

# ACANTOSE NIGRICANTE E CANCRO GÁSTRICO

J. ALEXANDRE SARMENTO, CONCEIÇÃO ROSÁRIO, CARLOS SANTOS, SOLLARI ALLEGRO, ANTÓNIO MASSA, PEDRO ROQUETE

Serviço de Gastrenterologia. Serviço de Dermatologia do Hospital Geral de Santo António. Porto

## RESUMO.

Descreve-se o caso de um doente de 44 anos com adenocarcinoma gástrico inoperável e lesões exuberantes de acantose nigricante, falecido nove meses depois do diagnóstico, após franca regressão das manifestações cutâneas com o tratamento citostático efectuado (FAM). Revêm-se sumariamente os conhecimentos actuais sobre esta afecção cutânea pouco frequente, frisando-se a importância do despiste precoce de lesões malignas associadas. Foi demonstrada, por imunocitoquímica, positividade para o NSE (neuron specific enolase) e ACTH, nas células do tumor gástrico do doente, o que permite classificá-las como neuroendócrinas. Sugere-se assim, a possibilidade, das lesões de acantose nigricante fazerem parte de um síndrome para endócrino.

## SUMMARY

### Acanthosis Nigricans and Gastric Adenocarcinoma

A case of a 44 years old patient with inoperable gastric adenocarcinoma and exuberant lesions of Acanthosis Nigricans is described. He died nine months after the diagnosis, having experienced disappearance of the cutaneous manifestations after the cytostatic treatment done. The literature about Acanthosis Nigricans is reviewed and the importance of precoce search of associated malign disease is stressed. It was demonstrated by immunocitochemistry, positivity to NSE (neuron specific enolase) and ACTH, in the patient gastric tumour cells which allows them to be classified as neuroendocrine cells. It is suggested that Acanthosis Nigricans is a manifestation of a para-endocrine syndrome.

## INTRODUÇÃO

Após a descrição em 1890 por Darier<sup>1</sup> da Acantose Nigricante (A.N.), cedo se verificou a sua associação frequente com neoplasias, tendo Curth<sup>2</sup> em 1953 recolhido cerca de 500 casos da literatura mundial, metade dos quais associados com neoplasias malignas, na grande maioria adenocarcinomas do aparelho digestivo. Numa revisão recente de 277 casos de A.N. *maligna*<sup>3</sup> a lesão associava-se com cancro gástrico em 55.5% dos casos, com outros carcinomas intra-abdominais em 17.7% e com doença maligna com outras localizações em 26.8%, incluindo linfomas, sarcomas e carcinomas espinocelulares — Quadro I. Nas descrições de A.N. em Portugal<sup>4-9</sup> pelo menos uma, está relacionada com neoplasia gástrica<sup>9</sup>.

As lesões cutâneas de A.N. consistem em placas papilomatosas, hiperpigmentadas e aveludadas, com localização simétrica nas pregas cutâneas, nomeadamente das axilas (região de envolvimento mais frequente), regiões inguinais, pescoço, áreas flexoras dos cotovelos e joelhos, além dos mamilos e região genito-anal<sup>10,12</sup>. Pode também haver hiperqueratose da palma das mãos e planta dos pés (tilose)<sup>3,11,12</sup>. A mucosa da boca é por vezes atingida<sup>9-12</sup>, assim como as unhas<sup>12</sup>. A A.N. ocorre em duas formas<sup>11-14,19,38,41</sup>:

1) Forma benigna, que inclui a idiopática, as formas associadas com endocrinopatias, a pseudo-acantose dos doentes obesos, a familiar e a relacionada com fármacos.

2) Forma maligna, que acompanha neoplasias, com aparecimento concomitante em 61% dos casos<sup>13</sup>, a precedê-las em 17%, (por vezes até 16 anos<sup>15</sup>) e com aparecimento posterior em 22% (entre meio ano e quatro anos após o diagnós-

## QUADRO I — Tipos de Neoplasias associados com Acantose Nigricante Maligna (3):

NEOPLASIAS	N.º de Casos
Estômago	147
Vias biliares	17
Útero	15
Mama	14
Linfoma	12
Pulmão	8
Pâncreas	8
Cólon/Recto	7
Pulmão (escamoso)	5
Ovário	4
Esófago	3
Próstata	2
Vesícula biliar	2
Sarcoma osteogénico	2
Linfosarcoma	1
Rim	1
Testículo	1
Lábio	1
Faringe	1
Tiróide	1
Fibrosarcoma	1
Intra-abdominal de localização desconhecida	13
Localização desconhecida	12
TOTAL	277

tico<sup>15</sup>). A neoplasia encontrada é, geralmente, altamente maligna, com metastização mais precoce e tempo de sobrevivida menor, em comparação com doentes portadores de tumores com a mesma localização e tipo histológico, mas sem Acantose Nigricante<sup>12</sup>. O prognóstico é assim geralmente muito reservado com sobrevivida média de 11,9 meses nos casos descritos por Curth<sup>15</sup>. A A.N. pode preceder os outros sintomas tumorais por mais de 5 anos<sup>12</sup> e acompanhar-se de prurido<sup>3,10</sup>.

As lesões histológicas da pele são semelhantes nas formas benignas e malignas de A.N., tendo sido observada nesta última, melhoria e mesmo desaparecimento das lesões cutâneas após tratamento cirúrgico dos tumores<sup>11,12,16,17,22</sup>. A melhoria é geralmente transitória, havendo recorrência ou agravamento da A.N., quando se verifica recidiva do tumor ou sua generalização metastática<sup>11-12</sup>.

O paralelismo entre a manifestação cutânea e a massa tumoral total, levou a admitir a existência de substâncias segregadas pelas células tumorais e responsáveis pelo aparecimento da lesão. Estas poderiam ser androgénios<sup>16,17</sup>, vários peptídeos incluindo a urogastrona (que tem estrutura química semelhante ao factor de crescimento epidérmico humano)<sup>18-19</sup>, hormona adrenocorticotrófica<sup>20</sup>, hormona do crescimento<sup>21</sup>, TSH<sup>22</sup> ou produtos de secreção de células do sistema Apud como descrito em caso de cancro gástrico<sup>23</sup>, embora esta observação não tenha sido confirmada por Curth<sup>24</sup>. No entanto, apesar dessas hipóteses, a patogenia desta afecção cutânea não está ainda esclarecida, tanto nas formas *benignas* como nas *malignas*.

Caso Clínico: G.S.C. serralheiro de 44 anos, sem antecedentes patológicos dignos de registo, salvo prurido anal ocasional, desde 1977, aliviado habitualmente com corticóide tópico. Em Outubro de 1983, notou prurido generalizado, com maior intensidade no dorso, axilas, pescoço e região perianal. Em Dezembro de 1983, observou espessamento e escurecimento da pele do pescoço, axilas, regiões inguinais e ânus. Nesta data o prurido era localizado apenas às regiões com pele espessada, não tendo cedido a várias terapêuticas prescritas. Começou, entretanto, a referir astenia e anorexia, tendo emagrecido 10 kg em três meses. Simultaneamente, começou a sentir dor epigástrica contínua, agravada com as refeições e acompanhada de afrontamento pós-prandial marcado, especialmente intenso na data de observação (Fev. 1984).

Sem hábitos tabágicos e com ingestão moderada de álcool (50 g/dia).

O doente apresentava-se com aspecto emagrecido. Localizadas simetricamente no pescoço (Fig. 1), axilas (Fig. 2), mamilos, pregas dos antebraços e regiões inguinais, assim como na região perianal (Fig. 3), observavam-se placas acastanhadas, papilomatosas com bordos mal definidos, aveludadas ao toque. No dorso, múltiplas pápulas acastanhadas, de vários tamanhos com bordos bem definidos e descamação ligeiramente aderente. Hiperqueratose plantar e palmar pouco marcada.

Sem alterações das mucosas, ou dos anexos cutâneos.

Palpavam-se múltiplas adenopatias duras e não dolorosas na região supra-clavicular esquerda.

Na região torácica média anterior direita, nódulo subcutâneo indolor não aderente aos planos profundos ou pele, de cerca de 1 cm de diâmetro.

Fígado 3 cm abaixo da grade costal com bordo fino e regular.

Restante exame físico incluindo exame anuscópico e rectosigmoidoscopia sem alterações.

O hemograma e velocidade de sedimentação, ácido úrico, glicose, triglicéridos, colesterol, ionograma, creatinina e ureia eram normais, assim como as bilirrubinas e transaminases. A fosfatase alcalina tinha um valor de duas vezes o limite superior do normal e a  $\gamma$ -GT quatro vezes o valor normal. A esofagogastroduodenoscopia efectuada, mostrou,



Figura 1 — Aspecto da A.N. no pescoço.



Figura 2 — Aspectos da A.N. na axila.



Figura 3 — Aspectos da A.N. na região perianal.

extensa neoplasia gástrica infiltrativa envolvendo a pequena curvatura, desde a transição esofagogástrica até ao antro, prolongando-se para a face anterior e posterior. Foram feitas biópsias na transição esofagogástrica e no antro, que mostraram a existência de carcinoma glandular mal diferenciado.

Na ecografia abdominal o fígado apresentava-se aumentado de volume, com dilatação das vias biliares intra-hepáticas e adenopatias hilares múltiplas.

Rx pulmonar e do esqueleto sem alterações.

A biópsia cutânea confirmou o diagnóstico clínico de acantose nigricante.

Fizeram-se posteriormente estudos imunocitoquímicos no tecido da biópsia gástrica, pelos métodos de peroxidase anti-peroxidase (PAP) descritos por Sternberger<sup>25</sup>. Verificou-se haver positividade para o NSE (neuron specific enolase) e ACTH, estando em execução a pesquisa de outros polipeptídeos.

Durante o estudo o doente ficou icterico. Perante a sintomatologia e a inoperabilidade, iniciou-se ciclo F.A.M. (5F.U.-600 mg/m<sup>2</sup>, Adriamicina 30 mg/m<sup>2</sup> e Mitomicina-C 10 mg/m<sup>2</sup>). Notou-se alívio marcado da dor epigástrica, regressão do tom icterico das escleróticas, diminuição do valor da fosfatase alcalina e  $\gamma$ -GT, assim como, regressão franca das lesões cutâneas, além de desaparecimento do nódulo subcutâneo.

Embora mantendo astenia e anorexia, o doente retomou o trabalho no segundo mês após o início da terapêutica. Apesar de continuar os ciclos, cerca de dois meses depois teve novamente icterícia, dor epigástrica e agravamento das lesões cutâneas com prurido especialmente perianal e nas axilas.

Faleceu 9 meses após o diagnóstico, não tendo sido feita autópsia.

## DISCUSSÃO

O caso descrito, de exuberantes lesões de acantose nigricante, num doente de 44 anos com neoplasia gástrica extensa, diagnosticada em fase tardia e com rápida evolução fatal, está de acordo com o mau prognóstico observado nos tumores associados com esta manifestação cutânea<sup>15</sup>. No entanto, o tipo histológico do tumor do doente (tipo intestinal de Lauren com aparente crescimento expansivo) é a forma de adenocarcinoma gástrico habitualmente relacionada com melhor sobrevida<sup>26</sup>. Do mesmo modo, num grupo de doentes novos (40 anos ou menos) com carcinoma gástrico<sup>27</sup>, os que apresentavam tumores com *diferenciação endócrina*, isto é, cujas células neoplásicas continham imunoreactividade para marcadores endócrinos, tal como acontecia com o tumor do doente descrito, tinham tendência a apresentar doença menos avançada e a ter melhor sobrevida, do que os que não tinham essa característica. Estes factos, acentuam a correlação negativa entre a associação tumor/A.N. e sobrevida dos doentes.

As lesões cutâneas de A.N. precederam toda a sintomatologia relacionável com o tumor detectado. Perante a exuberância da lesão anal e peri-anal de A.N., será de especular, se a valorização precoce do prurido anal apresentado pelo doente, não poderia ter levado a diagnóstico, que permitisse tratamento curativo do tumor gástrico. Apesar de até ao presente, haver apenas descritas na literatura mundial, cerca de três centenas de casos de A.N. relacionados com tumores malignos, a possibilidade do aparecimento desta afecção a preceder a neoplasia, torna-a um eventual marcador, que obriga sistematicamente ao despiste de doença neoplásica associada.

De modo semelhante ao descrito noutros casos, houve marcada diminuição das lesões cutâneas com a redução da massa tumoral total que se seguiu à terapêutica com o FAM, com novo agravamento no estadio terminal da doença.

Os estudos imunocitoquímicos no tecido de biópsia gástrica, demonstraram presença de substâncias polipeptídicas características de células do sistema neuroendócrino (N.S.E. e ACTH). Esta diferenciação neuroendócrina, com presença de N.S.E. (neuron specific enolase) com ou sem outros poli-

peptídeos, tem sido descrita em tumores de células neuroendócrinas (small cell carcinomas) do pulmão, esófago, estômago, pâncreas, laringe, hipofaringe, glândulas salivares, cavidade nasal e seios peri-nasais, intestino delgado e grosso, bexiga, pele, rim e colo uterino<sup>28,29</sup>, assim como em tumores da mama<sup>30</sup>, e carcinóides gastrintestinais<sup>31</sup>. Foram também observados tumores gástricos que são histologicamente intermediários entre carcinóide e adenocarcinoma, com descrição de adenocarcinóides<sup>32,34</sup> e de carcinóides atípicos<sup>35</sup>. Por outro lado, têm sido detectados por imunocitoquímica, produtos neuroendócrinos em células de carcinomas gástricos, como serotonina, somatostatina, glucagina e gastrina<sup>36,38</sup>. O tumor gástrico descrito por Hage<sup>23</sup>, associado a A.N., poderia eventualmente pertencer a algum destes grupos e a sugestão feita em 1977 de que a acantose nigricante *maligna* poderá ser um síndrome paraendócrino parece ganhar evidência<sup>23</sup>.

De facto, a associação de A.N. a tumores com as características descritas (produtores de polipeptídeos) e o paralelismo entre a intensidade das lesões cutâneas e a massa tumoral, como observado no presente caso, evoca a existência de um factor epidermotrófico segregado pelas células tumorais e responsável pela lesão<sup>19,40,41</sup>. Em alternativa ou em complemento, poderão existir variações subtis da sensibilidade das células a factores de crescimento tecidual, como nalguns casos de resistência à insulina acompanhada de A.N.<sup>38,39</sup>.

A pesquisa das substâncias responsáveis pela A.N. tem que ser empenhadamente continuada, para completo esclarecimento do significado biológico da associação A.N./tumores malignos.

## BIBLIOGRAFIA

1. DARIER, J. — Ann Derm et Syph 1983; 6: 865 e 1895; 4: 97.
2. CURTH, H.O. — Third Conf. on Normal and Atypical Pigment cell Growth—Acad Press, 1953.
3. DARREL S. RIGEL, MICHAEL I. JACOBS — Malignant Acanthosis Nigricans: A Review — J Dermatol Surg Oncol 1980; 6: 11, 923-927.
4. BASTOS DA LUZ J., RÉ L.E., NOGUEIRA J.F.P. — II Congresso Luso-Espanhol de Dermatologia, 1950.
5. CAMPOS J.O. — Bol Clin Hosp C 1949; LX., XVIII 1: 135.
6. COSTA J.O., colab. — O Hospital 1969; 75: 1893.
7. LAPA A. — Arq Pat 1932; IV: 157-200.
8. LEITE A.S., BASTOS LUZ J.B., NOGUEIRA I.P. — Bol Clin Hosp Ultramar 1950; III 1: 35-55.
9. CERQUEIRA MAGRO F., LEOPOLDO CARVALHAIS, AURELIANO DA FONSECA — Acantose Nigrica — O Médico 1969; vol. LIII: 1013-1022.
10. ARORA A., CHOUDHURI G., TANDON R.K. — Acanthosis Nigricans associated with adenocarcinoma of the gallbladder — The Am J of Gastroenterol 1985; 80, 11: 896-897.
11. CALLEN J.P. — Skin Signs of Internal Malignancy. In: Callen J.P., eds. Cutaneous aspects of Internal disease. Chicago: Year Book Medical Publishers Inc, 1981; 207-209.
12. ANDREEV V.C. — Skin Manifestations in Visceral Cancer. In: Current problems in Dermatology. Basel: S. Karger A.G., 1978; v. 8: 25-28.
13. CURTH H.O., ALBERT W. HILBERG, GERALD F. MACHAGEK — The Site and Histology of the Cancer Associated with Malignant Acanthosis Nigricans — Cancer 1962; 15: 364-382.
14. TASHIAN D., JARRAT M. — Familial acanthosis nigricans — Arch Dermatol (U.S.) 1984; 120 (10): 1351.
15. CURTH H.O. — Classification of Acanthosis Nigricans — Int J Dermatol 1976; 15: 592-593.
16. GIVENS J.R., KERBER I.J., WISER W.L., ANDERSEN R.N., COLEMAN S.A., FISH S.A. — Remission of acanthosis nigricans associated with polycystic ovarian disease and a stromal luteoma — J Clin Endocrinol Metab 1974; 38: 347-355.
17. IMPERATO-McGINLEY J., PETERSON R.E., STURLA E., DAWOOD Y., BAR R.S. — Primary amenorrhea associated with hirsutism, acanthosis nigricans, dermoid cysts of the ovaries

- and a new type of insulin resistance — *Am J Med* 1978; 65: 389-395.
18. GREGORY H. — Isolation and structure of urogastrone and its relationship to epidermal growth factor. *Nature* 1975; 257: 325-327.
  19. MARKS J.M., SHUSTER S. — The skin and disorders of the alimentary tract. In: Fitzpatrick, T.B., Eisen, A.Z. — *Dermatology in General Medicine*, 2nd ed. New York, McGraw-Hill Book Co., 1979; 1193-1205.
  20. HOLLINGSWORTH D.R., AMATRUDA T.T. Jr. — Acanthosis nigricans and obesity: An endocrine abnormality? — *Arch Inter Med* 1969; 124: 481-487.
  21. MILLARD L.G., GOULD D.J. — Hyperkeratosis of the palms and soles associated with internal malignancy and elevated levels of immunoreactive human growth hormone — *Clin Exp Dermatol* 1976; 1: 363-368.
  22. MOLLER H., ERIKSSON S., HOLEN O., WALDENSTROM J.G. — Complete reversibility of paraneoplastic acanthosis nigricans after operation — *Acta Med Scand* 1978; 203: 245-246.
  23. HAGE E., HAGE J. — Malignant acanthosis nigricans — A para-endocrine syndrome? — *Acta Dermatovener (Stockh)* 1977; 57: 261-263.
  24. CURTH H.O. — Does the cancer accompanying acanthosis nigricans contain endocrine cells of the APUD series? — *Acta Dermatovener (Stockh)* 1979; 599: 261-263.
  25. STERNBERGER L.A. — The unlabelled antibody peroxidase-antiperoxidase (PAP) method. In: *Immunocytochemistry*, 2th ed., Ed. Sternberger. Wiley, New York, 1979; 104-169.
  26. RIBEIRO M.M., SARMENTO J.A., SIMÕES M.A.S., BASTOS J. — Prognostic significance of Lauren and Ming classifications and other pathologic parameters in gastric carcinoma — *Cancer* 1981; 47: 780-784.
  27. RADI M.J., FENOGLIO-PREISER C.M., BARTOW S.A., KEY C.R., PATHAK D.R. — Gastric carcinoma in the young: a clinicopathological and immunohistochemical study — *Am J Gastroenterol* 1986; 81: 747-756.
  28. MANIVEL C., WICK M.R., SIBLEY R.K. — Neuroendocrine differentiation in mullerian neoplasms — *Am J Clin Pathol* 1986; 86: 438-443.
  29. SPRINGALL D., IBRAHIM N.B., RODE J., SHARPE M.S., BLOOM S.R., POLAK J.M. — Endocrine differentiation of extra-pulmonary small cell carcinoma demonstrated by immunohistochemistry using antibodies to PGP9.5, neuron specific enolase, and the c-flanking peptide of human pro-bombesin — *J Pathol* 1986; 150: 151-162 (1986).
  30. NESLAND J.M., PETTERSEM E.O., FOSSA S.D., HOIE J., JOHANNSEN J.V. — Nuclear DNA content in breast carcinomas with neuroendocrine differentiation — *J Pathol* 1986; 150: 181-185.
  31. NASH S.B., SAID J.W. — Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors — *Am J Clin Path* 1986; 86: 415-422.
  32. ALI M., DAVIDSON A., AZZOPARDI J. — Composite gastric carcinoid and adenocarcinoma — *Histopathology* 1984; 8: 529-536.
  33. KLAPPENBACH R.C., KURMAN R.J., SINCLAIR C.F. et al. — Composite carcinoma-carcinoid tumors of the gastrointestinal tract. A morphologic, histochemical and immunocytochemical study — *Am J Clin Pathol* 1985; 84: 137-143.
  34. HERNANDEZ F.J., REID J.D. — Mixed carcinoid and mucous-secreting intestinal tumors — *Arch Pathol* 1969; 88: 489-496.
  35. SWEENEY E., MCDONNELL L. — Atypical gastric carcinoids — *Histopathology* 1980; 4: 215-224.
  36. TAHARA E., ITO H., NAKAGAMI K. — Scirrhous argyrophil cell carcinoma of the stomach with multiple production of polypeptide, amine, CEA, lysozyme, and hCG — *Cancer* 1982; 49: 1904-1915.
  37. LEI D., ELIAS J. — The detection of serotonin and gastrin in gastric carcinoma — *Am J Clin Pathol* 1983; 80: 436-440.
  38. MATSUOKA L.Y., WORTSMAN J., GAVIN J.R., KUPCHELLA C.E., DIETRICH J.G. — Acanthosis nigricans, hypothyroidism, and insulin resistance — *Am J Med* 1986; 81: 58-62.
  39. Insulin receptors, acanthosis nigricans and insulin resistance — *Edit. The Lancet* 15 March 1986; 595-596.
  40. ANDREW V.C., BOYANOV L., TSANKOV N. — Generalized acanthosis nigricans — *Dermatologica* 1981; 163 (1): 19-24.
  41. HAYNES H.A., CURTH H.O. — Cutaneous manifestations associated with malignant internal disease. In: FITZPATRICK T.B., EISEN A.Z., WOLFF K., et al., eds., *Dermatology in general medicine*, 2th ed. New York: McGraw Hill Book CO. 1979; 1343-1352.

Pedido de Separatas:  
 J. Alexandre Sarmiento  
 Rua: Eng. Duarte Pacheco, 898  
 4470 Maia