MANIFESTACIONES CUTÁNEAS PRESENTES EN PACIENTES CON ALTERACIONES ENDOCRINAS

DRA ANDREA CORTÉS

PROFESOR ASISTENTE UNIVERSIDAD DE CHILE

INTRODUCCIÓN

Enfermedades endocrinas pueden ocasionar cambios en las funciones y en la morfología cutánea.

Se generan signos inespecíficos o patognomónicos de enfermedades. Algunas de estas manifestaciones son enfermedades dermatológicas ya conocidas con una mayor frecuencia en este grupo de pacientes.

El conocimiento de las manifestaciones cutáneas puede permitir un abordaje rápido y adecuado de los pacientes y, por tanto, facilitar el diagnóstico precoz de la enfermedad subyacente.

DEMIRKESEN, Cuyan. Skin manifestations of endocrine diseases. Turk Patoloji Derg, 2015, vol. 31, no Suppl 1, p. 145-154. doi: 10.5146/tjpath.2015.01321

Lesiones cutáneas que muestran asociación con endocrinopatías

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
Calciphylaxis	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

Lesiones cutáneas que muestran asociación con endocrinopatías

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 (carbuncule, 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

INTRODUCCIÓN

Endocrinopatías

- DIABETES MELLITUS
- PATOLOGÍA TIROIDEA
- PATOLOGÍA SUPRARRENAL
- OBESIDAD

DIABETES

- Manifestaciones cutáneas en pacientes diabéticos son comunes 30-80%.
- Pueden dar señal de enfermedad aún no diagnosticada.
- Manifestaciones cutáneas características incluyen: acantosis nigricans, necrobiosis lipoidica, dermopatía diabética, engrosamiento cutáneo y bulas biabéticas.
- Onicomicosis frecuente.

HINES, Alex; ALAVI, Afsaneh; DAVIS, Mark DP. Cutaneous Manifestations of Diabetes. Medical Clinics, 2021, vol. 105, no 4, p. 681-697. https://doi.org/10.1016/j.mcna.2021.04.008

Hiperglicemia

- Alteración función queratinocitos y fibroblastos
- Glicación no enzimáticas de proteínas, lípidos y ácidos nucleicos: productos finales de glicación avanzada

Productos finales de glicación avanzada

- Alteran función cutánea.
- Intervienen patogenia complicaciones vasculares.
- Predispone a infecciones

Hiperinsulinemia

- Altera proliferación diferenciación y migración de queratinocitos, reduciendo la función de barrera y cicatrización.

Table 1
Characteristics of cutaneous disorders associated with diabetes mellitus

Condition	Prevalence[a]	DM Association	Appearance	Characteristic Distribution	Treatment
Acanthosis nigricans	Intermediate-common	T2DM > T1DM	Velvety, hyperpigmented, hyperkeratotic plaques	Posterior neck, groin, and axilla	Treat underlying cause Retinoids and keratinolytics can improve appearance
Necrobiosis lipoidica	Rare	T1DM > T2DM	Ovoid plaques with yellow-brown atrophic centers and telangiectasis	Pretibial, bilateral	Generally unsatisfactory Topical and intralesional steroids are first line
Diabetic dermopathy	Common	Long-standing (T1 ≈ T2)	Small, brown, round to ovoid atrophic depressions	Pretibial, bilateral, asymmetric	None recommended
Scleredema diabeticorum	Intermediate	Long-standing (T2DM > T1DM)	Skin thickening and induration; ± erythema, peau d'orange appearance	Neck and upper back, symmetric	Generally unsatisfactory PUVA or electron-beam therapy most effective
Scleroderma-like hand changes	Common	Long-standing (T1 and T2)	Symmetric, waxy skin thickening ± limited joint mobility	Bilateral hands	Physical therapy
Bullous diabeticorum	Rare	T1DM > T2DM	Tense bullae on otherwise normal-appearing skin	Acral distal surfaces of lower extremities, unilateral	Conservative (foot offloading) vs drainage Close observation for secondary infection
Bullous pemphigoid	Rare	DPP-4 inhibitors	Tense blisters on normal, erythematous, or urticarial skin	Groin, axilla, flexural areas	Discontinuation of offending medication
Lipohypertrophy	Common	Insulin use	Soft, rubbery, lipoma-like dermal nodules	Insulin injection sites	Rotation of injection sites Avoid injection to areas of lipohypertrophy
Lipoatrophy	Rare	Insulin use	Cutaneous depressions	Insulin injection sites	Same as for lipohypertrophy
Drug-induced BP	Rare	Gliptin	Bulla formation and itching	Generalized	Stop the drug, oral steroid, and doxycycline

Abbreviations: BP, bullous pemphigoid; DPP-4, dipetptidyl peptidase 4; PUVA, psoralen plus ultraviolet A; T1DM, type 1 diabetes mellitus; T2DM, type 2 diabetes mellitus.

[a] Percent of patients with diabetes affected. Rare, <2%; intermediate, 2%–10%; common, >10%.

Desórdenes cutáneos característicos

Acantosis Nigricans

- Frecuente en pacientes con resistencia a insulina, obesidad y síndrome metabólico
- Clínica: placas hiperpigmentadas aterciopeladas simétricas en axilas, cuello y pliegues
- HP: hiperqueratosis y papilomatosis con acantosis leve.
- Niveles elevados de insulina estimulan queratinocitos y fibroblastos dérmicos a través de IGF-1R
- Asociaciones: acromegalia, hiperprolactinemia, Sd Cushing, producción excesiva de andrógenos, adenocarcinoma gástrico.

Desórdenes cutáneos característicos

Necrobiosis Lipoidica

- Complicación microangiopática, con ulceración segundaria 35%.
- Incidencia en DM: 0.3-1.6%. Hasta el 75% de los pacientes con NL presenta o desarrollará DM.
- Precede (15%), simultáneo (25%) o posterior (60%) al diagnóstico de DM.
- Otras asociaciones: trastornos tiroideos, EII, AR

Desórdenes cutáneos característicos

Dermopatía Diabética

- Manifestación cutánea más frecuente (9-50%) DM1 =DM2
- Diabetes de larga duración, >50 años.
- Se asocia con enfermedad coronaria y complicaciones microvasculares (neuropatía, nefropatía y retinopatía).
- Localización en zona pretibial, antebrazos, muslos y maléolos. Suelen ser bilaterales y asimétricas. Asintomáticas

Desórdenes cutáneos característicos

ENGROSAMIENTO CUTÁNEO

- El engrosamiento de la piel diabética se ha clasificado en tres tipos distintos:
  - Engrosamiento generalizado subclínico benigno
  - Cambios cutáneos similares a la esclerodermia en manos
  - Escleredema diabético
- El engrosamiento de la piel está presente en el 22% al 39% de los pacientes con diabetes.
- El aumento del grosor de la piel se asocia con la neuropatía diabética y se ha demostrado disminuir con un mejor control glucémico.

Desórdenes cutáneos característicos

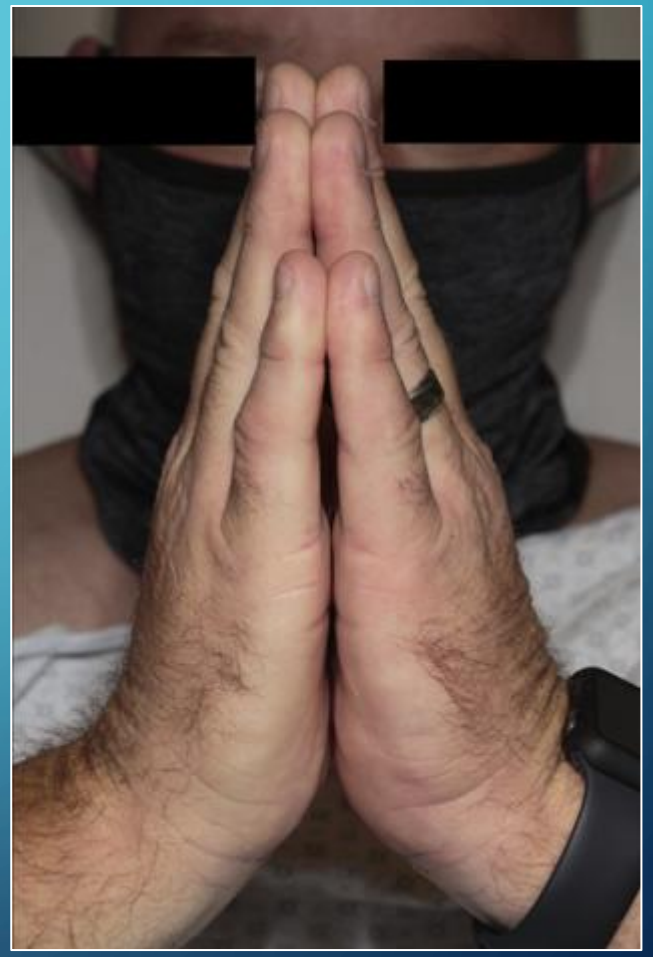
ESCLEREDEMA DIABETICO

- Afecta predominantemente a hombres con diabetes de larga duración.
- Prevalencia en diabéticos entre 2.5% y 14%.
- Engrosamiento e induración simétrica de zona posterior de cuello, hombros y dorso. Asintomática pero puede presentar prurito, eritema e hipoestesia.
- Limitación movimientos.
- Tratamiento fisioterapia y PUVA.

Desórdenes cutáneos característicos

CAMBIOS CUTÁNEOS SIMILARES A LA ESCLERODERMIA EN MANOS

- Piel cerosa y engrosamiento simétrico en el 39% de los pacientes con diabetes.
- Incapacidad de extender completamente las articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas.
- Maniobras exploración: "signo de oración“ y "prueba de la superficie de la mesa"
- Tratamiento fisioterapia.



Desórdenes cutáneos característicos

BULAS DIABÉTICAS

- Poco frecuente 0,4-2% pacientes DM de larga data y mal control metabólico. Etiología desconocida.
- Clínica: bulas de tamaño variable, con contenido claro, indoloras y SIN cambios inflamatorios
- Ubicación: dorso de los pies y cara lateral de las piernas.
- No requiere tratamiento, resuelve espontáneamente en un periodo de 2 a 5 semanas, sin cicatrices.

CAMBIOS CUTÁNEOS GENERALES

- Pie diabético
- Infecciones
- Prurito/Xerosis
- Cambios ungueales

PIE DIABÉTICO

- El riesgo de úlcera del pie diabético (UPD) es 15-25%, y la tasa de recurrencia a los 5 años es del 50- 70%.
- UPD precede al 85% de las amputaciones
- Neuropatía altera la biomecánica del pie, la neuropatía sensorial lleva a pérdida de la sensación protectora y la neuropatía autónoma predispone a la sequedad y fisuras de la piel.
- Prevención, detección temprana y tratamiento precoz.

INFECCIONES

Disfunción inmunológica, la neuropatía y alteración de la circulación.

2x-3x más probable de ser hospitalizado con una infección y tener 2x mortalidad.

Mayor % osteomelitis, sepsis, e infecciones postoperatorias y celulitis.

Más susceptibles infecciones de piel y tejidos blandos

Infecciones cutáneas son más a menudo fúngicas: dermatofitos o Cándida

Piodermia por estreptococos y estafilococos

Infecciones candidiásicas: marcadores tempranos de DM.
Asociadas a mal control metabólico y otras complicaciones de DM
La onicomicosis es una de las manifestaciones cutáneas más frecuentes.

XEROSIS/PRURITO

Xerosis es muy común, desde piel seca y áspera hasta cambios ictiosiformes con fisuras.

Aumenta riesgo de infección y ulceración.

Tratamiento: higiene y humectación de la piel.

Mejorar la función de barrera cutánea.

Prurito muy frecuente en pacientes DM (~49%) Predictor neuropatía.

Favorecido por la disfunción autonómica (SNS) Hipohidrosis. Daño fibras sensitivas tipo C por la polineuropatía diabética.

Tratamiento tópico: capsaicina, amitriptilina-lidocaína.

Tratamiento Oral: gabapentina o pregabalina

CAMBIOS UNGUEALES

Tasas > onicomicosis en pacientes con diabetes en comparación con controles, con una prevalencia 33%-53%

- Es un predictor significativo de ulceración del pie.
- **Debe ser tratado**

Mayor frecuencia de distrofia ungueal y coloración amarilla (40%)

Telangiectasias periungueales .

- Presente en hasta un 50% de los pacientes con DM.
- Manifestación de microangiopatía.
- Eritema y telangiectasias en piel periungueal y pulpejos, asociado a cutículas gruesas.

Table 2
Miscellaneous cutaneous conditions associated with diabetes

Condition	Association[a]
Acrochordons	Definite
Lichen planus	Definite
Psoriasis	Definite
Rubeosis faciei	Definite
Vitiligo	Definite (T1DM)
Acquired perforating dermatosis (Kyrle disease)	Unclear
Granuloma annulare	Unclear

[a] Definite: clear association established. Unclear: conflicting evidence from available studies.

ENFERMEDAD DE KYRLE

Figura 1. Placas y pápulas queratósicas en la cara anterior de ambas piernas.

Figura 3. Pápulas queratósicas eritematosas descamativas en el brazo izquierdo, algunas confluyen y forman placas.

- Lesiones nodulo-queratósicas, centro crateriforme, en las extremidades inferiores con distribución ascendente y de curso crónico.
- Existe una queratinización hacia la dermis hecho que motiva la perforación de la membrana basal.

Dermatol PerU 2014; Vol 24 (3)

RUBEOSIS FACIEI

- Manifestación frecuente (hasta 60%), pero generalmente desapercibida.
- Clínica: enrojecimiento crónico de la cara y cuello
- Signo microangiopatía, se asocia a un mal control metabólico.
- Descartar nefropatía y retinopatía.

ENFERMEDADES TIROIDEAS

- Las enfermedades tiroideas son más prevalentes en mujeres.
- En áreas con deficiencia de yodo comúnmente se observa hipotiroidismo y bocio difuso, mientras que en áreas con suficiente yodo, enfermedades tiroideas autoinmunes principalmente Tiroiditis de hashimoto y Enfermedad de Graves.
- Encuesta nacional de salud 2016-2017 mostró sospecha de hipotiroidismo 18% y prevalencia de 2,2% poblacional. Más frecuente en pacientes con DM tipo 1 , gastritis autoinmune y enfermedad celiaca.

BALDINI, Enke, et al. Thyroid diseases and skin autoimmunity. Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders, 2018, vol. 19, no 4, p. 311-323. https://doi.org/10.1007/s11154-018-9450-7y

ENFERMEDADES TIROIDEAS AUTOINMUNES (ETA)

Penfigoide Buloso

- Tanto la tiroiditis de Hashimoto como la E. de Graves se asocia ocasionalmente con PB.
- Mujeres afectadas por penfigoide gestacional mostraron > prevalencia de otras enfermedades autoinmunes, incluida la tiroiditis de Hashimoto y E. de Graves.

Dermatitis Herpetiforme

- Asociación especialmente a tiroiditis de Hashimoto. Entre 18-48% de los pacientes presentan anti TPO +

Vitíligo

- En un metaanálisis reciente, se demostró que pacientes afectados por vitíligo tenían una prevalencia de ETA de 14,3% y una positividad para anticuerpos específicos de tiroides (anti-TPO, anti-Tg y TRAb) del 20,8%.
- En pacientes con ETA la prevalencia de vitíligo fluctúa entre el 2,7%-7%.

ENFERMEDADES TIROIDEAS AUTOINMUNES (ETA)

Urticaria Crónica

- Asociación con hipotiroidismo y tiroiditis de Hashimoto.
- Mayor prevalencia de urticaria fue encontrado en pacientes con ETA.
- Síntomas de Urticaria crónica pueden mejorar en respuesta a los tratamientos para la enfermedad de la tiroides.

Alopecia areata

- Estudio 3568 pacientes con AA mostró que ETA representan la comorbilidad más común con 14,6%.
- Estudio en niños reveló 20% anormalidades en pruebas tiroideas: 49% hipotiroidismo debido a tiroiditis de Hashimoto, y 20% hipertiroidismo debido a E. de Graves
-

DERMOPATIA TIROIDEA O MIXEDEMA PRETIBIAL

- Manifestación infrecuente de enfermedad tiroidea autoinmune.
- Engrosamiento localizado de la piel que se observa comúnmente en el área pretibial.
- 0,5% -4,3% de los pacientes con antecedentes de tirotoxicosis y el 15% de los pacientes con E de Graves.
- Casi el 97% los pacientes tienen oftalmopatía coexistente y características de hipertiroidismo.
- Tratamiento: corticoides tópicos de alta potencia o intralesiones.

Tapan Kumar Dhali & Monica Chahar (2014) Thyroid dermopathya diagnostic clue of hidden hyperthyroidism, Dermato-Endocrinology, 6:1, e981078, DOI: 0.4161/19381980.2014.981078

	Hipotiroidismo
Cambios cutáneos	Piel seca, áspera y gruesa Fría y pálida Piel cenagosa y edematosa (mixedema) Coloración amarillenta debido a carotenodermia Se forman hematomas con facilidad (fragilidad capilar)
Dermopatías	Ictiosis adquirida y queratodermia palmoplantar Xantomas eruptivos y/o tuberosos Aumento de la incidencia de vitiligo
Cambios/ enfermedades del pelo	Opaco, grueso, frágil Crecimiento lento (aumento de la fase telógena del pelo) Alopecia del tercio lateral de las cejas Aumento de la incidencia de alopecia circunscrita
Cambios ungueales	Finas, frágiles, estriadas Crecimiento lento Onicólisis (infrecuente)

	Hipertiroidismo
Cambios cutáneos	Piel fina, aterciopelada y suave Caliente y húmeda debido al aumento de la sudoración Hiperpigmentación: localizada o generalizada Prurito
Dermopatías	Mixedema pretibial*, acropaquia tiroidea (inflamación del tejido blando acro, periostitis y acropaquia) Urticaria, dermografismo Aumento de la incidencia de vitiligo
Cambios/ enfermedades del pelo	Fino, tenue Alopecia leve, difusa Aumento de la incidencia de alopecia circunscrita
Cambios ungueales	Onicólisis
	Coiloniquia
	Acropaquia tiroidea

PATOLOGÍA SUPRARRENAL

- Síndrome de Cushing
  - Niveles séricos elevados de cortisol (hipercortisolismo)
  - Exógeno o endógeno (ACTH dependiente o independiente)

- Enfermedad de Addison
  - Insuficiencia suprarrenal 1ª
    - deficiencia de glucocorticoides y mineralocorticoides
  - Etiología: 60-70% autoinmune. Otras: infecciones, procesos infiltrativos o hemorragia (destrucción SSRR).

SÍNDROME DE CUSHING

- Alteración de la distribución de grasa subcutánea:
  - Obesidad abdominal
  - Reducción de grasa en brazos y piernas
  - Joroba de búfalo
- Estrías anchas y violáceas, fácil aparición de hematomas.
- Acné facial e hirsutismo 2o al aumento de la secreción de andrógenos suprarrenales y / o cortisol.
- Acantosis nigricans, hiperpigmentación.
- Infecciones fúngicas.

Constantine A. Stratakis SKIN MANIFESTATIONS OF CUSHING'S SYNDROME Rev Endocr Metab Disord. 2016 Sep; 17(3): 283–286.

- Plétora facial
  - signo típico de SC, por aumento de la perfusión bajo la influencia de un exceso de glucocorticoides.
  - Se resuelve primer año tras la curación.

ENFERMEDAD DE ADDISON

- Hiperpigmentación cutánea (MSH) lenta y progresiva.
- Afecta zonas foto expuestas, pliegues o sitios de presión o fricción frecuente (axilas, periné, rodillas, codos, areolas)
- Más marcado en fototipos III-IV

ENFERMEDAD DE ADDISON

Compromiso de mucosas frecuente: labios, encías, lengua, vaginal y anal.

Uñas: bandas longitudinales pigmentadas

Xerosis generalizada

Disminución vello axilar y púbico en mujeres (disminución niveles andrógenos)

Otras: Vitíligo, candidiasis mucocutánea.

<u>Manejo</u>:

Al normalizar los niveles de glucocorticoides revierten gradualmente las manifestaciones clínicas.

OBESIDAD

- En Chile el 4,4% de la población padece obesidad y/o obesidad mórbida según la Encuesta Nacional de Salud 2017.
- Manifestaciones cutáneas comunes relacionadas con la obesidad: acantosis nigricans, acrocordones, estrías, queratosis pilar, hiperqueratosis plantar y un aumento en el riesgo de infecciones cutáneas.
- Mayor riesgo de desarrollar enfermedades inflamatorias de la piel como dermatosis crónica, hidradenitis supurativa, psoriasis y rosácea.

Hirt P. Skin changes in the obese patient J Am Acad Dermatol 2019;81:1037-57
Zemelman V. Obesidad y Piel Rev Hosp Clín Univ Chile 2021; 32: 69 - 77

- Elevado IMC afecta la fisiología de la piel, barrera cutánea, estructura del colágeno y cicatrización de heridas.
  - Xerosis, > TEWL, pérdida de propiedades de reparación heridas.
- Afecta función de glándulas sebáceas y sudoríparas.
  - Aumento de andrógenos y IGF-1 conllevan mayor actividad sebocitos y acné.
  - Aumento sudoración, fricción, inflamación y sobrecrecimiento bacteriano y hongos.
- Cambios circulatorios y linfáticos
  - Disfunción microvascular. Alteración retorno venosos y drenaje linfático.

Fig 5. Acrochordons in the axilla of an obese woman.

Fig 4. Acanthosis nigricans and acrochordons on the posterior neck of an obese black woman.

Fig 6. Striae distensae on an obese woman.

Fig 8. Plantar hyperkeratosis in an obese woman.

Fig 3. Lymphedema and erosions on a morbidly obese Hispanic woman.

Fig 9. Hirsutism and acne on an obese woman.

Hidradenitis supurativa

- Pacientes tienen pliegues intertriginosos más grandes, > fricción mecánica en los sitios de flexión.
- Pacientes con pérdida de peso y cirugía bariátrica presentaban una disminución significativa de HS.

Psoriasis

- Se asocia a mayor gravedad y menor respuesta a terapias sistémicas y biológicas.

Rosácea

- Se describió un mayor riesgo de rosácea para los pacientes con IMC altos.

PELO

- probabilidades de tener cabello prematuramente cano aumentó proporcionalmente con el IMC