

## Acantosis Nigricans Maligna: Reporte de un Caso y Revisión de la Literatura

Alejandro Piscoya Rivera, Raúl de los Ríos Senmache, José Valdivia Retamozo, Hugo Cedrón Cheng, Jorge Huerta-Mercado Tenorio, Alejandro Bussalleu Rivera

### RESUMEN

Se presenta el caso de un paciente adulto mayor que acude por hiperpigmentación de la piel de la cara y extremidades inferiores a lo que se añade baja importante de peso y ascitis evidenciándose en la biopsia de piel la presencia de Acantosis Nigricans, demostrándose posteriormente su carácter de síndrome paraneoplásico asociada a cáncer de estómago. Se discute la asociación entre Acantosis Nigricans y cáncer así como las principales neoplasias asociadas a esta entidad.

**PALABRAS CLAVE:** Acantosis Nigricans, síndrome paraneoplásico, cáncer de estómago

### SUMMARY

We present a senile patient that arrived as an outpatient because of marked pigmentation of his face and lower limbs and later develops ascites and loss weight. Biopsies of the skin showed the presence of Acanthosis Nigricans and we later showed its presence as a paraneoplastic syndrome when we discovered a gastric cancer. We discuss the association between Acanthosis Nigricans and cancer as well as the most common neoplasia that present with this entity.

**KEY WORDS:** Acanthosis Nigricans, paraneoplastic syndrome, stomach cancer

## INTRODUCCIÓN

**L**a Acanthosis Nigricans es una entidad descrita desde hace mucho y conocida principalmente en una de sus formas benignas, la idiopática que se asocia a obesidad y diabetes y se observa con relativa frecuencia <sup>(1)</sup>. Una de las formas de presentación más importantes es la que se encuentra asociada a cáncer, ya que su presencia puede ser la primera manifestación de una enfermedad subyacente, constituyéndose en un síndrome paraneoplásico de suma importancia <sup>(2)</sup>. El cáncer gástrico es el que mayor asociación presenta con esta condición <sup>(3,4)</sup>. Presentamos un caso de Acanthosis Nigricans como primera manifestación del síndrome paraneoplásico asociado a cáncer gástrico.

## CASO CLÍNICO

### Anamnesis

Paciente varón de 73 años natural y procedente de Chíncha (Ica, Perú), sin antecedentes patológicos de importancia que inicia enfermedad 8 meses antes del ingreso (m.a.i.) con hiperpigmentación progresiva de piel. 1 m.a.i. paciente empieza a percibir cansancio progresivo en sus actividades cotidianas, debilidad e hiporexia marcada que le lleva a perder 5 kilos en este último mes. 15 días antes del ingreso familiares notan "incremento del volumen del abdomen", por dicho motivo acude al HNCH donde se decide su hospitalización.

### Examen Físico

Al examen físico se encuentra un paciente crónicamente enfermo, caquéctico, con tendencia al sueño, orientado en tiempo, espacio y persona.

Lo más resaltante del examen físico fue una piel tibia, seca, acartonada; hiperpigmentada principalmente en cara y piernas (Figuras 1 y 4), que no comprometía mucosas; edema (3/3) hasta rodillas, con fovea.

El abdomen era globuloso, con circulación colateral con hiperpigmentación (Figura 2), presencia de matidez desplazable, oleada (+). Se palpaba el hígado 4 cm por debajo del borde costal. El resto del examen no era contributivo.



Fig. 1 Marcada hiperpigmentación en cara



Fig. 2 Hiperpigmentación leve y circulación colateral en abdomen

### Exámenes de laboratorio

Se realizó una endoscopia digestiva alta encontrándose cáncer gástrico avanzado Bormann III del cual se tomaron múltiples biopsias resultando en adenocarcinoma de células en anillo de sello pobremente diferenciado. (Figura 5)

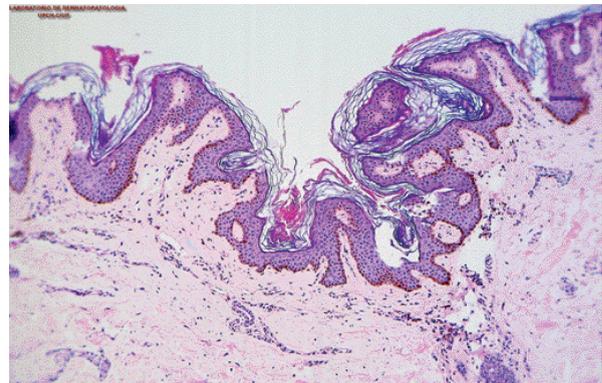


Fig. 3.- Biopsia de piel.



Fig. 4.- Hiperpigmentación de las extremidades inferiores.

Finalmente se realizó biopsia de la piel de la cara del paciente, en la zona de mayor hiperpigmentación encontrándose una

marcada hiperqueratosis compatible con Acantosis Nigricans. (Figura 3).

#### EXÁMENES HEMATOLÓGICOS:

Hematocrito 28%	Urea 68	Sodio 138
Leucocitos 9600 (0-77-6-0-1-16)	Creatinina 1.24	Potasio 4.4
TP 17,8/13,7	Proteínas Totales 6.28	Cloro 108
INR 1.42	Albúmina 3.1	Calcio 8.2
TTP 39.8/32.5	Globulina 3.18	
	Bil. Tot. 1.19 (D/I) 0.45/0.74	
	FA 270	
	TGO 21	
	TGP 13	

#### LÍQUIDO ASCÍTICO:

Citológico: L 5 (LMN 100%)  
Hematíes 234

Cultivo: S. epidermidis coagulasa (+)

Bioquímico Adenosina Deaminasa (ADA) 26  
Glucosa 117 mg/dl  
Prot 0.92g/dl Alb 0.5g/dl  
Alb. Sérica 2.7 g/dl  
GASA > 1.1

#### EXÁMENES ENDOCRINOLÓGICOS:

Test Corto ACTH

Cortisol basal 26.62	Vit B 12 290
Cortisol 120' 33.88	Ac fólico 24
Cortisol Sérico	
08:00 a.m. > 50	T4 libre 0.72
11:00 p.m. 45.72	TSH 3

#### Resumen de Análisis de Laboratorio

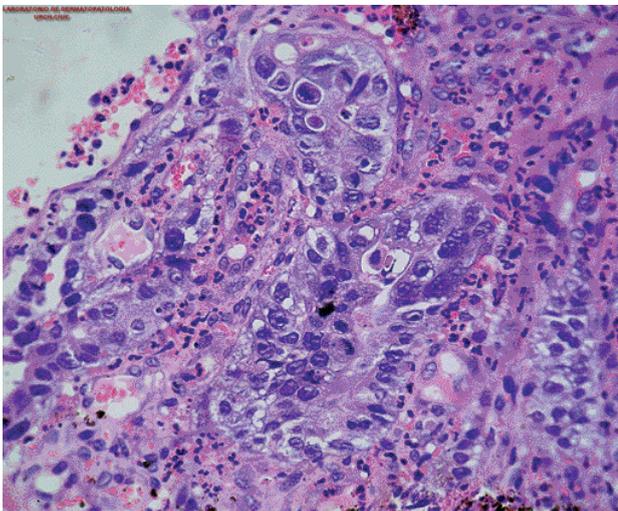


Fig. 5. Patología del Cáncer.

## DISCUSIÓN

### Acantosis Nigricans

La acantosis Nigricans fue descrita inicialmente por Sigmund Pollitzer y Viktor Janovsky en el "Internationalen Atlas seltener Hautkrankheiten" en 1890.<sup>(2,5)</sup> Es una hiperpigmentación simétrica con engrosamiento aterciopela-

do de la piel. Las lesiones van desde decoloración ligera de un área pequeña hasta extenso compromiso de amplias áreas.

Se clasifica en cinco tipos: idiopática o asociada a obesidad, sindrómica o endocrina, benigna o heredada, maligna e inducida por drogas.<sup>(1)</sup> Su prevalencia es diferente de acuerdo a la raza, 13,3% en negros, 5,5% en Hispanos y < 1% en blancos no Hispanos. No hay diferencia en cuanto a sexo o edad.

La mayoría son de causa idiopática y están relacionados a obesidad. Se postula que el calor, fricción y maceración de las flexuras lo cause pero también se ha encontrado que estos pacientes tienen niveles de insulina en ayunas marcadamente elevados. Probablemente la interacción entre niveles excesivos de insulina circulante y los receptores de factor de crecimiento similar a insulina (IGF-1) de los queratinocitos lleve al desarrollo de acantosis. Se ha descrito una prevalencia de 66% en adolescentes con más de 200% de su peso corporal ideal. Este tipo de acantosis nigricans es reversible. La prevalencia de la forma maligna fue en un estudio de 2 en 12000 pacientes.<sup>(6)</sup>

El compromiso puede presentarse en cualquier lugar de la piel pero es más común es en las flexuras, cuello, axila, ingle, en la superficie dorsal de los dedos, en la boca y alrededor de los pezones y ombligo. En los niños la zona más afectada es la nuca.

Se describen casos raros de acantosis nigricans autosómica dominante, no relacionada con obesidad, endocrinopatías ni anomalías congénitas, aparece en la niñez y se acentúa en la pubertad.

En lo relacionado a endocrinopatías existe el Síndrome de acantosis nigricans tipo A, asociado a resistencia a la insulina hiperandrogénico HAIR-AN, que incluye obesidad, hirsutismo e hiperandrogenismo en mujeres, en este caso particular el lugar principal de hiperpigmentación es la vulva. El tipo B está asociado a enfermedades autoinmunes como lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, síndrome de Sjögren o tiroiditis de Hashimoto. <sup>(5)</sup>

Las drogas asociada a desarrollo de acantosis nigricans incluyen corticoides sistémicos, ácido nicotínico, estrógenos y anticonceptivos orales.

Histológicamente se produce hipertrofia papilar (papilomatosis), hiperqueratosis con acantosis irregular leve; el incremento de los melanocitos en la capa basal de la epidermis puede ser leve o estar ausente. También puede encontrarse escaso infiltrado dérmico constituido por linfocitos, células plasmáticas y ocasionalmente neutrófilos. <sup>(7,8)</sup>

El diagnóstico es clínico, puede confundirse con nevus lineares, nevus melanocíticos, al inicio con enfermedad de Addison, hemocromatosis o hiperpigmentación post-inflamatoria. La patología oral debe diferenciarse de enfermedad de Cowden, granulomatosis de Wegener o enfermedad de Darier.

### ***Acantosis Nigricans Maligna***

Es más rara que la acantosis nigricans no inducida por cáncer, pero su incidencia exacta es desconocida. Usualmente coexiste con otros marcadores cutáneos de malignidad: el signo de Leser-Trèlat, papilomatosis cutánea florida e hiperqueratosis de las palmas y plantas (tilosis). Acantosis nigricans de las palmas también es conocida como palmas de tripa y está comúnmente asociada a malignidad <sup>(10-13)</sup>.

Aunque clínicamente es indistinguible de la acantosis nigricans asociada a otras causas, su aparición es usualmente brusca y se disemina rápidamente, las lesiones tienden a ser más severas y extensas, suelen ser sintomáticas siendo común el compromiso de mucosas.

La cavidad oral está comprometida en 25-50% de los casos, especialmente los labios y las comisuras. <sup>(9)</sup>

Además su presencia puede preceder al diagnóstico del cáncer, Curth describe que 17% precede a la enfermedad, 61% aparece simultáneamente y 22% aparece posteriormente.

Acantosis nigricans maligna está asociada principalmente a cánceres intra-abdominales, Curth en 1943 en 191 casos, 177 (92%) tenían asociado un cáncer abdominal, de los cuales el 69% era en estómago. Gross en 1984, en 247 casos encuentra 45% de casos de cáncer gástrico y 64% de neoplasias abdominales. Las neoplasias asociadas a acantosis nigricans tienden a ser agresivas, con una sobrevida media de menos de 2 años. <sup>(12-15)</sup>

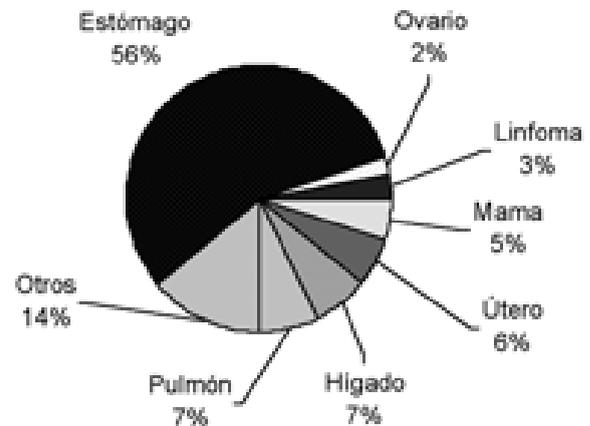


Fig. 6 Cánceres Asociados a Acantosis Nigricans Maligna.<sup>5</sup>

### ***Cáncer Asociado a Acantosis Nigricans***

El mecanismo mediante el cual un cáncer induce acantosis nigricans aún no se ha establecido, se ha sugerido que es probablemente debido a que algunos productos tumorales estimulan los queratinocitos y fibroblastos dérmicos a nivel de receptores celulares. Se presume que básicamente está asociado a adenocarcinomas debido a su posibilidad de secretar polipéptidos, sin embargo existen reportes aún más raros de relación con sarcomas y malignidades hematológicas. Existen reportes aislados que encuentran niveles elevados del factor de transformación de crecimiento  $\pm$  (TGF- $\beta$ ) que es estructuralmente similar al factor de crecimiento epidermal y por lo tanto un buen candidato para producir acantosis nigricans. <sup>(11,16-19)</sup>

En conclusión, si bien Acantosis Nigricans es un signo frecuente en la práctica clínica, su asociación con cáncer debe tenerse en cuenta, especialmente en pacientes que no presentan las patologías benignas usualmente asociadas a ésta como obesidad o diabetes y cuando se presentan signos de alarma que hagan sospechar de una neoplasia, debe ampliarse la historia clínica, especialmente la anamnesis y proceder a una búsqueda activa del cáncer teniendo en cuenta los lugares de presentación más frecuentes.

### **REFERENCIAS**

1. HABIF: Clinical Dermatology, 3rd Ed. Mosby Year Book, Inc 1996.
2. LENZNER U, RANSAUER J, PETZOLDT W, MEIGEL W. Acanthosis Nigricans maligna. Fallbeschreibung und Literaturübersicht. Der Hautarzt 1998;49:41-7
3. In Cancer Medicine e.5 Section 33. Neoplasms of the Skin 119. Neoplasms of the Skin. Tumors Arising from the Epidermis

4. MEKHAIL TM, MARKMAN M. Acanthosis Nigricans with Endometrial Carcinoma: Case Report and Review of the Literature. *Gynecologic Oncology* 2002;84:332-334.
5. MISAL AA. Acanthosis Nigricans: A new analysis of associated endocrine and malignant disorders. *Annals of Saudi Medicine* 1997;17(6):651-3.
6. SERRA-BALDRICH E, Acanthosis nigricans. *Actualidad Dermatológica*.1992 501-9.
7. RAZELLE K, COHEN P. Cutaneous Paraneoplastic Syndromes in Solid Tumors. *American Journal of Medicine* 1995;99(5):662-71.
8. DE VITA. *Cancer: Principles & Practice of Oncology* Lippincott, Williams & Wilkins 2001
9. KUNER N, HARTSCHUH W. Erstbeschreibungen im "Internationalen Atlas seltener Hautkrankheiten" von 1886. *Der Hautarzt* 2003;1:67-72.
10. MÖHRENSCHLANGER M, VOCKS E, WESSNER J, NÄHRIG J, RING A. Tripe palms and malignant acanthosis nigricans.: cutaneous sign of imminent metastasis in bladder cancer?.*The Journal of Urology* 2001;165:1629-30.
11. KLIMOPOULOS S, KOUNOUCES C, PANTELIDAKI C, SKREPETOU K, PAPOUDOS M. The Leser-Trelat Sign in association with Carcinoma of the Ampulla of Vater. *Am J gastroenterology* 2001;96(5):1623-6.
12. YEH JSM, MUNN SE, PLUNKETT TA, HARPER PG, HOPSTER DJ et al. Coexistence of acanthosis nigricans and the sign of Leser-Trèlat in a patient with gastric carcinoma. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2000;42(2):357-62
13. CHEMENE R, BRIAN Y, KELLY AP. Symmetrical Black Plaques of the Toes. *Archives of Dermatology* 2000;136(6):791-6.
14. POTE A, CRUZ PD. GAT causes acanthosis nigricans?. *J EADV* 2001;15:325-7.
15. WOLFF H. Kutane Paraneoplasien. *Der Hautarzt* 2001;2:159-72.
16. PÉREZ-COTAPOS ML. Signos Cutáneos de Malignidad Interna. *Revista Médica Clínica Las Condes* 2000;13(3)
17. BOYCE S, HARPER J Paraneoplastic dermatoses. *Dermatologic Clinics* 2002;20(3):523-32
18. BRAVERMAN M. Skin manifestations of internal malignancy. *Clinics in Geriatric Medicine* 2002;18(1):1-19.
19. ANDERSON, HUDSON, PEACOCK, MULLER. Malignant Acanthosis nigricans: potential role of chemotherapy. *British Journal of Dermatology* 1999;141(4):714-6.

