico de las lesiones cutáneas mostró hiperparaqueratosis, acantosis psoriasiforme y vacuolización de los queratinocitos de los estratos superiores de la epidermis. Estos hallazgos fueron compatibles con ENM (Fig. B). El estudio histológico del tumor

Figura 1 |A: Pápulas, pústulas y placas eritemato violáceas, de forma y tamaño variable, con superficie descamativa en glúteos y región proximal de muslos. B: Histopatología (hematoxilina-eosina 20x): Hiperparaqueratosis, adelgazamiento suprapapilar de la epidermis, acantosis psoriasiforme y vacuolización de los queratinocitos de los estratos superiores de la epidermis



de páncreas fue compatible con un carcinoma poco diferenciado con expresión neuroendocrina, cromogranina y sinaptofisina positivas. Dado que la masa tumoral se consideró inoperable, inició tratamiento con capecitabina, temozolomida y octreotida. Se observó la resolución completa de las lesiones una semana después.

Caso clínico 2

Mujer de 52 años. Consultó por astenia, pérdida de peso no cuantificada, dolor abdominal, diarrea y lesiones cutáneas intermitentes de un año de evolución. Presentaba placas eritematosas, confluentes, de límites circinados, de forma y tamaño variables; erosiones y máculas hipo e hiperpigmentadas, pruriginosas, en piernas y muslo derecho; y erosiones dolorosas en labios mayores de la vulva. El laboratorio evidenció hemoglobina 9.8 mg/

dL y glucemia 200 mg/dL; el resto de las determinaciones se encontraban dentro de parámetros normales. No fue posible realizar la determinación de glucagón sérico. La inmunofluorescencia directa para VHS 1 y 2 de las lesiones genitales fue negativa. La TCA reveló una masa pancreática con múltiples nódulos hepáticos compatibles con metástasis. El estudio histopatológico de las lesiones cutáneas reveló hiperparaqueratosis, acantosis regular y vacuolización de los estratos superficiales de la epidermis con presencia de citoplasmas pálidos. Estos hallazgos fueron compatibles con ENM. El estudio histológico de las lesiones hepáticas evidenció una proliferación de células endocrinas que formaban islotes tumorales rodeados de un estroma fibroso. Las células tumorales eran grandes, poliédricas, de núcleo grande y redondo, y estaban dispuestas en cordones sólidos con pleomorfismo celular y nuclear. La inmunohistoquímica reveló positividad para glucagón y cromogranina A, lo cual fue compatible con un tumor neuroendocrino de tipo glucagonoma. Con este diagnóstico se realizó quimioembolización de las metástasis hepáticas e inició tratamiento con octreotida. Se observó la resolución completa de las lesiones cutáneas dos semanas después.

Los pacientes dieron su consentimiento para el registro iconográfico de las lesiones cutáneas y eso está volcado en la historia clínica electrónica del hospital. Los pacientes no pueden ser identificados con las imágenes, por lo tanto, avalado por el comité de ética del hospital, se considera que se respetan las normas de privacidad y la confidencialidad de la identidad de los pacientes.

Discusión

El ENM se asocia en el 90% de los pacientes a la presencia de un glucagonoma, un tumor neuroendocrino pancreático, como en los casos comunicados. En determinadas ocasiones, junto a estas afecciones se observa hiperglucemia y tromboembolismo, lo que constituye el síndrome glucagonoma, como en el primer caso descrito. Por otro lado, en el 10% restante esta afección se puede asociar a otras enfermedades (Tabla 1)^{5,7}. Es importante destacar que se ha descrito en pacientes sin enfermedades subyacentes, lo que sugiere que puede ser una entidad clínica independiente en algunos casos.

Esta enfermedad se suele presentar con pápulas y placas eritematosas, de disposición anular, que aumentan progresivamente de tamaño, a lo largo de 7 a 14 días. Con posterioridad, ocurre un aclaramiento central dejando áreas induradas, amarronadas en el centro, con ampollas, costras y descamación en los bordes. Estas lesiones suelen ser pruriginosas, dolorosas, evanescentes y migratorias, a lo cual se debe el nombre de la entidad^{8,9}. Los principales sitios afectados son la región peribucal, el tronco, las extremidades y el periné, como en los casos descritos⁶. En las mucosas se puede manifestar con glositis, queilitis angular, estomatitis, blefaritis y erosiones genitales, como observamos en el segundo caso. Los pacientes con ENM con frecuencia presentan

Tabla 1 | Enfermedades asociadas a eritema necrolítico migratorio

Glucagonoma
Diabetes mellitus
Enfermedad hepática (cirrosis, carcinoma hepático)
Cáncer de pulmón
Enfermedad inflamatoria intestinal
Enfermedad celiaca
Síndromes de malabsorción
Carcinoma pancreático
Pancreatitis crónica
Deficiencia de zinc
Deficiencia de aminoácidos esenciales
Insuficiencia renal crónica
Hipertiroidismo
Trastornos nutricionales
Tumores secretores de insulina o factor de crecimiento similar a la insulina-2

alopecia difusa y distrofia ungueal asociadas⁶, si bien no lo encontramos en los evaluados.

Esta entidad puede tener una presentación clínica similar a otras afecciones dermatológicas y sistémicas. La acrodermatitis por déficit de zinc se manifiesta en pacientes con trastornos gastrointestinales o con nutrición parenteral total, con lesiones semejantes al ENM. La dermatitis por contacto se presenta con pápulas y placas eritematosas, escamosas y pruriginosas, pero a diferencia del ENM no causa necrosis cutánea. Las infecciones fúngicas se pueden manifestar con lesiones cutáneas que remedan las del ENM, aunque no suelen ser migratrices¹.

La realización de pruebas de laboratorio, estudios de imagen e histopatología de las lesiones cutáneas son la clave para el diagnóstico del ENM⁷. Los hallazgos de laboratorio pueden variar según la causa subyacente del mismo y no son específicos de la enfermedad. Entre estos se puede evidenciar hiperglucemia, niveles elevados de glucagón, déficit de zinc, anomalías en las pruebas de función hepática, anemia, hipoproteinemia, hallazgos compatibles con trastornos nutricionales o enfermedades malabsortivas. En los casos comunicados, los estudios de laboratorio realizados solo revelaron hiperglucemia en ambos y anemia en uno, mientras que el resto de las determinaciones se encontraban dentro de parámetros normales. Dentro de los estudios de imágenes, la tomografía y la resonancia magnética con contraste endovenoso son los mejores métodos para identificar masas pancreáticas, signos de invasión local y metástasis. En la mayor parte de los casos estos tumores se comportan como formaciones hipervasculares con realce en fases arteriales. Las lesiones hepáticas a menudo presentan un realce periférico en anillo³. El estudio histológico de las lesiones cutáneas es útil para confirmar la sospecha y descartar otros diagnósticos. La presencia de paraqueratosis, necrosis o vacuolización de la epidermis con despegamiento superficial y la formación de hendiduras en la capa córnea se consideran los hallazgos histopatológicos característicos de esta entidad. En ambos casos comunicados, estos hallazgos histopatológicos de la piel afec-

tada fueron claves para realizar el diagnóstico. Sin embargo, la histopatología puede ser inespecífica, principalmente en lesiones tempranas o cuando existe sobreinfección².

El pronóstico y el tratamiento de esta entidad dependen de la enfermedad subyacente. El ENM relacionado con el glucagonoma se asocia con una mayor mortalidad². El tratamiento del tumor pancreático es esencial. La extirpación quirúrgica del mismo, y de las metástasis hepáticas, de ser resecables, se considera el único tratamiento curativo del glucagonoma pancreático, y por lo tanto del ENM. Sin embargo, más de la mitad de estos tumores se presentan con enfermedad metastásica al momento del diagnóstico, como en los casos comunicados. El trasplante de hígado, la quimioembolización transarterial y la quimioterapia son opciones terapéuticas para las metástasis hepáticas irresecables⁸. En el ENM asociado a otras enfermedades se sugiere el tratamiento de la enfermedad subyacente y el manejo sintomático de las lesiones cutáneas. La suplementación con zinc puede ser útil en pacientes con ENM en quienes, a diferencia de los casos descritos, presentan déficit de este. El octreotide es un análogo de la somatostatina que se ha utilizado con éxito para tratar el ENM relacionado o no con el glucagonoma⁹. Los corticosteroides, tópicos o sistémicos, se han indicado con éxito en algunos casos para reducir la inflamación y aliviar el prurito. La fototerapia con UVB nb y la plasmaféresis se han implementado con éxito en casos moderados y graves.

El ENM suele ser crónico y recidivante, aunque en algunos casos puede ser autolimitado. El seguimiento de los pacientes es importante para detectar recurrencias que ponen de manifiesto la exacerbación o la recaída de la enfermedad de base⁴.

El ENM es una enfermedad infrecuente. Se destaca la importancia de reconocer sus características clínicas y asociaciones mórbidas. Su sospecha permitirá confirmar su diagnóstico, detectar la enfermedad subyacente y realizar el tratamiento adecuado, como ilustran los casos comunicados.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Foss MG, Hashmi MF, Ferrer-Bruker SJ. Necrolytic Migratory Erythema. 2023 Jul 25. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025.
2. Dulcich G, Mestas Nuñez MA, Gentile MJE. Eritema necrolítico migratorio como manifestación de tumor neuroendocrino de páncreas. Valoración clínico-radiológica. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba* 2022; 79:188-92.
3. Zhu WF, Zheng SS. Glucagonoma syndrome with necrolytic migratory erythema as initial manifestation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2021; 20: 598-600.
4. de Carlos J, Saldaña C, Bonaut B, et al. Necrolytic Migratory Erythema as a Cutaneous Manifestation of a Pancreatic Neuroendocrine Tumor. *Dig Liver Dis* 2022; 54:1583-5.
5. Bosch-Amate X, Riera-Monroig J, Iranzo Fernández P. Glucagonoma-related necrolytic migratory erythema. *Med Clin (Barc)* 2020; 155:418-9.
6. Salaheldin Y, El Ansari W, Aljaloudi E, et al. Third reported case of rare necrolytic migratory erythema associated with bacteraemia due to severe zinc deficiency after revisional Roux-En-Y gastric bypass: case report and literature review. *Eat Weight Disord* 2022; 27:1235-41.
7. Mendoza-Guil F, Hernández-Jurado I, Burkhardt P, et al. Eritema necrolítico migratorio asociado a glucagonoma [Necrolytic migratory erythema associated with glucagonoma]. *Actas Dermosifiliogr* 2005; 96:175-8.
8. Kovács RK, Korom I, Dobozy A, et al. Necrolytic migratory erythema. *J Cutan Pathol* 2006; 33:242-5.
9. Li W, Yang X, Deng Y, et al. Necrolytic migratory erythema is an important visual cutaneous clue of glucagonoma. *Sci Rep* 2022; 12:9053.