



Редки Болести и Лекарства Сираци

Брой 2 / 2021 г.

ISSN 1314-3581
<http://journal.raredis.org>

Acanthosis nigricans benigna

Стоян Павлов

Клиника по Дерматология и Венерология,
УМБАЛ „Св. Марина“, Варна

Резюме

Acanthosis nigricans (AN) е рядко вродено или придобито вторично кожно заболяване, характеризиращо се с потъмняване (хиперпигментация) и удебеляване (хиперкератоза) на кожата. Ангажирани са симетрично гънките: в подмишницата (аксилата), слабините и задната част на врата. Подразделя се на доброкачествен („pseudoacanthosis nigricans“) и злокачествен AN.

Представя се случай на 43-годишна жена с AN – симетрични пигментирани плаки с папиломатозна повърхност в аксилите, тила, гърба на ходилата, на фона на клинични прояви на обезитас III степен (ИТМ > 40 kg/m²) и инсулинорезистентен диабет с над 10-годишна давност. Изключени са хипотиреоидизъм, акромегалия, овариална поликистоза и болест на Кушинг. Направен е скрининг за висцерална неоплазия. Фамилната анкета не открива изява на AN сред близките.

AN най-вероятно се причинява от фактори, които стимулират пролиферацията на кератиноцитите в епидермиса и на фибробластите в дермата. При доброкачествената форма на AN, такъв фактор вероятно е инсулинът или инсулиноподобният растежен фактор (IGF), който стимулира растежа на епидермалните клетки. Определена роля играят и рецепторите на тирозин киназата (рецептора на епидермален растежен фактор или рецептора на растежен фактор на фибробластите). При високи концентрации, инсулинът упражнява мощен пролиферативен ефект, чрез свързване с висок афинитет към IGF-1 рецепторите. В допълнение, нивата на свободен IGF-1 могат да бъдат повишени при пациенти със затлъстяване с хиперинсулинемия, което води до ускорен клетъчен растеж и диференциация. Представеният случай е илюстративен за рядка дерматоза, която може да бъде вродена или паранеопластичен дермадром.

Ключови думи: Acanthosis nigricans, паранеопластичен синдром, инсулинова резистентност

Acanthosis nigricans benigna

Stoyan Pavlov

Clinic of Dermatology and Venereology,
University Hospital “St. Marina”, Varna

Abstract

Acanthosis nigricans (AN) is a rare congenital or acquired secondary skin disease characterized by darkening (hyperpigmentation) and thickening (hyperkeratosis) of the skin. The folds are symmetrically involved: plaques with the morphological characteristics of AN are found in the armpit (axilla), groin and back of the neck. It is subdivided into benign (“pseudoacanthosis nigricans”) and malignant AN.

We present a case of a 43-year-old woman with AN with localized symmetrically pigmented plaques with a papillomatous surface in the axils, nape, back of the feet. The patient has clinical manifestations of grade III obesity (BMI > 40 kg/m²) and insulin-resistant diabetes with a duration of more than 10 years. Hypothyroidism, acromegaly, polycystic ovary and Cushing's disease are excluded. Screening for visceral neoplasia was performed. The family survey did not reveal any manifestation of AN among the relatives.

AN is most likely caused by factors that stimulate the proliferation of keratinocytes in the epidermis and fibroblasts in the dermis. In the benign form of AN, such a factor is probably insulin or insulin-like growth factor (IGF), which stimulates the growth of epidermal cells. Tyrosine kinase receptors (epidermal growth factor receptor or fibroblast growth factor receptor) also play a role. At high concentrations, insulin exerts a potent proliferative effect by binding with high affinity to IGF-1 receptors. In addition, free IGF-1 levels may be elevated in obese patients with hyperinsulinemia, leading to accelerated cell growth and differentiation. The case presented is illustrative of a rare dermatosis, which may be congenital or a paraneoplastic dermatome.

Keywords: Acanthosis nigricans, paraneoplastic syndrome, insulin resistance

Кореспонденция:

Доц. г-р Стоян Павлов, гм
e-mail: stoyanpavlov@abv.bg

Correspondence:

Assoc. Prof. Stoyan Pavlov, MD, PhD
e-mail: stoyanpavlov@abv.bg

Въведение

Acanthosis nigricans (AN) е рядко вродено или придобито вторично кожно заболяване, протичащо с потъмняване (хиперпигментация) и удебеляване (хиперкератоза) на кожата, ангажиращо симетрично гънките: в подмишницата (аксилата), слабините и задната част на врата. Първият случай на AN е описан от Paul Gerson Unna при болен с „разпространена хиперпигментация и папиломатозна хипертрофия на кожата“. Терминът AN, предложен от Unna, е използван през 1891 г. от Pollitzer и Janovsky в техния „International Atlas of Rare Skin Diseases“ [1]. Понастоящем заболяването се подразделя на доброкачествен и злокачествен AN. Злокачественият AN е дермагном на висцерална неоплазма. Доброкачественият AN – т.н. „pseudacanthosis nigricans“ се асоциира с редица вродени и придобити заболявания [2].

Материал и методи

Клинични методи: снемане на дерматологична анамнеза и статус, фамилна анамнеза и анкета за изяви наследствени дерматози. Консултации със специалисти: ендокринолог, гинеколог, гастроентеолог, невролог, офталмолог. Параклинични изследвания: ПКК с ДКК, кръвна захар, урея, креатинин, АСАТ, АЛАТ, ГГТП. Хормонален профил: СТХ, ТТХ,Т3,Т4, дехидроепиандростерон, андростендион, дехидроепиандростерон сулфат. Микробиологично и микологично изследване на намазки от кожа и лигавица. Рентгенографско изследване на глава и гръдна клетка.

Резултати

Представя се случай на 43-годишна жена с AN, на фона на клинични прояви на безтитас и инсулинорезистентен



Фигура 1. Хиперхромни кафеникави макули



Фигура 2. Кафеникави плаки с фино налобена, напобяваща кагифе папиломатозна повърхност (I)



Фигура 3. Кафеникави плаки с фино налобена, напобяваща кагифе папиломатозна повърхност (II)



Фигура 4. Конфлуиращи сквамозни плаки

диабет. Изключени са хипотиреоидизъм, акромегалия, овариална поликистоза и болест на Кушинг. Направен е скрининг за висцерална неоплазия, не са открити тумори на бял дроб, гастроинтестинален тракт, млечна жлеза, маточна шийка и аднекси. Фамилната анкета не открива изява на AN сред близките. От дерматологичния статус: патологичните промени ангажират лицето, симетрично аксилите, ингвиналните гънки, тила. Кожата на лицето – по гърба на носа, назолабиалните гънки и челото е изпъстрена от хиперхромни кафеникави макули (Фигура 1). В областта на аксилите и тила са локализирани кафеникави плаки с фино налобена, наподобяваща кадифе папиломатозна повърхност (Фигури 2 и 3). По гърба на ходилата се намират конфлуиращи сквамозни плаки (Фигура 4).

Обсъждане

AN е индикативна кожна проява на множество подлежащи заболявания и в зависимост от това, погразден на 7 типа:

1. Асоцииран с обезитас: най-често срещан, проявен във всяка възраст, но обикновено при възрастни; съчетава се с инсулинова резистентност.

2. Асоцииран със синдроми (Таблица 1): хиперинсулинемия, синдром на Кушинг, овариална поликистоза, тотална липодистрофия, синдром на Crouzon и др.

3. Доброкачествен AN: по гърба на ръцете и ходилата се образуват пълтни, несърбящи с неравна, подобна на кадифе повърхност пигментирани плаки. Засегнати са хората с тъмна и мургав на цвят кожа.

4. Лекарствено индуциран: медикаменти като никотинова киселина, кортикостероиди, инсулин, хормонотерапия могат да предизвикат AN.

5. Вроден доброкачествен AN: автосомно доминантно наследяван, може да се прояви във всяка една възраст.

6. Малигнен AN: неоплазма на ГИТ в 90%, най-често стомашен карцином.

7. Смесен тип AN: болни с един тип AN могат да развият нови лезии при проява на нова причина, например пациенти с обезитас индуциран AN при поява на неоплазма [3].

AN най-вероятно се причинява от фактори, които стимулират пролиферацията на кератиноцити в епидермиса и на фибробласти в дермата [5]. При доброкачествената форма на AN, такъв фактор вероятно е инсулинът или инсулиноподобният растежен фактор (IGF), който стимулира растежа на епидермалните клетки [6-7]. Определена роля играят и рецепторите на тирозин киназата (рецептора на епидермален растежен фактор или рецептора на растежен фактор на фибробластите). При високи концентрации, инсулинът упражнява мощен пролиферативен ефект, чрез свързване с висок афинитет към IGF-1 рецепторите [1].

Таблица 1. Синдроми, асоциирани с AN [4]

I. Синдроми с инсулинова резистентност

- Акрална хипертрофия с мускулни крампи
- Акромегалия
- Атаксия - телеангиектазия (Синдром на Louis-Bar)
- Синдром на Alström
- Синдром на Cushing
- Захарен диабет тип 2
 - Гонадна дисфункция
 - Овариална хипертрихоза
- Поликистоза на яйчиците (Синдром на Stein-Leventhal)
- Синдром на Cushing
- Синдром на Rabson-Mendenhall
- Leprechaunism
- Липодистрофия:
 - Синдром на Lawrence-Seip – конгенитална липодистрофия със захарен диабет
 - Синдром на Seip-Berardinelli – конгенитална генерализирана липодистрофия
 - Синдром на Kobberling-Dunnigan – фамилна парциална липодистрофия
- MORFAN (Mental retardation, overgrowth, remarkable faces, and acanthosis nigricans)
- Синдром на Prader-Willi
- Тип А синдроми на инсулинова резистентност (Хиперандрогенизъм, инсулинова резистентност и AN синдром, HAIR-AN)
- Тип В синдроми на инсулинова резистентност
 - Синдром на Hashimoto
 - Scleroderma
 - Синдром на Sjögren
 - Systemic lupus erythematosus
- Тип С синдром на инсулинова резистентност

II. Синдроми с дефект на рецепторите за растежен фактор (FGFRDS)

- Синдром на Beare-Stevenson (cutis gyrate syndrome)
- Синдром на Crouzon
- Синдром на ахонороплазия с AN (SADDAN)
- Танатофорична дисплазия

III. Други асоциации

- Доброкачествена енцефалопатия
- Вродена адrenalна хиперплазия
- Синдром на Costello
- Хепатоленкикуларна дегенерация (Болест на Wilson)
- Синдром на Hirschowitz
- Хипотиреоидизъм
- Синдром на Kabuki
- Ихтиоза с хипогонадизъм (Синдром на Rud)
- Първична билиарна цироза

В допълнение, нивата на свободен IGF-1 могат да бъдат повишени при пациенти със затлъстяване с хиперинсулинемия, което води до ускорен клетъчен растеж и диференциация [4].

Заклучение

Описаният случай на AN представя специфични промени по кожата, които могат да бъдат използвани като диагностичен маркер за неопластични, придобити и вродени ендокринни заболявания, нарушения в обмяната на веществата, генетично детерминирани дефекти в клетъчната пролиферация и диференциация.

Библиография

1. Pora M-L, Pora AC, Tanase C, et al. Acanthosis nigricans: To be or not to be afraid. *Oncol Lett.* 2019;17(5):4133.
2. Kubicka-Woźkowska J, Dębska-Szmich S, Lisik-Habib M, et al. Malignant acanthosis nigricans associated with prostate cancer: a case report. *BMC Urol.* 2014;14(1).

3. Das A, Datta D, Kassir M, et al. Acanthosis nigricans: A review. *J Cosmet Dermatol.* 2020 ;19(8):1857–65.
4. Higgins SP, Freemark M, Prose NS. Acanthosis nigricans: a practical approach to evaluation and management. *Dermatol Online J.* 2008 Sep 15;14(9):2.
5. Koyama S, Ikeda K, Sato M, et al. Transforming growth factor-alpha (TGF α)-producing gastric carcinoma with acanthosis nigricans: An endocrine effect of TGF α in the pathogenesis of cutaneous paraneoplastic syndrome and epithelial hyperplasia of the esophagus. *J Gastroenterol.* 1997 Feb;32(1):71–7.
6. Kong AS, Williams RL, Rhyne R, et al. Acanthosis nigricans: high prevalence and association with diabetes in a practice-based research network consortium - a Primary care Multi-Ethnic Network (PRIME Net) study. *J Am Board Fam Med.* 2010 Jul;23(4):476.
7. Karadağ AS, You Y, Danarti R, et al. Acanthosis nigricans and the metabolic syndrome. *Clin Dermatol.* 2018 Jan 1;36(1):48–53.