

ACANTOSIS NIGRICANS SOBRE LESIONES RESIDUALES DEL PENFIGO: REPORTE DE 4 CASOS

*Dra. Adriana Calebotta**
Dra. Elisa Goncalves*
Dra. Elizabeth Ball*
Dra. Esther Olavarrieta**

Calebotta, A, Goncalves E, Ball E, Olavarrieta E. **Acantosis nigricans sobre lesiones residuales de pénfigo: Reporte de 4 casos.** Derm Venez 1997; 35:21-27.

RESUMEN

La acantosis nigricans es una erupción simétrica caracterizada por placas hiperpigmentadas, aterciopeladas o verrugosas. Su localización más frecuente está en áreas intertriginosas, pero pueden aparecer en cualquier parte de la superficie corporal, incluyendo las mucosas. Diversas condiciones tales como obesidad, síndromes que cursan con resistencia a la insulina, malignidad y ciertas drogas han sido observadas en asociación con esta entidad. Previamente tres casos de pénfigo asociados con lesiones de acantosis nigricans han sido reportados en la literatura. En este trabajo, presentamos cuatro pacientes con pénfigo, quienes desarrollaron acantosis nigricans sobre lesiones reepitelizadas, comprobándose en tres de ellos la presencia de hiperinsulinemia. Además, se documentó en un caso la presencia de abundantes *Pityrosporum ovale* sobre las lesiones de acantosis nigricans en comparación con la piel sana. Proponemos los posibles mecanismos etiopatogénicos mediante los cuales se desarrolló al acantosis nigricans en estos pacientes.

Palabras clave: Penfigo, Acantosis Nigricans, Hiperinsulinemia,; *Pityrosporum Ovale*

ABSTRACT

Acanthosis nigricans is a symmetrical eruption characterized by hyperpigmented plaques with a velvety or verrucous appearance. The most common sites of involvement are the intertriginous folds, but any area may be affected, including mucous membranes. Many clinical conditions such as obesity, syndromes of insulin resistance, malignancy and the use of certain drugs are associated with acanthosis nigricans. Previously, three cases of pemphigus with clinical lesions of acanthosis nigricans have been reported. We present four patients with pemphigus who developed acanthosis nigricans on reepithelized lesions. Hyperinsulinemia was confirmed in three patients. Additionally, the presence of numerous *Pityrosporum ovale* in lesions of acanthosis nigricans compared to healthy skin was documented in one patient. Possible etiopathogenic mechanisms that explain acanthosis nigricans in residual lesions of pemphigus are proposed.

INTRODUCCION

La acantosis nigricans (AN) es una erupción simétrica caracterizada por placas hiperpigmentadas, aterciopeladas o verrugosas que pueden aparecer en cualquier parte de la superficie corporal, pero tienen predilección por axilas, cuello y otras superficies flexoras. Las mucosas también pueden

estar afectadas. El grado de compromiso cutáneo varía desde una hiperpigmentación leve y limitada a algunas áreas hasta un proceso verrugoso muy pigmentado que involucra toda la superficie corporal, incluyendo mucosas, palmas y plantas^(1,2,3). Desde el punto de vista histológico se caracteriza por hiperqueratosis, papilomatosis y leve acantosis irregular alternando con áreas de atrofia aparente. Puede haber aumento de la melanina en la epidermis, así como melanófagos en dermis superior. No hay infiltrado significativo en dermis^(1,2).

En el año 1890, Politzer y Janowsky

describen esta entidad como una dermatosis asociada con carcinomas abdominales. El término AN fue propuesto por Unna y proviene del griego "acantho" que significa "espina" y del latín "nigricans" que significa "ennegrecimiento". Curth en 1969, clasificó la AN en cuatro tipos: maligna, benigna, sindrómica y pseudoacantosis nigricans⁽⁴⁾. El término pseudoacantosis nigricans, se utilizó para denotar los cambios en piel idénticos a la AN maligna, pero asociados a obesidad. Este término debe ser abandonado en favor del de "acantosis nigricans asociada a obesidad"⁽⁵⁾.

*** Médico dermatólogo. Profesora de la Cátedra de Dermatología de la Escuela de Medicina Luis Razetti. UCV. Hospital Universitario de Caracas.

* Médicos dermatólogos. Egresados del Postgrado de Dermatología de la Escuela de Medicina Luis Razetti UCV. Hospital Universitario de Caracas.

Un importante avance en la comprensión de la AN no asociada a malignidad, ocurrió en 1976 cuando Kahn y col. descubrieron a 6 pacientes con AN que presentaban grados variables de intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia y marcada resistencia a la insulina exógena⁽⁶⁾. En estos pacientes la resistencia a la insulina se debía a una disminución de la unión de la insulina a sus receptores de membrana. Los autores dividieron los hallazgos clínicos de estos pacientes y otros, previamente reportados, en dos síndromes: el síndrome tipo A en mujeres jóvenes con signos de virilización y crecimiento acelerado y el tipo B en mujeres de mayor edad, con signos de enfermedad inmunológica y presencia de anticuerpos circulantes contra el receptor de la insulina⁽⁶⁾. Recientemente, Rendón, Cruz y col. proponen que la causa de la AN no es el estado de resistencia a la insulina sino el exceso de ésta uniéndose a los llamados receptores de factores de crecimiento tipo insulina (FCTI)⁽²⁾.

La AN no asociada a malignidad puede ocurrir a cualquier edad⁽¹⁾. En un estudio sobre población obesa adulta se encontró una prevalencia del 7~⁽¹¹⁾. La AN maligna es mucho más rara que la AN no inducida por cáncer⁽¹⁾. Hoy en día se considera que la mayoría de los casos, sino todos, de AN asociada a obesidad o a otros síndromes, como relacionados con estados de resistencia a la insulina⁽⁹⁾.

La clasificación actual de AN es la siguiente⁽¹⁾:

1. AN benigna: es una rara genodermatosis, con patrón familiar caracterizada por lesiones unilaterales presentes al nacer o en la infancia temprana, puede asociarse a múltiples nevus melanocíticos⁽⁴⁾.
2. AN asociada a obesidad: es la forma más frecuente. Aparece a cualquier edad y desaparece completamente con la pérdida de peso⁽¹⁾.

3. AN sindrómica: asociada con los síndromes tipo A y B descritos por Kahn y con múltiples síndromes congénitos y adquiridos que presentan también resistencia a la insulina. Además se ha encontrado asociación entre AN y cirrosis hepática; lupus eritematosos sistémico, dermatomiositis y esclerodermia, posiblemente debido a la producción de múltiples anticuerpos contra los receptores de insulina⁽¹⁰⁾.

4. AN maligna: ocurre en asociación con cáncer primariamente de tipo adenocarcinoma de localización intra-abdominal. La relación más frecuente es con adenocarcinoma gástrico^(1,11).

5. AN acral: ocurre en dorso de manos y pies de personas de piel oscura, sin asociación con otra enfermedad⁽¹²⁾.

6. AN unilateral: es posiblemente un desorden nevoide no asociado a otras enfermedades. Parece heredarse de una forma autosómica dominante con penetración incompleta⁽¹³⁾.

7. AN inducida por drogas: los reportes publicados en la literatura son escasos⁽¹⁾. Puede ser producida por corticosteroides sistémicos^(14,15), ácido nicotínico⁽¹⁶⁾, estrógenos como dietil-estilbestrol⁽¹⁾, insulina en el sitio de la inyección⁽¹⁷⁾, metilt testosterona⁽¹⁾, anticonceptivos orales⁽¹⁸⁾ y ácido fúxídico local⁽¹⁹⁾.

8. AN de tipo mixto: cuando coexisten dos tipos, generalmente cuando se desarrolla AN maligna en un paciente con otro tipo de AN.

Covertón y Armstrong describieron en 1982 a un paciente con pénfigo vulgar tratado en forma exitosa con prednisona, azatioprina y plasmaféresis, quien desarrolló placas clínicas e histológicamente características de AN sobre las lesiones en resolución de pénfigo vulgar⁽²⁰⁾. Bilet y Faucher en

1988, reportaron un paciente con pénfigo foliáceo quien desarrolló AN sobre las áreas de reepitelización⁽²¹⁾. Muramatsu y col. en 1989 reportan un paciente con pénfigo foliáceo, lesiones similares a AN y carcinoma hepatocelular⁽²²⁾.

En este trabajo reportamos cuatro pacientes con pénfigo, tres con pénfigo vulgar y uno con pénfigo foliáceo, quienes recibieron altas dosis de esteroides sistémicos y desarrollaron AN sobre las lesiones reepitelizadas de pénfigo, en tres de estos pacientes se realizaron curvas de glicemia/insulina comprobándose la presencia de hiperinsulinemia. De acuerdo con la literatura revisada, proponemos los posibles mecanismos etiopatogénicos mediante los cuales se desarrolló la AN en estos pacientes.

REPORTE DE LOS CASOS

CASO 1:

Paciente masculino, moreno, de 26 años de edad. Inicia sintomatología en mayo de 1994 cuando aparecen erosiones en cavidad oral, seguidas un mes y medio más tarde por ampollas flácidas, serosas, generalizadas a cara, tronco y extremidades. Ingresa a nuestro servicio en Noviembre de 1994 con impresión diagnóstica de pénfigo vulgar (PV), confirmado luego por el estudio histopatológico y la inmunofluorescencia directa (IFD) de las lesiones, que demostraron el patrón característico de la enfermedad. Se inició tratamiento con prednisona (150 mg/día) y azatioprina (150 mg/día), evolucionando satisfactoriamente, lo cual permitió iniciar el descenso del esteroide a los 14 días de comenzado el tratamiento. El paciente presentó los siguientes efectos secundarios a la medicación: hipertensión arterial, hiperglicemia, candidiasis oral y esofágica, gastritis y duodenitis erosiva; alteraciones todas que desaparecieron con tratamiento específico y

al descender la dosis de esteroides. Recibiendo 80 mg. de prednisona, aparecen sobre las lesiones reepitelizadas de PV, placas verrugosas, de superficie aterciopelada en parte superior de la espalda. La biopsia lesionar reportó intensa hiperqueratosis laminar difusa con abundantes Pityrosporum en capa córnea. Epitelio irregular con saliencias cuneiformes, áreas adelgazadas y alargamiento de crestas interpapilares. Papilomatosis. Proliferación capilar en dermis superior y presencia de melanófagos. Se concluye el diagnóstico de AN y presencia de abundantes Pityrosporum. Se realizó curva de tolerancia glucosada con determinación simultánea de los niveles de insulinemia mediante método de Elisa, constatándose la presencia de hiperinsulinemia (cuadro 1). En los controles posteriores, se observó la desaparición paulatina de las lesiones de AN. Actualmente recibe 30 mg/día de prednisona y presenta sólo máculas hiperpigmentadas residuales.

CASO 2

Paciente masculino, moreno, de 19 años de edad. Inició sintomatología en noviembre de 1994, presentando eritema y descamación en cara, cuello y tórax que evolucionó a eritrodermia, con presencia de escasas vesículas en tórax y cuero cabelludo. Ingresa a nuestro servicio en abril de 1995, con la impresión diagnóstica de eritrodermia de etiología a precisar. El estudio histopatológico y la IFD establecen el diagnóstico de pénfigo foliáceo. Se inicia tratamiento con prednisona (100 mg/día) y tetraciclina (2 gr/día). Su buena evolución permitió iniciar el descenso de esteroides 3 semanas después. Como único efecto secundario al tratamiento, presentó hipertensión arterial que fue controlada con nifedipina. A los 2 meses de iniciado el tratamiento y recibiendo 60 mg/día de prednisona, aparecen placas verrugosas de super-

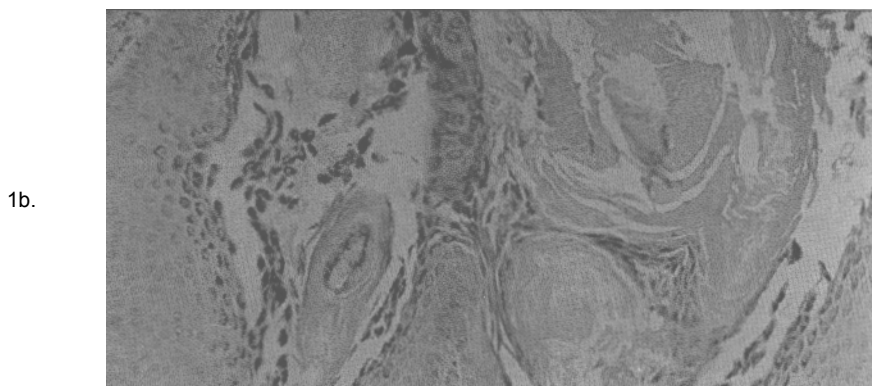
FIGURA 1

Estudio histopatológico con tinción de hematoxilina/eosina de lesión de acantosis nigricans sobre lesiones residuales de pénfigo.



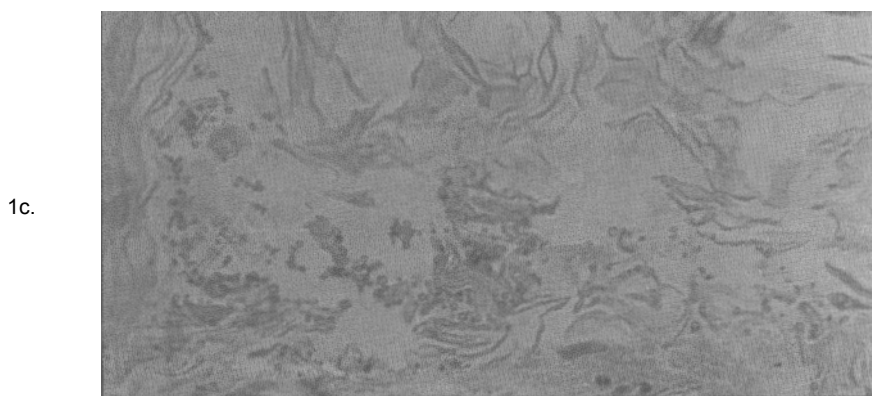
1a.

Fig. 1a.: Se observa intensa hiperqueratosis y hiperqueratosis focal, acantosis irregular con saliencias cuneiformes papilomatosis e infiltrado mononuclear con melanófagos en dermis superior. Nótese la acantolisis a nivel de la capa granulosa.



1b.

Fig. 1 b: A mayor aumento se observa la acantolisis a nivel de la capa granulosa característica del pénfigo foliáceo.



1c.

Fig. 1c: Presencia de numerosos Pityrosporum en capa córnea.

ficie aterciopelada, sobre lesiones residuales reepitelizadas de PV. Se plantea el diagnóstico de AN y se toma biopsia de una lesión observándose extensa acantosis a nivel de la capa granulosa, (Fig. 1). En su último control en octubre de 1995, recibía 25 mg. de prednisona y aún persistían las lesiones de AN.

CASO 3:

Paciente femenina, morena de 40 años de edad, con diagnóstico de PV desde junio de 1991. Asintomática y sin medicación desde 1993. En febrero de 1995 presentó múltiples y generalizadas erosiones en cara, tronco y extremidades, hábito cushingoide e hirsutismo. Es tratada con prednisona (50 mg/día) y tetraciclinas (2 g/ día) con respuesta satisfactoria, descendiendo la dosis de esteroides paulatinamente. A los 5 meses de este último brote, recibiendo para ese momento 35 mg/día de prednisona, se observaron placas verrugosas sobre las máculas hiperpigmentadas residuales de PV y se plantea el diagnóstico de AN (Fig. 2). Se toma biop

FIGURA 2



Caso 3: Acanthosis nigricans sobre lesiones residuales de pénfigo vulgar. Máculas hiperpigmentadas de bordes netos que corresponden a lesiones residuales de pénfigo vulgar, en cuya superficie se aprecian pápulas verrugosas hiperpigmentadas que corresponden a acantosis nigricans.

sia de una de las lesiones encontrándose AN y presencia de abundantes Pityrosporum en capa córnea. La curva de tolerancia glucosada y la determinación de los niveles de insulinemia, demostraron la presencia de un

estado de hiperinsulinemia (cuadro 2). La desaparición paulatina de las placas verrugosas ha sido observada a medida que se ha descendido la dosis de esteroide.

**CUADRO 1
CURVAS DE GLICEMIA/INSULINA DE LOS CASOS 1, 3 Y 4**

Tiempo (minutos)	Glicemia (mg/dl)	Insulinemia mlul/ml)	Relación insulina/glicemia
Basal	75	28	62,2
30 1 71	137,3		
60 162	133,3		
90 1 75	158,5		
120	110	103	128,75

CUADRO 2

Tiempo (minutos)	Glicemia (mg/dl)	Insulinemia mlul/ml)	Relación insulina/glicemia
Basal	93	25,1	39,84
30 170	117,04		
60 190	209		
90 176	214,2		
120	126	322	335,4

CUADRO 3

Tiempo (minutos)	Glicemia (mg/dl)	Insulinemia mlul/ml)	Relación insulina/glicemia
Basal	90	28.2	47
30 149	124,1		
60 146	207		
90 113	153,1		
120	91	112	183,6

* Las determinaciones se realizaron en la Unidad de detección de medicamentos y química clínica del Instituto de Medicina Experimental de la Universidad Central de Venezuela. Los niveles de insulina se detectaron mediante método de ELISA. La relación entre los niveles de insulinemia y los niveles de glicemia se establece mediante la siguiente fórmula: Insulina x 100/ Glicemia - 30. Se considera que existe hiperinsulinismo cuando la relación insulina/glicemia es > a 50 en la determinación basal y/o en la determinación a los 120 minutos.

CASO 4:

Paciente masculino de 46 años de edad, moreno, con diagnóstico de PV desde el año de 1992, confirmado por estudio histopatológico y la IFD. En esa oportunidad estuvo hospitalizado en nuestro servicio por un brote severo de la enfermedad, recibiendo tratamiento con prednisona (60 mg/día) y azatioprina (50 mg/día), este último por 3 meses, con buena respuesta. Se inicia reducción progresiva de la dosis de esteroides hasta 20 mg/día. El paciente no acude de nuevo a la consulta, automedicándose durante 1 año aproximadamente con dosis de prednisona variables entre 25 y 50 mg/día de acuerdo con la severidad de las lesiones. En octubre de 1995 consulta de nuevo a nuestro servicio presentando múltiples ampollas y vesículas flácidas, algunas de contenido purulento, generalizadas, pero a predominio de palmas y plantas, así como extensas erosiones en mucosa oral y lengua. Se inicia tratamiento con prednisona (100 mg/día), tetraciclinas (2 g/día) y antibióticos por vía parenteral con excelente respuesta y reepitelización progresiva de las erosiones. A los 8 días de su hospitalización se inicia el descenso de esteroides y 15 días más tarde, recibiendo 70 mg/día de prednisona, aparecen placas hiperpigmentadas de superficie verrugosa, localizadas en tronco sobre las lesiones de PV reepitelizadas (Fig. 3).

En vista de la experiencia previa, se plantea en este caso el diagnóstico de AN. Para determinar si había presencia de Pityrosporum en piel sana, se realizó examen microscópico directo con cinta adhesiva en 3 regiones: piel sana de área seboreica, piel con lesiones de AN en zona de no seboreica y piel con lesiones de AN procedente de un área seboreica. Igualmente se tomó biopsia en estas 3 lo-

FIGURA 3



Caso 4: Acantosis nigricans sobre lesiones residuales de pénfigo vulgar. Máculas hipocrómicas residuales alternando con máculas hipercrómicas difusas. sobre éstas, resaltan placas intensamente hiperpigmentadas de superficie aterciopelada que corresponden a lesiones de AN.

calizaciones. Al examen microscópico directo con KOH y azul de metileno se observó lo siguiente: en piel sana de área seboreica muy escasos Pityrosporum; en piel con AN de área no seboreica escasos Pityrosporum y en piel con AN de una zona seboreica abundantes Pityrosporum. Es decir, la mayor población de Pityrosporum se encontró en piel lesionada, de AN localizada en zona seboreica, aun cuando en todas las áreas examinadas se demostró la presencia de Pityrosporum. Estas observaciones fueron constatadas con el estudio histopatológico con H/E y la tinción de PAS que demostró una mayor población de Pityrosporum en las lesiones de AN. Finalmente se realizó prueba de tolerancia glucosada con determinación simultánea de insulinemia, comprobándose también un estado de hiperinsulinemia (cuadro 3). Las lesiones de AN en este paciente se han ido aclarando con la disminución progresiva de la dosis de esteroides.

DISCUSION

El pénfigo es una enfermedad autoinmune que se debe a la pro-

ducción de autoanticuerpos dirigidos contra antígenos localizados en la sustancia intercelular de la epidermis. Su tratamiento requiere el uso de corticosteroides a altas dosis y otras drogas inmunosupresoras que producen múltiples efectos secundarios ya conocidos. En los cuatro casos presentados ocurrió un fenómeno interesante, el desarrollo transitorio de AN confinada a algunas zonas donde las erosiones de pénfigo habían reepitelizado, con tendencia al aclaramiento de las lesiones al disminuir progresivamente la dosis de esteroides.

La AN es probablemente causada por niveles elevados de un factor estimulante de los queratinocitos y fibroblastos dérmicos a nivel del receptor celular^(1,6). La predilección de la AN por áreas intertriginosas sugiere que ciertos factores locales como fricción, calor y sudoración pueden contribuir a la producción de las lesiones⁽²⁰⁾. Brown y Winkelman en 1968, demostraron una respuesta hiperqueratósica exagerada a la colocación de cinta adhesiva en piel clínicamente intacta en dos pacientes con AN⁽²³⁾. Estos autores

sugieren que esta condición ocurriría por una respuesta hiperproliferativa exagerada al daño epidérmico. Covertón y Armstrong proponen el siguiente mecanismo para explicar el desarrollo de AN sobre lesiones en resolución de pénfigo: *"la progresión de ampollas activas a erosiones reepitelizándose, acantosis nigricans y finalmente hiperpigmentación postinflamatoria, sugiere que un daño epidérmico mediado inmunológicamente sería un estímulo suficiente para inducir la respuesta proliferativa exagerada"*⁽²⁰⁾.

Hoy en día se sabe que la causa más frecuente de AN no asociada a malignidad son los estados de resistencia a la insulina⁽¹⁾. Existen dos tipos de resistencia a la insulina. Un primer tipo en pacientes con diabetes mellitus y resistencia a la insulina definida arbitrariamente como la necesidad de 200 o más unidades de insulina por día para controlar la hiperglicemia y prevenir la cetosis. El segundo tipo está asociado con hiperinsulinemia, generalmente en pacientes con glicemia normal; este tipo es el más común^(1,7). Los glucocorticoides pueden inducir resistencia a la insulina directamente por disminución del número y eficacia de los transportadores de glucosa e indirectamente por un aumento de los niveles circulantes de glucagon y ácidos grasos libres, el efecto final es un estado tisular de resistencia a la insulina⁽⁷⁾.

Para entender la relación entre la resistencia a la insulina y AN, es necesario conocer el metabolismo normal y alterado de la insulina. La insulina facilita la captación de glucosa en la mayoría de las células, regula el metabolismo proteico y de grasas, promueve la síntesis de ADN y el crecimiento celular. Estas funciones son mediadas por la unión de la insulina a su receptor clásico. Además la insuli-

na puede unirse a receptores constituidos por los llamados factores de crecimiento tipo insulina (FCTI). Los FCTI se comportan como receptores de insulina y son péptidos que tienen una estructura análoga a la insulina y al igual que ésta tienen efectos promotores del crecimiento⁽⁸⁻¹⁷⁾. En estudios recientes se ha sugerido que los efectos inductores del crecimiento de la insulina a bajas concentraciones son mediados por los receptores clásicos. Mientras que los efectos a altas concentraciones de insulina, son mediados por los receptores de FCTI, que requieren elevadas concentraciones de insulina para su activación⁽⁸⁾. Tanto los receptores clásicos como los FCTI se han identificado en fibroblastos y queratinocitos humanos cultivados^(24,25). Más aún, se ha demostrado que la insulina es capaz de atravesar la unión dermo-epidérmica y llegar a los queratinocitos^(24,25).

Otros factores de crecimiento, además de los relacionados con la insulina, pueden estar involucrados en la etiopatogenia de la AN. El factor de crecimiento epidérmico (FCE) es una citoquina que tiene múltiples efectos incluyendo un aumento de la proliferación, diferenciación y reparación de varios epitelios, entre ellos la piel. El factor de crecimiento transformador alfa (FCT alfa) es otra citoquina estructuralmente relacionada con el FCE que se encuentra en células fetales y líneas celulares transformadas, pero no en células adultas normales. Ambas citoquinas actúan a través de un receptor para el FCE. Este receptor se encuentra en los queratinocitos especialmente en las células proliferantes de la capa basa) de la epidermis normal. En desordenes hiperproliferativos de la piel, toda la epidermis puede tener un número aumentado de receptores para el FCE. Ellis y col. reportaron el caso de un paciente con melanoma

maligno. AN, signo de Lesser-Trélat y múltiples acrocordones, encontrando en todas las lesiones benignas un aumento de la tinción epidérmica para el receptor del FCE y un aumento en los niveles urinarios de FCT-alfa, los cuales declinaron marcadamente luego de la extirpación del melanoma y ello se correspondió cronológicamente con la mejoría clínica de las lesiones⁽²⁶⁾.

Rendón, Cruz y col. proponen un interesante mecanismo para la patogénesis de la AN en relación con la resistencia a la insulina: el estado de resistencia tisular a la insulina por cualquier causa (por ejemplo, por el uso de glucocorticoides) ocasiona que las células beta de los islotes pancreáticos produzcan mayor cantidad de insulina, como mecanismo compensatorio, resultando en hiperinsulinemia. Las altas concentraciones de insulina permiten su unión a los receptores de FCTI, que a su vez estimulan a los queratinocitos y fibroblastos dérmicos, con la consecuente aparición de AN⁽²⁾.

En los casos reportados en este trabajo, la AN localizada sobre lesiones de pénfigo reepitelizadas pueden haber sido causadas por factores sistémicos y locales. El factor sistémico estaría representado por el estado de resistencia a la insulina inducido por el uso de esteroides, apoyado por el hecho de que en tres casos se comprobó un estado de hiperinsulinemia y por el aclaramiento paulatino de las lesiones con la disminución progresiva de los esteroides en todos los pacientes. Por otra parte la localización de la AN confinada exclusivamente a las áreas de reepitelización de las lesiones de pénfigo, indica que debe existir un factor local inductor de la hiperproliferación en dichas zonas. Es posible que un daño epidérmico in-

munológicamente mediado, como ocurre en el pénfigo, estimule la producción de citoquinas tales como el FCE y el FCT-alfa durante el proceso de reepitelización, determinando así la localización limitada de la AN en estos pacientes.

El hallazgo de múltiples *Pityrosporum* en la capa córnea de las lesiones de AN en todos los pacientes, pudiera ser un factor casual e interrecurrente, debido al estado de inmunosupresión y localización de la AN predominantemente en áreas seborreicas. En el paciente N° 4, se constató que la población de *Pityrosporum* estaba aumentada, pero era mucho mayor en las zonas de AN. Es posible que ello se deba a que las áreas de AN tienen un estrato corneo más grueso, favoreciendo su colonización por el *Pityrosporum*. Sin embargo, en la papulosis confluyente y reticulada de Gougerot y Carteaud, considerada por algunos autores como una variante de AN de tipo hereditario o idiopático⁽²⁷⁾, se ha sugerido que la colonización por el *Pityrosporum* orbiculares podría jugar un rol causal al producir una reacción peculiar en el huésped^(28,29).

Concluimos entonces que la AN en estos cuatro pacientes, se debió a un factor sistémico por el estado de resistencia a la insulina, ocasionado por el uso de elevadas dosis de esteroides. Su confinamiento exclusivo a áreas de reepitelización se explicaría por la producción local de factores de crecimiento secundarios al daño epidérmico. La colonización por abundantes *Pityrosporum* puede haber sido un factor adicional promotor de la hiperproliferación o sólo un hallazgo interrecurrente relacionado con el estado de inmunosupresión de estos pacientes. Este trabajo abre la posibilidad de realizar otras investigaciones en futu-

ros pacientes con pénfigo que presenten AN, entre ellas la realización rutinaria de curvas de insulina/glicemia para confirmar el estado de resistencia a la insulina y estudios inmunohistoquímicos para determinar la presencia de FCE, FCT alfa y receptores de FCTI en piel o suero de estos pacientes y correlacionarlo con la actividad clínica de la AN.

BIBLIOGRAFIA

- Schwartz RA.: Acanthosis Nigricans. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31:1019.
- Rendon MI, Cruz PD, Sontheimer RD and Bergstresser PR.: Acanthosis nigricans: a cutaneous marker of tissue resistance to insulin. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21:461-9.
- Freinkel RK.: Cutaneous manifestations of endocrine diseases in: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolf F, et al, eds.: *Dermatology in General Medicine*, 4th ed. New York: Mc Graw Hill, 1993; 2113-2131.
- Curth OH, Aschner BM.: Genetic studies on acanthosis nigricans. *AMA Arch Dermatol* 1959; 79:55-56.
- Schwartz RA.: Acanthosis nigricans in: Demis DJ, ed. *Clinical Dermatology*. 18th ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1991; (unit 1226) 1-11.
- Kahn RC, Flier JS, Bar RS, et al.: The syndromes of insulin resistance and acanthosis nigricans. *Insulin-receptor disorders in man*. *N Engl J Med* 1976; 294:739-745.
- Stuart CA, Pate CJ, Peters EJ.: Prevalence of acanthosis nigricans in and unselected population. *Am J Med* 1989; 87:269-72.
- Hud JA, Cohen JB, Wagner JM, Cruz PD.: Prevalence and significance of acanthosis nigricans in an adult obese population. *Arch Dermatol* 1992; 128:941-44.
- Moller DE, Flier JS.: Insulin resistance. mechanisms, syndromes and implications. *N Engl J Med* 1991; 325:(13):938-48.
- Stumer RA, Denning S, Marchase P. Acanthosis nigricans and autoimmune reactivity. *JAMA* 1981; 246:763-5.
- Gross G, Pfister H, Hellenthal B, et al.: Acanthosis nigricans maligna: clinical and virological investigations. *Dermatol* 1984; 168:265-72.
- Schwartz RA.: Acral anonthic anomaly (AAA) [letter]. *J Am Acad Dermatol* 1981; 5:345-6.
- Krishnam AS.: Unilateral nevoid acanthosis nigricans. *Int J Dermatol* 1991; 30:452-3
- Randle HW, Winkelmann RK.: Steroid-induced acanthosis nigricans in dermatomyositis. *Arch Dermatol* 1979; 115:587-88.
- Cormia FE, Curth HO, Fellner M: Pseudoacanthosis nigricans and psoriasis. *Arch Dermatol* 1965; 91: 678.
- Coats P, Shuttleworth D, Rees A.: Resolution of nicotinic acid induced acanthosis nigricans by substitution of and analogue (acipimox) in a patient with type V hiperlimidaemia. *Br J Dermatol* 1992; 126:412-14.
- Fleming MG, Simon SI.: Cutaneous insulin reaction resembling acanthosis nigricans. *Arch Dermatol* 1986; 122:1054-56.
- Curth HO.: Acanthosis nigricans following use of oral contraceptives [letter]. *Arch Dermatol* 1975; 111: 1069.
- Teknetzis A, Lefaki 1, Joannides D, Minas A.: Acanthosis nigricans-like lesions after local application of fusidic acid. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28:501-2.
- Coverton RW, Armstrong RB.: Acanthosis nigricans developing in resolving lesions of pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol* 1982; 118:501-2.
- Bilet S, Faucher F, Crickx B, et al.: Pemphigus foliacé de Cazenav: difficultés thérapeutiques. Aspect d'acanthosis nigricans transitoire lors de la cicatrisation. *Ann Dermatol Veneréol (Paris)* 1988; 115:1140-2.
- Muramatsu T, Matsumoto H, Yamashina Y, et al.: Pemphigus foliaceus associated with acanthosis nigricans-like lesions and hepatocellular carcinoma. *Int J Dermatol* 1989; 28:462-3.
- Brown J, Winkelmann RKJ.: Acanthosis nigricans: a study of 90 cases. *Medicine* 1968; 47:33-51.
- Verrando P, Ortonne JP.: Insulin receptors in cultured human keratinocytes. *Br J Dermatol* 1984; (III, Suppl 27): 232-4.
- Verrando P, Ortonne JP.: Insulin binding properties of normal and transformed human epidermal cultured keratinocytes. *J Invest Dermatol* 1985; 85:328-332.
- Ellis DL, Kafka SP, Chow JC, et al.: Melanoma, growth factors, acanthosis nigricans, the sign of Leser-Trélat and multiple acrochordons. *N Engl J Med* 1987; 317(25):1582-88.
- Kesten BM, James HD.: Pseudoatrophoderma colli, acanthosis nigricans and confluent and reticular papillomatosis. *Arch Dermatol* 1957; 75:525-542.
- Roberts SDB, Lachapell JM.: Confluent and reticulate papillomatosis (Gougerot-Carteaud) and *Pityrosporum* orbiculare. *Br J Dermatol* 1969; 81:841-45.
- Yesudian P, Kamalam 5, Raza CK.: confluent and reticulated papillomatosis (Gougerot-Carteaud). *Acta Derm Veneréol (Stockh)* 1969; 53:381-4.