DESAFIOS CLÍNICOS NO DIAGNÓSTICO DA ACANTOSE NIGRICANS MALIGNA

CLINICAL CHALLENGES IN THE DIAGNOSIS OF MALIGNANT ACANTHOSIS NIGRICANS

DESAFÍOS CLÍNICOS EN EL DIAGNÓSTICO DE LA ACANTOSIS NIGRICANS MALIGNA

10.56238/IIMedCientifica-038

Thomas Daniel Manske
Graduando em Medicina
Instituição: Universidade Estácio Idomed Jaraguá do Sul (ESTÁCIO JARAGUÁ)

Giuliana Araújo Valera
Graduanda em Medicina
Instituição: Faculdade de Ciências da Saúde de São José do Rio Preto (FACERES)

Francisco Fábio Sena de Souza
Bacharel em Farmácia
Instituição: Centro Universitário do Norte (UniNorte)

Mateus Carlos Alencar Barros
Bacharel em Medicina
Instituição: Universidade de Ribeirão Preto (UNAERP)

Andressa Silva dos Santos
Bacharel em Enfermagem
Instituição: Universidade Federal da Paraíba (UFPB)

Lívia Ugikawa Fujiwara
Bacharel em Medicina
Instituição: Faculdade de Medicina do ABC (FMABC)

Priscila Bonfim de Sousa
Bacharel em Medicina
Instituição: Universidade Ceuma (CEUMA)

Anne Kaline Fontes Guedes
Bacharel em Enfermagem
Instituição: Universidade do Estado do Rio Grande do Norte (UERN)

Josy Cortez Alves de Alencar
Graduanda em Medicina
Instituição: Universidade Nilton Lins (UNL)

RESUMO
A acantose nigricans maligna (ANM) é uma condição dermatológica caracterizada por um espessamento cutâneo hiperpigmentado e aveludado, cujo diagnóstico é predominantemente clínico. Apresenta início abrupto, evolução rápida e está frequentemente associada a neoplasias malignas internas, especialmente adenocarcinomas gástricos, sendo considerada um importante marcador cutâneo de malignidade oculta. Dessa forma, a seguinte revisão de literatura teve como objetivo sintetizar as principais evidências acerca das manifestações clínicas, fisiopatologia e diagnósticos da ANM, a partir de estudos indexados no PubMed. Os estudos analisados demonstraram que a ANM geralmente apresenta rápida progressão e surge antes ou concomitantemente ao diagnóstico da neoplasia em aproximadamente 70% dos casos, ressaltando seu papel como marcador clínico de neoplasias subjacentes. Dessa forma, a identificação precoce dessa dermatose é fundamental para possibilitar o diagnóstico oncológico de malignidades ainda ocultas em estágios iniciais e, potencialmente, melhorar o prognóstico do paciente.

Palavras-chave: Acantose Nigricans Maligna. Neoplasias. Síndrome Paraneoplásica. Dermatologia. Diagnóstico Precoce.

ABSTRACT
Malignant acanthosis nigricans (MAN) is a dermatological condition characterized by hyperpigmented and velvety skin thickening, whose diagnosis is predominantly clinical. It presents with abrupt onset, rapid evolution, and is frequently associated with internal malignant neoplasms, especially gastric adenocarcinomas, being considered an important cutaneous marker of occult malignancy. Thus, the following literature review aimed to synthesize the main evidence regarding clinical manifestations, pathophysiology, and diagnosis of MAN based on studies indexed in PubMed. The analyzed studies demonstrated that MAN usually presents rapid progression and emerges before or concomitantly with neoplasm diagnosis in approximately 70% of cases, highlighting its role as a clinical marker of underlying neoplasms. Therefore, early identification of this dermatosis is fundamental to enable oncological diagnosis of occult malignancies in early stages and, potentially, improve patient prognosis.

Keywords: Malignant Acanthosis Nigricans. Neoplasms. Paraneoplastic Syndrome. Dermatology. Early Diagnosis.

RESUMEN
La acantosis nigricans maligna (ANM) es una condición dermatológica caracterizada por un engrosamiento cutáneo hiperpigmentado y aterciopelado, cuyo diagnóstico es predominantemente clínico. Presenta inicio abrupto, evolución rápida y está frecuentemente asociada a neoplasias malignas internas, especialmente adenocarcinomas gástricos, siendo considerada un marcador cutáneo importante de malignidad oculta. Por lo tanto, la siguiente revisión de literatura tuvo como objetivo sintetizar las principales evidencias sobre manifestaciones clínicas, fisiopatología y diagnósticos de la ANM, a partir de estudios indexados en PubMed. Los estudios analizados demostraron que la ANM generalmente presenta progresión rápida y surge antes o concomitantemente con el diagnóstico de neoplasia en aproximadamente el 70% de los casos, enfatizando su papel como marcador clínico de neoplasias subyacentes. Por lo tanto, la identificación temprana de esta dermatosis es fundamental para

posibilitar el diagnóstico oncológico de malignidades aún ocultas en estadios iniciales y, potencialmente, mejorar el pronóstico del paciente.

Palabras clave: Acantosis Nigricans Maligna. Neoplasias. Síndrome Paraneoplásica. Dermatología. Diagnóstico Temprano.

1 INTRODUÇÃO

A acantose nigricans maligna (ANM) é uma dermatose paraneoplásica rara, caracterizada pelo desenvolvimento abrupto e disseminado de placas hiperqueratósicas, hiperpigmentadas e de aspecto aveludado ou papilomatoso (Antonio *et al.*, 2018; Kumar *et al.*, 2021; Arellano *et al.*, 2019). Embora exiba predileção por áreas flexurais e regiões intertriginosas, as lesões podem acometer qualquer segmento corporal. Diferencia-se da forma benigna — comumente associada a distúrbios endocrinológicos, como obesidade, resistência à insulina e diabetes tipo 2 — pela sua rápida evolução, caráter agressivo e forte correlação com neoplasias malignas viscerais internas (Antonio *et al.*, 2018; Arellano *et al.*, 2019).

A fisiopatologia da ANM envolve a secreção sistêmica de substâncias mitogênicas por células tumorais, destacando-se o papel do fator de crescimento transformador alfa (TGF-α). Ao acionar diretamente os receptores do fator de crescimento epidérmico (EGFR), essa substância estimula a proliferação exacerbada de queratinócitos, melanócitos e fibroblastos, gerando as manifestações dermatológicas características (Antonio *et al.*, 2018; Kumar *et al.*, 2021; Arellano *et al.*, 2019).

A relevância clínica da ANM reside na sua capacidade de atuar como um sinalizador biológico de malignidades ocultas. Embora o adenocarcinoma gástrico seja o tumor mais frequentemente associado, a ANM pode manifestar-se secundária a uma vasta gama de neoplasias viscerais, incluindo tumores de ovário, mama, pulmão, pâncreas, fígado e outros sítios (Antonio *et al.*, 2018; Kumar *et al.*, 2021; Pinto *et al.*, 2019; Mix *et al.*, 2023). As manifestações cutâneas podem preceder, acompanhar ou suceder o diagnóstico do tumor primário, sendo que a presença da síndrome frequentemente aponta para um curso clínico desfavorável e prognóstico reservado, dado o comportamento biologicamente agressivo das neoplasias subjacentes (Arellano *et al.*, 2019).

Diante da importância do reconhecimento precoce para viabilizar intervenções terapêuticas oportunas, este artigo revisa as principais características clínicas, os mecanismos fisiopatológicos e as implicações prognósticas da acantose nigricans maligna. O estudo destaca a necessidade de um elevado grau de suspeição clínica por parte de equipes multidisciplinares, essencial para o rastreamento e o manejo eficaz de pacientes com neoplasias ocultas.

2 METODOLOGIA

A presente investigação configura-se como uma revisão narrativa da literatura, estruturada com o propósito de reunir e examinar as descobertas científicas contemporâneas acerca dos desafios

clínicos associados ao diagnóstico da acantose nigricans maligna. O levantamento bibliográfico foi executado por meio da base de dados PubMed, mobilizando os termos de busca “Acanthosis Nigricans” e “Diagnosis”, interligados operacionalmente pelos conectores lógicos booleanos AND e OR, em conformidade com o vocabulário padronizado do Medical Subject Headings (MeSH). Foram selecionados trabalhos publicados nos últimos cinco anos, disponíveis em formato integral e redigidos nas línguas inglesa ou portuguesa, que demonstram pertinência direta com a temática. Descartaram-se manuscritos sem relação estrita com o escopo do estudo, produções em duplicidade, ensaios teóricos de baixo rigor metodológico e artigos não indexados na plataforma eletrônica consultada. A triagem do material estruturou-se em duas etapas consecutivas: análise inicial de títulos e resumos, seguida pela leitura e avaliação minuciosa dos textos completos para validação da elegibilidade. Por fim, as informações extraídas foram organizadas e sintetizadas de maneira descritiva.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

As evidências científicas avaliadas apontam que a acantose nigricans maligna representa um critério clínico sentinela de alta relevância para a triagem e o diagnóstico precoce de neoplasias ocultas de comportamento biológico agressivo (Antonio *et al.*, 2018; Kumar *et al.*, 2021). Análises estatísticas clássicas revelam que as placas cutâneas surgem em concomitância com o tumor em 61,3% dos casos, manifestam-se após o diagnóstico do câncer em 21% e antecedem formalmente a identificação da neoplasia interna em 17,6% das ocorrências, atuando como o primeiro sinal de alerta da doença oculta (Antonio *et al.*, 2018). Os critérios de suspeição para determinar o caráter paraneoplásico das lesões e diferenciá-las de formas benignas baseiam-se na idade avançada do paciente, no início súbito e agudo, no curso clínico rapidamente progressivo, no acometimento de extensas áreas anatômicas incomuns e na ausência completa de anormalidades endocrinológicas ou metabólicas nos exames de triagem inicial (Antonio *et al.*, 2018).

3.1 MANIFESTAÇÕES EM NEOPLASIAS INTRA-ABDOMINAIS E EXTRA-ABDOMINAIS ATÍPICAS

Embora os adenocarcinomas gastrointestinais concentrem a maioria das associações, a ANM pode sinalizar neoplasias de origens incomuns. Registrou-se, por exemplo, a manifestação da síndrome precedendo em cinco meses um adenocarcinoma primário de vias biliares e trato pancreatobiliar em paciente de 53 anos, apresentando-se como massa expansiva hepática; a intervenção cirúrgica e

quimioterápica permitiu a cura oncológica e a resolução dermatológica em quatro meses (Antonio *et al.*, 2018). No âmbito das neoplasias extra-abdominais, descreveu-se a ocorrência sincrônica de ANM disseminada e adenocarcinoma mamário metastático (estágio TxN2M0, HER2-positivo), evidenciando que a ressecção cirúrgica e o manejo sistêmico do tumor primário correlacionam-se diretamente com o clareamento das lesões (Arellano *et al.*, 2019).

Além do adenocarcinoma gástrico, a literatura amplia o espectro da ANM para tumores de mama, ovário e fígado, reforçando seu papel como marcador de doença oculta (Arellano *et al.*, 2019; Antonio *et al.*, 2018). Estudos sugerem que as mesmas vias moleculares que disparam as manifestações cutâneas podem estar relacionadas à resistência à quimioterapia baseada em platina, indicando um possível vínculo entre a presença da ANM e maior agressividade tumoral (Kumar *et al.*, 2021). Assim, o reconhecimento precoce da síndrome é fundamental para viabilizar investigação oportuna e tratamento da neoplasia, favorecendo a regressão das lesões após o controle tumoral e a melhoria do prognóstico.

3.2 SINCRONISMO COM TRIPE PALMS E IMPLICAÇÕES NA QUIMIORRESISTÊNCIA

A concomitância da ANM com outras manifestações cutâneas paraneoplásicas raras amplia o potencial de detecção oncológica (Kumar *et al.*, 2021). Identificou-se a associação simultânea de ANM e *tripe palms* (TP) — uma alteração caracterizada por hiperqueratose, textura aveludada e placas amareladas com padrão em favo de mel nas palmas e plantas — antecedendo em quatro anos o diagnóstico definitivo de um adenocarcinoma de ovário em estágio avançado (IIIC) em uma paciente idosa (Kumar *et al.*, 2021). Na literatura oncológica, a concomitância entre TP e ANM atinge uma taxa de **72%** de sobreposição (Kumar *et al.*, 2021).

Fisiopatologicamente, postula-se que a hiperprodução e secreção tumoral de fatores de crescimento (como TGF-α e EGF) e a ativação sustentada de receptores de membrana epidérmicos (EGFR e FGFR-3) atuem de forma bimodal: ao mesmo tempo em que disparam as alterações celulares hiperqueratósicas na pele, desencadeiam vias de sinalização intracelular associadas à quimiorresistência intrínseca das células neoplásicas a agentes baseados em platina (como cisplatina e carboplatina) (Kumar *et al.*, 2021). Essa assinatura de agressividade biológica justifica o fenótipo de refratariedade platínica documentado e reforça a necessidade de abordagens agressivas com cirurgias citorredutoras precoces (Kumar *et al.*, 2021).

3.3 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL FACE A OUTRAS SÍNDROMES PARANEOPLÁSICAS CUTÂNEAS

O diagnóstico diferencial da ANM deve ser conduzido de forma criteriosa, tanto em relação a outras síndromes cutâneas paraneoplásicas quanto às formas benignas da acantose nigricans (Mix *et al.*, 2023). Entre as dermatoses associadas a neoplasias, destacam-se a acroceratose neoplásica (síndrome de Bazex) e, mais raramente, a psoríase paraneoplásica, ambas capazes de mimetizar manifestações cutâneas da ANM e dificultar o reconhecimento precoce da síndrome (Mix *et al.*, 2023).

Relatou-se o caso de um paciente com placas eritematoescamosas psoriasiformes em cotovelos e joelhos que antecederam em dez meses o diagnóstico de carcinoma tímico indiferenciado mediastinal agressivo (estágio T3N2M1a), positivo para os marcadores CD117/c-kit e GLUT-1 (Mix *et al.*, 2023). Histologicamente, a psoríase caracteriza-se por acantose psoriasiforme, paraceratose e microabscessos de Munro, achados que auxiliam na diferenciação em relação à ANM (Mix *et al.*, 2023).

Além das síndromes paraneoplásicas cutâneas, outro desafio diagnóstico consiste em distinguir a ANM das formas benignas, frequentemente relacionadas à obesidade, resistência à insulina, diabetes mellitus, endocrinopatias ou uso de medicamentos. Nesses casos, a presença de sinais de alerta, como início súbito, rápida progressão, acometimento extenso ou de áreas incomuns, surgimento em idade adulta sem causa metabólica evidente e associação com perda ponderal, adenomegalias ou outras manifestações mucocutâneas, deve aumentar a suspeita de neoplasia subjacente (Antonio *et al.*, 2018; Arellano *et al.*, 2019). Da mesma forma, a ausência de alterações metabólicas ou endocrinológicas não deve afastar a hipótese de síndrome paraneoplásica, justificando investigação oncológica direcionada.

Adicionalmente, a ANM também foi descrita em associação com síndromes paraneoplásicas neurológicas raras. Pinto *et al.* (2019) relataram um caso de neuronopatia motora pura de rápida progressão associada ao anticorpo anti-Hu e a carcinoma urotelial papilífero de baixo grau, no qual houve melhora concomitante das manifestações neurológicas e cutâneas após o tratamento da neoplasia.

4 CONCLUSÃO

A acantose nigricans maligna é uma síndrome paraneoplásica rara, porém de elevada relevância clínica, por frequentemente representar uma das primeiras manifestações de neoplasias malignas ocultas. Diferentemente da forma benigna, caracteriza-se por início súbito, rápida progressão e acometimento de áreas cutâneas extensas ou atípicas, na ausência de alterações metabólicas ou

endocrinológicas que justifiquem seu aparecimento. As evidências analisadas demonstram que seu reconhecimento precoce pode direcionar a investigação diagnóstica de neoplasias ainda assintomáticas, favorecendo intervenções terapêuticas oportunas e, em alguns casos, a regressão das manifestações cutâneas após o tratamento do tumor primário. Conclui-se, portanto, que a ANM deve ser reconhecida como um importante marcador cutâneo de malignidade, exigindo elevado grau de suspeição clínica e abordagem multidisciplinar para o rastreamento adequado de neoplasias subjacentes, contribuindo para o diagnóstico precoce e potencial melhoria do prognóstico dos pacientes.

REFERÊNCIAS

ANTONIO, J. R.; TRÍDICO, L. A.; ANTONIO, C. R. Malignant Acanthosis Nigricans associated with early diagnosis of liver cancer. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 93, n. 4, p. 616-617, 2018.

ARELLANO, J. *et al.* Malignant acanthosis nigricans as a paraneoplastic manifestation of metastatic breast cancer. **International Journal of Women's Dermatology**, v. 5, n. 3, p. 183-186, 2019.

KUMAR, P. *et al.* Tripe palms and Malignant Acanthosis Nigricans: More than a diagnostic pointer. **Cancer Reports**, v. 4, n. 4, e1307, 2021.

MIX, L. *et al.* Case Report: Paraneoplastic psoriasis in thymic carcinoma. **Frontiers in Oncology**, v. 13, 1218517, 2023.

PINTO, W. B. V. R. *et al.* Paraneoplastic motor neuronopathy and malignant acanthosis nigricans. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 77, n. 7, p. 527-527, 2019.