

## NECROBIOZA LIPOIDICĂ – ACTUALITĂȚI ETIOPATOGENE ȘI TERAPEUTICE

## NECROBIOSIS LIPOIDICA – ACTUAL ETHIOPATHOGENIC AND THERAPEUTIC ASPECTS

I. P. JUSTIN\*

### Rezumat

*Necrobioza lipoidică este o boală granulomatoasă cronică a dermului și țesutului subcutanat, cu etiopatogenie neelucidată. Date recente sugerează implicarea etiopatogenică a factorului infecțios (Borrelia) și infirmă teoria originii ischemice microvasculare a leziunilor cutanate. Pe baza mecanismelor patogenice presupuse, au fost testate de-a lungul timpului terapii diverse, unele cu beneficiu îndoielnic, altele cu un potențial real.*

**Cuvinte cheie:** necrobiosis lipoidica, teorii etiopatogene, tratament.

Intrat în redacție: 8.08.2012

Acceptat: 6.12.2012

### Summary

*Necrobiosis lipoidica is a chronic granulomatous disorder of the dermis and subcutaneous tissue whose etiopathogeny is yet unknown. Recent data suggest the etiopathogenic involvement of the infectious factor (Borrelia) and invalidate the theory regarding the microvascular ischemic origin of skin lesions. Based on presumed pathogenic mechanisms, various therapies have been tested in time, some with arguable results, others trully potential.*

**Key words:** necrobiosis lipoidica, etiopathogenic theories, treatment.

Received: 8.08.2012

Accepted: 6.12.2012

Necrobioza lipoidică, boala degenerativă a colagenului dermic și subcutanat, a fost descrisă pentru prima oară de Oppenheim în 1929 sub denumirea de dermatitis atrophicans diabetorum. A fost numită ulterior de Urbach, în 1932, necrobiosis lipoidica diabetorum pe baza aspectului histopatologic caracteristic și pe baza afectării exclusive, la acea dată, a bolnavilor diabetici. De-a lungul timpului au fost descrise numeroase cazuri de necrobioză lipoidică la

Necrobiosis lipoidica, a degenerative disorder of the dermic and subcutaneous collagen, was first described in 1929 by Oppenheim under the name of dermatitis atrophicans diabetorum. In 1932 Urbach named it necrobiosis lipoidica diabetorum, based on its characteristic histopathological aspect and the exclusive involvement, at that date, of diabetic patients. Subsequently, numerous cases of necrobiosis lipoidica in non-diabetic patients have been described, which is why nowadays the shortened name is preferred.

\* Spitalul Penitenciar Colibași, Jud. Argeș.  
Colibasi Prison Hospital, Arges County.

pacienți nediabetici, astfel că astăzi se preferă termenul prescurtat.

Cea mai frecvent citată statistică privind asocierea necrobiozei lipoidice cu diabetul zaharat este un studiu retrospectiv din 1966 [1]. Din 171 de pacienți cu necrobioză lipoidică, două treimi aveau diabet în momentul diagnosticului afecțiunii cutanate și alți 5-10% prezentau anomalii ale toleranței la glucoză. Studii derulate ulterior au furnizat procente mult mai mici de asociere a necrobiozei lipoidice cu diabetul zaharat (11%, după O'Toole, 1996), ca și o prevalență foarte mică a acestei afecțiuni cutanate (0,3-3%) la diabetici [2]. Cu toată lipsa de concordanță între autori privind acest subiect, se consideră în continuare că necrobioza lipoidică are o strânsă legătură cu diabetul zaharat și rămâne un marker valid al bolii [3].

Datele epidemiologice arată că vârsta medie de debut a leziunilor este de 30 ani și că femeile sunt de trei ori mai afectate decât bărbații. O explicație a acestui fapt ar fi localizarea frecvent pretibială a leziunilor de necrobioză lipoidică. La femeia tânără acest debut reprezintă un handicap din punct de vedere estetic, care precipită prezentarea la medicul dermatolog, chiar în cazul unor leziuni minore.

Tabloul clinic clasic este de leziuni bine delimitate, galben-brune, cu localizare pretibială. Leziunile au o margine violacee, neregulată, care poate fi elevată și/sau îndurată. Frecvent, necrobioza lipoidică la debut se prezintă ca papule sau noduli roșii-bruni care pun problema diagnosticului diferențial cu sarcoidoza sau granulomul inelar. Cu timpul, leziunile se aplatizează, zona gălbuie centrală devine atrofică și presărată cu telangiectazii, căpătând un luciu ca de porțelan. Alte localizări predilecte sunt gleznele, moletul, coapsele și picioarele. Au fost descrise frecvent și localizări atipice ale leziunilor. La nivelul toracelui și membrilor superioare (mâini, antebrațe), există o incidență de 15% a necrobiozei lipoidice, cu leziuni care au tendința de a fi mai mult papulo-nodulare, cu sau fără atrofie. Frecvent, leziunile atipice sunt inelare, eritematoase sau maronii, formând prin coalescență plăci mari, serpiginoase, cu atrofie minimă sau absentă. Cele mai frecvente localizări atipice sunt fața și scalpul, mai ales la nediabetici. Comunicări individuale au mai plasat leziunile

The most frequently quoted statistics regarding the association of necrobiosis lipoidica with diabetes mellitus is a study performed in the year 1966 [1]. Out of a number of 171 patients with necrobiosis lipoidica, two thirds presented with diabetes at the moment when diagnosis was established and 5 to 10 per cent others presented abnormalities in glucose tolerance. Later studies produced much lower per centages showing forms of association of necrobiosis lipoidica with diabetes mellitus (11 per cent, according to O'Toole, 1996), as well as a very low prevalence (0.3 to 3 per cent) of this skin disorder in diabetic patients [2]. Despite disparities among authors with regard to this matter, necrobiosis lipoidica is still considered as being closely related to diabetes mellitus and therefore remains a valid marker of this disease [3].

Epidemiological data show that the average age when lesions start to occur is 30 years and that females are three times more affected than males. One possible explanation could be the frequent pretibial localisation of necrobiosis lipoidica lesions. In young women, the emergence of such lesions represent an esthetic disadvantage that precipitates presentation to the dermatologist, even in the case of minor lesions.

The classical clinical aspect is that of well-defined, yellow-brown pretibial lesions. Lesions have an irregular purple margin that can be elevated and/or depressed. Necrobiosis lipoidica frequently occurs in the beginning as red-brownish papules or nodules, which raises the problem of differentiated diagnosis from sarcoidosis and granuloma annulare. Lesions tend to flatten in time, the central yellowish zone becomes atrophic and spread with telangiectases, acquiring a porcelain-like shine. Other zones often affected are the ankles, the posterior femoral muscles, the thighs and the legs. Atypical localisations of the lesions have also been frequently reported. In the thorax and upper limbs (hands, forearms), a 15 per cent necrobiosis lipoidica incidence has been reported, with lesions that tend to be of a papulo-nodular type, with or without atrophy. Atypical lesions are often annular, erythematous or brownish and form by coalescence big serpiginous plaques, with minimal or no atrophy at all. The most frequent atypical localisations are the face and the scalp, especially in non-diabetic patients. Individual researches have also placed necrobiosis lipoidica lesions on the nipple, and

de necrobioză lipoidică pe mamelon, gland și mucoasa bucală [4]. De menționat că leziunile pe mucoase sunt considerate excepționale. A fost descrisă și o formă particulară cu eliminare transfolliculară a colagenului degenerat, numită necrobioza lipoidică perforantă [5].

În câteva cazuri sporadice a fost descris fenomenul izomorfic (Koebner) cu apariția leziunilor pe arii de traumatism sau în ariile de injecție a insulinei [6]. Majoritatea leziunilor de necrobioză lipoidică sunt asimptomatice, deși au fost descrise și cazuri prezentând durere, prurit sau anestezie. Anestezia locală este secundară distrugerii, de către procesul inflamator, a fibrelor nervoase, fenomen evidențiat pe fragmentele bioptice, prin reducerea numărului de fibre nervoase. Marker neuroendocrin al anesteziei cutanate este proteina S100, a cărei intensitate de colorare este diminuată la nivelul ariilor cu infiltrat inflamator. Secundar distrucției nervoase a fost pusă în evidență disfuncția glandelor sudoripare, care este intensă și uniformă. S-a sugerat [7] că acest aspect este atât de tipic în necrobioza lipoidică și absent în granuloma anulare, încât testele de depistare a secreției sudorale ar putea fi folosite pentru diagnosticul diferențial în cazurile similare histologic.

Remisiunea spontană este rară, sub 20%. Cu timpul, plăcile au tendința la stabilizare, fără formarea de leziuni noi. Cea mai severă complicație este ulcerarea plăcii, dureroasă și cu slabă tendință de epitelizare. Au fost descrise câteva cazuri de carcinom spinocelular dezvoltat pe leziuni ulcerate de necrobioza lipoidică cu evoluție trenantă [8].

Asocierea necrobiozei lipoidice cu sarcoidoză și granulomul inelar apare documentată în multiple raportări, ridicând problema unei etiopatogenii comune. Și din punct de vedere histologic există elemente comune între cele trei afecțiuni cutanate, astfel că diagnosticul diferențial poate fi dificil în stadiile incipiente ale necrobiozei lipoidice. Aspectul tipic este de granulom de tip palisadic cu dispunere caracteristică pe orizontală a ariilor de necrobioză, care cuprind tot dermul și țesutul subcutanat. Colagenul degenerat se prezintă ca zone palide, acelulare, între straturile de histiocite ce constituie granulomul. Plasmocitele sunt comune în dermul inferior. Colorația pentru

on the buccal gland and mucosa [4]. Mention should be made of the fact that lesions on the mucosa are considered to be extremely rare. A peculiar form, with transfollicular elimination of the degenerated collagen, called perforating necrobiosis lipoidica, has also been reported [5].

In some isolated cases the isomorphic (Koebner) phenomenon, with the occurrence of lesions on traumatised areas or alternatively in the insulin injection sites, has been described [6]. Most necrobiosis lipoidica lesions are asymptomatic, although the appearance of pain, prurit or anesthesia has also been reported. Local anesthesia is secondary to the disruption, by the inflammatory process, of the nervous fibers, a phenomenon highlighted on bioptic fragments, by reducing the number of nervous fibers. A neuroendocrine marker of the cutaneous anesthesia is the S100 protein, whose coloring intensity is diminished in areas with inflammatory infiltrate. Secondary to the nervous disruption, the disturbance of sweat glands, which is intense and uniform, has been recorded. It has been suggested [7] that this aspect is so typical in necrobiosis lipoidica and absent in granuloma annulare that the tests for the detection of sweat secretion could be used in the differentiated diagnosis in histologically similar cases.

Spontaneous remission is rare, occurring in under 20 per cent of the cases. In time, plaques tend to stabilize, without forming new lesions. The most severe complication is the painful, hardly epithelizing ulceration of the plaque. Some cases of squamous cell carcinoma developing on necrobiosis lipoidica ulcerated lesions with slow evolution have been described [8].

The association of necrobiosis lipoidica with sarcoidosis and granuloma annulare is well documented and raises the question of their common etiopathogeny. Histologically speaking too, there are common elements in these three skin disorders, so that differentiated diagnosis can be hard to establish in the first stages of necrobiosis lipoidica. The typical aspect is that of palisade-type granulomas with specific horizontal arrangement of the necrobiosis areas that comprehend the whole dermis and subcutaneous tissue. The degenerated collagen has the aspect of pale acellular areas stretching in-between the histiocytes layers that compose the granuloma. Plasmocytes are common in the

mucină este negativă (element de diagnostic diferențial cu granulomul inelar). Celulele gigante sunt deseori prezente, izolate sau făcând parte din complexele granulomatoase. Depozitele extracelulare de lipide sunt tipice (colorația Sudan) și împrăștiate printre fibrele degenerat. La nivel vascular se evidențiază proliferare endotelială cu îngroșarea peretelui vascular și, ocazional, ocluzie luminală. Pereții vasculari sunt deseori impregnați cu un material PAS pozitiv, diastazo-negativ, presupus a fi o glicoproteină neutră. Perivascular, se evidențiază uneori depozite maro de hemosiderină.

Alte asocieri morbide descrise în comunicări sporadice sunt cu boala Crohn, colita ulcerativă, boli tiroidiene autoimune (boala Graves, tiroidita Hashimoto) [9], gamopatie monoclonală, betalipoproteinemie familială.

Etiopatogenia necrobiozei lipoidice rămâne neelucidată. De-a lungul anilor, s-au desfășurat numeroase studii, care au sugerat o patogenie sau alta. Nici una din aceste ipoteze n-a fost acceptată în totalitate.

Teoria disfuncției imune a fost sugerată de prezența imunoreactanților la nivelul pereților vasculari sau a joncțiunii dermo-epidermice. Prima comunicare privind prezența unei vasculite cu complexe imune în necrobioza lipoidică aparține lui Dahl și Ulmann [10]. Ei au evidențiat prin imunofluorescența directă depozite de C3, fibrinogen și Ig M (mai rar Ig A) în jurul vaselor dermice la 9 din cei 12 pacienți studiați. Aceeași imunoreactanți au fost evidențiați și la nivelul joncțiunii dermo-epidermice; toți pacienții prezentau o cantitate sporită de fibrinogen în interiorul ariei necrobiotice. De notat că nu s-au evidențiat depozite imune în pielea normală a acelorași pacienți. Autorii au presupus că vasculita mediată de anticorpi poate fi evenimentul inițiator în necrobioza lipoidică. Numeroase studii derulate ulterior au confirmat doar parțial rezultatele acestui prim studiu de imunofluorescență.

Argumente mai recente în sprijinul teoriei imune aduce un studiu din 1997 [9], prezentând două cazuri de necrobioză lipoidică, apărute la pacienți cu boală tiroidiană autoimună (boala Graves și tiroidita Hashimoto). Ca mecanism imunologic, autorul sprijină ideea de complexe

lower dermis. Mucin coloration is negative (an element of differentiated diagnosis with granuloma annulare). Giant cells are often present, either isolated or as part of granulomatous complexes. Extracellular lipids deposits are typical (Sudan coloration) and spread amongst degenerated fibers. At vascular level one can notice the endothelial proliferation, the thickening of the vascular wall and, occasionally, luminal occlusion. Vascular walls are often impregnated with a PAS positive, diastase-negative material which is supposed to be a neutral glycoprotein. Perivascular brown hemosiderin deposits have been reported in some cases.

Other morbid associations sporadically described include Crohn disease, ulcerative colitis, autoimmune thyroid disorders (Graves disease, Hashimoto thyroiditis) [9], monoclonal gammopathy, family betalipoproteinemia.

Necrobiosis lipoidica etiopathology remains unknown. Numerous studies have been carried out throughout the years, bringing forth one pathology or another, but none of them has yet been totally accepted.

The immune dysfunction theory was suggested by the presence of immunoreactants in the vascular walls or at the junction of dermis and epidermis. The first study regarding the presence of a vasculitis with immune complexes in necrobiosis lipoidica belongs to Dahl and Ulmann [10]. Using direct immunofluorescence, they marked out deposits of C3, fibrinogen and Ig M (and Ig A more rarely) around the dermic vessels in 9 of the 12 patients under study. The same immunoreactants were found at the level of the junction between the dermis and the epidermis; all patients presented an increased fibrinogen amount inside the necrobiotic area. Mention should be made that no immune deposits were found in the normal skin areas of the same patients. The authors suggested that antibodies-mediated vasculitis is the triggering event in the occurrence of necrobiosis lipoidica. Many later studies have only partially confirmed the results of this first immunofluorescence research.

More recent arguments supporting the immune theory are to be found in a study performed in 1997 [9], which presents two cases of necrobiosis lipoidica in patients with autoimmune thyroid disorders (Graves disease and Hashimoto thyroiditis). As regards the

imune sau autoanticorpi împotriva antigenelor din peretele vascular. Mai mult, autorul sugerează că necrobioza lipoidică ar putea fi un marker al afectării tiroidiene autoimune. Este de menționat că nici unul dintre acești pacienți, urmăriți pe o perioadă de 9 ani, nu a dezvoltat diabet zaharat.

Pornind de la implicarea factorului genetic în patogenia diabetului zaharat, au fost derulate studii de tipare HLA la pacienți cu necrobioză lipoidică, diabetici și nediabetici. Amândouă grupele de bolnavi au prezentat frecvențe mari de HLA-DR4, -C8, -CW3 și o frecvență scăzută de HLA-DR5, -DR7, date perfect suprapuse cu rapoarte precedente de tipare HLA la diabetici. Singura diferență dintre cele două grupe a fost o frecvență mai mică a HLA-A2 la cei cu necrobioza lipoidică. Deoarece un singur grup HLA a fost diferit, se concluzionează că factorul genetic nu poate avea un rol patogen major, în ciuda unor comunicări sporadice de necrobioză lipoidică la gemeni nondiabetici sau la surori diabetice.

Colagenul anormal găsit în leziunile de necrobioză lipoidică și în alte boli de organ terminale la bolnavul diabetic a condus la speculația unei cauze direct legate de colagenul însuși. Se știe că hiperglicemia stimulează glicozilarea non-enzimatică a colagenului, ca și a altor proteine structurale sau reglatoare. Fenomenul apare în mod natural cu vârsta, dar este mult accelerat la bolnavul diabetic. Glicozilarea non-enzimatică a colagenului conduce la formarea unor produși finali de glicozilare avansată (AGEs) nondegradabili, proces exprimat prin reducerea solubilității colagenului în acizi și reducerea digestiei enzimatice a colagenului. Acumularea acestor produși de glicozilare a colagenului explică îngroșarea pielii bolnavului diabetic (diabetic thick skin) și reducerea mobilității articulare (scleroderma-like sindrome). Acest colagen modificat ar putea explica și modificările de la nivelul membranei bazale a endoteliului vascular. Studiile au evidențiat o asociere strânsă între nivelul AGEs și complicațiile microangiopatice ale diabetului zaharat (retinopatie, nefropatie). Această ipoteză, însă, nu se poate aplica pacientului tânăr nediabetic, cu necrobioza lipoidică.

immunological mechanism, the author supports the idea of immune complexes or antibodies that act against the antigens in the vascular wall. Furthermore, he suggests that necrobiosis lipoidica could be a marker of the autoimmune thyroid dysfunction. Remarkably, none of the patients, followed up for 9 years, has developed diabetes mellitus.

Considering the involvement of the genetic factor in the pathogeny of diabetes mellitus, HLA patterns studies have been performed in patients with necrobiosis lipoidica, either diabetic or not. Both groups presented high HLA-DR4, -C8, -CW3 frequencies and a low HLA-DR5, -DR7 frequency. These data totally confirmed previous reports on HLA patterns in diabetic patients. The only difference between the two groups was a lower HLA-A2 frequency in patients with necrobiosis lipoidica. As one single HLA group was different, it was concluded that the genetic factor cannot play a major pathogenic role, despite the results of some studies performed on necrobiosis lipoidica in nondiabetic twins and in diabetic sisters.

The abnormal collagen level found in necrobiosis lipoidica and in other terminal organ diseases in diabetic patients has led to speculations regarding a possible direct cause involving the collagen itself. It is known that hyperglycemia stimulates the non-enzymatic glycosylation of the collagen, as well as of other structural or regulating proteins. The phenomenon occurs naturally, due to ageing, but is much more accelerated in diabetic patients. The non-enzymatic glycosylation of collagen leads to the formation of advanced glycosylation (AGEs) nondegradable end products, a process that manifests by the diminution of collagen solubility in acids and the reduction of enzymatic digestion of the collagen. The accumulation of these collagen glycosylation products accounts for the thickening of diabetic patients' skin (diabetic thick skin) and the reduction of articular mobility (the scleroderma-like syndrome). This modified collagen could also account for the changes at the level of the basal cell membrane in the vascular endothelium. Studies have shown a close correlation between AGEs levels and the microangiopathic complications in diabetes mellitus (retinopathy, nephropathy). Still, this hypothesis does not apply as well to the nondiabetic young patients with necrobiosis lipoidica.

Histochimic, s-a evidențiat o concentrație scăzută de hidroxiprolină în pielea afectată. A fost demonstrat *in vitro* un defect în sinteza și repararea colagenului la nivelul fibroblaștilor din pielea lezională. Degenerarea colagenului din ariile lezionale este, însă, cel mai probabil, un fenomen secundar modificărilor inflamatorii și nu inițiatorul lanțului patogenic.

O altă teorie patogenică a sugerat o funcție leucocitară anormală. Afectarea mobilității PMN, *in vivo*, la pacienți cu necrobioză lipoidică și granuloma anulare a condus la ipoteza că macrofagele pot încerca să se substituie PMN hipofuncționale, prin acumularea lor constituindu-se granulomul. Observații similare au fost descrise și în alte boli granulomatoase, dar teoria nu a fost susținută de studii ulterioare.

Cele mai populare teorii etiopatogenice până de curând erau teoria autoimunității și teoria vasculară.

Datorită modificărilor vasculare evidențiate pe fragmentele bioptice în două treimi din cazuri (îngroșarea membranei bazale a endoteliului vascular, absența fibrelor de elastină), mulți autori au considerat că leziunea vasculară este inițiatoarea lanțului patogenic. În formele incipiente, ocazional, s-au evidențiat aspecte de vasculită leucocitoclastică și tromboza intravasculară. Unele studii au sugerat o accentuare a agregării plachetare cu ocluzie vasculară secundară. S-au raportat nivele crescute de fVIII-related antigen la pacienții cu necrobioză lipoidică, glicoproteină care accentuează adeziunea plachetară. De asemenea, creșteri ale altor alfa2globuline serice (fibronectina, alfa2macroglobulina) la bolnavii cu necrobioză lipoidică. Fibronectina, produsă de fibroblast, mușchi neted și endoteliu acționează ca substrat pentru atașare celulară. S-a suspectat ca celulele endoteliale, care produc cantități excesive de fibronectină, prin stimulare de către un factor circulator neidentificat, sunt responsabile de îngroșarea membranei bazale și tromboza luminală.

Alfa2macroglobulina acționează ca inhibitor de protează, diminuând capacitatea de îndepărtare a depozitelor de fibrină din membrana bazală. Creșterea globulinelor serice poate induce hipervâscozitate plasmatică,

From the histochemical point of view, a low concentration of hydroxyprolin was noticed in the affected skin area. A defect was demonstrated *in vitro* in the synthesis and reparation of collagen at the level of fibroblasts in the lesional skin. Still, the degeneration of collagen is most probably a secondary phenomenon following inflammatory changes, and not the trigger in the pathogenic chain.

Another suggested pathogenic theory regards an abnormal leukocytal function. The fact that PMN mobility was affected *in vivo* in patients with necrobiosis lipoidica and granuloma annulare led to the hypothesis that macrophages can try to substitute hypofunctional PMNs and their accumulation forms granulomas. Similar observations were described in other granulomatous disorders, but the theory was not supported by further studies.

Until recently, the most popular etiopathogenic theories were the autoimmune and the vascular ones.

Due to the vascular modifications discovered in bioptic fragments in two thirds of the cases (the thickening of the basal cell membrane of the vascular endothelium, the absence of elastin fibers), many authors have considered that the vascular lesion is the one that triggers the pathogenic chain. In incipient forms, aspects of leukocytoclastic vasculitis and intravascular thrombosis have been occasionally reported. Some studies have pointed to a more intense plaque aggregation, with secondary vascular occlusion. High fVIII-related antigen levels have been reported in patients with necrobiosis lipoidica; this glycoprotein is known to strengthen plaque linkage. Likewise, high levels of other seric alpha 2 globulins (fibronectin, alpha 2 macroglobulin) have been reported in patients with necrobiosis lipoidica. Fibronectin, which is produced by the fibroblast, the flat muscle and the endothelium, acts as a substrate for cellular bondage. It has been considered that the endothelial cells, which produce fibronectin in excess when stimulated by an unidentified circulatory factor, are responsible for basal cell membrane thickening and luminal thrombosis.

Alph 2 macroglobulin acts as a protease inhibitor, diminishing the capacity of releasing fibrin deposits from the basal cell membrane. The increase in the level of seric globulins can induce plasmatic viscosity, which is responsible for the

responsabilă de ocluzia vaselor mici în zonele cu flux sanguin scăzut, cum sunt ariile pretibiale.

Un alt studiu a evidențiat creșterea sintezei de tromboxan A2 în vitro la trombocitele recoltate de la pacienți diabetici, în comparație cu nediabetici. Un prost control glicemic ar putea fi corelat cu creșterea agregării plachetare. Totuși, nu a existat o diferență semnificativă a nivelului de tromboxan A2 între pacienții cu retinopatie și cei fără retinopatie, astfel că nu este susținută o corelație cu afectarea microvasculară.

Date surprinzătoare, care infirmă ipoteza că necrobioza lipoidică este o manifestare a bolii ischemice microvasculare la nivelul pielii, au fost recent aduse prin studii de flowmetrie cutanată [11]. Utilizându-se flowmetria laser doppler, s-au măsurat fluxurile sanguine cutanate la 9 bolnavi diabetici, atât în ariile de necrobioză lipoidică, cât și perilezionale. Valori ale fluxurilor sanguine au mai fost, de asemenea, măsurate în alte câteva arii de referință, la distanță de leziunile de necrobioză lipoidică și au fost comparate cu cele obținute pe un lot martor: 24 diabetici fără modificări cutanate, 18 diabetici cu dermatopatie și 40 subiecți nediabetici. Rezultatele au evidențiat fluxuri sanguine semnificativ crescute în ariile de necrobioză lipoidică, comparativ cu ariile perilezionale. Între ariile cutanate normale, la bolnavii cu necrobioză lipoidică și la diabeticii fără leziuni cutanate, nu au fost diferențe semnificative de flux sanguin.

Fluxul sanguin crescut în ariile de necrobioză lipoidică sugerează un proces inflamator persistent. O posibilă cauză a acestui proces inflamator este sugerată de un alt studiu recent care, folosind o tehnică imunohistochimică modificată, pune în evidență prezența de spirochete din genul *Borrelia* în secțiunile tisulare [12]. Focus-floating microscopy (FFM) este o tehnică imunohistochimică cu sensibilitate superioară reacției PCR în detectarea spirochetelor. Au fost studiate fragmente biopsice de la 56 pacienți cu necrobioză lipoidică, ca și de la 44 subiecți de control negativi (fără leziuni cutanate) și 33 de subiecți de control pozitivi (cu acrodermatită cronică atrophică). Folosind FFM, a fost detectată *Borrelia* la 42 de subiecți (75%) cu necrobioză lipoidică, mai ales în cazurile cu infiltrat inflamator bogat. Șapte din aceste cazuri au rămas negative la testarea cu PCR

occlusion of small vessels with low blood flow, such as the pretibial areas.

Another study has pointed to an increase in the synthesis of thromboxane A2 in vitro in thrombocytes sampled from diabetic patients, as opposed to the nondiabetic ones. An ineffective glyceemic control could be correlated with the intense plaque aggregation. Still no significant difference in the thromboxane A2 levels was noticed in patients with retinopathy as compared with those not suffering from this disorder, so that the correlation with the microvascular involvement was not sustained.

Surprising data, that invalidate the hypothesis that necrobiosis lipoidica is a manifestation of the microvascular ischemic disorder at skin level, have been recently revealed by some skin blood flow studies [11]. Skin blood flow levels in nine diabetic patients were measured using Doppler laser flowmetry, both in necrobiosis lipoidica areas and in the perilesional ones. These values were also measured in other several areas of reference, distant from the necrobiosis lipoidica lesions, and were compared with those obtained on a control group: 24 diabetic patients with no skin modifications, 18 diabetic patients with dermatopathy and 40 nondiabetic subjects. The results showed significantly increased blood flow levels in necrobiosis lipoidica areas as compared to the perilesional ones. No significant differences in blood flow levels were reported in normal skin areas in patients with necrobiosis lipoidica and in diabetic subjects with no skin lesions.

The increased blood flow levels in necrobiosis lipoidica areas suggest the persistence of an inflammatory process. One possible cause of this inflammatory process has been suggested by another recent study, in which, using a modified immunohistochemical technique, *Borrelia*-type spirochaetal microorganisms were detected in the tissular sections [12]. Focus-floating microscopy (FFM) is an immunohistochemical technique with superior sensitivity as compared to PCR reaction in the detection of spirochaetas. Biopsic fragments were sampled from 56 necrobiosis lipoidica patients, as well as from 44 subjects in negative control (without skin lesions) and 33 subjects in positive control (with acrodermatitis chronica atrophicans). Using FFM, *Borrelia* was detected in 42 subjects with necrobiosis lipoidica (75 per cent), especially in the cases with rich

specifică pentru *Borrelia* (23s-RNA). De asemenea, FFM s-a pozitivat în 90,9% din cazurile de acrodermatită cronică atrofiantă, în comparație cu un procent mult mai mic de pozitivare a PCR la aceiași subiecți (45,5%). La subiecții de control negativi nici un test nu a fost pozitivat.

Detectarea spirochetelor în leziunile de necrobioză lipoidică ridică problema implicării *Borreliei burgdorferii* sau a unor tulpini înrudite în etiopatogenie, ca trigger al lanțului etiopatogenic (modificări imunologice, vasculare, ș.a.). Studii ulterioare sunt asteptate pentru elucidarea legăturilor patogenice, în lumina noilor date.

În privința tratamentului necrobiozei lipoidice, deciziile terapeutice s-au bazat pe presupusele verigi etiopatogenice, ca și pe studii necontrolate de mică amplitudine. Deși un subiect controversat, studii majore [13,14] au demonstrat că, la diabetici, un control glicemic riguros reduce incidența principalelor afecțiuni responsabile de morbiditate și mortalitate (retinopatie, nefropatie, coronaropatie, neuropatie), ca și a bolilor cutanate asociate. Dată fiind natura benignă a afecțiunii, eforturile trebuie îndreptate către prevenirea ulcerărilor. Recomandarea de evitare a traumatismelor și urmărirea periodică, fără tratament, este o atitudine de preferat, în cazurile necomplicate și cu evoluție lentă. Camuflajul cosmetic este o soluție, în aceste stadii, mai ales în localizările atipice (față, mâini). Corticoizii, topici sau intralezionali (în marginile active ale leziunilor) pot încetini progresia bolii. Trebuie ținut cont, însă, de potențialul lor atrofogen. Cure scurte de corticoizi administrați sistemic pot fi necesare și au rezultate bune în formele extensive, rapid evolutive sau cu localizări atipice (față, scalp) [15].

În cazurile fără răspuns la corticoterapie se pot obține bune rezultate, chiar în formele ulcerate (stoparea progresiei leziunilor, ameliorarea rigidității tegumentare, vindecarea ulcerărilor) cu PUVA-terapia, în expuneri de 2-3 ori pe săptămână, după sensibilizare locală cu o soluție apoasă 0,005% de 8-metoxipsoralen. Sunt necesare 30-45 de expuneri [16,17]. O parte din pacienți au prezentat agravări după PUVA-terapie. Printre reacțiile adverse descrise: hiperpigmentare, formare de bule și suprainfecție bacteriană [16]. Recăderile apărute la 12-24 de

inflammatory infiltrate. Seven of these cases yielded negative results in PCR testing specific to *Borrelia* (23s-RNA). FFM yielded positive results too in 90.9 per cent of acrodermatitis chronica atrophicans cases, as compared to a much lower percentage (45.5) of positive PCR in the same subjects. No positive results were obtained in negative control patients.

Spirochaetas detection in necrobiosis lipoidica lesions raises the question of *Borrelia burgdorferi* or related stems involvement in the etiopathogeny, as trigger of the etiopathogenic chain (immunological, vascular, etc. modifications). Further studies have yet to be undertaken in order to clarify pathogenic correlations in the light of these recent discoveries.

As to the treatment of necrobiosis lipoidica, therapeutical decisions have been based so far on supposed etiopathogenic correlations, as well as on uncontrolled low scope studies. Although it remains a controversial issue, major studies [13, 14] have demonstrated that a steady glycemic control in diabetic patients reduces the incidence of morbidity- and mortality responsible affections (retinopathy, nephropathy, coronaropathy, neuropathy), as well as that of associated skin disorders. Since this affection is benign, efforts should be made at preventing ulcerations. Trauma avoidance and periodical follow-ups, without treatment, are preferable recommendations in mild cases with slow evolution. Cosmetic camouflage is a solution in such cases, especially for atypical localisations (face, hands). Topical or intralesional corticoids (situated in the active margins of the lesions) can slow down the regression of the disease. However, their atrophogenic potential is not to be neglected. Short term cures of systemically administered corticoids can be necessary and yield good results in extensive, fast evolving forms with atypical localisations (face, scalp) [15].

In cases not responding to corticotherapy, good results can be obtained, even in ulcerated forms (surcease of lesions progression, improvement of tegumental rigidity, healing of ulcerations) by means of PUVA-therapy, 2-3 times per week, after local sensitization with an aqueous solution of 0.005 per cent 8-methoxypsoralen. 30-45 administrations are necessary [16, 17]. In some patients symptoms aggravated after PUVA-therapy. Among adverse reactions mention should be made of



luni au avut un bun răspuns la reluarea PUVA-terapiei. Pe termen lung, nu se poate neglija creșterea riscului de apariție a carcinomului spinocelular, mai ales în formele ulcerate cu evoluție trenantă. Terapia fotodinamică pare a fi o alternativă mai bună la PUVA-terapie [18].

Pornind de la studiile care au evidențiat creșterea agregării trombocitare și afectarea fibrinolizei, au fost utilizați agenți antiagreganți și fibrinolitici. Asocierea aspirină-dipiridamol a condus la rezultate variabile. Nu există un consens în privința dozelor de administrat. Pentoxifilina acționează prin inhibarea agregării plachetare, creșterea fibrinolizei și a deformabilității eritrocitare, cu rezultate favorabile în formele ulcerate. Stanozolul a fost primul agent fibrinolitic utilizat, cu bune rezultate clinice, dar cu o toxicitate hepatică de neacceptat. Ticlopidina, un antitrombotic potent, a produs ameliorări clinice într-un număr variabil de cazuri. Utilizarea sa este limitată de riscul hemoragiilor și de reacțiile adverse hematologice (leucopenie, trombocitopenie).

Utilizarea nicotinamidei s-a bazat pe efectul de inhibare a eliberării de limfokine și pe diminuarea migrării macrofagice. În doze de 500 mg de trei ori pe zi pe termen lung au fost notate rezultate favorabile, cu ameliorarea durerii locale, vindecarea ulcerărilor și reducerea eritemului.

Au fost comunicate rezultate variabile ca urmare a tratamentelor cu clofazimină, thalidomidă [19], antimalarice de sinteză [20].

Ca tratamente locale, au mai fost aplicate vitamina E, creme cu tretinoin și, mai recent, tacrolimus, cu rezultate încurajatoare. Zonele de eritem difuz și telangiectazice pot fi ameliorate prin laser color pulsant.

Ulcerările apărute la nivelul leziunilor beneficiază de îngrijirile generale ale oricărui ulcer cutanat (toaleta locală, antibiotice, pansamente hidrocoloidale, stimulante ale epitelizării, etc.). Becaplerminul este un factor de creștere platelet-derived folosit ca terapie adjuvantă în tratamentul ulcerărilor profunde, neuropatice, ale membrului inferior. Aplicarea se face zilnic, sub pansament steril, până la epitelizare. De asemenea, s-a obținut o epitelizare rapidă prin aplicarea locală de granulocyte-macrophage colony-stimulating factor [21]. În leziunile fără tendință la epitelizare se poate face split-thicknes

hyperpigmentation, blisters formation and bacterial suprainfection [16]. Relapses occurring after 12-24 months ceased after PUVA-therapy was resumed. On long term, one cannot neglect the possibility of spinocellular carcinoma occurrence, especially in the ulcerated forms with slow evolution. Photodynamic therapy seems to be a better alternative to PUVA treatment [18].

Taking into account studies that have pointed out to an increase in thrombocytal aggregation and fibrinolysis involvement, antiagregant and fibrinolytic agents have been used. Variable results were obtained by associating aspirin and dipiridamol. No consensus exists with regards to doses. Pentoxifyline acts by inhibiting plaque aggregation, fibrinolysis and erythrocyte deformability, with favourable results in ulcerated forms. Stanazol was the first fibrinolytic agent used, with good clinical results but with an unacceptable hepatic toxicity. Ticlopidine, a potent antithrombotic, has led to clinical ameliorations in a variable number of cases. Its use is limited because of haemorrhage risk and of the hematological adverse reactions (leukopenia, thrombocytopenia).

Nicotinamide use is based on its inhibiting effect on lymphokines release and on diminution of macrophages migration. Long term administration in doses of 500 mg three times a day has led to favourable results, to local pain amelioration, ulcerations healing and erythema reduction.

Variable results have been reported following treatment with clofazimine, thalidomide [19], synthesis antimalaria products [20].

Other local treatments include vitamin E, tretinoine cream and, more recently, tacrolimus ointment, with encouraging results. Diffuse erythematous rash and telangiectasic areas can be improved by means of pulsed colour laser.

Ulcerations occurring at lesions levels benefit from the general care specific to any type of skin cancer (local toiletry, antibiotics, hydrocolloid dressing, epithelisation stimulants, etc.). Becaplermin is a platelet-derived growth factor used as adjuvant therapy in the treatment of neuropathic deep lesions of the lower limbs. It must be administered daily, under sterile bandage, until epithelisation is achieved. Rapid epithelisation has also been obtained by local application of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor [21]. In lesions that do not tend

autografting după excizie până la fascie, asociat cu terapie imunomodulatoare. Ciclosporina a dat rezultate foarte bune în formele ulcerate refractare [22]. Din cauza potențialului nefrotic, în special la diabetici, este obligatorie monito-rizarea funcției renale.

Esterii acidului fumaric s-au dovedit un tratament eficient și lipsit de riscuri în bolile cutanate granulomatoase neinfecțioase (granuloma anulare, sarcoidoza, necrobiosis lipoidica), ca și în psoriazisul sever [23].

Micofenolatul mofetil, care are ca indicație principală prevenirea rejecției de transplant renal, cardiac și hepatic, a fost utilizat în cazuri selecționate de ulcere refractare, asociat cu ciclosporină și corticoizi, după protocoalele standard [24].

Rezultate încurajatoare s-au obținut recent prin terapia biologică [25]. A fost utilizat infliximab în cazul unui pacient diabetic, de 84 de ani, cu leziuni ulcerate la nivelul gambelor, evoluând de 3 ani. S-au făcut trei administrări (5mg/kg), la interval de două săptămâni. După prima administrare, s-au redus rapid dimensiunea ulcerățiilor, durerea și exudația. După a treia administrare, s-a obținut vindecarea completă, cu un rezultat cosmetic excelent. Sunt de așteptat și alte studii care să confirme acest rezultat.

to epithelise split-thicknes autografting can be performed after excision up to fascia, associated with immunomodulating therapy. Cyclosporine has yielded very good results in refractory ulcerated forms [22]. Renal function monitoring is mandatory because of the nephrotoxic potential, especially in diabetic patients.

Fumaric acid esters have proved an effective and risk free treatment in non-infectious granulomatous skin disorders (granuloma anulare, sarcoidosis, necrobiosis lipoidica), as well as in severe psoriasis [23].

Mycophenolate mofetil, which is mainly indicated in the prevention of renal, cardiac and hepatic transplant rejection, has been administered in selected cases of refractory ulcers, associated with cyclosporine and corticoids, following standard protocols [24].

Encouraging results have recently been obtained by biological therapy [25]. Infliximab was used on a 84 year old diabetic patient with ulcerated lesions of the shank in evolution for three years. Infliximab was administered three times in doses of 5 mg/bwt, every two weeks. After the first administration, ulcerations size, pain and exudation diminished rapidly. The third administration led to total healing and an excellent cosmetic result. Other studies, meant to validate these conclusions, are yet to be performed.

## Bibliografie/Bibliography

1. Muller S.A., Winkelmann R.K. – Necrobiosis lipoidica diabetorum. *Arch Dermatol* 93: 272, 1966.
2. O'Toole E.A., Kennedy U., Nolan J.J., Young M.M., Rogers S., Barnes L. – Necrobiosis lipoidica: Only a minority of patients have diabetes mellitus. *Br J Dermatol* 140: 283-286, 1999.
3. Fitzpatrick's Dermatology in *General Medicine*, 6<sup>th</sup> edition, 2003.
4. Lecroq C., Thomine E., Boullie M.C., Lauret P. – Necrobiose lipoidique atypique genitale, Ed Mason Paris, 1984.
5. Garcia L., Silva E., Capitaio-Mor M.M., de Carvalho I. – Necrobiose lipoidique perforante. *Ann Dermatol Venereol* 108: 891-896, 1981.
6. Kim S.Y. et al. – Necrobiosis lipoidica in the insulin injection sites as Koebner phenomenon. *JEADV* 18: 174, 2004.
7. Hatzis J., Varelzidis A., Tosca A. et al. – Sweat gland disturbances in granuloma anulare and necrobiosis lipoidica. *Br J Dermatol* 108: 705-709, 1983.
8. Imtiaz K.E., Khaleeli A.A. – Squamous cell carcinoma developing in necrobiosis lipoidica. *Diabet Med* 18: 325, 2001.
9. Gohman-Yahr M. – Necrobiosis lipoidica diabetorum and thyroid disease. *International J of Dermatol* 36: 799-800, 1997.
10. Ulmann S., Dahl M.V. – Necrobiosis lipoidica - An immunofluorescence study. *Arch Dermatol* 113: 1671, 1977.
11. Rendell M. et al. – Skin blood flow in necrobiosis lipoidica diabetorum. *Internat J of Dermatol* 47: 354-358, 2008.
12. Eisendle K., Baltaci M., Kutzner H., Zelger B. – Detection of spirochaetal microorganisms by focus floating microscopy in patients from Central Europe. *Histopathology* 52: 877-884, 2008.

13. The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT): The effect of intensive treatment of diabetes in the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329: 977, 1993.
14. Andersson D.K., Svardsud K. – Long-term glycemic control relates to mortality in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 18: 1534, 1995.
15. Petzelbauer P. et al. – Necrobiosis lipoidica: treatment with systemic corticosteroids. *Br J Dermatol* 14: 725, 1999.
16. De Rie M.A., Sommer A., Hoekzema R., Neumann H.A.M. – Treatment of necrobiosis lipoidica with topical psoralen plus ultraviolet. *A. Br J Dermatol* 147: 743-747, 2002.
17. Narbutt J., Torzecka J.D. et al. – Long-term results of topical PUVA in necrobiosis lipoidica. *Clin and Experim Dermatol* 31: 65-67, 2005.
18. De Giorgi V., Torello Lotti et al. – Successful topical photodynamic treatment of refractory necrobiosis lipoidica. *Photoderm, Photoimmun & Photomed* 24: 332-333, 2008.
19. Kukreja T., Petersen J. – Thalidomide for the treatment of refractory necrobiosis lipoidica. *Arch Dermatol* 142: 20, 2006.
20. Durupt F. et al. – Successful treatment of necrobiosis lipoidica with antimalarian agents. *Arch Dermatol* 144: 118, 2008.
21. Evans A.V., Atherton D.J. – Recalcitrant ulcers in necrobiosis lipoidica diabetorum healed by topical granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Br J Dermatol* 147: 1023-1025, 2002.
22. Stanway A., Rademaker M., Newman P. – Healing of severe ulcerative necrobiosis lipoidica with cyclosporine. *Australasian J Dermatol* 45: 119-122, 2004.
23. Kreuter A. et al. – Fumaric acid esters in necrobiosis lipoidica: results of a prospective noncontrolled study. *Br J Dermatol* 153 (4): 802-807, 2005.
24. Kolde G., Muche J.M., Schultze P. et al. – Successful treatment of ulcerated necrobiosis lipoidica with mycophenolat mofetil. *Acta Derm Venereol* 80: 312, 2000.
25. Hu S.W., Berona C. et al. – Treatment of Refractory Ulcerative Necrobiosis Lipoidica Diabeticorum with Infliximab: *Arch Dermatol* 145 (4): 437, 2009.

Conflict de interese  
NEDECLARATE

Conflict of interest  
NONE DECLARED

Adresa de corespondență:

Societatea Română de Dermatologie  
Str. Ionel Perlea nr. 10, Sector 1, București, 010209, România  
Tel./Fax: 021-318.06.26  
e-mail: office@srd.ro  
srd@rdsmail.ro  
www.srd.ro

Correspondance address:

Romanian Society of Dermatology  
Str. Ionel Perlea no. 10, Sector 1, Bucharest, 010209, Romania  
Tel./Fax: 004021-318.06.26  
e-mail: office@srd.ro  
srd@rdsmail.ro  
www.srd.ro

