

## Acanthosis nigricans volgare: un indicatore di iperinsulinemia.

Garofalo L., Biscozzi A.M., Mastrandrea V., Bonifazi E.  
Unità di Dermatologia Pediatrica, Università di Bari, Bari

### Riassunto

L'acanthosis nigricans (AN) è una sindrome con significato clinico variabile da indicatore di un modesto squilibrio endocrino a paraneoplastico. La forma più frequente, che quindi meriterebbe il nome di acanthosis nigricans volgare, è quella associata all'obesità, di cui qui si descrive un caso. Il medico deve ricordare che questa forma è legata alla insulinoresistenza secondaria all'obesità e che l'insulinoresistenza provoca, a pancreas funzionante, una iperinsulinemia. Quest'ultima è responsabile nel maschio di AN e nella femmina di AN e iperandrogenismo. La terapia dell'acanthosis nigricans volgare si basa, oltre che sul trattamento topico, sulla correzione dell'obesità e, quando questo obiettivo non è facilmente raggiungibile, sull'impiego della metformina cloridrato, una biguanide che aumenta sia la risposta periferica all'insulina, che il metabolismo cellulare del glucosio e inoltre diminuisce la glicogenesi epatica e l'assorbimento intestinale ritardato di glucosio.

### Parole chiave

Acanthosis nigricans, obesità, insulinoresistenza, iperinsulinemia, metformina cloridrato.

**A**canthosis nigricans (AN) è il termine proposto da Unna (17) per indicare una condizione caratterizzata clinicamente da cute ispessita di colorito marrone scuro con maggiore evidenza del disegno a solchi e rilievi e istologicamente da ipercheratosi e iperplasia delle papille dermiche, in assenza di una vera acantosi, di iperpigmentazione melanica e di infiltrato infiammatorio: il colorito bruno è quindi legato ad un corneo ispessito e non ad un incremento della melanina. L'AN può intervenire in qualsiasi sede cutanea e mucosa, ma predilige le ascelle, il collo, sia posteriormente alla nuca che nelle regioni laterocervicali, le regioni inguinali, le pieghe dei gomiti e delle ginocchia e l'ombelico. L'iperplasia cheratinocitaria e fibroblastica è verosimilmente legata all'esistenza di fattori di crescita cheratinocitaria e fibroblastica (15).

L'eziopatogenesi dell'AN è estremamente complessa, come dimostra l'elevato numero di lavori ad essa dedicati (18), ma fondamentalmente si può distinguere una forma paraneoplas-

tica, la prima ad essere stata identificata (17), probabilmente legata all'esistenza di fattori di crescita tumorale, e una forma non associata a malignità, in cui il fattore stimolante la crescita cheratinocitaria e fibroblastica è verosimilmente l'insulina in soggetti con resistenza all'insulina. Con questo termine si intende una diminuita risposta biologica, in questo caso l'eliminazione di zuccheri in eccesso, da parte dei tessuti periferici; la diminuita risposta periferica all'insulina circolante stimola, a pancreas normofunzionante, una ipersecrezione compensatoria di insulina per mantenere costanti i livelli glicemici e quindi una iperinsulinemia: si possono quindi distinguere fondamentalmente due forme di resistenza all'insulina (2), quella dei soggetti con diabete mellito, in cui per controllare iperglicemia e prevenire chetosi è necessario l'apporto esogeno di 200 o più unità di insulina, e quella dei soggetti normoglicemici in cui la resistenza all'insulina è associata a iperinsulinemia.

Ma la classificazione dell'AN è molto più complessa, tanto che Schwartz (18) ne distingue

8 tipi (vedi Tabella 1): 1- benigna familiare (3) autosomica dominante con penetranza variabile, che aumenta fino alla pubertà per poi stabilizzarsi; 2- associata ad obesità, un tempo nota come pseudoacantosis nigricans (5), in genere clinicamente modesta, segue il destino dell'obesità, regredendo con la sua regressione. È il tipo più frequente di AN e quindi meriterebbe il nome di acantosis nigricans volgare; 3- sindro-

mica, di cui esiste il tipo A, che colpisce giovani donne con segni di virilizzazione o accelerata crescita, e il tipo B autoimmune da autoanticorpi diretti contro i recettori insulinici (12). Accanto a queste forme ne esistono numerose altre, di cui le più note sono la sindrome di Hirschowitz (11), familiare ad inizio infantile con sordità e disturbi intestinali e la sindrome di Lawrence-Seip (14, 20) con lipodistrofia associata ad AN; 4- associata a malignità, caratterizzata da insorgenza acuta, talora associata ad altre sindromi paraneoplastiche, come verruche seborroiche eruttive, papillomatosi cutanea florida e ipercheratosi palmo-plantare; 5- acrale, parafisiologica in soggetti con pelle scura, al dorso delle mani e dei piedi, detta anche "anomalia acantotica" (19); 6- unilaterale o nevoide (13), che può essere il segno di esordio della forma benigna familiare e divenire poi bilaterale o persistere come tale; 7- indotta da farmaci, come ormoni steroidei (4), acido nicotinico (6), acido fusidico tipico

**Tabella 1: Classificazione dell'acantosis nigricans secondo Schwartz, 1994.**

- Acantosis nigricans benigna
- Acantosis nigricans associata ad obesità
- Acantosis nigricans sindromica
- Acantosis nigricans maligna
- Acantosis nigricans acrale
- Acantosis nigricans unilaterale
- Acantosis nigricans indotta da farmaci
- Acantosis nigricans mista



Fig. 1



Fig. 2



Fig. 3

Fig. 1, 2, 3: Aspetto clinico dell'acantosis nigricans in sede ascellare (Fig. 1). Nelle Fig. 2 e 3 acantosis nigricans associata ad obesità in una ragazza di 14 anni: si noti l'ipertricosi del labbro superiore.

(22), 8- mista, in cui si associano due tipi diversi di AN (10).

In questo lavoro viene descritto un caso di AN associato ad obesità, resistenza all'insulina e iperinsulinemia e se ne discute l'eziopatogenesi.

### Caso clinico

S.N., nata il 20-6-1989, giunge all'osservazione nell'autunno del 2003 per la presenza di lesioni brunastre del collo e delle ascelle. È alta 1,78 m, pesa 97 kg e ha avuto le prime mestruazioni a 12 anni. L'intervallo intermestruale è molto irregolare. L'obesità è di tipo alto (spalle, torace, addome), c'è lieve ipertricosi, non c'è acromegalia. Non c'è acne, né macroclitoridia.

Gli esami di routine sono tutti nella norma, compresa la glicemia (98 mg/dl, v.n. 70/110), i trigliceridi (74 mg/dl, v.n. 0/140) e il colesterolo (159 mg/dl, v.n. <220). I livelli di androgeni sono nei limiti della norma come anche i marcatori tumorali.

L'ecografia pelvica mostra un utero antiverso-flesso e ovaio micropolicistico bilateralmente.

L'insulinemia è 69  $\mu$ L/mg (v.n. 4-19).

Viene prescritta dieta ipocalorica e metformina cloridrato alla dose iniziale di 1 g/die "per os", successivamente portata a 1 g due volte al giorno; vengono anche prescritti cheratolitici topici. Questa terapia porta al significativo miglioramento dell'acanthosis nigricans e dell'obesità.

### Discussione

L'insulina esercita la sua azione biologica attraverso il suo recettore situato sulla membrana citoplasmatica; dopo che l'insulina si è legata al suo recettore, il complesso recettore-insulina entra nel citoplasma, quindi il recettore viene riciclato e ritorna sulla membrana citoplasmatica oppure viene degradato. Questo complesso processo può incepparsi a vari livelli e portare all'insulinoresistenza. Quest'ultima può essere prerettoriale -ad esempio per la presenza di anticorpi antinsulina-, recettoriale -ad esempio per ridotto numero di recettori- o postrecettoria-

le -ad esempio per abnorme traduzione di segnali oppure per ridotta sensibilità dei tessuti periferici all'insulina, come avviene nell'obesità-. L'insulinoresistenza associata ad obesità è probabilmente legata inizialmente ad un ridotto numero di recettori, ma successivamente interviene un difetto postrecettoriale (18). L'insulinoresistenza e la conseguente iperinsulinemia si associano ad AN nel maschio, ad AN e iperandrogenismo nella femmina (12, 21). L'AN è correlata ad elevati livelli di insulina nel plasma: infatti l'insulina può legarsi anche a recettori similinsulinici che svolgono funzione di fattori di crescita (9) e alte concentrazioni di insulina potrebbero attivare tali recettori ed essere responsabili della proliferazione cheratinocitaria e fibroblastica che si riscontra nell'acanthosis nigricans. L'iperinsulinemia è anche responsabile dell'iperandrogenismo, stimolando la produzione ovarica di androgeni (1): tale stimolazione richiede la presenza di LH e può quindi verificarsi solo nelle femmine dopo la pubertà (9). L'iperandrogenismo può manifestarsi dopo la pubertà nelle femmine con irsutismo, acne, oligomenorrea o amenorrea, clitoridomegalia e alopecia di tipo mascolino. L'obesità associata a insulinoresistenza nelle femmine è di tipo alto, interessando spalle, torace, addome, piuttosto che natiche e cosce (7).

La terapia dell'acanthosis nigricans associata ad obesità non richiede insulina perché la maggior parte dei soggetti non ha diabete mellito. La riduzione di peso certamente può migliorare l'acanthosis nigricans, ma non è facile da ottenere, anche per la scarsa rilevanza clinica dell'AN in questi soggetti. I retinoidi topici e "per os" migliorano temporaneamente l'AN (16), come anche il calcipotriolo e i cheratolitici. Un farmaco elettivo per la terapia dell'AN associata ad obesità e insulinoresistenza è la metformina cloridrato "per os", un farmaco biguanidico che aumenta sia la risposta periferica all'insulina, che il metabolismo cellulare del glucosio, inoltre diminuisce la glicogenesi epatica e l'assorbimento intestinale ritardato di glucosio. La metformina non è un ipoglicemizzante, ma impedisce l'iperglicemia: il suo meccanismo d'azione sembra legato ad una aumentata azione dell'insulina a livello dei tessuti periferici. La

metformina viene assorbita nel tenue, non viene metabolizzata ed è escreta come tale con le urine con una emivita di 1,3-4,5 ore. La dose massima consigliata è di 3 g al giorno in tre dosi refratte da assumere durante i pasti. Gli effetti collaterali consistono in disturbi intestinali e vengono minimizzati assumendo il farmaco ai pasti e iniziando con dosi basse da aumentare progressivamente.

In conclusione, la diagnosi di acanthosis nigricans deve innanzitutto spingere il medico a cercare di chiarirne le cause. Se si conclude per la

forma più frequente associata ad obesità e insulino-resistenza, bisogna cercare con una dieta ipocalorica di ottenere una riduzione di peso del paziente. Nel contempo può essere utile somministrare metformina "per os" a dosi crescenti e ricorrere a farmaci topici sintomatici, quali cheratolitici, retinoidi e calcipotriolo.

Corrispondenza a:

Dott.ssa Lucrezia Garofalo

Unità di Dermatologia Pediatrica

Policlinico, Piazza G. Cesare, 11 - 70124 Bari

### Bibliografia

- 1) Barbieri R.L., Makris A., Randall R.W., et Al. - Insulin stimulates androgen accumulation in incubations of ovarian stroma obtained from women with hyperandrogenism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 62, 904-10, 1986.
- 2) 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 (suppl), 82S-5S, 1992.
- 3) Curth H.O. - Benign type of acanthosis nigricans: etiology. *Arch. Dermatol. Syphilol.* 34, 353-66, 1936.
- 4) Curth H.O. - Acanthosis nigricans following use of oral contraceptives [ Letter ]. *Arch. Dermatol.* 111, 1069, 1975.
- 5) Curth H.O., Aschner B.M. - Genetic studies on acanthosis nigricans. *AMA Arch. Dermatol.* 79, 55-66, 1959.
- 6) Elgart M.L. - Acanthosis nigricans and nicotinic acid [ Letter ]. *J. Am. Acad. Dermatol.* 5, 709-10, 1981.
- 7) Evans D.J., Hoffman R.G., Kalkhoff R.K., et Al. - Relationship of androgenic activity to body fat topography, fat cell morphology and metabolic alterations in premenopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 57, 304-10, 1983.
- 8) Geffner M.E., Golde D.W. - Selective insulin action on skin, ovary and heart in insulin resistant states. *Diabetes Care.* 11, 500-5, 1988.
- 9) Geffner M.E., Kaplan S.A., Bersch N., et Al. - Persistence of insulin resistance in polycystic ovarian disease after inhibition of ovarian steroid secretion. *Fertil. Steril.* 45, 327-33, 1986.
- 10) Halty M., Correa Delgado B., Volpè A. - Acanthosis nigricans. *Rev. Sud. Am. Med. Chir.* 4, 189-99, 1933.
- 11) Hirschowitz B.I., Groll A., Ceballos R. - Hereditary nerve deafness in three sisters with absent gastric mobility, small bowel diverticulitis and ulceration and progressive sensory neuropathy. *Birth Defects* 8, 27-41, 1972.
- 12) Kahn C.R., Flier J.S., Bar R.S., et Al. - The syndromes of insulin resistance and acanthosis nigricans: insulin-receptor disorders in man. *N. Engl. J. Med.* 294, 739-45, 1976.
- 13) Krishnaram A.S. - Unilateral nevoid acanthosis nigricans. *Int. J. Dermatol.* 30, 452-3, 1991.
- 14) Lawrence R.D. - Lipodystrophy and hepatomegaly with diabetes, lipaemia, and other metabolic disturbances: a case throwing new light on the action of insulin. *Lancet* 250, 724-31, 773-5, 1946.
- 15) Moller D.E., Flier J.S. - Insulin resistance-mechanisms, syndromes, and implications. *N. Engl. J. Med.* 325, 938-48, 1991.
- 16) Mork N.-J., Rajka G., Halse J. - Treatment of acanthosis nigricans with tretinate (Tigason\*) in a patient with Lawrence-Seip syndrome (generalized lipodystrophy). *Acta Derm. Venereol. (Stockh.)* 66, 173-4, 1986.
- 17) Pollitzer S. - Acanthosis nigricans. In: Unna P.G., Morris M., Besnier E., et Al, eds. *International atlas of rare skin diseases.* London: HK Lewis & Co: (chapter 10) pp. 1-3, 1890.
- 18) Schwartz R.A. - Acanthosis nigricans. *J. Am. Acad. Dermatol.* 31, 1-19, 1994.
- 19) Schwartz R.A. - Acral acanthotic anomaly (AAA) [Letter]. *J. Am. Acad. Dermatol.* 5, 345-6, 1981.
- 20) Seip M. - Lipodystrophy and gigantism with associated endocrine manifestations: A new diencephalic syndrome? *Acta Paediatr. (Uppsala)* 48, 555-74, 1959.
- 21) Taylor S.I., Dons R.F., Hernandez E., et Al. Insulin resistance associated with androgen excess in women with autoantibodies to the insulin receptor. *Ann. Intern. Med.* 97, 851-5, 1982.
- 22) Teknetzis A., Lefaki I., Joannides D., et Al. Acanthosis nigricans-like lesions after local application of fusidic acid. *J. Am. Acad. Dermatol.* 28, 501-2, 1993.