

**RESISTENCIA A LA INSULINA,  
ACANTHOSIS NIGRICANS Y  
ESCLEREDEMA DIABETICORUM**

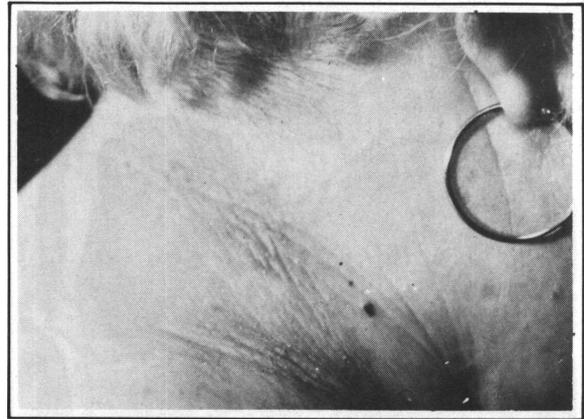
Ocasionalmente el clínico se encuentra con pacientes diabéticos que no responden a las dosis corrientes de insulina y necesita encontrar la causa fisiopatológica de tal condición. Presentamos una paciente diabética resistente a la insulina, con acanthosis nigricans y escleredema. Se hace un recuento de la evolución clínica, del desarrollo de múltiples complicaciones y se discuten las causas de la resistencia a la insulina.

Informe del caso. Mujer blanca de 33 años, desarrolló diabetes mellitus a la edad de 13 años; su hiperglicemia había sido controlada con insulina en dosis diarias de 30 a 40 unidades. En el curso de los siguientes 15 años fue admitida, al menos cada dos años, en diferentes hospitales para controlar la hiperglicemia. Su peso aumentó progresivamente hasta 90 kilos. Fue vista por primera vez en el Hospital Universitario a la edad de 28 años en noviembre de 1978. Su dosis diaria de insulina consistía en 80 unidades de NPH en la mañana y 50 unidades en la noche. Su glicemia inicial fue de 377 mg/dl. Tenía una historia de 8 años de parestesias en las extremidades inferiores sugestiva de neuropatía periférica y tuvo una úlcera neuropática infectada en la pierna derecha, complicada con osteomielitis que requirió amputación por debajo de la rodilla a la edad de 27 años. Había recibido múltiples tratamientos con rayos laser en ambos ojos por retinopatía diabética y tenía síntomas de claudicación intermitente de la pierna izquierda después de caminar distancias de dos cuadras. Había presentado diarrea intermitente durante seis meses, hasta 10 veces al día, con materias fecales de mal olor, sin grasa o sangre evidentes, que eran parcialmente controladas con antidiarreicos comunes.

Negaba historia de alcoholismo crónico, pancreatitis o trauma en la región del páncreas y no tenía oscurecimiento generalizado de la piel que sugiriera hemocromatosis; sin embargo, mostraba un aumento de la coloración de los pliegues cutáneos del cuello y de las axilas. La piel y el tejido subcutáneo tenían una consistencia aumentada principalmente en la espalda y la nuca; también presentaba hirsutismo generalizado. Había tenido episodios prolongados de amenorrea hasta de un año sin galactorrea; se la había tratado con medroxiprogesterona (Provera) en forma intermitente para producir sangrado de supresión; nunca había estado embarazada y su última menstruación se había presentado 4 meses atrás.

El examen físico reveló una mujer blanca que aparentaba su edad cronológica, moderadamente obesa y que usaba una prótesis en la pierna derecha. Su presión arterial era de 120/80, pulso regular de 80 por minuto y temperatura de 36.4 C; estatura 160 cm. y peso 100 kgm. Tenía cicatrices múltiples de coagulación en ambas retinas. El examen cardiopulmonar

era normal al igual que los hallazgos abdominales. Tenía una amputación de la pierna derecha. Los pulsos de la pierna izquierda estaban afectados con ausencia del tibial posterior y los demás pulsos disminuidos. La piel tenía lesiones papulomatosas café oscuras sin signos inflamatorios en el cuello y en la axila, típicos de acanthosis nigricans (Figuras 1 y 2);



**Figuras 1, 2.** Fotografías del cuello con hallazgos característicos de acanthosis nigricans.

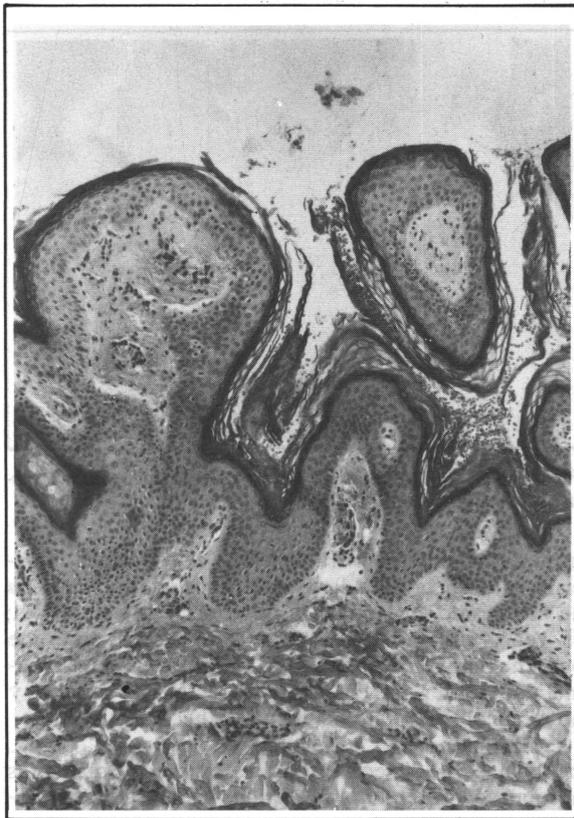
la textura de la piel era gruesa y algo pastosa, especialmente en la espalda y en la nuca. Había cambios de hirsutismo en la mandíbula, tórax y extremidades; el vello pubiano presentaba distribución androide pero no había cliteromegalia, masas ováricas o anomalías uterinas. El examen rectal fue normal y no se encontró sangre oculta en las heces.

El hematocrito era de 39%, el recuento de glóbulos blancos 6600 con diferencial normal y plaquetas normales al extendido periférico; los electrolitos fueron normales. El ácido úrico fue de 9.9 mg/dl, la DLH 165 mU/ml, la TGO 51 mU/ml, la TGP 44 mU/ml; la creatinina fosfoquinasa 33 mU/ml y la fosfatasa alcalina 108 mU/ml; el colesterol 197 mg/dl y los trigli-

céridos 1.365 mg/dl con un patrón de hiperlipidemia tipo IV. Creatinina sérica 0.7 mg/dl, nitrógeno ureico 11 mg/dl. y amilasa sérica 30 mg/dl. Proteínas totales 4.4 gm/dl y albúmina sérica 3.3 gm/dl. El examen de orina mostró glucosuria 4+ y trazas de albúmina. Una prueba de embarazo fue negativa y el examen de materia fecal fue negativo para huevos y parásitos. La proteinuria de 24 horas fue 912 mg y la depuración de creatinina 112 ml/min 1.73 m<sup>2</sup>. La tiroxina sérica 12.2 mcg/dl y la captación de resina de T3 33%. La evaluación de la diarrea incluyó radiografías del tracto gastrointestinal, caroteno sérico, prueba de Schilling y rectosigmoidoscopia, siendo todos normales. La diarrea mejoró con tratamiento inespecífico. Los estudios de conducción nerviosa en las extremidades revelaron cambios de neuropatía mixta sensoriomotora. La paciente recibió Provera con sangrado subsecuente y se le prescribió anticonceptivo (Ortho-Novum 1/50) con la intención de inducir sangrado cíclico. Su hiperlipidemia requirió una dieta diabética de 1000 calorías baja en grasa para hiperlipidemia tipo IV. La diabetes fue regulada con insulina de cerdo 52 unidades de NPH y 12 de regular en la mañana, 12 de regular

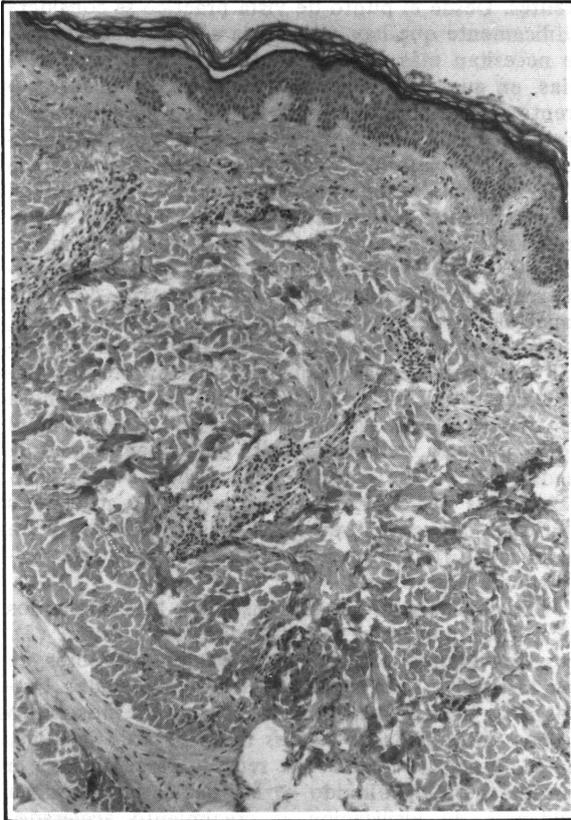
a la hora del almuerzo y 40 de NPH y 12 de regular antes de la comida.

La paciente fue seguida en la consulta externa durante los siguientes 6 meses y readmitida de nuevo para regulación de la diabetes; la glicemia estaba por encima de 200 mg/dl a pesar de habersele aumentado la insulina a 60 unidades de NPH y 60 de regular dos veces al día. El examen físico no demostró cambios importantes. Esta vez la presión arterial era 113/6/90; la proteinuria de 24 horas había aumentado a 2.14 gm, el ácido úrico había disminuido a 8.3 mg/dl. La biopsia de una de las lesiones en este paciente (Figura 3) muestra la histología característica observada usualmente en lesiones por acanthosis nigricans. La lesión es papilomatosa con las papilas dérmicas formando proyecciones en forma de dedo entre los sitios en que está presente el material hiperqueratótico. Frecuentemente este material presenta una forma similar a un tejido de canasta y se cree que el color oscuro de estas lesiones se deba a esta hiperqueratosis y no a un aumento de melanina. En la base de la lesión (Figura 3) se observa un engrosamiento muy leve de la epidermis y por lo tanto no hay acanthosis



**Figura 3.** Biopsia de piel. Sección de la biopsia coloreada con hematoxilina y Eosina (H y E) de una lesión de piel clínicamente consistente con acanthosis nigricans. Nótese la exten-

siva naturaleza papilomatosa de la lesión en ausencia de acanthosis notoria. Izquierda x100 Derecha x200.



**Figura 4.** Biopsia de la lesión de piel diagnosticada clínicamente como escleredema diabeticorum. Nótese la extensiva fibrosis dérmica con anchas bandas de colágeno que se extien-

den dentro del tejido adiposo subyacente. H y E. Izquierda  $\times 100$ . Derecha  $\times 200$ .

notoria. La Figura 4 muestra el segundo tipo de lesiones cutáneas del paciente, escleredema diabeticorum. Histológicamente se caracteriza principalmente por un aumento en el tejido fibroso dérmico. Aunque se ha reportado la presencia en la dermis de mucopolisacáridos ácidos en lesiones tempranas de escleredema diabeticorum, en esta biopsia los mucopolisacáridos ácidos (identificados por la coloración ABPAS) se observaron solamente en las partes superficiales de la dermis.

La evaluación para enfermedad del colágeno fue negativa e incluyó eritrosedimentación, anticuerpos antinucleares, prueba de látex y niveles de complemento. La diabetes se controló con insulina NPH 76 unidades y regular 76 unidades dos veces al día. La capacidad de unión o fijación de insulina sérica (insulin binding capacity) fue menos de 2.5 U/1 descartando una resistencia inmunológica a la insulina. Fue admitida de nuevo al hospital en octubre de 1979 requiriendo en esta oportunidad 100 unidades de insulina NPH y 100 unidades de regular dos veces al día. El ácido úrico había subido a 11.4 mg/dl y la excreción de ácido úrico en orina de 24 horas fue 1.080 mg, por lo cual se prescribió Alopurinol 300 mg

diarios. En diciembre de 1979 la proteinuria de 24 horas había aumentado a 2.3 gm y la depuración de creatinina había disminuido a 70 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>; había presentado también diarrea intermitente que fue controlada con antidiarreicos inespecíficos. En febrero de 1980 desarrolló sangrado vaginal irregular y una biopsia de endometrio reveló atipia. Una histerectomía vaginal demostró adenomiosis pero no se encontró malignidad. En junio de 1980 la presión arterial era de 160/110 y se prescribió alfametildopa 750 mg y furosemida 20 mg diarios. En enero de 1981 fue admitida por falla cardíaca congestiva; la presión arterial era de 160/98 sin cambios posturales, el pulso era regular de 112 por minuto y el peso 110 kgm. El examen reveló signos de falla cardíaca temprana y el electrocardiograma mostró cambios sugestivos de isquemia pero las enzimas cardíacas fueron normales. Se inició tratamiento con digoxina y también recibió antibióticos para una bacteriuria significativa por *K. pneumoniae*.

Una radiografía de estómago reveló gastroparesis. En marzo de 1981 se añadió hidralazina 100 mg dos veces diarias por presión arterial 155/100 y la furosemida se aumentó a 80 mg diarios. Un eco-

cardiograma reveló hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo, dilatación de aurícula y ventrículo izquierdos y efusión pericárdica posterior: la fracción de eyección fue 49%. La diabetes requirió insulina NPH 170 unidades y regular 170 unidades dos veces al día. Una vez que se controló la falla cardíaca se estudiaron las glándulas suprarrenales y se descartó un síndrome de Cushing. El Cortisol libre urinario fue: 46 mcg/24 hr. (normal: menos de 150), los 17 hidrocorticoides estaban elevados 34.7 mg/24 hr. pero suprimieron normalmente a 3.4 mg/24 hr con dexametasona 2 mg; el Cortisol plasmático fue 7.5 mcg/dl y la ACTH sérica 25 pg/ml (menos de 120). Estudios para el hirsutismo demostraron 17 ketoesteroides 7.9 mg/24 hr., testosterona total sérica 121 ngm/dl (30-116), testosterona libre 0.67 ngm/dl (0.4 - 0.74) y la globulina transportadora de testosterona  $36 \times 10^{-8}$  M/L (24-36), androstenediona 4.314 pg/ml (1100-3000), dehidroepiandrosterona 4.9 ng/ml (1.6-7.0), dehidroepiandrosterona sulfato 2.8 mcg/ml (1.62-2.8), estradiol 86 pg/ml (75-250) y el pregnantról urinario en 24 horas 1.4 mg (2-12). Las gonadotropinas plasmáticas mostraron una elevación consistente de la LH de más de dos veces el valor de la FSH con una relación LH/FSH de 15/6 y 13/4, todos estos cambios sugestivos de ovarios poliquísticos (1,14). En mayo de 1981 fue tratada por una úlcera neuropática infectada en el pie izquierdo y tres meses más tarde se le drenó un absceso inguinal derecho que requirió antibióticos parenterales.

En junio 1982 fue admitida con signos de falla cardíaca que se controlaron con reposo, dieta hiposódica, diuréticos y digoxina. Las glicemias variaron entre 120 a 220 mg/dl recibiendo insulina NPH 200 unidades y regular 200 unidades dos veces al día. La función renal se había deteriorado con una proteinuria en 24 horas de 6.2 gm y una depuración de creatinina de 32 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>; el examen fundoscópico reveló cambios de retinopatía proliferativa. Fue readmitida en mayo 1983 con falla cardíaca que mejoró con un manejo similar a la admisión previa. Un ventriculograma isotópico computarizado (MUGA) reveló una fracción de eyección de 34% e hipokinesis difusa del ventrículo izquierdo. Se dio de alta con tratamiento similar al de la admisión previa excepto que la furosemida se aumentó a 120 mg diarios. Ha sido seguida en la consulta externa en condición clínica estable.

#### DISCUSION

La producción diaria de insulina por los islotes de Langerhans pancreáticos se ha estimado entre 20 a 40 unidades, por lo tanto se considera que los pacientes que requieren una dosis mayor para tratar la diabetes tienen cierto grado de insensibilidad a la insulina. La causa más frecuente de este fenómeno es la obesidad en la cual el número de los receptores celulares a la insulina está disminuido (2). Otras causas comunes incluyen estrés y enfermedades intercu-

rrentes. Desde el punto de vista práctico se considera clínicamente que hay resistencia a la insulina cuando se necesitan más de 200 unidades diarias por varios días, en ausencia de ketoacidosis, infección intercurrente o endrocrinopatías tales como acromegalia o síndrome de Cushing. En el paciente no obeso existen tres mecanismos responsables de la resistencia a la insulina: anticuerpos circulantes a la insulina, anomalías de los receptores de insulina o destrucción local aumentada en el sitio de la inyección (3). Nuestra paciente no tenía exceso de anticuerpos anti-insulina como se demostró con una capacidad de unión o fijación de la insulina normal; tampoco presentaba evidencia de hiperfunción adrenal o acromegalia. Al menos una vez durante sus múltiples hospitalizaciones recibió insulina intravenosa sin que se notara marcada diferencia en el control de la glicemia, descartando así un aumento local de la destrucción de la insulina subcutánea (4). Sin embargo, esta paciente mostraba cambios de acanthosis nigricans que se ha reconocido estar asociada a un grupo poco frecuente de resistencia a la insulina siendo además algo obesa.

Varios subgrupos de resistencia asociada a los receptores han sido identificados hasta ahora (5). Los dos grupos descritos por los investigadores de los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos (6) fueron denominados A y B, mostrando ambos anomalías en los receptores de insulina. En el tipo A el número de receptores celulares a la insulina está disminuido y las pacientes muestran evidencia de virilización y crecimiento acelerado, ovarios poliquísticos, desarrollo de la resistencia a la insulina en la segunda o tercera décadas, ausencia de características autoinmunes y no tienen anticuerpos a los receptores de insulina. Nuestra paciente corresponde a este grupo aunque no se le hicieron estudios especiales de receptores. Algunos pacientes con las mismas características clínicas han demostrado tener un defecto post-receptor, constituyendo el ahora denominado grupo C (7-9). El grupo B se presenta en pacientes entre la tercera y la sexta décadas y se asocia a fenómenos autoinmunes tales como aumento de la eritrosedimentación, hipergamaglobulinemia, presencia de anticuerpos antinucleares, leucopenia, factor reumatoideo positivo, alopecia, proteinuria y algunas veces los anticuerpos anti-receptores pueden desarrollar una acción insulínica y producir hipoglicemia severa. Otro tipo más raro aún se ha descrito en pacientes con lipoatrofia generalizada o localizada y usualmente se presenta en pacientes pediátricos asociado con visceromegalia, anomalías congénitas, pelo grueso y crespo, cliteromegalia, hiperlipidemia, metabolismo basal aumentado y muerte, generalmente por falla hepática (3).

La paciente descrita en este informe demostró signos cutáneos de engrosamiento y endurecimiento con hallazgos histológicos de escleredema. Este cambio cutáneo ha sido descrito recientemente y se

asocia a angina de pecho (10). El mayor grosor de la dermis es debido a un aumento de colágeno y mucina. En un grupo de 484 pacientes 12 o sea el 2.5% mostraban estos cambios que se presentaban principalmente en el cuello y la parte superior de la espalda. No debe confundirse este hallazgo con la escleroderma o el escleredema de Buschke (11).

Otro aspecto importante en esta paciente es el desarrollo de múltiples complicaciones tanto micro como macrovasculares, como se ve en los tipos más comunes de diabetes idiopática (12) que no tienen resistencia a la insulina. La microangiopatía se manifestó como retinopatía proliferativa y falla renal progresiva. La macroangiopatía se observó principalmente en las extremidades inferiores. También hubo hallazgos de neuropatía periférica y neuropatía anatómica del tracto gastrointestinal manifestada como gastroparesis y diarrea crónica (13). La amenorrea, infertilidad e hirsutismo probablemente se deban a la presencia de ovarios poliquísticos; los niveles de testosterona séricos estaban ligeramente elevados descartando un tumor ovárico productor de testosterona en que se encuentran niveles séricos por encima de 200 ng/dl. El nivel normal de pregnantriol descarta una hiperplasia adrenal congénita. Lo más lógico es por lo tanto atribuir el hiperandrogenismo a ovarios poliquísticos (14). Chang y colaboradores han descrito recientemente cierto grado de resistencia a la insulina en pacientes con ovarios poliquísticos que no eran obesos ni tenían acanthosis nigricans y atribuyeron la resistencia insulínica a los niveles aumentados de andrógenos (15). La paciente descrita representa un grupo poco común de resistencia a la insulina.

#### SUMMARY

A 33 year old woman became diabetic at age 13; she has developed multiple complications including peripheral and autonomic neuropathies, retinopathy, nephropathy, peripheral arteriosclerosis and cardiac decompensation. She also developed insulin resistance, acanthosis nigricans, hirsutism, polycystic ovaries and scleredema diabeticorum. The clinic and pathologic features of this syndrome are discussed.

#### AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a la señora Gloria S. de Gaitán, la revisión del manuscrito.

J. A. PINO  
E. GAITAN  
W. E. GRIZZLE

#### BIBLIOGRAFIA

- 1.- DEUTSCH S., KRUMHOLTZ B., BENJAMIN I. The utility and selection of laboratory test in the diagnosis of the Polycystic Ovarian Syndrome. *J Reprod Med* 1978; 20: 275.
- 2.- OLEFSKY, J.M. The insulin receptor: its role in the insulin resistance of obesity and diabetes. *Diabetes* 1976, 25: 1154.
- 3.- FELIG P. The endocrine pancreas: Diabetes mellitus. In *Endocrinology and Metabolism*, FELIG P., BAXTER J.D., BROADUS, A.E., FROHMAN L.A. (ed.). McGraw Hill Book Co. New York 1981, p. 761-868.
- 4.- SKYLER, J.S. The spectrum of insulin resistance. *Diabetes Care* 1979, 2: 319-322.
- 5.- FLIER, J.S., KAHN, C.R., ROTH, J. Receptors, anti-receptor antibodies and mechanisms of insulin resistance. *N. Eng J Med* 1979; 300: 413-419.
- 6.- KAHN, C.R., FLIER, J.S., BAR, R.S. et al. The syndroms of insulin resistance and acanthosis nigricans: insulin receptor disorders in man. *N Engl J Med* 1976; 294: 739-745.
- 7.- BAR, R.S., MUGGEO, M., ROTH J. et al. Insulin resistance, acanthosis nigricans and normal insulin receptors in a young woman: evidence for a postreceptor defect. *J Clin Endocrinol Metab* 1978; 47: 620-625.
- 8.- FERRANNINI E., MUGGEO M., NVALESI, R., PILO A. Impaired insulin degradation in a patient with insulin resistance and acanthosis nigricans. *Am J Med* 1982; 73: 148-154.
- 9.- MINAKER, K., ROWE, J., PALLOTA J., et al. Reduced insulin clearance in patients with cellular insulin resistance (abst). *Diabetes* 1981; 30 (Suppl 1): 36.
- 10.- COLE G.W., HEADLY, J., SKOWSKY, T. Scleredema diabeticorum: a common and distinct cutaneous manifestation of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 1983; 6: 189-192.
- 11.- CURTIS A.C., SHULAK B.M. Scleredema Adultorum. *Arch Dermatol* 1965; 92: 526-542.
- 12.- PIRAT J. Diabetes mellitus and its degenerative complications: A prospective study of 4.400 patients observed between 1947 and 1973 - Parts 1 and 2. *Diabetes Care* 1978; 1: 168-188 and 1: 252-263.
- 13.- TAUB, S., MARIANI, A., BARKIN, J.S. Gastrointestinal manifestations of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1979; 2: 437-447.
- 14.- SPEROFF, L. The ovary. In *Endocrinology and Metabolism*. FELIG, P., BAXTER, J.D., BROADUS, A.E., FROHMAN, L.A. (ed.). McGraw Hill Book Co. 1981; pp. 669-724.
- 15.- CHANG, R.J., NAKAMURA, R.M. JUDD, H.L., KAPLAU, S.A. Insulin resistance in non-obese patients with polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 356.

---

Dr. Jorge Arturo Pino, Profesor Asistente de Medicina, Universidad de Alabama, Birmingham; Dr. Eduardo Gaitán, Profesor de Medicina, Universidad de Mississippi, Jefe de Endocrinología, Hospital de Veteranos, Jackson; Dr. William E. Grizzle, Profesor Asistente de Patología, Universidad de Alabama, Birmingham.