

## **Acanthosis nigricans e carcinoma gastrico: caso clinico e revisione della letteratura**

### ***Acanthosis nigricans and gastric carcinoma: case report and review of the literature***

Achille Panetta\*, Salvatore Virzi\*\*, Vida Pajetta\*, Vincenzo Arigliano\*, Annalisa Avveniente\*, Roberto Maccaferri\*, Silvia Gambini\*, Serena Bonomi\*\*, Antonio Grassi\*\*, Danila Valenti\*

\* UOSD di Oncologia Metropolitana e Cure Palliative, Azienda USL di Bologna, Italia

\*\* UOC di Chirurgia Generale, Ospedale di Bentivoglio, Azienda USL di Bologna, Italia

#### **Riassunto**

**Le sindromi paraneoplastiche sono patologie non comuni ad eziopatogenesi e manifestazioni cliniche svariate, correlate a neoplasie ma non dovute direttamente al tumore stesso o alle sue metastasi. Le sindromi paraneoplastiche sono importanti in quanto il loro riconoscimento permette la diagnosi precoce dei tumori ed il loro rapido trattamento, migliorando di molto la prognosi e l'aspettativa di vita del paziente. Rappresentano spesso l'unica spia di neoplasie altrimenti silenti. Qui di seguito, viene presentato un caso di carcinoma gastrico insorto in un uomo di 64 anni associato alle tipiche manifestazioni cutanee dell'acanthosis nigricans. Le lesioni cutanee, nel caso specifico, hanno preceduto di ben 8 mesi la diagnosi di neoplasia. Viene presentata, inoltre, una revisione della letteratura. Eur. J. Oncol., 15 (3-4), 163-166, 2010**

***Parole chiave:* sindromi paraneoplastiche, acanthosis nigricans, carcinoma dello stomaco**

#### **Summary**

**Paraneoplastic syndromes are uncommon diseases with different pathogenesis and clinical manifestations, correlated with neoplasms but not due to the tumor, or metastasis. Paraneoplastic syndromes are important because their identification permits an early diagnosis of tumors and rapid treatment, with a largely improved prognosis and life expectancy for the patient. They often represent the only signal of a silent neoplasm. We present a case of adenocarcinoma of the stomach in a 64-year-old man associated with the typical skin manifestations of acanthosis nigricans. Skin lesions in the case of well 8 months preceding the diagnosis of cancer. A review of the literature is also presented. Eur. J. Oncol., 15 (3-4), 163-166, 2010**

***Key words:* Paraneoplastic syndromes, acanthosis nigricans, gastric carcinoma**

Received/Pervenuto 20.5.2010 - Accepted/Accettato 30.7.2010

Address/Indirizzo: Dr. Achille Panetta, UOSD di Oncologia Metropolitana e Cure Palliative, Azienda USL di Bologna, via Marconi 35, 40010 Bentivoglio, Bologna (Italy) - Tel. +39-051-6644221 - Fax +39-051-6644030 - E-mail: a.panetta@ausl.bologna.it

## Introduzione

Con il termine di sindromi paraneoplastiche si tende a definire un insieme di segni, sintomi e situazioni cliniche di dismetabolismo o di compromissione organo-funzionale, espressione delle azioni a distanza che il tumore esercita sull'ospite. Tali azioni non hanno alcun rapporto diretto con il tumore primitivo o con le sue metastasi. La comparsa delle manifestazioni paraneoplastiche può precedere la scoperta della neoplasia (1).

L'obiettivo del medico, pertanto, deve essere mirato al riconoscimento di tali manifestazioni, in modo da poter diagnosticare e trattare la neoplasia il più precocemente possibile.

Le sindromi paraneoplastiche possono colpire qualsiasi organo e tessuto e la maggior parte di esse sono dovute alla produzione, da parte del tumore, di sostanze che mimano ormoni fisiologici o che interferiscono con proteine circolanti; alcune sono su base autoimmune (2).

Per spiegare la patogenesi delle varie sindromi paraneoplastiche sono state formulate diverse teorie. La teoria degli abbozzi embrionali comuni postula la derivazione delle cellule responsabili della produzione ormonale ectopica dalla primitiva cresta neurale. Tali cellule, durante la vita fetale, si propagano a tutto l'organismo. Ad esse appartengono le cellule APUD (Amine Precursor Uptake and Decarboxilation). Nel corso della trasformazione maligna di queste cellule si realizza un'iperproduzione di peptidi del tipo APUD. La teoria della riattivazione (derepressione) dell'informazione genetica postula un ritorno della cellula neoplastica alla totipotenzialità sintetica ancestrale, tipica della cellula embrionale. Infine, una terza teoria spiega le sindromi paraneoplastiche come manifestazioni su base autoimmunitaria (3).

Accanto ad una serie di manifestazioni di ordine generale, sono note sindromi paraneoplastiche più specifiche di organi ed apparati:

- sindromi disendocrine e/o dismetaboliche da produzione ormonale normotopica o ectopica;
- sindromi cutanee e del connettivo;
- sindromi neurologiche, muscolari o miste;
- sindromi ematologiche e vascolari;
- sindromi nefrologiche.

L'acanthosis nigricans è la più frequente manifestazione dermatologica paraneoplastica ed è caratte-

rizzata da lesioni cutanee verrucoidi iperpigmentate e localizzate, che prediligono collo, ascelle ed inguine. A volte, si associano lesioni papillomatose e verrucose della lingua e della mucosa orale. È descritta anche un'acanthosis nigricans del palmo delle mani (o sindrome delle palme a trippa) correlata al carcinoma gastrico, polmonare, mammario, della testa-collo e del tratto genito-urinario. Clinicamente il palmo delle mani assume l'aspetto del prestomaco dei bovini: trippa (1, 4).

L'acanthosis nigricans paraneoplastica è da correlare verosimilmente alla produzione da parte delle cellule neoplastiche di TGF- $\alpha$  (transforming growth factor- $\alpha$ ), che è strutturalmente simile all'EGF (epidermal growth factor) e, pertanto, si lega al recettore specifico con effetti simili (5).

Qui di seguito, viene presentato un caso di carcinoma gastrico, diagnosticato in un uomo di 64 anni, nel quale le tipiche manifestazioni cutanee dell'acanthosis nigricans hanno preceduto di ben 8 mesi la diagnosi di neoplasia. Viene presentata, inoltre, una revisione della letteratura.

## Caso clinico

Nell'aprile del 2006 un uomo di anni 64, che aveva sempre goduto di buone condizioni di salute, con anamnesi oncologica familiare negativa, nota la comparsa, in corrispondenza dei cavi ascellari e delle pieghe inguinali, di un colorito bruno-scuro della cute con lesioni verrucoidi iperpigmentate. La cute appariva, nelle sedi sopra citate, ispessita, di aspetto vellutato con vari fibromi penduli (figg. 1 e 2).

Su consiglio del Medico curante, il Paziente si sottopone a visita dermatologica, al termine della quale viene prescritta una terapia a base di prodotti topici cheratolitici.

Nei due mesi successivi, il quadro clinico si complica per la comparsa di un intenso prurito localizzato in sede inguinale ed a livello dei cavi ascellari. Il Paziente si sottopone ad una seconda visita dermatologica, al termine della quale vengono prescritti dei cortisonici per uso topico e degli antistaminici per via sistemica. La terapia prescritta migliora per alcune settimane la sintomatologia.

Nei mesi successivi, però, il prurito diviene di nuovo intenso. Il Paziente si sottopone a varie visite



**Fig. 1.** Acanthosis nigricans maligna in corso di adenocarcinoma gastrico (manifestazioni in sede ascellare)



**Fig. 2.** Acanthosis nigricans maligna in corso di adenocarcinoma gastrico (manifestazioni in sede inguinale)

dermatologiche ed a numerose terapie locali e sistemiche (acido acetilsalicilico, retinoidi, cortisonici, antistaminici), senza benefici clinici sostanziali.

Nell'ottobre del 2006, nel corso di un'ulteriore visita dermatologica, viene posto, per la prima volta, il sospetto che possa trattarsi di una sindrome paraneoplastica. Vengono prescritte una radiografia del torace ed un'ecografia dell'addome superiore. La radiografia del torace non evidenzia formazioni sospette; l'ecografia dell'addome, eseguita agli inizi del dicembre 2006, mostra un pacchetto adenopatico di 2,5 cm in corrispondenza dell'ilo epatico. Dopo alcuni giorni, su consiglio dell'Oncologo, il Paziente

viene sottoposto a gastroscopia, che evidenzia un'ampia lesione ulcerata del corpo gastrico, la quale viene biopsiata. L'esame istopatologico mostra la presenza di un adenocarcinoma scarsamente differenziato. La TC del torace e dell'addome non evidenzia ulteriori localizzazioni della patologia neoplastica.

Pertanto il Paziente viene sottoposto ad intervento chirurgico di gastrectomia totale con linfadenectomia estesa (D2). L'esame istopatologico evidenzia la presenza di un adenocarcinoma gastrico di tipo indifferenziato, ulcerato, esteso sino al tessuto adiposo perigastrico con metastasi massive in nove linfonodi perigastrici.

Dopo l'intervento chirurgico, il Paziente rifiuta di sottoporsi a chemioterapia adiuvante.

Al controllo oncologico del giugno 2007, dopo solo 5 mesi dall'intervento chirurgico, il Paziente presenta, all'esame obiettivo, epatomegalia, ascite ed ittero. È da segnalare, inoltre, la ricomparsa del quadro cutaneo di acanthosis nigricans, regredito dopo l'intervento, a livello ascellare ed inguinale. Il Paziente riferisce, inoltre, da circa un mese, astenia ed anoressia ingravescenti con calo ponderale (circa 20 kg). L'ecografia dell'addome mostra un quadro di metastatizzazione diffusa del fegato, a cui si associa ascite. Il Paziente viene ricoverato presso l'Unità Operativa di Geriatria del nostro Ospedale, ma il decorso della malattia è rapido con decesso dopo solo venti giorni per grave insufficienza epatica.

## Conclusioni

L'incidenza delle sindromi paraneoplastiche è di difficile valutazione o perché misconosciute o perché la sintomatologia viene mascherata dalla malattia di base. Si ritiene che siano presenti all'esordio nel 7-10% dei pazienti (3).

L'estrema eterogeneità eziopatogenetica e la difforme presentazione clinica rendono spesso difficile un loro tempestivo riconoscimento. La loro esatta conoscenza può, tuttavia, giocare un ruolo determinante nella precocità della diagnosi e permettere un trattamento adeguato sia della neoplasia sia delle manifestazioni cliniche correlate. Da qui l'importanza di definirne l'esatta origine patogenetica ed approntare un corretto iter diagnostico e terapeutico.

**Tabella 1** - Classificazione dell'acanthosis nigricans secondo Schwartz

---

Acanthosis nigricans benigna
Acanthosis nigricans associata ad obesità
Acanthosis nigricans sindromica
Acanthosis nigricans maligna
Acanthosis nigricans acrale
Acanthosis nigricans unilaterale
Acanthosis nigricans indotta da farmaci
Acanthosis nigricans mista

---

Nel caso da noi descritto le manifestazioni cutanee dell'acanthosis nigricans hanno preceduto di ben 8 mesi la diagnosi di adenocarcinoma gastrico.

L'acanthosis nigricans è una sindrome con significato clinico variabile da indicatore di un modesto squilibrio endocrino a paraneoplastico. La classificazione dell'acanthosis nigricans è molto complessa; Schwartz ne distingue 8 tipi:

- 1) benigna familiare a trasmissione autosomica dominante con penetranza variabile;
- 2) associata ad obesità, è il tipo più frequente;
- 3) sindromica, di cui esiste il tipo A, che colpisce giovani donne con segni di virilizzazione, e il tipo B autoimmune da autoanticorpi diretti contro i recettori insulinici;
- 4) maligna o paraneoplastica;
5. acrale, tipica dei soggetti di pelle scura, detta anche anomalia acantotica;
6. unilaterale o nevoide, che può essere il segno di esordio della forma benigna familiare e divenire poi bilaterale o persistere come tale;
- 7) indotta da farmaci, come ormoni steroidei, acido nicotinico ed acido fusidico;
- 8) mista, in cui si associano due diversi tipi (tabella 1) (5).

L'acanthosis nigricans maligna si associa principalmente a neoplasie dell'apparato digerente soprattutto dello stomaco e del tratto gastrointestinale; altri tumori associati sono quelli del tratto genitourinario (utero, ovaio, prostata), e più raramente i tumori del polmone ed i linfomi (1, 3, 6, 7). L'adenocarcinoma gastrico rappresenta la neoplasia più frequentemente associata a tale sindrome paraneoplastica e, come testimoniato anche dal caso da noi riportato,

generalmente si tratta di forme scarsamente differenziate ad elevata aggressività (5).

La presenza delle tipiche manifestazioni cutanee dell'acanthosis nigricans deve innanzitutto spingere il medico a cercare di chiarirne le cause. La rapida progressione del quadro clinico, l'intensa sintomatologia pruriginosa ed il riscontro di concomitanti lesioni della lingua e della mucosa orale sono fattori altamente indicativi di neoplasie concomitanti (4).

Nel caso da noi descritto, non erano presenti lesioni della lingua e della mucosa orale, che generalmente si osservano nel 50% dei casi (8). Le lesioni cutanee tipiche dell'acanthosis nigricans sono state riportate, infine, in circa il 10% dei pazienti con sindrome delle "palme a trippa". Tale ultimo quadro è principalmente associato a carcinomi polmonari e gastrici (9).

## Bibliografia

1. Ngonga GFK, Ferrari D, Lorusso L, *et al.* Sindromi paraneoplastiche: teorie eziopatogenetiche, inquadramento clinico e approccio terapeutico. *Ann Ital Med Int* 2005; 20: 28-38.
2. Nathanson L, Hall TC. Paraneoplastic syndromes. *Semin Oncol* 1997; 24: 265-385.
3. Robustelli della Cuna G. Sindromi paraneoplastiche. In Bonadonna G, Robustelli della Cuna G, Valagussa P. *Medicina Oncologica*, ottava edizione. Masson ed, 2007, 1636-58.
4. Ramirez-Amador V, Esquivel-Pedraza L, Caballero-Mendoza E, *et al.* Oral manifestations as a hallmark of malignant acanthosis nigricans. *J Oral Pathol Med*, 1999; 28: 278-81.
5. Schwartz RA. Acanthosis nigricans. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 1-19.
6. Brown J, Winkelmann RK. Acanthosis nigricans: a study of 90 cases. *Medicine* 1968; 47: 33-51.
7. Bottoni U, Dianzani C, Pranteda G, *et al.* Florid cutaneous and mucosal papillomatosis with acanthosis nigricans revealing a primary lung cancer. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000; 14: 205-8.
8. Nomaci K, Mori M, Matsuda N, *et al.* Improvement of oral lesions associated with malignant acanthosis nigricans after treatment of lung cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989; 68: 74-9.
9. Cohen PR, Grossman ME, Kurzroch R. Tripe palms and cancer. *Clin Dermatol* 1993; 11: 165-73.