

Acantosis nigricans como manifestación inicial paraneoplásica de adenocarcinoma gástrico

Fernando Muñoz Díaz^a, Carolina García Carrasco^a, M. Isabel Monge Romero^b, Juan de Dios Arrebola García^a y Arturo Soria Monge^b

^aServicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Infanta Cristina. Badajoz. España.

^bServicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Infanta Cristina. Badajoz. España.

RESUMEN

Presentamos el caso clínico de un varón de 29 años de edad con hiperpigmentación cutánea localizada especialmente en las zonas de las flexuras. Eran lesiones aterciopeladas, rugosas y muy pruriginosas. Se diagnosticó de acantosis nigricans. Tras la ineficacia del tratamiento inicial con corticoides tópicos y antihistamínicos orales, y ante la sospecha de afección cutánea paraneoplásica, se realizó una endoscopia oral con toma de muestras para biopsia y tomografía computarizada abdominal, que revelaron la presencia de un adenocarcinoma gástrico infiltrante y adenopatías subyacentes, motivo por el que se sometió al paciente a una gastrectomía total ampliada al bazo y la cola pancreática, y una resección D2 ganglionar. Se completó el tratamiento con radioterapia y quimioterapia por positividad ganglionar.

ACANTHOSIS NIGRICANS AS THE INITIAL PARANEOPLASTIC MANIFESTATION OF GASTRIC ADENOCARCINOMA

We report the case of a 29-year-old man with cutaneous hyperpigmentation located especially in intertriginous areas. The lesions were velvety, rugose and highly pruriginous. The patient was diagnosed with acanthosis nigricans. Initial treatment with topical corticosteroids and oral antihistamines was unsuccessful and, due to suspicion of a paraneoplastic cutaneous syndrome, gastroscopy with sampling for biopsy and abdominal CT were carried out, revealing the existence of an infiltrating gastric adenocarcinoma and underlying adenopathies. The patient underwent total gastrectomy extended to spleen and pancreatic tail and D2 lymph node dissection. Treatment was completed by radiotherapy and chemotherapy to treat lymph node involvement.

Correspondencia: Dr. F. Muñoz Díaz.
Hospital Universitario Infanta Cristina.
Carretera de Portugal, s/n. 06080 Badajoz. España.
Correo electrónico: fernandomdz@gmail.com o fernandmmd@yahoo.es

Recibido el 28-3-2006; aceptado para su publicación el 11-7-2006.

INTRODUCCIÓN

La acantosis nigricans maligna ocurre en 2 de cada 12.000 pacientes con cáncer. Su aparición en la edad adulta de forma aguda, con afección cutánea extensa y participación de mucosas, prurito intenso e hiperqueratosis palmoplantar debe hacernos pensar en la forma maligna de esta entidad. El tipo de tumor asociado en la mayoría de los casos es un adenocarcinoma, en el 94% de localización abdominal, especialmente gástrico (69%). Los carcinomas son de alto grado de malignidad, y la supervivencia media es menor a un año en ausencia de tratamiento. Puede asociarse con otros signos paraneoplásicos cutáneos, como el signo de Leser-Trélat y la hiperqueratosis palmoplantar, lo que empeora aún más el pronóstico por la alta agresividad tumoral.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Presentamos el caso de un varón, de 29 años de edad, con antecedentes de reflujo gastroesofágico con esofagitis péptica de grado I, en tratamiento con inhibidores de la bomba de protones. Había consultado varias semanas antes en el servicio de dermatología por presentar desde hacía 2 meses lesiones hiperpigmentadas, rugosas y aterciopeladas con aspecto estriado y muy pruriginosas, localizadas en axilas, cuello, párpados inferiores, surco nasogeniano, flexuras inguinales, periné, zona interglútea y dorso de ambas manos (fig. 1); presentaba también gran aspereza, rugosidad y tinte amarillento en las palmas de las manos. Se estableció el diagnóstico de acantosis nigricans y se instauró tratamiento con corticoides tópicos y antihistamínicos, pero las lesiones y el prurito persistían, por lo que se remitió al paciente a consultas del aparato digestivo para valorar la realización de una endoscopia oral ante la sospecha de lesiones paraneoplásicas. No refería molestias abdominales. La exploración cardíaca, pulmonar y abdominal fue irrelevante y el paciente no presentaba adenopatías palpables. Los estudios analíticos fueron normales, incluidas las determinaciones de α -fetoproteína, CEA y Ca 19.9. La radiografía de tórax y la ecografía abdominal fueron informadas también como normales. Se realizó una endoscopia oral, que mostró en la parte media de la curvatura mayor la presencia de 2 ulceraciones con fibrina sobre un fondo elevado y friable, de consistencia dura al tacto con el endoscopio (fig. 2). Se tomaron muestras de biopsia y citología, dando como resultado un adenocarcinoma gástrico de tipo mixto (enteroide y difuso). En la tomografía computarizada (TC) abdominal para el estudio de extensión prequirúrgico se observó un estómago con pared engrosada en la curvatura mayor, con una mínima rarefacción de la grasa colindante y la presencia de adenopatías (la mayor de 21 mm) junto a la pared anterior y el antro. Se detectaron también otros ganglios de menor tamaño junto al tronco celíaco y en el espesor de la grasa me-



Fig. 1. Se muestran lesiones hiperpigmentadas en las axilas (A), la parte posterior del cuello (B) y el dorso de las manos (C).

sentérica; el resto de órganos intraabdominales eran normales. Se realizó una gastrectomía total ampliada a la cola pancreática y el bazo, por signos de infiltración intraoperatoria, y resección D2 ganglionar. La anatomía patológica de la pieza quirúrgica fue informada como adenocarcinoma gástrico tipo difuso con células en anillo de sello escasamente diferenciado que infiltraba, sobrepasando la serosa, a la grasa perivisceral, la cápsula esplénica y los ganglios linfáticos de la estroma pancreática; se constataron metástasis en 38 ganglios de 42 aislados (estadificación T₃N₃M₁). Se instauró tratamiento con radioterapia y quimioterapia adyuvantes, debido a la positividad ganglionar.

DISCUSIÓN

El objetivo es comunicar nuestro caso para dar a conocer la rara asociación entre acantosis nigricans, hiperqueratosis palmoplantar y cáncer.

La acantosis nigricans descrita simultáneamente por Pollitzer¹ y Janovsky² en 1890, es una erupción simétrica con hiperpigmentación y engrosamiento difuso aterciopelado de la piel que puede aparecer en cualquier área cutánea, pero que afecta principalmente a la axila, la nuca, el cuello, las zonas inguinales, las caras antecubitales y poplíteas y la región umbilical. El examen histológico muestra papilomatosis e hiperqueratosis, y la epidermis se dispone en pliegues irregulares que muestran grados variables de acantosis^{3,4}. Hay que distinguir una forma maligna, paraneoplásica, y una forma benigna con 4 va-

riantes: hereditaria, asociada a endocrinopatía, medicamentosa y formando parte de síndromes complejos (tabla I). La pseudoacantosis nigricans se desarrolla en sujetos muy obesos y morenos, suele ser poco intensa, no afecta las mucosas y cede lentamente si el individuo adelgaza⁵. La acantosis nigricans maligna (ANM), entidad que nos ocupa, es un síndrome poco frecuente (2 de 12.000 casos de cáncer en un estudio de 10 años⁶), su inicio es repentino y de rápida diseminación. Las lesiones son más extensas y sintomáticas y se localizan en áreas atípicas. No tiene predilección por ninguna raza, al contrario que en la acantosis nigricans benigna, que afecta principalmente a los individuos de piel oscura⁷. El mecanismo por el que se desarrolla no está dilucidado, pero se postula que podrían estar implicados productos tumorales, que actuarían como factores de crecimiento epidérmico, y factores líticos de la matriz extracelular, que favorecerían su extensión. El factor de crecimiento transformante alfa (TGF α), estructuralmente relacionado con el factor de crecimiento epidérmico (EGF), se ha sugerido como una posible causa de ANM⁸. El diagnóstico coincide con el descubrimiento del cáncer en el 61% de los casos, le precede en un 17%, y aparece posteriormente en un 22%⁹. Se han descrito casos en que las lesiones cutáneas han precedido

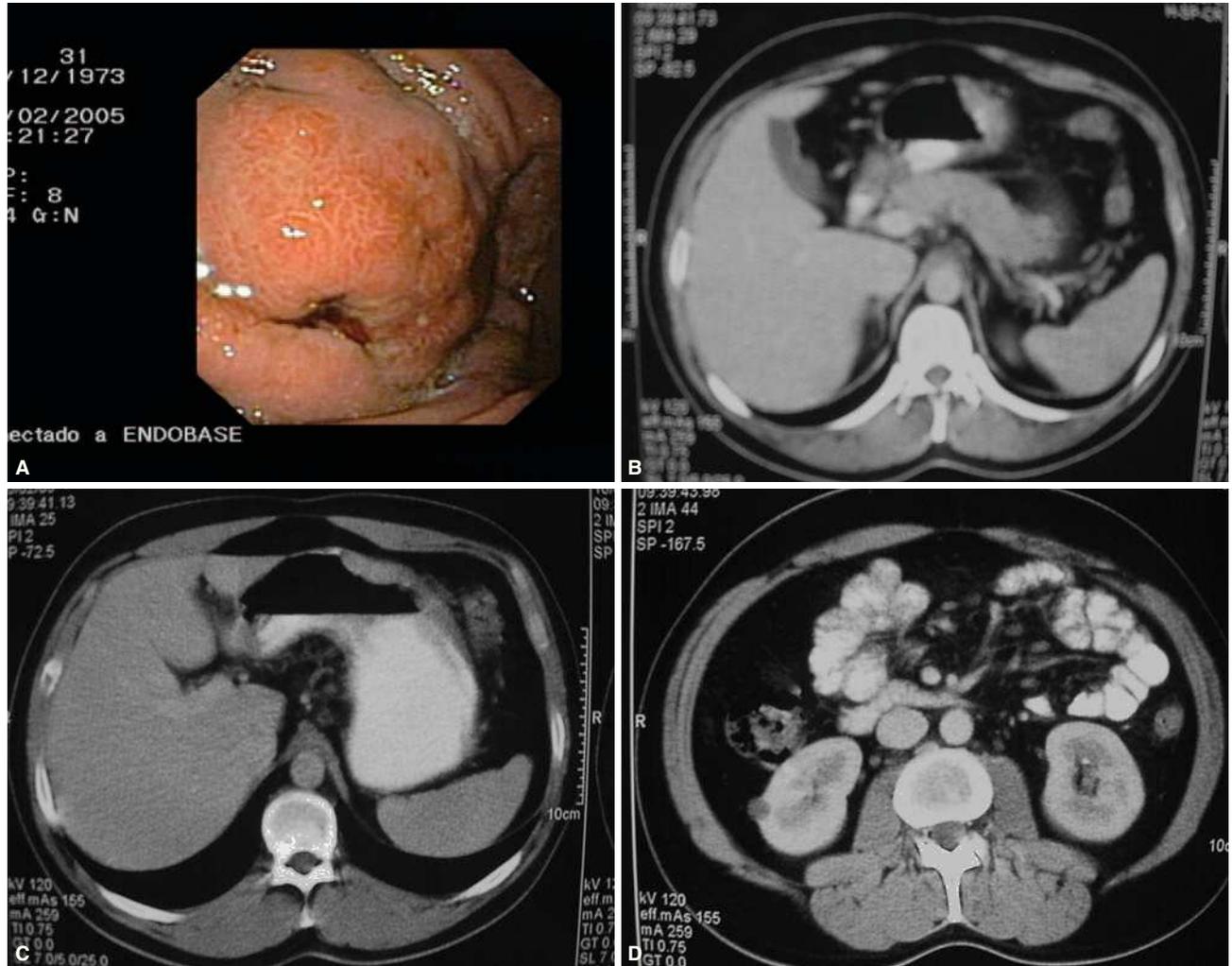


Fig. 2. Fotografía endoscópica donde se observa una zona sobrelevada y la presencia de varias ulceraciones (A). En las imágenes de la tomografía computarizada abdominal se muestran las zonas de engrosamiento por infiltración de la curvatura mayor (B y C) y adenopatías en la zona preantral, el tronco celiaco y la grasa mesentérica (D).

a la detección de la neoplasia desde 2 meses hasta 4 años¹⁰. La neoplasia asociada a ANM se localiza con más frecuencia en órganos intraabdominales (94%). El cáncer de estómago (61-69%), seguido por el pancreático y el pulmonar, son los que se han descrito más asociados a ANM; en cuanto al subtipo histológico, los adenocarcinomas son los más relacionados (hasta el punto que, en 1972, Curth publica que si se encuentra un cáncer no adenocarcinomatoso en el estudio de ANM, se debería buscar otra neoplasia oculta que sí lo fuese¹¹). Se ha implicado a la infección por *Helicobacter pylori* en la patogenia del adenocarcinoma gástrico, tanto en relación con el subtipo histológico como con la localización del tumor, pero los datos publicados son contradictorios¹². También se han comunicado casos relacionados con carcinomas de células escamosas, linfomas, sarcomas, pinealoma maligno, schwannoma, leucemia, melanoma y cáncer de tiroides¹³. La ANM puede coexistir también con otras entidades mucocutáneas que indican una malignidad oculta, como el signo de Leser-Trélat (queratosis seborreica múltiple de aparición aguda), la papilomatosis cutánea florida y la hiperqueratosis palmoplantar, esta última entidad también presente en nuestro caso. La hiperqueratosis palmoplantar se considera como ANM de localización palmoplantar y se han descrito sólo unos 80 casos en la literatura médica¹⁴. Se relaciona principalmente con cáncer de pulmón y gástrico, asociada o no con acantosis nigricans⁹. La hiperqueratosis palmoplantar sola aparece predominantemente relacionada con cáncer pulmonar (en el 53% de los casos), mientras que si se describe junto con acantosis nigricans suele estar asociada al cáncer gástrico (el 35%) y, en segundo lugar, a cáncer de pulmón (el 11%)⁹. La supervivencia media de los pacientes con ANM después del diagnóstico es de menos de 2 años, y menor de uno en ausencia de tratamiento sobre la tumoración¹⁵, lo que indica la extensión y la agresividad de la enfermedad neoplásica una vez que se detectan estas lesiones cutáneas. El tratamiento principal de la ANM es la exéresis de la neoplasia. También se han probado queratinolíticos, retinoides y ciproheptadina, que ha sido

triple de aparición aguda), la papilomatosis cutánea florida y la hiperqueratosis palmoplantar, esta última entidad también presente en nuestro caso. La hiperqueratosis palmoplantar se considera como ANM de localización palmoplantar y se han descrito sólo unos 80 casos en la literatura médica¹⁴. Se relaciona principalmente con cáncer de pulmón y gástrico, asociada o no con acantosis nigricans⁹. La hiperqueratosis palmoplantar sola aparece predominantemente relacionada con cáncer pulmonar (en el 53% de los casos), mientras que si se describe junto con acantosis nigricans suele estar asociada al cáncer gástrico (el 35%) y, en segundo lugar, a cáncer de pulmón (el 11%)⁹. La supervivencia media de los pacientes con ANM después del diagnóstico es de menos de 2 años, y menor de uno en ausencia de tratamiento sobre la tumoración¹⁵, lo que indica la extensión y la agresividad de la enfermedad neoplásica una vez que se detectan estas lesiones cutáneas. El tratamiento principal de la ANM es la exéresis de la neoplasia. También se han probado queratinolíticos, retinoides y ciproheptadina, que ha sido

TABLA I. Síndromes asociados con la acantosis nigricans

Síndrome tipo A
Síndrome tipo B
Síndrome de Hirschowitz
Ataxia-telangiectasia
Síndrome de Rabson
Leprechaunismo
Degeneración hepatolenticular
Condrodistrofia
Degeneración del tracto piramidal
Síndrome de Alström
Síndrome de Crouzon
Síndrome de Capozucca
Síndrome de Rud
Síndrome de Bloom
Tumores pituitarios
Gigantismo
Acromegalia
Hipertrofia familiar del cuerpo pineal
Síndrome de Rabson-Mendenhall
Encefalopatía benigna
Síndrome de Prader-Willi
Hipogonadismo pituitario
Síndrome de Stein-Leventhal
Diabetes hipotrófica
Síndrome de Lawrence-Seip
Síndrome de Bartter
Síndrome de Werner
Hepatitis lúpica
Lupus eritematoso
Dermatomiositis
Esclerodermia
Tiroiditis de Hashimoto
Fenilcetonuria
Síndrome de Beare-Stevenson
Síndrome de Costello
Seudoacromegalia
Síndrome de Laurence-Moon-Bardet-Biedel.

Modificada de Schwartz⁵.

usada porque inhibe la liberación de productos tumorales¹⁶.

En conclusión, nuestro caso demuestra la rara asociación de 2 lesiones cutáneas (acantosis nigricans e hiperqueratosis palmoplantar) con adenocarcinoma gástrico difuso en estadio avanzado en un paciente joven sin antecedentes significativos. Ante la aparición brusca de este tipo de lesiones cutáneas, debemos investigar la presencia de una

enfermedad neoplásica subyacente, porque presentan una gran agresividad tumoral.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pollitzer S. Acantosis nigricans. En: Unna PG, Morris M, Besnier E, et al, editors. International atlas of rare skin diseases. London: Lewis; 1890. p. 1-3.
2. Janovsky V. Acanthosis nigricans. En: Unna PG, Morris M, Besnier E, et al, editors. International atlas of rare skin diseases. London: Lewis, 1890. p. 4-5.
3. Fitzpatrick TB, Johnson RA. Atlas de dermatología clínica. 3.^a ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 1998. p. 505-6.
4. Armijo M, Camacho F. Tratado de dermatología. Cap. 27. I. Madrid: Biblioteca Aula Médica; 1998. p. 537-8.
5. Schwartz RA. Acantosis nigricans. J Am Acad Dermatol. 1994; 31:1-19.
6. Andréa VC. Malignant acanthosis nigricans. Semin Dermatol. 1984;3:265-72.
7. Stuart CA, Pate CJ, Peters EJ. Prevalence of acanthosis nigricans in an unselected population. Am J Med. 1989;87:269-72.
8. Koyoma S, Ikeda K. Transforming growth factor-alpha (TGF alpha)-producing gastric carcinoma with acanthosis nigricans: an endocrine effect of TGF alpha in the pathogenesis of cutaneous paraneoplastic syndrome and epithelial hyperplasia of the esophagus. J Gastroenterol. 1997;32 81:71-9.
9. Cohen PR, Grossman FE, Almeida L, Kurzrock R. Tripe palms and malignancy. J Clin Oncol. 1989;7:669-78.
10. Gorisek B, Krajnc I, Rems D, Kuheli J. Malignant acanthosis nigricans and tripe palms in a patient with endometrial adenocarcinoma-a case report and review of the literature. Gynecol Oncol. 1997;65:539-42.
11. Curth HO. Skin manifestations of internal malignant tumors. Md State Med J. 1972;21:52-6.
12. Seoane A, Bessa X, Balleste B, O'Callaghan E, Panades A, Alameda F, et al. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: relationship with histological subtype and tumor location. Gastroenterol Hepatol. 2005;28:60-4.
13. Curth-Ollendorff H, Hilberg AW, Machacek GF. The site and histology of the cancers associated with acanthosis nigricans. Cancer. 1962;15:364-82.
14. Robin CW Su, Chong LY, Wang K. Tripe palms and malignancy. J Hong Kong Med Assoc. 1994;46:2.
15. Sedano HO, Gorlin RJ. Acanthosis Nigricans. Oral Surg. 1987;63:462-7.
16. Anderson SHC. Malignant acanthosis nigricans: potential role of chemotherapy. Br J Dermatol. 1999;141:714-6.