

Revista de Endocrinología y Nutrición

Volumen 13
Volume

Número 2
Number

Abril-Junio 2005
April-June

Artículo:

Manifestaciones cutáneas de la diabetes mellitus, una manera clínica de identificar la enfermedad

Derechos reservados, Copyright © 2005:
Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, AC

Otras secciones de
este sitio:

- 👉 [Índice de este número](#)
- 👉 [Más revistas](#)
- 👉 [Búsqueda](#)

*Others sections in
this web site:*

- 👉 [Contents of this number](#)
- 👉 [More journals](#)
- 👉 [Search](#)



Bases clínicas de la medicina

Manifestaciones cutáneas de la diabetes mellitus, una manera clínica de identificar la enfermedad

Sigfrido Miracle López, * Fernando de la Barreda Becerril**

* Endocrinólogo.
** Dermatólogo.

Hospital Ángeles de las Lomas

Abreviaturas: DM: Diabetes mellitus;
DMID: Diabetes mellitus insulino-dependiente; DMNID: Diabetes mellitus no insulino-dependiente.

Correspondencia:
Sigfrido Miracle López
Vialidad de la Barranca S/N Consultorio
830, Colonia Valle de las Palmas,
Huixquilucan Estado de México,
CP 52763. Teléfono: 52-46-94-24
Fax: 52-46-96-70,
E-mail: smiracle911@msn.com

Fecha de recepción: 03-Junio-03
Fecha de aceptación: 13-Febrero-05

Resumen

La diabetes mellitus es un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia, la cual resulta de un defecto en la secreción de insulina, un defecto en la acción de la insulina, o ambos. La hiperglucemia crónica de la diabetes se asocia con daño a largo plazo, disfunción y falla de varios órganos. Las alteraciones agudas que resultan de la hiperglucemia, hiperlipidemia, diabetes sintomática, y cetoacidosis son normalmente corregidas por terapia insulínica o hipoglucemiante apropiada. Sin embargo, todas las formas de diabetes se asocian a largo plazo con alteraciones múltiples degenerativas las cuales afectan el sistema cardiovascular, el sistema nervioso, los ojos y la piel. Los efectos sobre los vasos sanguíneos de mayor y menor calibre son los factores patológicos cardinales. Las complicaciones cutáneas asociadas con esta enfermedad deben ser estudiadas por sus numerosos y complicados problemas. Estimaciones previas de la prevalencia de manifestaciones cutáneas de la diabetes oscilaban sobre el 30%. De hecho, la actual prevalencia de las manifestaciones cutáneas de la diabetes probablemente se acerca al 100%, particularmente si uno busca los efectos metabólicos en la microcirculación y los cambios en la colágena de la piel.

Palabras clave: Diabetes, manifestaciones cutáneas, hiperglucemia, piel.
Revista de Endocrinología y Nutrición 2005; 13(2): 75-87.

Abstract

The term Diabetes Mellitus encompasses a group of metabolic diseases characterized by hyperglycemia, which is produced by a defect in insulin secretion, a defect in insulin action, or both. The chronic hyperglycemia of diabetes is associated with long-term damage, such as organ dysfunction or failure. The acute manifestations that come from hyperglycemia, hyperlipidemia, symptomatic diabetes and ketoacidosis are treated and corrected with insulin or hypoglycemic drug therapy. Never the less, all forms of diabetes in the long run are associated with multiple degenerative alterations that affect the cardiovascular system, the central nervous system, the eyes and the skin. The effects upon the blood vessels are the cardinal pathological factors. The cutaneous complications associated with this disease are worth been studied by physicians because of their numerous and complicated repercussions. The previous estimations of the clinical manifestations of diabetes mellitus were around 30%. In fact, the actual current prevalence of cutaneous manifestations of diabetes is probably close to 100%, especially if one looks for the metabolic effects in the micro and macro circulation and the changes in collagen in the skin.

Key words: Diabetes, cutaneous manifestations, hyperglycemia, skin.
Revista de Endocrinología y Nutrición 2005; 13(2): 75-87.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus es un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia, la cual resulta de un defecto en la secreción de insulina, un defecto en la acción de la insulina, o ambos. La hiperglucemia crónica de la diabetes se asocia con daño a largo plazo, disfunción y falla de varios órganos. Varios procesos patológicos están involucrados en el desarrollo de la diabetes. Estos varían desde destrucción autoinmune de las células β pancreáticas con deficiencia de insulina como consecuencia, hasta anormalidades que resultan en la resistencia a la acción de la insulina. La base de las anormalidades en el metabolismo de los carbohidratos, grasas y proteínas en la diabetes es la acción deficiente de la insulina en órganos blanco. La acción deficiente de la insulina resulta de la secreción inapropiada de insulina y/o disminución de la respuesta de los tejidos a la insulina en uno o más puntos del complejo proceso de la acción de la hormona. En la DM2, la deficiencia en la secreción y acción de la insulina frecuentemente coexisten en el mismo paciente; y muchas veces no resulta claro cual anormalidad es la causa primaria de la enfermedad. Las anormalidades surgen de mecanismos heterogéneos los cuales caen en uno de dos principales grupos: la diabetes mellitus tipo 1, antes conocida como insulino dependiente (DM1D), y la diabetes mellitus tipo 2, antes no insulino dependiente (DM2D). La tipo 1, frecuentemente, pero no siempre, tiene un inicio más temprano en la vida y se caracteriza por un déficit absoluto de insulina. Los pacientes comúnmente (60 a 90%) tienen anticuerpos circulantes contra las células β de los islotes pancreáticos y patrones distintivos de antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad.¹ La tipo 2 ocurre generalmente en pacientes de mayor edad, se asocia con la obesidad, y frecuentemente cuenta con un patrón hereditario. Existe secreción de insulina, pero no es suficiente para abastecer las demandas de los tejidos periféricos.²

Las alteraciones agudas que resultan de la hiperglucemia, hiperlipidemia, diabetes sintomática, y cetoacidosis son normalmente corregidas por terapia insulínica o hipoglucemiante apropiada. Sin embargo, todas las formas de diabetes se asocian a largo plazo con alteraciones múltiples degenerativas las cuales afectan el sistema cardiovascular, el sistema nervioso, los ojos y *la piel*. Los efectos sobre los vasos sanguíneos de mayor y menor calibre son los factores patológicos cardinales. Las complicaciones cutáneas asociadas con esta enfermedad son dignas de ser estudiadas por los médicos dados sus numerosos y complicados problemas. Estimaciones previas de la prevalencia de manifestaciones cutáneas de la diabetes oscilaban sobre el 30%. De hecho, la actual prevalencia de las manifestaciones cutáneas de la diabetes

probablemente se acerca al 100%, particularmente si uno busca los efectos metabólicos en la microcirculación y los cambios en la colágena de la piel.^{2,3}

I. Fisiopatología

La piel comparte tanto los efectos de las alteraciones agudas metabólicas como las complicaciones degenerativas crónicas de la diabetes. Esto no es de extrañar ya que la piel es un tejido metabólicamente activo el cual depende de la insulina y de energéticos circulantes para su actividad biosintética y metabólica. La insulina influye en la capacidad de la piel para utilizar glucosa, de tal forma que un aumento aparente en la concentración de glucosa en la piel diabética sugiere que la insulina regula la disposición de glucosa en la células cutáneas.

La insulina afecta varios compartimientos cutáneos. Se necesita para el crecimiento y la diferenciación de los queratocitos. Sin embargo, el efecto más pronunciado de la insulina se ejerce sobre el fibroblasto dérmico. Por otro lado, en la diabetes experimental, existe una menor cantidad de colágeno soluble dérmico y la dermis contiene más bandas de unión. La piel de los diabéticos muestra un decremento en la colágena ácido-soluble y mayor glucosilación de ésta que en los pacientes control. Los fibroblastos dérmicos de los ratones diabéticos producen más fibronectina que los ratones controles.^{2,3}

II. Consideraciones bioquímicas

La glucosa tiene una predilección para unirse a proteínas por un proceso denominado glucosilación no enzimática. Otros carbohidratos, incluyendo a la galactosa, ribosa, manosa, fructosa y la fucosa también cuentan con la capacidad de glucosilar proteínas. La glucosilación consiste en la unión covalente del oxígeno con un átomo de nitrógeno, ya sea en el grupo amino-alfa del aminoácido terminal, o en el grupo amino-epsilon de la lisina. Este paso de condensación, el cual resulta en la formación de una base Schiff, es un reacción reversible. Sin embargo, después de la formación de la base Schiff, existe una reconfiguración interna de la molécula, llamada reorganización Amadori, que resulta en la formación de una cetoamina la cual tiende a no revertir a la base Schiff. Los productos Amadori sufren entonces una serie de reacciones con los grupos aminos de otras proteínas para formar puentes intermoleculares derivados de la glucosa. Uno de estos productos de la glucosilación avanzada, un compuesto amarillo, 2-(2-furoyl)-4(5)-(2-furanyl)-III-imidazole, fue identificado en 1989. Los procesos de glucosilación no enzimática ocurren en un menor grado ante niveles normales de glucosa. Esta glucosilación gradual de las proteínas puede ser responsable de algunos de

los cambios asociados al envejecimiento. En los pacientes con niveles de glucosa elevados, este proceso está aparentemente acelerado. La glucosilación de la membrana de los glóbulos rojos es aparentemente responsable de la rigidez del eritrocito diabético. La glucosilación de la colágena da como resultado cambios biomecánicos, así como aumento en la rigidez y resistencia a la degradación enzimática. Los cambios en las estructuras terciarias y la solubilidad de las proteínas podrían resultar en muchos de los fenómenos clínicos observados en la diabetes. De hacerse notar están los cambios en el aumento del grosor dérmico y las microangiopatías.^{2,3,4}

III. Epidemiología

El *cuadro I* muestra la incidencia de las alteraciones cutáneas más frecuentes en la DM, cada enfermedad se describirá más detalladamente más adelante.^{5,6}

IV. Clasificación y descripción

Existen varias clasificaciones en la literatura de las manifestaciones cutáneas de la diabetes mellitus. Citaremos a continuación las más importantes: *Fitzpatrick y cols.*⁷ men-

cionan que las manifestaciones cutáneas de la diabetes pueden ser divididas en aquellas que acompañan a las alteraciones metabólicas agudas y las que se correlacionan como cambios en las dérmicas en las enfermedades crónicas degenerativas. Por último, existen alteraciones dermatológicas que ocurren más frecuentemente en los diabéticos pero que no se correlacionan con las alteraciones metabólicas agudas o con los cambios degenerativos.

*Pérez y cols.*⁸ clasifican las manifestaciones cutáneas de la diabetes en manifestaciones cutáneas asociadas con la DM, infecciones cutáneas asociadas con DM, complicaciones cutáneas asociadas con DM y reacciones cutáneas al tratamiento de la DM. *Huntley*⁹ divide su clasificación en enfermedades cutáneas, manifestaciones dérmicas, macroangiopatía, microangiopatía y neuropatía diabética.

Por último, *Yosipovitch y cols.*¹⁰ proponen una clasificación para la complicaciones cutáneas de los pacientes con DM tipo 1 o DMNID, mencionando como categoría 1 a las manifestaciones cutáneas de la DM, categoría 2 infecciones, categoría 3 reacciones dérmicas a la insulina y categoría 4 misceláneos.

Se puede clasificar entonces a las manifestaciones cutáneas de la diabetes mellitus de la siguiente forma:

Cuadro I. Enfermedades cutáneas asociadas con la diabetes mellitus.^{5,6}

Enfermedad	Incidencia	Patogénesis sugerida	Tratamiento
Necrobiosis lipoidica diabetorum	0.3%	Microangiopatía Neuropatía	Ninguno, esteroides intralesionales para lesiones periféricas Ninguno
Dermopatía diabética	30-60%	Microangiopatía	Ninguno
Piel gruesa del diabético			
1. Síndrome de esclerodermia	30% (DM 1)	Microangiopatía neuropatía	Ninguno
2. Engrosamiento generalizado de la piel	20-30%	Microangiopatía	Control de la glucemia
3. Escleroderma adultorum	3%	Desconocida	Control de la glucemia, reducción de peso Ninguno
Bulas diabéticas	Raras (< 5%)	Reducción en el umbral de la formación de ámpulas	
<i>Acantosis nigricans</i>	Común (50-60%)	Defectos en los receptores de insulina con hiperinsulinemia	Control de la glucemia y reducción de peso
Piel amarilla	—	Aumento de los carotenos Aumento de la glucosilación de la colágena	Ninguno
Dermatosis perforante adquirida (<i>Figura 21</i>)	—	Degradación enzimática de colágena y elastina por PMN	Queratolíticos, corrección de la falla renal
Dermatosis pigmentada purpúrica	—	Microangiopatía	Ninguno
Leucoplaquia oral	6.2%	Desconocido	Remoción quirúrgica
Liquen plano oral	1%	Desconocido	Retinoides tópicos

1. Infecciones cutáneas:^{6,11,12}

Antes de la aparición de la insulina y los antibióticos, la prevalencia de algunas enfermedades infecciosas cutáneas tales como la furunculosis, carbunculosis y las erisipelas era mucha más elevada en los paciente diabéticos que en los no diabéticos. La incidencia actual de infecciones cutáneas en el paciente con DM muestra una relación estrecha con los niveles medios de glucosa en sangre. Los otros factores predisponentes son la microcirculación alterada, hipohidrosis, y supresión de la inmunidad celular, especialmente en los pacientes cetóticos.

En la actualidad, este tipo de infecciones parece no acarrear una gran morbilidad. Sin embargo, existen aún varias infecciones dignas de ser mencionadas:

1.1. Infecciones por *Candida*

Las infecciones por *Candida* pueden ser indicadores tempranos de DM no diagnosticada. Estas infecciones se desarrollan comúnmente en pacientes añosos con DM cuando su control de la enfermedad es malo. La *estomatitis angular* por *Candida* es una complicación clásica en niños diabéticos; lesiones atróficas de la lengua diabética se pueden asociar con *Candida*, simulando glositis romboides, la *paroniquia candidiática* (Figura 1) comúnmente afecta las uñas; puede existir eritema, edema, dolor y pérdida de la cutícula. La *erosión interdigitalis blastomycética*, que es menos común que la paroniquia, es una infección del espacio, membranoso entre el 3 y 4 dedo *las infecciones candidiáticas de los genitales femeninos* acompañadas de prurito vulvar, y lesiones en el área inframamaria y otros pliegues cutáneos (Figura 2) son hallazgos comunes en mujeres con DM. En los hombres, las manifestaciones más comunes son *balanitis candidiasica*,



Figura 1. Paroniquia DM.



Figura 2. Candidosis axilar.

balanopostitis y *fimosia*, aunque su frecuencia es mucho menor que en las mujeres. El tratamiento exitoso de las infecciones por *Candida* incluye normalización de los niveles plasmáticos de glucosa y el uso de fungicidas tópicos. Algunos casos requieren del uso de ketoconazol oral.

1.2. Infecciones bacterianas

El *eritrasma extenso*, causado por *Corynebacterium minutissimum*, ocurre con frecuencia en los pacientes diabéticos obesos. Las infecciones comunes bacterianas de la piel, usualmente causadas por *Estafilococo aureus* y *Streptococos beta-hemolíticos*, incluyen *impétigo*, *foliculitis*, *furunculosis*, *carbunculos*, *ectima*, *celulitis* y *erisipela* (Figuras 3 y 4). En el paciente diabético, la erisipela de las piernas se



Figura 3. Celulitis DM.



Figura 4. Celulitis DM.



Figura 5. Bulas DM.

complica frecuentemente con lesiones bulosas, las cuales conllevan a gangrena diabética y fascitis necrotizante (Figura 5). Además del uso de antibióticos sistémicos adecuados, el tratamiento debe incluir un control adecuado y estricto de la glucemia y debridación del tejido necrótico.

1.3. Otitis externa maligna

La otitis externa maligna es una complicación poco frecuente pero seria del conducto auditivo externo (CAE) la cual es causada por *Pseudomonas*. Se presenta como una descarga purulenta y dolor severo del CAE en el paciente anciano. La infección aparentemente inicia como una celulitis del conducto auditivo, pero se disemina a través de la unión cartilaginosa-ósea. Con una mayor diseminación puede existir afección de los nervios craneanos, en especial el facial. Un poco más del 50% de los pacientes afectados con esta infección fallecen. De utilidad en el diagnóstico son la presencia de debilidad facial, tejido granulado persistente, pólipos en el piso del CAE en la unión cartilaginosa-ósea, y dolor mastoideo en el lado afectado. El tratamiento consiste de debridación quirúrgica agresiva y antibióticos antipseudomona.

1.4. Infecciones por ficomicetes

Existen microorganismos que se desarrollan bien en medios con altas concentraciones de glucosa. La hiperglucemia permite la proliferación de microorganismos usualmente no patógenos en una infección de la piel traumatizada, ocasionalmente resultando en gangrena o pérdida de una extremidad. Pacientes diabéticos con úlceras en piernas o heridas quirúrgicas que no resuelven pueden tener una infección por *Ficomicetes*. Se debe sospechar esta infección cuando las úlceras o las heridas postraumáticas no responden al tratamiento. El diagnóstico se puede confir-

mar por cultivo y por demostración histológica de elementos fungales invadiendo los canales vasculares.

Los pacientes con diabetes descontrolada y cetoacidosis están predispuestos a infecciones micóticas profundas, tal y como las raras pero peligrosas formas de mucormicosis. La presentación característica son costras negras o pus en el septum nasal o el paladar. Sin tratamiento la infección se puede extender a los senos maxilar o etmoidal, el paladar y la órbita. La afectación cerebral ocurre en dos tercios de estos pacientes. El tratamiento consiste en la corrección de las alteraciones ácido-base, el debridamiento agresivo del tejido necrótico, y aplicación de anfotericina endovenosa.

1.5. Dermatofitosis

Las dermatofitosis son micosis superficiales causadas por hongos parásitos de la queratina, llamados dermatófitos, de los géneros *Trichophyton*, *Microsporum* y *Epidermophyton*, que afectan piel y anexos y excepcionalmente invaden tejidos profundos, no sólo de pacientes diabéticos, sino de la población general. Su distribución es mundial. La tiña de la cabeza se observa en niños (98%) y ocasionalmente en mujeres adultas; predomina en el medio socioeconómico bajo y su frecuencia varía de 3 a 28%. La tiña del cuerpo aparece a cualquier edad y en ambos sexos, con frecuencias de 15 a 25%. La tiña de la ingle y de los pies predomina en varones y la frecuencia es de 17 y 20 a 51% respectivamente. Las formas profundas son raras. Las tiñas se encuentran entre los 10 primeros lugares de consulta en México. Las infecciones por dermatófitos probablemente no son más comunes en los pacientes diabéticos que en los no diabéticos, pero sí son de especial interés. Las infecciones pueden llevar a inflamación y fisuración y de esta forma servir como portal para infecciones bacterianas en un pie diabético comprometido. La tiña pedis debe ser tratada agresivamente en los pacientes con compromiso neurovascular.

2. Enfermedades cutáneas no infecciosas asociadas a la diabetes mellitus

2.1. Necrobiosis lipídica diabeticorum (NLD)^{11,13}

La NLD puede ser vista como un marcador cutáneo de la DM, aunque sólo 0.3% de los pacientes la presenten. Pero, por el contrario, 60% de los pacientes con NLD tienen DM asociada y 20% intolerancia a la glucosa o historia familiar de DM. La NLD es 3 veces más frecuente en mujeres que en hombres y se asocia tanto con la diabetes tipo 1 como con la tipo 2. La aparición de NLD puede preceder la aparición de la DM hasta por 2 años. Las lesiones pueden ser solitarias o múltiples y de 85 a 90% ocurren en las extremidades inferiores, especialmente en el área pretibial (Figura



Figura 6. Necrobiosis lipoidica.



Figura 7. Necrobiosis lipoidica.

ras 6, 7 y 8). La aparición en otros sitios no se asocia tan frecuentemente con la DM. La lesión ocurre en la 3ª a 4ª décadas de la vida, la lesiones resuelven espontáneamente en aproximadamente 13% a 19% de los casos después de 6 a 12 años y su persistencia se asocia al control glucémico de los pacientes. Las lesiones iniciales son pápulas y placas eritematosas bien circunscritas. Evolucionan radialmente en placas eritematosas bien definidas, con un centro telangiectásico, atrófico, ceroso, café-amarillento que



Figura 8. Necrobiosis lipoidica.

en algunas ocasiones cubre por completo las áreas pretibiales. Después del trauma, aparecen ulceraciones en aproximadamente un tercio de las lesiones de las piernas.

La característica histopatológica de las lesiones tempranas es una vasculitis necrotizante neutrofilica, la cual progresa a endarteritis obliterante y a degeneración secundaria de la colágena y destrucción de las estructuras anexas. Las lesiones evolucionan a través de estadios granulomatosos y escleróticos, apareciendo primariamente en la dermis reticular. La fisiopatología no está comprendida del todo, aunque la microangiopatía diabética asociada a la neuropatía puede contribuir a la necrobiosis de la colágena. Los vasos en las lesiones de NLD contiene inmunorreagentes tales como IgM, C3, fibrina, IgG o IgA, lo que hace sospechar en una reacción inmunológica.

Aunque aún no se ha descrito un tratamiento adecuado de la NLD, los esteroides tópicos de alta potencia aplicados al margen activo de la lesión pueden detener la expansión. Existen algunos estudio no concluyentes que sugieren el uso de aspirina y dipiridamol.

2.2. Dermopatía diabética^{13,14}

La dermatopatía, también conocida como manchas en espini-lla dada su localización frecuente, es el hallazgo y el marcador cutáneo más común en la DM. Sin embargo, no es un marcador específico para la DM ya que 20% de las personas sin DM, comparado con un 30 a 60% de los pacientes con DM, muestran estas lesiones. Las manchas son usualmente atróficas, hiperpigmentadas, ovales, o redondeadas distribuidas bilateralmente más no simétricamente (Figuras

9 y 10). Las lesiones parecen consistentes con atrofia post-traumática e hiperpigmentación postinflamatoria en piel pobremente vascularizada (*Figuras 11 y 12*). Histológicamente las lesiones tempranas muestran edema de la dermis papilar, extravasación de eritrocitos e infiltración linfocitaria leve. Las lesiones tardías muestran capilares de pared engrosada en la dermis capilar y extravasación de eritrocitos. Estudios realizados por Shemer y colaboradores han demostrado la prevalencia de dermatopatía diabética hasta en 40% de los pacientes, siendo más significativa en los pacientes mayores de 50 años. Algunos de los factores que influyen el desarrollo de complicaciones tardías en la diabetes mellitus pueden jugar un papel importante en el desarrollo de la dermatopatía diabética, y la dermatopatía diabética puede fungir como un signo clínico de un aumento en la



Figura 9. Dermopatía DM, cicatriz por quemadura.



Figura 10. Dermopatía DM.

probabilidad de la presencia de estas complicaciones de la diabetes (nefropatía, retinopatía y neuropatía).

2.3. Piel gruesa diabética^{15,16,17}

Existen 3 formas de piel gruesa diabética: (1) cambios de tipo esclerodermia de los dedos y el dorso de las manos asociados con rigidez de las articulaciones y motilidad limitada; (2) engrosamiento clínicamente no aparente pero mensurable comparado con sujetos control (*Figuras 13*). (3) *Escleroderma adultorum* (Buschke).



Figura 11. Dermopatía DM.



Figura 12. Dermopatía DM.



Figura 13. Hipertrofia por insulina.

La piel cerosa con rigidez de las articulaciones o cambios de tipo esclerodermia.

(Scleroderma-Like Syndrome^{16,17} (SLS)), se encuentran en 30% de los pacientes con DM tipo 1, y en algunas series se asocia hasta 50% de los pacientes con DM tipo 1 y se relacionan a complicaciones microvasculares tales como la retinopatía, nefropatía y neuropatía. Usualmente inicia en la 5ª falange, se extiende radialmente, afectando las articulaciones interfalángicas, metacarpofalángicas y grandes articulaciones. El engrosamiento de la piel del dorso de las manos puede ocurrir hasta en el 20 a 30% de las personas con diabetes. Otras pruebas de que la piel del dorso de los dedos se encuentra engrosada incluyen piel rugosa o petri-forme (pápulas de Huntley) en las uniones interfalángicas específicamente los nudillos. Contracturas de Dupuytren también son comunes en pacientes con DM.

La esclerodermia adultorum de la DM se caracteriza por un incremento marcado de engrosamiento de piel de la nuca en pacientes de edad media con sobrepeso, con mal control de DM tipo 1, La prevalencia de esclerodermia adultorum es 3% en estos pacientes. La biopsia revela dermis engrosada con paquetes de colágena separados por espacios claros anchos, previamente ocupados por mucina y con un incremento en número de los mastocitos.

La patogénesis del engrosamiento dérmico no se ha dilucidado completamente.

Explicaciones potenciales incluyen la glucosilación no enzimática de la colágena, haciéndola menos soluble, hidratación secundaria a la acumulación de poliol. Y a la glucosilación no enzimática de albúmina resultante en extravasación celular endotelial, contribuyendo a la patogénesis de microangiopatía diabética.

Si cualquiera de estas explicaciones es correcta, entonces un control de la glucemia más estrecho tiene que ser el tratamiento más efectivo de estas condiciones.

2.4. Bula diabética

La aparición espontánea de ampollas que se encuentran confinadas a las manos y pies es un evento raro pero específico en DM. Estas ampollas no son el resultado de trauma o infección, y varían en tamaño desde milímetros hasta centímetros, pudiendo ser recurrentes. Típicamente las ampollas inician como una lesión tensa, mas ésta se agranda y se torna flácida. Las ampollas diabéticas son un fenómeno heterogéneo. El tipo más común es espontáneo y no escarante. Las ampollas son claras, de contenido líquido, estériles y curan espontáneamente dentro de 2 a 5 semanas (*Figura 5*). Pacientes con estas lesiones se reportan con buena circulación en la extremidad afectada, pero también tienen signos de neuropatía periférica diabética. El examen histopatológico de biopsia muestra un halo sin acantolisis.

Otras bulas diabéticas son hemorrágicas y cursan con atrofia y cicatriz. La localización de estas lesiones, las cuales son menos comunes, es cerca de la unión dermoepitelial.

En un tercer tipo, muchas ampollas blandas no escarantes ocurren en zonas expuestas al sol y en piel profundamente bronceada. El examen a la microscopia electrónica muestra un plano de halo en la lámina lúcida.

A pesar de las presentaciones diferentes y de los diferentes planos de halo dentro de la epidermis, las dos presentaciones más comunes de estas ampollas se observan en pacientes con DM tipo 1 con neuropatía diabética en los que se no existe antecedente de trauma. La patogénesis de estas ampollas todavía no está claramente comprendida. El reporte de un caso¹⁰ documentando la existencia de un umbral menor para la formación de ampollas inducidas por succión en pacientes con DM tipo 1 podría indicar una causa posible en la patogénesis de la bula diabética.

2.5. Púrpura pigmentada

La dermatosis purpúrica pigmentada resulta de la extravasación de eritrocitos al plexo vascular superficial. Es caracterizada por parches de color naranja a bronceado y piel en pimienta "cayena", descrita en el pasado como una manifestación en pacientes diabéticos mayores. En la mayoría de estos pacientes la descompensación cardíaca con edema de miembros inferiores fue determinada como el factor precipitante para la púrpura. Excepto por la frecuente asociación con dermatopatía diabética, esta condición se encuentra clínicamente presente en la enfermedad de Schamberg. Esta condición aparece como un marcador de microangiopatía estructural.

2.6. Ruberosis faciei

La intensidad de la coloración roja en este padecimiento se encuentra directamente en relación con el grado de ingurgitación del plexo venoso superficial. En la diabetes mellitus, los individuos afectados pueden desarrollar microangiopatía funcional que se manifiesta clínicamente por dilatación venosa. Esta dilatación, manifestada en el fondo de ojo por ingurgitación venosa, es fácilmente pasada por alto. Puede ser evidente en pacientes de reciente diagnóstico y es un marcador importante del buen control de la enfermedad ya la ingurgitación venosa puede desaparecer cuando el nivel de glucosa está controlado.

Este signo aparece como un marcador interesante de microangiopatía funcional de la piel, con la limitante de ser una prueba no fácilmente graduable, con gran margen de error interobservador.

2.7. Telangiectasia periungueal¹⁸

Se puede examinar directamente la piel para valorar microcirculación de la dermis superficial. Cualquier área de la piel puede ser examinada, pero debido a las asas capilares del pliegue de la uña en un eje horizontal, esta área ofrece una vista excelente de toda la microvasculatura. Para lograr ver más allá del estrato córneo es importante aplicar primero aceite mineral sobre la superficie de la piel y esperar unos minutos hasta que ésta se vuelva translúcida.

2.8. Eritema erisipeliforme

Otro fenómeno reportado que sugiere compromiso microcirculatorio en pacientes diabéticos es el bien eritema en el dorso de los miembros inferiores y el pie. Este parece correlacionar con la evidencia radiológica de destrucción ósea y predice la aparición de gangrena incipiente. Este fenómeno puede ser confundido en un inicio con erisipela, pero no se asocia con fiebre, velocidad de sedimentación globular (VSG) aumentada o leucocitosis. La presencia de esta manifestación es un signo importante de microangiopatía funcional localizada.

2.9. Granuloma anular

Esta anomalía se presenta en las alteraciones del metabolismo de los carbohidratos en la enfermedad de Latta. Se trata de una dermatosis benigna, caracterizada por nódulos con disposición anular que forman lesiones únicas o múltiples. El estudio histológico muestra alteraciones necrobióticas. Las lesiones elementales son nódulos semiesféricos que van del tamaño de la cabeza de un alfiler hasta el tamaño de un chicharo, se agrupan en placas que tienden a aplanarse en el centro. Las lesiones persisten en la periferia, son de color rozado, blanco amarillento o del color de la piel normal, por lo general son asintomáticas y desaparecen sin dejar cicatriz. La forma clásica es la más frecuente, la cual afecta principalmente a manos, pies, antebrazos y maléolos. Las lesiones anulares son únicas o múltiples, varían de 0.5 a 7 cm y tienen bordes bien delimitados. En la forma diseminada o generalizada, las lesiones están ampliamente distribuidas y se cuentan por decenas o centenas. Histopatológicamente encontramos degeneración focal de la colágena en la dermis superior y media.

Se reporta por algunos autores que la anomalía de metabolismo de carbohidratos posterior a administración de cortisona puede producir este tipo de lesiones.

2.10. Vitiligo

Se trata de una enfermedad de alta frecuencia, crónica, asintomática, caracterizada por la aparición de man-

chas hipocrómicas y acrómicas, por lo general sin alteraciones sistémicas. Dentro de su fisiopatología, intervienen factores genéticos, neurológicos, autoinmunitarios y psicológicos. La teoría inmunitaria ha tomado mucho auge dada la importante relación entre el vitiligo y los padecimientos autoinmunes como diabetes mellitus, anemia perniciosa, enfermedad de Addison y trastornos tiroideos. Se ha reportado la existencia de autoanticuerpos contra melanina. En la enfermedad existe destrucción progresiva de melanocitos por las células T citotóxicas con la subsecuente liberación de antígenos y, en consecuencia, la autoinmunización. Por otra parte, se ha encontrado correlación significativa entre la presencia de HLA-13 y la presencia de vitiligo con anticuerpos antitiroideos. Su localización tiende a ser simétrica, predominando en el dorso de las manos, muñecas, antebrazos, contorno de los ojos y la boca, cuero cabelludo, cuello, zonas genitales y pliegues de flexión.

Hasta el 4.8% de los pacientes con DM tipo 1 presentan esta enfermedad, puede preceder el inicio de diabetes clínicamente evidente y forma parte del síndrome poliglandular autoinmune.

2.11. Acantosis nigricans¹⁹

Se caracteriza por la presencia de hiperplasia papilomatosa aterciopelada de la epidermis, con hiperpigmentación intensa, la cual es más prominente en la región axilar, inguinal y los pliegues del cuello (*Figuras 14, 15 y 16*). Es de poca aparición, de distribución mundial, con



Figura 14.

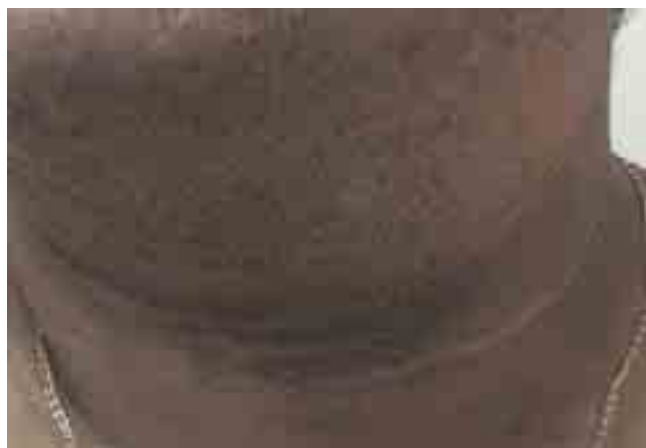


Figura 15.



Figura 16.

una prevalencia del 1 a 13.3%, afectando a todas las razas y a ambos sexos.

Se origina por la alta concentración de factor estimulante de queratocitos y fibroblastos a nivel de las células receptoras. La forma benigna es una genodermatosis autosómica dominante, y la pseudoacantosis (la cual es más frecuente, predominando en los trópicos y en personas de piel morena) se acompaña de obesidad. Cuando hay resistencia a la insulina, ésta ejerce acción biológica por medio de glucoproteínas, las cuales actúan sobre su receptor clásico u otros receptores parecidos al de la insulina, activando factores de crecimiento. En la forma sindrómica hay expresión alta de keratina K11 y K19.

Puede llegar a existir la presencia de parches verrugosos en nudillos y otras superficies extensoras, con hiperqueratosis de las palmas y plantas y otras lesiones hiperplásicas. Se encuentra asociado a acromegalia, síndrome de Cushing, enfermedad ovárica poliquística y

diabetes. Tiene una gran asociación con endocrinopatías, siendo la resistencia a insulina el común denominador, inclusive en la ausencia de diabetes, atribuyéndose su efecto a la acción de la insulina sobre el receptor de IGF-1.

2.12. Enfermedad de Kyrle. (Colagenosis reactiva perforante)²⁰

Se caracteriza por la presencia de pápulas perifoliculares hiperqueratóticas. Su fisiopatología incluye la eliminación transepidermal de material dérmico que puede ser colágeno alterado. La enfermedad perforante ocurre más frecuentemente en diabéticos con falla aguda renal, pero puede asociarse también a pacientes con falla renal sin diabetes.

2.13. Piel/uñas amarillas

Los pacientes con DM tienden a presentar coloración amarillenta de la piel, debido a aumento en los niveles séricos de carotenos. Por lo tanto la verdadera causa de la piel amarilla permanece en disputa. Dentro de las posibilidades fisiopatológicas se incluyen el aumento sérico de carotenos y la glucosilación no enzimática de colágeno dérmico, al igual que depósito de otras proteínas que eventualmente se tornan amarillas.

2.14. Xantomas eruptivos²⁰

La xantomatosis eruptiva asociada a DM se acompaña de hiperlipidemia, glucosuria e hiperglucemia. Su manifestación cutánea clásica es la aparición súbita de "sembradíos" de pápulas amarillas, cada una con un halo eritematoso. Estas lesiones se localizan principalmente en las superficies extensoras. Las pápulas son duras, de localización más frecuente en las rodillas, codos, espalda, nalgas y tronco (*Figuras 17 y 18*) y tienden a resolverse espontáneamente cuando el metabolismo lipídico y de carbohidratos se controla. El examen histopatológico revela histiocitos con líneas lipídicas e inflamación linfoneutrofílica de las células de la dermis.

2.15. Porocarcinoma de células claras²¹

Existe una correlación bien establecida entre el porocarcinoma de células claras y la diabetes mellitus. La aparición de células neoplásicas es causada por la acumulación de glucógeno en el citoplasma celular. La deficiencia de la actividad de la fosforilasa en diabéticos puede ser responsable de la acumulación de glucógeno en las células neoplásicas, resultando en la apariencia de células claras en estas neoplasias.²¹



A



B Figura 17.



Figura 18.

V. Manifestaciones cutáneas en la DM tipo 1:

Yosipovitch y cols.⁶ realizaron un estudio en 238 pacientes con DM tipo 1, dividiéndose las alteraciones encontradas en 3 grupos:

1. Manifestaciones cutáneas asociadas con la DM:

1.1. Dermatitis ictioforme (48%):

Se caracteriza por la presencia de una genodermatosis con un trastorno de la queratinización, con piel seca, descamación hiperqueratosa (como en "escamas de pez"), con alteración en el metabolismo de los lípidos. Esta patología no se encuentra asociada a alteraciones en la

función tiroidea, déficit nutricional, insuficiencia renal crónica o cambios atópicos de la piel.

1.2. Síndrome esclerotiforme (39%):

Ya descrito con anterioridad, con áreas esclerosas únicas o múltiples, redondeadas o lineales, limitadas; en un paciente generalmente asintomático. Se producen placas de piel endurecida, brillante y atrófica, bien delimitadas, hipo o hiperpigmentadas, con halo eritematoso violáceo causadas por una glucosilación avanzada.

1.3. Piel seca del diabético (21%)

2. Infecciones

2.1. Fungal: tiña pedis (32%), onicomicosis (6%) (Figura 19).



Figura 19. Onicomicosis DM.

2.2. Bacteriana: Foliculitis (2.5%) (Figura 20), eritrasma (2.5%), mal perforante plantar (Figura 21).

3. Interacción con la insulina:

- 3.1. Queratosis pelvis (21%)
- 3.2. Acné (8.4%)
- 3.3. Tiña versicolor (3.3%)
- 3.4. Depósito de coloide (1.6%)

VI. Manifestaciones cutáneas del tratamiento de la DM

Aunque no son causales directas de la enfermedad, algunas alteraciones dermatológicas se asocian a los medicamentos utilizados en el tratamiento de la diabetes melli-



Figura 20. Foliculitis DM.



Figura 21. Mal perforante plantar DM.



Figura 22. Fotosensibilidad.



Figura 23. Atrofia por insulina DM.

Cuadro II. Manifestaciones cutáneas en el tratamiento de la DM.

Tipo de fármaco	Incidencia	Manifestación cutánea	Patogénesis	Tratamiento
Hipoglucemiantes orales	1-5% 1-5% 1-5% 10/30	1. Rash macropapular 2. Fotoalergia (Figura 22) 3. -Fototoxicidad 4. Sonrojamiento por clorpropamida	Desconocida Mediada celularmente Tóxica Opioides endovenosos	Cambiar de tratamiento antidiabético Suspender el medicamento
Insulina 1. Obtenida de animal 2. Humana recombinante	10-50% Rara (< 3%)	Lipoatrofia (Figura 23)	Mediación celular IgE; IgG Cambios en estructura terciaria Componentes Lipolíticos de insulina y complejos inmunes	Cambio a insulina humana Inyección de la periferia con insulina humana recombinante altamente purificada

tus. El *cuadro II* describe brevemente las manifestaciones cutáneas más usualmente observadas en el tratamiento de la DM, al igual que su fisiopatología y tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. The Expert Committee on the diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 7.
2. Pfeiffer MA, Halter JB, Porte D Jr. Insulin Secretion in Diabetes Mellitus. *Am J Med* 1981; 70: 579-588.
3. Martin BD, Warram JH, Krolewsky AS et al. Role of glucose and insulin resistance in development of type II diabetes mellitus: Result of a 25 year follow up study. *Lancet* 1992; 340: 925-929.
4. Kahn CR. Insulin action, diabetogenes and the cause of type II diabetes. *Diabetes* 1994; 43: 1066-1084.
5. Romano G, Di Benedetto A, Cesare E, Russo G, Califano L, Cucinotta D. Skin lesions in Diabetes Mellitus: prevalence and clinical correlations. *Diabetes Res Clin Pract* 1998; 39: 2101-2106.
6. Aye M, Masson EA. Dermatological care of the diabetic foot. *Am J Clin Dermatol* 2002; 3(7): 463-474.
7. Fitzpatrick. *Dermatology for the general practitioner*. Ed. McGraw-Hill 1996.
8. Perez M, Kohn S. Cutaneous manifestations of Diabetes Mellitus. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30(5): 519-531.
9. Huntley A. Cutaneous Manifestations of Diabetes Mellitus. *Dermatol Clin* 1989; 7: 531-546.
10. Yosipovitch G, Hodak E, Vardi P, Shraga, Karp M. The prevalence of cutaneous Manifestations in IDMM patients and their association and microvascular complications. *Diabetes Care* 1998; 21(4): 506-509.
11. Arenas. *Dermatología: Atlas, diagnóstico y tratamiento*. Segunda edición, Ed McGraw-Hill 1995.
12. Kemmerly SA. Dermatological manifestations of infections in diabetics. *Infect Dis Clin North Am* 1994; 8(3): 523-532.
13. Sibbald RG, Landolt SJ, Toth D. Skin and Diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996; 25(2): 463-472.
14. Thappa DM. Skin Tags as marker of Diabetes Mellitus: an epidemiological study in India. *J Dermatol* 1995; 22(10): 729-731.
15. Forst T, Kann P, Pflutzner A, Lobmann R, Schafer H, Beyer J. Association between "diabetic thick skin syndrome" and neurological disorders in Diabetes Mellitus. *Acta Diabetol* 1994; 31(2): 73-77.
16. Tuzun B, Tuzun Y, Dinççag N, Minareci O, Ozturk S. Diabetic sclerodactyly. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 27(2): 153-157.
17. Maekawa Y, Nakamura T, Nogami R. Scleroderma-like changes in a patient with insulin-dependent Diabetes Mellitus. *J Dermatol* 1995; 22(7): 508-511.
18. Stansberry KB, Hill MA, Shapiro SA, McNitt PM, Bhatt BA. Impairment of peripheral blood flow in Diabetes resembles an enhanced aging effect. *Diabetes Care* 1997; 20(11): 1711-1716.
19. Jaap AJ, Shore AC, Stockman AJ, Tooke JE. Skin capillary density in subjects with impaired glucose tolerance and patients with type 2 Diabetes. *Diabet Med* 1996; 13(2): 160-164.
20. Shemer A, Bergman R, Linn S, Kantor Y, Friedman R. Diabetic dermopathy and internal complications in Diabetes Mellitus. *Int J Dermatol* 1998; 37(2): 113-115.
21. Requena L, Sarasa JL, Pique E, Farina MC, Olivares M, Martin L. Clear-cell porocarcinoma: another cutaneous marker of Diabetes Mellitus. *Am J Dermatopathol* 1997; 19(5): 540-544.