

Eritema Necrolítico Migratório e Síndrome do Glucagonoma - relato de caso de uma manifestação paraneoplásica rara

Priscila Pereira de Souza^I, Denis Ricardo Miyashiro^{II}, Jade Cury Martins^{III},
Luma Ximenes de Oliveira^{IV}, Bruna Mendes de Almeida^V, Bruno de Castro e Souza^{VI},
Marcela Arruda Pereira Silva Vasconcelos^{VII}, José Antônio Sanches^{VIII}

Divisão de Clínica Dermatológica do Hospital das Clínicas da FMUSP,
Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, BR

RESUMO

Contexto: Eritema necrolítico migratório (ENM) é distúrbio cutâneo raro relacionado a tumor neuroendócrino das células alfa do pâncreas produtoras de glucagon. Quando associado a hiperglucagonemia, intolerância à glicose, anemia, perda de peso, trombose venosa profunda, distúrbios neuropsiquiátricos e diarreia define a síndrome do glucagonoma. **Descrição do caso:** Paciente masculino de 63 anos referenciado à Dermatologia devido placas eritematosas com crostas necróticas simétricas, confluentes e pruriginosas localizadas nos antebraços,

^IMédica Dermatologista, aluna da Complementação em Oncologia Cutânea HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.
<https://orcid.org/0000-0001-5408-0745>

^{II}Médico Dermatologista, Assistente HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.
<https://orcid.org/0000-0002-1959-4908>

^{III}Médica Dermatologista Assistente HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.
<https://orcid.org/0000-0001-9741-4311>

^{IV}Médica Dermatologista, aluna da Complementação em Oncologia Cutânea HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.
<https://orcid.org/0000-0002-8509-2973>

^VMédica Dermatologista, aluna da Complementação em Oncologia Cutânea HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.
<https://orcid.org/0000-0002-0804-5401>

^{VI}Médico Dermatologista, doutorando em Oncologia Cutânea HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.
<https://orcid.org/0000-0001-7140-3462>

^{VII}Médica Patologista, Assistente HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.
<https://orcid.org/0009-0004-7752-5187>

^{VIII}Médico Dermatologista, Professor titular e chefe da Divisão de Dermatologia do Hospital das Clínicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.
<https://orcid.org/0000-0002-5709-092X>

Contribuição dos autores: Souza PP concepção do manuscrito, redação do manuscrito, revisão crítica do conteúdo, aprovação final da versão a ser publicada; Miyashiro DR concepção do manuscrito, redação do manuscrito, revisão crítica do conteúdo, aprovação final da versão a ser publicada; Martins JC revisão crítica do conteúdo, aprovação final da versão a ser publicada; Oliveira LX revisão crítica do conteúdo, aprovação final da versão a ser publicada; Almeida BM revisão crítica do conteúdo, aprovação final da versão a ser publicada; Souza BC revisão crítica do conteúdo, aprovação final da versão a ser publicada; Vasconcelos MAPS revisão crítica do conteúdo, aprovação final da versão a ser publicada; Sanches JA concepção do manuscrito, revisão crítica do conteúdo, aprovação final da versão a ser publicada. Autores contribuíram para a produção do relato, revisaram e aprovaram a versão final do trabalho para publicação.

Editor responsável pela seção: José Antônio Sanches. Professor titular e chefe da Divisão de Dermatologia do Hospital das Clínicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Endereço para correspondência: Priscila Pereira de Souza - Departamento de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo. Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 255 - 3º andar, sala 3068. — São Paulo (SP) — Brasil — CEP 05403-000. Tel. (12)9882-06900— E-mail: psm.derm@gmail.com.

Fontes de fomento: nenhuma. Conflitos de interesse: nenhum.

Entrada: 31 de outubro de 2024. Última modificação: 04 de novembro de 2024. Aceite: 04 de novembro de 2024.

coxas e períneo. Referia perda ponderal juntamente com sintomas gastrointestinais e diabetes mellitus. Durante a investigação do quadro clínico, detectou-se massa pancreática cuja biópsia demonstrou tratar-se de tumor neuroendócrino, com metástases hepáticas. Apresentava níveis de glucagon elevados em 1434 pg/mL (normal 80-650 pg/mL). Biópsias de pele evidenciaram paraceratose, acantose irregular com vacuolização focal de queratinócitos superficiais e infiltrado inflamatório linfocitário. Achados clínico-histopatológicos associados à hiperglucagonemia, intolerância à glicose e anemia levaram ao diagnóstico de ENM e síndrome do glucagonoma. Paciente teve resolução das lesões cutâneas com uso de Lanreotida. **Discussão:** Embora classicamente associado ao glucagonoma, o ENM também pode ocorrer devido a outras patologias como pancreatite crônica, cirrose, má absorção intestinal, doença inflamatória intestinal, tumores extrapancreáticos secretores de glucagon ou infecções. A patogênese exata permanece obscura, contudo, hipotetiza-se que efeitos catabólicos da hiperglucagonemia desencadeiem respostas inflamatórias e déficits nutricionais que culminam com o surgimento das manifestações cutâneas. O tratamento consiste no manejo da condição de base e sintomas. **Conclusões:** Este caso enfatiza a importância de reconhecer o ENM como manifestação paraneoplásica dermatológica para a triagem precoce de tumores pancreáticos subjacentes, melhorando significativamente o prognóstico.

PALAVRAS-CHAVE (TERMOS DECS): Eritema migratório necrolítico, glucagonoma, neoplasias pancreáticas, glucagon, células secretoras de glucagon

PALAVRAS-CHAVE DOS AUTORES: Paraneoplasia, manifestações cutâneas, tratamento

INTRODUÇÃO

Eritema necrolítico migratório (ENM) é um distúrbio cutâneo raro associado ao glucagonoma, tumor neuroendócrino das células alfa do pâncreas. Quando associado à hiperglucagonemia, intolerância à glicose, anemia, perda de peso, trombose venosa profunda, distúrbios neuropsiquiátricos e diarreia define a Síndrome do Glucagonoma.¹⁻³ A patogênese exata do ENM permanece não esclarecida.⁴

Clinicamente, manifesta-se com placas eritematosas de padrão centrífugo com necrose superficial, afetando tipicamente áreas intertriginosas. O exame anatomopatológico pode ser uma ferramenta auxiliar no diagnóstico diferencial bem como os exames laboratoriais e de imagem no processo de investigação. O tratamento envolve manejo da doença de base com cirurgia ou quimioterapia e tem resultados variáveis.^{5,6}

OBJETIVO

O presente artigo tem como objetivo relatar um caso de paciente masculino de 63 anos com lesões cutâneas compatíveis com eritema necrolítico migratório associado a outras manifestações definidoras de síndrome do glucagonoma.

DESCRIÇÃO DO CASO

Paciente masculino de 63 anos apresentou perda de peso não quantificada ao longo de um ano, juntamente com sintomas gastrointestinais – vômitos matinais e mudança do hábito intestinal com alternância entre constipação e diarreia, diabetes mellitus e lesões cutâneas de surgimento nos últimos quatro meses.

Iniciou uso de metformina devido à elevação dos níveis glicêmicos e recebeu tratamento com antifúngicos tópicos, sem melhora.

Estava sob cuidados oncológicos após o diagnóstico recente de uma massa pancreática com metástases hepáticas, confirmadas por biópsia compatível com tumor neuroendócrino bem diferenciado de perfil imunohistoquímico: Sinaptofisina + / Cromogranina + / CDX2 - / PAX 8 - / CAM 5.2 + / TTF1 - / Ki67 < 1%.

Ao exame dermatológico, apresentava placas eritematosas com crostas necróticas simétricas e confluentes, pruriginosas, nos antebraços, coxas e períneo, sem bolhas ou lesões mucosas (**Figuras 1 e 2**).

Biópsias de pele revelaram paraceratose, acantose irregular com vacuolização focal de queratinócitos superficiais e um infiltrado inflamatório linfocitário perivascular superficial com discreta ectasia de vasos. Os resultados laboratoriais indicaram níveis elevados de glucagon em 1434 pg/mL (normal 80-650 pg/mL), hiperglicemia em 214 mg/dL (normal 70-100 mg/dL) e hemoglobina em 11,9 g/dL (normal 13,5-17,5 g/dL). Não havia evidência de carência nutricional após avaliação especializada e exames.

A correlação entre achados clínicos e histopatológicos da pele com a neoplasia pancreática subjacente associada à hiperglucagonemia, intolerância à glicose e anemia levaram ao diagnóstico de ENM associado à síndrome do glucagonoma.

Paciente foi avaliado por equipe de Oncologia e Endocrinologia e iniciou tratamento com Lanreotida, um análogo da somatostatina que reduz os níveis de glucagon. Obteve resolução completa do quadro cutâneo após primeiras doses de medicação e uso de curto ciclo de corticoterapia tópica associada a emoliente (**Figura 3**). Apresentou ao longo dos meses resposta tumoral parcial com normalização dos níveis de glucagon.



Figura 1. Face extensora membro superior direito e esquerdo, dorso dos pés, face lateral coxa direita. Placas eritematosas com crostas necróticas simétricas e confluentes, pruriginosas.



Figura 2. Dorso mão esquerda e direita, posterior das coxas, anterior proximal coxa esquerda, nádegas, medial proximal coxa direita. Placas eritematosas com crostas necróticas simétricas e confluentes, pruriginosas.

DISCUSSÃO

Eritema necrolítico migratório consiste em afecção cutânea rara frequentemente associado ao glucagonoma, um tumor neuroendócrino das células alfa do pâncreas¹. Embora classicamente esteja associado a esse tumor, sendo considerado uma manifestação paraneoplásica, o ENM também pode ocorrer devido a outras patologias como a pancreatite crônica, cirrose, má absorção intestinal, doença

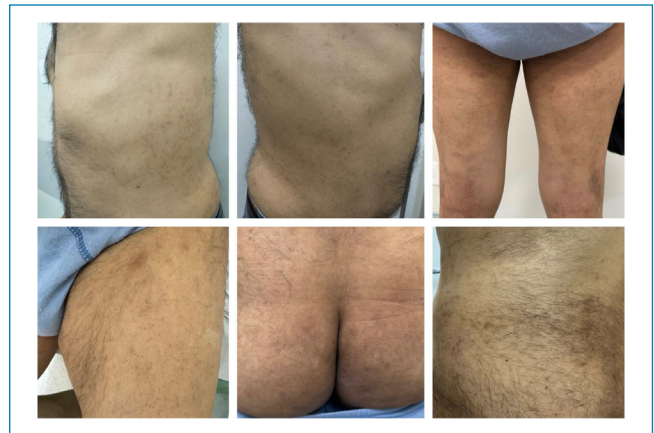


Figura 3. Flanco esquerdo e direito, posterior coxas, anterior proximal coxa esquerda, nádegas e lombar esquerda. Aspecto de discreta hiperchromia residual após início de tratamento com Lanreotida.

inflamatória intestinal, tumores extrapancreáticos secretores de glucagon ou infecções.¹⁻³

O glucagonoma associado à hiperglucagonemia, intolerância à glicose, anemia, perda de peso, trombose venosa profunda, distúrbios neuropsiquiátricos e diarreia, define a Síndrome Glucagonoma.¹⁻³

A patogênese exata do ENM permanece não esclarecida.³ Hipotetiza-se que os efeitos catabólicos da hiperglucagonemia sejam responsáveis por desencadear respostas inflamatórias e déficits nutricionais que levariam ao aparecimento das lesões cutâneas.^{1,2,5}

Clinicamente, o ENM apresenta-se através de placas eritematosas de padrão centrífugo com necrose superficial, afetando tipicamente áreas intertriginosas, seguidas por hiperpigmentação local.^{4,6}

O exame anatomopatológico pode ser uma ferramenta auxiliar no diagnóstico diferencial. Contudo, os resultados histológicos podem apresentar diversos padrões inclusive com achados não específicos, sendo sugerida a coleta de amostra preferencialmente em lesões mais recentes. Na análise, uma alteração encontrada é a necrose da epiderme superior com a presença de queratinócitos vacuolizados.⁶

A partir da suspeição clínica de ENM pelo exame dermatológico, a realização de exames de imagem possibilita a busca por tumor pancreático e a avaliação da extensão do comprometimento neoplásico.^{6,7}

O tratamento consiste em controle da sintomatologia e manejo da doença de base com a melhor modalidade terapêutica disponível, seja tratamento cirúrgico ou quimioterápico. Ao diagnóstico, a maioria dos casos não é ressecável pelo estágio da doença. Embora os resultados sejam variáveis, há relatos de resolução completa após uso de análogo de somatostatina como o caso relatado.⁶⁻⁹

CONCLUSÃO

Glucagonomas são tumores neuroendócrinos do pâncreas, infreqüentes, que podem persistir assintomáticos por longos períodos, fato que explica diagnósticos tardios de casos já avançados e metastáticos.

Este caso busca descrever uma apresentação de ENM associado à Síndrome do Glucagonoma, com excelente resposta ao tratamento com análogo da somatostatina. Além disso, enfatizamos a importância de considerar o diagnóstico desta manifestação paraneoplásica visando triagem precoce de tumores pancreáticos subjacentes e a melhora do prognóstico geral.

REFERÊNCIAS

1. Miyashiro D, Sanches JA. Paraneoplastic skin disorders: a review. *G Ital Dermatol Venereol*. 2016;151(1):55-76. PMID: 26439592.
2. Dal Coletto CC, de Mello AP, Piquero-Casals J, Lima FR, Vilela MA, Festa-Neto C, Sanches JA Jr. Necrolytic migratory erythema associated with glucagonoma syndrome: a case report. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo*. 2001;56(6):183-8. PMID: 11836542. <https://doi.org/10.1590/s0041-87812001000600005>.
3. Johnson SM, Smoller BR, Lamps LW, Horn TD. Necrolytic migratory erythema as the only presenting sign of a glucagonoma. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49(2):325-8. PMID: 12894090. [https://doi.org/10.1067/s0190-9622\(02\)61774-8](https://doi.org/10.1067/s0190-9622(02)61774-8).
4. Zhan SP. Necrolytic migratory erythema caused by pancreatic hyperglycemia with emphasis on therapeutic and prognosis: A case report. *World J Clin Cases*. 2024;12(23):5404-5409. PMID: 39156090; <https://doi.org/10.12998/wjcc.v12.i23.5404>.
5. Záu ASM, de Hollanda LE, Oliveira LM, Rocha APC, Chirano CAR, Barroso CMM, de Souza LM, Dos Santos LM. Recurrent pruritic polymorphic lesions associated with weight loss. *JAAD Case Rep*. 2022;29:189-192. PMID: 36974274; <https://doi.org/10.1016/j.jdc.2022.04.030>.
6. Saavedra C, Lamarca A, Hubner RA. Resolution of necrolytic migratory erythema with somatostatin analogue in a patient diagnosed with pancreatic glucagonoma. *BMJ Case Rep*. 2019;12(8):e229115. PMID: 31401568; <https://doi.org/10.1136/bcr-2018-229115>.
7. Yusuf MA, Mehmood S, Iftikhar J, Saqib M, Siddique MZ, Imtiaz W. Glucagonoma Syndrome: A Rare Paraneoplastic Disorder due to Neuroendocrine Tumor of the Pancreas. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2022;32(8):S147-S149. PMID: 36210677. <https://doi.org/10.29271/jcpsp.2022.suppl2.s147>.
8. Walecka I, Owczarek W, Ciechanowicz P, Dopytalska K, Furmanek M, Szczerba M, Walecki J. Skin manifestations of neuroendocrine neoplasms: review of the literature. *Postepy Dermatol Alergol*. 2022;39(4):656-661. PMID: 36090712; <https://doi.org/10.5114/ada.2021.112073>.
9. Guilbaud T, Berbis P, Birnbaum DJ. Glucagonoma with Paraneoplastic Dermatitis: Diagnosis and Management. *J Gastrointest Surg*. 2020;24(3):701-703. PMID: 31152349. <https://doi.org/10.1007/s11605-019-04267-0>.