

CASE REPORT

گزارش یک مورد آکانتوزیزنیگریکانس، تریپل پالم و علامت لسرتولات در بیماری با کارسینوئید تومور

دکتر پرچهر کفایی^{۱*}، دکتر سیده محمد رضا مرتضوی زاده^۲، دکتر محمد حسین رسولزادگان^۳

چکیده

مقدمه: آکانتوزیزنیگریکانس (AN)، تریپل پالم (TP) و علامت لسرتولات (TL) علائم یادراتوزهای نادری هستند که همراه با مالیگنوسی دیده می‌شوند. آکانتوزیزنیگریکانس ممکن است هم در پوست و هم در مخاط دیده شود که به صورت ضایعات مخملی هایپرپیگمانته در فلکسورها و اطراف گردن و یا ضایعات پاپیلوما و زگیلی شکل در لب‌ها و مخاط دهان خود را نشان می‌دهد. درماتوزهای پارانتوپلاستیک معمولاً با مالیگنوسی‌های گوارشی به خصوص آدنوکارسینوم معده دیده می‌شود و بهبودی نسبی درماتوزها بعد از درمان مالیگنوسی دیده می‌شود ولی همراه با مالیگنوسی‌های دیگر هم گزارش شده است. در اینجا موردی از بیماری گزارش می‌شود که خانمی ۴۴ ساله ابتدا به علت ضایعات پوستی و مخاطی مراجعه کرده و با تشخیص AN نوع مالیگنانت به دنبال مالیگنوسی زمینه‌ای بودیم در بررسی‌های بیشتر به مالیگنوسی اصلی ایشان که کارسینوئید تومور بود پی برده شد.

واژه‌های کلیدی: آکانتوزیزنیگریکانس، تریپل پالم، علامت لسرتولات، کارسینوئید تومور و مالیگنوسی

مقدمه

است که برای نوع نادری از تظاهرات پوستی در ناحیه کف دستها به کار برده می‌شود و این تظاهرات به صورت پاپیلوماتوز و هایپرکراتوز در ناحیه کف دستها خود را نشان می‌دهد.^(۲) علامت لسرتولات نیز به بروز ناگهانی تعداد زیادی سپورئیک کراتوز در تنه گفته می‌شود که معمولاً نشانه‌ای از مالیگنوسی داخلی می‌باشد.^(۳،۸) تظاهرات پوستی فوق معمولاً همراه با مالیگنوسی گوارشی دیده می‌شوند اما در این گزارش بیمار ما این تظاهرات پوستی را همراه با کارسینوئید تومور از خود نشان داده است.

گزارش مورد

خانمی ۴۴ ساله باشکایت از ضایعات پوستی و مخاطی به درمانگاه پوست مراجعه نموده بود. در تاریخچه شخصی و

آکانتوزیزنیگریکانس، تریپل پالم و علامت لسرتولات، درماتوزهای نادر پارانتوپلاستیک هستند و همراهی هر سه مورد نیز در یک بیمار بسیار نادر است.^(۱،۳،۶)

آکانتوزیزنیگریکانس به چند نوع مختلف تقسیم‌بندی شده است که شامل نوع ارثی، نوع دارویی و از همه مهمتر نوع مقاوم به انسولین و همراه هایپرآندروژنسیم است که این انواع را اصطلاحاً آکانتوزیزنیگریکانس خوش خیم می‌گویند و نوع وابسته به مالیگنوسی یا آکانتوزیزنیگریکانس بدخیم^(۱،۷) - تریپل پالم ترمی

* نویسنده مسئول: استادیار گروه بیماریهای پوست

تلفن: ۰۳۵۱ ۶۲۴۵۴۹۳ Email: P.Kafaie@yahoo.com

۲- استادیار گروه بیماریهای داخلی - فوق تخصصی هماتولوژی و انکولوژی

۳- متخصص داخلی

- دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید صدوقی یزد

تاریخ دریافت ۱۳۸۴/۶/۵ تاریخ پذیرش: ۱۳۸۴/۱۲/۱۸



تصویر ۳: پاپول های متعدد ناشی از سبورئیک کراتوز

با توجه به نمای شدید ضایعات آکانتوزیز نیگریکانس و همراهی با علامت تریپل پالم در کف دستها و بروز ناگهانی ضایعات متعدد سبورئیک کراتوز در تنه (علامت لسرتولات) مشکوک به یک مالینگانسی مخفی در جایی از بدن بیمار شدیم که ابتدا بررسی های لازم جهت رد مالینگانسی گوارشی انجام شد که به هیچ نتیجه ای نرسیدیم. همچنین در بررسی از ارگانهای دیگر نیز به نکته قابل توجهی دست نیافتیم. حدود ۲ سال بعد بیمار با توده هایی در پوست قفسه صدری و پستان مراجعه نمود که در بیوپسی اولیه تشخیص مالینگانت شوانوما برای ما گزارش شد. به دنبال رادیوگرافی و اسکن توراکس وجود چند توده هیپودنسی در ناف ریه نیز مشخص شد. ولی بررسی ایمنو هیستوشیمی (IHC) بیانگر تشخیص کارسینوئید تومور بدخیم بود.

EMA+, S100+, NSE+, MIC2 Synaptophysin+, Vimentin-, Cytokeratin-

شیمی درمانی برای بیمار شروع شد که با شروع شیمی درمانی ضایعات پوستی بیمار تا حدی بهبود یافت ولی متأسفانه بیمار در حین درمان به علت اثر فشاری توده کارینا روی مری دچار دیسفاژی شده و تحت عمل جراحی برای رفع نسبی دیسفاژی قرار گرفت و در حین عمل به علت آسپیراسیون و ایست قلبی فوت نمود.

بحث

آکانتوزیز نیگریکانس، تریپل پالم و علامت لسرتولات در ماتوزهای نادری هستند که می توانند به همراه مالینگانسی های

فامیلی هیچ مورد قابل توجهی وجود نداشت. در معاینه کلینیکی بیمار، مخاط لبها و مخاط دهانی ضخیم شده و همراه با ضایعات برجسته زگیلی شکل و پاپیلوماتوز دیده شد. در معاینه پوست بیمار در اطراف گردن و ناحیه زیر بغل بیمار ضایعات مخملی و هایپرپیگمانته (تصویر ۱) در کف دستها پوست ضخیم شده همراه با ضایعات پاپیلوماتوز و برجسته دیده شده (تصویر ۲) و در تنه بیمار به خصوص در نواحی پشت، پاپولهای متعدد هایپرپیگمانته ناشی از سبورئیک کراتوز دیده می شد (تصویر ۳). به گفته بیمار تمام ضایعات به طور ناگهانی از حدود ۶ ماه قبل از مراجعه ایجاد شده بودند.



تصویر ۱: ضایعات مخملی و هایپرپیگمانته در ناحیه زیر بغل



تصویر ۲: پوست ضخیم شده دست همراه با ضایعات پاپیلوماتوز

در مورد اتیولوژی این سندرم های پارائوپلاستیک هنوز اتفاق نظر کاملی وجود ندارد اما می تواند به علت تولید محصولات ناشی از تومور کانسری باشد.

TGF- α (فاکتور رشد تومور آلفا) که از نظر ساختمانی مرتبط با EGF (فاکتور رشد اپیدرمال) می باشد از عوامل ایجاد کننده مورد ظن هستند که می توانند سنتز DNA و پرولیفراسیون سلولی را افزایش دهد^(۱۳). در مطالعه ای که در سال ۲۰۰۲، در اسکاتلند انجام شده بود این پژوهشگران اعتقاد داشتند که اختلال در سینگال دهی تیروزین کیناز گیرنده های فاکتور رشد می تواند در پاتوفیزیولوژی آن مؤثر باشد.

گزارشات متعددی از همراهی این درماتوزها با مالیگنانسی های مختلف وجود دارد که به طور اختصار چند نمونه از آنها در زیر آمده است.

- در سال ۲۰۰۵ بیماری گزارش شده که به صورت سرپایی با شکایت های پریگماتوسیون بر روی صورت و اندام تحتانی مراجعه کرده بود و در بیوپسی از ضایعه پوستی تشخیص آکانتوزیز نیگریکانس داده شد. بیمار پس از آن مبتلا به آسیت شد و پس از بررسی ها متوجه یک تومور نئوپلاستیک معده شدند^(۱۷).

- در سال ۱۹۹۲ محققان ژاپنی مرد ۸۵ ساله ای را با ضایعات پوستی مشابه آکانتوزیز نیگریکانس گزارش کردند که به خاطر بررسی بیشتر کلیشه رادیوگرافی مشکوک خود بستری شده بود. در برونکوسکوپي صورت گرفته برای بیمار اسکواموس سل کارسینوما و سولیتاری برونکیوپایلومای ریه چسب گزارش شد. پس از برداشت ریه چپ بهبودی مختصری در ضایعات پوستی بیمار رخ داد^(۱۸).

- در گزارش موردی که در سال ۱۹۹۱ در بروکسل بلژیک انجام شد یک مرد ۷۲ ساله با پایلو ماتوز پوستی معرفی شده بود که معمولاً در اکثر موارد این درماتوز همراه با یک بدخیمی در سیستم گوارشی است ولی این مورد همراه با یک بدخیمی ریوی رخ داده بود. فرضیه ای که در مورد این بیمار مطرح شده بود این بود که موادی از تومور ترشح می شود که بسیار به فاکتور رشد اپیدرمی شبیه است و این مسئله باعث گسترش ضایعات پوستی متعاقب بدخیمی می شود^(۱۹).

متعددی دیده شوند ولی وقتی که سه علامت همراه هم دیده شوند معمولاً مالیگنانسی همراه نوع مهاجم و با پیش آگهی وخیم است^(۹،۱۱،۱۲).

آکانتوزیز نیگریکانس به دو نوع خوش خیم و بدخیم تقسیم بندی می شود که نوع خوش خیم می تواند همراه با سندرم های بسیاری باشد و به انواع ارثی، دارویی و سندرم های مقاوم به انسولین تقسیم بندی می شوند. نوع بدخیم آکانتوزیز نیگریکانس همراهی بیشتری با مالیگنانسی های داخل شکمی به خصوص نوع گوارشی و از همه شایعتر با آدنوکارسینوم معده دارد^(۱۰).

در اغلب موارد تظاهرات پوستی و کانسر مربوطه همزمان (۶۱/۳٪) هستند اما در درصدی از بیماران تظاهرات پوستی قبل از کانسر (۱۷/۶٪) و یا به دنبال کانسر (۲۱/۱٪) بروز می کنند^(۱۳).

درگیری مخاطی در آکانتوزیز نیگریکانس در ۳۰-۵۰٪ موارد دیده می شود^(۴) و درگیری دهانی که در ۵۰٪ موارد دیده می شود روی لبها، زبان و مخاط دهانی بیشتر است^(۱۴). علامت لسرتلات هم می تواند به همراه بعضی از مسایل خوش خیم نیز دیده شود مثل حاملگی^(۳،۵) ولی به هرحال در بسیاری موارد نیز به دنبال دیگر تظاهرات پرمالیگنانت^(۱۲) مانند آکانتوزیز نیگریکانس دیده می شود (۲۰٪) شروع ناگهانی ضایعات هم در آکانتوزیز نیگریکانس هم در لسرتلات می تواند نشانه ای از نوع بدخیم تظاهرات باشد و در علامت لسرتلات هم این حالت بیشتر از تعداد ضایعات سبورئیک کراتوز نشان دهنده وجود بدخیمی زمینه ای می باشد و علاوه بر آن همراهی با دیگر علایم پارائوپلاستیک نیز موید این حالت است^(۱۵).

بیشتر ضایعات سبورئیک کراتوزیز در ناحیه پشت بیماران دیده می شود^(۳،۱۲) که در مورد بیمار ما هم حالت مشابه دیده شد. علامت لسرتلات بیشتر به همراه آدنوکارسینوم معده، کولون و پستان گزارش شده است^(۱۵).

تریپل پالم معمولاً همراه با دیگر تظاهرات پارائوپلاستیک دیده شد و همراهی آن با آکانتوزیز نیگریکانس در ۷۲٪ و با علامت لسرتلات در ۱۵٪ موارد گزارش شده است^(۲). تریپل پالم معمولاً به دنبال کارسینوم معده و ریه دیده می شود و به علت شباهت های هیستولوژیک عده ای تریپل پالم را جزیی از آکانتوزیز نیگریکانس می دانند^(۱۶).

درماتوزهای نادر مراجعه می‌نمایند باید مورد شک و بررسی کامل از نظر مالیگنانسی مخفی باشند و چون سندرم های پارانتوپلاستییک معمولاً سیر موازی با بدخیمی زمینه‌ای دارند و با درمان نئوپلازی بهبودی و کاهش نسبی پیدا می‌کنند وجود آنها و یا ماندگاری آنها می‌تواند نشانه‌ای از عدم پاسخ درمانی یک مالیگنانسی شناخته شده باشد و پزشکان باید به دنبال این مسایل باشند تا خلاف آن ثابت شود.

در گزارش دیگری که پزشکان ایتالیایی انجام داده بودند. یک ضایعه مخاطی داخل دهان با تشخیص آکانتوزیز نیگریکانس در یک بیمار ۷۳ معرفی شده بود و متعاقب بررسی‌های بیشتر بدخیمی مثانه و ریه در این بیمار شناخته شد^(۲۰).

نتیجه گیری

با بررسی این گزارش می‌توان نتیجه گرفت بیمارانی که با

References

1. Schwartz RA. *Acanthosis nigricans*. J Am Acad Dermatol 1994; 31: 1-19.
2. Cohen PR, Grossman ME, Kurzrock R, *Tripe Palms and cancer*. Clin Dermatol 1993; 11:165-173.
3. Ellis DL, Yates RA. *Sign of Leser - Trelat*. Clin Dermatol 1993; 11:141-148.
4. Ramirez-Amador V, Esquivel-Pedraza L, Caballero- Mendoza E, *Oral manifestations as a hallmark of malignant acanthosis nigricans*. J Oral Pathol Med 1999;28:278-281.
5. Yeh JSM, Munn SE, Plunkett TA, *Coexistence of acanthosis nigricans and the sign of Leser - Trelat in a patient with gastric adenocarcinoma*. A case report and literature review. J Am Acad Dermatol 2000; 42:357-362.
6. Bottoni U, Dianzani C, Pranteda G, *Florid cutaneous and mucosal papillomatosis with acanthosis nigricans revealing a primary lung cancer*. J Eur Acad Dermatol Venereol 2000; 14:205-208.
7. Cairo F, Rubino I, Rotundo R, *oral acanthosis nigricans as a marker of internal malignancy*. A Case report. J Periodontol 2001;72:1271-1275.
8. Scully C, Barret WA, Gilkes J, *Oral Acanthosis nigricans, the sign of Leer - Trelat and cholangiocarcinoma*. Br J Dermatol 2001; 145:506-507.
9. Andreev VG, Boyanov L, Tsankov N. *Generalized acanthosis nigricans*. Dermatologica 1981; 163: 19-24.
10. Hermanns - Le T, Hermanns JF, Pierard GE. *Juvenile acanthosis nigricans and insulin resistance*. Pediatr Dermatol 2002; 19: 12-14.
11. Sedano HO, Gorlin RJ. *Acanthosis nigricans*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1987;63:462-467.
12. Holdiness MR. *The sign of Leser-Trelat*. Int J Dermatol 1986;25:264-572.
13. Curth HO. *Dermatoses and malignant internal tumours*. Arch Dermatol syphil 1955:71:95-107.
14. Nomachi K, Mori M, Matsuda N. *Improvement of oral lesions associated with malignant acanthosis nigricans after treatment of lung cancer*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1989;68:74-79.
15. Schwartz RA. *Sign of Leser - Trelat*. J Am Acad Dermatol 1996: 35: 88-95.
16. Requenat L, Aguilar A, Renedo G, *Tripe palms: a cutaneous marker of internal malignancy*. J Dermatol 1995: 22: 492-495.
17. Piscocya Rivera A, de los Rios Senmache R,

- Valdivia Retamozo J, Cedron Cheng H, Huerta - Mercado Tenorio J, Bussalleu Rivera A; *Malignant acanthosis nigricans: case report and literature review*; Rev Gastroenterol Peru. 2005; Jan-Mar; 25(1):101-5.
18. Katsura K , Sugiyasma K, Kitamura H, Uwabe Y, Matsuoka T , Nagata N, Sensaki K, Aida S; *A case of squamous cell carcinoma of the lung associated with acanthosis nigricans and solitary bronchial papilloma*; Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi. 1992 Nov; 30(11):1991-5.
19. Gheeraert , 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 Mar; 30(3): 193-7.
20. Cairo F, Rubion I , Rotundo R, Prato GP, Ficarra G; *Oral Acanthosis nigricans as a marker of internal malignancy*. A case repor; J Periodontol. 2001 Sep;72(9): 1271-5.