

Signos cutáneos que orientan a patologías sistémicas

– *Acantosis nigricans, necrobiosis lipoídica e hiperpigmentación difusa* –



Prof. Dr. Arnaldo Aldama*, Dra. Nidia Aquino**.

*Docente de Dermatología - Jefe de Servicio.
Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Asunción.
**Residente del Servicio de Dermatología, Hospital Nacional. Paraguay.



Resumen: En la piel pueden expresarse numerosas enfermedades sistémicas de diversas causas.

En el presente artículo se analizan diferentes signos cutáneos que pueden orientar a la búsqueda de enfermedades sistémicas: acantosis nigricans, necrobiosis lipoídica y la hiperpigmentación difusa de la piel.

El conocimiento de estos signos y un adecuado nivel de sospecha clínica, favorecen el adecuado diagnóstico de las patologías sistémicas.

Palabras clave: acantosis nigricans, necrobiosis lipoídica, hiperpigmentación difusa.

Abstract: Numerous systemic diseases can be expressed in the skin.

In this article we will review several skin signs which can guide the search for systemic diseases: nigricans acanthosis, lipoidic necrobiosis and diffuse hyperpigmentation of the skin.

Knowledge of these signs and an appropriate level of clinical suspicion, promote the proper diagnosis of systemic diseases.

Key words: nigricans acanthosis, lipoidic necrobiosis, diffuse hyperpigmentation.

Introducción

En la piel pueden presentarse numerosos signos que pueden orientar a patologías sistémicas de diversas causas.

Sin embargo, raras veces estos signos son específicos y generalmente obligan a una investigación exhaustiva para el diagnóstico de dichas patologías. Estas lesiones incluso pueden preceder a los cuadros sistémicos^(1,2).

Analizaremos 3 de estos signos:

- la acantosis nigricans,
- la necrobiosis lipoídica y
- la hiperpigmentación difusa.

Acantosis nigricans

La *acantosis nigricans* (AN) se caracteriza por un engrosamiento de la piel constituido por placas hiperpigmentadas, hiperqueratósicas que le confieren un aspecto aterciopelado.

La distribución de las lesiones es simétrica, con localización preferentemente intertriginosa.

Las zonas más afectadas son el cuello (*Figura 1, 2 y 3*), las axilas (*Figura 4 y 5*), ingles, ombligo, areola mamaria, región submamaria y los codos, y en los casos más intensos en nudillos y palma de mano^(3,4).

Clásicamente, la acantosis nigricans se divide en 4 grupos según su asociación⁽³⁾. Considerando el cuadro subyacente podemos considerar las siguientes⁽⁴⁾:

- Endocrinológica,
- Paraneoplásica,
- Benigna o genética,
- Producida por fármacos.

E-mail: arnaldo_aldama@hotmail.com



Figura 1
Acantosis Nigricans. Placa de aspecto aterciopelado con surcos que delimitan formas poligonales en la nuca de una mujer con hiperandrogenismo y obesidad. Lesiones acneiformes en tronco.

Insulinorresistencia

La AN es común en diversos estados de insulinorresistencia (*hiperinsulinemia desproporcionada en relación con el nivel de glucosa plasmática*). La hiperinsulinemia activa los receptores del factor de crecimiento de los queratinocitos y fibroblastos. Habría mutación genética del receptor de insulina

o defectos pos-receptor como en el síndrome de Berardinelli^(1,4).

La insulinorresistencia puede ser de tipo A dependiente de defectos de receptores de insulina, cuyo paciente prototipo es una mujer joven con virilización e hiperandrogenismo, y de tipo B relacionado a anticuerpos antiinsulina, que se observa generalmente en mujeres mayores con AN y trastornos autoinmunes⁽⁴⁾.



Figura 3
Acantosis Nigricans. Afectación de la zona anterior del cuello en un niño obeso.

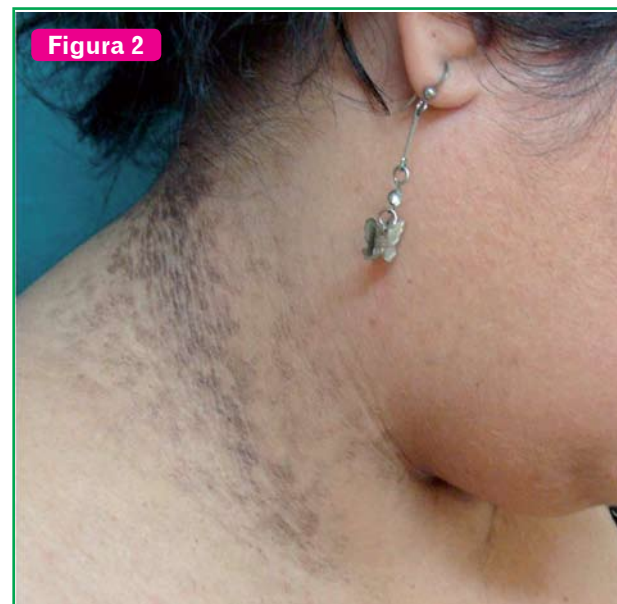


Figura 2
Acantosis Nigricans. Afectación de la región lateral del cuello en la misma paciente del caso anterior. Ligera hipertrichosis.

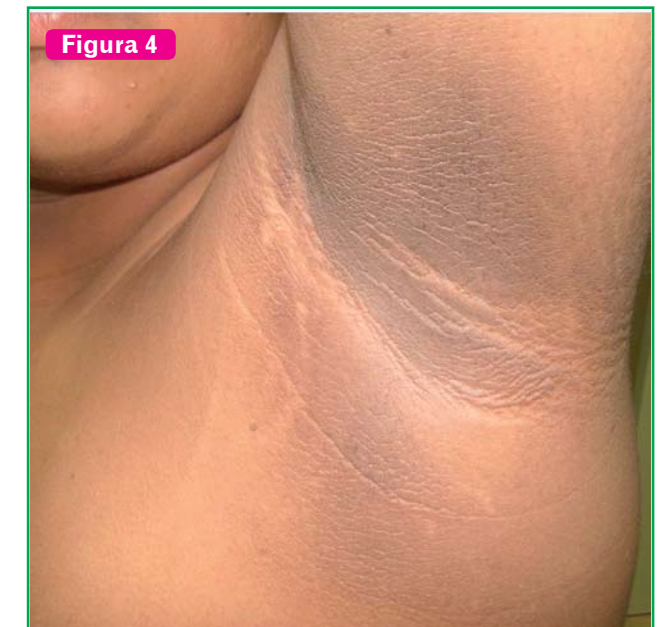


Figura 4
Acantosis Nigricans. Engrosamiento de la piel axilar con surcos, en el paciente del caso anterior.



Figura 5

Acanthosis Nigricans. Localización en axila, con fibromas blandos, una frecuente asociación.

En el 20% de los casos la AN precede al diagnóstico del cáncer, en el 80% coincide y en el 20% es posterior ⁽³⁾.

Los cánceres asociados son fundamentalmente el gástrico (60%), abdominal no gástrico (30%) correspondiendo a páncreas, vesícula biliar, colon, recto, útero, ovario, vejiga, próstata y el 10% restante es extraabdominal (esófago, pulmón, mamas).

En general las neoplasias son agresivas, de evolución rápidamente fatal y secretarían factores de crecimiento tisular que producirían la dermatopatía. Al resecaer el tumor mejoraría la AN ^(2,4).

Fármacos

La AN se asocia con la administración de estrógenos, testosterona, ácido nicotínico, corticoesteroides, somatotrofina y con la aplicación tópica de ácido fusídico ⁽⁴⁾.

Endocrinopatías

Además de la diabetes, puede asociarse con acromegalia, Cushing, hipotiroidismo, Addison, tumores benignos de hipófisis y ovario, ovario poliquístico, craneofaringioma, etc ⁽⁴⁾.

Acanthosis Nigricans Idiopática

Requiere excluir todas las otras causas. Se han comunicado casos familiares de instalación en el nacimiento o durante la primera infancia ⁽⁴⁾.

El diagnóstico se basa en la clínica. La anatomía patológica muestra papilomatosis, hiperqueratosis y acantosis. El color oscuro es por mayor espesor del epitelio y no por un trastorno pigmentario ⁽⁵⁾.



Figura 6

Necrosis Lipóidica. Etapa inicial. Placa eritematosa, de forma cuadrangular, con bordes elevados e infiltrados en tobillo. Diagnóstico diferencial granuloma anular. La histología confirmó el diagnóstico.

Obesidad

Es la asociación más frecuente, siendo más intensa la AN cuanto mayor es su severidad. Además de la hiperinsulinemia, la obesidad se relaciona a intolerancia a glucosa, diabetes tipo 2, dislipidemia, hipertensión e hiperandrogenemia ⁽¹⁾.

Neoplasias

La AN asociada a procesos neoplásicos tiende a ser extensa y afectar incluso superficies mucosas. Es posible que coexista con otros marcadores de malignidad como el signo de *Laser-Trelat*, la *tilosis*, la *papilomatosis cutánea* y la *paquidermatoglifa*, por lo que se sugiere un mecanismo común ⁽⁴⁾.



Figura 7

Necrosis Lipóidica. Placas eritematosas redondeadas en la pierna, con bordes más eritematosos y marcados.



Figura 8

Necrosis Lipóidica. Placas escleroatróficas, con bordes amarillentos, de diversos tamaños en ambas piernas. Etapa más avanzada de la enfermedad.

El tratamiento se fundamenta en el **control de la asociación y la aplicación de tópicos con ácido retinoico, urea, calcipotriol y ácido salicílico** ⁽⁴⁾.

Necrobiosis lipoídica

La Necrobiosis Lipoídica (NL) se caracteriza por lesiones que se inician como nódulos eritematosos bien delimitados, que se agrandan lentamente para constituir placas de borde eritematovioláceo (Ver Figuras 6 y 7), centro amarillento y atrófico, de crecimiento centrífugo, con involución central volviéndose esclerodermiforme, con telangiectasias (Ver Figura 8), pudiendo ulcerarse en el 35% de los casos por la propia evolución o por pequeños traumatismos.

Las úlceras crónicas pueden originar carcinoma espinocelular. Las lesiones bien establecidas suelen ser anestésicas y pueden ser únicas, múltiples, uni o bilaterales ⁽⁶⁻⁹⁾.

Representan áreas de degeneración del colágeno por alteración vascular, con eventual depósito de lípidos. La causa no se ha establecido plenamente y se ha relacionado a microangiopatía, vasculitis, mecanismo inmunológico, agregación plaquetaria, entre otras ⁽⁹⁾.

Se considera que dos tercios de los pacientes con NL tienen alteración del metabolismo hidrocarbonado, sea diabetes (diabetes tipo I más frecuentemente) o tolerancia anormal a la glucosa. De cada 1000 pacientes diabéticos 3 desarrollan la enfermedad. Otra asociación menos mencionada es con la enfermedad inflamatoria crónica y el bypass intestinal ⁽⁶⁾.

La NL predomina en mujeres (3 a 1), y en los diabéticos es más frecuente en la cuarta década de la vida, mientras que en los no diabéticos en la quinta ⁽⁶⁾.

El 85% de los casos de NL son localizados, predominando en miembros inferiores, sobre todo en



Figura 9

Necrosis Lipóidica. Placa bien establecida y otra nodular incipiente en abdomen. Localización poco frecuente.

superficie anterior y lateral de la porción inferior de la pierna, uni o bilateralmente. El 15% restante presenta lesiones en otras regiones como antebrazo, dorso de manos, tronco (Ver Figura 9), incluso cara y cuero cabelludo ^(4,6-8).

Presenta 4 formas clínicas:

- **morfeiforme,**
- **ulcerada,**
- **ímil granuloma anular y**
- **nodular** ⁽⁹⁾.

El diagnóstico se orienta con la clínica y se confirma con la biopsia ⁽⁶⁾.

Los diagnósticos diferenciales son: *granuloma anular*, con el que puede coexistir; *esclerodermia en placas*, *sarcoidosis*, entre otros ⁽⁶⁾.

El granuloma disciforme de Miescher es una entidad cuya existencia se discute, presenta la par-



Figura 10

Enfermedad de Addison. Hiperpigmentación difusa.



Figura 11

Enfermedad de Addison. Afectación de palma de mano, mismo caso anterior.

ticularidad de su localización en región cefálica, el predominio de granulomas tuberculoides, la ausencia de depósitos grasos y no estar relacionado a diabetes. Para otros autores no sería más que una forma de NL ⁽⁶⁾.

El tratamiento de la **Necrosis Lipídica**, además del control de la asociación, que no modifica su curso, se basa en el uso de corticoides tópicos, oclusivos, intralesionales (puede precipitar la ulceración) u oral, ácido acetil salicílico, dipiridamol. Otras alternativas son la nicotinamida, ciclosporina A, infliximab, tacrolimus, cloroquina, clofazimina, glitazonas y terapia fotodinámica. La pentoxifilina a dosis de 400, mg 3 veces por día actúa contra la trombosis y oclusión de vasos. En un porcentaje mínimo puede involucionar espontáneamente ^(4,6,9).



Figura 12

Enfermedad de Addison. Hiperpigmentación de labios y encías, además de la pigmentación de la piel.



Figura 13

Porfiria cutánea tarda. Hiperpigmentación difusa, hipertrichosis y arrugas profundas.

Hiperpigmentación difusa

Varias enfermedades endócrinas, metabólicas, carenciales, infecciosas, parasitarias, tumorales, dermatosis previas y fármacos pueden producirla ⁽¹⁰⁾.

La **enfermedad de Addison** cursa en el 95% de los casos con hiperpigmentación difusa generalizada (Ver Figura 10), aunque más extensa en zonas descubiertas, grandes pliegues, surcos palmoplantares (casi específico del Addison) (Ver Figura 11), cicatrices, areolas mamarias, área de presión y fricción, y mucosas (boca, lengua, genital, conjuntiva) (Ver Figura 12). El pelo puede volverse más oscuro, las uñas pueden presentar franjas pigmentadas y los nevi también pueden oscurecerse. El color es gris pizarra y se debe a un aumento de la hormona melanotropa hipofisaria (MSH). La hiperpigmentación no se observa en los casos secundarios a insuficiencia hipofisaria ⁽¹⁰⁾.

Otros trastornos endócrinos como el **hipertiroidismo**, **la acromegalia**, **el Cushing** e incluso la producción ectópica de MSH por tumores, pueden dar origen ocasionalmente a hiperpigmentación difusa de la piel ⁽¹⁰⁾.

Entre las causas metabólicas, la **Porfiria Cutánea Tarda** puede presentar una melanosis extensa que simula la enfermedad de Addison, aunque predomina la hiperpigmentación en regiones periorbitarias y malaras ⁽¹⁰⁾. (Ver Figura 13)

En la **hemocromatosis**, que consiste en un defecto del metabolismo del hierro, la hiperpigmentación puede ser la manifestación inicial en un tercio de los casos. Es de un color gris pizarra, generalizada, pero más acentuada en zonas expuestas (Ver Figura 14). Un pequeño porcentaje desarrolla pigmentación de la mucosa oral. La hiperpigmentación se debe

a un aumento de melanina por un estímulo de las reservas excesivas de hierro. Cursa además de la hiperpigmentación con diabetes mellitus, cardiopatía y cirrosis hepática⁽¹⁰⁾.

Otras causas metabólicas son la **amiloidosis**, la **insuficiencia renal crónica** y **cirrosis**⁽¹⁰⁾.

Las causas **carenciales** de hiperpigmentación son la hipovitaminosis A, la pelagra, la caquexia, malnutrición, malabsorción y déficit de vitamina B12⁽¹⁰⁾.

Otras posibilidades de hiperpigmentación difusa están dadas por la esclerodermia, dermatomiositis, infecciones crónicas como la tuberculosis y el SIDA⁽¹⁰⁾.

El síndrome POEMS presenta polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, macroglobulinemia y manifestaciones cutáneas. Entre estas últimas predomina la hiperpigmentación, pero también se observa hipertrichosis, dedos en palillo de tambor, empastamiento cutáneo y lesiones angioides⁽¹⁰⁾.

Recibido: 29/12/2014
Aprobado: 17/04/2015

Figura 14



Hemocromatosis. Hiperpigmentación difusa, organomegalia.

Bibliografía

1. Callen J, Jorizzo J, Bologna S, Piette W, Zona S. Signos cutáneos de las enfermedades sistémicas. Barcelona. Elsevier, 2011; p. 189-198.
2. Bologna J, Jorizzo J, Schaffer J. Dermatology. 3aEd. China. Elsevier, 2012; p. 711-726.
3. Sampaio S, Rivitti E. Dermatología 2º ed. Sao Paulo. Arte Médica, 2000: 286-288.
4. Kalus A, Chien A, Olerud J. Diabetes mellitus y otras enfermedades endocrinas. En: Goldsmith L, Katz S, Gilchrist B, Paller A, Leffell D, Wolff K. Fitzpatrick. Dermatología en Medicina General. 8ª Ed. Buenos Aires. Editorial Médica Panamericana, 2014: 1839-1879.
5. Maize J, Metcalf J. Enfermedades metabólicas cutáneas. En: Elder D, Elenitsas R, Jaworsky C, Johnson B. Lever- Histopatología de la piel. Buenos Aires. Intermédica, 1999: 333-360.
6. Feal C, Aragues M. Necrobiosis lipóidica. Piel 1999; 14: 295-302.
7. Cepeda R, Madero A, Salas J. Necrobiosis lipóidica. Dermatología CMQ 2009; 7(2):132-135.
8. Cordero A, Cobreros M, Allevato M, Donatti L. Manifestaciones cutáneas de las enfermedades sistémicas. Buenos Aires. Panamericana, 1997; p. 85-128.
9. Cohen E, Cabo H, Pichulu F. Diabetes y piel. 1a Ed. Buenos Aires. Journal, 2013.
10. Ortega R, Camacho F. Discromías. En Conejo Mir J, Moreno I, Camacho F. Tratado de Dermatología. Barcelona. Océano, 2012: 337-354.