



Localizador: 13050

Acantose nigricans benigna generalizada: apresentação rara em criança e revisão da literatura

Generalized benign acanthosis nigricans: A rare presentation in a child and literature review

Ariadne Mota Revoredo,* Karine Patrícia Alves Chalegre,* Camila Dornelas Câmara Marques de Almeida,* Marília de Moraes Delgado,* Flávia de Melo Alves,* Daniela Mayumi Takano[†]

Palavras chave:
Acantose nigricans, melanose, resistência à insulina, hiperpigmentação, papilomatose.

Key words:
Acanthosis nigricans, melanosis, insulin resistance, hyperpigmentation, papillomatosis.

RESUMO

Acantose nigricans caracteriza-se por espessamento cutâneo aveludado e hiperpigmentação, predominantemente em superfícies intertriginosas. A maioria dos casos infantis associa-se a obesidade devido à resistência insulínica; e a apresentação generalizada é extremamente rara. No presente relato, os autores descrevem um raro caso de acantose nigricans benigna hereditária generalizada em criança de 4 anos, masculino, com hiperpigmentação e espessamento aveludado cutâneo difusos há 3 anos. Extensiva investigação clínica, laboratorial e de imagem foi realizada, sem evidências, até o presente, de patologia subjacente.

ABSTRACT

Acanthosis nigricans is characterized by skin thickening and velvety hyperpigmentation predominantly in intertriginous surfaces. Most cases of childhood is associated with obesity due to insulin resistance; and the generalized presentation is extremely rare. In this report, the authors describe a rare case of generalized hereditary benign acanthosis nigricans 4 year old boy, with diffuse hyperpigmentation and velvety thickening of skin 3 years ago. Extensive clinical, laboratory and imaging was performed with no evidence of underlying pathology up to now.

INTRODUÇÃO

Acantose nigricans (AN), entidade descrita por Unna e publicada por Pollitzer e Janovsky (1890), caracteriza-se por espessamento cutâneo aveludado e hiperpigmentação castanho enegrecida em superfícies intertriginosas e pescoço,¹⁻³ assintomática ou com prurido ocasional. Infrequente em pálpebras, palmo-plantas, aréolas, falanges, rara nas mucosas oral, respiratória e genital.² Incide principalmente no pescoço e axilas.^{2,4}

A patogênese é desconhecida, mas alguns mecanismos são propostos: resistência insulínica com hiperinsulinemia (obesidade, diabetes melito tipo 2, síndrome metabólica, síndrome dos ovários policísticos,^{2,4} doenças de Cushing e Addison, tireoidopatias),¹ herança autossómica dominante com penetrância incompleta (forma familiar),⁵ mutação do receptor do fator de crescimento fibroblástico, secreção tumoral de substâncias insulina-símile e de fator de crescimento transformador alfa, ativação do

receptor do fator de crescimento epidérmico, hiperinsulinismo secundário a drogas etc.¹ Obesidade é a principal causa de AN em todas as idades.^{2,6}

Sinha e Schwartz classificaram AN em: associada à obesidade, benigna, sindrômica, maligna, unilateral ou nevóide, acral, induzida por drogas ou mista.⁷

Relatamos este caso de AN juvenil benigna generalizada, dada a etiologia incomum e raridade clínica.

RELATO DE CASO

Masculino, 4 anos, melanodérmico, apresentava escurecimento progressivo e ressecamento cutâneo associados a prurido há 3 anos (*Figura 1*). Assintomático. Crescimento e desenvolvimento neuropsicomotor normais. Pais primos de primeiro grau. História familiar negativa.

Clinicamente evidenciava hiperpigmentação generalizada, xerose intensa e espessamento cutâneo aveludado, principalmente no pes-

* Serviço de Dermatologia do Centro de Estudos Dermatológicos do Recife/PE-Brasil.
† Serviço de Anatomia Patológica do Centro de Estudos Dermatológicos do Recife/PE-Brasil.

Conflicto de interesses:
Ninguno.

Recibido:
19/Septiembre/2013.
Aceptado:
21/Febrero/2014.



coço, axilas, fossas antecubitais, virilhas e periumbilical (*Figuras 2 e 3*).

Perfis hematológico, bioquímico e endocrinológico normais.

Histopatológico: hiperqueratose, acantose e intensa papilomatose regular padrão «torre de igreja» (*Figura 3*).

Tratamento com emolientes e ceratolítico.

DISCUSSÃO

Acantose nigricans (AN) é dermatose comum em algumas populações e sua prevalência varia com a raça.² Nativos americanos são os mais afetados, seguidos por americanos afrodescendentes, hispânicos e caucasianos.^{2,4} Autores sugerem a transpiração e/ou fricção como cofatores para a doença.^{2,4}

Segundo a literatura, a forma generalizada não representa tipo específico de AN, mas uma variante rara de qualquer subtipo da classificação de Sinha e Schwartz, geralmente em adultos com malignidade subjacente intra-abdominal (90%), predominantemente adenocarcinoma gástrico (60%).⁵ A apresentação generalizada e exuberante, na infância, é extremamente rara.^{1,6}

É classificada como benigna quando não sindrômica, não associada à resistência insulínica, não maligna e não

droga-induzida. Pode ser familiar hereditária ou não-familiar.⁵ As lesões surgem ao nascimento ou infância, pioram na puberdade e se estabilizam posteriormente.⁵

Insulina em excesso estimula receptores do fator de crescimento insulina-símile 1 (IGF-1R) nos queratinócitos e fibroblastos que induzem a proliferação celular e crescimento epidérmico, levando a NA.^{2,6} Havendo malignidade, parece decorrer de secreção de produtos tumorais insulina-símile ou de fator de crescimento transformador alfa (TGF- α), que possivelmente estimulam receptores do fator de crescimento epidérmico (EGFR),^{2,6} bem como de mutação e/ou superexpressão do receptor do fator de crescimento fibroblástico 3 (FGFR3).⁵

Torley dividiu as síndromes genéticas que apresentam AN em: com resistência insulínica e com defeito no fator de crescimento fibroblástico (FGF). As primeiras são por mutação: no receptor da insulina, no receptor ativado por proliferadores de peroxissomos gama – PPAR γ , na

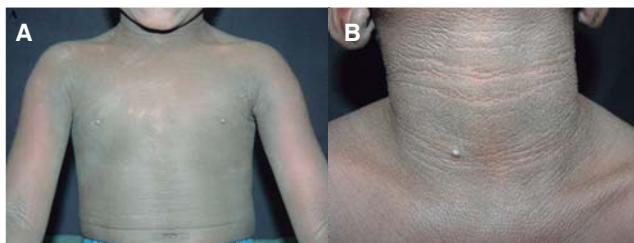


Figura 1. (A) Hiperpigmentação, xeroze e acantose nigricans em tórax, fossas axilares, antecubitais e região cervical. (B) No detalhe, espessamento aveludado em região cervical anterior.

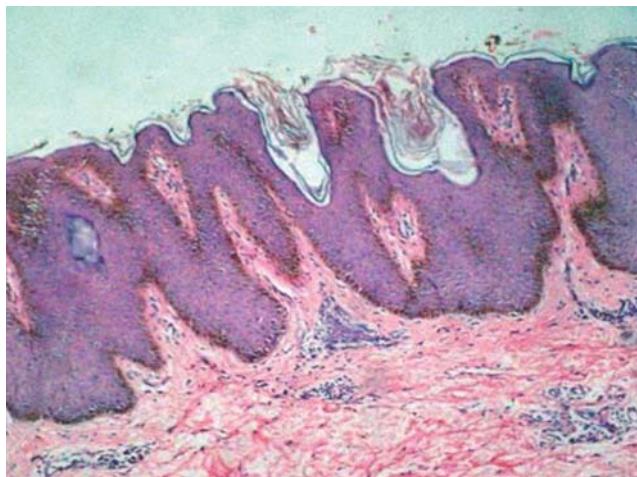


Figura 3. Histopatológico: Hiperqueratose, acantose e papilomatose regular padrão tipo «torre de igreja» (HE 400X).



Figura 2. (A) e (C) Acantose nigricans e pregueamento cutâneo em fossas axilares direita e esquerda, respectivamente. (B) AN periumbilical e (D) AN inguinocrural esquerda. Na seta: cicatriz de biópsia incisional.

enzima 1-acilglicerol-3-fosfato-0-aciltransferase-2 ou seipin, na proteína lámina tipo A/C ou no gene ALMS1 da síndrome de Alström. As últimas podem ser por mutação: no receptor do fator de crescimento fibroblástico 2 – FGFR2 ou no receptor do fator de crescimento fibroblástico 3 – FGFR3.⁵

O diagnóstico engloba histopatológico, perfis hematológico, bioquímico, endocrinológico e exames de imagem para rastreio de malignidades. É imprescindível descontinuar drogas potencialmente indutoras da AN como ácido nicotínico,^{1,2,6} niacina,² dietilestilbestrol,^{1,6} metiltestosterona,¹ corticosteróide sistêmico,¹ insulina subcutânea,^{1,2} anticoncepcional oral,^{1,2} somatotrofina,⁵ inibidores de protease,² ácido fusídico¹ e heroína.¹ Distinção entre forma benigna e maligna é de suma importância prognóstica.⁶ Perda ponderal expressiva não intencional e rápido surgimento da AN extensa são sinais de alerta.²

Baseado na evolução clínica arrastada, ausência de medicações e comorbidades envolvidas, exames laboratoriais e de imagem normais, antecedente familiar negativo e histopatológico demonstrando hiperqueratose, acantose e papilomatose regular com padrão «torre de igreja», nosso diagnóstico definitivo foi de acantose nigricans benigna generalizada.

Os poucos relatos de casos sugerem melhora da AN com o tratamento da condição eventualmente subjacente.^{2,6} Diferentes autores referem resposta clínica com uso de retinóides tópicos,^{2,6} ceratolíticos,⁶ calcipotriol,³ despigmentantes,⁴ retinóides orais,^{6,8,9} vitamina A, metformina,^{2,10} óleo de peixe,² lasers² ou dermabrasão, com resultados inconstantes.

Tankova (2002) tratou 5 pacientes obesos com resistência insulínica e AN com metformina por 6 meses e obteve melhora em 3 deles.² Bellot-Rojas (2006) realizou ensaio clínico randomizado aberto comparando metformina e rosiglitazona por 12 semanas em 30 pacientes com sobrepeso e AN, obtendo discreta melhora em ambos.¹⁰ Berger (1973) e Darmstadt (1991) obtiveram clareamento da AN cervical e axilar com tretinoína gel 0,1%, 1-2 vezes/dia por 10-15 dias.² Blobstein (2003) re-

latou caso de resolução com uso combinado de tretinoína 0,05% creme e lactato de amônio 12% creme.² Adigun (2009) observou boa resposta com uso noturno de creme despigmentante de tripla combinação (tretinoína 0,05% + hidroquinona 4% + fluocinolona acetônico 0,01%) e fotoproteção diurna.⁴

Para Walling (2003) e Ozdemir (2006), isotretinoína ou acitretina oral podem ser efetivos em altas doses (respectivamente: 2-3 mg/kg/dia e 50 mg/dia) por período prolongado, porém com o risco dos efeitos colaterais inerentes e toxicidade. Observada recorrência durante desmame gradual da dose, Walling introduziu Metformina 1 g 2 vezes/dia e Ozdemir complementou com tretinoína 0,1% com subsequente melhora em ambos.^{8,9} Böhm (1998) e Lee (2005) relataram melhora clínica com calcipotriol 0,005% 2 vezes/dia por 3 meses, respectivamente em creme e pomada.³

Sherertz (1988) percebeu melhora da AN no sexto mês de suplementação dietética com óleo de peixe (10-20 g/dia) em paciente diabética com lipodistrofia generalizada adquirida. Rosenbach (2004) usou laser da alexandrita de pulso longo em AN axilar e observou clareamento > 95% após 7 sessões.²

No presente caso, dada a pouca idade do paciente, extensão da lesão, limitado conhecimento de drogas e doses eficazes e seguras, adotou-se terapêutica tópica com emolientes e ceratolítico (uréia) com parcial resposta até o momento. É consenso na literatura que os retinóides tópicos são a primeira linha de tratamento na AN, mas os autores recomendam aguardar a idade de 12 anos para iniciá-lo. O paciente permanece em acompanhamento trimestral dermatológico, endocrinológico e de rastreio de malignidade.

Correspondência:
Ariadne Mota Revoredo

Rua Dr. Múcio Villar Ribeiro Dantas No. 500 Cs:B4
CEP: 59092-580 Ponta Negra Natal/RN-Brasil.
Tel: +55(84) 32193088
E-mail: ariadne.more@gmail.com

REFERÊNCIAS

1. Barbato M, Criado PR, Silva AK, Averbeck E, Guerini MB, Sa NB. Associação de acantose nigricante e acrocórdons a resistência insulínica. *An Bras Dermatol.* 2012; 87 (1): 97-104.
2. Higgins SP, Freemark M, Prose NS. Acanthosis nigricans: a practical approach to evaluation and management. *Dermatol Online J.* 2008;14 (9): 2.
3. Lee HW, Chang SE, Lee MW, Choi JH, Moon KC, Koh JK. Hyperkeratosis of the nipple associated with acanthosis nigricans: treatment with topical calcipotriol. *J Am Acad Dermatol.* 2005; 52: 529-530.
4. Adigun CG, Pandya AG. Improvement of idiopathic acanthosis nigricans with a triple combination depigmenting cream. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009; 23 (4): 486-487.

5. Berk DR, Spector EB, Bayliss SJ. Familial acanthosis nigricans due to K650T FGFR3 mutation. *Arch Dermatol*. 2007; 143 (9): 1153-1156.
6. Rai VM, Balachandran C. Generalized acanthosis nigricans in childhood. *Dermatol Online J*. 2006; 12 (6): 14.
7. Sinha S, Schwartz RA. Juvenile acanthosis nigricans. *J Am Acad Dermatol*. 2007; 57: 502-508.
8. Ozdemir M, Toy H, Mevlitoglu I, Demirkesen C. Generalized idiopathic acanthosis nigricans treated with acitretin. *J Dermatolog Treat*. 2006; 17: 54-56.
9. Walling HW, Messingham M, Myers LM, Mason CL, Strauss JS. Improvement of acanthosis nigricans on isotretinoin and metformin. *J Drugs Dermatol*. 2003; 2: 677-681.
10. Bellot-Rojas P, Posadas-Sánchez R, Caracas-Portilla N, Zamora-Gonzalez J, Cardoso-Saldana G, Jurado-Santacruz F et al. Comparison of metformin versus rosiglitazone in patients with Acanthosis nigricans: a pilot study. *J Drugs Dermatol*. 2006; 5: 884-889.