



Universidad de Chile

Facultad de Medicina

Programa de formación en Dermatología y Venereología

Módulo: Medicina Interna

# **ENFERMEDADES ENDOCRINOLÓGICAS**

## **MANIFESTACIONES CUTÁNEAS**

**DIABETES MELLITUS, OBESIDAD, PATOLOGÍA TIROIDEA,  
SINDROME DE ADDISON Y SINDROME DE CUSHING**

Residente: Dra. Cristina Martínez  
Tutor: Dra. Andrea Cortes  
Coordinador: Dra. Perla Calderón

**ENFERMEDADES ENDOCRINOLÓGICAS  
MANIFESTACIONES CUTÁNEAS  
DIABETES MELLITUS, OBESIDAD, PATOLOGÍA TIROIDEA, SINDROME DE ADDISON  
Y SINDROME DE CUSHING**

**I. MANIFESTACIONES DE LA PIEL EN DIABETICOS**

La Diabetes es el trastorno endocrino más común, afectando al 9,4% de la población chilena(1). Los trastornos de la piel estarán presentes en casi el 80% de las personas con diabetes(2), siendo más frecuente en los pacientes con DM tipo 2 que tipo 1. Estas pueden aparecer como el primer signo de diabetes o pueden desarrollarse en cualquier momento en el curso de la enfermedad. (Tabla II)

**1. INFECCIONES ASOCIADAS CON DIABETES**

La incidencia de infecciones cutáneas es mayor en diabéticos no controlados y con complicaciones. Pueden ser graves, recidivantes, y en muchas ocasiones resistentes al tratamiento. Dentro de las infecciones cutáneas incluyen infecciones bacterianas y micóticas.

**a) Infecciones Bacterianas**

Son más comunes y más graves en personas con diabetes.

El eritrasma causado por *Corynebacterium minutissimum*, es más frecuente en pacientes obesos y con diabetes mellitus. Esta bacteria puede fermentar la glucosa, lo que puede explicar la mayor incidencia de esta infección en los pacientes diabéticos.

La *Pseudomona aeruginosa* es un organismo comunmente encontrado en las úlceras del pie diabético. También puede causar una otitis externa maligna, una infección rara pero grave del conducto auditivo externo. Puede presentarse en pacientes diabéticos de edad avanzada; inicialmente hay exudado purulento y dolor importante en el conducto auditivo externo y posteriormente puede presentarse una celulitis de la zona con compromiso extenso facial. La mortalidad es del 50%.

Las infecciones ungueales por bacterias son frecuentes en pacientes con DM. Las bacterias incluyen *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *Escherichia coli* y *Proteus mirabilis*.

Otras infecciones bacterianas frecuentes, causadas por *Staphylococcus aureus* y el estreptococo beta- hemolítico, incluyen el impétigo, la foliculitis, la furunculosis, el ectima, la erisipela, la celulitis y el carbunco.

**b) Infecciones Micóticas**

**Candidiasis**

Las infecciones por *Candida* pueden ser marcadores tempranos de diabetes mellitus no diagnosticada. La candidiasis es más frecuente en pacientes de edad avanzada con DM y que cursan con mal control metabólico.

La vulvovaginitis y la balanitis producidas por *Candida* son muchas veces la forma de presentación cutánea de la diabetes. La vulvovaginitis por *Candida* es un problema muy frecuente en las mujeres con diabetes. Es una causa frecuente de prurito vulvar sobre todo durante la glucosuria. Su forma de presentación incluye eritema que se puede acompañar de fisuras con o sin pústulas satélites. La vaginitis suele acompañarse de leucorrea espesa y grumosa. La balanitis, la balanopostitis y la

fimosis por *Candida* son menos frecuentes, pero pueden ser la manifestación inicial de la DM en hombres. La aparición de estas lesiones se incrementa con la hiperglicemia, que favorece la proliferación de *Cándida*. Otras presentaciones incluyen la candidiasis oral, queilitis angular, intertrigo, paroniquia y onicomicosis (3). El tratamiento consiste en la normalización de los niveles séricos de glucosa y la administración local o sistémica de antimicóticos.

### **Dermatofitosis**

La Tiña corporis, tiña pedis y la onicomicosis son infecciones comunes encontradas en personas con diabetes. En un trabajo nacional, se observó que la manifestación cutánea más frecuente es la onicomicosis afectando al 27% de los diabéticos del estudio (20). Se ha visto que el principal factor predisponente puede ser la xerosis, siendo la infección más común la tiña pedis, seguido por onicomicosis subungueal distal (33). *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton tonsurans* son los dermatofitos más comunes.

### **Mucormicosis**

Los pacientes con hiperglicemia y cetoacidosis tienen mayor predisposición de presentar infecciones micóticas profundas o mucormicosis rinocerebral. Se estima que el 50-75% de los casos de mucormicosis rinocerebral ocurren en pacientes con diabetes(19). Comienza en la nariz afectando a los senos paranasales y el paladar, se extiende a la órbita y finalmente afecta al sistema nervioso central. La afección cerebral se presenta en dos tercios de estos pacientes. El tratamiento consiste en el manejo del desequilibrio ácido base, debridación del tejido necrótico y anfotericina intravenosa.

## **2. TRASTORNOS DE LA PIEL DEBIDO A VASCULOPATÍA DIABÉTICA Y NEUROPATÍA**

### **1. Úlceras diabéticas y síndrome del pie diabético.**

Una manifestación cutánea importante es el síndrome del pie diabético que ocurre en el 15-25% de los pacientes diabéticos. En el desarrollo del síndrome del pie diabético, la macro - microangiopatía y la neuropatía periférica, desempeñan papeles cruciales, mientras que la causa más común del síndrome del pie diabético se puede identificar como una combinación de alteración neurosensorial y vasculopatía.

El cuidado deficiente de los pies, la estructura anormal del pie o los zapatos, son las causas frecuentes de las úlceras diabéticas. Las úlceras generalmente ocurren en áreas de mayor presión plantar, como debajo de las cabezas de los metatarsianos y en los callos. Además, los pacientes diabéticos sufren deterioro de la cicatrización de heridas dando como resultado úlceras crónicas. El tratamiento de las úlceras diabéticas incluye la eliminación de la presión plantar mediante zapatos protectores, desbridamientos, cuidado regular de los pies y tratamiento de las heridas húmedas.

### **2. Gangrena diabética**

El riesgo de gangrena y amputación es mucho mayor en pacientes diabéticos. En reportes, se ha informado que cerca del 70% de las amputaciones de extremidades inferiores están asociadas con la diabetes mellitus. La gangrena seca se manifiesta comúnmente en un oratejo debido a la mala perfusión tisular y normalmente se cae de forma natural. Por el contrario, la gangrena húmeda se produce debido a la infección de úlceras y puede requerir una intervención quirúrgica urgente.

### **3. Dermopatía Diabética**

Otros signos cutáneos de microangiopatía incluyen la dermatopatía diabética. Son las lesiones más frecuentes en los diabéticos y se observan en el 50% de los pacientes, predomina en varones y es mayor en adultos. Se presentan como pequeñas maculas o placas hiperpigmentadas (café-marrón), ovals o circulares, atróficas, de límites netos, sin escamas ni costras en su superficie, aisladas o

agrupadas.(3) En la mayoría de los casos se localizan en las piernas (zona pretibial), sin embargo pueden encontrarse en los antebrazos, los muslos o por arriba de los maléolos. Las lesiones son asintomáticas, bilaterales y asimétricas. Generalmente, los pacientes con dermatopatía diabética sufren otras complicaciones asociadas a la vasculopatía diabética, como retinopatía, neuropatía o nefropatía; por este motivo, es necesario descartar estas complicaciones. No existe ningún tratamiento eficaz. Las lesiones curan por sí solas, dejando hipopigmentación o cicatrices deprimidas, atróficas e hiperpigmentadas. Histológicamente, en las lesiones tempranas se observa edema en la dermis papilar, extravasación de eritrocitos y un infiltrado linfocitario moderado. En las lesiones antiguas se observa un engrosamiento de las paredes de los capilares en la dermis papilar, extravasación de eritrocitos, presencia de hemosiderina y depósitos de melanina (4). Los pacientes no mejoran con el control glicémico y no se requiere tratamiento, excepto la protección de traumas.

### 3. ENFERMEDADES DE LA PIEL ASOCIADAS CON LA DIABETES

#### 1. Fibromas Blandos

Los fibromas blandos, Acrocordones o pólipos fibroepiteliales, son lesiones benignas, pedunculadas, blandas, generalmente de color piel o hiperpigmentados, que aparecen comúnmente en cuello, axilas, ingle y párpados. Sudy et al. han demostrado recientemente que los acrocordones múltiples son un marcador cutáneo más sensible para la alteración del metabolismo de la glucosa que la acantosis nigricans.(39) Son encontrados en aproximadamente el 23% de los diabéticos y su número y prevalencia aumenta con la edad. Son asintomáticos pero pueden complicarse presentando irritación o necrosis. El tratamiento solo es necesario por razones cosméticas. Pueden eliminarse mediante ligadura quirúrgica, escisión o criocirugía.

#### 2. Xantomas eruptivos

Los xantomas eruptivos que se asocian con diabetes mellitus en un 0.1%, se acompañan de hiperlipidemia, glucosuria e hiperglicemia. La alteración de base es la diabetes mellitus mal controlada. Se caracteriza por lesiones papulares amarillentas o amarillo anaranjadas, de entre 1-4mm, firmes, múltiples. Aparecen de manera súbita en las superficies extensoras de rodillas, codos, regiones glúteas y tronco, en ocasiones son pruriginosas.

En el estudio histopatológico se observan células xantomatosas, que son macrófagos espumosos que han fagocitado los lípidos de las lipoproteínas depositadas en la piel, y un infiltrado mixto inflamatorio de linfocitos y neutrófilos en la dermis. La terapia se centra en la mejora del metabolismo de los lípidos mediante medicamentos y / o cambios en la dieta. Los tratamientos a corto plazo incluyen extirpación, legrado y terapia con láser (láser de CO2 o Erb: YAG).

#### 3. Liquen plano

Seyhan et al. han demostrado recientemente que el metabolismo deficiente de la glucosa está presente en la mitad de los pacientes con liquen plano. Alrededor del 25% de los pacientes con liquen plano tiene diabetes mellitus. Se ha encontrado una asociación con diabetes mellitus en aproximadamente el 27% de los casos de liquen plano oral. Clínicamente, el liquen plano se presenta con pápulas eritematosas, poligonales, pruriginosas y estrías de Wickham. El liquen plano oral se observa en 30-70% de los pacientes con liquen plano y se presenta con placas blancas asintomáticas con un patrón reticular. La terapia de primera línea es corticosteroides tópicos. Otras posibilidades de tratamiento, como los corticosteroides sistémicos, los retinoides orales y la fototerapia, también han demostrado eficacia. Además, se debe considerar el riesgo de transformación maligna del liquen plano oral.(30)

#### **4. Prurito**

La xerosis con prurito es una de las manifestaciones cutáneas más comunes de la diabetes mellitus y se observa en aproximadamente el 25% de los diabéticos. La disfunción de los nervios simpáticos (incluida la disfunción sudo-motora) se ve como un factor que contribuye a la hipohidrosis y piel seca. Otra hipótesis es que el daño de las fibras C sensoriales por la polineuropatía diabética contribuye al prurito. Como el prurito a menudo ocurre en la piel seca, el uso regular de emolientes puede prevenir parcialmente esta complicación cutánea en la diabetes.

#### **5. Granuloma anular**

Se ha observado una incidencia mayor de la esperada de diabetes mellitus en pacientes con granulomas anulares generalizados y perforantes. Un estudio retrospectivo mostró un 12% asociación entre GA y la diabetes(10). El Granuloma anular (GA) se presenta como pápulas coalescentes eritematosas o de color piel cuya disposición forma un óvalo o anillo. GA se presenta a menudo de forma asintomática pero puede causar prurito o una sensación de ardor. Las lesiones cutáneas pueden preceder a menudo diabetes. El granuloma anular generalizado en pacientes diabéticos se presenta alrededor de los 50 años de edad y predomina en mujeres con una relación mujer/varón de 2:1. La causa del granuloma anular se desconoce. Se sugiere que a los pacientes con GA localizados o diseminados se les debe solicitar una PTGO. Esta patología además de la diabetes, se ha asociado con sarcoidosis, enfermedades autoinmune como la tiroiditis, también con infecciones por VIH, la hepatitis C, virus Epstein-Barr y también con tumores malignos internos.(9) Los tratamientos con corticosteroides tópicos o intralesionales, terapia con psoraleno más ultravioleta A (PUVA), inhibidores tópicos de la calcineurina y fármacos sistémicos, como adalimumab y dapsona, han mostrado beneficio. Las lesiones solitarias generalmente se resuelven espontáneamente.

#### **6. Vitiligo**

Los estudios de Dawber sugieren que la incidencia del vitiligo está incrementada en los diabéticos. Este autor encontró que 4.8% de 520 pacientes con diabetes presentaban vitiligo, comparativamente con 0.7% de 443 sujetos control. El vitiligo es dos veces más frecuente en las mujeres que en los hombres, se presenta después de los 40 años de edad en el 76% de todos los pacientes con DM y frecuentemente precede a la aparición de la diabetes. (3)

#### **7. Acantosis Nigricans**

La acantosis nigricans puede estar presente en pacientes con acromegalia, hiperprolactinemia, diabetes mellitus (DM), síndrome de Cushing y producción excesiva de andrógenos. La piel, en su mayoría en las axilas y la nuca, se vuelve oscura y aterciopelada, con delicados pliegues. La incidencia elevada de acantosis nigricans en DM parece estar relacionada con un incremento en la unión de la insulina a receptores de factores de crecimiento parecidos a la insulina, localizados en los queratinocitos y fibroblastos la que estimula su proliferación. Las lesiones aparecen como placas de color marrón oscuro. Comúnmente, las áreas de flexión, particularmente el cuello y las axilas. Histológicamente, la acantosis nigricans muestra una proliferación de los queratinocitos y fibroblastos epidérmicos que da como resultado un estrato córneo engrosado, asociado a papilomatosis con ligera acantosis. Los valles entre las papilas están llenos de material queratósico, se puede observar hiperpigmentación de la capa de células basales, pero el color oscuro de la lesión se debe a hiperqueratosis más que a melanina.(32)La acantosis nigricans puede ser un indicador de malignidad, en particular adenocarcinomas del tracto gastrointestinal. La terapia más importante es el tratamiento de la enfermedad subyacente.

## **8. Necrobiosis Lipoídica**

La necrobiosis lipoídica aparece en el 0.3-1.6% de los pacientes diabéticos. Se afirma que aproximadamente el 75% de los pacientes con necrobiosis lipoidea tienen o desarrollarán DM, por lo tanto, también se llama necrobiosis lipodica diabetorum y se observa con mayor frecuencia en adultos de mediana edad y con más frecuencia en las mujeres.(32,6) Se caracteriza por placas circunscritas atróficas de ubicación pretibial, de centro pardo amarillento, deprimido, con telangiectasias en su superficie y borde activo irregular, eritematoso, a veces sobreelevado. En el 85% de los casos las lesiones se localizan exclusivamente en las piernas, y en el 15% en otras áreas como manos, antebrazos, tronco, cuero cabelludo y la cara. (3) Las lesiones son indoloras y generalmente bilaterales, pueden ulcerarse de forma espontánea o ante un traumatismo. (4) Aunque no se conoce la causa exacta de la necrobiosis lipoídica, se sugiere que una vasculitis mediada por anticuerpos con degeneración secundaria del colágeno es la principal causa de este trastorno. Otros factores, como la microangiopatía diabética, la migración alterada de los neutrófilos, la hiperlipidemia, el retorno venoso y las anomalías en el transporte de glucosa por los fibroblastos también pueden desempeñar un papel en la patogénesis.(32) Histopatológicamente, la necrobiosis lipoídica se caracteriza por una dermatitis granulomatosa en empalizada con un área central de necrosis y necrobiosis. Un adecuado control de la glicemia no se acompaña de mejoría cutánea. Los corticoides tópicos e intralesionales pueden reducir la inflamación de las lesiones activas precoces y los bordes activos de las lesiones en crecimiento.

## **9. Escleredema Diabeticorum (Esclerodermia Diabética)**

Este trastorno es una condición caracterizada por una induración cutánea difusa, indolora, simétrica, no depresible, con eritema ocasional, que aparece fundamentalmente en la espalda y cuello. Es muy poco frecuente, se ve en aproximadamente en el 2,5 a 14% de las personas con diabetes y suele afectar a mayores de 40 años con diabetes de larga evolución, obesos y mal controlados. Las mujeres se ven afectadas más a menudo que los hombres. El escleroderma diabético se relaciona con insulino resistencia, retinopatía, hipertensión y enfermedad isquémica.(3) Raramente pueden producir dolor. El diagnóstico a menudo se hace clínicamente, aunque el diagnóstico definitivo se confirma en el estudio histopatológico. Se cree que el escleredema se produce por un depósito de glucosaminoglicanos en el tejido conjuntivo de la dermis. No existe ningún tratamiento efectivo, este trastorno suele pasar desapercibido. (4) El diagnóstico diferencial incluye la Esclerodermia Buschke, que se presenta como un engrosamiento de la piel del cuello, los hombros y los miembros superiores, a menudo después de una infección respiratoria alta y tiene tendencia a resolverse de forma espontánea en 18 meses aproximadamente.

## **10. Bullosis Diabeticorum (Erupción Bulosa de la Diabetes Mellitus)**

Alteración cutánea poco frecuente, se ve en aproximadamente 1% de los individuos con diabetes de larga data con mal control metabólico. Esta condición se ve con más frecuencia en hombres. Las lesiones surgen espontáneamente y se presentan principalmente en el dorso y por lateral de las piernas y pies. Las lesiones son bulas de tamaño variable, con contenido claro, indoloras y no se asocian a cambios inflamatorios. La etiología es desconocida. Se resuelven espontáneamente en un periodo entre 2 y 5 semanas, generalmente no dejan cicatrices. (5) Su frecuencia incrementa con los años y afecta por igual a ambos sexos.

El diagnóstico diferencial incluye el penfigoide buloso, epidermolisis bulosa adquirida o impétigo, entre otras. Tratamiento: se centra en la prevención de la infección. Si las bulas son grandes y sintomáticas, pueden ser aspiradas, dejando el techo intacto para proteger la barrera de la piel (8). No son necesarios los antibióticos ni los corticoides tópicos.

## **11. Colagenosis perforante reactiva adquirida**

La colagenosis perforante es una rara enfermedad que pertenece a un grupo heterogéneo de patologías llamado dermatosis perforantes. Este conjunto de enfermedades se caracteriza por la eliminación transepidérmica de varios elementos como queratina, colágeno y fibras elásticas. La colagenosis perforante adquirida es poco frecuente y se asocia frecuentemente con la diabetes mellitus de larga evolución y habitualmente complicada con microangiopatía. La edad varía entre los 35 y los 80 años y aparece con igual frecuencia en ambos sexos. Clínicamente, los pacientes presentan pápulas o placas eritematosas con un tapón queratósico central difícil de desprender, al involucionar la lesión deja una mancha hiperpigmentada o una cicatriz superficial. Las lesiones cutáneas se asocian frecuentemente con prurito y aparecen sobre áreas de traumatismo por el fenómeno de Koebner, coincidiendo con rascado, picaduras de insecto y lesiones de acné.(30) Las lesiones se ubican generalmente en las superficies extensoras de las piernas, pero también pueden aparecer en los brazos, cabeza y cuello.

Las características histopatológicas son haces basófilos de colágeno en la dermis superior, la queratina y los neutrófilos forman una ulceración epidérmica en forma de copa que a menudo está cubierta por una costra hiperqueratósica con detritus basófilos y colágeno alterado.

El tratamiento es a menudo difícil. Los glucocorticoides tópicos, los antihistamínicos, la fototerapia, la doxiciclina y los retinoides sistémicos son posibilidades de tratamiento. Recientemente se ha descrito una mejoría significativa con la administración de alopurinol que actuaría disminuyendo el daño y la modificación del colágeno por sus efectos antioxidantes. (31) También es de gran importancia el tratamiento de la enfermedad subyacente como la diabetes mellitus y la insuficiencia renal. (30)

## **12. Xantosis (piel amarilla)**

La piel en los diabéticos frecuentemente tiene un tono amarillo, éste es más evidente en palmas, plantas, pliegues nasolabiales y axilas, y que no afecta a la esclerótica. Estos pacientes pueden o no tener incrementados los niveles séricos de carotenos. Se piensa que la tonalidad amarilla que presentan estos pacientes se debe a la acumulación en el colágeno de productos amarillos fluorescentes, formados en el proceso de glicación no enzimática.

## **13. Uñas amarillas**

Alrededor del 40% de los diabéticos muestran uñas amarillas. La coloración amarilla es probablemente causada por el efecto de la glicación no enzimática, similar a la piel amarilla en pacientes diabéticos. La onicomycosis se debe considerar como diagnóstico diferencial.

## **14. Rubeosis Faciei**

Es una manifestación relativamente común de la piel asociada a la diabetes, la hiperglucemia podría conducir a una microcirculación lenta, que se hace clínicamente evidente por la dilatación venosa facial.(11) Es una complicación microangiopática que puede pasar desapercibida por los pacientes y médicos. Sin embargo, si se presenta se debe alertar a los médicos a buscar otra microangiopatía como retinopatía o nefropatía (18). El estricto control glicémico es el pilar del tratamiento para este cutis rojizo.

## **15. Psoriasis**

Aproximadamente el 9% de las personas con la diabetes (tipo 1 o tipo 2) tiene psoriasis (14). Recientes de investigaciones han demostrado que la psoriasis puede aumentar la predisposición para el desarrollo de diabetes mellitus, al igual el riesgo cardiovascular con mayor riesgo de infarto cardíaco y accidente cerebrovascular. Un estudio de 13 años con 52.000 participantes concluyó que las personas con psoriasis tienen un 49-56% mayor riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 más adelante en la vida (15).

## 16. Onicodistrofia

Se presenta como excesivo engrosamiento de uñas y deformidad de éstas, que puede causar acumulación de residuos y la posterior infección. En los pacientes con diabetes, la onicodistrofia es el resultado de la mala circulación periférica y de la neuropatía diabética. La condición en sí puede causar úlceras del pie diabético(16).

## 17. Telangiectasias Periunguales

Las telangiectasias periungueales se presenta en las uñas como eritema, vasos dilatados visibles a simple vista, la yema del dedo y cutículas gruesas. Las Telangiectasias surgen en las uñas de las personas con diabetes después de la pérdida de los “bucles” capilares y dilatación de los restantes. La condición está presente hasta en el 49% de las personas con diabetes(17).

## 4. COMPLICACIONES EN LA PIEL ASOCIADO A LA TERAPIA

### 1. Reacciones cutáneas a la Insulina

La lipohipertrofia (aumento de la grasa subcutánea local) es el efecto adverso más común de la terapia de insulina en la piel que afecta a aproximadamente el 27% de los pacientes diabéticos. La absorción de insulina alterada en los sitios de lipohipertrofia es de importancia clínica lo que resulta en dificultades de control glicémico.

Se han observado reacciones alérgicas locales a la terapia con insulina, como prurito, eritema, induración y calcificación en menos del 1% de los pacientes diabéticos. Las reacciones locales de la piel a la terapia de insulina se convirtieron en una complicación rara desde el uso general de la insulina humana altamente purificada y los sistemas de administración más nuevos.

Se han notificado reacciones cutáneas adversas raras al metacresol (m-metilfenol), un conservante contenida en casi todas las insulinas disponibles comercialmente.

### 2. Reacciones cutáneas a agentes antidiabéticos orales

Se han descrito reacciones alérgicas, vasculitis leucocitoclástica, eritema multiforme y erupción psoriasiforme secundarias al uso de la metformina. Pénfigo vulgar y erupción psoriasiforme posterior al uso de sulfonilurea y glibenclamida. Además debe tenerse en cuenta que la mayoría de las sulfonilureas inducen fotosensibilidad cutánea.

## II. OBESIDAD

La obesidad está relacionada con una serie de efectos sobre la fisiología de la piel, incluyendo efectos sobre la función barrera de la piel, glándulas sudoríparas y sebáceas (producción de sebo), vasos linfáticos, la estructura y función del colágeno, la cicatrización de heridas, la microcirculación-macrocirculación, y la grasa subcutánea (21). Por lo tanto, existen numerosas dermatosis asociadas a la obesidad y propias de ésta, además de la exacerbación de otras preexistentes, las que serán descritas a continuación.

## MANIFESTACIONES CUTÁNEAS

### 1. Acantosis nigricans

La acantosis nigricans (AN) es la manifestación dermatológica más común de la obesidad. Está presente hasta en el 74% de los pacientes adultos obesos y puede ser predictor de hiperinsulinemia.



La herencia, la obesidad, trastornos endocrinos, ciertos medicamentos y la malignidad (neoplasias gastrointestinales, especialmente gástrico, y síndrome paraneoplásico del cáncer pulmonar) están asociados a la aparición de la AN y es causada por la estimulación de la piel por la insulina y / o por factores de crecimiento. La AN por patologías malignas generalmente son muy marcadas y extensas en pacientes con peso normal o con historia de baja de peso. La acantosis nigricans aparece como placas hiperpigmentadas aterciopeladas, simétricas y pueden ocurrir en casi cualquier lugar. Se observa con mayor frecuencia en la axila, la ingle y el cuello posterior, pero también se puede ver en los codos, los nudillos, ombligo y la cara, sobre todo en la piel étnica.

### **3. Queratosis pilar**

La queratosis pilar a menudo se presenta como pequeñas pápulas perifoliculares, de aspecto espinosos en las zonas extensoras de las extremidades. A menudo asociado con dermatitis atópica. Esta dermatosis benigna también se manifiesta en aquellos con mayor IMC. Se ha sugerido que la resistencia a la insulina puede jugar un papel en el desarrollo de la queratosis. En pacientes SOP e IR en tratamiento, la queratosis pilar es un signo de mal control metabólico y se asocia a aumento de peso o triglicéridos elevados en sangre.

### **4. Hiperandrogenismo y el hirsutismo**

El hiperandrogenismo puede ser el resultado de una mayor producción de andrógenos endógenos debido a la conversión de andrógenos de baja actividad como DHEAS, en el tejido adiposo, a andrógenos más potentes como testosterona y Dihidrotestosterona, ésta última es 3 a 7 veces más potente que la testosterona. Por lo tanto, es considerado un órgano amplificador y no productor de andrógenos “de novo”. A su vez, el hiperandrogenismo se debe también a la hiperinsulinemia que aumenta la producción de andrógenos ováricos porque actúa sobre las células de la teca ovárica, además estimula las glándulas suprarrenales en forma directa e indirecta a través de factores de crecimiento insulino-símiles como IGF-1. También disminuye la producción de SHBG hepática, aumentando los andrógenos biodisponibles que son lipofílicos (no están asociados a su proteína transportadora) e ingresan fácilmente a la grasa que los convierte a andrógenos más potentes. La virilización cutánea puede incluir hirsutismo, acné vulgar, hidradenitis supurativa, y la alopecia androgénica.

### **5. Estrías de distensión**

Están presentes en los pacientes obesos, y en otras situaciones clínicas, como el embarazo, el síndrome de Cushing, y el uso de corticoides tópicos y sistémicos.

## **ENFERMEDADES DE LA PIEL AGRAVADAS POR OBESIDAD**

Algunas enfermedades de la piel son agravadas por la obesidad y el exceso de peso. Éstas incluyen: linfedema, insuficiencia venosa crónica, hiperqueratosis plantar, hidradenitis supurativa, gota tofácea, psoriasis.

### **1. Linfedema**

En estos pacientes, el linfedema se presenta inicialmente como un edema suave con fóvea. Con el tiempo, la acumulación de fluido, la disminución de la presión de oxígeno, produce fibrosis y se produce un estado inflamatorio crónico. La reducción de la oxigenación del tejido en la zona del linfedema proporciona un medio de cultivo para el crecimiento bacteriano. El paciente tiene más riesgo de infecciones bacterianas repetidas en el tejido afectado. El Linfedema crónico puede conducir a la elefantiasis costras verrucosa, definido por hiperqueratosis y papilomatosis de la epidermis que recubre, con una dermis y tejido subcutáneo indurados. Este proceso en fase terminal

puede ocurrir en cualquier lugar afectado por el linfedema, incluyendo las extremidades inferiores y el abdomen. Una rara complicación descrita sobre el linfedema crónico es el angiosarcoma. Aunque la etiopatogenia no está bien establecida, las teorías patogénicas actuales destacan que al desarrollarse el linfedema se produce un estímulo angiogénico en el territorio del edema, que da lugar a la neoformación de vasos linfáticos y sanguíneos colaterales.

## **2. Insuficiencia venosa crónica**

La obesidad es un factor de riesgo reconocido para el desarrollo de insuficiencia venosa crónica. El aumento de la presión intraabdominal en pacientes obesos provoca una fuerza de oposición al retorno venoso desde las extremidades inferiores. Debido al aumento de la presión hidrostática, puede haber fuga de glóbulos rojos incitando una reacción inflamatoria con eritema y calor. Se observa edema con fovea, hiperpigmentación macular marrón provocando dermatitis por estasis (40). El dolor es el resultado de la irritación de las fibras nerviosas superficiales por el aumento de la presión y productos metabólicos que aumentan el pH local(25). Lipodermatoesclerosis y ulceraciones venosas puede complicar la insuficiencia venosa crónica.

## **3. Hiperqueratosis plantar**

La hiperqueratosis en forma de herradura que recubre la parte posterior de la suela es donde más se afecta la piel en los pacientes que pesan más de 176% del peso esperado. Los pacientes obesos tienen mayores presiones plantares durante la marcha y bipedestación, existe aumento del peso en el antepié, habiendo una transferencia anormal de peso durante la marcha, alternado la alineación del pie, provocando un aumento del estrés sobre las prominencias óseas. La hiperqueratosis plantar que se desarrolla debe considerarse como una respuesta fisiológica mecánica por el aumento de la presión.

## **4. Hidradenitis supurativa**

El sobrepeso y la obesidad, son más comunes en los pacientes con HS que en la población general. En un estudio de casos y controles, se demostró que un IMC  $\geq 30$  estaba presente en 21% de los pacientes con HS versus un 9% de los controles. Asimismo, varios estudios han encontrado una correlación positiva entre un IMC aumentado y la severidad de la HS.

## **5. Gota tofácea**

La obesidad ha sido un factor de riesgo para la gota, siendo esta última asociada a síndrome metabólico, diabetes e hipertensión arterial. Los tofos se observan con mayor frecuencia en los pabellones auriculares y en otros tejidos blandos. La gota tofácea se caracteriza por colecciones solidas de urato en los tejidos conectivos. El desarrollo de tofos se correlaciona con la duración de la gota y el grado de hiperuricemia. Los tofos pueden o no ser calcificados y son generalmente asintomáticos, visibles y palpables. Tratamiento: El tratamiento de los tofos es a largo plazo con medicamentos antihiperuricémico. Para los pacientes con complicaciones debido a la enfermedad tofácea, puede ser necesario el manejo quirúrgico. Por si solos, los fármacos anti-inflamatorios y profilácticos no es adecuado para los tofos.

## **6. Psoriasis**

La prevalencia de obesidad en Psoriáticos va de un 30% a 40%. Un IMC $>30$  se correlaciona con severidad y resistencia a todas las terapias. La grasa abdominal provoca factores inflamatorios, además la obesidad disminuye la efectividad de todos los tratamientos para psoriasis. El paciente psoriático debe bajar de peso.

### III. MANIFESTACIONES CUTÁNEAS DE PATOLOGÍA TIROIDEA

Las repercusiones de la actividad tiroidea hormonal sobre la piel son más visibles durante los estados de déficit o exceso, que durante los procesos fisiológicos normales. (Tabla I)

#### 1. Hipotiroidismo

Este cuadro se caracteriza por debilidad, fatiga, falta de concentración, constipación, aumento de peso, intolerancia al frío, disminución de la sudoración. La piel es seca, rugosa o gruesa, fría y pálida, puede haber coloración amarillenta de palmas y plantas, puede haber ictiosis e hiperqueratosis palmoplantar. El pelo es seco, opaco, frágil, de crecimiento lento (por aumento del telógeno), puede haber alopecia difusa, del tercio externo de las cejas, región de la barba, vello axilar y pubiano. Existen casos de alopecia areata asociados a tiroiditis de Hashimoto. Las uñas son delgadas, frágiles, estriadas y de crecimiento lento.(4)

#### 2. Hipertiroidismo

En el hipertiroidismo, la piel es fina, suave, caliente y húmeda (por la hiperhidrosis), con aumento de la pigmentación que puede ser generalizada o localizada esta última afecta especialmente las palmas y las plantas, pero también puede afectar la cara, región periorbitaria y las cicatrices.(55) Por vasodilatación periférica puede aparecer flushing facial y eritema palmar. El pelo se ve ralo y pueden haber zonas alopécicas. Los cambios ungueales se presentan en un 5% de los pacientes y consisten en uñas blandas, friables, con onicolisis o coiloniquia. Las llamadas "uñas de Plummer" son frecuentes de observar (onicolisis distal y contorno cóncavo).

Entre la manifestaciones específicas del hipertiroidismo, encontramos el mixedema pretibial, este se observa especialmente en el hipertiroidismo secundario a enfermedad de Graves, aunque también puede verse en otras enfermedades tiroideas autoinmunes. Se asocia a exoftalmos y a acropaquia (dedos en "palillo de tambor"). Se manifiesta como placas edematosas con aspecto de piel de naranja, de color rosado o violáceo y duras al tacto, localizadas en la cara anterior del tercio inferior de las piernas. (4) El mixedema también puede afectar la piel de los brazos, la cabeza y el cuello. Puede haber hiperhidrosis e hipertrichosis en la superficie. El estudio histopatológico revela un depósito de mucina en la dermis. La aparición del mixedema pretibial también puede desarrollarse en pacientes hiper, hipo o eutiroideos. El tratamiento principal se realiza con corticoides tópicos potentes o bien, intralesionales. La plasmaféresis mejora transitoriamente y la cirugía no es recomendable.

### IV. MANIFESTACIONES CUTÁNEAS DE PATOLOGÍA SUPRARRENAL

Dentro de las enfermedades suprarrenales encontramos al Síndrome de Cushing producido por el exceso crónico de glucocorticoides y la Enfermedad de Addison causada por insuficiencia crónica primaria de la glándula (20). (Tabla I)

#### Enfermedad de Addison

La Enfermedad de Addison (EA) se define como una insuficiencia suprarrenal primaria que conduce a la deficiencia de glucocorticoides y mineralocorticoides. En el 60 a 70% de los casos es por etiología autoinmune. Otras causas son la destrucción de la glándula suprarrenal (GS) por infecciones, procesos infiltrativos o hemorragia. La manifestación más clásica de esta enfermedad es la hiperpigmentación cutánea (por efecto de la hormona melanocitoestimulante) de instalación lenta y progresiva. Ésta puede afectar regiones fotoexpuestas (cara, cuello y brazos) y los pliegues de flexión o los sitios de presión frecuente, como las áreas de intertrigo, las axilas, el periné, los pezones, nudillos, las rodillas y codos.

La intensidad del color es mucho más marcada en pieles morenas. En pacientes con piel más clara, la hiperpigmentación de los pliegues palmares es un indicio importante de enfermedad de Addison

(aunque este hallazgo puede estar presente también en la anemia perniciosa).

La EA afecta con frecuencia las mucosas y puede haber compromiso de mucosa oral (labios, encías y lengua), la vagina y el ano. Aunque esta hiperpigmentación puede representar una variante normal de las personas con piel oscura, la presencia de ésta en varios sitios distintos o la intensidad de la pigmentación deben orientar al diagnóstico.(29)

Las uñas pueden mostrar bandas longitudinales pigmentadas.

La xerosis generalizada es un hallazgo frecuente y se considera secundaria al exceso de sal en el estrato córneo o una alteración en la diferenciación de los queratinocitos en forma aislada o conjunta. Al normalizar los niveles de glucocorticoides se reduce los niveles de estas últimas hormonas, con desaparición gradual de la pigmentación. Además, la EA se asocia a una producción suprarrenal disminuida de andrógenos, por lo que hay desaparición de vello axilar y del triángulo púbico en las mujeres. Los varones no sufren estos cambios debido a la secreción de testosterona de los testículos. Otras manifestaciones cutáneas comprenden el vitíligo y candidiasis mucocutánea.

### **Síndrome de Cushing**

El síndrome de Cushing es una enfermedad hormonal causada por un nivel anormalmente alto de la hormona cortisol en el cuerpo. Esto puede surgir debido a una fuente endógena o exógena de cortisol. Las causas endógenas incluyen la producción elevada de cortisol por las glándulas suprarrenales, mientras que las causas exógenas incluyen el uso excesivo de cortisol u otras hormonas esteroidales similares, como los glucocorticoides durante un período prolongado de tiempo. Los niveles elevados de cortisol circulante producen depósitos anormales de grasa, hipertensión, diabetes, enfermedad arterial coronaria, osteoporosis, debilidad muscular y trastornos psicológicos.(34)

Los cambios dermatológicos traducen una alteración de la distribución subcutánea de la grasa, lo que clínicamente se manifiesta como "cara de luna", "cuello de búfalo", depósito graso en la cintura pelviana y reducción de la grasa en brazos y piernas. Se ve atrofia cutánea generalizada con disminución de los componentes epidérmicos y dérmicos, estrías, fragilidad cutánea, púrpura (por reducción del soporte conectivo) y enlentecimiento en la curación de heridas. Es posible apreciar también acné esteroide y hirsutismo.

### **REFERENCIAS**

1. Encuesta Nacional de Salud Chile. ENS 2009-2010. Tomo V: Resultados. Recuperado de [www.redsalud.gov.cl] en enero de 2011.
2. Demirseren D, Emre S, Akoglu G, et al. Relationship between skin diseases and extracutaneous complications of diabetes mellitus: clinical analysis of 750 patients. *Am J Clin Dermatol* 2014;15:65–70
3. Santamaria, V; Barrios, E; Manifestaciones cutáneas de la diabetes mellitus. *Rev Cent Dermatol Pascua*. Vol. 10, Núm. 1. Ene-Abr 2001
4. Saenz, M; Manifestaciones Cutáneas de las Enfermedades Sistémicas. *Rev. Med. Clin. Condes* - 2011; 22(6) 749-756.
5. Domínguez, A y Col. Enfermedad Ampollosa Diabética. *Med Int Méx* 2014; 30:468-473
6. Paron NG, Lambert PW. Cutaneous manifestations of diabetes mellitus. *Prim Care* 2000;27:371–383
7. O'Toole EA, Kennedy U, Nolan JJ, Young MM, Roger S, Barnes L. Necrobiosis lipoidica: only a

- minority of patients have diabetes mellitus. *Br J Dermatol* 1999;140:283–286
8. Ferringer T, Miller F 3rd. Cutaneous manifestations of diabetes mellitus. *Dermatol Clin* 2002; 20: 483–492
  9. Arroyo MP. Generalized granuloma annulare. *Dermatol Online J* 2003;9:13
  10. Struder E, Calza A, Saurat J. Precipitating factors and associated disorders in 84 patients with granuloma annulare: a retrospective study. *Dermatology* 1996;193:364–368
  11. Namazi et al.: Rubeosis Faciei Diabeticorum. *The Scientific World Journal* (2010) 10, 70–71
  12. Rongioletti, F; *Skin Diseases from Metabolic, Endocrinologic Diseases. European Handbook of Dermatological Treatments.* 2015;90,981-904.
  13. Spritz R. The genetics of generalized vitiligo. *Curr Dir Autoimmun* 2008;10:244–257
  14. Romano G, Moretti G, Di Benedetto A, et al. Skin lesions in diabetes mellitus: prevalence and clinical correlations. *Diabetes Res Clin Pract* 1998;39:101–107
  15. Khalid U, Hansen PR, Gislason G, et al. Psoriasis is associated with increased risk of incident diabetes mellitus: a Danish nationwide cohort study. *Eur Heart J* 2012;33:360–361
  16. Millikan LE, Powell DW, Drake LA. Quality of life for patients with onychomycosis. *Int J Dermatol* 1999;38(Suppl. 2):13–16
  17. Landau J, Davis E. The small blood vessels of the conjunctiva and nail bed in diabetes mellitus. *Lancet* 1960;2:731–734
  18. Namazi MR, Jorizzo JL, Fallahzadeh MK. Rubeosis faciei diabeticorum: a common, but often unnoticed, clinical manifestation of diabetes mellitus. *ScientificWorldJournal* 2010;10:70–71
  19. Higa M. Clinical epidemiology of fungal infection in diabetes. *Nihon Rinsho* 2008;66:2239–2244
  20. Fajre X, Pérez L, Pardo J, Dreyse J, Herane M. Manifestaciones cutáneas de diabetes mellitus. *Rev Med Chile* 2009; 137: 894-899.
  21. Yosipovitch G, DeVore A, Dawn A, *J Am Acad Dermatol.* Obesity and the skin: skin physiology and skin manifestations of obesity. *J Am Acad Dermatol.* 2007; 55: 901-916
  22. Kahana M, Grossman E, Feinstein A, Ronnen M, Cohen M, Millet M. Skin tags: a cutaneous marker for diabetes mellitus. *Acta Dermato- Venereologica* 1987;67:175–177
  23. Wortham NC, Tomlinson IP. Dercum's disease. *Skinmed* 2005;4:157- 62.
  24. Garcia-Hidalgo L. Dermatological complications of obesity. *Am J Clin Dermatol* 2002;3:497-506.
  25. Angle N, Freischlag JA. Venous disease. In: Townsend CM Jr, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL, editors. *Sabiston textbook of surgery.* London (UK): Elsevier; 2004. p. 2060.
  26. Slade DE, Powell BW, Mortimer PS. Hidradenitis suppurativa: pathogenesis and management. *Br J Plast Surg* 2003;56: 451-61.
  27. Herron M, Hinckley M, Hoffman MS, Papenfuss J, Hansen CB, Callis KP, et al. Impact of obesity and smoking on psoriasis presentation and management. *Arch Dermatol* 2005;141:1527-34.
  28. Marino MG, Carboni I, De Felice C, Maurici M, Maccari F, Franco E. Risk factors for psoriasis: a retrospective study 501 outpatients' clinical records. *Ann Ig* 2004;16:753-8.
  29. Freedberg I, Eisen A, Wolff K., *Fitzpatrick Dermatología en Medicina General,* 2005, 6mt Edición, Editorial Mc Graw Hill, Sección 25: Manifestaciones cutáneas de los trastornos del sistema endocrino. Páginas 1886-1887
  30. Behm et al. Review Article. Skin signs in diabetes mellitus. *J EADV* 2012; 1-9.
  31. Otero, M; Gómez, M; Cabrera, H; García, S. Colagenosis perforante reactiva. Tratamiento con alopurinol. *Act Terap Dermatol* 2007; 30: 246.
  32. Demirkesen, C. Skin Manifestations of Endocrine Diseases. *Turk Patoloji Derg* 2015, 31:145-154
  33. Duff et al. Cutaneous Manifestations of Diabetes Mellitus. *Clinical.DiabetesJournals.org.* 2015 volume 33, number 1.
  34. Smooke, S; Heaney, A. Medical Treatment Of Cushing's Disease: Overview And Recent Findings. *Int J Gen Med.* 2009; 2: 209–217.

**Table I: Skin lesions showing association with endocrinopathies**

| Lesions  | Associated conditions  |
|--|--|
| Acanthosis nigricans   | Acromegaly, hyperprolactinemia, DM, Cushing's syndrome, excessive androgen production        |
| Acne   | Cushing's syndrome, hyperprolactinemia, excessive androgen production                        |
| Acquired ichthyosis  | Hypothyroidism   |
| Acquired perforating dermatosis                                  | DM   |
| Alopecia areata/universalis                                      | Hypoparathyroidism, APS-1, hyperthyroidism   |
| Androgenetic alopecia  | Hyperprolactinemia, excessive androgen production  |
| Asteatotic eczema  | Hypothyroidism   |
| Atopic dermatitis  | Hyperthyroidism  |
| Autoimmune bullous diseases                                      | DM, hyperthyroidism, hypoparathyroidism  |
| Calciophylaxis   | Hyperparathyroidism, DM  |
| Cherry angioma   | Hyperprolactinemia   |
| Chronic urticaria  | Hyperthyroidism, DM  |
| Cutis verticis gyrata  | Acromegaly   |
| Deep mycotic infections  | DM, Cushing's syndrome   |
| Dermatophyte infections  | DM, Cushing's syndrome   |
| Eruptive xanthoma  | DM   |
| Erythrasma   | DM   |
| Foot ulcers  | DM   |
| Generalized myxedema   | Hypothyroidism   |
| Granuloma annulare   | DM   |
| Hyperpigmentation  | Addison's disease, ectopic ACTH syndrome, Cushing's disease, hyperthyroidism, POEMS syndrome |
| Hypertrichosis   | Cushing's syndrome   |
| Langerhans cell histiocytosis                                    | Diabetes insipidus, hypopituitarism  |
| Lipoatrophy/lipohypertrophy                                      | DM   |
| Loss of pigmentation   | Hypopituitarism  |
| Metastatic calcification   | Hyperparathyroidism  |
| Mucosal or cutaneous candidiasis                                 | APS-1, DM, Cushing's syndrome  |
| Necrobiosis lipoidica  | DM   |
| Necrolytic migratory erythema                                    | Glucagonoma syndrome   |
| Oral lichen planus   | DM, hypothyroidism   |
| Osteoma cutis  | Pseudohypoparathyroidism   |
| Palmar and plantar erythema                                      | DM   |
| Palmoplantar keratoderma   | Hypothyroidism   |
| Periungual telangiectasia  | DM   |
| Pretibial myxedema   | Hyperthyroidism  |
| Primary cutaneous amyloidosis (macular or lichenoid amyloidosis) | Hyperparathyroidism, pheochromocytoma  |
| Psoriasis (generalized or pustular)                              | Hypoparathyroidism   |
| Pseudomonas infections   | DM   |
| Scleredema   | DM   |
| Shin spots or pigmented pretibial papules                        | DM   |
| Skin tags (acrochordon)  | Acromegaly, DM   |
| Staphylococcal pyoderma (carbuncle, fruncle)                     | DM, Cushing's syndrome   |
| Striae   | Cushing's syndrome   |
| Subcutaneous ossification  | Albright hereditary osteodystrophy   |
| Telogen effluvium  | Hyperthyroidism, hypothyroidism  |
| Ungual dystrophy   | Hypoparathyroidism   |
| Vitiligo   | Hypoparathyroidism, DM, APS-1, hypothyroidism, hyperthyroidism                               |
| Xantoma disseminatum   | Diabetes insipidus   |

APS: Autoimmune polyglandular syndrome, DM: Diabetes mellitus.

Tabla II.

| <b>Skin manifestations in diabetics</b>                  |
|--|
| <b>1. Skin infections</b>                                |
| Bacterial infections                                     |
| Fungal infections  |
| <b>2. Skin disorder due to diabetic complications</b>    |
| Diabetic ulcer   |
| Diabetic foot syndrome                                   |
| <b>3. Skin diseases associated with diabetes</b>         |
| Finger pebbles   |
| Skin tags  |
| Eruptive xanthomas                                       |
| Lichen planus  |
| Pruritus   |
| Granuloma anulare  |
| Vitiligo   |
| Acanthosis nigricans                                     |
| Necrobiosis lipoidica                                    |
| Skleredema adutorum of Buschke                           |
| Bullosis diabeticorum                                    |
| Acquired reactive perforating collagenosis               |
| Yellow nails   |
| <b>4. Skin complications due to antidiabetic therapy</b> |
| Skin reactions to insulin                                |
| Skin reactions to oral antidiabetic agents               |