

UNAM

SSA

11212 ¹/₂₀₀₃

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO.

CENTRO DERMATOLÓGICO

DR. LADISLAO DE LA PASCUA

Tesis de Post Grado en Dermatología

Micología y Leprológica

1990 - 1993

TRANSTORNOS DEL METABOLISMO DE LOS CARBOHIDRATOS

EN LA ACANTOSIS NIGRICANS

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Autor:

Asesor y Jefe de enseñanza:

Jefe de Investigación:

Profesor Titular del Curso:

Dra. Janett Aracena T

Dr. Fermín Jurado S.

Dr. Virgilio Santamaría Glz.

Dra. Obdulia Rodríguez Rguez.

aborga

1993



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

- 1) INTRODUCCION
- 2) HISTORIA
- 3) EPIDEMIOLOGIA
- 4) ETIOPATOGENIA
- 5) CUADRO CLINICO
- 6) CLASIFICACION
 - * Acantosis Nigricans secundaria a medicamentos
 - * Acantosis Nigricans secundaria a obesidad
 - * Acantosis Nigricans familiar benigna
 - * Acantosis Nigricans y alteraciones congénitas
 - * Acantosis Nigricans y alteraciones endocrinológicas

 - * Acantosis Nigricans maligna
- 7) HISTOPATOLOGIA
- 8) DIAGNOSTICO
- 9) TRATAMIENTO
- 10) PRONOSTICO
- 11) DIAGNOSTICO DIFERENCIAL
- 12) MATERIAL Y METODOS
- 13) RESULTADOS
- 14) CONCLUSIONES
- 15) BIBLIOGRAFIA

TRANSTORNOS DEL METABOLISMO DE LOS CARBOHIDRATOS

EN LA ACANTOSIS NIGRIGANS

INTRODUCCION

La acantosis nigricans es una afección dermatológica poco frecuente descrita por primera vez en 1890 por Pollitzer y Janowosky (1) caracterizada por placas de aspecto aterciopelado, color café oscuro, con engrosamiento cutáneo que da lugar a un hundimiento mas pronunciado de los pliegues dando un aspecto verrugoso. Se localiza en áreas de flexión y puede generalizarse, también afecta uñas y mucosas. Su etiología desconocida y representa la manifestación dermatológica de un Síndrome o en el peor de los casos es una manifestación paraneoplásica, su evolución es crónica y de curso benigno.⁽²⁾

HISTORIA.

Pollitzer y Janowsky en 1890 describieron y reportaron independientemente los primeros casos de acantosis nigricans, el primero en un paciente de edad media y que presentaba una neoplasia interna.⁽²⁾ Janowsky y colaboradores presentaron la misma descripción en un paciente joven, previo estudio exhaustivo y prolongado para descartar una neoplasia interna.^(1,3,6)

Estas dos descripciones dieron la pauta para poder clasificar a la acantosis nigricans en benigna y maligna.

- En 1893 Darier fue el primero en asociar la dermatosis a la presencia de cáncer visceral.⁽¹⁾
- En 1909 Brogow fue el que estableció la diferenciación entre las formas benignas y malignas.⁽¹⁾
- En 1948 Curth revisó 420 casos que habfan reportado asociados a neoplasias y acantosis nigricans y clasificó a la entidad en benigna y maligna, enumeró las similitudes y diferencias de la entidad, llegando a la conclusión que ambas se presentan en un 50%⁽³⁾ y estableció como una genodermatosis a la del tipo benigno y como otro polo opuesto al del tipo maligno.⁽³⁾

- En 1941 se dio a conocer la primera publicación en México por el Doctor Millan Gutierrez quien hace notar la importancia de esta entidad que sin presentar gran sintomatología puede pasar inadvertida para los médicos cuando tal vez dicho diagnóstico hubiera podido orientar en el estudio funcional de órganos aparentemente normales, poniendo en discusión la probable etiología de la misma.⁽⁴⁾

EPIDEMIOLOGIA.

Según datos obtenidos de estadísticas sajonas la A.N. afecta a ambos sexos y a todas las razas aunque la asociada a obesidad predomina en personas de piel morena.⁽⁵⁾

Se estima que la forma maligna se observa en un caso por cada 20.000 consultas dermatológicas y representa un 40% del total de acantosis nigricans.

En estudios realizados por MATSUOKA WORTSMAN en 26 pacientes con diagnóstico de A.N.,⁽⁶⁾ la mayoría de las pacientes eran mujeres de la tercera década de la vida y que se encontraban excedidas de peso, que presentaban trastornos gonadales, síndrome de ovarios poliquísticos,⁽⁷⁾ alteración de la secreción de prolactina, hipogonadismo y enfermedades tiroideas.⁽⁸⁾ En el estudio se remarca la prevalencia de la enfermedad gonadal en pacientes mujeres que presentan acantosis nigricans.

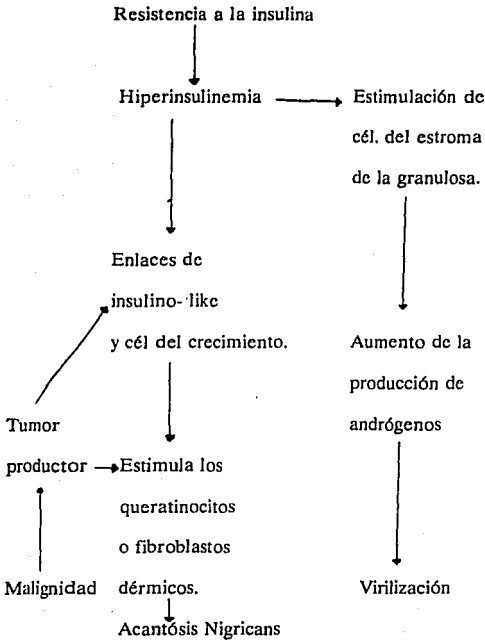
ETIOPATOGENIA.

La etiopatogenia de la A.N. es desconocida aunque se esbozan algunas teorías que podrían apoyar la patogenia de la dermatosis, la que consideramos más aceptable es la de la Insulino Resistencia^(2,9).

Se ha explicado mediante tres mecanismos:

- 1.- A nivel pre-receptor donde anticuerpos antiinsulina pueden determinar la resistencia.
- 2.- A nivel del receptor puede observarse una disminución de la síntesis, menor afinidad, trastornos de la fosforilación del receptor por alteraciones genéticas.
- 3.- A nivel post receptor puede interferirse el efecto de la insulina por trastornos enzimáticos.^(9,10)

ESQUEMA DE MECANISMOS ETIOPATOGENICOS DE LA A.N. E
INSULINORESISTENCIA



Rendon M et al.

CUADROCLINICO

La A.N. Es una enfermedad poco frecuente caracterizada por placas de aspecto aterciopelado, verrugosas mal delimitadas con aumento de los pliegues cutáneos, hiperpigmentadas, hiperqueratóticas que adoptan una coloración café oscuro.^(1,2,3)

La topografía es típica afecta caras laterales y posterior de cuello, pliegues axilares, regiones inguinales y anogenitales. También pueden ser afectados los pliegues submamarios, ombligo, codos, huecos poplíteos. En ocasiones puede abarcar toda la superficie corporal, las palmas y las plantas pueden mostrarse engrosadas.⁽⁴⁾

En un 50 % de los casos de acantosis nigricans maligna se observan manifestaciones en la mucosa y se estima que en 15% de las formas benignas se presentan dichas lesiones, caracterizadas por la presencia de papilomatosis generalmente poco pigmentada. Su ubicación mas frecuente es lengua y labios,⁽¹¹⁾ en dorso de lengua se aprecian lesiones papilomatosas acompañado de surcos y fisuras. Los labios especialmente el superior están aumentados de tamaño y se cubren de proliferación papilomatosa y filiforme sobre todo en comisuras, si las lesiones son muy proliferantes puede haber eversión del labio. Las uñas presentan mayor fragilidad y se encuentran engrosadas. Puede existir además alopecia difusa.

CLASIFICACION

En el transcurso del tiempo se han propuesto numerosas clasificaciones , la que consideramos mas adecuada y sencilla es la de Hernández Pérez que fue propuesta en 1984 dividiendo en los siguientes grupos:

1.- A.N. Benigna o simple

- Nevoide - secundaria a Obesidad
- Como parte de un Síndrome asociado a Endocrinopatías o alteraciones congénitas.

2.- A. N. Paraneoplásica

Clínica Dermatológica. Enrique Hernández Pérez. Pág 617 ⁽¹²⁾

A esta clasificación se podrían hacer algunas modificaciones

y dividirla de la siguiente manera :

1.-A.N. Simple

- A.N. secundaria a Medicamentos
- A.N. secundaria a Obesidad
- A.N. Familiar Benigna
- A.N. y Alteraciones congénitas
- A.N. asociada a Endocrinopatías

2.- A.N. Maligna o Paraneoplásica

ACANTOSIS NIGRICANS SECUNDARIA A MEDICAMENTOS

Se ha reportado la presencia de Acantosis Nigricans secundaria a la administración oral, tópica e intravenosa de los medicamentos que a continuación se señalan: Esteroides sistémicos, Estrógenos como el Estilbestrol y Dietilbestrol, ácido nicotínico oral en un 20% de los casos, Triacianato.

ESTEROIDES

Se ha comunicado A.N. en pacientes con dermatomiositis que recibieron altas dosis de cortisona, no se sabe con exactitud el mecanismo etiopatogénico pero sugieren que el origen hormonal podría ser la causa. Lerner sugiere que la glándula pituitaria, produce un péptido que estimula la piel para la producción de papilomatosis y acantosis, no habiéndose corroborado aún dicha teoría.⁽¹³⁾

ESTROGENOS

Las dosis altas y por tiempo prolongado de estilbestrol y dietilbestrol pueden producir

la dermatosis en estudio (A.N.) como fue reportado en el caso de un niño con atrofia muscular quien recibió de 2 a 10 mg diarios por dos meses . La susceptibilidad individual y la predisposición familiar son factores que influyen en su origen, se señala que la papilomatosis podría deberse al aumento de depósitos de mucopolisacárido ácidos y la hiperqueratosis podría ser por el intercambio y aumento del flujo sanguíneo en toda la piel.^(9,10,11,12,13,14,15)

NIACINAMINA

El empleo de Niacinamida en dosis de 4 grs diarios en pacientes con hiperlipidemia tipo V y la aplicación de dosis mayores pueden producir los cambios dérmicos, enunciándose las siguientes hipótesis:^(16,17,18,19)

- Una vasodilatación intensa en el territorio cefálico que estimula la proliferación epidérmica.⁽¹⁷⁾
- Disminución de los ácidos grasos esenciales y alteración de metabolismo de los lípidos que controlan la diferenciación epidérmica.
- Error de la coenzima del ácido nicotínico en el metabolismo celular y de las prostaglandinas mediadas por NAD y NADP.

TRIAFINATO (Antagonista del ácido fólico).

El triacianato es un agente quimioterapéutico utilizado en el tratamiento de las neoplasias que causa inhibición de la síntesis del DNA y bloquea la acción de la enzima dihidrofolato reductasa. Es bien conocido su efecto secundario de pigmentación que ocurre por distintos mecanismos.⁽²⁰⁾

- Incontinencia del pigmento epidérmico unido al medicamento que produce la dermatosis.
- Depósitos en dermis de complejos de melanina.
- Otra probable teoría es que la hiperpigmentación se debería a una disminución del complejo B12.

Se desconoce con exactitud el causante de las lesiones verrugosas, aunque en algunos casos se supone sea el mismo de la hiperpigmentación y que en conjunto dan lugar a la A.N.

En todos los casos es constante la desaparición de la dermatosis al suspender la administración del mecanismo.

ACANTOSIS NIGRICANS SECUNDARIA A OBESIDAD

Antiguamente llamada pseudoacantosis nigricans, considerada como una dermatosis que se presenta en pacientes de ambos sexos, obesos, de piel oscura que simula una acantosis nigricans. El término fue utilizado por primera vez por Curth y Becker que describió de la siguiente forma: " uno podría encontrar la acantosis nigricans más frecuente en personas obesas, si nosotros tuviéramos el cuidado de buscar".⁽²¹⁾

La acantosis nigricans acompaña a pacientes obesos porque se desarrolla cuando el paciente aumenta de peso y desaparece cuando este disminuye. Es también cierto que podría presentarse en no obesos, dependiendo de factores externos, se ha involucrado un exceso de sudoración con maceración añadida, continua fricción como los responsables de los cambios epidérmicos de hiperpigmentación.^(2,1)

Aunque la acantosis nigricans asociada a obesidad no tiene un patrón de herencia se ha observado en varios miembros de una familia que tiene los mismos hábitos de higiene y dieta. Este tipo de acantosis no compromete mucosas.

Curth señala que hay diferencias entre pseudoacantosis nigricans y acantosis nigricans

y expone las siguientes razones:

- 1) Son pacientes que no presentarán relación con otro tipo de enfermedad (neoplasias) y serán siempre pacientes con pseudoacantosis nigricans.⁽²¹⁾
- 2) Pueden ser tratados racionalmente y los cambios cutáneos desaparecen con la reducción de peso.⁽²¹⁾
- 3) La tercera teoría es hipotética y afirma que no es una verdadera acantosis nigricans sino una pseudoacantosis dependiente de la obesidad, la cual es considerada como un desorden endocrinológico.

La topografía que suelen presentar es en cara anterior del tórax y región intermamaria similar a la descripción de la papilomatosis confluyente y reticulada.⁽¹⁾

También en los individuos de raza negra se observa en ocasiones unas placas hiperpigmentadas y engrosadas en el dorso de la mano que Schawartz interpreta como nevus epidérmico que simula una pseudo acantosis nigricans.⁽²⁾

Haciendo un análisis comparativo de las características clínicas e histológicas entre la

Acantosis Nigricans y la mal llamada Pseudoacantosis nigricans, no se encuentran diferencias, por lo que esta última corresponde a una verdadera acantosis nigricans que se asocia a obesidad y proponemos que desaparezca en estos casos el término de pseudoacantosis nigricans ya que solo causa confusión.

Se ha evidenciado cierto grado de Resistencia a la Insulina (R.I.) en individuos obesos sin manifestaciones clínicas asociadas, esto probablemente permita incluir a estos pacientes dentro del grupo de A.N. asociado a trastornos endocrinológicos.

En estudios realizados por Hollingsworth en grupos de pacientes obesos sin A.N. y pacientes obesos con A.N., comparó los niveles de la función adrenocortical, encontrándose elevados en los dos grupos en relación al grupo control. Se observó un incremento de 17 hidrocorticosteroides, 17 cetosteroides e incompleta supresión de 17 cetosteroides después de la administración de Dexametasona. En contraste fue sorprendente la supresión de 17 hidrocorticosteroides en todos los pacientes, con excepción de 4 pacientes mujeres con A.N., hirsutismo irregularidades menstruales y alteración de los niveles de 11 hidrocorticosteroides, con esto se demostró que no existe una alteración en la respuesta adreno-pituitaria en pacientes obesos con ó sin A.N..⁽²³⁾

En 1986 Peters⁽²⁴⁾ confirma el postulado de Flier donde afirma que la resistencia a la insulina es mayor en pacientes femeninos obesos y con A.N. que en aquellos no acantósicos y con control de peso, posteriormente realiza una evaluación de los enlaces de insulina en monocitos aislados en fresco y enlaces de insulina en cultivo de fibroblastos obtenidos de estos pacientes y los hallazgos son un defecto del receptor intrínseco en algunos de estos individuos. Concluye que las mujeres obesas con A.N. son considerados en mayor grado como insulino resistente que los que no presentan A.N. y que la insulino resistencia resulta de una combinación de defectos de la obesidad y defectos inherentes a la célula para la acción de la insulina.⁽²⁵⁾

ACANTOSIS NIGRICANS FAMILIAR BENIGNA

Esta entidad suele manifestarse en la infancia y progresar durante la adolescencia , se transmite con un patrón autosómico dominante, con penetrancia variable, inclusive se ha reportado en 3 generaciones sucesivas y no suele asociarse a endocrinopatías ni a otras alteraciones congénitas, sin embargo se han descrito alteraciones neurológicas en dos casos, las lesiones suelen ser pruriginosas y se localizan en áreas de flexión (axila, región crural, antecubital, y hueco poplíteo) parte media de dedos, cara y dorso de manos, las áreas que están comprometidas presentan hiperpigmentación y aspecto verrugoso.⁽⁶⁾

Las mucosas en boca y vagina están comprometidas, las lesiones mas comunes en mucosas son placas papilomatosas en lengua y encías.

El diagnóstico diferencial debe establecerse con una ictiosis hystrix de la que puede diferenciarse por la ausencia de afección palmo plantar y la localización flexural de las lesiones.^(1,2)

ACANTOSIS NIGRICANS Y ALTERACIONES CONGENITAS

Este tipo de A.N. se encuentra concomitante con otros síndromes, muchos de ellos heredados y transmitidos con carácter recesivo. En la literatura son varias las descripciones de A.N. asociada a desordenes metabólicos como diabetes insípida, diabetes lipoatrófica y diabetes sacarina.

La Lipodistrofia es una entidad caracterizada por la ausencia de grasa subcutánea y del tejido adiposo extracutáneo. Esta dermatosis se encuentra dentro de un gran grupo de atrofia dérmicas raras. Actualmente se conocen dos tipos bien diferenciados de lipodistrofias.^(1,2)

a.- Lipodistrofia parcial(LP) y la lipodistrófia generalizada (LG) ambos tipos tienen tendencia a manifestarse en el sexo femenino, por el momento la etiología se desconoce.^(27,28)

En la LG, la pérdida de grasa suele presentarse en los 5 a 15 años de edad se inicia generalmente en la cara y se extiende al tronco de un modo centrífugo, el rostro de estos individuos presentan rasgos típicos, aspecto demacrado y cadavérico, protusión de las prominencias óseas y relieves musculares muy marcados, cuando se involucra el tórax este se adelgaza y pronto suele adquirir un aspecto atlético grotesco.⁽²⁷⁾

En las extremidades produce modificaciones semejantes a las antes descritas y además se puede observar claramente la red venosa superficial junto a vasos venosos de un calibre superior a lo normal.

En la LG suele suceder una serie de fenómenos paralelos que no se dan en otra forma de lipodistrófia, se ha descrito asociada a hipergenitalismo, hepatoesplenomegalia hipertrigliceridemia y diabetes no cetogénica insulinoresistente (diabetes lipodistrófica según algunos autores). La mortalidad y morbilidad suelen deberse a un infarto de miocardio o bien a una falla hepática, es excepcional la supervivencia mas allá de la tercera a cuarta década.^(27,28)

La LG se ha descrito también como dermatosis acompañante a síndromes como el de Berardinelli o el de Seip Lawrence.⁽²⁰⁾

SINDROME DE LAWRENCESEIP.

Forma congénita se observa en las primeras semanas de vida, la ausencia completa de tejido adiposo, puede asociarse a un avance estatural y óseo, durante los primeros años puede presentar cardiomegalia e hipertrofia muscular. La encefalografía muestra dilatación ventricular y se puede asociar a hiperlipidemia.⁽²⁸⁾

El nivel de la hormona Gonadotropina es bajo y la respuesta a las pruebas de estímulo son escasas, algunos casos son familiares y compatibles con una transmisión recesiva autosómica.

En la forma adquirida este tipo de lipodistrofia aparece entre los 1 y 3 años de edad, posteriormente durante la infancia o en la edad adulta, se instaura una diabetes que puede asociarse a hemorragias digestivas que complican la evolución. Los casos asociados afectan fundamentalmente al sexo femenino y no tienen carácter familiar, además se acompañan de signos cutáneos como hiperpigmentación cutánea difusa, pelo negro rizado y acantosis

nigricans entre otras.

La etiología de la enfermedad se desconoce, por el momento se postulan las siguientes hipótesis.^(27,28,29,30)

- a.- posible hiperfunción de la adenohipofisis.
- b.- probable disfunción hipotalámica.
- c.- modificaciones específicas de los receptores de membrana de los adipositos con respecto a la insulina endógena
- d.- Herencia cromosómica poligénica recesiva.

DIABETES LIPODISTROFICA FAMILIAR O SINDROME DE KUBERLAIN DUNNIGAN

Se caracteriza por una ausencia simétrica de tejido celular subcutáneo en extremidades con acúmulos de tejido adiposo en abdomen. Se transmite con un patrón autosómico dominante que afecta preferentemente a mujeres y se inicia durante la adolescencia. Suele encontrarse una hiperlipidemia, hipertrófia de genitales externos, hipertensión y un síndrome del túnel carpiano acompañado de acantosis nigricans.^(2,28,29,30)

LEPRECHAUNISMOO SINDROME DE DANAHUE

Se considera una forma de lipoatrofia congénita severa Donohue y Ushida la llamaron leprechaunismo. Se caracteriza por crecimiento intrauterino retardado, retraso mental cara de duende, orejas con implantación baja, pies y manos grandes, ojos prominentes hipertriosis generalizada, abdomen protruyente, hipertrófia de genitales externos, pérdida de tejido subcutáneo con una apariencia de viejito, hiperglicemia, acantosis nigricans y una intensa insulino resistencia.^(2,1,29,30)

En este grupo de procesos se han descrito defectos a nivel de los receptores y a nivel pre y post receptor.⁽²⁸⁾

ATAXIA TELANGIECTASIA(AT)

Se deriva en forma autosómica recesiva, caracterizada por ataxia, telangiectasias oculocutáneas, infecciones pulmonares, inmunodeficiencia y desarrollo de enfermedades linfoproliferativas, la incidencia es de aproximadamente 1 en 40.000 nacidos. La ataxia es progresiva, en niños se presenta disartria, coreoatetosis, mioclonos y presenta una postura de distonía en los dedos, la facies es típica de alerta, la inteligencia es normal pero puede

presentar un deterioro progresivo.^(31,2)

Las telangiectasias oculo-cutáneas aparecen a los 3 o 6 años, raramente se presentan en los primeros años, afecta el canto con progresión a la conjuntiva bulbar, posteriormente las telangiectasias se desarrollan en orejas, prominencia malar, porción anterior del tórax, huecos poplíteos y antecubitales ocasionalmente las telangiectasias se desarrollan en el dorso de las manos y pies, los cambios en la piel y cabello ocurren en un 88% de los pacientes. Durante la adolescencia la piel de la cara se atrofia y esclerosa. El tejido subcutáneo se pierde. Los pacientes con AT desarrollan severos impétigos, candidiasis, dermatitis seborreica, acompañándose de hipo e hiperpigmentación manchas café con leche, vitiligo, hirsutismo, alopecia areata, verrugas, dermatitis atópica, dermatitis microbiana y acantosis nigricans. Infecciones bacterianas recurrentes y virales del pulmón ocurren en un 80%, esta es la causa mas común de muerte por bronquiectasia y falla pulmonar; tienen retardo en el crecimiento (72%) y desórdenes endócrinos especialmente agenesia de ovario hipoplasia testicular y diabetes insulino resistente.

Las neoplasias se desarrollan en un 10 a 15% de pacientes especialmente en adolescentes.

Los miembros de la familia comprometida tienden a desarrollar enfermedades linfoproliferativas malignas, como leucemia durante los primeros 15 años, presentan anomalías de la inmunidad humoral y celular, los niveles de IgA están ausentes en un 70%.

El número de linfocitos B y el total de IgG es normal.

Las infecciones pulmonares resultan de una disminución de IgA e IgM. La IgE está ausente o deficiente en un 80%. Se ha evidenciado el defecto celular inmunitario y se encontró en un 70% de los casos las anomalías como linfopenia y un número disminuido de CD4, por aumento en el número de CD8 .

Existen alteraciones en el cromosoma 7 y 14.

Tratamiento.- La terapéutica es de sostén. La insulina resistencia en la ataxia telangiectasia se debe a la presencia de anticuerpos antireceptor.

SINDROME DE RABSONMENDEHALL.

Se asocia a la acantosis nigricans, a una diabetes insulino resistente, dismorfía distal, hirsutismo, uñas engrosadas macro pene y una hiperplasia de la glándula pineal.⁽¹²⁾

SINDROME DE HIPERTROFIAACRAL.

Es un proceso familiar con una insulinoresistencia tipo A, hipertrofia acral, calambres musculares y acantosis nigricans.⁽³²⁾

SINDROME DE HIPOGONADISMO,INSULINORESISITENCIA Y OBESIDAD.

Entre los que destacan son:

SINDROME DE PRADERWILLI.

Retraso mental, enanismo con obesidad, infantilismo sexual hipotonía muscular y diabetes sacarina. La patogenia del síndrome es desconocida. Algunos autores han detectado un factor genético.^(1,2,33)

SINDROME DE LAWRENCEMOON BIELD.

Degeneración retiniana, obesidad, diabetes mellitus y sordera de percepción.

SINDROME DE ALTROM HALLGREN

Se asocia a obesidad, retinitis pigmentaria, hipogonadismo, diabetes sacarina y sordera de origen central. La herencia es autosómico recesiva. El hipogonadismo de estos pacientes podría relacionarse con la existencia de un metabolismo anormal de los carbohidratos.

OTROS SINDROMES QUE CURSAN CON INSULINORESISTENCIA

Síndrome de Bloom, Síndrome de Capozucca, Enfermedad de Wilson, Síndrome de Lawrence Moon Bield, Síndrome de Rabson Condrodistrófia y enanismo, Síndrome de Downn, Fenilcetonuria, Cutis vertis Girata, Encealopatía benigna, neurofibromatosis, osteoclasia.

ACANTOSIS NIGRICANS BENIGNA Y ALTERACIONES ENDOCRINOLOGICAS

La etiopatogenia de la acantosis nigricans asociada a alteraciones endocrinológicas es desconocida, la teoría más aceptada la de la insulinoresistencia.

Se dice de modo arbitrario que existe resistencia a la insulina en el diabético cuando se requiere mas de 200 unidades diarias para controlar la hiperglicemia y prevenir la cetosis. La resistencia puede presentarse semanas o muchos años más tarde de haber recibido el tratamiento. La aparición puede ser súbita y con cetoacidosis, el tratamiento del síndrome requiere de prednisona en grandes cantidades.⁽³⁴⁾

La resistencia a la insulina puede observarse en otras enfermedades. Las consecuencias fisiológicas pueden ser mínimas o graves. Una variedad de síndrome de resistencia a la insulina coincide con la acantosis nigricans. Señalaremos los que se acompañan de resistencia a la insulina y acantosis nigricans.

- I. Resistencia a la Insulina sin A.N.
- II. Resistencia a la insulina con A.N.

a) Resistencia a la insulina con anormalidad del receptor.

- 1.- Deficiencia del receptor (anormalidad tipo A) .
- 2.- Anticuerpos al receptor de Insulina (anormalidad tipo B)

b) Estados lipodistróficos:

1.- Lipodistrofia generalizada (congénita y adquirida).

2.- Lipodistrofia parcial (congénita y adquirida).

c) Síndrome familiar de resistencia a la insulina, anomalías somáticas e hiperplasia pineal.

d) Síndrome Albrom.

e) Ataxia telangiectasia.

Podemos dividir los mecanismos de resistencia a la insulina según si el defecto se localiza antes, durante ó después de la interacción de la insulina con el receptor.^(32,33,34,35,36)

En los pasos previos a la unión con el receptor, la presencia de anticuerpos antiinsulina o un aumento de la concentración de proinsulina o un aumento de la degradación de la insulina pueden ocasionar la resistencia.

A nivel de la unión con el receptor pueden observarse defectos en el número, afinidad y fosforilación del receptor debido alteraciones genéticas en la síntesis o estructura del mismo.

Finalmente alteraciones intracelulares a nivel post receptor de membrana puede ocasionar una insulinoresistencia.

En 1976 Kahn y cols. estudiaron los síndromes de insulinoresistencia y la relación con la acantosis nigricans y establecen dos grupos:⁽³⁷⁾

TIPO A.- Los estudios de Kahn sugieren la interacción de la insulina en el receptor de membrana, se observó en todos los pacientes una marcada disminución de los enlaces de insulina, observándose un desorden en el sitio de unión insulina receptor. Con el estudio se evaluó la interacción receptor midiendo los enlaces con I_{125} a la insulina y monocitos circulantes.^(37,9)

Se caracteriza por presentarse en mujeres jóvenes que presentan signos de virilización, hirsutismo, clitoromegalia acompañada de niveles de testosterona elevados, insulinoresistencia, acantosis nigricans, ovarios poliquísticos. El sustrato etiopatogénico consiste en

un defecto en el número de receptores para la insulina.^(38,39)

Se han demostrado también alteraciones genéticas en el receptor, como mutaciones de varios tipos, se han observado alteraciones en el RNAm, con variables a nivel del código genético en las secuencias de AA 867, 897, 1174 y 1211 . Los aminoácidos afectados no siempre son los mismos. Se dice que estas mutaciones aumentan la afinidad para el receptor y empeora la capacidad de disociación de la insulina - receptor con el endosoma.^(38,39,40)

Se ha postulado la asociación de interacción con haplotipos del complejo mayor de histocompatibilidad, se tipificó HLA para los tipos A, B, C, D con un test standard de microtoxicidad. La frecuencia del HLA B8 fue de 21% en el grupo control y de un 100% en pacientes con acantosis nigricans.⁽⁴¹⁾

Se concluye que el complejo mayor de histocompatibilidad A1 y/o B8 podrían estar involucrados en la patogénesis de algunas formas de insulinoresistencia y A.N. tipo A, posiblemente por una interacción con receptor de insulina.

TIPO B

Se observa en mujeres adultas en el curso de enfermedades autoinmunes como dermatomiositis, esclerodermia, poliartritis, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjogren, fenómeno de Reynoud, en este caso se produce por la presencia de anticuerpos contra los receptores de insulina, traducándose igualmente con hiperinsulinemia reactiva. Se ha observado evidencia de disfunción inmune y aumento de testosterona.⁽⁹⁾

Las funciones de la insulina son : la captación de la glucosa dentro de la célula, regulación de grasas y metabolismo de las proteínas y que promueve la síntesis del DNA y la célula de crecimiento. Algunas de estas funciones son mediadas por el enlace de insulina a la del receptor clásico de insulina a la glucoproteína de la membrana con la actividad de la tirocinasa o en añadidura la insulina puede unirse a los receptores "insulino like" de crecimiento. Este tipo de insulina se caracteriza por un péptido con estructura homóloga a la de la insulina clásica y tienen efectos que promueven el crecimiento a bajas concentraciones; recientes estudios sugieren que los efectos que promueven el crecimiento a bajas concentraciones son mediados por los receptores clásicos, asimismo las concentraciones altas son mediadas por los receptores de "insulino like" del factor de crecimiento y ello contribuye al desarrollo de la A.N. Ambos receptores han sido identificados en cultivos de fibroblastos humanos y queratinocitos. En vivo los estudios en humanos habían mostrado que la insulina podría cruzar la unión dermoepidérmica de los

queratinocitos.

In vitro demostraron que la insulina podía estimular las célula del estroma granuloso que producen andrógenos.

Otras alteraciones endocrinológicas son: Cushing, Adisson, hipotiroidismo, hipertiroidismo, síndrome adrenogenital, acromegalia, tumores hipofisiarios, pinealoma, síndrome de hiperandrogenismo.

Remarcándose que la teoría mas aceptadas para todas estas alteraciones es la de la insulinoresistencia.

CLASIFICACION DE INSULINO-RESISTENCIA

TIPO A	TIPO B
<p>Mujeres 19:1</p> <p>Negras</p> <p>Infancia ó adolescencia</p> <p>A.N. generalizada</p> <p>Hirsutismo</p> <p>Clitoromegalia</p> <p>Hábitos masculinos</p> <p>Desarrollo rápido</p> <p>Insulina elevada en plasma</p> <p>Testosterona aumentada</p> <p>Síndrome de ovarios poliquísticos</p> <p>Defecto genético del receptor post insulina</p>	<p>Mujeres 6:1</p> <p>Negras</p> <p>15 - 64 años</p> <p>A.N. Severa</p> <p>Asociada a enfermedades inmunitarias:</p> <p>LES</p> <p>Esclerodermia</p> <p>Síndrome de Sjogren.</p>

ACANTOSIS NIGRICANS MALIGNA

Las formas malignas estudiadas ampliamente por Curth representan un cuadro paraneoplásico.

Darier en 1893 fue el primero en asociarla a la presencia de cáncer visceral⁽⁴³⁾, recibe el nombre de maligna por su asociación a neoplasias principalmente adenocarcinoma de origen abdominal. Representa el 40% del total de las A.N., descubriéndose un caso por cada 20,000 pacientes que acuden a la consulta dermatológica. Andrew revisó 12,000 pacientes con carcinoma encontrando solo 2 con A.N. maligna.⁽⁴²⁾

La hipótesis más sugerente sobre la patogenia de la A.N. maligna y de otras lesiones paraneoplásicas es la presencia de un mediador hormonal secretado por el tumor.⁽²⁾ Millard en 1976 encontró niveles de hormona del crecimiento en sangre y en el tumor, elevados en pacientes con adenocarcinoma y A.N. Clark, en 1977 encontró niveles elevados de calcitonina en sangre que resultaría compatible con la hipótesis de producción ectópica hormonal por parte del tumor. Entre las sustancias químicas segregadas por el tumor asociados a la acantosis nigricans tiene importancia la cortisona, los andrógenos; diferentes péptidos entre los que encontramos urogastrona que actúa inhibiendo la secreción gástrica,

estas sustancias producen una proliferación de las células de la mucosa gástrica y duodenal, esta es similar a la estructura del factor de crecimiento epidérmico humano.

La hipótesis de Hage sería que los péptidos por acción de la hormona del crecimiento like podría pertenecer a la serie APUD. Probablemente existan interacciones entre la hormona del crecimiento y la insulina desde un punto de vista de facilitación, quizá de parte de la insulina, en la acción celular de la hormona de crecimiento y de la somatomedina, a través de alteraciones de receptores en los síndromes de insulinoresistencia y por otro lado el aumento de liberación de polipéptidos con una actividad de crecimiento bajo el efecto de la insulina.

Elis y cols. en 1980 encuentran en un paciente con melanoma A.N. y signo de Lésser Trélat, un aumento del factor de crecimiento en transformación alfa o alfa TGF en la orina y que presenta características estructurales similares al factor de crecimiento epidérmico pero que es antigénicamente diferente.

Las características clínicas son algo diferentes a las otras formas de Acantosis nigricans, su inicio es brusco y a una edad tardía generalmente superior a los 40 años (el 85% tienen edades comprendidas entre los 50 y 60 años) la evolución sigue un curso rápido progresivo,

paralelo a la malignidad subyacente.⁽⁴³⁾

Las lesiones son simétricas e intensas, con frecuencia se ha visto la afectación palmoplantar^(44,45), que acompaña a la acantosis nigricans maligna, para otros autores sería otra forma de queratodermia caracterizada por hipertrófia papilar, manifestación distinta de la A.N. que se presenta de dos formas una en forma de lámina y la otra punteada.⁽⁴⁴⁾

La mucosa oral y vaginal también esta afectada por la A.N., fue dada a conocer por primera vez por Pollitzer, se localiza generalmente en dorso de lengua, labios, carrillos, úvula, paladar duro, amígdalas y piso de la boca, estas presentan en un 50% de las A.N. En un 61% de los casos el inicio de la dermatosis es concomitante con el diagnóstico de cáncer el 22% es posterior, y el 17% anterior, la incidencia es igual para hombres y mujeres. El pronóstico de un cáncer asociado a A.N. es malo, la media de supervivencia tras el diagnóstico es de 11,9 meses.⁽³⁾

Los tumores con los que suele asociarse son adenocarcinomas de origen abdominal en el 91% de los casos⁽²⁾, el 64% son adenocarcinomas gástricos y el 7% carcinomas hepatobiliares, la frecuencia es igual para colón rectosigmoideos, páncreas, pulmón, ovarios, próstata.

Raramente se ha asociado con enf. de Hodking, sarcoma, pincaloma maligno, carcinoma testicular, carcinoma de células escamosas, cérvix, bronquios e hipofaringe, micosis fungoide.^(46,47,48,49)

Se ha descrito la papilomatosis cutánea florida con A.N. maligna y signo de Lésser Trélat en pacientes con neoplasias, presentan prurito intenso y en orden la primera neoplasia asociada es el adenocarcinoma gástrico, le sigue pulmón. Existen hasta la fecha 22 casos publicados de asociación de este síndrome paraneoplásico.

Hay reportes de pacientes jóvenes,(17 años) pese a se una enfermedad de pacientes adultos.

Al igual que con el término de pseudoacantosis nigricans es mejor denominar a la acantosis nigricans maligna , acantosis nigricans paraneoplásica como lo sugiere Hernández Pérez ya que la A.N. por si misma no da origen a una neoplasia , sino que es secundaria a ella, como se ha demostrado en las comunicaciones sobre el tema y que previamente revisamos.

HISTOPATOLOGIA

Desde el punto de vista histopatológico las imágenes son semejantes para ambos tipos de A.N., las alteraciones que se localizan en la epidermis son poco específicas.

Se observa una hiperqueratosis y papilomatosis, acantosis irregular y leve, con ausencia de hiperpigmentación. Las papilas dérmicas se proyectan hacia arriba como dedos, los valles entre ellos revelan acantosis leve a moderada y están ocupadas por material queratósico, por contraste el estrato de malpighi en el vértice de las papilas y a menudo los lados están adelgazados. Las redes de cresta están poco desarrollados. En algunos casos la tinción con nitrato de plata indica ligera hiperpigmentación de la capa basal. El color pardo de las lesiones se debe a la hiperqueratosis más que al de la melanina.

En la A.N. que acompaña al síndrome del ovario poliquístico, los depósitos de glucosamino glucanos son prominentes con predominio de ácido hialurónico en la dermis papilar.⁽⁵⁰⁾

Histológicamente es difícil diferenciar de los nevos epidérmicos, queratosis seborreica e hiperqueratosis, es necesario una adecuada correlación clinicopatológica.

DIAGNOSTICO.

FLUJOGRAMA PARA LA ACANTOSIS NIGRICANS

I.- Pacientes menores de 10 años y/o 40 años

Con historia Familiar de A.N. Sin historia Familiar de A.N.

Estudio Genético

Determinación de Insulina

Resistencia de la Insulina

Sospechar de defecto genético del

receptor de insulina o post receptor.

Estudios a realizar:

Revisión de sistemas

Examen físico

Determinar niveles de

- Glucosa Plasma
- Insulina
- Testosterona
- Dehidroepiandrosterediona
- Folículo estimulante
- Luteinizante

Referir al Ginecólogo o Endocrinólogo

Mayores de 40 años → Aparición brusca con diseminación rápida

↓
Sospecha de malignidad

↓
Protocolo de estudio de la A.N. asociada a neoplasias

↓
adenocarcinoma

gástrico 64 %

↓
adenocarcinoma

hepatobiliar 7%

↓
adenocarcinoma

colon 7%

TRATAMIENTO.

El tratamiento en sí de la dermatosis es paliativo. La importancia radica en determinar la causa etiopatogénica que la produce y de ello dependerá el tratamiento a seguir.

Se han ensayado diversos tratamientos encaminados primero a determinar la causa.

En caso de ser secundaria a la administración de medicamentos se observa mejoría al suspenderla.

Los diversos tratamientos antiandrogénicos no han mostrado ser efectivos en casos

asociados a hiperandrogenemia.

En casos de enfermedad poliquística de los ovarios la cirugía en cuña nos muestra mejoría de las lesiones.⁽²⁾

Se han ensayado con derivados aromáticos de la vitamina A ya sea por aplicación tópica o por vía oral utilizando la isotretinoína a dosis de 2 mgrs /kg/día.

Greenwood y cols. en 1982 obtuvieron una mejoría importante de la A.N. en un paciente de 53 años con un adenocarcinoma gástrico, tratado con ciproheptadina por 3 a 4 semanas .con previa gastrectomía paliativa

La disminución de peso lleva de manera paralela a la mejoría y eventualmente la desaparición de la dermatosis cuando se asocia a obesidad.

En casos de A.N. maligna el tratamiento de la neoplasia hace que se observe mejoría del cuadro.

Con demasiada frecuencia la dermatosis permanece inalterable.

PRONOSTICO.

El pronóstico de la dermatosis es bueno, en cuanto no presenta mas que una alteración cosmética no malignizante.

En caso de asociarse a una enfermedad neoplásica, el pronóstico es malo pero no por la A.N. sino por el cuadro acompañante.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.

Como la A.N. es indistinguible clínicamente una de otra, es necesario tener en mente las siguientes consideraciones:

ENFERMEDAD DE DARIER.

Es una genodermatosis formada por pápulas queratóticas verrugosas y de color marrón que puede simular una A.N. sin embargo presenta otra topografía.⁽⁵²⁾

El estudio histopatológico despeja cualquier duda de diagnóstico al hallar los cambios disqueratósicos de la enfermedad de Darier.

NEVO EPIDERMICO.

Posee una superficie rugosa y a menudo muestra un aspecto lineal y aparecen sobre cuello y cabeza. La mayoría aparece al nacimiento, en ocasiones se presentan como estrías lineales unilaterales que afectan la totalidad de una extremidad. Los nevos extensos han sido designados como ictiosis hystrix, puede ser equívoco cuando se localiza en la región axilar.

SINDROME DE COWDEN.

Síndrome de hamartomas múltiples, es una genodermatosis poco frecuente, las manifestaciones clínicas son variados, como lesión cutánea-mucosa, que se presentan como pápulas hiperpigmentadas queratósicas centofaciales.⁽⁵³⁾

Las lesiones papilomatosas de la mucosa oral localizada en mucosa gingival da el aspecto de empedrado. Lesiones queratóticas acrales que se presentan como pápulas ligeramente pigmentadas, su importancia radica en su asociación con hamartomas múltiples se ha reportado hasta un 40% su asociación con neoplasias.^(54,55,56)

PAPILOMATOSIS CONFLUENTE Y RETICULADA DE GOUGEROT Y CARTEU

La dermatosis típica comienza en la región intermamaria y epigastrio desde donde las lesiones se extienden hacia región mamaria, axilas, hombros o región suprapúbica y posteriormente a nuca, frente, espalda y escápula, no presenta afección de uñas, palmas y plantas, piel cabelluda o mucosas. La lesión elemental es una pápula ligeramente elevada, que adquiere un aspecto verrugoso, las pápulas se agrandan y forman placas cuya periferie adopta aspecto de red y donde se aprecian islotes de piel sana.

La pápula esta cubierta de una escama, es asintomática o ligeramente pruriginosa, no presenta manifestaciones generales.

Otros diagnósticos en consideración son: Pigmentación endógena por arsénico o hemocromatosis, Bromoderma, Pénfigo

Vegetante, Lengua Vellosa, Papulosis Nigra.

PROTOCOLO DE INVESTIGACION

PARTE II

JUSTIFICACION.

La Acantosis Nigricans es un padecimiento poco frecuente que se puede asociar con diversas enfermedades extracutáneas, dentro de estas se encuentra la intolerancia a los Carbohidratos, secundario a Insulinorresistencia , ya probada en población sajona, pero no en población mexicana, por lo que consideramos importante determinar esta asociación, en pacientes que acuden a este centro, con la finalidad de establecer un diagnóstico temprano y tomar las medidas terapéuticas necesarias.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Prospectivo, longitudinal, descriptivo y observacional.

OBJETIVOS.

Analizar los transtornos metabólicos de los Carbohidratos.

CRITERIOS DE INCLUSION

- a.- Pacientes de 10 a 60 años .
- b.- Con diagnóstico de Acantosis Nigricans de cualquier variante clínica.

CRITERIOS DE EXCLUSION

- a.-Pacientes sin diagnóstico definitivo de A.N.
- b.-Pacientes que abandonaron la consulta sin concluir el estudio.

MATERIALY METODOS

Se estudiaron 40 pacientes en la consulta externa del Centro Dermatológico Pascua desde Enero de 1992 a Diciembre del mismo año, realizándose un exámen físico completo cada 3 meses, biopsia incisional de piel en forma de huso del sitio de la lesión utilizando como conservador el formol, fueron procesadas por los métodos convencionales en el laboratorio de histopatología previa solicitud escrita de la misma, química sanguínea en el laboratorio clínico, insulina sérica en una sola determinación previo ayuno de 12 horas, en un laboratorio particular. Se instauró tratamiento paliativo con queratolíticos.

TOPOGRAFIA DE LA ACANTOSIS NIGRICAANS

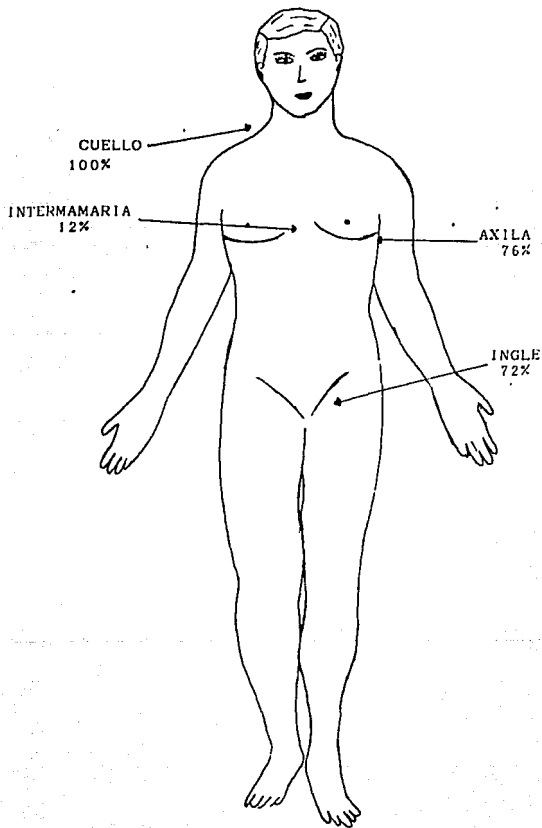




Fig. 1 Cara lateral de cuello.
Lesiones de Acantosis Nigricans
y asociación de numerosos fibromas pendulos.

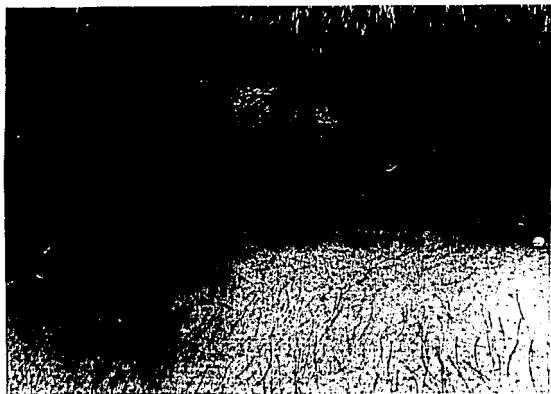


Fig. 2 Acantosis Nigricans en cuello
Se observa engrosamiento, hundimiento
más pronunciado de los pliegues.



Fig. 3 Acanthosis Nigricans en cuello.
Muestra engrosamiento de piel
e hiperpigmentación.



Fig. 4. Acanthosis
Nigricans:
Axila



Fig.5 Acanthosis Nigricans.
A nivel del lóbulo de
la oreja se advierte
el engrosamiento y
pigmentación café
grisácea.



Fig. 6 Acanthosis
Nigricans.
Melanoniquia.



Fig. 7 Acantosis Nigricans.
Comisura labial.

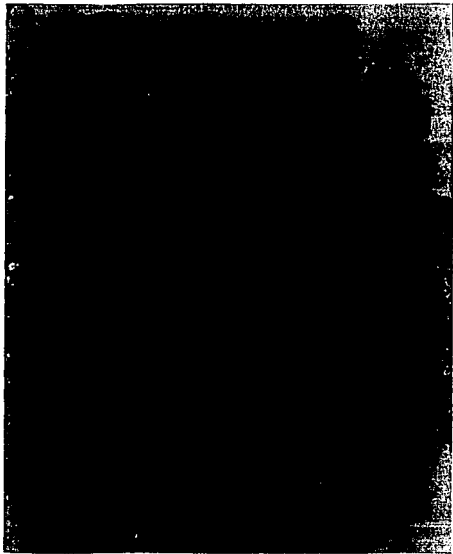


Fig. 1 Acantosis Nigricans:
Hiperqueratosis ortoqueratósica.
Acantosis irregular con alargamiento
y acantosis de procesos interpapilares.
Discreto infiltrado linfocitario
perivascular.
(H.E. 4 x)



Fig. 2 Acantosis Nigricans. Mayor aumento del anterior. Muestra la hiperqueratosis, acantosis irregular y áreas de atrofia. En la dermis superficial hay discreto infiltrado linfocitario. (H.E. 10 x)



Fig. 3 Acantosis Nigricans. Otro aspecto que puede presentar la dermatosis. En el que predomina las prolongaciones epidérmicas en dedo de quante.
(H.E. 4 x)



Fig. 4 Acantosis Nigricans.
Mayor aumento de la anterior.
(H.E. 10 X)



Fig. 5 Acantosis Nigricans.
En la que predomina la hiperqueratosis
a nivel de los embudos foliculares y la
hiperpigmentación de la basal.

CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES

NUMERO	SEXO		EDAD (años)	TIEMPO EVOLUCION (años)
	MASC.	FEM.		
25	2	23	22.4	3.16
	8%	92%		

RESULTADOS

De los 40 pacientes incluidos inicialmente en el estudio solo 25 pacientes cumplieron con los criterios para ser incluidos en el presente estudio.

En estos pacientes las edades fluctuaron entre 10 y 58 años con un promedio de 22,4 años. Del total de pacientes 23 correspondió al sexo femenino (92 %) 2 al sexo masculino (8%).

El tiempo de evolución fue de 1 año a 10 años promedio de 3,6. El seguimiento vario entre 3 y 12 meses .

La topografía mas frecuente fue cuello se presentó en los 25 pacientes (100%) axila 19 pacientes (76%), Ingle 18 pacientes (72%), 3 pacientes (12%) en región intermamaria, 2 pacientes (8%) en mentón, vulva (4%), Melanoniquia(4%).

La morfología no difirió de las descripciones hechas de la dermatosis aunque la pigmentación de las placas tendieron a ser mas oscuras (negras) .

Los valores de la glicemia se encontraban dentro de límites normales variando las cifras entre 63 mgs/ dl y 110 mgrs /dl con una media de 86,24 mg/ dl +/- 10,2 mgrs /dl.

Los niveles de Insulina sérica varió entre $5\mu\text{U}$ y $35\mu\text{U}$, (normal de $5\text{-}30\mu\text{U}$) media de $14,64\mu\text{U}$ +/- $8,9\mu\text{U}$ con un índice de Insulina Glucosa que fluctuó entre 0.05 y 0.45, media de $0.156\mu\text{U}$ /mgrs/dl.

Mediante la determinación del I.M.C.(índice de masa corporal) se determinó que el 88% de los pacientes eran obesos en diversos grados, tomando en cuenta que el valor normal es de 27. (peso /talla²).

El 60% de los pacientes tenían antecedentes heredofamiliares de diabetes.

ANALISIS ESTADISTICO DEL TOTAL DE PACIENTES

	NUMERO DE PACIENTES	INSULINA SERICA [μ U]	GLUCOSA [mgr/dl]	INDICE I/G
MEDIA	25	14.64	86.24	0.156
DESVIACION STANDART		8.9	10.2	2.15

CONCLUSIONES

En el presente estudio no se observaron datos de hiperinsulinemia no obstante que en tres de los pacientes del total de veinticinco se observó una ligera elevación de la insulina sérica, esto podría deberse a que la resistencia a la insulina se encuentra a nivel del receptor ó post receptor , datos no corroborados por necesitarse estudios bioquímicos y moleculares, con los que no contamos en nuestro medio.

En el 60 % de los pacientes se encontró el factor heredofamiliar para la diabetes.

Se ha visto asociación a obesidad en un 88% de los pacientes, coincidiendo con las descripciones previas.

La asociación de resistencia a la insulina, obesidad, hipertensión e hiperlipidemia es lo que se denomina Síndrome X.

La frecuencia mayor se observó en mujeres jóvenes, edad promedio de 22,4 años.

El sitio más afectado fue el de la región de cuello en un 100% , y en menor frecuencia los otros sitios de flexión, no existiendo cambios con lo descrito en la literatura.

Las características morfológicas de las lesiones varían en cuanto a intensidad de las mismas observándose tendencia a ser negras, esto probablemente por el factor racial.

Los resultados histopatológicos coinciden con los de la literatura, en estos casos la importancia radica en la correlación clínico histopatológica de la enfermedad.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Jeanmougin J. Les Acanthosis Nigricans .Ann Dermatol Venereol.1985;112:531-44.
- 2.- Pujol R, García Muret P. Acantosis nigricans. Piel 1990;5:228-36.
- 3.- Curth HO. Acanthosis Nigricans and Its association with cancer. Arch Dermatol. 1948;57:158-70.
- 4.- Millan Gutierrez J. Acantosis Nigricans. Rev Medicina de México. 1941; 123-134.
- 5.- García García C. Acantosis Nigricans Maligna .Actas Dermo-Sif. 1987;294:739-45.
- 6.- Matsuoka L, Gavin J, Goldman J. Spectrum of Endocrine Abnormalities Associated with Acanthosis Nigricans. Am J. Med. 1987;83:719-725.
- 7.- Taktani Y, Mizumo M. A syndrome of hiperandrogenism, insulin resistance, and acanthosis nigricans associated with polycystic ovary syndrome: clinical and laboratory features. Horm- Res. 1990;2:27-30.
- 8.- Ober P. Acanthosis Nigricans and insulin Resistance Associated with hipothyroidism . Arch Dermatol 1985; 121: 229-31.
- 9.- Rendon M. Acanthosis nigricans: A cutaneous marker of tissue resistance to Insulin. J Am Acad Dermatol. 1989;21:461-9.

- 10.- Cohen et al. Insulin resistance and acanthosis nigricans: evidence for a postbinding defect in vivo. *Metabolism*. 1990; 39:1006-11.
- 11.- Andreev V. Acanthosis Nigricans of Oral Mucosa. *Dermatologica* 1963;126:25-9
- 12.- Hernandez Perez. *Clínica Dermatologica*. 1987; 3a. ed.; 617. UCA Editores.
- 13.- Randle H, Winkelmann R. Steroid-Induced Acanthosis Nigricans in Dermatomyositis. *Arch Dermatol*. 1979; 115:587-8.
- 14.- Curth HO. Acanthosis Nigricans Following. Use of oral contraceptives. *Arch Dermatol*. 1975; 111:1069.
- 15.- Banuchi et al. Acanthosis Nigricans Following Diethylstilbestrol Therapy. *Arch Dermatol*. 1974; 109: 545-6.
- 16.- Papa C. Niacinamide and Acanthosis Nigricans. *Arch Dermatol* 1984; 120:1281.
- 17.- Fishbein H. Acanthosis Nigricans following Prolonged Use of Stilbestrol. *Arch Dermatol*. 1959; 191:153-4.
- 18.- Coates P, Shuttleworth D, Rees A. Resolution of nicotinic acid- induced acanthosis nigricans by substitution of an analogue (acipimox) in a patient with tipe V hyperlipidaemia. *Br J Dermatol*. 1992; 126:412-4.
- 19.- Pascal J, Roagna C, Bonerandi J. Acanthosis nigricans induit par acide nicotinique local. *Ann Dermatol-Venereol*. 1984;111:739-40.

- 20.- Gresspan A et al. Acanthosis Nigricans-Like Hyperpigmentation Secondary to Triazine Therapy. Arch Dermatol.1985;121:232-5.
- 21.- Curth HO. Significance of acanthosis Nigricans. Arch Dermatol. 1952; 66:80-95.
- 22.- Hollingsworth D. Acanthosis Nigricans and Obesity. Arch Int Med. 1969; 124:481-7.
- 23.- Richards G, et al. Obesity, acanthosis nigricans insulin resistance, and hyperandrogenemia: Pediatric perspective and natural history. J Pediatric. 1985;107:893-7.
- 24.- Peter E, Stuart C, Melvin, Prince J. Acanthosis nigricans. and Obesity :Acquired and Intrinsic Defect in insulin action. Metabolism. 1986; 35:807-13.
- 25.- Flier et al. Familial Insulin Resistance with acanthosis Nigricans, Acral hypertrophy, and muscle cramps. Eng J Med.1980;23:970-2.
- 26.- Tasjian D, Jarrat M. Familial Acanthosis Nigricans. Arch Dermatol 1984; 120:1351-4.
- 27.- Jeremias, Toruella F, Ferrer , Gimenez J, Síndrome de Berardinelli con acantosis Nigricans. Piel 1987; 2:410-5.
- 28.- Job Pierson, Villares, Roger, Endocrinología Pediátrica y crecimiento. 1983. Editorial Científica Médica. pag 97.
- 29.- Brubaker M. et al. Acanthosis Nigricans and Congenital Lipodystrophics Diabetes with Acanthosis Nigricans. Arch Dermatol. 1965; 91:320-5.
- 30.- Reed W et al. Congenital Lipodystrophic, Diabetes with Acanthosis nigricans. Arch Dermatol. 1965; 91:326-34.

- 31.- Joseph C. Alper. *Genetic Disorders of the Skin*. 1991. 107-109. Mosby Year book Inc 107-9.
- 32.- Minaker K. Phenytoin induced improvement in muscle cramping and insulin action in three patient with the syndrome of insulin resistance, acanthosis nigricans, and acral hypertrophy. *Arch Neurol*. 1989;46:981-5
- 33.- Tsushima T et al. Demonstration of heterogeneity of autoantibodies to insulin receptor in type B insulin resistance by isoelectric focusing. *Diabetes* 1989; 38: 1090-6.
- 34.- Harrison. *Principios de Medicina Interna*. Decima Edicion (sexta edicion en español) 1986. 916-25. Mc Graw Hill.
- 35.- Taira M et al. Human Diabetes associated with a deletion of the tyrosine Kinase domain of the insulin receptor. *Science*. 1989;245:63-66.
- 36.- Goldstein BJ. Insulin receptor messenger ribonucleic acid sequence alteration detected by ribonuclease cleavage in patient with syndrome of insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metabol*. 1989; 69: 15-24.
- 37.- Kahn R. et al. The Syndrome of insulin resistance and acanthosis nigricans. *N Engl J Med*. 1976; 294:739-45.
- 38.- Cama A. A mutation in the tyrosine kinase domain of the insulin receptor associated with insulin resistance in an obese women. *J Clin Endocrinol Metabol*. 1991; 73: 894-901.
- 39.- Kusari J. Insulin resistance and diabetes due to different mutations in the tyrosine

Universitatis Palackianae Olomucensis 1969; 54:57-63.

- 50.- Lever WF. Histopatología de la Piel. 7a. ed., Filadelfia, Interamericana, 1991, 451.
- 51.- Flier J. Metabolic Importance of Acanthosis Nigricans. Arch Dermatol 1985; 121:193-4.
- 52.- Fitzpatrick. Dermatología en Medicina General. Buenos Aires:ed. Médica Panamericana, 1988, 646.
- 3.- Casado M. et al. Enfermedad de Cowden (síndrome de los hamartomas y neoplasias múltiples). Actas Dermo-sif 1990; 12:823-33.
- 54.- Pujol R. et al. Síndrome de Hamartomas múltiples. Med. cut. 1988; 322-27.
- 55.- Baran C. et al. Múltiples Hamartomas Síndrome. J Am Acad Dma.ol. 1987; 17:342-6.
- 56.- Salem W. Cowden Disease (Multiple and Neoplasia Syndrome) J Am Dermatol 1986; 686-95.
- 57.- Aguilar A. et al. Papilomatosis reticular confluyente (Gougerot-Carteud). Descripción de un caso y revisión de la literatura. Actas Dermo-sif 1987; 78:431-33.
- 58.- San Pedro Medina J. Papilomatosis confluyente y reticulada de Gougerot y Carteud. Tesis de Post grado 1988-91. México, D.F..
- 59.- Nakamura F, et al. Familial type C syndrome on insulin resistance and short stature with posible autosomal dominant transmission. Endocrinol. 1989; 36: 349-58.

Universitatis Palackianae Olomucensis 1969; 54:57-63.

50.- Lever WF. Histopatología de la Piel. 7a. ed., Filadelfia, Interamericana, 1991, 451.

51.- Flicr J. Metabolic Importance of Acanthosis Nigricans . Arch Dermatol 1985; 121:193-4.

52.- Fitzpatrick. Dermatología en Medicina General. Buenos Aires:ed. Médica Panamericana, 1988, 646.

3.- Casado M. et al. Enfermedad de Cowden (síndrome de los hamartomas y neoplasias múltiples. Actas Dermo-sif 1990; 12:823-33.

54.- Pujol R. et al. Síndrome de Hamartomas múltiples. Med. cut. 1988; 322-27.

55.- Baran C. et al. Múltiples Hamartomas Syndrome. J Am Acad Dma.ol. 1987; 17:342-6.

56.- Salem W. Cowden Disease (Multiple and Neoplasia Syndrome) J Am Dermatol 1986; 686-95.

57.- Aguilar A. et al. Papilomatosis reticular confluyente (Gougerot-Carteud). Descripción de un caso y revisión de la literatura. Actas Dermo-sif 1987; 78:431-33.

58.- San Pedro Medina J. Papilomatosis confluyente y reticulada de Gougerot y Carteud. Tesis de Post grado 1988-91. México, D.F.,

59.- Nakamura F, et al. Familial type C syndrome on insulin resistance and short stature with posible autosomal dominant transmission. Endocrinol. 1989; 36: 349-58.

- 60.- Curth HO Classification of Acanthosis Nigricans. *Int J Dermatol.* 1979; 15:592-3.
- 61.- Curth HO. Benign type of acanthosis nigricans Etiology. *Arch Dermatol.* 1936; 34: 353-66.
- 62.- Stuart CA Autophosphorylation of cultured skin fibroblast insulin receptors from patient with severe insuline resistance and acanthosis nigricans. *Diabetes* 1989; 38:328-32.
- 63.- Coramblum B Medical therapy for te syndrome of familial virilization insulin resistance, and acanthosis nigricans. *Fertil Steril.* 1990; 53: 421-5.64.- Taylor S. Mutation in insulin receptor gene in insulin resitence patient. *Diabetes Care.* 1990; 13: 257-79.