

## La acantosis nigricans como diagnóstico temprano de enfermedades endocrinas en pediatría

### *Acanthosis nigricans as a practical diagnosis of endocrine diseases in pediatrics.*

María Ordóñez,<sup>1</sup> Adriana Luzuriaga,<sup>1</sup> Adriana Iglesias,<sup>1</sup> María Flores,<sup>1</sup> Danny Suquilanda<sup>2</sup>

#### Resumen

**ANTECEDENTES:** La acantosis nigricans se ha descrito como una alteración cutánea con estrecha relación con trastornos endocrinos; sin embargo, en Ecuador no existen reportes previos de su estudio en la población pediátrica.

**OBJETIVO:** Determinar la asociación entre la acantosis nigricans y las endocrinopatías en pediatría.

**MATERIAL Y MÉTODO:** Estudio retrospectivo efectuado en el periodo 2015-2016 en pacientes pediátricos de la consulta de dermatología del Hospital de Niños Roberto Gilbert Elizalde, Guayaquil, Ecuador, que cumplieron con la elaboración completa de pruebas endocrinas para la estimación de alteraciones endocrinológicas (insulinorresistencia, hipertriacilgliceridemia, hiperglucemia, hipotiroidismo, entre otras). Se realizó un modelo de regresión logística múltiple para la determinación de endocrinopatías.

**RESULTADOS:** Se incluyeron 107 pacientes y se encontró 28% de endocrinopatía. La existencia de acantosis nigricans implicó 4.56 veces mayor riesgo de ocurrencia de endocrinopatía en comparación con los pacientes sin acantosis nigricans (OR = 4.56; IC95%: 1.62-12.77; p = 0.004).

**CONCLUSIONES:** Hay estrecha relación entre la acantosis nigricans en la edad pediátrica y las endocrinopatías, por lo que se recomienda realizar una evaluación endocrina protocolar en estos pacientes.

**PALABRAS CLAVE:** Acantosis nigricans; enfermedades cutáneas; trastornos endocrinos; resistencia a la insulina.

#### Abstract

**BACKGROUND:** *Acanthosis nigricans* has been described as a skin disorder with a close relationship with endocrine disorders; however, in Ecuador there are no previous reports of its study in the pediatric population.

**OBJECTIVE:** To determine the association between *acanthosis nigricans* with endocrinopathies in pediatrics.

**MATERIAL AND METHOD:** A retrospective study was conducted in the period 2015-2016 in pediatric patients of the dermatology service of Children Hospital Roberto Gilbert Elizalde, Guayaquil, Ecuador, who completed the full elaboration of endocrine tests for the estimation of endocrinological disorders (insulin resistance, hypertriacilglyceridemia, hyperglycemia, hypothyroidism, among others). A multiple logistic regression model was used to determine endocrinopathies.

**RESULTS:** There were included 107 patients; 28% of endocrinopathy was reported. The presence of *acanthosis nigricans* presented 4.56 times greater risk of occurrence of endocrinopathy compared with patients who did not have *acanthosis nigricans* (OR = 4.56, 95%CI: 1.62-12.77, p = 0.004).

**CONCLUSIONS:** There is a close relationship between *acanthosis nigricans* in pediatric patients and endocrinopathies, so, it is recommended to perform a protocol endocrine evaluation in these patients.

**KEYWORDS:** *Acanthosis nigricans*; Skin diseases; Endocrine disorders; Insulin resistance.

<sup>1</sup> Médico general. Universidad de Especialidades Espíritu Santo, Facultad Enrique Ortega Moreira de Ciencias Médicas, Guayaquil, Ecuador.

<sup>2</sup> Dermatóloga pediatra. Hospital de Niños Roberto Gilbert Elizalde, Guayaquil, Ecuador.

**Recibido:** mayo 2018

**Aceptado:** agosto 2018

#### Correspondencia

María Gratzia Ordóñez  
mgordonez@uees.edu.ec

#### Este artículo debe citarse como

Ordóñez M, Luzuriaga A, Iglesias A, Flores M, Suquilanda D. La acantosis nigricans como diagnóstico temprano de enfermedades endocrinas en pediatría. *Dermatol Rev Mex.* 2019 enero-febrero;63(1):3-7.

## ANTECEDENTES

La acantosis nigricans es un trastorno de la piel caracterizado por hiperpigmentación, hiperqueratosis y papilomatosis, que se manifiesta como lesiones aterciopeladas de color marrón negruzco oscuro en la parte posterior del cuello, pero también en otras áreas del cuerpo, especialmente las que son propensas a la transpiración o la fricción. Esta alteración cutánea se ha asociado con defectos genéticos raros en la acción de la insulina, es decir, resistencia a la insulina, alteración del metabolismo de carbohidratos como glucemia alterada en ayuno, intolerancia a la glucosa, otras endocrinopatías, así como con neoplasmas malignos internos, especialmente adenocarcinomas.<sup>1,2</sup> El aumento de las concentraciones circulantes de insulina que se manifiesta en la hiperinsulinemia provoca la unión y la estimulación de los receptores de insulina y de factores de crecimiento en los queratinocitos y los fibroblastos dérmicos.<sup>3</sup> Por tanto, la acantosis nigricans puede ser un marcador clínico de hiperinsulinemia o de otra endocrinopatía.<sup>4</sup>

En todo el mundo las enfermedades del sistema endocrino representan uno de los grupos de enfermedades crónicas no transmisibles de mayor frecuencia.<sup>5</sup> En Ecuador no se dispone de información actual de este panorama epidemiológico en la población pediátrica. Debido a esta escasez de antecedentes y al efecto de las endocrinopatías en la morbilidad, mortalidad y calidad de vida en la población pediátrica a largo plazo,<sup>6</sup> el objetivo de esta investigación fue evaluar la asociación entre la acantosis nigricans y enfermedades endocrinas en pacientes pediátricos del Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert Elizalde.

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio observacional, retrospectivo y analítico efectuado en el servicio de Dermatología del

Hospital de Niños Roberto Gilbert Elizalde, Guayaquil, Ecuador. Para la conformación de la muestra, se partió de una población de 1499 pacientes evaluados en la consulta externa del servicio de Dermatología en el periodo 2015-2016, al que se tuvo acceso mediante el sistema de historias clínicas. Los criterios de inclusión fueron: existencia de un perfil hormonal y bioquímico completo, con la determinación de TSH, insulina en ayunas, glucemia en ayunas y triacilglicéridos (TAG). Se excluyeron de este estudio los pacientes con diagnóstico previo de enfermedad endocrina y quienes no tuvieran reportado en la historia clínica el perfil hormonal y bioquímico.

La recolección de datos se realizó a través de la revisión de las historias clínicas de los pacientes seleccionados. La información recogida de cada paciente incluyó datos sociodemográficos y clínicos. Los datos demográficos incluyeron sexo, edad y procedencia de los pacientes. Los diagnósticos de sobrepeso y obesidad se establecieron mediante los lineamientos del CDC para la población pediátrica, que establecen que el sobrepeso lo representa un IMC entre los percentiles 85 y 95 para la edad y sexo, y obesidad, un IMC igual o superior al percentil 95 para la edad y sexo.<sup>7</sup> La concentración de triacilglicéridos  $\geq 150$  mg/dL se consideró alta.<sup>8</sup> La insulinoresistencia se definió como un índice HOMA-IR  $> 2.5$ .<sup>9</sup> La hiperglucemia mediante el reporte de una glucemia en ayuno  $\geq 110$  mg/dL e hipoglucemia cuando la glucemia en ayuno fue  $< 60$  mg/dL.<sup>10</sup> El hipotiroidismo se diagnosticó en pacientes con TSH  $\geq 5$   $\mu$ U/mL.<sup>11</sup>

Los datos obtenidos se analizaron mediante el paquete informático para Ciencias Sociales SPSS versión 20, para Windows (SPSS Inc., Chicago, IL). Las variables cualitativas se presentaron como frecuencias absolutas y porcentajes. Se utilizó la prueba  $\chi^2$  para determinar la asociación entre variables cualitativas. Se realizó un

modelo de regresión logística múltiple para la determinación de endocrinopatías según acantosis nigricans ajustado por sexo y edad adolescente. Se consideraron resultados estadísticamente significativos cuando el valor de  $p$  fue menor de 0.05.

## RESULTADOS

La muestra estuvo conformada por 107 pacientes pediátricos, de los que 68.2% ( $n = 73$ ) correspondió al sexo femenino. El grupo etario más frecuente fue el de escolares, con 48.6% y el de menor frecuencia fue el de lactantes (6.5%). La prevalencia de acantosis nigricans en el grupo estudiado fue de 34.6% ( $n = 37$ ).

La prevalencia de endocrinopatía fue de 28% ( $n = 30$ ) en los pacientes estudiados, de los que la alteración endocrinológica más frecuente fue la insulinoresistencia y los triacilglicéridos altos con 9.3%, seguidos del hipotiroidismo con 8.4%, sobrepeso-obesidad con 2.8% e hiperglucemia con 1.9%.

Los pacientes con acantosis nigricans tuvieron mayor prevalencia de endocrinopatía (51.4%) en comparación con 15.7% en los pacientes sin acantosis nigricans, con asociación estadísticamente significativa ( $\chi^2 = 15.236$ ;  $p < 0.001$ ). Mediante el modelo multivariante, se determinó que la acantosis nigricans mostró mayor influencia para la existencia de endocrinopatía (OR = 5.47; IC95%: 2.08-14.35;  $p = 0.001$ ). Asimismo, la edad adolescente también implicó riesgo significativo para la ocurrencia de endocrinopatía (OR = 4.92; IC95%: 1.69-14.35;  $p = 0.003$ ).

### Cuadro 1

## DISCUSIÓN

Si bien en décadas recientes, la práctica médica se ha orientado al diseño e implementación de métodos diagnósticos especializados alcanzan-

do la escala molecular en todos los sistemas orgánicos, la piel sigue siendo el único órgano inmediata y completamente accesible al ojo clínico.<sup>12</sup> En este estudio se obtuvo una prevalencia de endocrinopatías de 28%. En todo el mundo la prevalencia de endocrinopatías en la población pediátrica puede ascender hasta 31% al considerar la obesidad infantil trastorno endocrino.<sup>13</sup> La frecuencia de endocrinopatías parece ser similar en la población con alteraciones dermatológicas. A pesar de que son escasos los estudios con diseños similares al nuestro, se ha descrito prevalencia de endocrinopatías de aproximadamente 25% en los niños con vitíligo<sup>14</sup> y de incluso 40% en los niños con acantosis nigricans.<sup>15</sup> No se encontraron estudios comparables con respecto a la alopecia en población infantil.

Las endocrinopatías más frecuentes en nuestra muestra fueron la insulinoresistencia y la hipertriacilgliceridemia, ambas con 9.3%; seguidas del hipotiroidismo con 8.4%. Estas cifras son bajas en comparación con reportes previos, en los que la prevalencia de estas afecciones se ha estimado en 39.4% para la insulinoresistencia y de 55.7% para la hipertriacilgliceridemia.<sup>16</sup> El hipotiroidismo es la excepción, con prevalencia infantil mundial estimada en 0.1%.<sup>17</sup> La frecuencia mayor en este estudio refleja el profundo efecto de esta enfermedad en la piel. En este sentido, los receptores de hormonas tiroideas son abundantes en diferentes componentes del tejido cutáneo<sup>18</sup> y estos señalizadores se han implicado en la regulación de la proliferación, diferenciación y homeostasia de células epidérmicas, tejido dérmico y pelo.<sup>19</sup>

Se encontró una asociación significativa entre la existencia de endocrinopatías y la acantosis nigricans, donde los pacientes pediátricos que tuvieron esta alteración dermatológica tuvieron alrededor de cinco veces más probabilidades de padecer un trastorno endocrinológico comparado con los niños sin acantosis nigricans. Esto

**Cuadro 1.** Modelo de regresión múltiple para la determinación de endocrinopatía

	Razón de momios cruda		Razón de momios ajustada <sup>c</sup>	
	(IC95%)	p <sup>a</sup>	(IC95%)	p <sup>b</sup>
<b>Sexo</b>				
Femenino	1.00	-	1.00	-
Masculino	0.89 (0.35-2.22)	0.806	0.79 (0.27-2.25)	0.661
<b>Edad adolescente</b>				
No	1.00	-	1.00	-
Sí	5.12 (1.92-13.66)	0.001	4.92 (1.69-14.35)	0.003
<b>Acantosis nigricans</b>				
No	1.00	-	1.00	-
Sí	5.66 (2.27-14.07)	<0.001	5.47 (2.08-14.35)	0.001

<sup>a</sup> Nivel de significación. <sup>b</sup> Ajuste por: acantosis nigricans, edad adolescente y sexo.

se ha reportado previamente, considerándose a la acantosis nigricans un signo estrechamente vinculado con la existencia de insulinoresistencia, su inicio es esporádico o concomitante con otros trastornos, fundamentalmente síndrome paraneoplásico, comparativamente menos frecuente.<sup>20</sup> Patidar y colaboradores encontraron que la acantosis nigricans se asocia con concentraciones elevadas de glucemia basal, insulina basal y los valores de insulinoresistencia evaluados con HOMA-IR, HOMA-S y HOMA-B ( $p < 0.05$ ).<sup>21</sup> Asimismo, Slyper y colaboradores estudiaron a 149 niños y adolescentes obesos, en quienes encontraron concentraciones de insulina estadísticamente diferentes entre la existencia y ausencia de acantosis nigricans severa ( $p = 0.007$ ).<sup>22</sup>

La edad adolescente también mostró ser un factor de riesgo de endocrinopatía, la más frecuente es la insulinoresistencia, esto se debe a que durante el desarrollo puberal aumenta la acción de diversas hormonas que favorece el aumento de los valores de HOMA-IR, lo que algunos autores sugieren como un proceso fisiológico y transitorio en la etapa puberal.<sup>23</sup> No obstante, la asociación entre la acantosis nigricans y la

insulinoresistencia se ha justificado como una expresión dermatológica de esta alteración endocrina, en la que la excesiva señalización insulínica sobre las células epidérmicas produce el engrosamiento de la capa espinosa de la epidermis, con hiperqueratosis y papilomatosis, que macroscópicamente se manifiesta como acantosis nigricans.<sup>24</sup> Por tanto, la acantosis nigricans puede constituir un signo de endocrinopatía en la edad infantil, su diagnóstico oportuno es de utilidad en los niños para considerarse el estudio bioquímico-metabólico, a fin de detectar de manera temprana una endocrinopatía y garantizarse su manejo adecuado.

## CONCLUSIÓN

Existe relación significativa entre la existencia de acantosis nigricans y endocrinopatías, como la insulinoresistencia. Esto reafirma la importancia de la evaluación integral y holística de los niños y niñas con alteraciones cutáneas, en tanto éstas son señales invaluable que pueden orientar la sospecha clínica en la práctica médica cotidiana. El aprovechamiento de estos estigmas cutáneos como herramientas diagnósticas se reflejaría en un mejor manejo diagnóstico y terapéutico que,

a su vez, se traduciría en mejor calidad de vida para los pacientes, así como reducción en los costos económicos y logísticos para los sistemas de salud.

## REFERENCIAS

- Schwartz RA, Janniger CK. Childhood acanthosis nigricans. *Cutis* 1995;55(6):337-41.
- Sinha S, Schwartz RA. Juvenile acanthosis nigricans. *J Am Acad Dermatol* 2007;57(3):502-8.
- Rogers DL. Acanthosis nigricans. *Semin Dermatol* 1991;10(3):160-3.
- Rafalson L, Pham TH, Willi SM, Marcus M, Jessup A, Baranowski T. The association between acanthosis nigricans and dysglycemia in an ethnically diverse group of eighth grade students. *Obes Silver Spring Md* 2013;21(3):E328-33.
- Jaspers L, Colpani V, Chaker L, et al. The global impact of non-communicable diseases on households and impoverishment: a systematic review. *Eur J Epidemiol* 2015;30(3):163-88.
- Keil MF. Quality of life and other outcomes in children treated for Cushing syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(7):2667-78.
- Ogden CL, Flegal KM. Changes in terminology for childhood overweight and obesity. *Natl Health Stat Rep* 2010;25:1-5.
- Zimmet P, Alberti KGM, Kaufman F, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes* 2007;8(5):299-306.
- Acosta A, Escalona OM, Maiz GA, et al. Determinación del índice de resistencia insulínica mediante HOMA en una población de la Región Metropolitana de Chile. *Rev Médica Chile* 2002;130(11):1227-31.
- Muzzo BS, Rosales RE, Miranda PI, et al. Prevalencia y características de la hiperglicemia incidental en niños. *Rev Chil Nutr* 2007;34(3):233-9.
- Guindulain MC, Zubiri SB, Travé TD, Irigoyen MO. Hipotiroidismo subclínico en la infancia y adolescencia. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2014;5(2):49-57.
- Rigopoulos D, Larios G, Katsambas A. Skin signs of systemic diseases. *Clin Dermatol* 2011;29(5):531-40.
- Cunningham SA, Kramer MR, Narayan KVM. Incidence of childhood obesity in the United States. *N Engl J Med* 2014;370(5):403-11.
- Afsar F, Isleten F. Prevalence of thyroid function test abnormalities and thyroid autoantibodies in children with vitiligo. *Indian J Endocrinol Metab* 2013;17(6):1096.
- Puri N. A study of pathogenesis of Acanthosis nigricans and its clinical implications. *Indian J Dermatol* 2011;56(6):678.
- Caceres M, Teran CG, Rodriguez S, Medina M. Prevalence of insulin resistance and its association with metabolic syndrome criteria among Bolivian children and adolescents with obesity. *BMC Pediatr* 2008;8(31):1-6.
- Hunter I. Prevalence and aetiology of hypothyroidism in the young. *Arch Dis Child* 2000;83(3):207-10.
- Contreras-Jurado C, García-Serrano L, Gómez-Ferrería M, Costa C, Paramio JM, Aranda A. The thyroid hormone receptors as modulators of skin proliferation and inflammation. *J Biol Chem* 2011;286(27):24079-88.
- Safer JD. Thyroid hormone action on skin. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2012;19(5):388-93.
- Fasunla JA, Ijaluola GT. Acanthosis nigricans in the head and neck region. *Ann Ib Postgrad Med* 2008;6(1):53-6.
- Patidar PP, Ramachandra P, Philip R, et al. Correlation of acanthosis nigricans with insulin resistance, anthropometric, and other metabolic parameters in diabetic Indians. *Indian J Endocrinol Metab* 2012;16(Suppl 2):S436-437.
- Slyper AH, Kashmer L, Huang W-M, Re'em Y. Acanthosis nigricans, vitamin D, and insulin resistance in obese children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab JPem* 2014;27(11-12):1107-11.
- Barja S, Arnaiz P, Domínguez A, Villarroel L, Cassis B, Castillo O, et al. Insulinemia e índice HOMA en niños y adolescentes chilenos. *Rev Médica Chile* 2011;139(11):1435-43.
- Silva JA da, Mesquita K de C, Igreja AC de SM, Lucas ICRN, Freitas AF, Oliveira SM de, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. *An Bras Dermatol* 2013;88(1):09-22.