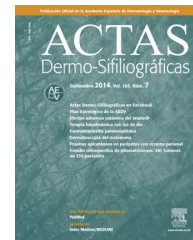




ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



ORIGINAL

Necrobiosis lipoídica. Estudio descriptivo de 35 pacientes



J. Marcoval*, S. Gómez-Armayones, F. Valentí-Medina, M. Bonfill-Ortí
y L. Martínez-Molina

Servicio de Dermatología, Hospital Universitari de Bellvitge, IDIBELL, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

Recibido el 15 de julio de 2014; aceptado el 11 de enero de 2015
Disponible en Internet el 26 de febrero de 2015

PALABRAS CLAVE

Necrobiosis lipoídica;
Diabetes mellitus;
Hipotiroidismo;
Granuloma anular

Resumen

Introducción y objetivos: La necrobiosis lipoídica (NL) es una enfermedad granulomatosa idiopática de curso crónico que se considera asociada a la diabetes mellitus (DM). Sin embargo, existen resultados contradictorios respecto a la frecuencia de esta asociación. Nuestro objetivo fue analizar retrospectivamente las características clínicas de nuestros pacientes con NL y su relación con la DM y otras enfermedades.

Material y métodos: Todos los pacientes diagnosticados clínicamente e histológicamente de NL que han sido tratados y controlados en el Servicio de Dermatología del Hospital de Bellvitge de Barcelona fueron incluidos en el estudio.

Resultados: Treinta y cinco pacientes fueron diagnosticados de NL entre 1987 y 2013 (6 varones y 29 mujeres, edad media 47,20 años). En el momento del diagnóstico de la NL 31 pacientes presentaban lesiones a nivel pretibial. Trece pacientes (37%) presentaban una única lesión al ser diagnosticados y el número medio de lesiones fue de 3,37. La NL se asoció a DM en 23 pacientes (65,71%) (10 tipo 1, 13 tipo 2). En 20 casos la DM precedió al inicio de las lesiones de NL con un tiempo medio de 135,70 meses. En 3 casos la DM y la NL se diagnosticaron simultáneamente. Ninguno de nuestros pacientes con NL desarrolló DM durante el tiempo de seguimiento. Seis pacientes tenían hipotiroidismo, 4 de los cuales tenían también DM tipo 1.

Conclusiones: La NL está frecuentemente asociada a DM, tanto tipo 1 como tipo 2, y aunque esta suele precederla en años, en algún caso la aparición es simultánea.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. y AEDV. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Necrobiosis lipoidica;
Diabetes mellitus;
Hypothyroidism;
Granuloma annulare

Necrobiosis Lipoidica: A Descriptive Study of 35 Cases

Abstract

Introduction and objectives: Necrobiosis lipoidica (NL) is a chronic idiopathic granulomatous disease considered to occur in association with diabetes mellitus. Data on the frequency of this association, however, are inconsistent. Our aim was to retrospectively analyze the clinical

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jmarcoval@bellvitgehospital.cat (J. Marcoval).

characteristics of patients diagnosed with NL at our hospital and to investigate the association with diabetes mellitus and other diseases.

Material and methods: We performed a chart review of all patients with a clinical and histologic diagnosis of NL treated and followed in the dermatology department of Hospital de Bellvitge in Barcelona, Spain between 1987 and 2013.

Results: Thirty-five patients (6 men and 29 women with a mean age of 47.20 years) were diagnosed with NL in the study period. At the time of diagnosis, 31 patients had pretibial lesions. Thirteen patients (37%) had a single lesion at diagnosis, and the mean number of lesions was 3.37. Twenty-three patients (65.71%) had diabetes mellitus (type 1 in 10 cases and type 2 in 13). In 20 patients, onset of diabetes preceded that of NL by a mean of 135.70 months. The 2 conditions were diagnosed simultaneously in 3 patients. None of the 35 patients developed diabetes mellitus during follow-up. Six patients had hypothyroidism, and 4 of these also had type 1 diabetes.

Conclusions: NL is frequently associated with type 1 and 2 diabetes. Although diabetes tends to develop before NL, it can occur simultaneously.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. and AEDV. All rights reserved.

Introducción

La necrobiosis lipóidica (NL) es una enfermedad granulomatosa idiopática de curso crónico caracterizada por degeneración del colágeno, formación de granulomas en empalizada y engrosamiento de las paredes vasculares^{1,2}. Es bien conocida su frecuente asociación con la diabetes mellitus (DM). Sin embargo, son escasos los estudios que analizan esta asociación con la DM y sus resultados son discordantes¹⁻⁶. Nuestro propósito fue analizar las características clínicas de nuestros pacientes con NL y su relación con la DM y con otras enfermedades.

Material y métodos

Todos los pacientes diagnosticados clínicamente e histológicamente de NL que han sido tratados y controlados clínicamente en el Servicio de Dermatología del Hospital de Bellvitge de Barcelona entre 1987 y 2013 fueron incluidos en el estudio. Se trata de un hospital universitario que proporciona asistencia de tercer nivel a una población de aproximadamente un millón de personas. Los siguientes datos fueron obtenidos para cada paciente a partir de sus historias clínicas: edad, sexo, fecha de diagnóstico, tiempo de evolución de las lesiones en el momento del diagnóstico, localización, número de lesiones y su diámetro máximo en el momento del diagnóstico, ulceración, presencia de DM y tiempo de evolución de la DM en el momento del diagnóstico de la NL, asociación a granuloma anular, posible asociación a otras enfermedades sistémicas, tiempo de persistencia de actividad de la NL y tiempo de seguimiento de los pacientes. Los datos obtenidos fueron introducidos en una base de datos y analizados con el paquete estadístico SPSS 17.0 para Windows para detectar posibles asociaciones entre ellos. Para las variables cualitativas se utilizaron tablas de contingencia (Chi cuadrado-test exacto de Fisher) y para las continuas se utilizó la prueba «t» de Student, una vez comprobada la normalidad de la

distribución de los datos. En caso contrario se utilizaron pruebas no paramétricas.

Resultados

Un total de 35 pacientes con NL han sido tratados y controlados clínicamente en el servicio de dermatología. Se trata de 6 varones y 29 mujeres con una edad media de 47,20 años (tabla 1). La mayoría de ellos presentaban placas ovaladas de márgenes marrónáceos y un área central atrófica y amarillenta. En algunos casos la presencia de eritema/pigmentación perifolicular confería un aspecto moteado a las lesiones (fig. 1). Con frecuencia se observaban prominentes telangiectasias (fig. 2). Todos los pacientes presentaban al diagnóstico lesiones en las extremidades inferiores, 31 de ellos a nivel pretibial, excepto uno que mostró una única lesión en las extremidades superiores y otro lesiones limitadas al tronco; solo en 2 de ellos se localizaban en varias regiones anatómicas. Trece pacientes (37%) presentaban una única lesión en el momento del diagnóstico, siendo su número medio de 3,37 (rango: 1-12). El diámetro medio fue de 7,74 cm, con un rango entre 2 y 25 cm. En 2 casos las lesiones estaban ulceradas (fig. 3). A nivel histológico todos los pacientes biopsiados en nuestro hospital presentaban granulomas en empalizada rodeando áreas de necrobiosis (fig. 4).

En 23 pacientes la NL se asoció a DM (65,71%), en 20 de los cuales la DM precedió al diagnóstico de la NL una media de 135,70 meses, mientras que en 3 casos ambas se diagnosticaron simultáneamente. Diez pacientes presentaba DM tipo 1 y 13 tipo 2, que en ninguno de ellos se diagnóstico durante el tiempo de seguimiento. La edad media de los pacientes con DM fue de 45,22 años frente a 51,00 de los no diabéticos, pero estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. Por el contrario, la edad media de los pacientes con DM tipo 1 fue significativamente inferior a aquellos con DM tipo 2 (31,60 frente a 55,33 años; $p < 0,001$) y a la del grupo formado por la totalidad de los casos

Tabla 1 Datos clínicos de los 35 pacientes

N.º	Edad	Sexo	Localización	N.º lesiones	Diámetro máximo (cm)	Úlcera	DM 1/2	Inicio DM	T. evolución DM previa a aparición de NL (meses)	Granuloma anular	Duración activa NL
1	85	F	Pretibial	1	NV		2	Previo	120		NV
2	24	F	Pretibial	2	5						180
3	53	F	Pretibial	1	5						15
4	60	F	Pretibial	1	4		2	Previo	NV	+	NV
5	33	M	Pretibial y más de una región	6	5		1	Previo	132		NV
6	25	F	Pretibial	2	4		1	Previo	24	+	240
7	83	F	Pretibial y EEII	4	4		2	Previo	60		42
8	13	F	Pretibial	2	3		1	Previo	24		14
9	57	F	Pretibial y EEII	1	4						110
10	34	F	EEII (no pretibial)	2	3		1	Previo	204		NV
11	78	F	Pretibial	1	10						NV
12	81	F	Pretibial y EEII	1	20						NV
13	35	F	Pretibial	3	2		1	Previo	144		27
14	58	F	Pretibial y EEII	2	4		2	Previo	NV		156
15	68	M	EESS	1	3		2	Previo	NV		NV
16	19	F	Pretibial	2	4	+	1	Previo	72		60
17	50	M	Abdomen	3	7		2	Previo	180		10
18	42	F	Pretibial	1	25	+	2	Simultáneo0			84
19	35	M	Pretibial	1	10		2	Simultáneo0			NV
20	63	F	Pretibial	5	25		2	Previo	240		192
21	65	F	Pretibial	3	5						120
22	53	F	Pretibial	1	4		2	Previo	120	+	120
23	39	M	EEII (no pretibial)	1	7						15
24	53	F	Pretibial y EEII	5	20		2	Previo	60		60
25	31	F	Pretibial	1	2						72
26	47	F	Pretibial	10	10						48
27	20	F	Pretibial	2	7		1	Previo	165		72
28	46	F	Pretibial y más de una región	2	3						96
29	34	F	Pretibial	12	15		2	Previo	114	+	72
30	41	F	Pretibial	12	20						156
31	40	F	Pretibial	6	6		2	Simultáneo0			36
32	41	F	Pretibial y EEII	10	3		1	Previo	240		24
33	50	M	Pretibial	1	2		1	Previo	48		30
34	46	F	Pretibial y EEII	5	4		1	Previo	360		98
35	50	F	Pretibial	5	8						3

EEII: extremidades inferiores; EESS: extremidades superiores; F: femenino; M: masculino; NV: no valorable.

estudiados (31,60 frente a 53,44 años; $p < 0,001$). El tiempo medio de evolución de las lesiones en el momento del diagnóstico fue de 26,72 meses y el tiempo medio de seguimiento de los pacientes fue de 43,23 meses. La

NL persistió activa un tiempo medio de 79,70 meses (tabla 2).

En cuanto a otras enfermedades asociadas, 6 pacientes estaban diagnosticados previamente de hipotiroidismo (4 de

Tabla 2 Datos clínicos de los pacientes en relación con la asociación a diabetes mellitus

	Diabéticos (23)	No diabéticos (12)
Edad media	45,22 años	51,00 años
N.º lesiones	3,39	3,33
Diámetro máximo	7,45 cm	8,25 cm
Actividad NL	78,65 meses	81,70 meses
Sexo		
Femenino (29)	17	12
Masculino (6)	5	1
Localización		
Solo pretibial (22)	14	8
Pretibial y otras zonas de EEII (7)	5	2
Pretibial y fuera de EEII (2)	1	1
EEII sin lesiones pretibiales (2)	1	1
Solo lesiones fuera de EEII (2)	1	1
Ulceración (2)	2	0
G anular (4)	4	0

EEII: extremidades inferiores; NL: necrobiosis lipóidica.

ellos eran también diabéticos tipo 1) y otro paciente de hepatopatía crónica por virus C. En un paciente la NL se diagnosticó simultáneamente a un carcinoma de páncreas y en otro paciente a sarcoidosis. Finalmente, 4 casos presentaron lesiones típicas clínica e histológicamente de granuloma anular (fig. 3).

Doce pacientes no recibieron ningún tratamiento farmacológico durante el tiempo en que fueron controlados en nuestro servicio. El resto recibieron al menos una modalidad

terapéutica, y la mayoría de ellos múltiples tratamientos sucesivos en el tiempo por falta de respuesta. El tratamiento más frecuentemente utilizado fue propionato de clobetasol al 0,05% tópico en el margen activo de las lesiones, evitando el centro atrófico (14 casos). Además se utilizaron infiltraciones intralesionales de acetónido de triamcinolona (6), tacrolimus tópico (6) y fototerapia (3), y por vía oral pentoxifilina (11), ciclosporina (2) (uno de ellos por

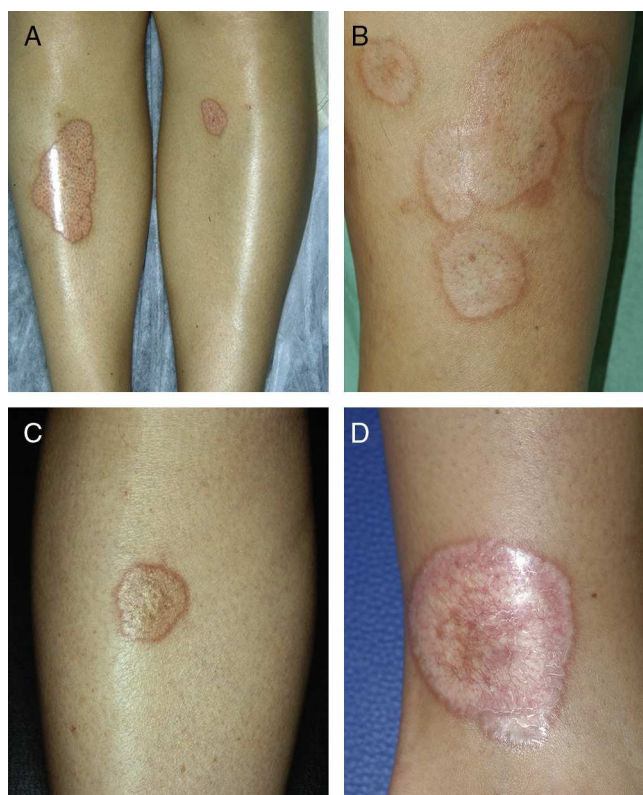


Figura 1 Lesiones típicas de necrobiosis lipóidica a nivel pretibial (A, B, C) y del tobillo (D). Las lesiones presentan un margen eritemato-marronáceo bien definido y un centro atrófico con aspecto moteado.

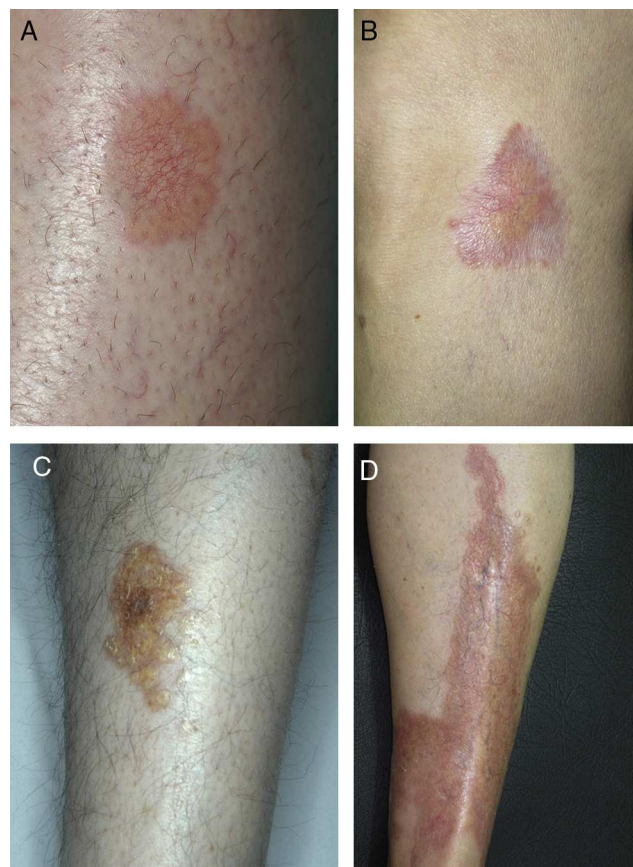


Figura 2 Lesiones típicas de necrobiosis lipóidica en las extremidades inferiores, con predominio de telangiectasias (A, B), coloración amarillenta (C) y atrofia (D).

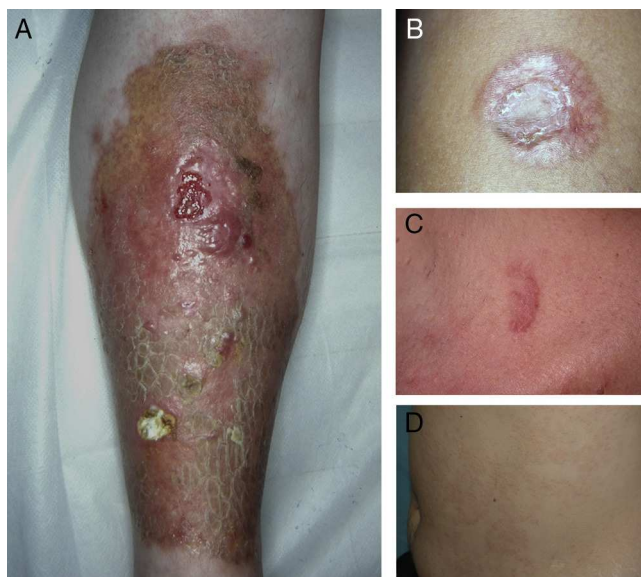


Figura 3 A. Necrobiosis lipóidica extensa con áreas ulceradas y áreas queratósicas (caso n.º 18). B. Lesión de NL previamente ulcerada en la región pretibial que ha reepitelizado por completo (caso n.º 16). C. Lesión típica de granuloma anular a nivel clavicular en el caso n.º 22. D. Granuloma anular diseminado en el abdomen en el caso n.º 29.

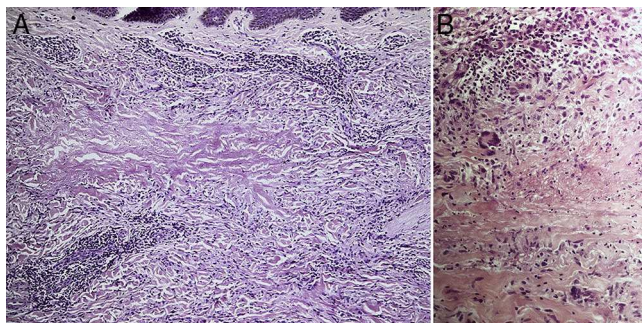


Figura 4 A. Área central de necrobiosis rodeada por histiocitos dispuestos en empalizada (hematoxilina-eosina \times 40). B. Detalle de una zona de necrobiosis rodeada por histiocitos en empalizada y células gigantes (hematoxilina eosina \times 200).

lesiones ulceradas), doxiciclina (1), ácido acetilsalicílico (1) e hidroxiquina (4). La mayoría de pacientes no mostraron respuesta a ninguno de los múltiples tratamientos administrados, considerando que solo 3 respondieron a alguno de ellos. La administración de ciclosporina más pentoxifilina por vía oral fue considerada útil en las lesiones ulceradas de un caso. Finalmente, 2 pacientes que no habían mejorado con múltiples tratamientos previos respondieron a la administración de hidroxiquina. El resto de casos presentaba lesiones activas al final del seguimiento, excepto 2 cuyas lesiones remitieron espontáneamente dejando discromía residual.

Discusión

En el presente estudio realizado sobre 35 pacientes con NL hemos detectado la existencia de asociación a DM en el 65,71% de los casos.

La NL es una enfermedad poco frecuente, con una incidencia 3 veces superior en el sexo femenino respecto al masculino¹. Las lesiones típicas de NL consisten en placas ovaladas con una periferia indurada marrón o violácea y un área central amarillenta y atrófica, muchas veces con telangiectasias². En algunos de nuestros pacientes hemos observado la presencia de pigmentación o eritema perifolicular que confiere a las lesiones un aspecto moteado. Se trata de una característica clínica que no hemos encontrado descrita en la literatura, y que consideramos bastante distintiva de las lesiones de algunos de nuestros pacientes. Las lesiones suelen ser asintomáticas y con frecuencia son múltiples y bilaterales². Se ha descrito la presencia de una única lesión en el momento del diagnóstico entre el 16% y el 27% de pacientes^{4,5}, siendo algo superior (37%) en la presente serie. Como en estudios previos las lesiones de nuestros pacientes suelen limitarse a las extremidades inferiores, sobre todo a la región pretibial. La presencia de lesiones fuera de las extremidades inferiores en 4 de nuestros pacientes representa un 11,4%, cifra similar a la descrita en la literatura (7,7-15%)^{2,5}.

La patogenia de la NL es desconocida. La asociación con diabetes mellitus ha sugerido que la NL puede ser debida al desarrollo de microangiopatía secundaria al depósito de glucoproteínas en las paredes vasculares¹. Otras teorías sugieren que la NL puede ser ocasionada por alteraciones en las fibras de colágeno⁷, alteraciones en la migración de los neutrófilos⁸ o consecuencia del daño tisular secundario a estasis venosa⁹.

Aunque la incidencia de NL en pacientes diabéticos es de solamente 0,3-1,2%^{1,10}, la DM es la enfermedad asociada con mayor frecuencia con esta dermatosis. En las series más largas de pacientes con NL publicadas en 1956 y 1966 el 42% y el 65% de pacientes presentaban DM previamente al diagnóstico de la NL^{3,4}. Sin embargo, en un estudio publicado en 1999 esta fue solo del 11%⁵, y en otro más reciente realizado en Alemania del 46%⁶. Nuestro estudio confirma los resultados obtenidos en las series más antiguas, con una incidencia global del 65,71%. A pesar de que otros trabajos han determinado un riesgo del 6% de desarrollar DM después del diagnóstico de la NL⁵, ninguno de nuestros pacientes la desarrolló durante el tiempo de seguimiento. Como en estudios anteriores hemos observado una demora media de más de 10 años (135,70 meses) entre el diagnóstico de la DM y el inicio de las lesiones de NL¹⁰.

Existen pocas diferencias en cuanto a las características clínicas de la NL entre los pacientes diabéticos y los no diabéticos⁴. Algunos autores destacan que los pacientes con NL asociada con DM tipo 1 son más jóvenes que el resto de pacientes (edad media de 22 frente a 49 años)¹⁰. En el presente estudio la edad media de los pacientes con DM tipo 1 fue significativamente inferior a la del grupo formado por aquellos con DM tipo 2 y los no diabéticos juntos. Estas diferencias pueden atribuirse a la menor edad de aparición de la DM tipo 1, y apoyan la existencia de una relación directa entre la DM y el desarrollo de NL. Sin embargo, no pudimos detectar otras diferencias significativas entre pacientes diabéticos y no diabéticos, ni tampoco entre aquellos con DM tipo 1 y tipo 2.

Además de la DM, la NL se ha vinculado con otros procesos patológicos como la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa, el *bypass* yeyunal, la artritis reumatoide, la

gammapatía monoclonal, el granuloma anular y la sarcoidosis^{1,2}. La asociación de NL y granuloma anular fue observada en 4 de nuestros pacientes, todos ellos diabéticos. Se trata de una asociación que no es sorprendente, dado que el granuloma anular también se ha relacionado con la DM y tiene en común con la NL la presencia de granulomas en empalizada, lo que hace en ocasiones el diagnóstico diferencial entre ellos difícil. Sin embargo, en la NL los granulomas en empalizada se disponen horizontalmente en la dermis, presentan necrobiosis del colágeno y un infiltrado inflamatorio formado por linfocitos y células plasmáticas, mientras que la presencia de mucina favorece el diagnóstico de granuloma anular. Tampoco sorprende la ocasional asociación con otras enfermedades granulomatosas de causa desconocida, como la sarcoidosis o la enfermedad de Crohn. Sin embargo, otras posibles asociaciones descritas en la literatura no tienen una explicación patogénica clara y pueden no ser reales, sino debidas al azar. Por ejemplo, se han descrito algunos pacientes con NL asociada a enfermedad tiroidea autoinmune^{11,12} y se ha sugerido que los autoanticuerpos responsables de la alteración tiroidea puedan ser los causantes de la NL en estos casos¹¹. Un reciente estudio muestra la presencia de disfunción tiroidea en el 13% de 52 casos de NL, mientras que su prevalencia estimada en la población general es del 5,5%. En nuestro estudio 6 de los pacientes (17%) tenían hipotiroidismo, si bien es posible que esta asociación sea debida a la coincidencia entre enfermedad tiroidea autoinmune y DM tipo 1, puesto que 4 de los 6 también tenían DM tipo 1.

Ningún tratamiento se ha mostrado efectivo en la NL en ensayo clínico y, puesto que puede producirse remisión espontánea en el 17% de pacientes⁴, puede ser difícil valorar la respuesta al mismo. Desde el año 2002 se han descrito algunos pacientes con buena respuesta a antipalúdicos¹³⁻¹⁶. El diseño retrospectivo de nuestro estudio y el limitado número de pacientes no permite comparar los tratamientos con placebo, no obstante consideramos que la administración de hidroxycloquina influyó en la remisión de las lesiones en 2 de nuestros casos, que no habían mejorado con múltiples tratamientos previos.

El presente estudio confirma que en nuestra población la NL está frecuentemente asociada a DM, tanto tipo 1 como tipo 2, y aunque esta suele precederla en años, en algún caso la aparición es simultánea. Pese a que en nuestro estudio ningún paciente desarrolló DM durante el tiempo de seguimiento, los pacientes con NL deben estar informados de la posibilidad de desarrollar DM en el futuro.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad

Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses

Bibliografía

1. Reid SD, Ladizinski B, Lee K, Baibergenova A, Alavi A. Update on necrobiosis lipoidica: A review of etiology, diagnosis, and treatment options. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69:783-91.
2. Lowitt MH, Dover JS. Necrobiosis lipoidica. *J Am Acad Dermatol*. 1991;25:735-48.
3. Smith JG Jr. Necrobiosis lipoidica, a disease of changing concepts. *Arch Derm*. 1956;74:280-5.
4. Muller SA, Winkelmann RK. Necrobiosis lipoidica diabetorum: A clinical and pathological investigation of 171 cases. *Arch Dermatol*. 1966;93:272-81.
5. O'Toole EA, Kennedy U, Nolan JJ, Young MM, Rogers S, Barnes L. Necrobiosis lipoidica: Only a minority of patients have diabetes mellitus. *Br J Dermatol*. 1999;140:283-6.
6. Erfurt-Berge C, Seitz AT, Rehse C, Wollina U, Schwede K, Renner R. Update on clinical and laboratory features in necrobiosis lipoidica: A retrospective multicentre study of 52 patients. *Eur J Dermatol*. 2012;22:770-5.
7. Evans CD, Pereira RS, Yuen CT, Holden CA. Anti-collagen antibodies in granuloma annulare and necrobiosis lipoidica. *Clin Exp Dermatol*. 1988;13:252-4.
8. Gange RW, Black MM, Carrington P. Defective neutrophil migration in granuloma annulare, necrobiosis lipoidica, and sarcoidosis. *Arch Dermatol*. 1979;115:32-5.
9. Nakajima T, Tanemura A, Inui S, Katayama I. Venous insufficiency in patients with necrobiosis lipoidica. *J Dermatol*. 2009;36:166-9.
10. Shall L, Millard LG, Stevens A, Tattersall RB, Peacock I. Necrobiosis lipoidica: The footprint not the tootstep. *Br J Dermatol*. 1990;123 Suppl 37:47.
11. Murray CA, Miller RA. Necrobiosis lipoidica diabetorum and thyroid disease. *Int J Dermatol*. 1997;36:799-800.
12. O'Reilly K, Chu J, Meehan S, Heller P, Ashinoff R, Gruson L. Necrobiosis lipoidica. *Dermatol Online J*. 2011;17:18.
13. Nguyen K, Washenik K, Shupack J. Necrobiosis lipoidica diabetorum treated with chloroquine. *J Am Acad Dermatol*. 2002;46:S34-6.
14. Durupt F, Dalle S, Debarbieux S, Balme B, Ronger S, Thomas L. Successful treatment of necrobiosis lipoidica with antimalarial agents. *Arch Dermatol*. 2008;144:118-9.
15. Mirkamali A, Carbonnelle-Puscian A, Bagot M. Ulcerated necrobiosis lipoidica: Successful treatment with topical tacrolimus and hydroxychloroquine. *Ann Dermatol Venereol*. 2010;137:561-2.
16. Kavala M, Sudogan S, Zindanci I, Kocaturk E, Can B, Turkoglu Z, et al. Significant improvement in ulcerative necrobiosis lipoidica with hydroxychloroquine. *Int J Dermatol*. 2010;49:467-9.