

Papilomatose cutânea florida e acantose nigricante maligna reveladoras de neoplasia gástrica*

Florid cutaneous papillomatosis and acanthosis nigricans maligna revealing gastric adenocarcinoma

Ana Brinca¹
Maria Manuel Brites²
Américo Figueiredo⁴

José Carlos Cardoso²
Óscar Tellechea³

Resumo: Apresenta-se o caso clínico de um doente de 57 anos, previamente saudável, sem sintomatologia sistêmica, que, num curto intervalo de tempo, desenvolve múltiplas lesões semelhantes a verrugas virais no tronco, membros e face, lesões típicas de acantose nigricante nas grandes pregas e uma queratodermia difusa palmar com paquidermatoglifia. Os exames complementares de diagnóstico revelaram uma neoplasia gástrica metastizada. Apesar da instituição da terapêutica, com efeito transitório na neoplasia e nas lesões cutâneas, o doente viria a falecer em 14 meses. Salientamos a associação destas três dermatoses paraneoplásicas num mesmo paciente: papilomatose cutânea florida, acantose nigricante maligna e tripe palms que parecem ter um mecanismo patogênico comum.

Palavras-chave: Acanthosis nigricans; Neoplasias gástricas; Síndromes paraneoplásicas

Abstract: This paper reports the case of a 57-year-old, previously healthy male with no systemic symptoms who over a short period of time developed multiple wart-like lesions on his trunk, limbs and face, typical lesions of acanthosis nigricans in the major body folds and tripe palms. Diagnostic tests revealed a metastatic gastric adenocarcinoma. Despite the implementation of therapy, which had a transient effect on the tumor and skin lesions, the patient died in 14 months. The association of these three paraneoplastic dermatoses (florid cutaneous papillomatosis, acanthosis nigricans maligna and tripe palms) in the same patient, apparently with a common pathogenic mechanism, is noteworthy.

Keywords: Acanthosis nigricans, paraneoplastic syndromes; Stomach neoplasms

INTRODUÇÃO

A papilomatose cutânea florida (PCF) caracteriza-se pelo rápido aparecimento de numerosas lesões papulosas, clinicamente indistinguíveis de verrugas virais no tronco, membros e face. Tem sido descrita em associação com a acantose nigricante maligna (ANM) e com neoplasias internas, e, de fato, parece tratar-se de uma dermatose paraneoplásica obrigatória já que se associa sempre a uma neoplasia interna, geralmente intra-abdominal, que tende a evoluir paralelamente com a dermatose.

RELATO DO CASO

Doente do sexo masculino, 57 anos, raça caucasóide, previamente saudável, recorreu à consulta por dermatose com cerca de 3,5 meses de evolução, com agravamento progressivo, sem sintomatologia local ou sistêmica acompanhante. Apresentava vários tipos de lesões cutâneas: 1. placas queratósicas acastanhadas, de superfície aveludada, mal delimitadas e simétricas, nas axilas e faces laterais e posterior do pescoço, típicas de acantose nigricante; 2. placas violáceas de superfície

Recebido em 31.05.2010.

Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 20.06.2010.

* Trabalho realizado nos Hospitais da Universidade de Coimbra, EPE Serviço de Dermatologia – Coimbra – Portugal.

Conflito de interesse: Nenhum / *Conflict of interest:* None

Suporte financeiro: Nenhum / *Financial funding:* None

¹ Médica-interna de Dermatologia – Hospitais da Universidade de Coimbra, EPE Serviço de Dermatologia – Coimbra – Portugal.

² Médico (a) – Especialista em Dermatologia e Venereologia – Hospitais da Universidade de Coimbra, EPE Serviço de Dermatologia – Coimbra – Portugal.

³ Professor-doutor – Chefe do Serviço de Dermatologia e Venereologia – Hospitais da Universidade de Coimbra, EPE Serviço de Dermatologia – Coimbra – Portugal.

⁴ Professor-doutor – Diretor do Serviço de Dermatologia e Venereologia – Hospitais da Universidade de Coimbra, EPE Serviço de Dermatologia – Coimbra – Portugal.

mamilonada e verrucosa nas regiões inguinais (Figura 1); 3. queratodermia palmoplantar difusa e paquidermatoglia (Figuras 2 e 3); 4. lesões papulosas, milimétricas, queratósicas, localizadas na face, com predomínio periocular e peribucal (Figura 4); 5 papilomatose hiperqueratósica dos mamilos e aréolas mamárias (Figura 5); 6. múltiplas lesões papulosas, queratósicas, com tamanhos entre 3 e 6 mm, dispersas pelo tegumento cutâneo, predominando nos membros superiores e tronco. No restante, exame objetivo não revelou alterações, nomeadamente emagrecimento, adenopatias periféricas palpáveis ou hepatoesplenomegalia. Colocados os diagnósticos clínicos de papilomatose cutânea florida e acantose nigricante (confirmada por exame histológico que mostrou papilomatose irregular com hiperqueratose ortoqueratósica – Figura 6), optou-se pela hospitalização do doente. O estudo analítico não demonstrou alterações significativas, além do aumento dos marcadores tumorais CEA= 22.0 ng/ml (N<5.4) e CA 19.9= 64.0 U/ml (N<37). A endoscopia digestiva alta (EDA) revelou múltiplas lesões papilomatosas na mucosa esofágica, mas as mucosas gástrica e duodenal não apresentavam alterações. A tomografia computadorizada tóraco-abdômino-pélvica mostrou três lesões sugestivas de metástases pulmonares com tamanhos <15 mm, e múltiplas adenopatias intra-abdominais. Pelo elevado grau de suspeita de neoplasia gastrointestinal, e apesar dos resultados da EDA, realizou-se um trânsito esofagogastroduodenal, onde se observou “na transição do corpo para o antro, área de convergência de pregas, aparentemente rodeando uma massa com 2,5 cm de diâmetro, com ulceração central, sugestiva de neoplasia gástrica”. Nesta altura, o doente repete a EDA, onde se observa “na face posterior da transição corpo antro, numa



FIGURA 1: Placas violáceas localizadas nas regiões inguinais



FIGURA 2: Tripe palms

zona de difícil acesso, pequena úlcera em cicatrização, discretamente irregular, onde se efetuou citologia e biópsias”. O exame anatomopatológico revelou tratar-se de adenocarcinoma gástrico do tipo difuso. Optou-se pela realização de quimioterapia (QT) com intenção neoadjuvante. Iniciaram-se 5-Fluorouracilo e Cisplatina, tendo-se verificado, após o 2º ciclo de QT, o desaparecimento das metástases pulmonares e acentuada redução do número e dimensões das adenopatias intra-abdominais, assim como melhoria significativa das lesões cutâneas. Ao fim do 3º ciclo, verificou-se agravamento do estado geral e das lesões cutâneas e surgiram novas adenopatias no mediastino e cavidade peritoneal. A quimioterapia foi alterada para 5-FU e Irinotecano, com melhoria clínica transitória, com posterior agravamento a partir do 3º ciclo, tendo sido suspensa após o 5º ciclo por ausência de resposta. O doente veio a falecer 14 meses após o diagnóstico.



FIGURA 3: Tripe palms



FIGURA 4: Envolvimento peribucal

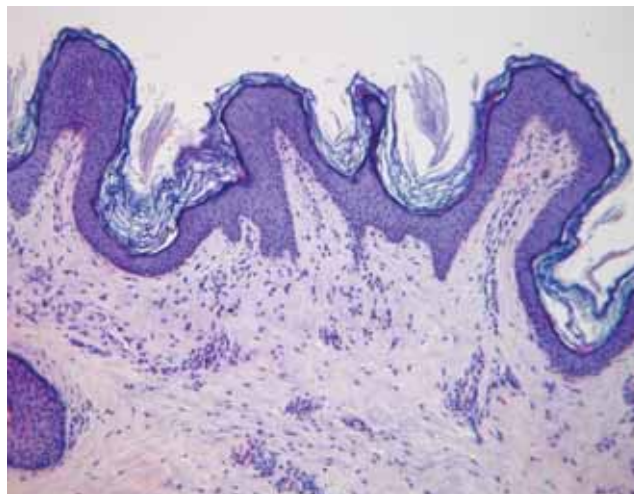


FIGURA 6: Papilomatose irregular com hiperqueratose ortoqueratósica

DISCUSSÃO

A acantose nigricante (AN) caracteriza-se, clinicamente, pelo espessamento cutâneo aveludado, simétrico, com hiperpigmentação das áreas intertriginosas, e, histologicamente, por hiperqueratose e papilomatose com acantose ligeira. Foram descritos 8 tipos de AN: acral, benigna, maligna, induzida por fármacos, mista, associada à obesidade, sindrômica e unilateral. A AN benigna pode associar-se a obesidade, síndrome dos ovários poliquísticos, diabetes mellitus, insuficiência adrenal e outras condições de insulino-resistência. A AN pode também ocorrer secundariamente ao uso de fármacos, como o ácido nicotínico, a insulina, os corticosteroides sistêmicos e o dietilestilbestrol, e, mais raramente, os contraceptivos orais, ácido fusídico, e metiltestosterona. A descontinuação do fármaco leva à melhoria ou mesmo ao desaparecimento das lesões de AN. A AN maligna



FIGURA 5: Hiperqueratose do mamilo e aréola mamária

(ANM) é uma dermatose paraneoplásica bem conhecida, descrita pela primeira vez em 1890.¹ A incidência exata não está estabelecida, mas foi relatada em 2 de 12.000 doentes com neoplasias em 10 anos^{2,3}. Apresenta-se com envolvimento mucocutâneo extenso e rapidamente progressivo, associada à neoplasia sistêmica, mais frequentemente ao adenocarcinoma gástrico. Rigel e Jacobs⁴ relataram a associação de ANM com carcinomas do ovário, endométrio, colo uterino, mama, testículo, pulmão, rim, pâncreas, fígado, esôfago, próstata, tireoide e faringe, entre outros. As neoplasias subjacentes à ANM tendem a ter um comportamento muito agressivo; a sobrevida média após o seu diagnóstico está descrita como variando entre 8.7 e 11.9 meses. A papilomatose cutânea florida (PCF) é uma paraneoplasia rara descrita pela primeira vez por Pollitzer em 1891,⁵ e nomeada por Schwartz e Burgess em 1978.⁶ Em 1991, Gheeraert identificou 23 casos na sua revisão da literatura.⁷ Das neoplasias subjacentes, presentes em todos os pacientes, a mais comum foi o adenocarcinoma gástrico (15 de 23). Caracteriza-se pelo aparecimento rápido de múltiplas lesões verrucosas clinicamente indistinguíveis das verrugas vulgares. As lesões iniciam-se nas extremidades, particularmente no dorso das mãos e punhos, mas podem acometer o tronco e a face, e, à semelhança do que observamos no nosso doente, podem acometer as mucosas ocular e oral, bem como os mamilos e aréolas mamárias. O prurido pode limitar-se às áreas com lesões cutâneas ou ser generalizado. A histologia destas lesões mostra hiperqueratose, acantose irregular e papilomatose, sem vacuolização epidérmica, paraqueratose ou inclusões eosinofílicas sugestivas de verrugas vulgares. A neoplasia subjacente é geralmente intra-abdominal (e mais

frequentemente gástrica) e evolui paralelamente à PCF. Uma melhoria significativa das lesões cutâneas de PCF foi observada em um terço dos casos, após quimioterapia ou intervenção cirúrgica dirigida à neoplasia primária⁶ e, contrariamente, o agravamento das lesões da PCF ocorre com a disseminação e metastização da neoplasia^{8,9}, como observado em nosso doente. A hiperqueratose do mamilo e aréola (HMA) caracteriza-se pelo espessamento queratósico, hiperpigmentado, verrucoso ou filiforme. Subclassifica-se em 3 tipos: o tipo 1) associada a nevo epidérmico, geralmente unilateral; o tipo 2) associada a uma dermatose mais disseminada, nomeadamente AN,^{10,11} doença de Darier, eczema crônico como o eczema atópico e linfoma de células T cutâneo; é geralmente bilateral, refletindo a natureza disseminada ou sistêmica da patologia subjacente; e o tipo 3) a HMA nevoide ou idiopática que não se associa a outra patologia e é um achado isolado. Pode ocorrer unilateralmente, mas o mais frequente é ser bilateral. A HMA foi também descrita associada ao sorafenib¹², inibidor de várias cinases intracelulares envolvidas no crescimento celular. É frequente a associação entre a ANM e a PCF e estas duas dermatoses ao sinal de Leser-Trélat (LT), caracterizado pelo aparecimento súbito de múltiplas queratoses seborreicas habitualmente pruriginosas e dispostas no tronco em “*Christmas tree*”. As tripe palms (TP), ou paquidermatoglia, foram descritas pela primeira vez por Clarke¹³ e, mais tarde, por Breathnach e Wells¹⁴, que as caracterizaram como uma forma de acantose palmar. Consistem em hiperqueratose palmar difusa, amarelada, com acentuação dos sulcos dermatóglifos, lembrando as vilosidades cólicas. Cohen¹⁵ relatou a sua associação com uma neoplasia interna em 69 (90%) de 77 casos. Andreev² descreveu as TP e o sinal de LT como variantes clínicas da ANM. No entanto, há casos descritos de ambas as condições sem ANM associada.¹⁵ Estas dermatoses paraneoplásicas podem ser observadas antes ou na altura do diagnóstico da neoplasia de base, ou, raramente, mais tarde e têm habitualmente uma evolução paralela à do tumor.^{4,7,11} A etiopatogenia da

ANM, assim como da PCF, das TP e do sinal de LT, não está completamente esclarecida. Acredita-se que sejam induzidas diretamente pelas neoplasias de base, provavelmente por um fator de crescimento produzido pelo tumor. É conhecido, embora complexo, o papel da resistência à insulina nas formas benignas de AN. A resistência à insulina leva a uma hiperinsulinemia compensatória; por sua vez, níveis aumentados de insulina sérica interagem com o receptor do fator de crescimento insulina-like-1 (R-IGF-1) nos tecidos periféricos, o que leva à proliferação dos queratinócitos e fibroblastos. Na ANM, níveis séricos aumentados de fatores de crescimento, particularmente do fator de crescimento transformador (TGF) - α , atuam através do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR). Y. Hida e colaboradores relataram também o possível papel do receptor 3 do fator de crescimento de fibroblastos (FGFR3) na etiopatogenia da ANM.¹⁶ O caso que reportamos, com lesões típicas de acantose nigricante maligna, papilomatose cutânea florida e tripe palms, ocorreu sem qualquer queixa gastrointestinal. Como o adenocarcinoma gástrico é a mais frequente neoplasia associada a estas dermatoses paraneoplásicas, os exames complementares de diagnóstico dirigidos foram realizados e a neoplasia gástrica confirmada, já com lesões à distância, pulmonares, e metastização ganglionar regional. A quimioterapia conseguiu reduzir o número e dimensões das adenopatias intra-abdominais, fez desaparecer as 3 lesões pulmonares e pudemos observar uma melhoria significativa das lesões cutâneas paraneoplásicas. Contudo, com a progressão da neoplasia de base, observamos um agravamento progressivo do estado geral do doente com novo agravamento das lesões cutâneas, como descrito na literatura. Este caso demonstra a importância da PCF, da ANM e das TP como marcadores neoplásicos, e salienta a necessidade de realizar um estudo exaustivo na tentativa de diagnosticar, o mais precocemente possível, a neoplasia subjacente, de modo a poder oferecer ao doente o tratamento mais adequado. □

REFERÊNCIAS

1. Unna PG, editor. International atlas of rare skin diseases. Part 4. London: HK Lewis and Co; 1890.
2. Andreev VC. Malignant acanthosis nigricans. *Semin Dermatol.* 1984;3:265-72.
3. Ortega-Loayza AG, Ramos W, Gutierrez EL, Chavez de Paz P, Bobbio L, Galarza C. Cutaneous manifestations of internal malignancies in a tertiary health care hospital of a developing country. *An Bras Dermatol.* 2010;85:736-42.
4. Rigel DS, Jacobs MI. Malignant acanthosis nigricans: a review. *J Dermatol Surg Oncol.* 1980;6:923-7.
5. Pollitzer S. Acanthosis nigricans. In: Unna PG, Morris M, Besnier E, et al, editors. International Atlas of rare skin diseases. London: HK Lewis & Co; 1891. Chapter 10, p.1-3.
6. Schwartz RP, Burgess GH. Florid cutaneous papillomatosis. *Arch Dermatol.* 1978;114:1803-6.
7. Gheeraert P, Goens J, Schwartz RA, Lambert WC, Schroeder F, Debusscher L. Florid cutaneous papillomatosis, malignant acanthosis nigricans and pulmonary squamous cell carcinoma. *Int J Dermatol.* 1991;30:193-197.
8. White H. Acanthosis nigricans and wart like lesions associated with metastatic carcinoma of the stomach. *Cutis.* 1976;17:931-3.
9. Gross G, Pfister H, Hellenenthal B, Hagedorn M. Acanthosis nigricans maligna, clinical and virological investigations. *Dermatologica.* 1984;168:265-272.
10. Lee HW, Chang SE, Lee MW, Choi JH, Moon KC, Koh JK. Hyperkeratosis of the nipple associated with acanthosis nigricans: treatment with topical calcipotriol. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52:529-30.
11. Schwartz RA. Acanthosis nigricans, florid cutaneous papillomatosis and the sign of Leser-Trélat. *Cutis.* 1981;28:319-25.
12. Frigerio M, Santi V, Di Micoli A, Trevisani F. Hyperkeratosis of nipple skin during sorafenib treatment. *Dig Liver Dis.* 2009;41:611.
13. Clarke J. Malignant acanthosis nigricans. *Clin Exp Dermatol.* 1977;2:167-70.
14. Breathnach SM, Wells GC. Acanthosis palmaris: tripe palms. A distinctive pattern of palmar keratoderma frequently associated with internal malignancy. *Clin Exp Dermatol.* 1980;5:181-9.
15. Cohen PR, Grossman ME, Silvers DN, Kurzrock R. Tripe palms and cancer. *Clin Dermatol.* 1993;11:165-73.
16. Hida Y, Kubo Y, Nishio Y, Murakami S, Fukumoto D, Sayama K, et al. Malignant acanthosis nigricans with enhanced expression of fibroblast growth factor receptor 3. *Acta Derm Venereol.* 2009;89:435-7.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA / MAILING ADDRESS:**Ana Brinca****Serviço de Dermatologia dos Hospitais da
Universidade de Coimbra****Praceta Dr. Mota Pinto****3000-075 Coimbra, Portugal****Tel.: +351239400420****E-mail: anabrinca@gmail.com**

Como citar este artigo/How to cite this article: Brinca A, Cardoso JC, Brites MM, Tellechea O, Figueiredo A. Papilomatose cutânea florida e acantose nigricante maligna reveladoras de neoplasia gástrica. *An Bras Dermatol.* 2011;86(3):573-7.