

CASO CLÍNICO

Síndrome de HAIR-AN. Reporte de un caso y revisión de la literatura.

Doménica A. Palacios Segarra,* Katty M. Méndez Flores,** Andrea V. Chamba Agila,***
Nathaly P. Lascano Gallegos****

* Posgrado Dermatología, Universidad Tecnológica Equinoccial. Quito, Ecuador.

<https://orcid.org/0000-0001-7451-0968>

** Dermatóloga, Centro de la Piel. Quito, Ecuador

<https://orcid.org/0000-0001-9272-9963>

*** Médica Familiar, Centro de la Piel. Quito, Ecuador

<https://orcid.org/0000-0001-6431-6141>

**** Dermatopatóloga, Centro de la Piel. Quito, Ecuador

<https://orcid.org/0000-0001-8380-9275>

Correspondence:

domepaabc@gmail.com

Palabras clave: Síndrome HAIR-AN, acantosis nigricans, hiperandrogenismo, resistencia a la insulina.

Fecha de recepción: 8/23/2023

Fecha de aceptación: 10/18/2023

RESUMEN

El síndrome de HAIR-AN, hiperandrogenismo (HA), resistencia a la insulina (IR) y acantosis nigricans (AN), es un desorden multisistémico común en mujeres adolescentes, asociado a la presencia de acné, hirsutismo, obesidad y/o amenorreas, que pueden llegar al desarrollo de infertilidad, diabetes, problemas cardiovasculares y trastornos metabólicos.

La detección, el diagnóstico y el tratamiento tempranos pueden ayudar a reducir la morbilidad, mejorar la autoestima y tener un impacto positivo en la calidad de vida.

Se reporta el caso de una mujer de 31 años, que presenta acantosis nigricans en casi todos los pliegues del cuerpo, obesidad, diabetes, dislipidemia, alteraciones en el ciclo menstrual e hirsutismo no diagnosticados desde la adolescencia.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de HAIR-AN fue reportado en 1983 en un grupo de mujeres que presentaban hiperandrogenismo, resistencia a la insulina y acantosis nigricans.^{1,2}

Este síndrome se encuentra en aproximadamente el 5% de las mujeres con hiperandrogenismo a nivel mundial, con una media a partir de los 15 a 16 años hasta la edad reproductiva.^{3,4}

Las manifestaciones clínicas pueden ser graves y potencialmente irreversibles, su diagnóstico principalmente es clínico.^{1,5}

La terapéutica se realiza en función del cuadro clínico, laboratorio y los hallazgos en la ecografía que presente la paciente. Se debe reducir el HA y restablecer

la fertilidad con anticoncepción oral combinada, como el acetato de ciproterona + etinil estradiol, mejorar la sensibilidad periférica a la insulina con medidas farmacológicas y no farmacológicas para prevenir entre otros los riesgos cardiovasculares.^{1,3}

REPORTE DE CASO

Se trata de una paciente femenina de 31 años de edad, con antecedentes de obesidad grado III desde hace 13 años, infertilidad por histerectomía parcial más ooforectomía derecha, amenorrea desde hace 3 años, sedentarismo y como antecedente familiar dislipidemia.

Acude a consulta por presentar desde la adolescencia una dermatosis progresiva, localizada en pliegues (cer-

vical, axilar y submamario), región esternal, interesca-
pular, cara extensora de codos y rodillas, caracterizada
por placas gruesas extensas aterciopeladas, hiperacró-
micas de color marrón grisáceo (Figura 1).

Al examen físico se evidencia además un acné leve,
alopecia de patrón femenino (grado I en la Escala de
Ludwig), hirsutismo positivo (13 puntos en la pun-
tuación Ferriman–Gallwey), IMC 35 y perímetro abdo-
minal de 115cm.

Los estudios de extensión muestran resistencia a la in-
sulina (Índice de resistencia HOMA de 75,4mmol/ml),
dislipidemia mixta (HDL: 23mg/dL; LDL: 64.8mg/dL),
hiperglicemia (glucosa en ayunas: 235mg/dL), relación
LH/FSH de 1.53 y testosterona total 0.34.

El ultrasonido reporta presencia de ovario izquierdo
poliquístico.

Se realiza una biopsia por sacabocado de 5mm de la
región cervical, con hallazgos histológicos que corres-
ponden a acantosis nigricans (Figuras 2a y 2b).

Con todos estos hallazgos: resistencia a la insulina,
signos de hiperandrogenismo y acantosis nigricans, se
concluye como Síndrome de HAIR–AN asociado a Dia-
betes Mellitus II y síndrome metabólico. Se inicia tra-
tamiento con antigluceimiantes orales, fibratos, anti-
conceptivos orales combinados, retinoide tópico, junto
con medidas no farmacológicas (cambios de estilo de
vida, dieta y ejercicio).

DISCUSIÓN

La mayoría de las adolescentes suelen estar preocupadas
por su imagen corporal y son muy sensibles a cualquier
cambio que pueda interferir en su apariencia, como en
los síntomas del síndrome HAIR–AN, donde se produce
aumento en la gravedad del acné, hirsutismo, acantosis
nigricans, obesidad y complicaciones cardiovasculares.⁴

Se desconoce la fisiopatología exacta, se infiere que el
síndrome de HAIR–AN puede pertenecer a un subfenotipo
específico y raro del síndrome de ovario poliquístico

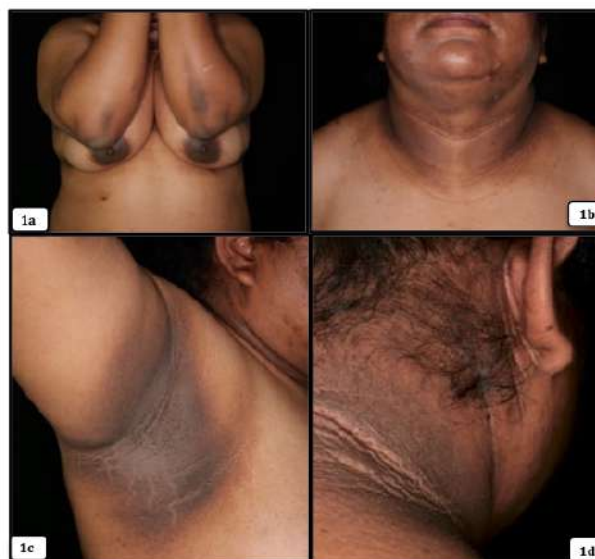


Figura 1. Imagen clínica de acantosis nigricans. 1a y 1b. Placas hiperacrómicas marrón cenizo en codos y cara anterior de cuello. 1c y 1d. Extensas placas hiperacrómicas, gruesas y aterciopeladas en axilas y región cervical posterior.

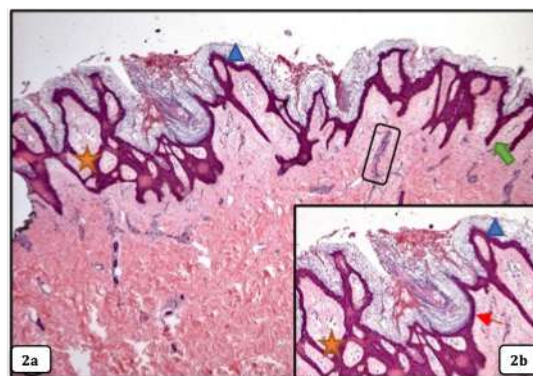


Figura 2a. Imagen histopatológica de acantosis nigricans. 40x. Tinción con hematoxilina y eosina. Figura 2b. Imagen histopatológica. 40x. Tinción con hematoxilina y eosina. En la figura 2 se observa: ★Pseudopapilomatosis con valles, ▲Elongación irregular de las redes de crestas, ▲Hiperortoqueratosis, □Infiltrado inflamatorio linfocitario perivascular superficial, ▼Pigmento de la membrana basal.

(SOP), en donde se encuentra una severa resistencia a la insulina, o; si es una variante del síndrome de SAHA (seborrea, acné, hirsutismo y alopecia); pero también se refiere que pueden ser entidades completamente distintas, que presentan características comunes en las manifestaciones clínicas. Los reportes científicos son fundamentalmente series de casos y reportes de casos.^{1,3,6}

La evidencia encontrada acerca de la fisiopatología de la enfermedad reporta que, debido a la existencia de la resistencia a la insulina e hiperinsulinismo, se exagera la actividad funcional gonadal, observándose clínicamente como hirsutismo y AN. La AN en cambio, se relaciona con diversas condiciones de hiperinsulinemia,

diabetes mellitus no dependiente de insulina, obesidad y SOP; debido a que la insulina no puede ser reconocida por las células a nivel periférico y como respuesta el páncreas aumenta la síntesis y producción de insulina para después unirse a los IGF-1, estimulando a las células de la teca del estroma. Además, al existir hiperinsulinemia por un largo tiempo, actúan sinérgicamente con la LH, lo cual aumenta la producción de andrógenos por estimulación de la esteroidogénesis ovárica, por lo que el HA produce virilización y anovulación crónica. Los hallazgos clínicos que se desarrollan en la fisiopatología de esta enfermedad, son similares a los encontrados en este caso clínico.^{1,2,7,8}

Las manifestaciones clínicas del síndrome de HAIR-AN pueden tener un impacto significativo en la calidad de vida de las personas afectadas como en el caso expuesto, se encuentra afectada estéticamente por la acantosis nigricans a nivel de pliegues, el síndrome metabólico y la infertilidad.^{1,5}

Se considera que esta entidad es infradiagnosticada, tanto de síndrome de HAIR-AN, como de SOP, pudiendo retrasar el diagnóstico, como el caso presentado. La paciente fue diagnosticada de HAIR-AN debido a hiperandrogenismo clínico, bioquímico (niveles normales de LH y FSH, mientras que en el SOP la relación LH/FSH se encuentra elevada), resistencia a la insulina, acantosis nigricans. Cabe recalcar que este síndrome es poco frecuente y genera controversia en su diagnóstico.^{1,5,9,10}

El tratamiento dependerá de la sintomatología del paciente y de su deseo de concepción. El hiperandrogenismo, ya que es el causante de que se desarrolle todo el síndrome, se debe disminuir la resistencia a la insulina y cambiar el estilo de vida para evitar complicaciones futuras y mejorar la calidad de vida.^{1,3}

CONCLUSIONES

El estudio del caso en la paciente referida, permite inferir que el síndrome de HAIR-AN se manifiesta como una enfermedad rara, cuya presentación clínica dificulta su diagnóstico, por lo que el tratamiento de elección es disminuir las cifras de hiperandrogenismo

mediante anticoncepción oral combinada, para que el resto de síntomas disminuyan gradualmente, además cambiar el estilo de vida, hábitos alimenticios y el tratamiento de diabetes en esta paciente son claves para mejorar su calidad de vida.

A futuro se recomienda indagar, realizar más investigaciones sobre esta entidad, porque los hallazgos no permiten tener información de calidad o alta evidencia científica. Actualmente no está clara su fisiopatología y por lo tanto se requiere definir si es una entidad aislada, o si es una variante de otra enfermedad.

AGRADECIMIENTOS

Se agradece al Dr. Santiago Palacios, Director del Centro de la Piel, por otorgar la foto del caso clínico y realizar la revisión del artículo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vargas-hernández VM, Tovar-rodríguez JM, Ferrer-Arreola LP, Loranca-moreno P. insulinoresistencia y acantosis nigricans o síndrome de HAIR-AN. Presentación de siete casos y revisión de la literatura. 2016;83:11-16.
2. Speroff L FM. Anovulación y poliquistosis ovárica. Cap. 12. Speroff L, Fritz MA (eds) Endocrinol ginecológica clínica y Esteril. 2006;2a ed:476-483.
3. O'Brien B, Dahiya R, Kimble R. Hyperandrogenism, insulin resistance and acanthosis nigricans (HAIR-AN syndrome): An extreme subphenotype of polycystic ovary syndrome. *BMJ Case Rep.* 2020;13(4):1-5. doi:10.1136/bcr-2019-231749
4. Omar HA, Logsdon S, Richards J. Clinical profiles, occurrence, and management of adolescent patients with HAIR-AN syndrome. *ScientificWorldJournal.* 2004;4:507-511. doi:10.1100/tsw.2004.106
5. Elmer KB, George RM. HAIR-AN syndrome: A multisystem challenge. *Am Fam Physician.* 2001;63(12):2385-2390.
6. Agrawal K, Mathur R, Purwar N, Mathur SK, Mathur DK. Hyperandrogenism, Insulin Resistance, and Acanthosis Nigricans (HAIR-AN) Syndrome Reflects Adipose Tissue Dysfunction ("Adiposopathy" or "sick Fat") in Asian Indian Girls. *Dermatology.* 2021;237(5):797-805. doi:10.1159/000512918

7. Barbieri RL, Ryan KJ. Hyperandrogenism, insulin resistance, and acanthosis nigricans syndrome: A common endocrinopathy with distinct pathophysiologic features. *Am J Obstet Gynecol.* 1983;147(1):90-101. doi:10.1016/0002-9378(83)90091-1
8. Esperanza LE, Fenske NA. Hyperandrogenism, insulin resistance, and acanthosis nigricans (HAIR-AN) syndrome: Spontaneous remission in a 15-year-old girl. *J Am Acad Dermatol.* 1996;34(5 II):892-897. doi:10.1016/S0190-9622(96)90074-2
9. Gibson-Helm ME, Lucas IM, Boyle JA, Teedea HJ. Women's experiences of polycystic ovary syndrome diagnosis. *Fam Pract.* 2014;31(5):545-549. doi:10.1093/fampra/cm028
10. Monteagudo Peña G, Monteagudo Peña G. Fisiopatología del síndrome de ovario poliquístico. *Rev Cuba Endocrinol.* 2022;33(2). Accessed August 20, 2023. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532022000200007&lng=es&nrm=iso&tlng=es

CASE REPORT

HAIR-AN syndrome. Case report and literature review.

Doménica A. Palacios Segarra,* Katty M. Méndez Flores,** Andrea V. Chamba Agila,***
Nathaly P. Lascano Gallegos****

- * Posgraduate in Dermatology, Universidad Tecnológica Equinoccial. Quito, Ecuador.
<https://orcid.org/0000-0001-7451-0968>
- ** Dermatology, Centro de la Piel. Quito, Ecuador
<https://orcid.org/0000-0001-9272-9963>
- *** Family Medicine, Centro de la Piel. Quito, Ecuador
<https://orcid.org/0000-0001-6431-6141>
- **** Dermatopathology, Centro de la Piel. Quito, Ecuador
<https://orcid.org/0000-0001-8380-9275>

Correspondence:
domepaabc@gmail.com

Key words: HAIR-AN syndrome, acanthosis nigricans, hyperandrogenism, insulin resistance

Fecha de recepción: 8/23/2023
Fecha de aceptación: 10/18/2023

RESUMEN

HAIR-AN syndrome, hyperandrogenism (HA), insulin resistance (IR) and acanthosis nigricans (AN), is a common multisystem disorder in adolescent women, associated with the presence of acne, hirsutism, obesity and/or amenorrhea, which can lead to the development of infertility, diabetes, cardiovascular problems and metabolic disorders.

Early detection, diagnosis, and treatment can help reduce morbidity, improve self-esteem, and have a positive impact on quality of life.

The case of a 31-year-old woman with acanthosis nigricans in almost all body folds, obesity, diabetes, dyslipidemia, menstrual cycle disorders, and hirsutism not diagnosed since adolescence is reported.

INTRODUCTION

HAIR-AN syndrome was reported in 1983 in a group of women with hyperandrogenism, insulin resistance, and acanthosis nigricans.^{1,2}

This syndrome is found in approximately 5% of women with hyperandrogenism worldwide, with an average age from 15 to 16 years to reproductive age.^{3,4}

The clinical manifestations can be serious and potentially irreversible, the diagnosis in this pathology is mainly clinical.^{1,5}

The therapy is carried out based on the clinical manifestations, laboratory and findings in the ultrasound. Reduce (HA) and restore fertility with combined oral contraception, such as cyproterone acetate + ethinyl estradiol, improve peripheral insulin sensitivity with pharmacological and non-pharmacological measures to prevent, among others, cardiovascular risks.^{1,3}

CLINICAL CASE

This is a case of a 31-year-old female patient, with a history of grade III obesity for 13 years, infertility due to partial hysterectomy with right oophorectomy, amenorrhea for 3 years, sedentary lifestyle, and family history of dyslipidemia.

He came to the clinic for presenting a progressive dermatosis since adolescence, located in folds (cervical, axillary and submammary), sternal region, interscapular region, extensor face of elbows and knees, characterized by thick extensive velvety, hyperchromic grayish-brown plaques (Figure 1).

The physical examination also revealed mild acne, female pattern alopecia (grade I on the Ludwig Scale), positive hirsutism (13 points on the Ferriman-Gallwey score), BMI 35 and an abdominal circumference of 115cm.

Extension studies show insulin resistance (HOMA Resistance Index 75.4mmol/mL), mixed dyslipidemia (HDL: 23mg/dL; LDL: 64.8mg/dL), hyperglycemia (fasting blood glucose: 235mg/dL), LH/FSH ratio of 1.53 and total testosterone 0.34.

Ultrasound reports the presence of a polycystic left ovary.

A 5mm punch biopsy of the cervical region was performed, with histological findings corresponding to acanthosis nigricans (Figures 2a and 2b).

With all these findings: insulin resistance, signs of hyperandrogenism and acanthosis nigricans, it is concluded as HAIR-AN Syndrome associated with Diabetes Mellitus II and metabolic syndrome. Treatment is started with oral antiglycemic agents, fibrates, combined oral contraceptives, topical retinoid, along with non-pharmacological measures (lifestyle changes, diet, and exercise).

DISCUSSION

Most adolescents tend to be concerned about their body image and are very sensitive to any change that may interfere with their appearance, such as the symptoms of HAIR-AN syndrome, where there is an increase in the severity of acne, hirsutism, acanthosis nigricans, obesity and cardiovascular complications⁴

The exact pathophysiology is unknown, it is inferred that HAIR-AN syndrome may belong to a specific and rare sub phenotype of polycystic ovarian syndrome (PCOS), where severe insulin resistance is found, or; if it is a variant of SAHA syndrome (seborrhea, acne, hirsutism and alopecia); but it also refers to the fact that they can be completely different entities, which present common characteristics in clinical manifestations. Scientific reports are fundamentally case series and case reports^{1,3,6}

The evidence found about the pathophysiology of the disease reports that due to the existence of insulin resistance and hyperinsulinism, gonadal functional activity is exacerbated, clinically observed as hirsutism and AN.



Figure 1. Clinical image of acanthosis nigricans. **1a y 1b.** Brown gray hyperchromic plaques on the elbows and anterior neck region. **1c y 1d.** Extensive, thick, velvety hyperchromic plaques in the armpits and posterior cervical region.

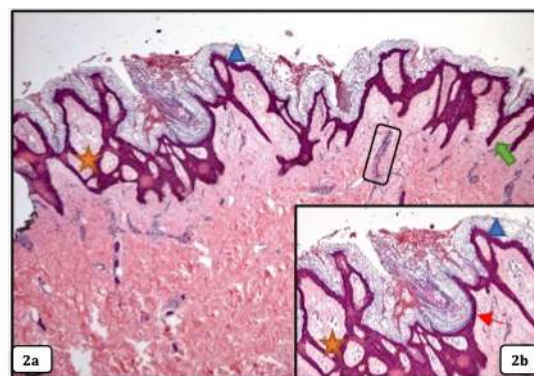


Figure 2a. Histopathological image of acanthosis nigricans. 40x. Hematoxylin and eosin staining. **Figure 2b.** Histopathological image. 40x. Hematoxylin and eosin staining. Findings in the figure 2: ★ Pseudopapillomatosis with valleys, ◆ Irregular elongation of the ridge rete, ▲ Hyperorthokeratosis, □ Superficial perivascular lymphohistiocytic inflammatory infiltrate, ▼ Basement membrane pigment.

On the other hand, AN is related to various conditions of hyperinsulinemia, non-insulin dependent diabetes mellitus, obesity and PCOS; Due to the fact that insulin cannot be recognized by cells at the peripheral level and in response, the pancreas increases the synthesis and production of insulin to later join IGF-1, stimulating the stromal theca of the cells. In addition, when there is hyperinsulinemia for a long time, they act synergistically with LH, which increases androgen production by stimulating ovarian steroidogenesis, so that HA produces virilization and chronic anovulation. The clinical findings that are developed in the pathophysiology of this disease are similar to those found in this clinical case^{1,2,7,8}

The clinical manifestations of the HAIR – AN syndrome can have a significant impact on the quality of life of the affected people, as in the case described, it is aesthetically affected by acanthosis nigricans at the level of folds, metabolic syndrome and infertility^{1,5}

It is considered that this entity is underdiagnosed, both for HAIR-AN syndrome and for PCOS, which can delay diagnosis, as in the case presented. The patient was diagnosed with HAIR-AN due to clinical and biochemical hyperandrogenism (normal levels of LH and FSH, while in PCOS the LH/FSH ratio is elevated), insulin resistance, and acanthosis nigricans. It should be noted that this syndrome is rare and causes controversy in its diagnosis^{1,5,9,10}

The treatment will depend on the patient's symptoms and their desire to conceive. Hyperandrogenism, since it is the cause of the development of the entire syndrome, insulin resistance must be decreased and lifestyle changed to avoid future complications and improve quality of life^{1,3}

CONCLUSIONS

The study of the case in the referred patient allows us to infer that the HAIR-AN syndrome is a rare disease, whose clinical presentation makes its diagnosis difficult. The treatment of choice is to reduce the levels of hyperandrogenism through combined oral contraception, to decrease gradually the rest of the symptoms, in addition to changing the lifestyle, eating habits and the diabetes treatment in this patient, are a key to improving her quality of life.

In the future, it is recommended to investigate, carry out more research on this entity, because the findings do not allow for quality information or high scientific evidence. Currently its pathophysiology is not clear and therefore it is necessary to define if it is an isolated entity, or if it is a variant of another disease.

ACKNOWLEDGEMENT

We are grateful to Dr. Santiago Palacios, director of Centro de la Piel, for providing the photo of the clinical case and reviewing the article.

REFERENCES

1. Vargas-hernández VM, Tovar-rodríguez JM, Ferrer-Arreola LP, Loranca-moreno P. insulinoresistencia y acantosis nigricans o síndrome de HAIR-AN. Presentación de siete casos y revisión de la literatura. 2016;83:11-16.
2. Speroff L FM. Anovulación y poliquistosis ovárica. Cap. 12. Speroff L, Fritz MA (eds) Endocrinología clínica y Esteril. 2006;2a ed:476-483.
3. O'Brien B, Dahiya R, Kimble R. Hyperandrogenism, insulin resistance and acanthosis nigricans (HAIR-AN syndrome): An extreme subphenotype of polycystic ovary syndrome. *BMJ Case Rep.* 2020;13(4):1-5. doi:10.1136/bcr-2019-231749
4. Omar HA, Logsdon S, Richards J. Clinical profiles, occurrence, and management of adolescent patients with HAIR-AN syndrome. *ScientificWorldJournal.* 2004;4:507-511. doi:10.1100/tsw.2004.106
5. Elmer KB, George RM. HAIR-AN syndrome: A multisystem challenge. *Am Fam Physician.* 2001;63(12):2385-2390.
6. Agrawal K, Mathur R, Purwar N, Mathur SK, Mathur DK. Hyperandrogenism, Insulin Resistance, and Acanthosis Nigricans (HAIR-AN) Syndrome Reflects Adipose Tissue Dysfunction ("Adiposopathy" or "sick Fat") in Asian Indian Girls. *Dermatology.* 2021;237(5):797-805. doi:10.1159/000512918
7. Barbieri RL, Ryan KJ. Hyperandrogenism, insulin resistance, and acanthosis nigricans syndrome: A common endocrinopathy with distinct pathophysiologic features. *Am J Obstet Gynecol.* 1983;147(1):90-101. doi:10.1016/0002-9378(83)90091-1
8. Esperanza LE, Fenske NA. Hyperandrogenism, insulin resistance, and acanthosis nigricans (HAIR-AN) syndrome: Spontaneous remission in a 15-year-old girl. *J Am Acad Dermatol.* 1996;34(5 II):892-897. doi:10.1016/S0190-9622(96)90074-2
9. Gibson-Helm ME, Lucas IM, Boyle JA, Teedea HJ. Women's experiences of polycystic ovary syndrome diagnosis. *Fam Pract.* 2014;31(5):545-549. doi:10.1093/fampra/cm028
10. Monteagudo Peña G, Monteagudo Peña G. Fisiopatología del síndrome de ovario poliquístico. *Rev Cuba Endocrinol.* 2022;33(2). Accessed August 20, 2023. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532022000200007&lng=es&nrm=i-so&tlng=es