

NECROBIOZĂ LIPOIDICĂ ULCERATĂ CU RĂSPUNS FAVORABIL LA CORTICOTERAPIE ORALĂ

IULIANA GEORGESCU*, GABRIELA PÎRGĂ*, FLORENTINA ILEANA CRISTOVICI**, ANA CLAUDIA GEORGESCU***, CRISTIANA SIMIONESCU****

Craiova

Rezumat

Necrobioza lipoidică (NL) este o boală cutanată inflamatorie, care survine de obicei la pacienți cu diabet zaharat și mult mai rar la nediabetici. Este o boală degenerativă a colagenului cu un răspuns granulomatos, îngroșarea pereților vaselor sanguine și depunere de grăsimi. Cauza exactă nu este cunoscută, dar principala teorie s-a axat pe microangiopatia diabetică. NL se poate manifesta uneori cu leziuni multiple, severe, ulcerate, asociate unui diabet grav insulino-dependent, fie concomitent cu depistarea acestuia, fie ulterior în cursul evoluției bolii metabolice. Mai rar, NL precede descoperirea diabetului. Nu există o terapie rațională pentru NL. Totuși, rezultate mai mult sau mai puțin favorabile au fost obținute cu: medicamente care favorizează permeabilitatea vasculară (pentoxifilina sau antiagreganțele plachetare), terapia cu corticosteroizi (topică, intralezională și sistemică), chirurgia. Noi prezentăm o pacientă în vârstă de 30 de ani la care leziunile de NL au apărut cu mult înaintea descoperirii diabetului. Evoluția acestora a fost destul de severă, cu ulcerare profundă, chiar în condițiile în care diabetul descoperit nu a fost unul grav, neimpunând terapia cu insulină. Terapeutic, NL a fost refractară la toate variantele convenționale, singura eficientă fiind corticoterapia sistemică.

Concluzii. Corticoterapia sistemică, cu doze mari pe o scurtă durată, pare a fi cea mai eficientă alternativă terapeutică în NL, în condițiile absenței răspunsului la terapiile convenționale. Ea necesită totodată o supraveghere metabolică atentă.

Cuvinte cheie: necrobioză lipoidică ulcerată, corticoterapie sistemică.

Summary

Necrobiosis lipoidica (NL) is an ulcerating skin disease, which appears usually to the patients with mellitus diabetes and rarely to non-diabetics. It is a degenerative disease of the collagen with a granulomatous answer, the thickening of the blood vessels' walls and deposits of fats. The exact cause is unknown, but the main theory was based upon the diabetic microangiopathy. Sometimes NL can manifest itself with multiple lesions, severe, ulcerated, associated with a serious insulin-dependent diabetes either at the same time with the discovering or subsequently during the evolution of the metabolic disease. Rarely, NL precedes the discovering of the diabetes. There is no rational therapy for NL. Though, the more or less favorable results were obtained with: drugs that favor the vascular permeability (pentoxifylline or the platelet anti-aggregators), the therapy with corticosteroids (topical, intralesional and systemically), surgery. We present a patient of 30 years old whose NL lesions appeared long before the discovering of the diabetes. Their evolution was extremely severe, with profound ulcerations, even in the conditions in which the discovered diabetes was not a serious one, imposing no therapy with insulin. Therapeutically, NL was refracted on all the conventional variants, the only efficient one being the systemic corticotherapy.

Conclusions. The systemic corticotherapy, with big doses for short period, seems to be the most efficient alternative in NL, in the conditions of the absence of an answer to the conventional therapies. It also requires a careful metabolic surveillance.

Key words: ulcerated necrobiosis lipoidica, systemic corticotherapy.

DermatoVenerol. (Buc.), 53: 91-96

* Policlinica Buna Vestire, Craiova.

** Clinica Dermatologie, Spitalul Clinic Județean, Craiova.

*** Clinica Medicală II, Spitalul Clinic Județean, Craiova.

**** Laboratorul de Anatomie Patologică, Spitalul Clinic Județean, Craiova.

Necrobioza lipoidică (NL) este o boală degenerativă a colagenului cu o predilecție pentru gambe, deși, ocazional, poate să apară și în alte locuri (1). Ea a fost descrisă în 1929 de către Oppenheim sub numele de „dermatita atrophicans diabetică” și de către Urbach în 1932 sub termenul de necrobiosis lipoidica diabetorum (2, 3), ambii autori presupunând o relație strânsă între dermatoză și diabet. Ulterior, au fost raportate cazuri de NL la pacienți nediabetici, unii dintre autorii acestor rapoarte sugerând chiar excluderea din denumire a cuvântului „diabetică” (4). Azi, termenul de necrobioză lipoidică este folosit pentru redarea aceluiași leziuni la toți pacienții, indiferent dacă ei sunt sau nu diabetici.

Terapeutic, NL răspunde greu și inconstant la diferitele tratamente încercate precum cele favorizante ale permeabilității capilare (pentoxifilina sau antiagregantele plachetare) (1, 5). Noi raportăm o pacientă diabetică care prezintă o NL ulcerată de aproximativ 2 ani, refractară la toate tratamentele convenționale instituite și care sub tratament sistemic cu corticoizi a evoluat favorabil.

Prezentarea cazului

Pacientă în vârstă de 30 de ani se prezintă cu leziuni cutanate eritematoscuamoatrofice, una dintre ele ulcerată, situate predominant pe fața anterioară a gambei stângi. Din istoric rezultă că prima leziune și-a făcut apariția la vârsta de 18 ani sub forma unei pete roșii pe gamba stângă, aproximativ la nivelul unirii treimii medii și inferioare a acesteia. A fost considerată inițial ca o micoză iar apoi ca o formă de granulom inelar. Biologic, toate analizele, inclusiv glicemia, au fost în limite normale. A urmat tratamente locale cu antimicotice, iar apoi cu topice cortizonice. Rezultatele, în urma acestui din urmă tratament, au fost parțiale și de scurtă durată. Doi ani mai târziu, pe aceeași gambă, au apărut leziuni noi, identice cu prima. Este adusă în discuție eventualitatea unui diabet zaharat, dar analizele de la laborator nu confirmă acest diagnostic, glicemia fiind în limite normale. Se recomandă totuși supravegherea atentă și continuă a pacientei, dar și practicarea unei biopsii care însă este refuzată de aceasta. Deși topice cortizonice sunt aplicate în continuare, leziunile sunt slab influențate, ele continuând să se extindă. În jurul

vârstei de 24 ani se descoperă un diabet zaharat ușor spre moderat. Se prescrie un tratament dietetic la care ulterior se adaugă un agent hipoglicemiant sintetic și de asemenea un tratament cu pentoxifilină, acesta din urmă vizând leziunile cutanate. Sub acest tratament, se constată ușoară ameliorare a leziunilor cutanate, dar nu pentru mult timp. O ulcerăție și-a făcut apariția pe una din plăci, în urmă cu patru ani, în absența oricărui traumatism și în condițiile în care diabetul, după un ușor dezechilibru, părea să fie echilibrat ca urmare a modificării dozei agentului hipoglicemiant sintetic. Un tratament general cu pentoxifilină asociat cu antibiotice și local cu topice cortizonice după dezinfectia plăgii a condus la o cicatrizare parțială, dar nu totală, a leziunii. De câteva luni, ulcerăția aceleiași leziuni a devenit mai extinsă, motiv pentru care solicită un nou consult de specialitate.

Examenul clinic general și probele de laborator uzuale au fost în limite normale, cu excepția unei valori ușor crescute a glicemiei (140 mg%).

Examenul dermatologic constată pe fața anterioară a gambei stângi, la unirea treimii medii cu cea inferioară, un placard inflamator infiltrat foarte dureros, cu o tentă gălbuie, ulcerat în jumătatea superioară, ovalar, aproximativ 6,5 cm / 3 cm, alungit în axul longitudinal al membrului (fig. 1). Se găsesc de asemenea leziuni mai mici,



Fig. 1



Fig. 2

neulcerate, pe aceeași gambă (fig. 2) și pe cea stângă, dar și pe coapsa dreaptă.

Biopsia cutanată dintr-una din plăci confirmă diagnosticul de NL arătând existența în derm a unui infiltrat dens format din limfocite, celule gigante multinucleate de tip reacție la corpi străini. Țesutul conjunctiv este necrotic, iar capilarele au un perete îngroșat fibros hialinizat (fig. 3).

Terapeutic, dată fiind ineficiența tratamentelor anterioare, se decide instituirea corticoterapiei orale cu prednison 1 mg/kg/zi timp de 10 zile, apoi doza se reduce treptat. După 3 săptămâni infiltrația plăcilor se reduce considerabil, iar ulcerarea leziunii din regiunea pre-tibială se epitelizează parțial. După alte trei săptămâni ulcerarea se epitelizează complet, doza de prednison fiind atunci de 15 mg la 2 zile. O reexaminare, 4 luni mai târziu, constată aceeași stare, de completă epitelizare a leziunii.

Discuții

Clinic, NL se manifestă prin una sau mai multe plăci inflamatorii cu o margine eritematoasă și un centru atrofic, subțire, lăsând să se vadă prin transparența sa vasele sanguine cutanate și culoarea galbenă a țesutului adipos subcutanat. Tipic, pielea afectată este lipsită de peri și de sensibilitate și este hipohidrotică (1), leziunile sunt localizate de regulă pe fețele

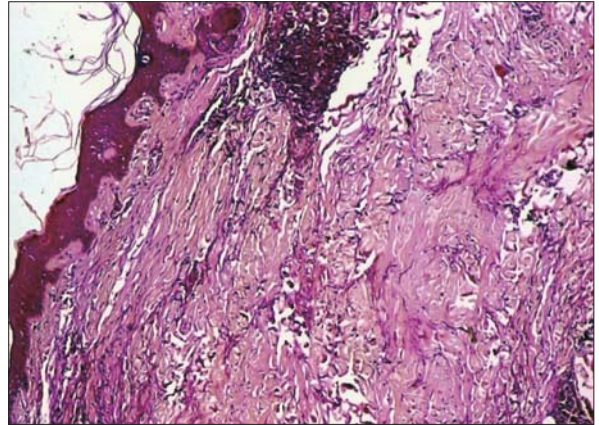


Fig. 3. HE, OB x 10

anterioare ale gambelor, uni sau bilateral, dar au fost raportate și alte localizări precum față, torace, brațe (6) sau coapse, scalp, tendonul lui Ahile, călcâi, penis (7) ș.a. Ulcerații dureroase pot să apară în aproximativ 20-25% din cazuri și de obicei sunt corelate cu traumatisme (6). Prevalența NL în rândul pacienților diabetici este de 0,3% (8), cel mai adesea fiind afectate femeile și tinerii (6). În 40% din cazuri NL survine la subiecții euglicemici, dar atunci ea precede descoperirea diabetului, uneori cu mai mulți ani, la mai mult de unul din două cazuri (9).

Fiziopatologia NL nu este încă elucidată. Asocierea cu diabetul a sugerat unor autori (10) ipoteza unei relații cu glicozilarea proteinelor (5). Deși mai multe studii atestă relația NL cu diabetul, ele nu pot afirma însă cu certitudine că pentru dezvoltarea dermatozei este absolut necesară existența unui metabolism carbohidrat anormal. În 40% din cazuri NL survine la subiecții euglicemici (9), care nu sunt deci diabetici și care poate nu vor fi niciodată.

Dintre pacienții care au ambele boli, diabet și NL, 55% au mai întâi diabet, 25% sunt diagnosticați concomitent și la 20% NL precede diabetul uneori cu mai mulți ani. Diabetul pare să fie blând la pacienții la care NL îl precede cu 4 ani sau mai mult (8). Dacă diabetul apare în asociere cu NL el este de obicei mai sever (cei mai mulți pacienți sunt insulino-dependenți) și debutul său este devreme. La 82,5% din pacienții cu NL și diabet, diabetul apare înaintea vârstei de 40 de ani. Dimpotrivă, la numai 30% din diabeticii fără NL, debutul bolii metabolice se produce înaintea acestei vârste (8).

Una sau mai multe din complicațiile majore ale diabetului – retinopatie, nefropatie sau neuropatie apar la jumătate din pacienții cu NL care au diabet, dar la nici unul din aceia care nu au diabet (7). În plus, s-a demonstrat că nu există o corelație între echilibrul glicemic al pacienților diabetici și incidența NL (6, 11), fapt ce nu poate susține ipoteza potrivit căreia diabetul este cauza NL. În cazul prezentat, ameliorarea echilibrului glicemic nu a dus la ameliorarea leziunilor NL. Totodată, un echilibru glicemic bun are un rol deosebit de important în cicatrizarea unei leziuni cutanate, indiferent de cauza acestuia, făcând parte integrantă din tratament ca și antisepticele cutanate sau antibioticele sistemice în scopul combaterii suprainfecției ulcerărilor (5).

Constatarea frecventă, de altfel ca și în observația noastră, de anomalii vasculare, pe fragmentele prelevate din leziunile de NL, precum îngroșarea pereților vasculari, chiar ocluzia vaselor având drept consecință o ischemie tisulară, a sugerat ipoteza potrivit căreia existența unei microangiopatii ar putea favoriza, posibil împreună și cu alți factori, dezvoltarea sau agravarea NL. Deși modificările vaselor sanguine mici observate în NL sunt similare cu cele întâlnite la diabetici, rămân totuși probleme serioase în ce privește relația etiologică a celor două boli. Microangiopatia nu pare să fie patofenomenul primar al diabetului și la fel, nu este sigur dacă modificările vasculare asociate cu NL sunt primare sau secundare fie dermatozei, fie unei diateze diabetice (7). De asemenea, leziunea histologică ce caracterizează NL, granulomul necrobiotic în palisadă, nu este regăsit în alte sedii ale corpului unde microangiopatia este demonstrată. În fine, s-a constatat că hemoglobina glicozilată măsurată la 22 pacienți cu NL dintre care 9 erau și diabetici, a prezentat valori crescute numai la diabetici, susținând ipoteza că microangiopatia observată în NL este independentă de nivelul glucozei în sânge (12).

Concentrațiile ridicate ale proteinelor serice, în special fracțiunile alfa, se întâlnesc la pacienții diabetici și par să joace un rol în dezvoltarea microangiopatiei. Depozite de 2 – glicoproteine și hexoză în pereții vaselor sanguine au fost raportate la pacienți cu NL ca și niveluri crescute de ceruloplasmină și un raport haptoglobină/albumine de asemenea crescut în ser. Aceste

alterări ale proteinelor plasmatică influențează vâscozitatea sângelui și contribuie direct la dezvoltarea și întreținerea microangiopatiei (7). Așadar, este posibil ca anomaliile vasculare prezente la nivelul leziunilor de NL să fie favorizate sau agravate de o microangiopatie diabetică împreună cu alți factori precum tulburări de agregare plachetară (9). Ca urmare a acestei ipoteze au fost încercate o serie de tratamente favorizante ale permeabilității capilare (pentoxifilina, antiagregantele plachetare) (9, 13).

Pentoxifilina, un derivat metil al xantinei, utilizată în tratamentul claudicației intermitente, inhibă agregarea plachetară și scade vâscozitatea sanguină probabil prin creșterea fibrinolizei și deformabilității celulelor sanguine. Ea a fost raportată ca benefică în unele cazuri, dar nu în toate (5). Într-un raport mai recent (14) se arată că pentoxifilina poate fi eficientă atunci când este folosită într-o doză de 400 mg de 3 ori pe zi, cel puțin 6 luni (1).

Inhibarea agregării plachetare cu un tratament combinat constând în aspirină și dipiridamol a fost folosită pe scară largă. Totuși, unul din rarele studii controlate (15) a demonstrat că o combinație de 300 mg aspirină și 75 mg dipiridamol administrată de trei ori pe săptămână nu conferă niciun beneficiu. Studii ulterioare au raportat rezultate contradictorii: favorabile în șase din șapte cazuri care au primit doze mici de aspirină (16) și nefavorabile în altele tot cu doze mici de aspirină, în ciuda inhibării agregării plachetare (1).

S-a adus de asemenea în discuție rolul unei vascularite cu complexe imune circulante. În pereții vaselor sanguine și la joncțiunea dermo-epidermică au fost detectate depozite de imunoglobulină M (IgM) și fracțiunea a treia a complementului (C3) la unii pacienți atât diabetici cât și nedietici. Din nefericire pentru această teorie, alte aspecte de vasculită cum ar fi prezența de neutrofile și praful nuclear sunt absente în NL. Dacă vasculita este un patofenomen imunologic primar sau secundar altor injurii vasculare, aceasta rămâne de clarificat.

Existența unui infiltrat inflamator compus din celule limfocitare, histiocyte și celule epitelioide și giganto celulare de tip reacție de corp străin a sugerat unor autori că ar fi vorba de forme de frontieră cu alte granulomatoze cutanate precum

sarcoidoza sau granulomul inelar. Recent, a fost pusă în evidență expresia de către celulele histiocitare în leziunile de NL precoce, a unei collagenaze, gelatinaza 12KDa și inhibitorul său TIMP-1 (Tissue Inhibition of Metalloproteinases – 1), sugerând că aceste proteine ar fi implicate precoce în geneza leziunilor histologice (17). De altfel, aceste două proteine sunt exprimate de asemenea în cursul granulomului inelar. Potrivit acestor ipoteze etiopatogenice, corticoterapia locală (dermatocorticoizi, injecții intralezionale) a fost propusă ca o variantă terapeutică, făcând obiectul mai multor studii. S-a constatat că într-un caz din două, această terapie este capabilă să inducă o ameliorare evidentă (6, 8, 18). Ea poate diminua inflamația leziunilor active incipiente și extensia marginilor acestora, dar are un efect benefic redus asupra leziunilor atroifice. Triamcinolonul intralezional a fost raportat ca eficient în necrobioza lipoidică, dar trebuie avut în vedere riscul inducerii de modificări atroifice sau de ulcerării (1). Rezultate bune au fost obținute și cu clobetasol propionat (19), dar cu aceleași riscuri.

Interesul pentru corticoterapia orală în formele neulcerate și în formele ulcerate survine după anii 90', după ce Petzelbauer și colaboratorii (20) au raportat rezultate favorabile la 6 pacienți cu necrobioză lipoidică neulcerată dintre care 4 diabetici, în urma administrării de corticosteroizi pe cale orală. Schema de tratament folosită de autori a fost o doză de 1 mg/kg corp/zi, timp de 10 zile, apoi o scădere rapidă a acesteia și extinderea pe un total de două luni. Corticoizii sistemici pot ameliora rapid elementele inflamatorii ale necrobiozei lipoidice. În literatură sunt câteva rapoarte referitoare la eficiența unui astfel de tratament al necrobiozei lipoidice, chiar în formele de boală ulcerată (5). Exereza zonelor ulcerate urmată de grefe cutanate este o altă variantă terapeutică.

În cazul nostru cu multiple leziuni, ulcerate și neulcerate, ținând cont de rezultatele puțin satisfăcătoare obținute cu terapia convențională și de imposibilitatea recurgerii la o alternativă chirurgicală datorită numărului și dimensiunilor leziunilor, am optat pentru corticoterapia sistemică. Ca urmare a acesteia, rezultatele atât imediate cât și pe termen lung, au fost favorabile.

Concluzii

NL cu leziuni severe, multiple, ulcerate, poate să apară și în cazul unui diabet blând non-insulinodependent. Un echilibru glicemic nu conduce totdeauna la ameliorarea leziunilor cutanate de NL, dar este absolut necesar cicatrizării acestora, când la terapia favorizantă a permeabilității vasculare se adaugă cea antiseptică locală și antiinfecțioasă generală. Corticoterapia sistemică, cu doze mari pe o scurtă durată, pare a fi cea mai eficientă alternativă în condițiile absenței răspunsului la terapiile convenționale. Ea necesită totodată o supraveghere metabolică atentă.

Intrat în redacție: 13 mai 2008

Bibliografie

1. Tidman M. J., Duncan C. – The treatment of Necrobiosis lipoidica – *Br. J. Diabetes Vasc. Dis.* 2005; 1(1):37-41.
2. Oppenheim M. – Eigentümlich disseminierte Degeneration es Bindegewebes der Haut bei einem Diabetiker *Z Hautkr* 1929-30; 32:179.
3. Urbach E. – Beitrage zu einer physiologischen Chemie der Haut. Eine neue diabetish Stoffwechsel dermatose: Nekrobiosis lipoidica diabetorum. *Arch Derm Lyph* 1932; 66:273-85.
4. Rollin T. G., Winkellmann R. K. – Necrobiosis lipoidica granulomatosis Necrobiosis lipoidica diabetorum on the nondiabetic *Arch. Dermatol* 1960; 32: 537-43.
5. Hocquoueloux L., Gautier J. F., Lebbe C. et al – Necrobiose lipoidique ulcérée associée au diabete insulinodépendant – effet bénéfique de la corticothérapie par voie orale – *La Presse Med.* 1996; 25:25-7.
6. Lowitt M. H., Dover J. S. – Necrobiosis lipoidica. *J. Am. Acad. Dermatol* 1991; 25:735-48.
7. Jelinek J. E. – Cutaneous Markers of Diabetes Mellitus and the Role of Microangiopathy in: Jelinek J. E. – *The skin in diabetes* – Lea & Febiger – Philadelphia 1986: 33-50.
8. Muller S. A., Winkelmann R. K. – Necrobiosis lipoidica diabetorum. A clinical and pathological investigation of 171 cases. *Arch. Dermatol* 1966; 93:272-81.
9. Noz K. C., Korstanje M. I., Vermeer B. J. – Ulcerating necrobiosis lipoidica effectively treated with pentoxifylline. *Clin Exp. Dermatol* 1983; 18:78-9.
10. Boulton A. J., Cutfield R. G., Abouganen D. et al – Necrobiosis lipoidica diabetorum: a clinical pathologic study. *J. Am. Acad Dermatol* 1988; 18:530-7.

11. Gwyer C. M., Dick D. – Ulceration in necrobiosis lipoidica and study. *Clin. Exp. Dermatol* 1993; 18:366-9.
12. Dandona P et al – Glycosylated hemoglobin in patients with necrobiosis lipoidica and granuloma annulare. *Clin Exp Dermatol* 1981; 6:299-302.
13. Fellner B. – Treatment of diabetic necrobiosis with aspirin or dipyridamole. *N. Engl. J. Med.* 1978; 299:1366.
14. Basaria S., Braga-Basaria M. – Necrobiosis lipoidica diabetorum response to pentoxifylline. *J. Endocrinol Invest* 2003; 26:1037-40.
15. 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: 270-1.
16. Karkavitsas K., Miller J. A., Dowd P. M., Kirby J. D. – Aspirin in the management of necrobiosis lipoidica. *Acta Derm Venereol* 1982; 62:183.
17. Saarialho-Kere U. K., Welgus H. G., Parks W. C. – Expression of interstitial collagenase 92-KDa Gelatinase, and tissue inhibition of metalloproteinase –1 in granuloma annulare and necrobiosis lipoidica diabetorum. *J. Invest Dermatol* 1993; 100:335-42.
18. Sparrow G., Abell E. – Granuloma annulare and necrobiosis lipoidica treated by jet injection. *Br. J. Dermatol* 1975; 93:85-9.
19. Goette D. K. – Resolution of necrobiosis lipoidica with exclusive clobetasol propionate. *J. Am. Acad Dermatol* 1990; 221: 855-6.
20. Petzelbauer P., Wolff K., Tappeiner G. – Necrobiosis lipoidica: treatment with systemic corticosteroids. *Br. J. Dermatol* 1992;126:542-5.