

UN CAZ DE NECROBIOZĂ LIPOIDICĂ LA O PACIENTĂ NEDIABETICĂ

A CASE OF NECROBIOSIS LIPOIDICA IN A NONDIABETIC FEMALE PATIENT

IRINA OLARU (ANDREI)*, OLGUȚA ORZAN*,**, ELLA SPRING VEXLER*, ZSUZSANA GALACZI***,
CĂLIN GIURCĂNEANU*,**

Rezumat

Descrisă pentru prima dată în anul 1929 de către Oppenheim la pacienții diabetici, dar mai târziu evidențiată și la cei nediabetici, necrobioza lipoidică reprezintă un proces granulomatos cronic ce duce atât la depunerea extracelulară de lipide, cât și la degenerarea collagenului. Din punct de vedere clinic, se caracterizează prin plăci bine delimitate, implicând de obicei zonele de extensie ale membrelor inferioare; gamba reprezintă regiunea tipic afectată. Aproximativ o treime dintre leziuni ulcerează, uneori determinând ulceratii de mari dimensiuni, cu evoluție trenantă. Deși intens studiată, etiologia exactă a necrobiozei lipoidice rămâne neclară.

Vom prezenta cazul unei paciente în vârstă de 47 de ani, care ilustrează evoluția și complicațiile necrobiozei lipoidice la un pacient nediabetic.

Cuvinte cheie: necrobioza lipoidică, diabet zaharat, metabolism glucidic.

Intrat în redacție: 23.10.2013

Acceptat: 8.10.2013

Summary

First described in 1929 by Oppenheim in diabetic patients [1], but later proved to also occur in nondiabetic ones [2], necrobiosis lipoidica is a chronic granulomatous process leading to both collagen extracellular fat deposition and collagen degeneration. Clinically, it is characterized by sharply-bordered plaques usually affecting the extensor aspects of the legs; shins are the most typical site. About one third of lesions ulcerate, sometimes leading to large, nonhealing ulcers. [3] Although intensely researched, the exact etiology of necrobiosis lipoidica remains unclear.

We present the case of a 47 year old female patient that illustrates the evolution and complications of necrobiosis lipoidica in a nondiabetic patient.

Key words: necrobiosis lipoidica, diabetes mellitus, glucose metabolism.

Received: 23.10.2013

Accepted: 8.10.2013

* Spitalul Universitar de Urgență Elias București.
Elias Emergency University Hospital Bucharest.

** Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” București.
„Carol Davila” University of Medicine and Pharmacy Bucharest.

*** Spitalul Județean de Urgență Miercurea Ciuc.
Miercurea Ciuc Emergency Hospital.

Introducere

Denumită inițial *dermatitis atrophicans lipoidica diabetica*, necrobioza lipoidică a fost descrisă pentru prima dată de Oppenheim în anul 1929; în anul 1932, Urbach a redenumit-o: *necrobiosis lipoidica diabetorum*. [1] Având în vedere că, pe parcursul următoarei perioade, au fost raportate o serie de cazuri la pacienții nediabetici, termenul "diabetica" a fost exclus din denumirea bolii. [1] Astfel, termenul de necrobioză lipoidică (NL), este folosit astăzi pentru a descrie o afecțiune dermatologică idiopatică, implicând deopotrivă pacienții diabetici și nediabetici, cu aceleași manifestări clinice și histopatologice în ambele cazuri, în ciuda asocierii sale strânse cu diabetul. [2]

Termenul de NL se referă la leziuni localizate de obicei la nivelul gambelor, numai în cazuri rare implicând alte zone, precum mâini, degete, față sau scalp. [2] Reprezintă un proces granulomatos cronic [3] caracterizat prin degenerarea colagenului subcutanat; aceasta duce la o îngroșare a pereților vasculari, formare de granuloame și depunere de grăsimi. [4]

NL afectează până la 1.2% dintre pacienții cu diabet de tip 1 și 2; afectează totodată și pacienții nediabetici, deși este mai rar întâlnită la aceștia; apare mai frecvent la femei, cu un raport femei:bărbați de 3:1. [4] Cu toate că afecțiunea este mai comună adulților, în special între decada a doua și a cincea de viață, ea poate apărea la orice vârstă; astfel, au fost raportate și unele cazuri la copii. [2]

Leziuni de NL au fost observate și la pacienții cu artrită reumatoidă, cu particularitatea că, în aceste cazuri, prezintă tendința de ulcerare. Totodată, au fost raportate cazuri izolate de carcinom spinocelular dezvoltat pe leziuni cornice de NL. [4]

Patogenia exactă a NL nu a fost încă elucidată complet; datorită asocierii sale cu diabetul, unii autori o consideră ca fiind o posibilă manifestare a microangiopatiei. Legătura dintre controlul glicemiei și dezvoltarea, respectiv progresia NL este controversată. Totodată, nu a fost demonstrată existența unei asocieri între NL și apariția nefropatiei și retinopatiei diabetice, deși există autori care o susțin. [2] Studii recente sugerează că afecțiunea ar putea reprezenta un marker de risc cardiovascular și alterare a toleranței la glucoză. [1]

Introduction

Initially called *dermatitis atrophicans lipoidica diabetica*, necrobiosis lipoidica was first described by Oppenheim in 1929; in 1932, Urbach renamed it: *necrobiosis lipoidica diabetorum*. [1] Since several cases of this condition were reported in nondiabetic patients during the further period, the word "diabetica" was excluded from the title. [1] Therefore, the term necrobiosis lipoidica (NL) is used today to describe an idiopathic dermatological condition involving both diabetic and nondiabetic patients, with the same clinical and histological findings, despite its strong association with diabetes mellitus. [2]

NL refers to rash that involves the shins and only rarely occurs in other sites as hands, fingers, face or scalp. [2] It is a chronic granulomatous process [3] characterized by subcutaneous collagen degeneration; this leads to thickened blood vessel walls, the formation of granulomas and fat deposition. [4]

NL affects up to 1.2% of patients with type 1 and 2 diabetes; it also affects nondiabetic patients, although it is less common in this patients; it mostly occurs in females, with a female:male ratio of 3:1. [4] Although the condition is most common in adulthood, between the second and fifth decades, it may occur at any age; therefore, few cases have been also reported in children. [2]

Lesions of NL have also been observed in patients with rheumatoid arthritis, but, in these cases, they tend to be ulcerated. In rare cases, squamous cell carcinomas developed at the site of chronic NL lesions. [4]

The exact pathogenesis of NL has not been yet entirely elucidated; due to its association with diabetes mellitus, some authors consider it to be one of the possible manifestations of microangiopathy. The correlation between the control of glycemia and the development and progression of NL is still controversial. Also, the association between NL and development of nephropathy and retinopathy in diabetic patients has not been demonstrated, but there are several authors that sustain this hypothesis. [2] Recent studies suggested the presence of this condition to be a marker of cardiovascular risk and fasting glucose intolerance. [1]



Fig. 1. Leziunile inițiale
Fig 1. Initial lesions

Prezentare de caz

Raportăm cazul unei paciente în vârstă de 47 de ani, care s-a prezentat în clinica noastră pentru noduli roșii-maronii, bine delimitați, indurați, unul dintre ei ulcerat, dispuși la nivelul gambelor, bilateral (Fig. 1). Din antecedentele personale reținem: toxoplasmoză cu afectare oculară (iridociclită), AVC recuperat funcțional și dislipidemie mixtă în tratament cu Rosuvastatină și Aspenter. Pacienta nu prezenta antecedente personale sau heredocolaterale de diabet.

Examenul clinic general a decelat o pacientă afebrilă, stabilă hemodinamic, normoponderală, fără modificări patologice. Examenul local a evidențiat mai mulți noduli roșii-maronii, bine delimitați, indurați, dispuși la nivelul gambelor, bilateral, unul dintre ei ulcerat, la nivelul gambei drepte. Leziunile au apărut cu aproximativ 7 luni anterior prezentării, timp în care pacienta nu a urmat niciun tratament.

Probele biologice au fost în limite normale, cu excepția unei dislipidemii mixte și a titrului de anticorpi IgG anti *Toxoplasma gondii*, care au fost pozitivi. S-a recoltat de asemenea activitatea enzimatică a G6PD, care a fost în limite normale. Totodată, glicemia pacientei a fost normală la prima prezentare și a rămas în limite normale pe parcursul evaluărilor ulterioare. Examenul dermatoscopic al leziunilor a decelat numeroase vase (ramificate/în ac de păr) dispuse pe un fond gălbui (Fig. 2).

Pe baza aspectului clinic și datelor de laborator, s-a ridicat suspiciunea de necrobioză lipoidică (pe baza aspectului clinic, în ciuda absenței diabetului). S-au prelevat două biopsii cutanate. Examenul histopatologic a evidențiat: epidermul de aspect normal, o arie extinsă de necrobioză dispusă în tot dermul examinat,

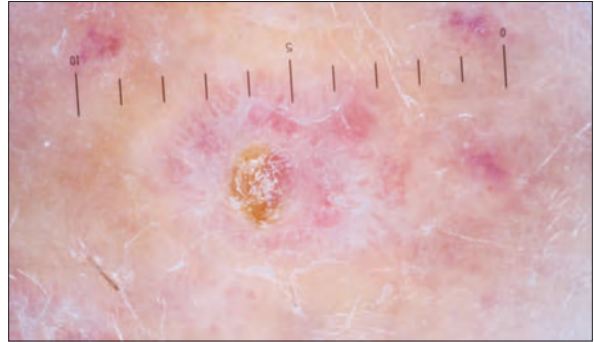


Fig. 2. Aspectul dermatoscopic
Fig. 2. Dermatoscopic aspect

Case report

We report the case of a 47 year old female patient, who presented in our clinic for red-brown, sharply-bordered, indurated, painful nodules, one of them ulcerated, affecting both shins (Fig. 1). The patient had a history of chronic toxoplasmosis with ocular involvement (anterior uveitis), functionally recovered cerebrovascular accident and mixed dyslipidemia in treatment with Rosuvastatin and Aspenter (acetylsalicylic acid). She had no personal or family history of diabetes mellitus.

The clinical examination reveal a nonfebrile, hemodynamically stable, normoponderal patient without pathological anomalies. Local examination revealed several red-brown, indurated, sharply-bordered nodules affecting both shins; one lesion, located on the right shin, was ulcerated. The patient related their occurrence about 7 months before; during that interval, no treatment was applied.

Biological tests showed normal values, excepting a mixed dyslipidemia and the IgG antibodies for *Toxoplasma gondii*, which were positive. We also performed a G6PD test activity, which was detected in normal limits. Also, the patient's glicemia was normal at the first presentation and remained normal along the following evaluations. The dermatoscopic examination of the lesions revealed numerous branched and hairpin shaped blood vessels on a yellowish background (Fig. 2).

Based on both clinical aspect and biological tests, we raised the suspicion of necrobiosis lipoidica (sustained by the clinical aspect, despite the absence of diabetes). Two biopsies were

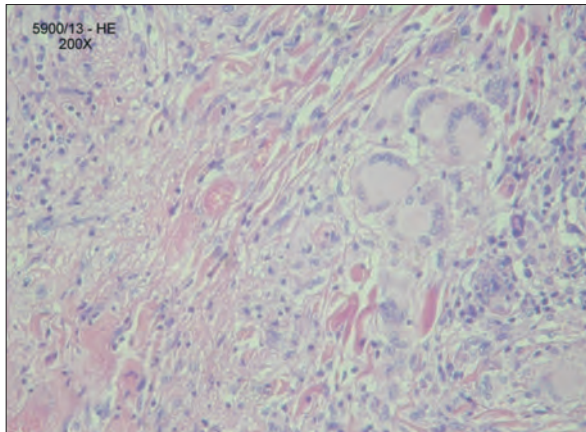


Fig. 3. Aspectul histopatologic
Fig. 3. Histopathological aspect

înconjurată de celule epitelioid și gigante multinucleate; vasele subcutanate prezentau semne de vasculită leucocitoclastică (Fig.3).

Înainte stabilirii diagnosticului de certitudine, am realizat diagnosticul diferențial al leziunilor. Din punct de vedere clinic, am luat în considerare o serie de alte afecțiuni care evoluează cu ulcerare, precum vasculitele ulcerate: vasculita nodulară – primul nostru diagnostic, ținând cont de asocierea cu o infecție cronică –, vasculita leucocitoclastică – primul examen histopatologic a evidențiat modificări ale vaselor subcutanate compatibile cu acest diagnostic –, poliarterita nodoasă – de obicei se asociază cu livedoreticularis, care a fost absent în cazul pacientei noastre –, vasculită crioglobulinemică – de obicei apare în contextul unei hepatite cronice cu virus C –, afecțiuni vasculare care determină ulcere (venoase sau arteriale) – distribuția ulcerărilor și simptomele în cazul pacientei noastre au fost diferite de cele ale ulcerelor vasculare –, ulcere paratraumatice – precum cele determinate de mușcăturile de insecte – și alte afecțiuni, mai puțin comune: eritem nodos sau alte paniculite, care, de obicei, nu ulcerază. Din punct de vedere histopatologic, principalul diagnostic diferențial al NL se realizează cu granulomulinelar (GA); în cazul GA, infiltratul inflamator este mai redus decât în NL; totodată, colorația albastru alcian pune în evidență prezența mucinei în GA, aceasta fiind absentă în NL.

Având în vedere aspectele clinice și rezultatul examenului histopatologic, am stabilit diagnosticul de certitudine: necrobioză lipoidică și am

performed. The histopathological examination showed: a normal aspect of the epidermis; a large area of necrobiosis, extended in the entire examined dermis, surrounded by epithelioid and giant multinucleated cells; subcutaneous vessels presented signs of leukocytoclastic vasculitis (Fig. 3).

Before establishing the certain diagnosis, we performed the differential diagnosis of the lesions. From a clinical point of view, we considered a series of other conditions that can evolve with ulceration, such as ulcerating vasculitis: nodular vasculitis – our first diagnosis, taking into account the presence of a chronic infection –, leukocytoclastic vasculitis – the first histopathological exam showed alterations of the subcutaneous vessels suitable with this condition –, polyarteritis nodosa – it is usually associated with livedo reticularis, which was absent in our patient –, cryoglobulinemic vasculitis – usually develops in context of a chronic type C hepatitis –, vascular conditions producing ulcers (venous or arterial) – the distribution and symptoms of the lesions in our patient were not alike those in vascular ulcers –, peritramatic ulcers – such as in insect bites –, and other, less common conditions, such as erythema nodosa or panniculitis, that do not usually ulcerate. Histopathologically, the first differential diagnosis that should be considered in a NL lesion is granuloma annulare; in GA presents with a smaller inflammatory infiltrate than NL; also, alcian blue coloration highlights the presence of mucin in GA, which is absent in NL.

Considering the clinical and histopathological aspect, we formulated the final diagnosis: necrobiosis lipoidica and we started the treatment: systemic corticosteroids (Prednisone, 40 mg daily, with slow dosage decreasing), dapsone (1 tablet daily) with complete blood count monitoring and topical applications of skin repairing products. The patient followed the treatment with an unfavorable evolution of the lesions; at the next consult, she presented with a nonhealing ulcer, 5/3 cm diameter, with an infiltrated, red-violet border, with red trabeculae with a radial disposition in the surface, covered by honey-coloured crusting and a purulent discharge, very painful, which raised the suspicion of pyoderma gangrenosum (Fig. 4). In

inițiat tratamentul: corticoterapie sistemică (Prednison, 40 mg/zi, cu scădere lentă a dozei), dapsonă (1 tab/zi), cu monitorizarea hemogramei și, local, epitelizante. Pacienta a urmat tratamentul cu evoluție nefavorabilă a leziunilor și astfel, la următorul consult, s-a prezentat cu o leziune ulcerată trenantă, 5/3 cm, cu margine ertitemato-violacee, infiltrată, cu travee radiare pe suprafață, cruste melicerice și secreție purulentă, foarte dureroasă, care a ridicat probleme de diagnostic diferențial cu pioderma gangrenosum (Fig. 4). Pentru a exclude această afecțiune, am efectuat o nouă biopsie cutanată și rezultatul a fost de necrobioză lipoidică, de această dată fără modificări de tip vasculitic. Totodată, pacienta prezenta o placă roșie-gălbuie, bine delimitată, pe locul de prelevare a biopsiei din internarea precedentă.

Pacienta a fost internată și a fost inițiat un plan terapeutic extensiv, incluzând antibioterapie sistemică (Penicilină, Cefotaxim, Ciprofloxacim), corticoterapie sistemică (Prednison 40 mg/zi cu scădere treptată), Pentoxifilin, local: debridarea depozitelor de fibrină, epitelizante și pansamente hidrocoloide (Sorbagon). Totodată, a continuat tratamentul cu Dapsonă. Pe parcursul spitalizării, pacienta a dezvoltat dureri în molet (gamba dreaptă), fără edem sau eritem. S-a efectuat o examinare Doppler venos, care a evidențiat tromboflebită profundă (tromboză trunchi tibio-peronier drept). Totodată, s-au recoltat probe biologice care au decelat un deficit de proteine C și S. S-a inițiat tratament cu Fraxiparină și Sintrom, cu ameliorarea treptată a simptomatologiei. Durerea a dispărut și ulcerarea a început să se închidă. Pacienta a dezvoltat, de asemenea, un sindrom anemic (anemie hemolitică), ceea ce a impus oprirea administrării de Dapsonă și un sindrom de citoliză hepatică, Rosuvastatina înlocuindu-se cu Omega 3.

Pe parcursul următoarelor luni, evoluția a fost favorabilă. La următoarele controale, pacienta a prezentat mai ales hiperpigmentări reziduale și doar rare leziuni noi, active (Fig. 5, 6).

Discuții

Primul caz de necrobioză lipoidică în rândul pacienților nediatetici a fost descris de Urbach în anul 1932; acesta a fost urmat de o serie de alte cazuri, raportate de Meischer și Leder (1948) și de Rollins și Winkelmann (1960), care au sugerat de asemenea schimbarea denumirii afecțiunii,



Fig. 4. Ulcerație cu evoluție trenantă la nivelul gambei drepte.
Fig. 4.
Non-healing ulcer of the right shin.

order to rule out this condition, we performed another biopsy; the result was necrobiosis lipoidica, this time with no vasculitic findings. Also, she presented a red-yellowish, sharply – bordered patch at the site where the last biopsy had been performed.

The patient was hospitalized and we initiated the treatment with systemic corticosteroids (Prednisone, 40 mg daily, with slow dosage decreasing), Pentoxifyline and local debridation of the fibrine deposits, tissue repairing products and hydrocolloid dressings. She also continued the treatment with Dapsone. During the hospitalization, the patient started having calf pains, with no edema or erythema. A Doppler venous ultrasound of the legs was performed and it showed a thrombophlebita profunda, caused by the thrombosis of the right tibio-peronier trunk. Biological tests described a protein C and protein S deficiency. A treatment with Sintrom and Fraxiparine was initiated, with a slowly good evolution. The pain disappeared and the ulceration started to heal. The patient also developed a hemolytic anemia, which led to stop administrating Dapsone, and a hepatic cytolysis, which led to stop administrating Rosuvastatine and replace it with Omega 3.

During the following months, the evolution was favorable. At the nexts visits, the patient presented mostly hyperpigmentated residual lesions and only rare new active lesions (Fig. 5, 6).



Fig. 5. Hiperpigmentări reziduale
Fig. 5. Residual hyperpigmentation

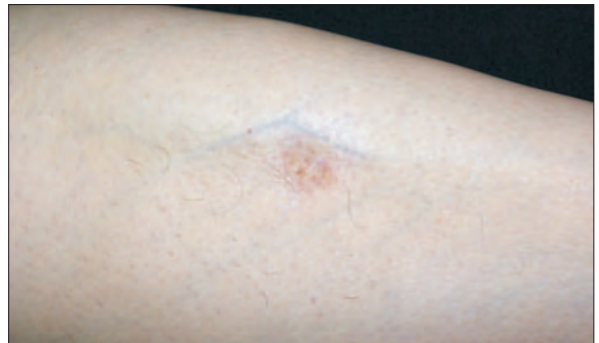


Fig. 6. Hiperpigmentări reziduale
Fig. 6. Residual hyperpigmentation.

din „*necrobiosis ipoidica diabeticorum*” în „*necrobiosis lipoidica*”. [1] Din moment ce studiile au arătat că mai puțin de două treimi dintre pacienții cu NL sunt diabetici, astăzi, manifestările cutanate ale acestei boli nu sunt considerate patognomonice pentru diabet; totuși, este indicat ca orice pacient diagnosticat cu NL să fie evaluat pentru diabet. [1]

Una dintre particularitățile cazului prezentat anterior este aceea că glicemia pacientei a fost normală la prima prezentare și a rămas în limite normale pe parcursul evaluărilor ulterioare; totodată, pacienta nu prezenta antecedente heredocolaterale de diabet.

Etiologia și patogenia NL sunt încă neclare; întrucât rolul etiologic al alterării metabolismului glucidic nu a fost demonstrat [3], s-au formulat o serie de teorii; s-a sugerat, în primul rând, faptul că microangiopatia – generată de depunerea glicoproteinelor la nivelul peretelui vascular, atât în diabet cât și în NL – joacă un rol important în dezvoltarea NL [5], cu atât mai mult cu cât modificările microvascularizației implicate în nefropatia și retinopatia diabetică sunt similare modificărilor vasculare caracteristice NL. [6]

O altă teorie susține ideea că NL apare prin depunerea de imunoglobuline, fibrinogen și fracțiunea C3 a complementului la nivelul peretelui vasculari, determinând îngroșarea acestora; evenimentele de acest tip sunt mai puțin evidente în cazul pacienților nediabetici. Unii autori consideră că modificările vasculare implicate în NL sunt declanșate de o vasculită mediată imunologic. [5] Un aspect de luat în calcul este primul examen histopatologic efectuat în cazul pacientei noastre, care a decelat aspecte sugestive pentru o vasculită leucocitoclastică.

Discussion

Necrobiosis lipoidica in nondiabetic patients was first described by Urbach in 1932; this case was followed by several others, reported by by Meischer and Leder (1948) and Rollins and Winkelmann (1960), who also suggested to rename it „*necrobiosis ipoidica*” instead of „*necrobiosis lipoidica diabeticorum*”. [1] Since studies have shown that less than two thirds of patients affected by NL are diabetic, today, skin manifestations of this condition are not considered pathognomonic for diabetes mellitus; however, any patient diagnosed with NL should be evaluated for diabetes. [1]

One of the particularities of the case we have presented is that the patient’s glicemia was normal at the first presentation and remained normal along the following evaluations; also, the patient had no familial history of diabetes.

The etiology and pathogeny of NL are still elusive; since the etiologic role of abnormal glucose metabolism hasn’t been demonstrated, [3] several theories have been formulated; in the first place, microangiopathy – generated by glycoprotein deposition in blood vessel walls, in both diabetes and NL – was suggested to play an important role in the development of NL [5], since microvascular changes involved in diabetic nephropathy and retinopathy resemble to the vascular changes occurring in NL. [6]

Another theory sustains the deposition of immunoglobulins, fibrinogen and the third component of complement in the blood vessel walls, causing vascular thickening, to produce NL; these changes are less prominent in

Anomaliile colagenului sunt de asemenea incriminate în etiopatogenia NL, cu atât mai mult cu cât aceasta este considerată de către unii autori în primul rând o boală de colagen, inflamația fiind următorul eveniment suprapus. [2] Anomaliile și defectele fibrelor de colagen sunt cele care generează insuficiența de organ și accelerează procesul de îmbătrânire în cadrul diabetului. Pacienții diabetici asociază nivele ridicate de lisil oxidază, care declanșează fenomenul de crosslinking al colagenului și, în consecință, îngroșarea membranei bazale, caracteristică NL. [5]

Alte teorii se referă la traumatisme, tulburări inflamatorii sau metabolice ca și posibile cauze ale NL. [5] Un fapt interesant privind cazul prezentat anterior este prezența unor tulburări metabolice : dislipidemia, deficitul de proteină C și S, care au condus la o serie de complicații.

O posibilitate de a explica formarea de granuloame în NL este prin migrarea neutrofilelor, generând un număr ridicat de macrofage. Totodată, la pacienții cu NL, s-a remarcat prezența unei anomalii de transport a glucozei la nivelul fibroblastelor. [5]

Majoritatea leziunilor de NL sunt localizate la nivelul membrelor inferioare, în special pe zonele de extensie ale acestora; gamba reprezintă zona de elecție, dar, în aproximativ 15% din cazuri, leziunile pot apărea pe alte zone ale corpului, precum fața, scalpul sau trunchiul. [3] De obicei se prezintă sub formă de papule roșii care confluează pentru a forma plăci și placarde neregulate, bine delimitate, variind de la atrofice la indurate, cu centrul atrofic, gălbui și marginea mai închisă la culoare. [5], [3] Cu toate că leziunile inițiale tind să fie dispuse unilateral, de obicei sunt implicate ambele gambe, în mod simetric. Leziunile pot involucra spontan sau se pot transforma în ulcerații cronice, persistente; aproximativ 15% dintre leziuni ulcerează. Ulcerațiile sunt dureroase și se vindecă foarte încet; astfel, chiar o biopsie sau un traumatism minor pot produce un ulcer cu evoluție trenantă. [3] Pacienta noastră a dezvoltat o ulcerăție persistentă pe o leziune cronică de NL; așa cum am subliniat anterior, aceasta a ridicat probleme de diagnostic diferențial cu pioderma gangrenosum. Rare cazuri de carcinom spinocelular dezvoltat pe leziuni cronice de NL au fost raportate ca și alte complicații ale afecțiunii. [5]

nondiabetic patients. Some authors believe an antibody – mediated vasculitis may trigger the vascular changes involved in NL. [5] A notable aspect is the first histopathologic exam performed for our patient, which revealed suggestive findings for a leukocytoclastic vasculitis.

Abnormal collagen is also incriminated in developing NL, since there are authors regarding it to be a primary collagen disease, inflammation being the second event to occur. [2] Abnormal and defective collagen fibrils generate the end-organ damage and accelerated aging in diabetes. Diabetic patients associate higher lysyl oxidase levels, which trigger collagen crosslinking and, in consequence, the basement membrane thickening in NL. [5]

Other theories include trauma, inflammatory or metabolic changes as possible causes of NL. [5] In the case we have discussed, an interesting fact is the presence of metabolic disorders: dyslipidemia, protein C and S deficiency, which led to a series of complications.

Granuloma formation in NL is possibly explained by neutrophil migration, generating an increased number of macrophages. In patients with NL, the abnormality of glucose transport by fibroblast is also noted, [5]

Most lesions of NL are located on the legs, especially on their extensor aspects; the shins are the most typical site, but about 15% of lesions can occur in other sites of the body, such as face, scalp or trunk. [3] They usually present as red papules which enlarge to form irregular, sharply bordered patches or plaques, ranging between atrophic and indurated, with a yellowish atrophic center and a darker border. [5], [3] Eventhough the initial lesions tend to be unilateral, both shins are usually symmetrically involved. They may resolve spontaneously or turn into persistent chronic lesions; about 15% of these may ulcerate. These ulcers are painful and heal very slowly; even a small biopsy or minor trauma can produce a nonhealing ulcer. [3] A persisting, nonhealing ulcer developed on a chronic NL lesion was also present in our patient; as we emphasized before, it stated the question of a differential diagnosis with pyoderma gangrenosum. Rare cases of squamous cell carcinoma developed on chronic

Deși diagnosticul de NL se poate stabili pe baza aspectului clinic, efectuarea unei biopsii cutanate se poate dovedi utilă, mai ales în fazele de început ale bolii, [4] Principalele modificări histopatologice întâlnite sunt ariile de necrobioză, acumularea de celule gigante și macrofage, precum și depunerea de limfocite (limfocite T, în special T-helper) perivascular. [3], [5] Modificarea cea mai precoce este de obicei o vasculită a vaselor mici, progresând spre vasculită granulomatoasă ce implică vasele mari și degenerarea collagenului la nivelul dermului și țesutului celular subcutanat, având patternul unei paniculite septale. [5] Așa cum am prezentat anterior, prima biopsie efectuată în cazul pacientei noastre a evidențiat și modificări de tip vasculită leucocitoclastică, mai ales la nivelul țesutului celular subcutanat.

Leziunile tipice de NL, localizate pe gambe, sunt facil de diagnosticat, dar, în anumite circumstanțe, precum formele ce implică alte regiuni ale corpului, trebuie avut în considerare diagnosticul diferențial al leziunilor. [3] Leziunile superficiale, în stadiile precoce ale bolii, pot mima granulomul inelar (GA) [4]; GA se manifestă printr-un grup de papule de mici dimensiuni, dispuse sub formă inelară, variind de la culoarea pielii la una violacee, la nivelul extremităților, distal. Se pot transforma în plăci sau chiar noduli. Din punct de vedere histopatologic, infiltratul inflamator este mai redus în GA decât în NL; totodată, colorația albastru alcian evidențiază depozitele de mucină, în cantitate mare în GA și absente în NL (nu prezintă mucină). [5] Un alt diagnostic diferențial al NL se face cu sarcoidoza, o afecțiune sistemică, inclusiv determinări cutanate [2]; din punct de vedere clinic, afectarea scalpului în sarcoidoză este similară cu cea din NL [3], în timp ce, din punct de vedere histopatologic, în sarcoidoză se întâlnesc granulome fără necroză [2]. Alte afecțiuni care trebuie menționate sunt lupusul vulgar și morfeea, dar o biopsie cutanată le poate exclude în scurt timp. [3]. În cazuri rare, pot fi luate în considerare și amiloidoza [2] sau xantogranulomul necrobiotic. [5]

În ceea ce privește cazul prezentat, am luat în discuție o serie de diagnostice diferențiale. Din punct de vedere clinic, având în vedere faptul că leziunile erau ulcerate, am considerat afecțiuni care evoluează cu ulceratie: vasculite (nodulară – a fost primul nostru diagnostic diferențial,

NL lesions have been also reported as a complication. [5]

Although the NL diagnosis is usually a clinical one, performing a biopsy of the lesion is useful, especially in the early stages of the disease. [4]. The principal histopathologic findings are necrobiosis, accumulation of giant cells and macrophages and perivascular deposition of lymphocytes (T-cells, principally T-helper cells). [3], [5] The earliest change is usually a small vessel vasculitis, progressing to a granulomatous vasculitis involving large vessels and a collagen degeneration in the dermis and subcutaneous fat, having the pattern of septal panniculitis. [5] As we emphasized before, the first biopsy performed in our patient also relieved leukocytoclastic vasculitis – like changes, especially in the subcutaneous fat.

Typical NL with shin lesions is a one – look diagnosis, but in certain circumstances, such as NL forms involving other body areas, a differential diagnosis should be considered. [3] The superficial lesions in early stages of NL closely resemble granuloma annulare (GA) [4]; GA usually presents a group of small papules disposed in an annular arrangement, varying from skin colored to violaceous, over distal extremities. They may expand into plaques or even nodules. Histologically, in GA there are less plasma cells than in NL; also, alcian blue coloration highlights the connective tissue mucins, increased in GA and negative in NL (lacks mucin). [5] Another differential diagnosis of NL is sarcoidosis, a multisystem disease with vast dermatological findings [2]; clinically, scalp involvement in NL is similar to the one in sarcoidosis [3], while histopathologically, non – necrotizing granulomas are typically found in sarcoidosis [2]. Other conditions that should be mentioned are lupus vulgaris and morphea, but a biopsy easily excludes them. [3] In rare cases, also amyloidosis [2] and necrobiotic xantogranuloma can be considered. [5]

Regarding our case, we have taken in discussion a series of differential diagnosis. Clinically, since lesions were ulcerated, we have considered other conditions that produce ulceration: vasculitis (nodular – this was our first differential diagnosis, since the patient presented chronic toxoplasmosis – leukocytoclastic,

pacienta prezentând toxoplasmoză cronică –, leucocitoclastică, crioglobulinemică, poliarterita nodoasă), ulcere de cauză vasculară (arterial, venos), ulcere paratraumatice și altele, precum eritemul nodos sau paniculita. Din punct de vedere histopatologic, s-a discutat diagnosticul diferențial cu granulomulinelar, care a fost exclus pe baza criteriilor menționate anterior.

Etiologia exactă a NL nefiind cunoscută, tratarea acestei afecțiuni poate fi considerată o provocare. [4] Măsurile de primă linie constau în controlul diabetului și oprirea fumatului [2]; repausul și purtarea ciorapilor de conținere elastică pot încetini progresia bolii prin diminuarea edemului și protejarea împotriva traumatismelor. [4]. Deși leziunile de NL tind să fie atrofile, tratamentul cu *corticoizi* administrați topic sau intralezional s-a dovedit eficient prin efectul său antiinflamator. Există cazuri în care puls-terapia cu doze mari de corticoizi intravenos a avut un efect benefic asupra evoluției leziunilor. [3] Agenții care ameliorează fluxul sanguin la nivel cutanat, precum *Aspirina*, *Dipiridamolul*, *Ticlopidina*, *Nicotinatul de inositol sau Pentoxifilinul*[5], pot fi eficienți în unele cazuri. [3] Recent, a fost raportată utilizarea cu succes în tratamentul NL a preparatelor topice care favorizează vindecarea plăgii; acestea includ *Becaplermin* gel, un factor de creștere hematopoietic uman, derivat din trombocite, care stimulează chemotaxia celulelor implicate în procesul de reparare a plăgii. *Promogran*, un produs nou cu rol de modulator al proteazelor, care conține atât collagen, cât și derivați oxidați ai celulozei regenerate, a fost eficient în cazurile de leziuni NL ulcerate, prin modificarea fizică a micromediului de la nivel lezional și, deci, prin promovarea reparației plăgii. Se pare că acest produs are un rol de inactivare a produșilor cu efect negativ asupra vindecării plăgii – prin degradarea unor factori de creștere naturali – precum metaloproteinazele matriciale sau alte tipuri de enzime. [5] Utilizarea agenților imunomodulatori în tratamentul NL ulcerată este promițătoare. *Ciclosporina* pare să scadă răspunsul imun în NL prin inhibarea producerii de IL-2 și a proliferării limfocitelor T. Alte opțiuni în acest domeniu pot fi *Micofenolatul mofetil*, *Infliximabul*, *esterii de acid fumaric*, *Etanerceptul*, *Thalidomida*, *Tacrolimusul* aplicat topic sau fotochimioterapia sistemică. [5] Tratamentul chirurgical, incluzând excizia, graftarea și puls-terapia laser, poate fi eficient în anumite cazuri.

crioglobulinemic vasculitis, polyarteritis nodosa), vascular ulcers (venous, arterial), peritraumatic ulcers or other diseases, such as erythema nodosum and paniculitis. Histologically, we have considered granuloma annulare, which was excluded according the previous mentioned criteria.

Not knowing the exact etiology of NL makes the treatment challenging. [4] First-line therapies include diabetes control improvement and smoking cessation [2]; leg rest and elastic support stockings can slow down the progression by reducing lower extremity edema and protecting against trauma. [4] Although lesions in NL tend to be atrophic, treatment with topical or even intralsional *corticosteroids* has proved to be effective, by their anti inflammatory effect. There have also been cases in which pulse-therapy with intravenous corticoids in high doses improved the lesions. [3] Cutaneous blood flow enhancers, such as *Aspirine*, *Dipyridamole*, *Ticlopidine*, *Insoitol nicotinate* or *Pentoxifylline* [5] can be occasionally effective. [3] Successful use of topical preparations that promote wound healing in ulcerated NL has been recently reported; these preparations include *Becaplermin* gel, a hematopoietic human growth factor derived from platelets that promotes chemotaxis of cells's involved in wound repair proliferation. *Promogran*, a novel protease-modulating matrix that consists of both collagen and oxidized regenerated cellulose, has been effective in ulcerated NL, by physically changing the wound microenvironment and thus promoting wound repair. It appears to inactivate products that have a negative effect on wound healing – by degrading naturally growth factors – such as matrix metalloproteases and other types of enzymes. [5] Immunomodulatory drugs were recently proven promising in ulcerated NL. *Cyclosporin* seems to suppress the immune response in NL by inhibiting IL-2 production and T-cell proliferation. Other options in this area may be *Mycophenolate mofetil*, *Infliximab*, *Fumaric acid esters*, *Etanercept*, *Thalidomide*, topical *Tacrolimus* and topical or systemic *photochemotherapy*. [5] Surgical therapy, including excision, grafting an pulsed laser therapy may be effective in certain cases. [4] Miscellaneous

[4] Totodată, trebuie menționate și alternativele de tratament, precum *Nicotinamida*, *Clorochina* sau *Clofazimina*. [5]

În cazul pacientei noastre, schema terapeutică a fost dificil de conceput, având în vedere complicațiile pe care le-a dezvoltat: ulcerația cu evoluție trenantă și tromboflebita profundă; schema a inclus corticoterapie sistemică, antibioterapie sistemică, pentoxifilin, Sintrom, Fraxiparină, dapsonă și pansamente hidrocoloide.

În ceea ce privește prognosticul NL, acesta este unul nefavorabil din punct de vedere cosmetic. Tratamentul trebuie inițiat prompt, în vederea încetării progresiei bolii. [4] Așa cum am menționat anterior, s-au raportat rare cazuri de carcinom spinocelular dezvoltat pe leziuni cronice de NL. În ciuda complicațiilor pe care le-a dezvoltat pacienta noastră, evoluția a fost favorabilă, ulcerația s-a închis treptat și, la următoarele controale, s-au observat numai rare noi leziuni.

Concluzii

Deși NL a fost descrisă inițial la pacienții diabetici, numărul mare de cazuri raportate la pacienți nediatetici a sugerat faptul că prezența diabetului nu este obligatorie pentru ca un pacient să dezvolte leziuni de NL. Corelația între afecțiune și valorile crescute ale glicemiei este încă discutabilă. Lipsa cunoașterii cu exactitate a etiologiei bolii face ca tratamentul NL să fie unul dificil de abordat.

Cazul prezentat se evidențiază în primul rând prin faptul că pacienta nu era diabetică, nu prezenta antecedente personale sau heredo-colaterale de diabet și, totodată, glicemia a fost în limite normale la toate evaluările. În al doilea rând, faptul că se asociau antecedente de toxoplasmoză cronică a îngreunat procesul de stabilire a unui diagnostic de certitudine; bazându-ne pe aspectul clinic și pe istoric, prima noastră suspiciune a fost de vasculită; aceasta a fost ulterior infirmată prin examenul histopatologic. Probele biologice au decelat, de asemenea, prezența dislipidemiei și a unui deficit de proteine C și S. În încheiere, cazul se particularizează prin complicațiile pe care pacienta le-a dezvoltat în evoluția bolii: ulcerația cu evoluție trenantă, tromboflebita profundă, sindromul anemic și cel de citoliză hepatică; acestea au determinat ca tratamentul să fie dificil de abordat și cazul, unul interesant.

therapies, such as *Nicotinamide*, *Chloroquine* and *Clofazimine* should be mentioned. [5]

In our patient, the therapy scheme was difficult to conceive, since she developed a non-healing shin ulcer and a deep-vein thrombosis; it included systemic corticosteroids, antibiotics, pentoxifylline, Sintrom, Fraxiparine, Dapsone and hydrocolloid dressings.

Regarding the prognosis of NL, this is poor from the cosmetic point of view. In order to retard its progression, prompt treatment should be offered. [4] As we mentioned earlier, rare cases of squamous cell carcinoma developed on chronic NL lesions have been reported. Despite the complications that occurred in our case, the evolution was favorable, the ulcer gradually healed and only rare new lesions have been observed during the following examinations.

Conclusions

Although NL had first been described in diabetic patients, the amount of cases occurring in nondiabetic patients suggested that the presence of diabetes mellitus is not necessarily needed in order a patient to develop NL lesions. The correlation between this condition and high glycemia levels is still debatable. Not knowing the exact etiology of NL makes the treatment difficult to approach.

The first particularity of the case we have presented is that the patient was nondiabetic. She had no personal or family history of diabetes mellitus; also, all blood tests performed showed normal values of glycemia. Secondly, the patient had a history of chronic toxoplasmosis, which slowed down the process of establishing the diagnosis; based on the clinical aspect and the history, our first suspicion was a nodular vasculitis, which was excluded by the histological exam. The patient also proved to have metabolic disorders: dyslipidemia, protein C and S deficiency. In the end, it is important to mention the non-healing shin ulcer, deep vein thrombosis, anemic syndrome and hepatic cytolysis, which made the therapy difficult to approach and transformed the case into a challenging one.

Bibliografie/Bibliography

1. Roche-Gamón E, Vilata-Corell J, Velasco-Pastor M: Familial necrobiosis lipoidica not associated with diabetes. *Dermatology Online Journal* 13 (3): 26
2. Scaramuzza A, Macedoni M, Tadini G: Case Report Necrobiosis Lipoidica Diabeticorum. *Case Reports in Pediatrics* Volume 2012 (2012, Article ID 152602)
3. Braun- Falco O, Plewig G, Wolff H, Burgdorf W, *Dermatology, Second, Completely Revised Edition*, Springer, 2000 :1390-1391
4. Roy S, Shayaan M, Wood R: Unsightly rash on shin. *The Journal of Family practice*, 2012, 61 (4): 215-217
5. Kumar Kota S, Jammula S, Kota S, Meher L, Modi K: Necrobiosis lipoidica diabeticorum: A case-based review of literature. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 2012, 16 (4):614-620
6. Chakrabarty A, Phillips T: Necrobiosis Lipoidica. *Wounds*. 2003;15(2)

Conflict de interese
NEDECLARATE

Conflict of interest
NONE DECLARED

Adresa de corespondență: Dr. Olguța Anca Orzan
E-mail: olguta@gmail.com
Correspondance address: Dr. Olguța Anca Orzan
E-mail: olguta@gmail.com