

# Malign Akantozis Nigrikans ile başvuran mide adeno kanseri olgusu

The case of gastric adenocarcinoma applying with malign Acanthosis Nigricans

Zeynep ORUÇ, Mehmet Ali KAPLAN, Zuhat URAKÇI, Mehmet KÜÇÜKÖNER, Yahya AVCI, Abdurrahman IŞIKDOĞAN

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Diyarbakır

Akantozis Nigrikans (AN), hiperpigmente hiperkeratotik lezyonlarla karakterize bir cilt hastalığıdır. Çoğu insülin resistansı ile ilişkili olmakla birlikte nadiren visceral malignitelerin bir bulgusu olarak da ortaya çıkabilir. Malignite ile ilişkili olduğu düşünülen AN varlığında altta yatan malignensinin saptanması için ayrıntılı inceleme yapılması gerekebilir. Abdominal adenokarsinomalar malign AN olgularının %85'ini özellikle gastrik adenokarsinomalar %60'ını oluşturmaktadır. Kırk dört yaşında erkek hasta üç-dört ay içinde gelişen deride koyulaşma ve kalınlaşma, yaygın vücut ağrısı ve kilo kaybı ile kliniğimize başvurdu. Cilt bulguları AN olarak değerlendirildi. Diabetes mellitus, obezite gibi endokrinolojik hastalıklar yoktu. Hastamızda akantozis nigrikans ile uyumlu cilt bulgularının yaygın olması ve hızlı gelişmesi, diğer AN nedenlerinin bulunmaması, hastanın yaşı ve hastada kilo kaybı, yaygın vücut ağrısı gibi sistemik bulgularının da bulunması nedeniyle malign AN olarak değerlendirildi.

**Anahtar sözcükler:** Akantozis nigrikans.

Achantosis Nigricans (AN) is a skin disorder characterised with hyperpigmented hyperkeratotic lesions. It occurs mostly in association with insulin resistance while it may also arise as a symptom of visceral malignancies. In the occurrence of AN considered as associated with malignancy, a detailed examination may be necessary to identify underlying malignancy. 85% of malign AN cases abdominal adenocarcinomas, and especially 60% of those are gastric adenocarcinomas. A 44-year-old male patient applied to our clinic with hyperpigmentation and hyperkeratosis, widespread body pain and weight loss within 3-4 months. Skin symptoms were reviewed as acanthosis nigricans. He had no endocrinological diseases such as DM or obesity. Due to occurrence of many skin symptoms in accordance with acanthosis nigricans in a rapid growth on our patient, no findings of other AN causes, systemic symptoms such as the age of patient and weight loss, it is considered as malign AN.

**Keywords:** Acanthosis nigricans.

Akantozis Nigrikans (AN), kadifemsi hiperpigmente hiperkeratotik plaklarla seyreden özellikle aksilla ve boyun gibi intertriginöz bölgeleri tutan bir cilt hastalığıdır AN, nadiren diğer deri alanlarında veya mukozal yüzeylerde de görülebilir.

Akantozis Nigrikans genellikle insülin resistansı, obezite, diyabet ile ilişkili olmakla birlikte

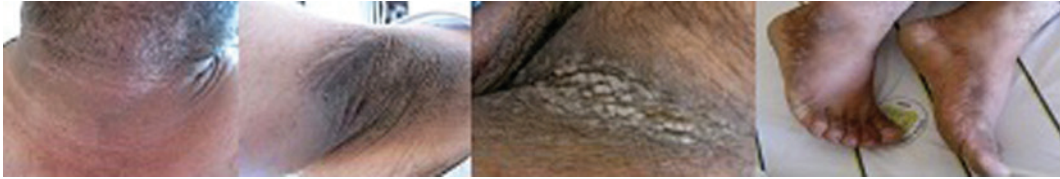
nadiren paraneoplastik sendrom olarak da ortaya çıkabilir. Ayrıca doğuştan olabilir ve çeşitli ilaçlar (seks hormonları, nikotinik asit) AN gelişimine neden olabilir.<sup>[1-3]</sup> Malignite ile ilişkili olan malign AN olarak adlandırılır. Abdominal adenokarsinomalar malign AN olgularının %85'ini, özellikle gastrik adenokarsinomalar %60'ını oluşturur.

Akantozis Nigrikans'ın histopatolojik değerlendirmesinde hiperkeratoz, papillomatosis ve akantozis (epidermisin spinöz tabakasının kalınlaşması) görülür. Deride koyulaşma, melanin birikimi ve melanosit çoğalması ile değil hiperkeratozla ilişkilidir.<sup>[4,5]</sup>

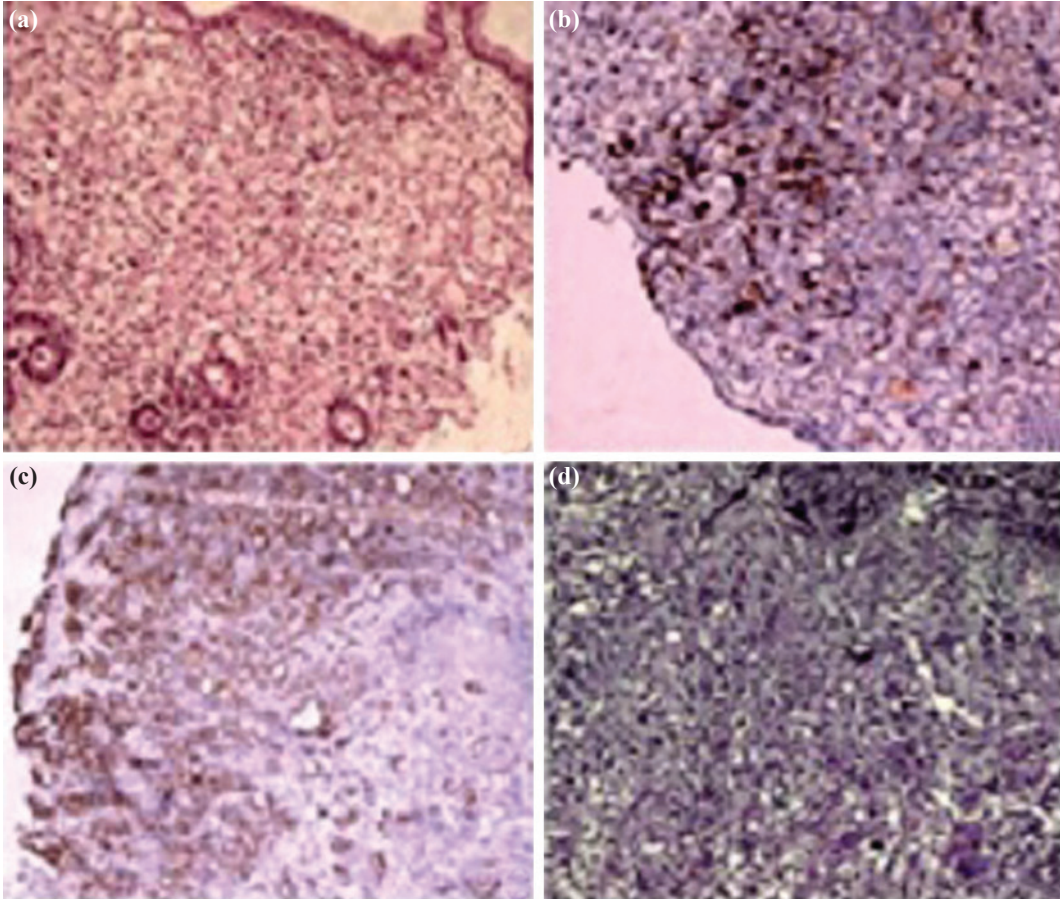
### OLGU SUNUMU

Kırk dört yaşında erkek hasta üç-dört ay içinde gelişen deride koyulaşma ve kalınlaşma, yaygın vücut ağrısı ve kilo kaybı ile kliniğimize başvur-

du. Fizik muayenesinde özellikle boyun, aksilla, inguinal bölge, el ve ayakta akantozis nigrikans ile uyumlu cilt lezyonları mevcuttu (Şekil 1). Hastanın diyabet öyküsü yoktu ve obez değildi. Sistem sorgusunda tüm vücutta ağrı, kilo kaybı ve cilt bulguları dışında bir bulgu yoktu. Laboratuvar bulgularında tam kan sayımı normal ve biyokimyasında açlık kan şekeri ve böbrek fonksiyon testleri normaldi. ALT/AST:N ALP:362 GGT:N alb:3.2 LDH:576 Tiroid fonksiyon testleri normaldi. Dış merkezde adrenal yetersizlik açısından bakılan



Şekil 1. Malign Akantozis Nigrikans ile uyumlu cilt bulguları.



Şekil 2. Midenin taşlı yüzük hücreli karsinomu. (a) Normal mide glandları komşuluğunda büyük vaküollü sitoplazmaya sahip, nükleusu periferite itmiş tümör hücreleri (H-E x100). (b) EMA. (c) Pan-CK ile tümör hücrelerinde pozitiflikler izlenmekte (immünperoksidaz, x100). (d) PAS-AB boyası ile intrastoplazmatik müsin birikimi görülmektedir (x100).

ACTH, Kortizol düzeyleri normaldi. Yaygın vücut ağrısı nedeniyle dış merkezde çekilen kemik sintigrafisi yaygın kemik metastazları ile uyumlu idi. Tümör markerları Ca19-9:390 (<39), Ca 72-4:300 (5.6-8.2) CEA:284 (<5.0) saptandı. Hastanın dispeptik yakınmaları yoktu. Ancak malign AN abdominal adenokarsinomlarla ve özellikle gastrik adenokarsinomlarla ilişkili olduğundan endoskopik girişim planlandı. Endoskopisinde mide antriumunda mukozayı çepeçevre tutan ülserovejetan kitle lezyonu saptandı. Histopatolojik değerlendirmesinde taşlı yüzük hücreli adenokarsinoma tanısı aldı (Şekil 2). İmmünohistokimyasal değerlendirmede Cerb2 (HER2) negatif saptandı. Toraks, abdomenpelvik bilgisayarlı tomografisinde, mide antropilorik bölgede yaklaşık 6 cm'lik asimetrik duvar kalınlaşması, patolojik boyutta abdominal LAP'ler saptandı. Şiddetli sırt ağrısı tarifleyen hastanın torakallumbal vertebra manyetik rezonansında tüm vertebral yapılarda metastaz ile uyumlu multiple lezyon, T2, T8, L1 vertebrada metastatik lezyonlara bağlı belirgin bası bulgusu saptandı.

Hastanın vertebra metastazlarına yönelik palyatif RT+bifosfonat verildi sonrasında palyatif kemoterapi (xeloda+cisplatin) başlandı. Oral tedaviyi tolere edemeyen hastada DCF kürüne geçildi. Hastanın kemoterapi ile lezyonlarında belirgin düzelme saptandı.

## TARTIŞMA

Akantozis Nigrikans birçok sistemik hastalıkla ilişkili olabilen bir cilt bulgusudur. Ciltte hiperpigmente plak ile gelen hastada malign akantozis nigrikans tanısının konulması, birçok sistemik hastalıkla ilişkisini dışlamayı gerektirir. Akantozis Nigrikans, sıklıkla obezite, insülin rezistansı ve diyabet ile ilişkilidir. Nadiren viseral bir kanserin bulgusu da olabilir. Malign AN tüm AN Akantozis Nigrikans olgularının %20'sini oluşturur.<sup>[6-9]</sup> Lezyonlar malignansi belirlendikten sonra veya önce ortaya çıkabilir. Literatürde olgumuzda olduğu gibi akantozis nigrikans ile presente olan gastrik Ca olguları bildirilmiştir.<sup>[10-12]</sup> Viseral kanseri bulunan hastada kutanöz paraneoplastik sendromların saptanması erken tanı ve tedaviyi sağlayabilir ve daha iyi prognozla sonuçlanabilir. Ayrıca cilt bulguları malignansinin progresyonu ve rekürrensini

monitorizasyonu için kullanılabilir.<sup>[13,14]</sup>

Akantozis Nigrikans'lı hastalarda altta yatan malignensi olasılığını düşündüren bazı özellikler görülebilmektedir. Malign AN düşündüren bulgular şunlardır; deri lezyonlarının hızlı gelişimi, ek paraneoplastik cilt bulgularının olması (seboreik keratoz, Leser-Trelat bulgusu gibi), yaygın tutulumun olması, atipik alanlarda lezyonların olması (muköz membranlar, avuç içi ve ayak tabanı), açıklanamayan kilo kaybının olması ve hastanın ileri yaşta olmasıdır.<sup>[15-18]</sup> Hastamız obez değildi, diyabet öyküsü yoktu ve yapılan incelemelerde AKŞ normaldi. Cilt lezyonlarının kısa bir süre içinde çıkması, vücudunun yaygın tutulması, hastanın 40 yaşından büyük olması ve kilo kaybı, sırt ağrısı gibi sistemik semptomlarının da olması nedeniyle malign AN olarak değerlendirildi. Malign AN ile gelen hastaların prognozu kötüdür. Hastaların %50'sinden fazlasında survival bir yıldan daha azdır. Malign AN'li hastalarda kemoterapi deri lezyonlarının regresyonunu sağlayabilir.<sup>[19-23]</sup> Hastamızda ikinci kür KT sonrası hastanın cilt lezyonlarında düzelme saptadık.

Akantozis Nigrikansın patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Tirozin kinaz reseptörlerinden insülin like growth faktör reseptör-1 (IGFR1), fibroblast growth faktör reseptör (FGFR) ve Epidermal growth faktör reseptör (EGFR) potansiyel faktörler olarak önerilmektedir.<sup>[24]</sup> Tümör hücrelerinden salınan TGF- $\alpha$ 'nın, EGFR aktivasyonu aracılığıyla malignensi ilişkili AN gelişimine katkıda bulunabileceği saptanmıştır.<sup>[8,25]</sup>

## SONUÇ

Nadirde olsa viseral tümörlerin ilk bulgusu cilt bulguları olabilir. Hızlı gelişimli AN ile gelen 40 yaş üzeri hastalarda öncesinde endokrinolojik hastalık bulgusu yoksa malign hastalık varlığını dışlamak gerekmektedir. Kutanoz paraneoplastik sendromların saptanması erken tanı ve tedaviyi sağlayabilir ve daha iyi prognozla sonuçlanabilir.

Bu olguyu kutanöz paraneoplastik bulguların kanserin ilk bulgusu olabileceğini ve bu bulguların tanı koyma aşamasında bizi yönlendirebileceğini vurgulamak amacıyla sunduk.

## KAYNAKLAR

1. Schwartz RA. Acanthosis nigricans. *J Am Acad Dermatol* 1994;31(1):1-19; quiz 20-2.
2. Talsania N, Harwood CA, Piras D, Cerio R. Paraneoplastic Acanthosis Nigricans: The importance of exhaustive and repeated malignancy screening. *Dermatol Online J* 2010;16(8):8.
3. Amjad M, Arfan-ul-Bari, Shah AA. Malignant acanthosis nigricans: an early diagnostic clue. *J Coll Physicians Surg Pak* 2010;20(2):127-9.
4. Pipkin CA, Lio PA. Cutaneous manifestations of internal malignancies: an overview. *Dermatol Clin* 2008;26(1):1-15.
5. Costa MC, Martinez NS, Belicha MG, Leal F. Acanthosis nigricans and “tripe palm” as paraneoplastic manifestations of metastatic tumor. *An Bras Dermatol* 2012;87(3):498-500.
6. Brinca A, Cardoso JC, Brites MM, Tellechea O, Figueiredo A. Florid cutaneous papillomatosis and acanthosis nigricans maligna revealing gastric adenocarcinoma. *An Bras Dermatol* 2011;86(3):573-7.
7. Abu-Safieh Y, Khelfa S. Acanthosis nigricans: A presentation of gastric adenocarcinoma. *Arab J Gastroenterol* 2011;12(3):156-7.
8. Koyama S, Ikeda K, Sato M, Shibahara K, Yuhara K, Fukutomi H, et al. Transforming growth factor-alpha (TGF alpha)-producing gastric carcinoma with acanthosis nigricans: an endocrine effect of TGF alpha in the pathogenesis of cutaneous paraneoplastic syndrome and epithelial hyperplasia of the esophagus. *J Gastroenterol* 1997;32(1):71-7.
9. Yang YH, Zhang RZ, Kang DH, Zhu WY. Three paraneoplastic signs in the same patient with gastric adenocarcinoma. *Dermatol Online J* 2013;19(7):18966.
10. Krawczyk M, Mykała-Cieśla J, Kołodziej-Jaskuła A. Acanthosis nigricans as a paraneoplastic syndrome. Case reports and review of literature. *Pol Arch Med Wewn* 2009;119(3):180-3.
11. Brantsch KD, Moehrle M. Acanthosis nigricans in a patient with sarcoma of unknown origin. *J Am Acad Dermatol* 2010;62(3):527-8.
12. Thomas M, Radhakrishnan S, Sunny B, Narayanan B, Kurien G. Malignant acanthosis nigricans with occult primary. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2002;68(6):371-3.
13. Azulay RD, Azulay DR, Abulafia LA. Sinais malignos na pele versus síndromes paraneoplásicas cutâneas: revisão. *An Bras Dermatol* 2000;75:621-30.
14. Dourmishev LA, Draganov PV. Paraneoplastic dermatological manifestation of gastrointestinal malignancies. *World J Gastroenterol* 2009;15(35):4372-9.
15. Sneddon IB. Cutaneous manifestations of visceral malignancy. *Postgrad Med J* 1970;46(541):678-85.
16. Ehst BD, Minzer-Conzetti K, Swerdlin A, Devere TS. Cutaneous manifestations of internal malignancy. *Curr Probl Surg* 2010;47(5):384-445.
17. McLean DI. Cutaneous manifestations of internal malignant disease. *Can Fam Physician* 1987;33:2357-65.
18. Silva JA, Mesquita Kde C, Igreja AC, Lucas IC, Freitas AF, Oliveira SM, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. *An Bras Dermatol* 2013;88(1):9-22.
19. Timothy B, Sol Jr S. In: Feldman M. Sleisenger & Fordtran’s *Gastrointestinal and liver disease*. 7th ed. Elsevier; 2002.
20. Singhi MK, Gupta LK, Bansal M, Jain V, Kachhawa D. Florid cutaneous papillomatosis with adenocarcinoma of stomach in a 35 year old male. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2005;71(3):195-6.
21. Rigel DS, Jacobs MI. Malignant acanthosis nigricans: a review. *J Dermatol Surg Oncol* 1980;6(11):923-7.
22. Anderson SH, Hudson-Peacock M, Muller AF. Malignant acanthosis nigricans: potential role of chemotherapy. *Br J Dermatol* 1999;141(4):714-6.
23. Lee SS, Jung NJ, Im M, Lee Y, Seo YJ, Lee JH. Acral-type Malignant Acanthosis Nigricans Associated with Gastric Adenocarcinoma. *Ann Dermatol* 2011;23(Suppl 2):S208-10.
24. Torley D, Bellus GA, Munro CS. Genes, growth factors and acanthosis nigricans. *Br J Dermatol* 2002;147(6):1096-101.
25. Haase I, Hunzelmann N. Activation of epidermal growth factor receptor/ERK signaling correlates with suppressed differentiation in malignant acanthosis nigricans. *J Invest Dermatol* 2002;118(5):891-3.