

ACANTHOSIS NIGRICANS – MARKER DE RISC PENTRU DIABETUL ZAHARAT TIP II DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT

ACANTHOSIS NIGRICANS – A HIGH RISK INDICATOR FOR DIABETES MELLITUS NON-INSULIN DEPENDENT DIAGNOSIS AND TREATMENT

ILIESCU PASTOREL IUSTIN*

Rezumat

Acanthosis nigricans este considerat, în primul rând, un marker al insulinorezistenței și în mod secundar un indicator al unui proces malign sublinic. Insulinemia joacă un rol cheie în dezvoltarea leziunilor de acanthosis nigricans. La valori peste normal insulina se leagă preferențial de receptorii IGF (insulin-like growth factor) și devine trigger-ul pentru hiperproliferare dermoepidermică.

Cuvinte cheie: insulinorezistență, obezitate, sindrom HAIR-AN.

Summary

Acanthosis nigricans is considered to be primarily a marker of insulin-resistance and secondarily a marker of a subclinical malignant process. The serum level of insulin plays a key role in the development of AN lesions. When it reaches levels beyond normal, insulin binds preferentially to IGF (insulin-like growth factor) and becomes the trigger for epidermal and dermal proliferation.

Key words: insulin-resistance, obesity, HAIR-AN syndrome.

DermatoVenerol. (Buc.), 56: 391-398

Diabetul zaharat este o afecțiune comună, cu evoluție cronică, afectând toate grupele de vârstă, indiferent de statutul socio-economic. Un procent important din cei bolnavi vor dezvolta în cursul vieții leziuni cutanate. După diverși autori, această asocieră variază între 30 și 68%. Pentru unele dintre leziunile cutanate, legătura cu diabetul este bine stabilită sau foarte probabilă (dermopatia diabetică, bulele diabetice, reducerea mobilității articulare, necrobioza lipoidică, acanthosis nigricans); pentru altele, asocieră cu

Diabetes mellitus is a common chronic disorder that affects all age groups, irrespective of the socio-economic status. Many DM patients will develop skin lesions during their lifetime. Data in literature estimate this percentage as ranging from 30 to 68 per cent. For some skin lesions, the association with diabetes mellitus is well established or very probable (diabetic dermopathy, diabetic blisters, decrease in articular mobility, lipoid nephrosis, acanthosis nigricans); in others, the association with diabetes

* Spitalul Penitenciar Colibași, Județul Argeș / Prison Hospital Colibași, Argeș.

DZ este incertă, iar patogenia multora din aceste afecțiuni rămâne încă de elucidat.

Acanthosis nigricans (AN) este considerat, în primul rând, un marker cutanat al insulino-rezistenței și în mod secundar, al prezenței unui proces malign cu evoluție subclinică.

Se manifestă clinic sub forma unor plăci pigmentare verucoase localizate flexural, cu un caracter catifelat la palpare. Afectează în primul rând pliurile axilare, fețele laterale ale gâtului și ceafa. Ulterior, leziunile pot fi localizate și la nivel genital, perineal, pe coapse, sâni, dosul articulațiilor interfalangiene, ariile flexurale ale genunchilor și coatelor. Rareori, erupția poate deveni generalizată sau pot apărea determinări ale mucoaselor.

Interesarea mucoaselor se manifestă ca acantoza și papilomatoza la nivelul pleoapelor, conjunctivei, buzelor, mucoasei orale, faringiene, esofagiene, laringiene sau anogenitale, cu tulburări funcționale secundare.

Etiopatogenie

Etiologia modificărilor cutanate din AN rămâne neclară. Primul pas spre înțelegerea patogeniei acestui sindrom l-au făcut Kahn și colectivul său de cercetători (1976), care au descris două tipuri de sindroame de insulino-rezistență. Tipul A, prezent la femei cu AN, hiperandrogenism și virilizare, este caracterizat prin anomalii ale receptorilor insulinici. Tipul B, prezent la femei cu AN și boli autoimune, este asociat cu prezența autoanticorpilor circulanți anti-receptori insulinici.(3)

Rezistența la insulină este definită ca hiperinsulinemie neconcordantă cu nivelele plasmatice ale glucozei.

Insulinemia joacă un rol cheie în dezvoltarea leziunilor de AN. La nivele normale ale insulinei serice, aceasta se leagă preferențial de receptorii clasici, pe când la niveluri crescute, insulina se leagă preferențial de receptorii IGF (insulin-like growth factor), reprezentând trigger-ul pentru proliferare. Keratinocitele și fibroblastele dermice exprimă ambele tipuri de receptori, astfel că la valori crescute ale insulinei, activarea receptorilor IGF va declanșa proliferarea epidermică și dermă, având ca expresie clinică AN. (6)

mellitus is uncertain and the pathogeny of these diseases is still to be studied.

Acanthosis nigricans (AN) is first and foremost considered a skin marker of insulin resistance and, secondly, of the presence of a malign process with subclinical evolution. Its clinical manifestation consists in flexural verrucous pigmentary scales of velvety touch. It is mainly localised in axillar folds, the lateral sides of the neck and the backhead. Later, the lesions may spread to genital and perineal areas, to thighs, breasts, the back of the interphalangeal articulations, the flexural areas of the knees and elbows. Seldom the eruption may generalize or affect the mucosae.

The the latter case, it takes the form of acanthosis and papillomatosis, affecting the eyelids, the conjunctiva, the lips, the oral, pharyngeal, esophageal, laryngeal or anogenital mucosae, and is accompanied by secondary functional disorders.

Ethiopathogenesis

The etiology of skin modifications in DM is still subject to discussion. The first step towards the understanding of the pathogenesis of this syndrome was made by Kahn and collaborators (1976), who described two types of insulin resistance. Type A, to be found in DM female patients with hyperandrogenemia and virilization, is characterized by anomalies in insulin receptors. Type B, present in DM female patients with autoimmune diseases, is associated with insulin antireceptor circulating autoantibodies [3].

Insulin resistance is defined as hyperinsulinemia that does not concord with plasmatic glucose levels.

Insulinemia plays a key role in DM lesions. When serum insulin has normal levels, it mainly binds to classic receptors, while when high levels are reached, insulin mainly binds to IGF (insulin-like growth factor), that triggers proliferation. Dermic keratinocytes and fibroblasts express both types of receptors, so that in high levels of insulin, the activation of IGF factors shall actuate the epidermic and dermic proliferation that clinically manifests as AN [6].

Hiperinsulinemia are efect și asupra ovarului, conducând la hiperandrogenism (sindrom HAIR-AN). Prevalența AN la femeile cu hiperandrogenism este citată între 5 și 29%. Rolul etiologic al androgenilor este sugerat de ameliorarea leziunilor de AN la unele femei sub tratament antiandrogenic. În alte studii, însă, nu s-a citat ameliorarea leziunilor de AN și nici a insulino-rezistenței, ci doar a hirsutismului, în caz de sindrom de insulino-rezistență de tip A, după tratament anti-androgenic. (14)

Hiperinsulinismul este o caracteristică aproape constantă la pacienții obezi. Obezitatea este cel mai frecvent asociată cu toleranța scăzută la glucoză, diabet zaharat tip II, ca și cu dislipidemie, hipertensiune arterială și hiperandrogenism. Studiile genetice sugerează că AN, valorile insulinei serice a jeun, ca și DZ tip II sunt sub puternice influențe pleiomorfe. (15)

Un studiu asupra populației obeze afro-americe (la care prevalența AN este cea mai mare, comparativ cu populația hispanică sau caucaziană) a evidențiat o corelație între severitatea AN și nivelele plasmatică a jeun ale insulinei serice. (4,5) În alte situații de insulino-rezistență, ca sd. Lawrence-Seip, sd. Rabson-Mendenhall, pseudoacromegalie, au fost identificate mutații ale genei care codifică receptorul pentru insulină sau defecte post receptor. (7)

În ceea ce privește asocierea AN cu o neoplazie, s-au identificat valori urinare crescute de transforming growth factor-alfa (TGFa), probabil de origine tumorală și expresie crescută pentru receptori EGF (epidermal growth factor) în pielea lezională. Stimularea receptorilor EGF de către TGFa reprezintă semnalul pentru proliferare keratinocitară. (10, 11). După înlăturarea chirurgicală a tumorii maligne, s-a înregistrat revenirea la normal a acestor valori.

A fost descrisă o formă idiopatică de boală, cu debut de la naștere sau de la vârste fragede, cu caracter familial și transmitere probabil autosomal recesivă, cu penetranță variabilă. (8)

Tablou clinic

Aspectul clinic caracteristic la debut este de „piele murdară”, prin apariția unor placarde flexurale de culoare gri-brună, verucoase, dar cu un caracter catifelat la palpare. Pigmentarea este

Hyperinsulinemia also affects the ovary, leading to hyperandrogenemia (the HAIR-AN syndrome). AN prevalence in females with hyperandrogenemia is estimated to 5 to 29 per cent. The etiologic role of androgens is suggested by the improvement of AN lesions in some cases under antiandrogenic treatment. However, other studies have not concluded as to the amelioration of AN lesions, nor of insulin resistance, but only of the hirsutism in type A insulin-resistant syndrome following the antiandrogenic treatment [14].

Hyperinsulinemia is almost always present in obese patients. Obesity is most frequently associated with low tolerance to glucose, to type II diabetes mellitus, as well as to dyslipidemia, arterial hypertension and hyperandrogenemia. Genetic studies suggest that AN, serum insulin values a jeun and DM type II are strongly influenced by pleiomorphs [15].

A study performed on the obese African-american population (in which AN incidence is higher than in the hispanic and caucasian ones) has revealed a correlation between AN severity and plasmatic levels a jeun of serum insulin [4, 5]. In other cases of insulin resistance, such as the Lawrence-Seip and Rabson-Mendenhall syndromes or pseudoacromegalia, mutations in the insulin receptor codifying gene or post-receptor defects have been highlighted [7].

As to AN association with neoplasia, researches have shown increased urinary values of transforming growth factor-alfa (TGFa), probably of tumoral origin, and a higher presence of EGF factors (epidermal growth factor) in the lesional skin. The stimulation of EGF factors by the TGFa is a marker for keratinocytes proliferation [10, 11]. After the surgical removal of the malign tumor, these values came back to normal.

Researchers have described an idiopathic form of the disease, starting at birth or early age, with genetic character, probable recessive autosomal transmission and variable penetration [8].

Clinical aspect

When it sets in, the characteristic aspect of this disorder is that of “dirty skin”, due to the presence of greyish-brown verrucous flexural scales of velvety touch. Pigmentation is followed

urmată de hipertrofie, papilomatoză și accentuarea desenului cutanat. Localizările erupției sunt, în ordinea frecvenței: axilă, ceafă, latero-cervical, fața internă a coapselor, organele genitale externe, scrotul, plicile antecubitala și poplitee, fața, perineul și ombilicul. Pe zonele de AN, dar și pe tegument normal, pot apărea numeroase acrochordoane. Hiperkeratoza palmo-plantară (tylosis) și pahidermatoglyphia apar mai ales în AN paraneoplazic. Acantoza palmo-plantară poate avea un aspect exuberant, asemuit cu burta de vită. Tot în formele paraneoplazice sunt mai frecvente determinări ale mucoaselor, manifestate ca îngroșare și papilomatoză cu hiperpigmentare minimală. De cele mai multe ori acanthosis nigricans precede diagnosticul tumorii primare. De obicei, aceasta are agresivitate mare sau este deja într-un stadiu inoperabil. AN poate fi acompaniată și de alte semne clinice sugestive pentru malignitate (semnul Leser-Trelat, papilomatoza floridă cutanată).

Asocierile frecvente ale AN sunt enumerate în tabelul 1 (2).

by hypertrophy, papillomatosis and deepening of cutaneous pattern. Sorted by frequency, AN chiefly affects the axillae, the back of the neck, the lateral sides of the cervix, the inside of thighs, the external genital organs, the groin, the antecubital and popliteal folds, the face, the perineum and the navel. On AN areas, but also on the normal tegument, numerous acrochordons may appear. Palmoplantar hyperkeratosis (tylosis) and pachydermatoglyphia mainly occur in paraneoplastic AN. Palmo-plantar acanthosis can take an exuberant form, resembling that of a cow belly. Mucosa delimitations are also more frequent in paraneoplastic forms of the condition and manifest as skin thickening and papillomatosis with minimal hyperpigmentation. In most cases, acanthosis nigricans precedes the diagnosis of primary tumor. It is usually very aggressive or already unoperable. AN can also be accompanied by other clinical markers that suggest malignity, such as the Leser-Trelat sign or florid cutaneous papillomatosis.

Most frequently encountered AN associations are listed in the table 1 (2):

Tabelul 1

Asociere	Comentarii
„Benigna”	Forma de nev epidermic ; poate fi asociată cu multipli alți nevi ; posibila transmitere autosomal dominantă
Obezitate	Cel mai comun tip ; insulino-rezistența; incidența mare a DZ tip II
Malignitate	Afectare preponderentă a adulților, rareori la copil; debut brusc și evoluție rapidă; mai ales adenocarcinom intra-abdominal (45-61%). Alte neoplazii: endocrine (carcinoid, feocromocitom, neoplasm tiroidian), pulmonare (cancer bronhoalveolar, cu celule mici, cu celule scuamoase), reno-urinare (tumora Wilms, carcinom de vezică urinară), limfoame (inclusiv mycosis fungoid), melanom malign
Medicamente	Niacina, corticosteroizi, contraceptive orale, acid fusidic topic, dietilstilbestrol, testosteron, somatotropină
Sindroame	Sd. Bloom, sd. Prader-Willi, sd. Lawrence-Seip, sd.de ovar polichistic, sd. Crouzon, sd. Beare-Stevenson, acromegalie
Boli	Lupus, dermatomiozita, sclerodermie autoimmune

Table 1

Association	Comments
"Benign"	Skin nevus form; possibly associated with multiple other nevi; possible autosomal dominant transmission
Obesity	Most common disorder type; insulin-resistant; high incidence of type II DM
Malignity	Prevalence in adults, seldom in children; sudden occurrence and fast evolution; mainly as intra-abdominal adenocarcinoma (45 to 61 per cent). Other neoplasias: endocrine (carcinoid, pheochromocytoma, thyroid neoplasm), pulmonary (bronchoalveolar carcinoma, with small cells, with squamous cells), renal-urinary (Wilms' tumor, urinary vesicle carcinoma), lymphomae (including fungoid mycosis), malign melanoma
Drugs	Niacin, corticosteroids, oral contraceptives, topic fusidic acid, diethylstilbestrol, testosterone, somatotropin
Syndromes	Bloom, Prader-Willi, Lawrence-Seip, polycystic ovarian syndrome, Crouzon, Beare-Stevenson, acromegalia
Auto-immune diseases	Lupus, dermatomyositis, scleroderma

Au fost descrise mai multe variante clinice de AN: tipul acral, cu afectare a dosului mâinilor, picioarelor și falangelor, mai frecvent la persoanele cu fototip închis; tipul unilateral, cu distribuție nevoidă (poate persista nemodificat sau poate progresa spre forma bilaterală); tipul mixt, care sumează caracteristici ale tuturor formelor descrise mai sus. (1)

Histopatologie

Indiferent de forma clinică, aspectul anatomo-patologic este același, caracterizat de hiperkeratoză, acantoză de aspect ondulat și papilomatoză. Culoarea brună a leziunilor este dată de hiperkeratoza și nu de hipermelanoză, care este minimă sau absentă. La nivelul mucoaselor, aspectul poate fi de parakeratoza focală, acantoză mai accentuată și hiperplazia epiteliului papilar.

Diagnosticul pozitiv se stabilește relativ ușor pe baza aspectului clinic. Examenul histopatologic este rareori necesar. În rare cazuri, leziunile pun problema **diagnosticului diferențial**. Astfel, leziunile unilaterale pot necesita diferențierea de un nev pigmentar (nev Becker, nev epidermic, nev melanocitar).

Boala Dowling-Degos este o genodermatoză rară, care debutează la adultul tânăr, cu pigmentare de aspect macular și reticulat în axile și perineal. Histologic, lipsește papilomatoza și sunt prezente proiecții epidermice filiforme care implică și infundibulul folicular.

Diskeratoza congenită este o altă genodermatoză rară, la care hiperpigmentarea de aspect reticulat este asociată cu atrofie unghială, hiperkeratoza și atrofie palmo-plantară, leuko-keratoză a mucoaselor cu potențial crescut de malignizare. Debutul este în decada a doua de viață.

Tot în categoria hiperpigmentarilor reticulate intra și papilomatoza confluentă și reticulată Gougerot-Carteaud, la care localizarea tipică este medio-toracică (intermammar, interscapular). Leziunile pigmentare confluează central și au aspect reticulat în periferie. Au fost descrise asocieri de AN, obezitate, hiperinsulinism și papilomatoză Gougerot-Carteaud.

Uneori, stadiul incipient al unui micosis fungoid poate mima aspect de AN unilateral (12).

Several clinical variants of AN have been described: the acral type, that affects the back of the hands, feet and phalanges, more frequently in persons with dark complexion; the unilateral type, with nevoid distribution (it can persist unmodified or evolve towards the bilateral type); the mixed type, that sums up characteristics of the above mentioned forms [1].

Histopathology

Irrespective of the clinical form the condition takes, the anatomo-pathological aspect is the same, characterized by hyperkeratosis, whorled acanthosis and papillomatosis. The brown colour is given by hyperkeratosis, and not by hypermelanosis, which has minimal values or is completely absent. At the level of mucosae, the aspect can be that of focal parakeratosis, more acute acanthosis and the hyperplasia of the papillary epithelium.

Positive diagnosis is relatively easily established by taking into account the clinical aspect. Lesions can seldom require **differential diagnosis**. For example, lesions need to be differentiated from a pigmentary nevus (Becker nevus, epidermic nevus, melanocitary nevus).

The Dowling-Degos disease is a rare genodermatosis that occurs in young adults and takes a macular and reticular aspect in the axillae and the perineal area. Histologically, papillomatosis is absent, while filiform epidermal warts also involve a follicular infundibula.

Congenital dyskeratosis is another rare genodermatosis, in which reticular hyperpigmentation is associated with nail atrophy, hyperkeratosis and palmo-plantar atrophy, mucous leuko-keratosis with increased risk of malignifying. It usually occurs in the second decade of life.

Also a reticular hyperpigmentation is the Gougerot-Carteaud confluent and reticulated papillomatosis, typically localised in the thorax (intermammarily and interscapularly). Pigmentary lesions centrally converge and have a peripheral reticulate aspect. Studies have shown associations with AN, obesity, hyperinsulinism and Gougerot-Carteaud papillomatosis.

Sometimes, in the incipient stage, the fungoid mycosis can resemble in aspect the unilateral AN [12]. As to mucosal lesions, their association with

În ceea ce privește leziunile mucoaselor, asocierea cu leziuni cutanate tipice de AN face de multe ori ușoară încadrarea lor. Am amintit de diskeratoza congenită; leziuni papilomatoase ale mucoasei orale întâlnim și în boala Cowden (sd. hamartomelor multiple), la care sunt caracteristice trichilemoamele multiple cutanate. Acestea se grupează frecvent perioral, perinazal, periauricular și pot sugera clinic verucile plane. Mucoasa orală prezintă papule confluate cu aspect de pietre de pavaj și fibropapiloame multiple. Hiperpigmentarea cutanată este, însă, predominant acrală.

Piostomatita vegetantă apare în asociere cu leziuni cutanate ulcerative și vegetante și este considerată o variantă de pyoderma gangrenosum. Mucoasa orală este sediul unor leziuni pustuloase vegetative, apărute frecvent în contextul bolii inflamatorii cronice intestinale (boala Crohn, colita hemoragică).

Au mai fost citate în diagnosticul diferențial al leziunilor de pe mucoase: granulomatoza Wegener (tabloul clinic este complex și histologia tipică de leziune granulomatoasă), ca și alte genodermatoze extrem de rare (proteinoza lipoidică, pachionichia congenită, diskeratoza ereditară benignă).

În ceea ce privește **diagnosticul etiopatogenic**, examenul clinic general aduce date orientative, iar investigațiile de laborator și paraclinice vor completa tabloul bolii. În fața unui pacient obez, este de așteptat să depistăm o insulino-rezistență. Se vor determina valorile a jeun ale glicemiei și insulinemiei. Deși nu toate persoanele cu insulino-rezistență prezintă AN și valori crescute ale insulinemiei a jeun, o valoare crescută a insulinei a jeun neconcordantă cu valorile glicemiei a jeun la un pacient cu AN este, categoric, o dovadă de insulino-rezistență.

O valoare a raportului glucoza/insulină a jeun sub 4,5 este considerată patologică la femeia adultă cu ovar polichistic, pe când la fetița prepuberă cu adrenarha prematură se consideră patologică o valoare a raportului de sub 7. (9)

Femeia cu semne de hiperandrogenism (menstre neregulate, acnee, hirsutism) trebuie evaluată endocrinologic.

În fața unui pacient normo sau subponderal, la care AN a avut un debut brusc și o evoluție rapidă, ne gândim la AN ca sindrom para-

typical AN skin lesions makes it easy to label. We have already mentioned congenital dyskeratosis; papillomatous lesions of the oral mucosa are also encountered in Cowden disease (multiple hamartoma syndrome), characterized by multiple skin trichilemmomas. They frequently cluster in the perioral, perinatal and periauricular areas and may clinically suggest the presence of verruca plana. The oral mucosa shows slab-like confluent papules and multiple fibropapillomas. Skin hyperpigmentation is nevertheless mainly acral.

Vegetative pyostomatitis occurs in association with ulcerative and vegetative ulcer and is considered a form of pyoderma gangrenosum. The oral mucosa houses vegetative pustulous lesions that frequently occur in chronic inflammatory intestinal conditions (Crohn disease, hemorrhagic colitis).

In the differential diagnosis of mucosal lesions, Wegener granulomatosis (complex clinical aspect and histology typical of granulomatous lesion) has also been mentioned, alongside other extremely rare genodermatoses (lipoidal proteinosis, pachyonychia congenita, benign hereditary dyskeratosis).

With respect to **etiopathogenic diagnosis**, general clinical examination provides indicative data and lab and paraclinical investigations shall complete the clinical picture. In obese patients insulin resistance is to be expected. Glycemia and insulinemia values a jeun are to be determined. Although not all insulin-resistant persons present AN and high insulinemia values a jeun, an increase in insulin value a jeun, incongruent with glycemia a jeun, in an AN patient is a clear indicator of insulin resistance.

An a jeun glucose/insulin ration under 4.5 is pathological in adult females with polycystic ovary, while in pre-pubescent girls with premature adrenarhe values lower than 7 are considered pathological [9].

Women with hyperandrogenism signs (irregular menstrual cycle, acne, hirsutism) are to be subjected to endocrinological examination.

When confronted with normal or under weight patients with a sudden incipient and fast evolving AN, AN has to be considered as a paraneoplastic syndrome. Efforts shall be focused on identifying the malign process, most

neoplazic. Eforturile vor fi concentrate pe identificarea procesului malign, cel mai frecvent localizat intraabdominal. Vom apela la investigații imagistice (ecografie, tomografie, RMN, scintigrafie, etc.), endoscopie digestivă și dozare de markeri tumorali, investigațiile fiind orientate după semnele clinice de apel.

Pacienții cunoscuți sau bănuți a avea boli sistemice autoimune, vor fi testați pentru auto-anticorpi anti-receptor de insulină.

Tratamentul se adresează, în primul rând, cauzei.

La pacienții obezi, reducerea greutateii corporale ameliorează sau chiar normalizează aspectul clinic.

La femeile cu sindrom de insulinorezistență de tip A se recomandă excizia segmentară de ovar, eventual urmată de administrarea de:

- antiandrogen (ciproteron acetat), singur sau în asociere cu
- contraceptive orale
- asociere de norethindrone cu mestranol, administrată ciclic (14)
- ketoconazol (13)

Perfuziile cu insulin-like growth factor (IGF) la aceste paciente au ameliorat insulinorezistența și leziunile de AN, dar au agravat manifestările de hiperandrogenism (16). Pentru reducerea insulinorezistenței au mai fost administrate metformin și troglitazonă, dar nu au fost comunicate în aceste studii efectele asupra AN.

Într-un singur caz de lipodistrofie diabetică a fost comunicată ameliorarea leziunilor de AN după administrarea de suplimente alimentare cu ulei de pește.

În cazul sindromului de insulinorezistență de tip B, tratamentul se adresează procesului autoimun primar.

Leziunile de AN asociate neoplaziei se ameliorează după extirparea chirurgicală a tumorii și pot reapărea o dată cu recidiva procesului neoplazic.

În ceea ce privește tratamentele locale, au fost încercate, cu eficiență variabilă, administrarea de calcipotriol, keratolitice (uree, acid salicilic), podofilină, retinoizi. În cazurile extensive au fost utilizați retinoizii administrați sistemic. Nu trebuie neglijat potențialul lor de modificare a metabolismului lipidic, mai ales la pacientul obez.

frequently localised in the intraabdominal area. One should resort to image investigation (echography, tomography, RMN, scintigraphy, etc.), to digestive endoscopy and tumoral markers dosage, orienting investigations according to clinical signs.

Patients known or suspected of displaying autoimmune systemic diseases shall be tested for insulin antireceptor autoantibodies.

Treatment shall mainly refer to the cause of the condition.

In obese patients, the decrease in body weight ameliorates or even normalizes the clinical aspect.

In women with type A insulin-resistant syndrome, segmentary excision of the ovary is recommended, possibly followed by administration of :

- antiandrogen (cyproterone acetate), solely or associated with
- oral contraceptives
- norethindrone plus mestranol, in cyclic administration [14]
- ketoconazole [13]

Perfusions with insulin-like growth factor (IGF) in these patients have amended the insulin resistance and the AN lesions but have worsened hyperandrogenism signs [16]. For insulin resistance reduction, metformin and troglitazone have also been administered, but studies do not mention their effect over the AN.

One single case of diabetic lipodystrophia has been reported with AN lesions amelioration after administration of food supplements containing fish oil.

In type B insulin resistance, treatment is directed to the primary autoimmune process.

AN lesions associated with neoplasia ameliorated after tumor surgical excision, although they may re-occur, consistent with neoplastic process relapse.

Local treatments have also been tested, with variable results; mention should be made of calcipotriol, keratolytic agents (urea, salicylic acid), podophyllin and retinoids administration. In extensive cases, retinoids have been systemically administered. Their potential to modify lipidic metabolism shall not be neglected, mostly in obese patients.

Un singur caz de ameliorare semnificativă a fost comunicat după tratament cu laser CO₂.(17)

Concluzii

În fața unui pacient cu leziuni sugestive de acanthosis nigricans, suspiciunea clinică de insulinorezistență trebuie confirmată prin dozări a jeun ale glicemiei și insulinemiei. AN poate fi primul semnal de alarmă pentru dermatolog, în depistarea unui diabet zaharat latent sau, de cele mai multe ori, neglijat de pacient.

Intrat în redacție: 23.05.2011

One single case of significant amelioration has been reported after CO₂ laser treatment [17].

Conclusions

In patients with lesions suggestive of acanthosis nigricans, the clinical suspicion of insulin resistance has to be confirmed by a jeun dosage of glycemia and insulinemia. AN has to be considered by the dermatologist as a possible factor in tracking down a latent or neglected diabetes mellitus.

Received: 23.05.2011

Bibliografie/Bibliography

1. Freedberg I.M. et al, Fitzpatrick's Dermatology, in *General Medicine*, 6th edition, 2003.
2. Paller Amy, Mancini A.J., *Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology*, 3rd edition, 2006.
3. Kahn C.R. et al, The syndromes of insulin resistance and acanthosis nigricans: insulin receptor disorders, *N Engl J Med* 294: 739, 1976.
4. Stuart C.A. et al, Prevalence of acanthosis nigricans in an unselected population. *Am J Med* 87: 269, 1989.
5. Stuart C.A. et al, Acanthosis nigricans among Native Americans: An indicator of high diabetes risk, *Am J Pub Health* 84: 1839, 1994.
6. Cruz P.D. Jr., Hud J.A. Jr., Excess insulin binding to insulin-like growth factor receptors: Proposed mechanism for acanthosis nigricans, *J Invest Dermatol* 98: 82s, 1992.
7. Accili D. et al, Mutations in the insulin receptor gene in patients with genetic syndromes of insulin-resistance and acanthosis nigricans, *J Invest Dermatol* 98:77s, 1992.
8. Tasjian D., Jarratt M. : Familial acanthosis nigricans, *Arch Dermatol* 120: 1351, 1984.
9. Legro R.S. et al, A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure to insulin resistance, *J Clin Endocrinol Metab* 83: 2694, 1999.
10. Ellis D.L. et al, Melanoma, growth factors, acanthosis nigricans, the sign of Leser-Trelat and multiple acrochordons: A possible role for alpha-transforming growth factor in cutaneous paraneoplastic syndromes, *N Engl J Med* 317: 1582, 1987.
11. Wilgenbus K. et al, Further evidence that acanthosis nigricans maligna is linked to enhanced secretion by the tumour of transforming growth factor alpha, *Arch Dermatol* Re 284: 266, 1992.
12. Willemze R. et al, Mycosis fungoides simulating acanthosis nigricans, *Am J Dermatopathol* 7: 365, 1985.
13. Tercedor J. et al., Effect of ketoconazol in the hyperandrogenism, insulin resistance and acanthosis nigricans (HAIR-AN) syndrome, *J Am Acad Dermatol* 27:786, 1992.
14. Corenblum B., Baglis B.M., Medical therapy for the syndromes of familial virilization, insulin resistance and acanthosis nigricans, *Fertil Ster* 53: 421, 1990.
15. Burke J.P. et al, Genetic basis of acanthosis nigricans in Mexican Americans and its association with phenotypes related to type 2 diabetes mellitus, *Hum Genet* 106: 467, 2000.
16. Kuzuya H. et al, Trial of insulin-like growth factor I therapy for patients with extreme insulin resistance syndrome, *Diabetes* 42: 696, 1993.
17. Bredlich R.O. et al, Continuous-wave carbon dioxide laser therapy in pseudoacanthosis nigricans, *Br J Dermatol* 139: 937, 1998.

Adresă de corespondență: adinailiescu@yahoo.com
Corresponding address: