

General
2003 28 abril
11201
33

UNIVERSIDAD AUTONOMA NACIONAL DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Síndrome del glucagonoma y eritema necrolítico migratorio
(Estudio anatomoclínico de tres casos)

TESIS DE POSGRADO

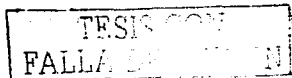
Para obtener el título de especialista en:
ANATOMIA PATOLÓGICA

Presenta:
MORENO VERDUZCO | ELSA ROMELIA

Asesor:
DR. JORGE FERNÁNDEZ DIEZ

MÉXICO, D.F.

ENERO 2003



1.A



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Síndrome del glucagonoma y eritema necrolítico migratorio (Estudio anatomoclínico de tres casos)

AUTORES:

Dr. Jorge Fernández Díez Médico de base Hospital de Oncología CMN Siglo XXI

Dra. Elsa Romelia Moreno Verduzco Residente del tercer año de la especialidad de Anatomía patológica Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI

SERVICIO:

Departamento de Anatomía patológica del Hospital de Oncología CMN Siglo XXI

TESIS CON
FALLA DE CALIDAD


DR. SERAFÍN DELGADO GALLARDO
JEFE DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN MÉDICA
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA CMN SIGLO XXI


DR. ANTONIO CASTELLANOS OLIVARES
JEFE DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN MÉDICA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI


DRA. LOURDES CABRERA MUÑOZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ANATOMÍA
PATOLÓGICA


DR. JORGE FERNÁNDEZ DÍEZ
ASESOR DE LA TESIS

17 JUN 2003

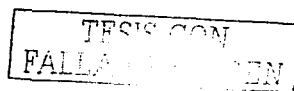
REGISTRACION
FALSA
MEXICO

A mi abuela Blanca Elsa

TESIS CON
FALLA DE CUBREN

INDICE

Presentación.....	1
Dedicatoria.....	2
Indice.....	3
Antecedentes.....	4
Planteamiento del problema.....	12
Material y métodos.....	13
Resultados.....	14
Discusión.....	16
Conclusiones.....	18
Ilustraciones.....	19
Revisión bibliográfica.....	24



ANTECEDENTES

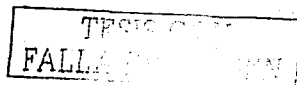
El síndrome del glucagonoma (SG) está producido por una neoplasia de las células alfa del sistema endocrino del páncreas y se caracteriza por *eritema necrolítico migratorio (ENM), queilosis, glositis dolorosa, diabetes mellitus, anemia normocítica normocrómica, glucagonemia, trombosis venosa, síntomas neuropsiquiátricos y pérdida de peso*. El glucagonoma generalmente se origina en páncreas, aunque se han descrito en pulmón y en otros órganos donde se puede desarrollar un tumor neuroendocrino de células alfa, productor de glucagon o moléculas precursoras preglucagon A y B. Se han reportado 200 casos aproximadamente en la literatura mundial, con una incidencia estimada de 1 en 20 millones. (1,2,3,5)

El primer caso fue reportado por Becker en 1942, el cual presentó dermatitis, glositis, pérdida de peso, intolerancia a la glucosa en un paciente con tumor en páncreas.(4,5)

En 1966 Mac Gavan y colaboradores documentaron hiperglucagonemia asociada con los síntomas clásicos del SG. (2, 5)

En 1974 Mallison definió el SG en 9 pacientes con eritema necrolítico migratorio e hiperglucagonemia y refirió que el ENM podía presentarse hasta 12 años antes del diagnóstico del tumor. (2,4,5)

Se presenta en la quinta década de la vida, no hay diferencia entre hombres y mujeres. Estudios previos han reportado que existe una leve tendencia en las mujeres. (2,3)



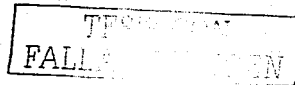
El ENM es clínicamente característico, un dermatólogo con experiencia puede diagnosticar el síndrome en el 50% de los casos basado en las manifestaciones clínicas. (1,2)

Descrito por primera vez en 1973 por Wilkinson, el ENM se presenta en el 67% de los casos. Se inicia con máculas eritematosas pequeñas y pápulas que confluyen y forman placas, se extienden a involucrar el periné, las extremidades inferiores, región perioral y tórax. Las lesiones frecuentemente llegan a confluir, son de color eritemato bronceado con induración central. Los bordes son circinados o serpiginosos, pruriginosos y dolorosos, fácilmente se infectan con candida y estafilococo. (2,3) Hoja 1, figura 1 y 2A

Otras alteraciones dermatológicas que presenta el SG son uñas distróficas, queilitis y glositis atrófica. (1,2)

El glucagon ha sido implicado como la causa directa del ENM, pero la deficiencia de ácidos grasos y zinc también han sido comprometidas como causa del ENM. La deficiencia de aminoácidos puede ser una de las más importante en el desarrollo del ENM, principalmente cuando tienen síndrome de mala absorción por VIP. (1,3,6,12)

La mayoría de los pacientes con SG cursan con intolerancia anormal a la glucosa. (3,13). En el 83-94% de los pacientes tuvieron diabetes como parte del SG. Típicamente la diabetes asociada al SG ha sido descrita como leve y fácilmente controlada, sin embargo todos los pacientes requieren terapia con insulina. Las complicaciones de la diabetes no han sido reportadas en pacientes con glucagonoma. (3,17)



La diabetes que se desarrolla en el SG es causada por acción de la gluconeogénesis y glucogenólisis. Los incrementos secundarios en cada hormona como la adrenocorticotrópica, péptido intestinal vasoactivo, somatostatina, polipéptido pancreático humano podrían tener un papel importante en el desarrollo de la diabetes. (2,5,17)

El SG puede ser parte del síndrome poliglandular tipo I (asociado con hipercalcemia debido a hiperplasia paratiroidea o adenoma y tumor pituitario).

La pérdida de peso de 10 kilos o más se presenta en un 56-91%. La pérdida de peso se explica por el incremento calórico a expensas de la estimulación de ureagénesis, gluconeogénesis que ocasiona la pérdida de proteínas y grasa de los tejidos. La anorexia resultante del tumor contribuye a este proceso y el síndrome de mala absorción por la liberación de VIP. (2,3)

El dolor abdominal es frecuente y aparece en las etapas iniciales antes de demostrar el tumor u otras manifestaciones del SG.

El síndrome de Zollinger Ellison se diagnosticó en algunos pacientes antes del desarrollo del SG. Otros síntomas reportados con el SG son debilidad, náusea y trombosis venosa, insomnio, constipación, manifestaciones neuropsiquiátricas. Los síntomas neurológicos como demencia, ataxia, atrofia óptica y debilidad muscular proximal ha sido asociado con el SG. (2,7)

La trombosis venosa profunda y el embolismo pulmonar se presentan en el 30% de los casos con SG. (3)

La anemia es normocrómica y normocítica. La causa se desconoce, y está relacionada a la severidad del SG. El glucagon es una hormona catabólica y puede actuar directamente en la médula ósea. (3,8)



Hay otras causas de hiper glucagonemia que no tienen que ver con el glucagonoma, como son la hipoglicemia, trauma, infección severa, pancreatitis aguda, cirugía abdominal, síndrome de Cushing, estrés severo, falla renal y hepática, sin EN. (10)

DATOS DE LABORATORIO.

Los hallazgos en el laboratorio clínico son la hiper glucagonemia, hiperglicemia, anemia e hipoaminoacidemia. (10)

El síndrome de la hiper glucagonemia familiar y esporádico, generalmente los pacientes no tienen síntomas. En cambio los pacientes que presentan con el síndrome del glucagonoma frecuentemente los niveles de glucagón sérico que excede a los 500 pg/ml. (17)

CARACTERÍSTICAS HISTOLOGIAS DE LA PIEL.

La piel exhibe necrosis del epitelio en la capa espinosa o zona media de la epidermis por arriba de las células basales formando vesículas y ampollas intraepidérmicas. Las células basales están bien conservadas así como la capa granulosa y córnea. Se observa infiltrado linfocitario moderado perivascular en la dermis superficial. (2,11) Hoja 1, figura 2B y hoja 2, figura 1C

CARACTERÍSTICAS DEL TUMOR.

75% de los tumores miden más de 5 cm de diámetro al momento del diagnóstico. En el 47% se localiza en el cuerpo y la cola del páncreas.(4,7) Hoja 1, figura 2C

Más de la mitad tienden a ser invasivos, localmente o con metástasis a distancia. (3) El hígado es el sitio más frecuente de metástasis, seguido de los ganglios linfáticos peripancreáticos, suprarrenal, riñón y pulmón.(1,2)

Stacpoole refiere que el 50% de los pacientes con SG presentan metástasis, a hígado y a ganglios linfáticos regionales, no hay correlación directa entre el tamaño del tumor y los niveles de glucagonemia y la presencia de metástasis.(4,7) Hoja 2, figura 1A y 1B

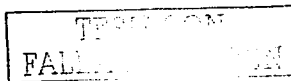
Ocasionalmente los glucagonomas son descubiertos en forma fortuita y no secretan péptidos a la circulación, aunque se han demostrado con el microscopio electrónico gránulos neuroendocrinos. (3)

Para la localización del tumor se utiliza la arteriografía selectiva de la mesentérica superior y del tronco celiaco; el tumor se identifica por su circulación patológica o por el desplazamiento de los grandes vasos. El ultrasonido y el rastreo con isótopos radiactivos en el páncreas e hígado puede detectar y monitorizar las metástasis, tiene una limitante que no detecta tumores pequeños. La TAC es particularmente útil para la detección del tumor pero también no detecta los tumores pequeños. La RNM es el método más fidedigno para detectar las neoplasias pequeñas y las metástasis hepáticas. (2,3) Hoja 1, figura 2D

CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS DEL TUMOR.

El tumor se dispone en nódulos, túbulos, nidos, trabéculas y células aisladas; las células son monótonas. Las células exhiben sus núcleos redondos, ovales con cromatina finamente granular uniforme. Ocasionalmente presentan sus núcleos pleomórficos y gigantes. Los nucleolos son escasos poco prominentes y el citoplasma escaso y anfófilo. Las mitosis son escasas menos de 5 mitosis x 10 CSF. Los bordes son bien definidos o infiltrantes. La invasión vascular es frecuente. (1) Hoja 2, figura 1D, 2A, 2B, 2C

Los estudios especiales del tumor con los métodos de impregnación con plata de Grimelius, la enolasa neuronal específica y la cromogranina son buenos marcadores neuroendocrinos para este tumor. (3,4) Hoja 2 figura 2C y hoja 3 figura 1B



Estudios con inmunofluorescencia directa con anticuerpos antiglucagon confirman la molécula secretante de glucagon.(14) Hoja 3, figura 1A

Con el microscopio electrónico se observan un numero variable de los gránulos secretores, miden entre 100-200 nm tienen un núcleo central electrodenso y un halo claro.(1) Hoja2, figura 2D

En general los glucagonomas benignos tienen abundantes gránulos, mientras los glucagonomas malignos no lo presentan o son escasos. (3,4)

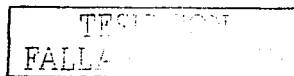
Las mitocondrias son en un número variable y ocasionalmente presentan cambios oncocíticos. (1)

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Los hallazgos microscópicos del ENM se pueden encontrar en otras entidades clínicopatológicas de etiología diferente como: eritema polimorfo, reacción de injerto contra huésped. síndrome del choque tóxico, en la piel escaldada por estafilococo (SSSS), intoxicación por barbitúricos, acrodermatitis enteropática, pelagra, kwasiorkor. (2, 21,22) Hoja 3, figura 2

Los cambios histológicos son similares a los del eritema necrolítico migratorio del glucagonoma. (26) Hoja 3, figura 2f

El eritema multiforme es una enfermedad autolimitada de la piel (SSJ), por la liberación masiva del factor necrosante tumoral, a veces episódica, también puede afectar a las mucosas. Se caracteriza por una erupción polimórfica, donde la lesión típica en escarapela ó tiro al blanco, además máculas eritematosas, pápulas, placas urticariales, vesículas y ampollas. Las lesiones exhiben un patrón inflamatorio de tipo liquenoide que oscurecen la capa basal, en la zona de la interfase "dermo epidérmica", con infiltrado linfocitario, con degeneración vacuolar



basal y espongirosis. Las lesiones vesiculosas se caracterizan por la separación en la unión dermoepidérmica y marcada necrosis focal o extensa en el techo de la vesícula. En los casos graves de eritema multiforme o síndrome de Steven Johnson y de necrosis epidérmica tóxica idiopática, la necrosis de la epidermis puede ser acentuada y predominante.(23) Hoja 3, figura 2a

La intoxicación por barbitúricos además de la necrosis extensa de la epidermis sin inflamación, hay necrosis masiva de las glándulas sudoríparas ecrinas. (22) Hoja 3, figura 2b

En la enfermedad de injerto contra huésped es un síndrome sistémico con importantes manifestaciones cutáneas. Con frecuencia se ve en pacientes que reciben linfocitos inmunocompetentes alógenicos durante el trasplante de médula ósea utilizado en el tratamiento de la anemia aplásica, leucemia o estados de inmunodeficiencia. En las lesiones incipientes hay un infiltrado linfocitario disperso en la epidermis. Se puede acompañar de vacuolización de la basal, la necrosis de queratinocitos en forma focal o generalizada. Estas células dañadas se acompañan frecuentemente de dos o más linfocitos, dando la imagen de "necrosis con células satélite". En las lesiones fulminantes en la fase aguda la necrosis es extensa y generalizada con separación epidérmica y necrosis de todo el espesor epidérmico, con poca inflamación.(25) Hoja 3, figura 2e

En el síndrome de la piel escaldada (SSSS), producido por el estafilococo fago 71, la necrosis es extensa en los estratos superficiales con poca reacción inflamatoria y ocurre en niños. (24) Hoja 3, figura 2c

La acrodermatitis enteropática es un trastorno raro resultante del déficit de zinc, se presenta como lesiones periorificiales y acrales, pueden ser eczematosas, vesiculoampollosas, pustulosas o una mezcla de las lesiones. Microscópicamente presentan necrosis superficial extensa o focal.

TRATAMIENTO

Las opciones terapéuticas para el glucagonoma, son la resección quirúrgica como tratamiento de primera elección, quimioterapia, análogos de la somatostatina, dacarbazina, estreptozocina, interferón y embolización del tumor.

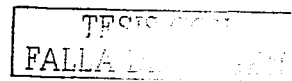
El rash frecuentemente responde a la administración de zinc, una dieta hipercalórica, control de la diabetes con insulina, infusión IV de aminoácidos junto con ácidos grasos esenciales. (9)

TESIS CON
FALLA DE

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

¿Cuales son las manifestaciones diagnósticas incipientes del síndrome del glucagonoma?

¿Qué existe en la literatura internacional sobre el síndrome del glucagonoma, cuantos casos y cuales son sus características?



MATERIAL, PACIENTES Y METODOS:

Diseño de estudio: Estudio transversal, retrospectivo, descriptivo, observacional.

Universo de trabajo: Hospital de Oncología CMN Siglo XXI, de 1974-2002, se efectuó la revisión de los archivos de biopsias, analizando la historia clínica, rayos X, estudio de inmunohistoquímica y en un caso microscopia electrónica, siendo tres casos los que reunieron todos los criterios referidos.

Revisión de la literatura internacional sobre reporte de casos y sus características.



RESULTADOS:

Se obtuvieron tres casos de la revisión del archivo del Hospital de Oncología del CMN Siglo XXI, de los cuales se podrán observar sus características en la tabla 1.

Tabla comparativa 1.

En México, existen dos estudios del síndrome del glucagonoma, el del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", y el de Hospital de Oncología CMN Siglo XXI IMSS, en la siguiente tabla se muestran los resultados de ambos.

MEXICO

SINTOMATOLOGIA	CASO 1	CASO 2	CASO 3		CASO 4	CASO 5	CASO 6	
INSTITUCION	HO	HO	HO		INNSZ	INNSZ	INNSZ	
EDAD Y SEXO	52 M	55 H	63 M	56.66	77 M	73 H	47 H	
GLUCAGONOMA	Cabeza	Cabeza	Cola	CB 66 CL 33	Cola	Cuerpo	Cabeza	CB 33 CP 33 CL 33
ENM	+	+	+	100%	-	-	+	33%
NEM I	-	+	-	33%	-	-	-	0%
DIARREA	+	+	+	100%	+	+	-	66%
DIABETES	+	+	+	100%	-	-	-	33%
INTOLERANCIA A LA GLUCOSA	NE	+	+	33%NE 66% +	-	-	+	33%
ANEMIA	+	+	+	100%	-	-	+	33%
TROMBOSIS VENOSA	NE	PULMON	PIERNAS	66% + NE33%	-	-	-	0%
PERDIDA DE PESO	+	+	+	100%	+	+	+	100%
GLUCAGON	NE	ELEVADO	ELEVADO	66% + NE33%	ELEVADO	ELEVADO	NE	66%+ NE33%
HIPOAMINOACIDEMIA	NE	NE	NE	NE 0%	NE	NE	+	33% + NE 66%
HIPERCALCEMIA	+	+	-	66% + 33% -	-	-	-	100% -
GLOSITIS, ESTOMATITIS	-	+	+	66%	+	-	-	33%
MICROSCOPIA ELECTRONICA	NE	Gránulos endocrinos	NE	NE66% 33% +	NE	NE	Gránulos endocrinos	NE66% 33% +

HO: Hospital de Oncología CMN Siglo XXI

INNSZ: Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán"

NE: NO EVALUADO

SEGUIMIENTO. Uno vive, dos fallecieron, de uno se efectuó la autopsia.

TESIS CON
FALLA

En la siguiente tabla se muestra los resultados en la literatura de los casos de síndrome del glucagonoma, en la mayoría de las instituciones se trata de reportes de un caso, solo la Clínica Mayo tiene la serie más grande la literatura internacional con 21 casos.

TABLA COMPARATIVA DE LA LITERATURA INTERNACIONAL

SINTOMATOLOGIA INSTITUCION	FARGO CLINIC	SAGA HOSPITAL	ROYAL MELBOURNE HOSPITAL	KYOTO HOSPITAL	ST MARY HOSPITAL LONDON	WESTMINSTER HOSPITAL	SHRINER HOSPITAL	Anderson HOSPITAL	MAYO CLINIC 21 CASOS
EDAD Y SEXO	71 M	53 H	69 M	46 H	63 H	50 H	55 M	47 H	53 52% H 48% M
GLUCAGONOMA	CABEZA	COLA	CUERPO	COLA	COLA	CUERPO	NE	CABEZA	100%
ENM	+	+	+	+	-	+	+	+	66.66%
NEM I	-	-	-	-	-	-	NE	-	4.76%
DIARREA	-	+	+	+	-	NE	NE	+	28.57%
DIABETES	-	+	+	-	+	+	NE	+	38%
INTOLERANCIA A LA GLUCOSA	-	+	-	+	-	-	NE	-	NE
ANEMIA	+	+	+	+	-	+	NE	+	66.66%
TROMBOSIS VENOSA	+	-	+	-	+	NE	NE	+	NE
PERDIDA DE PESO	+	+	+	+	+	NE	NE	+	71.42%
GLUCAGON	ELEVADO	ELEVADO	ELEVADO	ELEVADO	ELEVADO	ELEVADO	ELEVADO	ELEVADO	52%
HIPOAMINOACIDE MIA	-	+	+	-	+	+	+	+	77%
HIPERCALCEMIA	NE	-	-	NE	NE	NE	NE	NE	NE
GLOSITIS, ESTOMATITIS	+	+	+	+	-	+	+	+	28.57%
MICROSCOPIA ELECTRONICA	NE	Gránulos endocrinos	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE

TRIPLO
FALLA

DISCUSION

Se trata de una entidad poco frecuente y mortal, de lo cual deriva la importancia de su diagnóstico y tratamiento oportuno a través de la biopsia de piel, la cual es de fácil acceso y costo pero no así su interpretación.

El glucagonoma se puede diagnosticar en etapa incipiente en la piel por el ENM que puede ser asincrónico o sincrónico, cuya característica es la necrosis epidérmica focal o extensa en la zona media de la epidermis; los diagnósticos diferenciales se debe hacer con eritema polimorfo, intoxicación por barbitúricos, reacción de injerto contra huésped, síndrome del choque tóxico, SSSS, los cuales presentan los hallazgos microscópicos ya comentados, pero las manifestaciones clínicas y la edad son completamente diferentes.

Uno de los hallazgos clínicos frecuentes es la tromboembolia pulmonar y venosa, las cuales comprometen la vida de paciente.

Uno de los tumores midió más de 5 cm, localizado en cola, ubicación en la cual los tumores cursan asintomáticos.

Son diversos los patrones histológicos del glucagonoma nódulos, nidos, trabéculas, son células aisladas, presentan una monotonía celular, los núcleos son redondos u ovals con cromatina finamente granular y citoplasma escaso.

A diferencia de la mayoría de los tumores, en los que las mitosis y el pleomorfismo gradúan la malignidad o son parámetros en la supervivencia de los pacientes, la malignidad del glucagonoma esta manifestada por la presencia de metástasis y la invasión vascular.

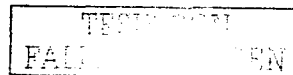


La inmunohistoquímica es importante para poder diferenciar una neoplasia neuroendocrina de algunos carcinomas poco diferenciados que pueden llegar a confundir.

La inmunofluorescencia directa con anticuerpos antiglucagon es un método que confirma la molécula secretante de glucagon, así como la microscopia electrónica con la cual observamos los gránulos neuroendocrinos de 100-200 nm con núcleo central electrodenso.

Se comenta que la microscopia electrónica puede dar una orientación hacia benigno o maligno, ya que se ha observado que el tener pocos gránulos o escasos es de mal pronóstico.

En cuanto a factor pronóstico el diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno van de la mano hacia un buen pronóstico, ya que generalmente se tratan de tumores de menos de 5 cm, que no han desarrollado metástasis ni invasión vascular.



CONCLUSIONES:

El ENM se presentó en los tres casos que orientó al diagnóstico y búsqueda del tumor pancreático.

Los tres casos presentaron el SG completo, se manifestó con el eritema necrolítico migratorio, diarrea, diabetes mellitus, anemia, pérdida de peso, como síntomas y signos casi constantes.

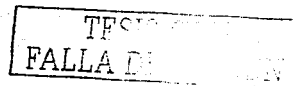
La localización más frecuente fue en cabeza de páncreas en 2 de 3 casos.

Un caso se asoció al NEM I

Un caso vivió con la extirpación del tumor, dos casos fallecieron, uno murió por desnutrición, síndrome de malabsorción y diabetes y el otro por tromboembolia pulmonar.

Un caso tuvo metástasis a hígado

La hiperglucagonemia fue un dato constante asociado con hipercalcemia.



Pies de figura:

Hoja 1

Figura 1

Mujer adulta con Síndrome de Glucagonoma y Eritema Necrolítico Migratorio en la región perineal, lesiones eritema bronceadas, bordes circinados, pruriginosas y dolorosas

Figura 2

Arriba a la izquierda A): adulto con Síndrome de Glucagon y Eritema Necrolítico Migratorio, las lesiones forman una gran placa eritematosa y descamativa con vesículas rotas y bordes circinados en la pared del abdomen.

Arriba a la derecha B): Piel del Eritema Necrolítico Migratorio, exhibe necrosis del epitelio en la zona media, las células necróticas son más pálidas en forma de fantasmas celulares; la capa basal y la granulosa están bien conservadas. (HE-68x).

Abajo a la izquierda C): Páncreas con tumor en la cabeza, grisáceo.

Abajo a la derecha D): TAC de abdomen exhibe tumor de la cabeza del páncreas.

Hoja 2

Figura 1

Arriba a la izquierda A): Hígado con metástasis de Glucagonoma

Arriba a la derecha B): Detalle de metástasis de Glucagonoma

Abajo a la izquierda C): Piel de de la zona del periné con Eritema Necrolítico Migratorio, la epidermis exhibe necrosis total de los queratinocitos, formación de vesícula intraepidérmica, ausencia de inflamación. (HE-48x).

Abajo a la derecha D): Glucagonoma, las células son poliédricas, abundante citoplasma, núcleo central, cromatina fina y nucleolo poco aparente, se disponen en cordones y nidos. (HE- 80x)

Figura 2

Arriba a la izquierda A): Glucagonoma con células columnares, núcleo alargado pseudoestratificado, descansan en una membrana gruesa. (HE-48x)

Arriba a la derecha B): Glucagonoma con células pequeñas, monótonas, núcleo oval y redondo, central, cromatina fina, dispuestos en forma irregular, cordones y nidos. (HE-48x)



Abajo a la izquierda C): Glucagon con células columnares teñidas con anti-glucagon intensamente positivas (HE-80x)

Abajo a la derecha D): Microscopía electrónica de glucagon, se observan gránulos electrodensos neurosecretorios de 100 nm (38,000x)

Hoja 3

Figura 1

Izquierda: Glucagonoma con tinción Glucagon intensamente positivo (anti-glucagon 48x)

Derecha: Glucagonoma con tinción de Sinaptofisina intensamente positiva (anti-sinaptofisina 48x).

Figura 2

Arriba a la izquierda A): Síndrome de Steven-Johnson **SSJ** (*eritema polimorfo mayor*) La epidermis exhibe necrolisis total de los queratinocitos, con formación de vesícula subepidérmica; poco infiltrado inflamatorio. (HE-48x)

Arriba a la derecha B): Intoxicación por barbitúricos, se observa además de la necrolisis epidérmica, necrosis masiva de la porción secretora de las glándulas sudoríparas ecrinas, se observan los fantasmas de las siluetas de las glándulas (HE-68x)

Abajo a la izquierda C): Síndrome de la piel escaldada por estafilococo (**SSSS**), exhibe la epidermis necrolisis de los estratos más superficiales. (HE-48x)

Abajo al centro D): Erupción fija a medicamentos (**EFM**), la epidermis exhibe necrosis total de los queratinocitos con leve infiltrado superficial perivascular de linfocitos, en una superficie de la piel no mayor de 3 x 4 cm². (HE-48x)

Abajo al centro E): Reacción de injerto con huésped (**rl vs H**), la epidermis exhibe necrosis irregular de los queratinocitos y exocitosis de linfocitos, en pacientes trasplantados. (HE-48x).

Abajo a la derecha F): Piel del Eritema Necrolítico Migratorio (**ENM**), exhibe necrolisis del epitelio en la zona media, las células necrolíticas son más pálidas en forma de fantasmas celulares; la capa basal y la granulosa están bien conservadas. (HE-68x).

FALLA 2

Figura 1



Figura 2

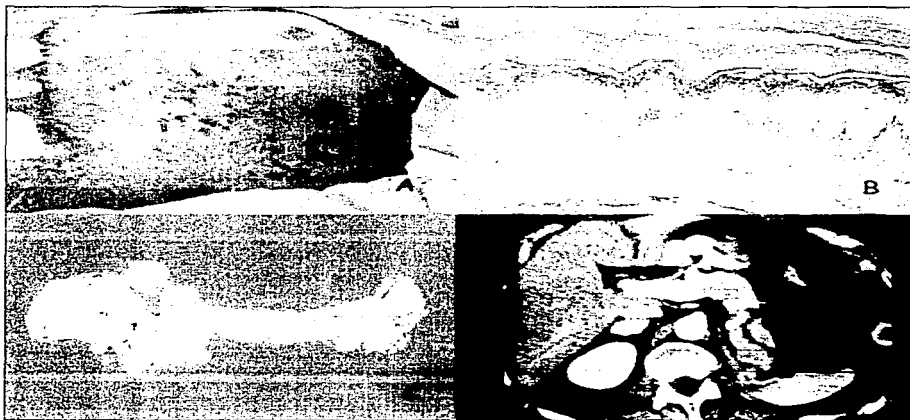


Figura 1

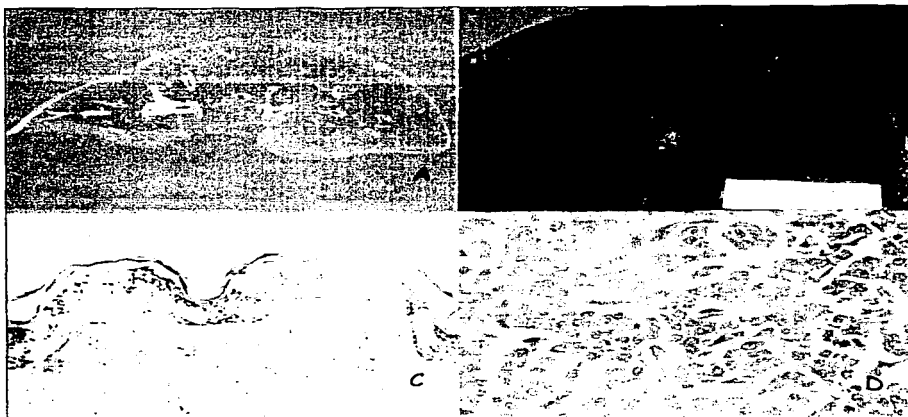


Figura 2

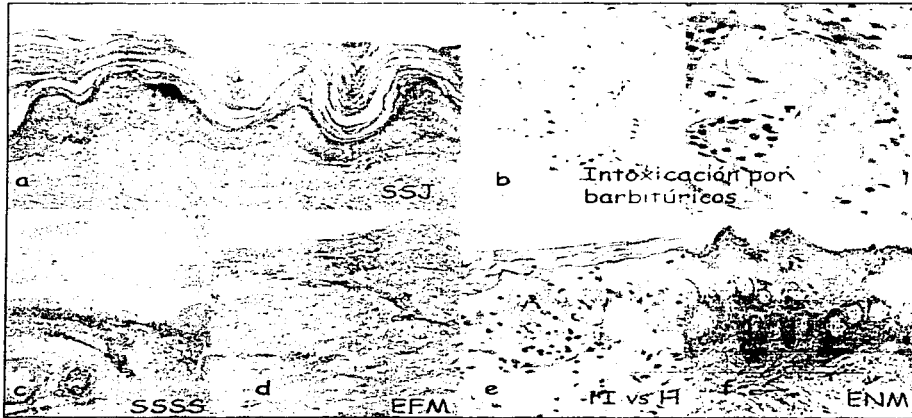


FALL

Figura 1

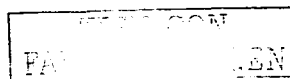


Figura 2



REVISION BIBLIOGRAFICA

1. The glucagonoma syndrome. Clinical and pathologic features in 21 patients. *Medicine* 1996 Mar;75 (2):53-63. Wermers RA, Fatourehchi V, et al
2. Glucagonoma syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1988; 19:377-383. Tamiko Hashizume, Hiromaro Kiryu, et al.
3. Glucagonoma syndrome. *Am J Medicine* 1987; 82: 25-36. Bloom Stephen, Polak M.
4. Glucagonoma syndrome. A clinicopathologic, immunocytochemical and ultrastructural study. *J Am Acad Dermatol* 1985; 12: 1032-1039. Vandersteen Paul, Scheithauer Bernd, et al.
5. Necrolytic migratory erythema without glucagonoma in patients with liver disease. *J Am Acad Dermatol* 1995 Apr; 32(4):604-609. Marinkovich MP, Botella R, et al
6. A persistent periorificial eruption. Necrolytic migratory erythema (NME) (glucagonoma). *Arch Dermatol* 1997 Jul; 133(7):909, 912.
7. Glucagonoma and pseudoglucagonoma syndromes. *Int J dermatol* 1997 Feb;36(2):81-9. Schwartz RA.
8. Delayed diagnosis of glucagonoma syndrome. *Clin Exp Dermatol* 1999 Nov; 24(6):455-7. Alkemade JA, Van Tongeren JH, et al.
9. Successful treatment of a patient with octreotide-resistant necrolytic migratory erythema. *Br J Dermatol* 1996 Jun; 134(6):1101-4.



10. Necrolytic migratory erythema and zinc deficiency. Br J Dermatol 1997 May; 136(5):783-5. Sinclair SA, Reynolds NJ.
11. Glucagonoma without cutaneous manifestations. Postgraduate Medical Journal 1985; 61:737-738.
12. A functional study of a case of glucagonoma exhibiting typical glucagonoma syndrome. Cancer 1986; 57: 860-865. Jun Fujita, Yutaka Seino, et al.
13. Glucagonoma syndrome and bronchial carcinoma. Annals of Internal Medicine.1988; 109:920-921. Hunstein Werner, Lorenz Trümper, et al.
14. Necrolytic migratory erythema without glucagonoma in patients with liver disease. J Am Acad Dermatol 1995 Apr; 32(4):604-609. Marinkovich MP, Botella R, et al
15. Rapid resolution of necrolytic migratory erythema after glucagonoma resection. J Surg Oncol 1996 Apr; 61 (4):306-9. Smith AP, Doolas A, et al.
16. Reversal of a neurologic paraneoplastic syndrome with octreotide (sandostatin) in a patient with glucagonoma. Am J Med 1991; 91:434-436. Holmes Alex, Kilpatrck Christine, et al.
17. Glucagonomas/diabetico dermatogenic syndrome (DDS): a statistical evaluation of 407 reported cases. J Hepatobiliary Pancreat surg 1998, 5(3):312-9. Soga J, Yakuwa Y.
18. Necrolytic migratory erythema and zinc deficiency. Br J of Dermatol 1997, 136: 783-785. Sinclair S, Reynolds N.



19. Necrolytic migratory erythema, first symptom of a malignant glucagonoma: treatment by long acting somatostatin and surgical resection. Report of three cases. Eur J Surg Oncol 1998 Dec; 24(6):562-7.
20. Glucagonoma syndrome. Rapid response following arterial embolization of glucagonoma metastatic to the liver. Am J of Medicine 1987; 82: 533-535.
21. What histologic finding distinguishes superficial pemphigus and bullous impetigo? Am J Dermatopathol 1984; 6: 179-181. Kouskoukis CE, Ackerman AB.
22. The significance of the epidermal sweat duct unit in the genesis of pustular psoriasis (Zumbush) and the microabscess of Munro-Sabouraud. Acta Derm Venereol 1974; 54: 141-146. Neumann E., Hard S.
23. Histopathological and epidemiological characteristics of patients with erythema exudativum multiforme major, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. Br J Dermatol 1996; 135:6-11. Rzany B., Hering O.
24. Bullous dermatoses associated with systemic disease. Dermatol Clin 1993; 11: 597-609. Felsman SR.
25. Clinical, laboratory, and histopathologic indicators of the development of progressive acute graft-versus-host disease. J Invest Dermatol 1992; 99: 397-402.
26. Bullous lesions in acrodermatitis enteropathica. Histopathologic findings regarding two patients. Am J Dermatopathol 1992; 14: 304-309. Borroni G. Brazzelli V.

