

NECROBIOZA LIPOIDICĂ

IULIANA GEORGESCU*, FLORENTINA ILEANA CRISTOVICI**,
ANA CLAUDIA GEORGESCU***, GABRIELA PÂRGĂ*

Oradea

Rezumat

Necrobioza lipoidică (NL) este o boală inflamatorie asociată de obicei cu diabetul zaharat. Este o dermatoză rară chiar la diabetici și cu mult mai puțin obișnuită la nediabetici. NL este mai frecventă la femei decât la bărbați. Vârsta medie la debut este 34 ani. Leziunile cutanate ale NL clasice apar ca papule sau noduli care se extind devenind plăci circulare cu atrofie centrală. Inițial aceste plăci sunt de culoare roșie brună, dar progresiv devin mai gălbui și atrofice ca aspect. Leziunile de NL sunt mai frecvent localizate în ariile pretibiale, dar au fost raportate cazuri și cu alte localizări.

Cauza exactă a NL nu este cunoscută dar principala teorie s-a axat pe microangiopatia diabetică. Alte teorii sugerează modificări metabolice sau inflamatorii sau traumatismele, în timp ce altele presupun că o vasculită mediată de anticorpi ar putea fi cauza modificărilor observate în NL.

Referitor la tratamentul NL există mai multe abordări terapeutice, dar nici una dintre acestea nu s-a arătat eficientă în toate cazurile.

Concluzie

NL este o tulburare inflamatorie asociată de obicei cu diabetul zaharat, ale cărei mecanisme patologice nu sunt cunoscute și pentru care nu există o terapie adecvată, unanim acceptată.

***Cuvinte cheie:** necrobioza lipoidică, patologie, tratament.*

Summary

Necrobiosis lipoidica (NL) is an inflammatory disease usually associated with diabetes mellitus. It is a relatively rare dermatosis even in diabetics and is much less common in nondiabetics. NL is more common in women than in men. The average age of onset is 34 years. Skin lesions of classic NL begin as papules or nodules that expand to become round plaques with an atrophic centre. Initially these plaques are red-brown in color, but progressively become more yellow and atrophic in appearance. Lesions of NL are more frequent on the pretibial area, but cases have been also reported on the other places. The exact cause of NL is unknown, but the leading theory has focused on the diabetic microangiopathy. Other theories suggest trauma or inflammatory or metabolic changes while others suggest that an antibody – mediated vasculitis may cause the changes seen in NL.

There are many therapeutic attempts, but none have been shown to be effective in all cases.

Conclusion

NL is an inflammatory disorder usually associated with diabetes mellitus, for which the underlying, pathological mechanism is unknown and for which there is no a dequate therapy, worldwide accepted.

***Keywords:** necrobiosis lipoidica, pathology, treatment*

DermatoVenerol. (Buc.), 52: 39-48

* Policlinica „Buna Vestire“, Craiova.

** Clinica Dermatologie, Spitalul Clinic Județean de Urgență, Craiova.

*** Clinica Medicală I, Spitalul Clinic Județean de Urgență, Craiova.

Necrobioza lipoidică diabetică (necrobiosis lipoidica diabetorum) (NLD) este o boală greu de definit. Dificultățile încep chiar cu numele său. Deși necrobioza este recunoscută ca marker histologic al bolii (indicând degenerarea colagenului), cuvântul „necrobioză”, în sensul strict al său, înseamnă o stare de viață și de moarte și prin urmare se anulează de la sine. „Lipoidica” se referă la acumularea extracelulară de grăsimi, dar acest fapt nu este nici primul patofenomen al bolii și nici nu o însoțește totdeauna. În fine „diabeticorum”, reflectă legătura dermatozei cu diabetul, legătură care, în mai mult de o treime din cazuri poate fi însă exclusă. Cu toate acestea, deși termenul necrobiosis lipoidica diabetorum este etimologic și științific incorect, el rămâne suficient de oportun deoarece face aluzie la aspectul histologic unic, la aspectul general și indubitabil, deși inconstant, la relația cu diabetul (1).

În 1929 Oppenheim prezenta pentru prima oară la Societatea Dermatologică din Viena, o dermatoză neobișnuită apărând sub formă de papule roșii asimptomatice care peste ani de evoluție devin plăci gălbui, sclerodermice și telangiectazice cu margini eritematoase localizate pe brațe și gambe (2). În descrierea histologică el folosea cuvântul „necrobiotic”. Mai târziu, într-o altă publicație Oppenheim denumeste boala „dermatitis atrophicans lipoides diabetica” (3). În 1932, Urbach atribuie acestei dermatoze numele de „necrobiosis lipoidica diabetorum” (4). În 1934, Zeisler raportează primul caz de NLD în Statele Unite (5), iar un an mai târziu Goldsmith raportează primul caz cu această dermatoză la un pacient nediabetic. Alte cazuri de NLD la pacienți nediabetici au fost descrise de Miescher și Leder în 1948 (6). Rollins și Winkelmann în 1960 descriu de asemenea această dermatoză la pacienți nediabetici ei sugerând excluderea din titlu a cuvântului diabetica (7). Azi, termenul de necrobioză lipoidică (NL) este folosit pentru redarea aceluși leziuni la toți pacienții indiferent dacă au sau nu diabet.

Epidemiologie. Incidența NL este redusă fiind o dermatoză relativ rară chiar la diabetici la care ea a fost estimată a fi în jur de 0,3% din pacienți (8). La pacienții nediabetici aceasta este și mai puțin obișnuită. Cât privește momentul apariției NL la diabetici, un studiu pe mai multe

cazuri a arătat că la 15% din cazuri dermatoza precede diabetul zaharat, la 60% din pacienți ea apare după stabilirea diagnosticului de diabet zaharat în timp ce la 25% din pacienți cele două boli debutează concomitent (8). Totodată NL autentice survenind la subiecți care nu sunt încă diabetici și care nu vor fi niciodată sunt mai puțin obișnuite. (1)

În timp ce diabetul zaharat are un peak al incidenței în decada a șasea a vieții, NL este mai obișnuită între a doua și a cincea decadă a vieții. Vârsta medie a pacienților la debutul leziunilor cutanate este 34 ani, dar au fost raportate cazuri la toate vârstele (1). Diabeticii fac boala cu aproape 10 ani mai devreme decât nediabeticii (8,9).

În ce privește sexul, din totalul pacienților cu NL, 80% sunt femei, această predominanță feminină fiind mai marcată la pacienții nediabetici (86%) decât la cei cu diabet (73%) (8,9).

Necrobioza lipoidică diabetică apare aproape exclusiv la albi. Ea este rară la negri și orientali, la aceste populații fiind descrise numai cazuri izolate (1).

Clinic, leziunea primară de NL este o papulă de culoare roșie închisă, mică, fermă, bine delimitată, acoperită cu o scuamă fină. Prin extensiune lentă sau coalescență, aceste leziuni formează plăci indurate, rotunde sau ovalare când mici cu o configurație geografică neregulată când mari. Marginile, care uneori sunt ușor reliefate, și pielea învecinată sunt eritemato-violacei, în timp ce centrul este gălbui (1). Mărimea unei leziuni poate varia de la câțiva milimetri la mai mulți centimetri. Procesul inflamator scade lent instalându-se astfel stadiul cronic în care aceste leziuni sunt cel mai bine recunoscute. Sunt plăci bine delimitate sclerotice amintind luciul porțelanului. Treptat, ele se deprimă devenind plăci atrofile aproape în întregime brune, prin transparența epidermului putând fi observate acumulările de lipide în centrul gălbui. Scuama poate rămâne fină sau, în special atunci când ulcerația este iminentă, să devină mai proeminentă și colodionată. Ulcerații se produc la aproximativ o treime din pacienți indiferent dacă ei sunt diabetici sau nu. Acestea apar mai ales în plăcile mari și pot fi favorizate de traumatisme (9, 10, 11).

Sediile electiv ale leziunilor sunt gambe, pretibial și ariile maleolare mediale. Ocazional

leziuni de NL pot să apară pe coapse, în regiunile poplitee și pe picioare. În 15% din cazuri, în plus față de gambe sunt afectate și alte sedii, (8). Astfel de sedii pot fi abdomenul (12), membrele superioare, pielea capului cauzând atrofie și alopecie (13, 14) și fața, în special pleoapele și nasul (8, 15). În rare cazuri dermatoza a fost descrisă pe călcâi (16) sau penis (17). Un fenomen Köebner a fost observat la pacienți cu NL la locul traumatismului, în special la cei cu vasculită (18). Au fost descrise leziuni de NL dezvoltate la locul unei vaccinării BCG (bacille Calmette Guérin) (19) pe morfee sau pe cicatrici (20). Mai mult, a fost raportată apariția NL la o pacientă diabetică atât pe cicatricea secundară unei colecistectomii cât și la locul injectării insulinei (18).

Aproximativ 16% din pacienți au la început o singură leziune, dar ulterior numărul leziunilor crește, cei mai mulți pacienți având 4 sau mai multe leziuni (8). Când sunt prezente mai multe leziuni, 75% dintre acestea sunt bilaterale, dar asimetrice (18). Chiar dacă leziunile apar oriunde pe suprafața corpului, gambe sunt în general și ele afectate.

Leziunile de NL sunt de regulă asimptomatice, excepție făcând cele ulcerate. Ocazional pacienții pot acuza prurit, arsuri sau sensibilitate, dar aceste simptome sunt adesea trecătoare. Ulcerația este însă frecvent asociată cu durere. O anestezie parțială sau completă la locul afectării sugerând o disfuncție nervoasă locală, a fost uneori semnalată (1).

O regresie spontană poate să apară la o leziune din cinci și curios, vindecarea survine mai ales la pacienți diabetici (8). Timpul necesar pentru a obține ameliorarea variază de la 3 la 4 ani. Deși forma clasică a NL este cea mai comună, spectrul clinic al bolii este larg. Diagnosticul poate fi dificil în cazul în care sunt prezente aspecte neobișnuite precum dimensiunea (leziuni foarte mici sau foarte mari), configurația (leziuni multiple papuloase sau nodulare), localizarea alta decât gambe, complicații ale inflamației severe, ulcerația sau un grad considerabil al scuamei (8).

A fost descrisă și o formă mai aparte de NL cu localizare în partea superioară a feții (21, 22) în care plăci eritematoase anulare atât hipopigmentare cât și hiperpigmentare, au o configurație serpiginoasă cu tendință la invadare a scalpului. În aproape toate aceste cazuri este

vorba de femei de vârstă medie, diabetul fiind rar asociat și numai în câteva cazuri sunt prezente leziuni de necrobioză lipoidică și în alte regiuni. Aspectul clinic al acestei forme este asemănător sarcoidozei dar imaginea histologică este aceeași cu cea a NL cu excepția faptului că mici reziduuri necrobiotice acumulate și celule gigante multinucleate sunt proeminente (22).

În 1948 Miescher și Leder au descris două cazuri care prezentau leziuni anulare evoluând spre plăci eritematoase gălbui, ușor atrofile, cu un aspect histologic granulomatos non necrobiotic (6). Ei au denumit această dermatoză „granulomatosis disciformis chronica et progressiva”. (6) Deși în aceste prime două cazuri leziunile sunt localizate pe gambe, rapoarte ulterioare au descris aceleași leziuni pe față (21) identice probabil cu granulomul anular descris de Wilson-Jones (22).

Criteriile principale care separă granulomul Miescher de NL sunt mai mult histologice decât clinice: o reacție granulomatoasă reamintind granulomul inelar cu excepția prezenței de corpi asteroizi în unele histiocite, absența acumulării de lipide și prezența a numeroase celule gigante multinucleate. Aceste aspecte histologice nu sunt considerate suficient de sigure pentru a distinge granulomatoza disciformă de necrobioza lipoidică nediabetică și mai degrabă pledează pentru o variantă a acesteia (8).

Un semn clinic particular de NL constând în prezența de dopuri cornoase gri brune asemănătoare comedoanelor, mai ales la periferia plăcilor și identificate histologic ca eliminări transepidermice de material necrobiotic, a fost descris de Parra în 1977 (23). Ulterior, forme perforante transepiteliale de NL au fost raportate și de alți autori (24).

Histopatologic, NL prezintă granuloame în palisadă interstițiale dezvoltate în țesutul subcutanat și derm. Modificările caracteristice pot fi observate cel mai bine în placa bine dezvoltată și includ (25, 26):

- Subțierea epidermului;
- Zone rău definite de collagen degenerat și pierderea structurii normale, în particular în dermul mijlociu și inferior;
- Alinierea în palisadă a histiocitelor în jurul collagenului degenerat și răspândirea

acestor celule printre benzile de colagen. Acest aranjament în palisadă nu se regăsește în leziunile diabetice ale nici unui alt organ;

- Obliterarea vaselor dermice printr-un infiltrat granulomatos și scleroză. Modificările vasculare sunt absente sau minime în leziunile de NL localizate în afara gambelor, procesul granulomatos fiind în aceste cazuri mai proeminent decât necroza (8);
- Un infiltrat răzlet, superficial și profund perivascular format din limfocite, histiocite și ocazional, plasmocite și eozinofile. Componenta limfocitară a infiltratului dermic este reprezentată predominant din celule T, în principal celule T helper (27);
- Celule gigante de corp străin;
- Depuneri secundare extracelulare de lipide constând din grăsimi neutre, fosfolipide și beta caroten în dermul superficial. Acestea dau culoarea galbenă leziunilor. În timp, leziunile tipice de NL nu conțin grăsimi;
- Reducerea numerică a nervilor intradermici este un aspect adițional al NL.

Imunofluorescența directă descoperă imunoglobuline M, imunoglobuline A, C₃ și fibrinogen în pereții vaselor sanguine cauzând îngroșarea acestora. La pacienții nediabetici, în leziunile de NL, modificările vasculare nu sunt atât de proeminente (28).

Examinarea în microscopie electronică arată colagen dezorganizat compact, puține sau deloc fibre elastice și îngroșarea pereților vaselor. Histiocitele și celulele gigante conțin numeroși lizozomi și mitocondrii (29). Deși există similitudini între NL, granulomul inelar și nodulii reumatismali, acestea au fost în general supraestimate în aproape toate cazurile fiind posibil un diagnostic specific (1). Crucial pentru diferențierea acestor stări patologice este starea collagenului, și anume dacă degenerarea collagenului este extensivă sau ușoară, focală sau difuză și la care nivel al dermului este aceasta prezentă deoarece astfel poate fi determinat gradul de fibroză și cicatrizare. Depozite de lipide sunt obișnuite în NL în timp ce mucina caracterizează granulomul inelar. (1)

Diagnostic diferențial

Granulomul inelar este cel mai adesea adus în discuție în cazul leziunilor de NL. Leziunile tipice ale acestuia sunt însă mai mici decât cele ale NL și sunt rotunde, cu marginile reliefate formate din papule de culoarea pielii normale sau roșie-palidă, culoarea galbenă, atrofia și telangiectaziile, aspecte tipice de NL, fiind absente. Forma inelară superficială de NL este uneori mai dificilă de distins de granulomul inelar, diagnosticul definitiv, bazându-se în acest caz pe prezența de leziuni tipice altundeva pe corp și pe imaginea histologică. Sediul electiv al granulomului inelar este dosul mâinii, localizare neobișnuită a leziunilor de NL. Asemănările și deosebirile histopatologice sunt redate amănunțit în tabelul 1. Coexistența celor două dermatoze a fost raportată la câțiva pacienți (1).

Nodulii reumatoizi au asemănări (și deosebiri) histologice cu NL (tab. 1), dar clinic, rar se greșește diagnosticul. Leziunile reumatoide sunt noduli mai degrabă decât plăci și sunt localizate pe fețele de extensie ale articulațiilor la pacienții cu forme mai severe de artrită. Testele sanguine (factorul reumatoid în special) sunt pozitive în artrita reumatoidă. Au fost descrise cazuri cu noduli reumatoizi, vasculită reumatoidă și necrobioză (30).

Sarcoidoza, în special când leziunile sunt localizate pe partea superioară a corpului, pe față și scalp, și au aspect inelar, poate mima NL (31, 32). Diagnosticul va fi ușor stabilit histopatologic.

Xantoamele, ocazional, pot sugera NL dar ele nu prezintă atrofie și nici telangiectazii.

Morfea apare ca o placă albicioasă localizată de obicei pe trunchi și diferă histologic de NL.

Paniculita nodulară, tipul migrator (Vilanova) poate fi uneori mai greu de distins de NL. Leziunile primare sunt noduli care de obicei apar pe genunchi și glezne lărgindu-se apoi pentru a forma plăci. Ele dispar după câteva luni. Viteza de sedimentare a eritrocitelor este crescută iar aspectul histologic este cel al eritemului nodos și prin urmare nespecific. Ocazional, răspunde la terapia cu iodură de potasiu.

Sifilisul terțiar dezvoltă leziuni ulcerate care spre deosebire de ulcerile NL au marginile subminate, se însoțesc de teste serologice pozitive pentru lues și răspund la tratamentul antibiotic specific.

Tabelul 1. Compararea histologică a necrobiozei lipidice, granulomului inelar și nodulilor reumatoizi (1)

Aspect histologic	Necrobioza lipidică	Granulom inelar	Noduli reumatoizi
Epiderm	Atrofic: absent în ulceratie.	Normal.	Normal.
Degenerarea colagenului (necrobioză).	Difuză completă.	Focală, discretă și incompletă.	Masivă.
Sediu	Între derm și țesutul subcutanat.	Dermul superior și mijlociu.	Dermul profund și subcutanat.
Mucina.	Discretă.	Abundentă.	Variabilă.
Depunere de grăsime.	Obișnuită – lipide extracelulare în focarele de necrobioză.	Variabilă.	Variabilă.
Fibroza.	Obișnuită.	Absentă.	Obișnuită.
Țesut elastic.	Absent în ariile de necrobioză.	Pierdut în ariile de necrobioză.	–
Modificări vasculare.	Îngroșarea pereților vasculari cu hiperplazie, ocluzie variabilă.	Mici, exceptând acumulările celulare perivasculare.	Hiperplazie capilară: manșoane de limfocite.
Celule gigante multinucleate.	Obișnuite.	Rare.	Obișnuite.
Histiocite în palisadă.	Obișnuite, difuze.	Obișnuite în jurul focarelor de degenerare a colagenului.	Obișnuite. Foarte marcate.
Plasmocite.	Obișnuite.	Variabil.	Variabil.

Dermopatia diabetică apare în alte locuri, în afara gambelor, leziunile prezentând atrofie focală și pigmentare, dar sunt mici și rar scuamoase. Histopatologic nu există necrobioză sau formare de granulom.

Dermatita de stază însoțește insuficiența venoasă și se poate asocia cu ulceratii care de obicei sunt maleolare și rău delimitate. Histologic, lipsesc aspectele tipice de NL.

Fibroza post traumatică se datorează unor traumatisme superficiale și apare sub forma unor leziuni adesea geometrice care pot fi identificate în urma anamnezei. Un aspect al fibrozei post traumatice este hemosideroza. În rarele cazuri când diagnosticul este incert se poate recurge la examinarea histologică.

Etiopatogenia

NL nu este încă elucidată în ciuda multipleror studii. O implicare a factorilor genetici nu a fost dovedită. Mai multe ipoteze au fost emise, dar nici una suficient de convingătoare.

Ipoteza unei legături cu glicozilarea proteinelor a fost evocată pe baza strânsei asocieri între NL și diabet. Mai mult, se pare că la pacienții diabetici care au NL, hemoglobina glicozilată ar fi mai ridicată decât la pacienții diabetici controlați

(33). Totodată, necrobioze lipidice autentice survin la pacienți care nu sunt încă diabetici sau care nu vor fi niciodată. În plus, nu există o corelație între echilibrul glicemic al pacienților diabetici și incidența NL (9, 10), ceea ce, în cele din urmă, acordă puțină importanță unei astfel de ipoteze (34). S-a arătat că o ameliorare semnificativă a echilibrului glicemic nu are totdeauna o influență benefică în evoluția NL. Cu toate acestea, un echilibru glicemic bun joacă un rol fundamental asupra cicatrizării unei leziuni cutanate, oricare ar fi natura acesteia. El face deci, parte integrantă din tratament la fel ca și antisepticele cutanate sau antibioticele sistemice pentru a combate suprainfecția frecventă a ulceratiilor (34).

Existența unei microangiopatii a fost de asemenea incriminată. Modificările vaselor sanguine mici precum îngroșarea peretelui, chiar ocluzia lor având drept urmare ischemia tisulară sunt frecvent observate pe biopsiile fragmentelor prelevate din leziunile cutanate de NL (35). Aceste anomalii vasculare ar putea fi favorizate sau agravate de existența unei microangiopatii diabetice, a unei dislipidemii sau de tulburări de agregare plachetară trei factori prezenți frecvent la pacienții diabetici (34). În plus, la pacienții diabetici, NL este semnificativ asociată cu un risc

crescut al complicațiilor microangiopatie (oculare, renale). Astfel, tratamente favorizante ale permeabilității vasculare sau antiagregante plachetare au fost încercate cu bune rezultate de unii autori pledând în favoarea acestei ipoteze, dar sunt și autori care nu au înregistrat astfel de efecte benefice cu aceleași tratamente (8).

Decelarea de depozite de imunoglobuline (IgM) și fracțiunea treia a complementului (C_3) în pereții vaselor sanguine și la joncțiunea dermo-epidermică la unii pacienți cu NL atât diabetici, cât și nediabetici (36, 37) a sugerat unor autori implicarea unei vasculite cu complexe imune (1). Aceasta ar putea iniția modificări ale vaselor sanguine și secundar necrobioză. Cu toate acestea, absența altor aspecte de vasculită precum prezența de neutrofile și praf nuclear nu poate susține pe deplin această ipoteză. Dacă vasculita este un eveniment imunologic primar sau secundar altor injurii vasculare este o întrebare la care se așteaptă un răspuns. Un argument care susține o patogeneză complex imună este prezența de complexe imune circulante în plasma pacienților cu NL (38).

O teorie etiologică adițională se axează pe anomalii de collagen în NL. Se știe că fibrilele de collagen anormale și deficiente sunt responsabile de vătămarea organului cutanat diabetic. La unele persoane diabetice au fost găsite nivele crescute ale lizil oxidazei responsabilă de creșterea legăturilor încrucișate („cross-linking”) între fibrilele de collagen. Creșterea legăturilor încrucișate între fibrilele de collagen explică îngroșarea membranei bazale în NL. (39)

Existența unui infiltrat format din limfocite, histiocite, celule epitelioide și gigantocelulare de tip reacție la corp străin aduce în discuție, pentru unii autori, forme de frontieră cu alte granulomatoze cutanate (40) precum sarcoidoza sau granulomul inelar. Exprimarea de către celulele histiocitare din leziunile incipiente de NL a unei collagenaze 92LdA și a inhibitorului său TIMP-1 (Tissue Inhibition of Metalloproteinases-1) a sugerat că aceste proteine ar fi implicate în geneza leziunilor histologice (41). Or, aceste două proteine sunt de asemenea exprimate în cursul granulomului inelar (42).

Alte teorii leagă modificările metabolice și inflamatorii de traumatism ca un posibil factor etiologic. S-a presupus că în acest caz ar putea fi

deteriorată migrarea neutrofilelor ducând la o creștere a numărului de macrofage, eventualitate care ar putea explica formarea granulomului în NL. Deoarece NL apare și în alte locuri care nu sunt supuse unor agresiuni fizice, traumatismul pare să fie un factor modificator al aspectului clinic. (1).

Tratamentul

NL nu este foarte eficient, deoarece etiologia exactă rămâne necunoscută. În mare, abordarea terapeutică se poate clasifica în 6 categorii: medicamente care ameliorează fluxul sanguin cutanat, tratamentul cu steroizi, măsuri chirurgicale, medicamente ce grăbesc vindecarea ulcerărilor, imunomodulatoare și în sfârșit, diverse (42).

Ameliorarea fluxului sanguin cutanat. Inhibarea agregării plachetare, cu un tratament combinat constând în aspirină și piridamol a fost sugerată de ideea potrivit căreia NL este cauzată de o ocluzie vasculară mediată de trombocite sau de mecanisme imune. Acest tratament a fost folosit pe scară largă până când, unul din rarele studii controlate (43) a demonstrat că o combinație de 300 mg aspirină și 75 mg dipiridamol administrată de trei ori pe săptămână nu conferă nici un beneficiu (42). Studii ulterioare au raportat rezultate contradictorii: favorabile în șase din șapte cazuri care au primit doze mici de aspirină (44) și nefavorabile în altele tot cu doze mici de aspirină în ciuda inhibării agregării plachetare (45). Ticlopidina, un inhibitor al agregării trombocitelor a dus de asemenea la dispariția sau ameliorarea plăcilor de NL (46). Stanazolul un steroid anabolic cu activitate fibrinolitice și inositol nicotinatul, un vasodilatator au fost raportate ca fiind benefice pentru NL deși cu ameliorări reduse (47). Pentoxifilina, un derivat metil al xantinei, utilizată în tratamentul claudicației intermitente a fost raportată ca benefică în cazul NL (35, 48-50). Pentoxifilina inhibă agregarea plachetară și scade vâscozitatea sanguină prin creșterea fibrinolizei și deformabilității celulelor roșii sanguine (42). De asemenea, ea inhibă agregarea trombocitelor. Un raport mai recent atestă eficacitatea pentoxifilinei în NL atunci când este folosită într-o doză de 400 mg de trei ori pe zi cel puțin șase luni (50). Prostaglandina E1 folosită ca tratament pentru

ocluzie vasculară la o femeie nediabetică a dus și la ameliorarea NL pe care ea o prezenta (51). În fine, rezultate bune au fost semnalate de asemenea cu injecții perilezionale cu heparină (52).

Corticoterapia. Steroizii topici sau intralezionali pot diminua inflamația leziunilor active incipiente și extensiunea marginilor acestora, dar ei au un efect benefic redus asupra leziunilor atrofile. Triamcinolonul intralezional a fost raportat ca eficient în NL (42) dar trebuie avut în vedere riscul inducerii de modificări atrofile sau de ulceratii. Rezultate bune au fost obținute și cu clobetasol propionat (53). Interesul pentru corticoterapia orală în formele neulcerate și în formele ulcerate survine după anii 90' după ce Petzelbauer și col. (54) au raportat rezultate favorabile la 6 pacienți afectați de NL neulcerată dintre care 4 diabetici, în urma corticoterapiei orale după schema următoare: 1 mg/kg/zi prednison timp de 10 zile, apoi scăderea acestuia, în total 2 luni. (54) Corticosteroizii sistemici pot ameliora rapid elementele inflamatorii de NL, dar ei trebuie folosiți numai în formele excepțional de severe mai ales ulcerate, după eșecul tratamentelor convenționale și sub control metabolic strict (34).

Măsuri chirurgicale au fost rar instituite. Excizia chirurgicală cu grefă a fost folosită cu succes, dar pot să apară recidive secundare afectării vasculare subiacente. (42) Laserterapia s-a dovedit eficientă în NL cu o proeminentă componentă vasculară, ameliorând eritemul și telangiectaziile (55).

Medicamente ce grăbesc vindecarea leziunilor. Câteva rapoarte recente subliniază utilizarea cu succes în NL ulcerată a unor preparate topice care stimulează vindecarea rănilor. Două cazuri raportate atestă eficacitatea topicului cu factor uman recombinant de stimulare al coloniilor de granulocite-macrofage, un factor de creștere hemopoietic, în NL ulcerată la pacienți tineri cu diabet (56, 57). Cu toate acestea aplicarea de becaplermin gel ce conține un factor de creștere uman recombinant derivat din trombocite care favorizează chemotaxia și proliferarea celulelor afectate în condiție de plagă, un produs autorizat pentru tratamentul ulcerelor neuropatice diabetice, când a fost aplicat la cinci pacienți diabetici cu NL, nu a dus la o ameliorare

semnificativă (58). Modificarea fizică a micromediului plăgii poate fi de asemenea benefică în favorizarea vindecării acesteia. În NL ulcerată rezultate favorabile au fost raportate (59) cu o nouă protează modulatoră a matrixului constând din colagen și celuloză regenerată oxidată – PromogranTM (42). Acest preparat pare să inactiveze metaloproteinele matriciale și alte enzime care atunci când sunt în cantitate mare pot avea un efect dăunător asupra vindecării răni prin degradarea factorilor de creștere care se găsesc în mod natural. Colagen bovin, gel, constând mai ales din colagen tip I aplicat sub ocluzie pe o NL ulcerată la un pacient nediabetic timp de șase săptămâni a dus la vindecarea leziunii după 24 săptămâni fără recidivă după cinci luni (60). Colagenul favorizează, probabil, vindecarea prin facilitarea homeostaziei, sporind debridarea prin creșterea numărului macrofagelor stimulând angiogeneza și reepitelizarea (42). Inhalarea de oxigen hiperbaric a fost raportată ca benefică, probabil ca urmare a corectării hipoxiei tisulare (61).

Imunomodularea este o terapie mai recent folosită în NL și mai ales în formele ulcerate. Ciclosporina în doză de 2,5 mg/kg/zi a fost utilizată cu succes în câteva cazuri de NL ulcerată, vindecarea nefiind urmată de recidive imediate (62-65). Ciclosporina inhibă producerea de interleukină 2 de către celulele T helper împiedicând proliferarea lor și suprimând astfel răspunsul imun în NL. Tratamentul topic cu tacrolimus 0,1% unguent aplicat de două ori pe zi timp de o lună a fost urmat de un deplin succes în 2 cazuri de NL ulcerată recent raportate (66, 67). Tacrolimus este un inhibitor al calcineurinei care s-a dovedit a avea un mecanism de acțiune similar cu ciclosporina, acela de împiedicare a activării celulelor T. Micofenolatul mofetil care are un puternic efect citostatic asupra limfocitelor a fost de asemenea raportat ca având o capacitate de vindecare rapidă a NL. La un pacient nediabetic, el a dus la vindecarea în patru săptămâni a leziunilor sale de NL care evoluau de 18 luni (68), dar la întreruperea tratamentului acestea au recidivat (34). În câteva cazuri raportate, infliximabul s-a dovedit a fi capabil să amelioreze boli cutanate granulomatoase. Infliximabul este un anticorp monoclonal himeric și acționează ca inhibitor al factorului de necroză

tumorală alfa (TNF α). TNF α are un rol sever în stări precum granulomul inelar diseminat și NL. El se găsește în concentrații înalte în serul și pielea pacienților cu aceste boli. Infliximabul a fost raportat ca un tratament cu deplin succes în NL (69, 70) și poate fi folosit în NL care nu răspunde la alte tratamente (42). Esteri ai acidului fumaric, care au binecunoscute efecte imunomodulatoare, au fost folosiți cu rezultate bune într-un caz de NL neulcerată recalcitrantă la alte tratamente (71).

Psoralen topic plus UV a fost raportat de asemenea ca benefic în NL (72). Treizeci de pacienți au fost supuși unui tratament ce a constat în aplicarea de două ori pe săptămână de psoralen plus ultraviolete A. Cinci pacienți au prezentat o dispariție completă a ulcerației și eritemului și unsprezece înregistrau o ameliorare semnificativă a bolii lor (73). Într-un alt raport se arată că la un pacient diabetic cu NL ulcerată durerea s-a redus după numai trei tratamente și ulterior completa vindecare a ulcerației (74). Pentru confirmarea eficienței reale a PUVA terapiei în NL ulcerată sunt necesare studii în continuare. Trebuie subliniat totuși riscul modificărilor maligne pe care PUVA terapia îl are.

Variante terapeutice diverse constituie un grup aparte cu rezultate favorabile în NL după autori. Un singur studiu a raportat o evoluție favorabilă a NL sub nicotinamidă la opt din cincisprezece pacienți, vindecarea survenind la trei din patru pacienți cu ulcerații (75).

În 60% din cazurile de NL tratate cu clofazimină a fost obținută ameliorarea (76) posibil datorită proprietăților atât antimicrobiene cât și anti-inflamatorii ale acesteia. Pentru diminuarea atrofiei asociate cu NL a fost folosit topic cu tretinoin obținându-se o reducere semnificativă a elementului atrofie al NL (77). Retinoizii favorizează vindecarea plăgilor probabil influențând angiogeneza și formarea de colagen. Benzoil peroxidul aplicat pe NL ulcerată poate de asemenea să ducă la vindecarea acesteia (78). Clorochinul care are proprietăți imunosupresive și antiinflamatorii, administrat oral a fost raportat ca având capacitatea de a ameliora elementul inflamator al plăcii de NL la o pacientă nediabetică probabil prin inhibarea migrării macrofagelor, inhibarea sintezei prostaglandinelor sau inhibarea agregării plachetare (79).

Complicațiile

NL sunt în principal *ulcerația* care de obicei apare după traumatism, *infecțiile*, mai puțin obișnuite și excepțional, dezvoltarea de *carcinoame*. Apariția de carcinom spinocelular a fost raportată în leziunile cronice ale NL (80).

Prognosticul

Din punct de vedere cosmetic nu este tocmai unul bun. Tratamentul ajută la împiedicarea expansiunii leziunilor individuale care tind a avea o evoluție cronică. Leziunile ulcerate necesită îngrijiri îndelungate. Aceste ulcerații pot fi dureroase, se pot infecta și vindecarea se face cu cicatrice.

Concluzie

NL este o tulburare inflamatorie asociată de obicei cu diabetul zaharat, ale cărei mecanisme patologice nu sunt cunoscute și pentru care nu există o terapie adecvată, unanim acceptată.

Intrat în redacție: 10.4.2007

Bibliografie

1. Jelinek J. E.; The skin in diabetes – Lea & Febiger Philadelphia 1986: 33-50.
2. Oppenheim M.: Eigentumliche disseminierte Degeneration des Bindegewebes der Haut bei einem Diabetiker. *Zentralbl. Haut Geschlechtskr.* 1930; 32: 179.
3. Oppenheim M.: Über eine bisher nicht beschreibene, mit eigentümlicher lipoider Degeneration der Elastica und des Bindegewebes einhergehende chronische Dermatose bei Diabetes mellitus (dermatitis atrophicans lipoides diabetica) *Arch Dermatol Syph* 1932; 166: 576-783.
4. Urbach E.: Beiträge zu einer physiologischen und pathologischen Chemie der Haut. Eine neue diabetische Stoffwechsel dermatose: Necrobiosis lipoidica diabetorum *Arch Dermatol Syph* 1932; 166: 273-85.
5. Zeisler E. P., Caro M. R.: Necrobiosis lipoidica diabetorum (Urbach). *Arch Dermatol Syph* 1934; 29: 167-69.
6. Miescher G. von, and Leder M.: Granulomatosis disciformis chronica et progresiva *Dermatologia* 1948; 97: 25-34.
7. Rollins T. G., Winkelmann R. K.: Necrobiosis lipoidica granulomatosis. Necrobiosis lipoidica diabetorum in the nondiabetic *Arch. Dermatol* 1966; 82: 537-43.

8. Müller S. A., and Winkelmann R. K.: Necrobiosis lipoidica diabetorum A clinical and pathological investigation of 171 cases. *Arch Dermatol* 1966; 93: 272-81.
9. Lowitt M. H., Dover J. S.: Necrobiosis lipoidica *J. Am Acad Dermatol* 1991; 25: 735-748.
10. Dwyer C. M., Dick D.: Ulceration in Necrobiosis lipoidica and study *Clin Exp Dermatol* 1993; 18: 366-79.
11. Rowe B. R., Bain S. C., Pizzey M. Barnet A. H.: Rapid healing of ulcerated necrobiosis with optimum glycaemic control and seaweed-based dressings *Br. J. Dermatol* 1991; 125: 603-607.
12. Grots I. A., Strauss J. S. and Mescon M.: Necrobiosis lipoidica diabetorum of the abdomen *Arch Dermatol* 1961; 83: 505-506.
13. Mackey J. P.: Necrobiosis lipoidica diabetorum involving the scalp and face *Br. J. Dermatol* 1975; 93: 729-730.
14. Metz G. and Metz Y.: Extracutane manifestation de Necrobiosis lipoidica isolierter Befall des Kopfes *Kautartz* 1977; 28: 359-363.
15. Wantzin G. L., Siim E. and Nedgyesi S.: An unusual example of necrobiosis lipoidica affecting the face *Br. J. Plast Surg.*, 1980; 33: 61-63.
16. Kuske H., Krebs A. and Zala L.: Necrobiosis lipoidica mit ungewöhnliche Lokalisation *Dermatologia* 1975; 141: 144-45.
17. Braverman I. M.: Skin Signs of Systemic Disease 2nd Ed Philadelphia W. B. Saunders Co., 1981; 654-69.
18. Miller R. A.: The Koebner phenomenon *Int J Dermatol* 1982; 21(4):192-7.
19. Innes S. M., Duncan C. and Campbell J. W.: NLD in a vaccination scar *Diabetes Care* 1982; 5:348-49.
20. Sahl W. J.: Necrobiosis lipoidica diabetorum Localization in surgical scars *J. Cutan Pathol* 1978; 5:249-53.
21. Helander I., Niemi K. M. and Tyrkõo J.: Atypical necrobiosis lipoidica of the face *Acta Derm Venereol* 1978; 58:276-77.
22. Wilson-Jones E.: Necrobiosis lipoidica presenting on the face and scalp An account of 29 patients and a detailed consideration of recent histochemical findings. *Trans St. John's Hosp. Dermatol Soc.* 1971; 57:202-20.
23. Parra C. A.: Transepithelial elimination in necrobiosis lipoidica *Br. J. Dermatol* 1977; 96:83-6.
24. Garcia e Silva L., Capita-Mor M. M. and De Carvalho I.: Necrobiose lipoidique perforante *Ann Dermatol Venereol.*, 1981; 108: 891-986.
25. Ackerman A. B.: Histologic Diagnosis of Inflammatory Skin Diseases. A Method by Pattern Analysis. Philadelphia, Lea & Febiger 1978; 415-13.
26. Lever W. F. and Schaumburg-Lever, G.: Histopathology of the Skin. 6 th Ed Philadelphia, J. B. Lippincott Co 1983; 237-40.
27. Alegre V. A., Winkelmann R. K.: A new histopathologic feature of necrobiosis lipoidica diabetorum: lymphoid nodules *J. Cut Pathol* 1988; 15:75-7.
28. Ullman S., Dahl M. V.: Necrobiosis lipoidica. An immunofluorescence study *Arch Dermatol* 1977, 113 (2), 1671-73.
29. Kobayasi T., Danielson L. and Asboe-Hansen G.: Ultrastructure of necrobiosis lipoidica diabetorum *Acta Derm Venereol*; 1974; 54: 427-31.
30. Jorizzo J. L., Olansky A. J. and Stanely R. J.: Superficial ulcerating necrobiosis in rheumatoid arthritis A variant of the necrobiosis lipoidica-rheumatoid nodule spectrum *Arch. Dermatol*, 1982; 118: 255-59.
31. Rudolph R. I. and Golschmidt H.: Annular sarcoidosis of the face *Cutis*-1975; 16:1026-28.
32. Anderson K. E.: Systemic sarcoidosis with necrobiosis lipoidica-like scalp lesions *Acta Derm Venerol* 1977; 57: 367-69.
33. Kelly W. F., Nicholas J., Adams J. Mahmood R. et al: Necrobiosis lipoidica diabetorum: association with background retinopathy, smoking, and proteinuria. A case controlled study *Diabet Med* 1993; 10: 725-28.
34. Hocqueloux L., J. F., Gautier C., Lebbe C. et al: Necrobiose lipoidique ulcérée associée au diabète insulino-dépendant – Effet bénéfique de la corticothérapie par voie orale. *La Press. Méd.* 1996; 25: 25-27.
35. Noz K. C., Korstanye M. J., Vermeer B. J.: Ulcerating necrobiosis lipoidica effectively treated with pentoxifylline *Clin Exp. Dermatol* 1983; 18: 78-79.
36. Dahl M. V., Ullman S., Fisher J.: Direct immunofluorescence of granuloma annulare and necrobiosis lipoidica *Clin Res* 1976; 24: 95a.
37. Nieber C. and Kalsbeek G. L.: Direct immunofluorescence studies in granuloma annulare, necrobiosis lipoidica and granulomatosis disciformis Miescher. *Dermatologia*, 1979; 158: 427-32.
38. Dahl M. V.: Clinical Immunodermatology Chicago, Year Book Medical Publishers, Inc 1981; 171-76.
39. Hamlin C. R., Kohn R. R., Luschin J. H.: Apparent accelerated aging of human collagen in diabetes mellitus *Diabetes* 1975; 24 (10): 902-4.
40. Gudmunsen K., Smith O., Dervan P., Powell F. C.: Necrobiosis lipoidica and sarcoidosis *Clin Exp Dermatol* 1991; 16: 287-91.
41. Saarialho-Kere U. K., Welgus H. G. Parks W. C.: Expression of interstitial collagenase 92KDa Gelatinase, and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 in granuloma annulare and necrobiosis lipoidica diabetorum *J. Invest Dermatol* 1993; 100: 335-42.
42. Tidman M. J., Duncan C.: The treatment of Necrobiosis Lipoidica – *Br. J. Diabetes Vasc Dis* 2005; 1 (1): 37-41.
43. Statham B., Finlay A. Y., Marks R.: a randomised double blind comparison of an aspirin dipyridamole combination versus a placebo in the treatment of necrobiosis lipoidica *Acta Derm Venereol* 1981; 61: 270-71.
44. Karkavitsas K., Miller J. A., Dowd P. M., Kirby J. D.: Aspirin in the management of necrobiosis lipoidica *Acta Derm Venereol* 1986; 66:90.

45. Beck H. J., Bjerring P., Rasmussen I. et al: Treatment of necrobiosis lipoidica with low dose acetyl salicylic acid A randomised blend trial *Acta Derm Venereol* 1985; 64: 230-4.
46. Rhodes E. L.: Necrobiosis lipoidica treated with ticlopidine *Acta Derm Venereol* 1986; 66:458.
47. Rhodes E. L.: Fibrinolytic agents in the treatment of necrobiosis lipoidica *Br. J. Dermatol* 1976; 96: 673-4.
48. Littler C. M., Tschen E. H.: Pentoxifylline for necrobiosis lipoidica diabetorum *J. Am. Acad. Dermatol* 1987; 17: 314-16.
49. Espana A. Sanchez-Yus E Sema M. J. et al: Chronic balantinis with palisadic granulome: an atypical genital localization of necrobiosis lipoidica responsive to pentoxifylline *Dermatology* 1994; 188: 222-25.
50. Basaria S., Braga-Basaria M.: Necrobiosis lipoidica diabetorum: response to pentoxiphylline *J. Endocrinol Invest* 2003; 26: 1037-40.
51. Kuwert C., Abeck D., Steinkraus V. et al: Prostaglandin E1 improves necrobiosis lipoidica *Acta Derm Venereol* 1995; 75: 319-20.
52. Wilkin J. K.: Perilesional heparin injection for necrobiosis lipoidica *J. Am Acad Dermatol* 1983; 8: 904.
53. Volden G.: Successful treatment of chronic skin diseases with clobetasol propionate and a hydrocolloid occlusive dressing *Acta Derm Venereol* 1992; 72: 69-71.
54. Petzelbauer P., Wolff K., Tappeiner G.: Necrobiosis lipoidica treatment with systemic corticosteroid *J. Dermatol* 1993; 20: 304-07.
55. Moreno-Arias G. A., Camps-Fresneda A.: Necrobiosis lipoidica diabetorum treated with the pulsed dye laser *J. Cosmet Laser Ther* 2001; 3: 143-46.
56. Remes K., Ronnema T.: Healing of chronic leg ulcers in diabetic necrobiosis lipoidica with local granulocyte-macrophage colony stimulating factor treatment *J. Diabetes Complications* 1999; 13: 115-18.
57. Evans A. V., Atherton D. J.: Recalcitrant ulcers in necrobiosis lipoidica diabetorum healed by topical granulocyte-macrophage colony-stimulating factor *Br. J. Dermatol* 2002; 147: 1023-25.
58. Stephens E., Robinson J. A., Gottlieb P. A.: Becaplermin and necrobiosis lipoidicum diabetorum: results of a case control pilot study *J. Diabetes Complications* 2001; 15: 55-6.
59. Omugha N., Jones A. M.: The management of hard-to-heal necrobiosis with Promogran *Br. J. Nurs* 2003; 12: S14-S20.
60. Spenceri E. A., Nahass G. T.: Topically applied bovine collagen in the treatment of ulcerative necrobiosis lipoidica diabetorum *Arch Dermatol* 1997; 133: 817-19.
61. Weisz G., Ramon Y., Waisman D., Melamed Y.: Treatment of necrobiosis lipoidica diabetorum by hyperbaric oxygen *Acta Derm Venereol* 1993; 73: 447-48.
62. Smith K.: Ulcerating necrobiosis lipoidica resolving in response to cyclosporine *A Dermatol Online J.* 1997; 3: 2.
63. Darway A., Acland K. M., Russel-Jones P.: Persistent ulcerated necrobiosis lipoidica responding to treatment with cyclosporin *Br. J. Dermatol* 1999; 141: 725-27.
64. Stinco G., Parlange M. E., De Francesco V. et al: Ulcerated necrobiosis lipoidica treated with cyclosporin A. *Acta Derm Venereol* 2003; 83: 151-53.
65. Stanway A., Rademaker M., Newman P.: Healing of severe ulcerative necrobiosis lipoidica with cyclosporin. *Australas J. Dermatol* 2004; 45 (2): 119-22.
66. Harth W. Linse R.: Topical tacrolimus in granuloma annulare and necrobiosis lipoidica. *Br. J. Dermatol* 2004; 150: 792-94.
67. Clayton T. J., Harrison P. V.: Successful treatment of chronic ulcerated necrobiosis lipoidica with 0,1% topical tacrolimus ointment. *Br. J. Dermatol* 2005; 152 (3): 581-82.
68. Reinhard G., Lohmann F. Uerlich M. et al: Successful treatment of ulcerated necrobiosis lipoidica with mycophenolate mofetil. *Acta Derm Venereol* 2000; 80: 312-13.
69. Drosu A., Kirsner R. S., Welsh E. et al: Use of infliximab, an antitumor necrosis alpha antibody for inflammatory dermatoses. *J. Cutan Med Surg* 2003; 7: 382-86.
70. Kolde G., Mucic J. M., Schullze P. et al: Infliximab a promising new treatment option for ulcerated necrobiosis lipoidica *Dermatology* 2003; 206: 180-81.
71. Gambichier T., Kreuter A. Freitag M. et al: Clearance of necrobiosis lipoidica with Fumaric Acid Esters *Dermatology* 2003; 207: 422-24.
72. De Rie M. A., Sommer A., Hoerzema R., Neumann H. A.: Treatment of necrobiosis lipoidica with topical psoralen plus ultraviolet A. *Br. J. Dermatol* 2002; 147: 743-47.
73. McKenna D. B., Cooper E. J., Tidman M. J.: Topical psoralen plus ultraviolet. A treatment for necrobiosis lipoidica. *Br. J. Dermatol* 2000; 143: 1333-35.
74. Patel G. B., Harding K. G., Mills C. M.: Severe disabling koebnerising ulcerated necrobiosis lipoidica successfully managed with topical PUVA *Br. J. Dermatol* 2000; 143: 668-69.
75. Handfield-Jones S., Jones S., Peachey R.: High dose nicotinamide in the treatment of necrobiosis lipoidica. *Br. J. Dermatol* 1988; 118: 693-96.
76. Mensing H.: Clofazimine therapeutic alternative in necrobiosis lipoidica and granuloma annulare *Hautartz* 1988; 40: 99-103.
77. Boyd A. S.: Tretinoin treatment of necrobiosis lipoidica diabetorum. *Diabetes Care* 1999; 22: 1753-54.
78. Hanke C. W., Bergfeld W. F.: Treatment with benzoyl peroxide of ulcers on legs within lesions of necrobiosis lipoidica diabetorum. *J. Dermatol Surg Oncol* 1978; 4: 701-04.
79. Nguyen K., Washenik K., Shupack J.: Necrobiosis lipoidica diabetorum treated with chloroquine. *J. Am. Acad Dermatol* 2002; 46: S34-S36.
80. Santos Juanes J., Galache C., Curto J. R. et al: Squamous cell carcinoma arising in long-standing necrobiosis lipoidica. *JEADV* 2004; 18: 199-200.