

Adenocarcinoma de próstata asociado con acantosis nigricans maligna, palmas en tripa y papilomatosis cutánea florida: informe de caso y revisión de la literatura

Malignant acanthosis nigricans, tripe palms and florid cutaneous papillomatosis associated with prostate cancer: Case report and literature review

Rosa María Guevara Castillo¹, Ana Ivvet Quintos Ramírez², Alfredo Alfaro Mejía³, Enoe Quiñonez Urrego⁴, Marissa de Jesús Quintal Ramírez⁴, Héctor Lara Torres⁴, María Magdalena López Ibarra⁵

¹ Médica adscrita, servicio de Dermatología

² Residente del segundo año, servicio de Dermatología

³ Médico adscrito, servicio de Medicina Interna

⁴ Médicos adscritos, servicio de Patología

⁵ Jefa del servicio de Dermatología

Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional La Raza.

RESUMEN

Acantosis nigricans maligna es un síndrome paraneoplásico de etiología desconocida, caracterizado por la presencia de placas hiperpigmentadas y papilomatosas. Se asocia con tumoraciones malignas intraabdominales en 94% de los casos y de ellos, 61-69% es concomitante con adenocarcinoma gástrico, aunque también acompaña otras neoplasias como leucemia mielocítica aguda, linfoma, cáncer de vejiga o de hígado. La literatura sólo documenta un caso en el que este síndrome estuvo asociado con cáncer de pulmón y próstata.

Acantosis nigricans maligna puede coexistir con otros tres síndromes paraneoplásicos: 1) palmas en tripa (paquidermatoglyphia), 2) signo de Leser-Trélat, y 3) papilomatosis cutánea florida. El tratamiento consiste en la eliminación del tumor, y la persistencia o reaparición de lesiones cutáneas puede sugerir recurrencia oculta o metástasis.

Se presenta el caso de un paciente con acantosis nigricans maligna, palmas en tripa y papilomatosis cutánea florida asociadas con cáncer de próstata.

PALABRAS CLAVE: Cáncer, próstata, acantosis, paraneoplásico.

Introducción

Acantosis nigricans se caracteriza por la presencia de placas hiperpigmentadas papilomatosas localizadas, sobre todo en zonas intertriginosas y menos comúnmente, en mucosas.¹ En 1890, Polliter y Janiuske describieron por primera vez la variedad maligna como un signo cutáneo de neoplasia interna.²

ABSTRACT

Malignant acanthosis nigricans is paraneoplastic syndrome of unknown etiology, characterized by the presence of plaques and papillomatous hyperpigmentation. It is related to intra-abdominal tumors in 94% of cases of which, 61-69% are concomitant with gastric adenocarcinoma, although it is also present in other malignancies including acute myeloid leukemia, lymphoma, and bladder or liver carcinoma. Existing literature reports only one case of MAN secondary to lung and prostate cancer.

This entity may coexist with three other paraneoplastic syndromes: 1) tripe palms (pachydermatoglyphia), 2) Leser-Trélat sign, and 3) florid cutaneous papillomatosis. Treatment involves tumor removal. Persistence or reappearance of skin lesions suggests hidden recurrence or metastasis.

This is a case report of a patient presenting malignant acanthosis nigricans, tripe palms and florid cutaneous papillomatosis in association with prostate cancer.

KEYWORDS: Cancer, prostate, acanthosis, paraneoplastic.

Acantosis nigricans se clasifica en 5 tipos:^{3,4}

- I. Acantosis benigna o hereditaria-familiar (aparece durante la infancia y se intensifica en la pubertad).
- II. Acantosis asociada con obesidad.
- III. Acantosis relacionada con endocrinopatía (resistencia a la insulina, diabetes, hiperandrogenismo,

CORRESPONDENCIA

Dra. Rosa María Guevara Castillo ■ drarosyguevara@hotmail.com

Omega 210, Col. Romero de Terreros, Delegación Coyoacán, CP 04310, México D.F. Teléfono: 55 2292 0286.

acromegalia, síndrome de Cushing, tratamiento con glucocorticoides, enfermedad de Addison, hipotiroidismo).

- IV. Acantosis inducida por medicamentos (ácido nicotínico en altas dosis, anticonceptivos orales).
- V. Acantosis maligna (asociada con neoplasias de estómago, pulmón, colon, recto, linfomas, y otras).

El presente artículo describe el cuadro de un paciente con acantosis nigricans maligna concomitante con cáncer de próstata, asociación excepcional de la que sólo se ha documentado un caso.

Presentación

Paciente masculino de 77 años de edad que manifestó los siguientes antecedentes de importancia: diabetes mellitus tipo 2 diagnosticada hace 30 años, en tratamiento con glibenclamida y pioglitazona; hipertensión arterial sistémica de 20 años de evolución, en tratamiento con captopril; enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diagnosticada hace 20 años y en tratamiento con ambroxol, bromuro de ipatropio, teofilina y salbutamol; y alergia a la penicilina. Sus antecedentes quirúrgicos incluían: siete años antes, resección transuretral de próstata (en 2 ocasiones) por hiperplasia prostática.



Figura 1. Placas hiperpigmentadas de aspecto aterciopelado en cuello.

El padecimiento actual inició un año antes con la presentación de dermatosis diseminada en áreas flexurales, consistente de placas hiperpigmentadas color gris-café, aspecto aterciopelado y pruriginosas. Luego de seis meses desarrolló engrosamiento de palmas, así como neoformaciones de aspecto papilomatoso y verrugoso, muy pruriginosas, con predominio en tronco posterior y región inguinal. Refirió, además, astenia, adinamia y pérdida ponderal de 25 kilogramos en siete meses.

Los hallazgos de la exploración dermatológica fueron: dermatosis diseminada en cabeza (Figura 1), donde se observaban neoformaciones de aspecto papilomatoso en labios y mucosa oral (Figura 2); afección de regiones flexurales (cuello, axilas e ingles) y extremidades superiores, con placas hiperpigmentadas de color gris-café, aspecto aterciopelado y acentuación de los dermatoglifos en palmas (Figuras 3a y 3b); múltiples neoformaciones de aspecto verrugoso de predominio en tronco posterior y cara interna de ambos muslos (Figura 4). Se palpó ganglio supraclavicular izquierdo de consistencia pétrea, adherido a planos profundos y con un diámetro aproximado de 3 centímetros.

Con el diagnóstico presuntivo de acantosis nigricans maligna, palmas en tripa y papilomatosis cutánea florida, se realizaron biopsias de labio inferior y piel del cuello, las cuales revelaron hiperplasia psoriasiforme con papilomatosis e hiperqueratosis (Figura 5), hallazgo que confirmó el diagnóstico de acantosis nigricans.

El paciente fue enviado al servicio de medicina interna, donde se llevó a cabo un protocolo de estudio para identificar el tumor maligno primario, indicándose exámenes de laboratorio que refirieron: glucosa 109 mg/dl, creatinina 1.07 mg/dl, hemoglobina 16.3 g/dl, hematocrito 47.9%, leucocitos 6.5 k/μl, plaquetas 261,000.



Figura 2. Neoformaciones de aspecto papilomatoso en ambos labios.



Figura 3. a) Palma engrosada con aspecto aterciopelado; b) Acentuación de dermatoglifos (palmas en tripa).



Figura 4. Papilomatosis cutánea florida.

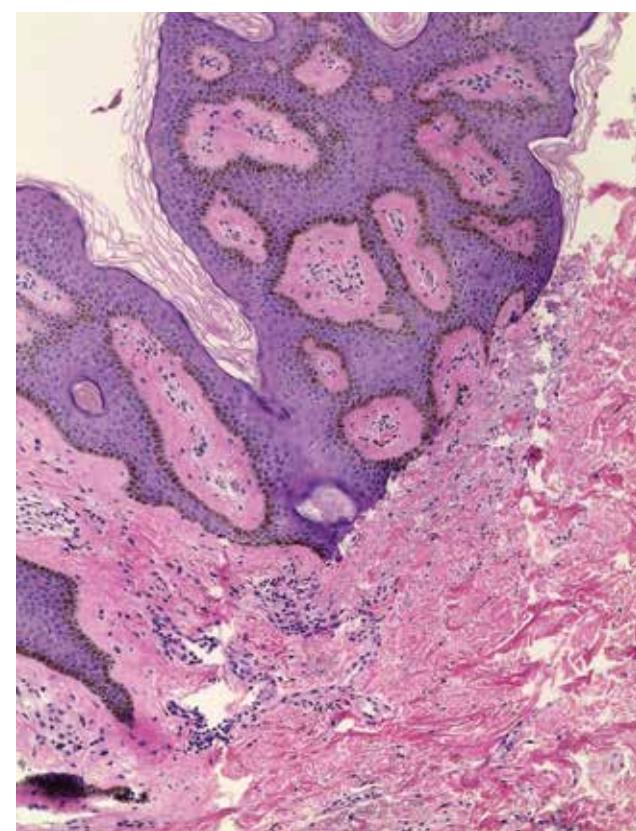


Figura 5. Piel adelgazada con acantosis irregular de epidermis, proyecciones papilomatosas, hiperpigmentación del estrato basal e infiltrado inflamatorio linfocítico perivascular superficial (H/E 10x).

Debido a la presencia del ganglio supraclavicular izquierdo y a que este síndrome paraneoplásico se asocia frecuentemente con adenocarcinomas de tubo digestivo, se practicó una endoscopia, con los siguientes resultados: cavidad oral, hipofaringe y laringe con aspecto nodular

y friable; esófago con vegetaciones y pérdida de distensibilidad hasta su tercio distal (Figuras 6a y 6b). Los hallazgos histopatológicos de las biopsias obtenidas fueron: esofagitis crónica por reflujo y gastritis crónica, mínima y superficial. No se identificaron neoplasias.

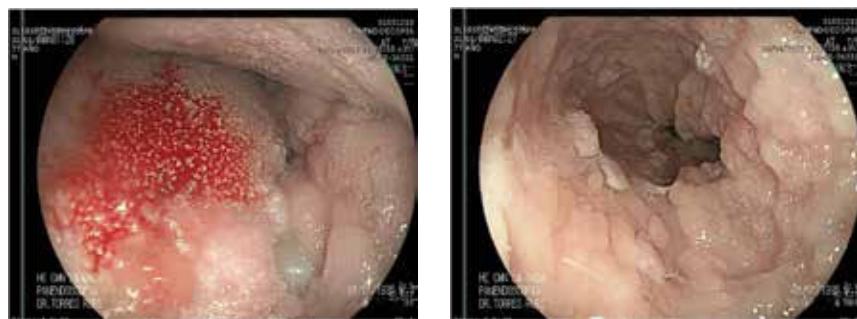


Figura 6. a) Cavidad oral, hipofaringe y laringe con aspecto nodular y friable; b) Esófago con vegetaciones.

La biopsia del ganglio supraclavicular izquierdo reveló metástasis de adenocarcinoma con moderada diferenciación (Figuras 7a y 7b). Se realizó un estudio de inmunohistoquímica para identificar el sitio primario de la lesión, con resultados negativos para citoqueratinas 7 y 20, y TTF-1, pero positividad para antígeno prostático específico (APE; Figura 8). La inmunomarcación descartó que el tumor primario se hubiera originado en pulmón, tiroides y colon, en tanto que la doble negatividad para citoqueratinas 7 y 20, y la intensa positividad glandular luminal para APE hicieron sospechar de un adenocarcinoma de glándula prostática primario, moderadamente diferenciado.

Los resultados de los marcadores tumorales fueron: antígeno carcinoembrionario 5.88 ng/ml y APE más de 150 ng/ml. Dada la gran elevación del segundo y a que la inmunohistoquímica del ganglio supraclavicular izquierdo fue positiva para antígeno prostático específico, se realizó biopsia transrectal de próstata hallándose un adenocarcinoma de tipo acinar con suma de Gleason 6 (Figura 9).

Una vez establecido el diagnóstico de adenocarcinoma de próstata, el paciente fue transferido al servicio de urología donde se practicó gammagrama óseo, el cual mostró

distribución heterogénea con incremento de captación en regiones occipital y parietal derecha; tercios superiores de húmeros, con predominio derecho; segmento posterior del 10º arco costal derecho; cuerpos vertebrales T3, T5, T8, T10, T12, L4 y L5; y articulación sacroiliaca izquierda. Los hallazgos fueron indicativos de patología ósea metastásica y dado el estadio de la enfermedad, se indicó tratamiento paliativo con goserelina.

Por parte del servicio de dermatología, se prescribieron queratolíticos y tratamiento sintomático con emolientes mentolados, para aliviar el prurito.

Discusión

Alrededor de 7-15% de las neoplasias originan síndromes paraneoplásicos de expresión endocrina, neurológica, hematológica, reumática, renal o cutánea.⁴ La acantosis asociada con un proceso maligno se denomina acantosis nigricans maligna y es un síndrome paraneoplásico cutáneo.⁵

Acantosis nigricans maligna se diferencia de la variedad benigna en varios aspectos: se presenta después de los 40 años e inicia de manera repentina, progresando rápidamente; el compromiso es amplio y severo, y muy

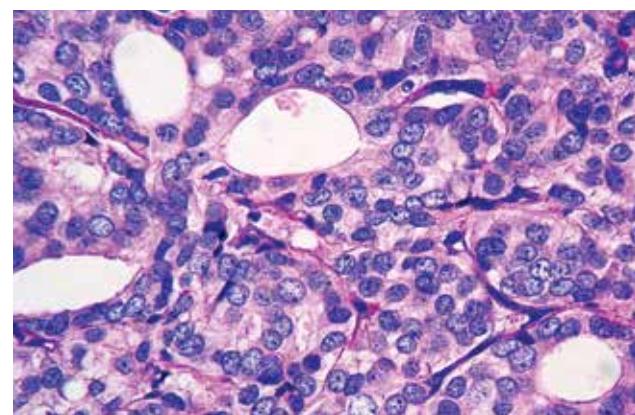
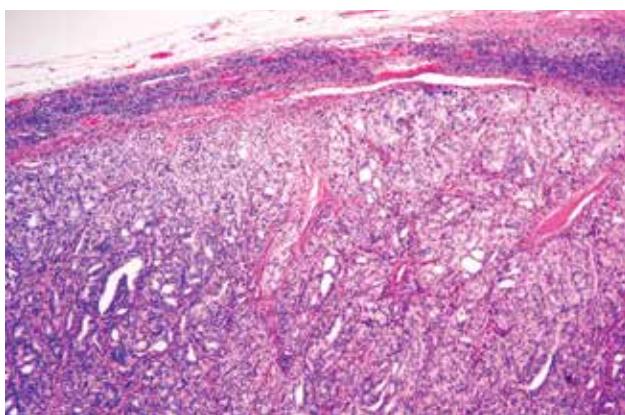


Figura 7. a) Tejido linfoide residual, correspondiente a ganglio linfático sustituido por una lesión neoplásica maligna (H/E 40x); b) Neoplasia maligna de estirpe epitelial, caracterizada por formación de glándulas (adenocarcinoma). Células con pleomorfismo nuclear, núcleolos evidentes y abundante citoplasma (H/E).

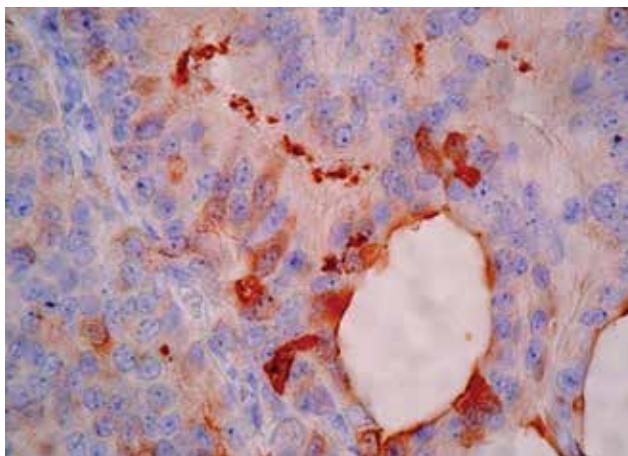


Figura 8. Glándulas con positividad APE de predominio luminal.

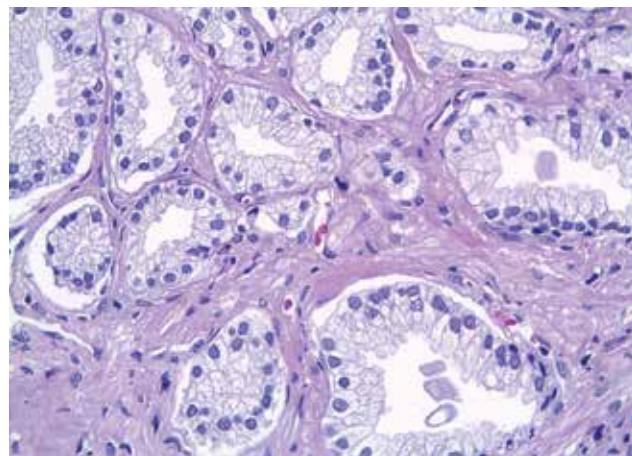


Figura 9. Tejido prostático, con proliferación acinar neoplásica, constituida por glándulas irregulares “espalda con espalda”; ausencia de células mioepiteliales; acinos con células de citoplasma amplio; y núcleos ovoides con nucleolo evidente, en estroma fibroso (H/E 40x).

frecuentemente afecta las mucosas,² extendiéndose a otras localizaciones como fosas antecubitales, región umbilical y huecos poplíticos; a menudo cursa con otras dermatosis paraneoplásicas como acantosis palmar, papilomatosis cutánea florida y/o signo de Leser-Trélat.⁶

El caso aquí descrito manifestaba todas estas características por lo que, desde el primer momento, fue clasificado como acantosis nigricans maligna y posteriormente, se procedió a la confirmación mediante protocolo de estudio.

Se desconoce la incidencia exacta de esta entidad paraneoplásica, aunque se ha postulado que sólo 2 de cada 12,000 pacientes con cáncer presentan acantosis nigricans maligna. Los síndromes de palmas en tripa (paquidermatoglifia) y/o acantosis nigricans maligna son altamente sugestivos de un proceso maligno interno. De hecho, por sí sola, la manifestación de palmas en tripa sola se asocia con neoplasia oculta en 90% de los casos.

La paquidermatoglifia ocurre en 42% de los pacientes después de identificado el carcinoma; en 23% de los casos se diagnostica simultáneamente o hasta 2 meses después de detectar la neoplasia; y puede observarse en 17% de los pacientes antes de hacer el diagnóstico de neoplasia maligna, incluso con una anticipación de hasta 15 meses.

Por su parte, acantosis nigricans maligna antecede al diagnóstico de neoplasia maligna en 17% de los casos, mientras que está presente en 61% de los pacientes al momento de establecer el diagnóstico y en 22% ocurre después de identificar la neoplasia.⁷ La literatura cita que 30-40% de los pacientes con acantosis nigricans presentan afección de mucosas,⁸ y en el caso aquí descrito, las lesiones fueron extensas, abarcando las mucosas oral, laringea y esofágica.

En 94% de los casos, acantosis nigricans maligna está asociada con tumores intraabdominales de los cuales,

61-69% corresponden a adenocarcinoma gástrico. Por su parte, en 35% de los casos, el síndrome de palmas en tripa es concomitante con adenocarcinoma gástrico y se presenta en 53% de los pacientes con cáncer pulmonar, pudiendo ocurrir con menos frecuencia en otras malignidades como leucemia mielocítica aguda, linfoma,⁷ y cáncer de vejiga o hígado.³ Hasta ahora, la literatura sólo informa de un caso de cáncer de pulmón y próstata asociado con este síndrome paraneoplásico.⁵ El tipo histológico más frecuentemente relacionado con este síndrome es el adenocarcinoma, pero se ha reportado en asociación con otras variedades histológicas que incluyen carcinoma de células escamosas, linfoma, sarcoma, Schwannoma, leucemia, melanoma, cáncer adrenal, cáncer hepatobiliar, tumor de Wilms y cáncer de tiroides.⁷ La acantosis nigricans asociada con malignidad suele ser muy agresiva y el tiempo de sobrevida a partir del diagnóstico es de 8.7-11.9 meses.⁷

No se ha esclarecido el mecanismo por el cual una neoplasia maligna induce acantosis nigricans. Una hipótesis es que el tumor produce factor estimulante de los queratinocitos (EGF) y factor estimulante de los fibroblastos (IGF) de la dermis.

Koyoma *et al.* demostraron que las células tumorales co-expresaban el receptor del factor de crecimiento alfa (TGF-alfa) y el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGF). También concluyeron que cuando se asocia con carcinoma gástrico, las células secretan TGF-alfa, auto-estimulándose de manera autocrina. Por último, observaron que la acantosis se resolvía después de la gastrectomía total y que los niveles séricos de TGF-alfa disminuían.⁷

La acantosis nigricans maligna inicia como placas hiperpigmentadas color café-grisáceo de aspecto aterciopelado, dispersas en áreas flexurales (cuello, axilas e ingles)⁹ y posteriormente, puede afectar las mucosas de cavidad oral, conjuntiva y perineo.¹⁰ A menudo coexiste con otros tres signos paraneoplásicos:⁵

- Acantosis palmar (paquidermatoglifia) es una hiperqueratosis en palmas –en ocasiones, plantas– cuyo aspecto clínico recuerda el intestino de buey, debido a la acentuación de los dermatoglifos (de ahí el nombre de palmas en tripa o en mondongo).^{3,6} Rara vez se presenta aislada y en 77% de los casos publicados en la literatura se ha asociado con acantosis nigricans maligna, como en el paciente aquí descrito.
- Signo de Leser-Trélat, definido como una erupción rápida y progresiva de múltiples queratosis seborreicas asociadas con el proceso maligno.⁷
- Papilomatosis cutánea florida, dermatosis paraneoplásica obligadamente asociada con acantosis nigricans y caracterizada por múltiples lesiones queratósicas y papilomatosas de aparición repentina, diseminadas por toda la superficie cutánea. Aunque morfológicamente semejan verrugas vulgares, no se deben a infección del virus del papiloma humano;⁶ suelen ocasionar prurito localizado o generalizado.⁵

Los hallazgos histopatológicos de acantosis nigricans maligna incluyen acantosis irregular con hiperqueratosis de la epidermis e hipertrofia papilar (papilomatosis); en la dermis pueden observarse depósitos de mucina perivascular³ e infiltrado inflamatorio de linfocitos, células plasmáticas y ocasionalmente, neutrófilos.⁹

El diagnóstico diferencial de las manifestaciones orales de acantosis nigricans maligna incluye otras entidades que condicionan papilomatosis e hiperplasia, como verrugas virales, nevo blanco esponjoso, granulomatosis de Wegener, pioestomatitis vegetante, enfermedad de Cowden y enfermedad de Darier.⁸

El diagnóstico clínico de las manifestaciones cutáneas debe contemplar nevos lineales, nevos melanocíticos, en-

fermedad de Addison, hemocromatosis e hiperpigmentación postinflamatoria.⁹

El tratamiento consiste en la eliminación de la neoplasia, aunque también se han probado queratolíticos, retinoides y ciproheptadina –esta última, debido a su efecto inhibidor sobre la liberación de productos tumorales.¹¹ El prurito se alivia con lubricantes y emolientes.⁴

En términos generales, la persistencia o reaparición de las lesiones cutáneas pueden apuntar a la presencia de una neoplasia oculta⁷ o metástasis.¹²

REFERENCIAS.

- Longshore S, Taylor J, Kennedy A, Nurko S. "Malignant acanthosis nigricans and endometroid adenocarcinoma of the parametrium. The search for malignancy". *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 541-543.
- Rojas E, Gonzalez C. "Acanthosis nigricans asociado a malignidad". *Rev Med Vallejana* 2007; 4: 155-158.
- Mohrenschlager M, Vocks E, Wessner B, Nahring J, Ring J. "Palms and malignant acanthosis nigricans: cutaneous signs of imminent metastasis in bladder cancer?" *The Journal of Urology* 2001; 165: 1629-1630.
- Aguilar C. "Acanthosis nigricans y linfoma no Hodgkin. Reporte de un caso y revisión bibliográfica". *Med Int Mex* 2009; 25: 73-76.
- Wolfgang W, Ginter-Hanselmayer G, Florian H, Hold S. "Florid cutaneous papillomatosis with acanthosis nigricans in a patient with carcinomas of the lung and prostate". *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: 907-908.
- Ginarte M, Paredes C. "Dermatoses paraneoplásicas. Concepto y clasificación. Formas clínicas. Planteamiento práctico". *Medicine* 2006; 9: 3130-3134.
- Kebria M, Belinson J, Kim R, Mekhail T. "Malignant acanthosis nigricans, tripe palms and the sign of Leser-Trelat, a hint to the diagnosis of early stage ovarian cancer: A case report and review of the literature". *Gynecologic Oncology* 2006; 101: 353-355.
- Ramirez V, Esquivel L, Caballero E, Berumen C, Orozco R, Angeles A. "Oral manifestations as a hallmark of malignant acanthosis nigricans". *J Oral Pathol Med* 1999; 28: 278-281.
- Piscoya A, Semnache R, Valdivia J, Cedron H, Huerta J, Bussalleu A. "Acanthosis Nigricans Maligna: Reporte de un caso y revisión de la literatura". *Rev Gastroenterol Perú* 2005; 25: 101-105.
- Lee H, Suh H, Choi J, Lee M, Choi J, Moon K, et al. "Hyperkeratosis of the nipple and areola as a sign of malignant acanthosis nigricans". *Clinical and Experimental Dermatology* 2005; 30: 707-726.
- Muñoz F, García C, Monge M, Arreola J, "Acanthosis nigricans como manifestación inicial paraneoplásica de adenocarcinoma gástrico". *Gastroenterol Hepatol*. 2007; 30: 15-18.
- Matono S, Fujita H, Tanaka T, Tanaka Y, Sueyoshi S, Tsubuku T, Nishimura K, Murata K, Shirouzu K. "Malignant acanthosis nigricans with esophageal cancer". *Esophagus* 2009; 6: 127-131.