

Necrobiosis lipoídica. Artículo de revisión

Necrobiosis lipoídica. A review

Esmeralda Patricia Ochoa Sánchez, María Elisa Vega Memije, Norma Manzanares, Roberto Arenas

Departamento de Dermatología, del Hospital General Manuel Gea González.

RESUMEN

La necrobiosis lipoídica, enfermedad granulomatosa crónica de etiología desconocida, se asocia a enfermedades sistémicas, como la diabetes mellitus tipo 2, y autoinmunes, como el lupus eritematoso y la artritis reumatoide. Suele ser bilateral, afecta la región pretibial (85%), se caracteriza por placas anulares esclerosas, color rojo o amarillo-marrón. Se asocia con alteraciones de la perfusión tisular, anomalías en las fibras de colágeno y en la función de los neutrófilos, o con agentes infecciosos. En la histopatología hay granulomas en empalizada y, en menor proporción, granulomas pseudotuberculoideos. Se han descrito múltiples tratamientos, desde corticoesteroides tópicos hasta anticuerpos monoclonales intraleisionales.

PALABRAS CLAVE: *necrobiosis lipoídica, diabetes mellitus, enfermedades del tejido conectivo, granuloma en empalizada, granuloma pseudotuberculoideo, corticosteroides.*

ABSTRACT

Necrobiosis lipoídica is a chronic granulomatous disease of unknown etiology, usually associated with systemic diseases as diabetes mellitus type 2, lupus erythematosus, and rheumatoid arthritis. It affects the anterior aspect of both legs (85%) and is characterized by red or yellow-brown annular plaques with sclerotic areas. It can be associated with impaired tissue perfusion, collagen fibers abnormalities, alteration on neutrophils, or with infectious agents. Palisading granulomas are characteristic, but pseudotuberculoïd granulomas can also be found. Several treatments have been described, such as topical corticosteroids and intralesional monoclonal antibodies.

KEYWORDS: *Necrobiosis lipoídica, diabetes mellitus, connective tissue diseases, palisading and pseudotuberculoïd granulomas, corticosteroids.*

Introducción

La necrobiosis lipoídica (NL) fue descrita por primera vez en 1929 por Oppenheim como “dermatitis atrófica diabética”. Posteriormente, en 1932 Urbach la renombró como “necrobiosis lipoídica diabetorum”.^{1,4,13}

Se denominó “necrobiosis” por el tipo de alteración que se encontró en la histopatología (colágeno degenerado con fibrina y mucina), y el término “lipoídica” en referencia al color amarillento de las lesiones, secundario al depósito de lípidos generado por la inflamación. Éste se hace más evidente por la atrofia cutánea, ya que realza la grasa subcutánea dando su aspecto característico.⁷

Predomina en el sexo femenino con una relación hombre-mujer de 1 a 3. La edad promedio de presentación es de los 30 a los 41 años.^{1,7}

Es una enfermedad crónica de causa desconocida que comúnmente se ha asociado a diabetes mellitus. Sin embargo, solo 0.3% de todos los diabéticos la presentan.^{3,7} Se acepta, no obstante, que de 11% hasta más de 65% de los pacientes con necrobiosis lipoídica tiene algún trastorno metabólico, en su mayoría diabetes mellitus tipo 1, aunque también se ha reportado asociación con el tipo 2, con la intolerancia a los carbohidratos, y con historia familiar de diabetes mellitus.^{3-4,7} No hay relación aparente

CORRESPONDENCIA

Roberto Arenas Guzmán ■ rarenas98@hotmail.com

Departamento de Dermatología del Hospital General Manuel Gea González
Calzada de Tlalpan #4800, Col. Sección xvi, CP 14080

del control glucémico con el desarrollo o la resolución de esta entidad. Por lo tanto, la diabetes se considera más un factor de riesgo que una causa, aunque existen casos reportados en los que la normo-glucemia se asoció a mejoría de la dermatosis.^{1,7-9,13}

En la aparición de esta entidad parecen ser más determinantes los factores metabólicos y/o vasculares en relación con los genéticos, pero existen reportes de NL en gemelos monocigotos con diabetes mellitus tipo 2, siendo en este caso el bagaje genético un determinante importante para su presentación.^{2,5}

También se asocia con enfermedades infecciosas causadas por *Borrelia burgdorferi*,⁸ *Mycoplasma pneumoniae*, virus de Epstein Barr, VIH, hepatitis C, y parvovirus B19.⁶⁻¹⁷ Se ha relacionado con enfermedades autoinmunes, como artritis reumatoide, enfermedad tiroidea autoinmune, enfermedad de Crohn, granulomatosis de Wegener, lupus eritematoso sistémico, y otras menos comunes como sarcoidosis y linfedema.⁹⁻¹⁰ En un caso se ha considerado una dermatosis paraneoplásica asociada a gammaglobulina monoclonal¹⁶ (figura 1).

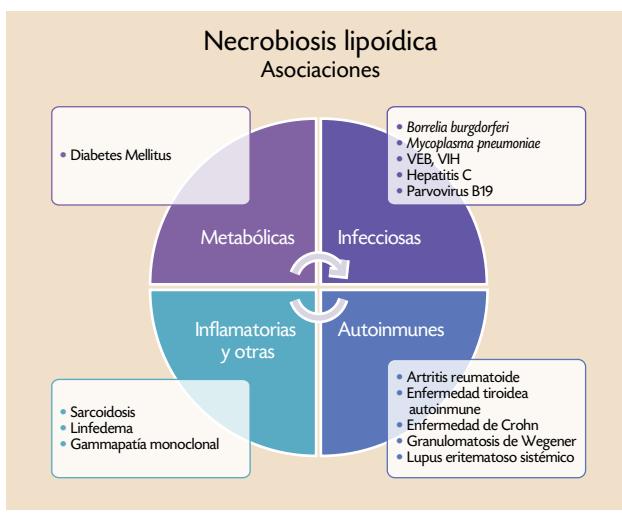


Figura 1. Se muestran las principales enfermedades sistémicas asociadas al desarrollo de la necrobiosis lipídica.

Cuadro clínico

Se caracteriza por ser una dermatosis bilateral y diseminada a miembros inferiores, afecta predominantemente la región pretibial hasta en 85% de los casos. También pueden afectarse el tronco, las extremidades superiores, los pezones y el pene.⁶ Existen incluso, formas difusas, pero se presentan con menor frecuencia.^{7,10-11,14}

La lesión activa presenta una placa de morfología anular, bien delimitada, de aspecto escleroso, de color amarillento o marrón con una periferia violácea y bordes

elevados. Inicialmente, el centro de la lesión es eritematoso, con progresión amarillenta y, posteriormente, es blanquecina. Con el tiempo, el centro se observa brillante, con aspecto de "porcelana", con atrofia y telangiectasias prominentes. Pueden observarse, igualmente, pápulas o lesiones nodulares, aunque de manera más inicial^{2,4,7-8} (fotografías 1 y 2). Con el tiempo de evolución, la dermatosis es más evidente y recalcitrante.



Fotografía 1. Necrobiosis lipídica. En región pretibial, placas con bordes eritemato-violáceos elevados, con centro atrófico, con telangiectasias en la superficie, y un aspecto de "porcelana".



Fotografía 2. Necrobiosis lipídica. Afección pretibial, placas con hiperpigmentación posinflamatoria. Hay áreas costrosas que alternan con otras ulceradas.

Puede haber ulceraciones en un tercio de los pacientes que generalmente se asocian a trauma. Incluso hay reportes de amputaciones por ulceraciones graves.⁹ También se ha descrito que pueden presentar fenómeno de Köebner y, en algunos casos, se ha encontrado material extraño dentro de estas lesiones, lo que refuerza la teoría de que el trauma puede jugar un papel importante en el desarrollo de las mismas.

En la exploración física, un hallazgo importante es la reducción de la sensibilidad, que corresponde seguramente a la disminución del número de fibras nerviosas en el área afectada, en comparación con la piel sana. Otras manifestaciones clínicas asociadas incluyen alopecia parcial e hipohidrosis.^{6-9,11}

Fisiopatogenia

De manera primaria se han descrito alteraciones a nivel vascular y en las fibras de colágeno.⁷⁻¹¹ (figura 2).

1. *Alteraciones de perfusión.* En pacientes con diabetes mellitus se ha encontrado obstrucción de la microcirculación, secundaria a microangiopatía diabética (depósito de glucoproteínas en el nivel del lumen vascular, con disfunción y muerte de células endoteliales). De manera secundaria, esto genera una perfusión pobre a nivel tisular, provocando hipoxia importante. Además, en las lesiones de NL se han encontrado receptores de GLUT-1 (fragmento transmembrana del facilitador del transporte de glucosa) expresados de manera abundante por los fibroblastos en las zonas de colágeno degenerado. Este receptor incrementa cuando hay una disminución de la glucosa en sangre, por lo que su incremento se asocia a la pobre perfusión sanguínea, secundaria a cambios isquémicos en la microvasculatura, misma que genera un incremento en los requerimientos de glucosa. Se ha encontrado que el GLUT-1 no se expresa en lesiones muy tempranas.

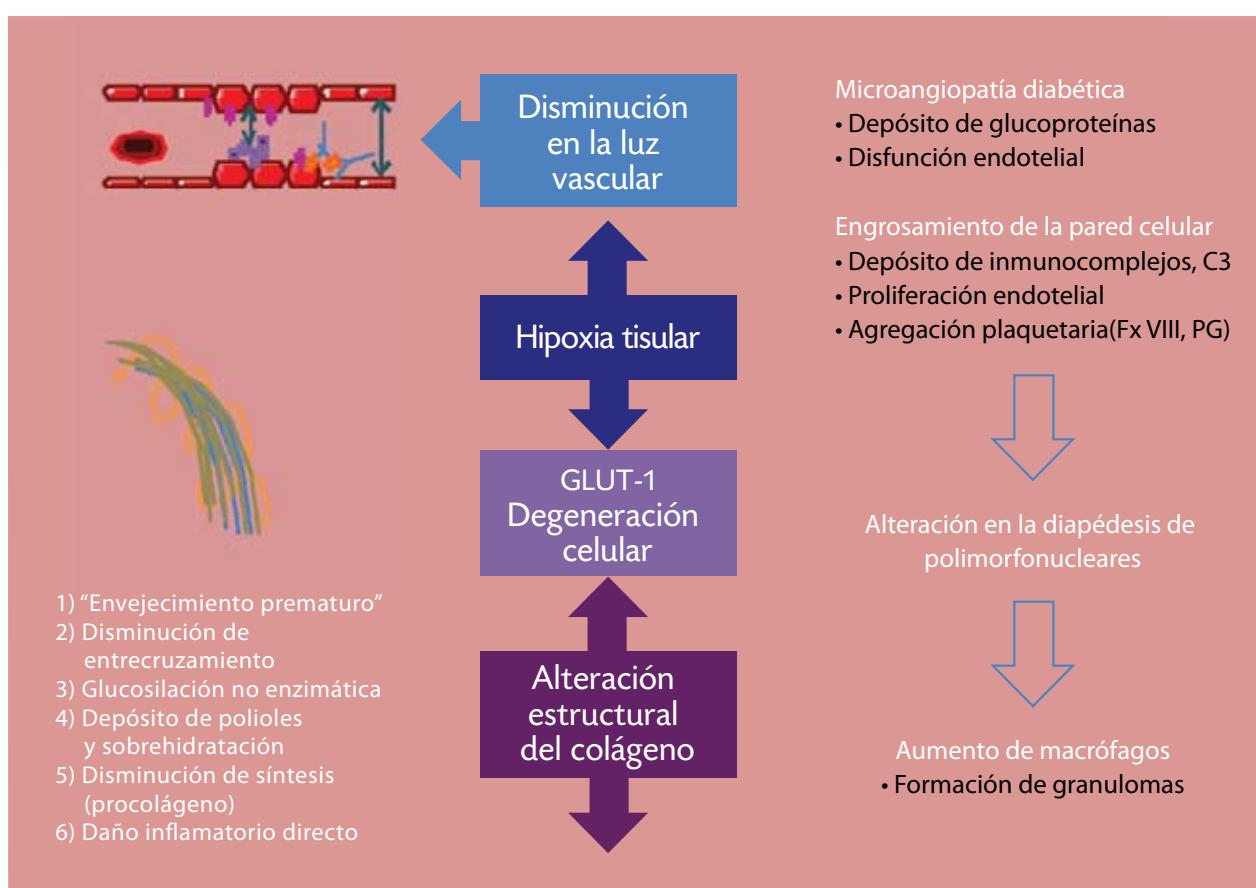


Figura 2. Fisiopatogenia de la NL. La alteración de la perfusión vascular genera hipoxia tisular y resulta en una alteración del transporte de glucosa y de la diapédesis neutrofílica. Esto favorece la presencia de histiocitos y, secundariamente, de granulomas. Es probable que la alteración de los metabolitos celulares y la respuesta inflamatoria tengan efecto sobre la función de los fibroblastos, resultando fibras de colágeno anormales, más susceptibles a la degeneración (necrofisiología).

Asimismo, se ha descrito la presencia de vasculopatía con inflamación, además de engrosamiento de las paredes vasculares por depósito de inmunoreactantes, como IgM, C3, IgG, IgA. En las lesiones más severas, se describe la presencia de oclusión vascular asociada a proliferación de células endoteliales. También se ha reportado el aumento en la producción del factor VIII, lo que fomenta la adhesión plaquetaria, favoreciendo nuevamente la oclusión vascular y la isquemia secundaria.^{1,4,12,13}

2. Alteraciones en las fibras de colágeno. Existe una modificación intrínseca, por envejecimiento prematuro de las fibras de colágeno, secundaria a la glucosilación no enzimática de la lisina y la hidroxilisina, así como la presencia de depósito de polioles (como el sorbitol). Esto genera sobre-hidratación tisular. En estudios *in vitro*, las fibras de colágeno de las lesiones presentan una disminución importante del RNA mensajero del procolágeno tipo I, lo que conlleva a una disminución de la síntesis de colágeno maduro. Aunado a lo anterior, la degeneración del colágeno también puede resultar del daño causado por las células inflamatorias locales.^{4,7,12,13,23}

3. Alteraciones en la movilidad de los neutrófilos. La alteración de la diapedesis de los neutrófilos se ha descrito tanto en NL como en casos de granuloma anular. Existe la hipótesis de que los macrófagos pueden asumir, de manera secundaria, el papel de los neutrófilos defectuosos, dando pie a una acumulación anormal de éstos en los tejidos, con la formación concomitante de granulomas.^{1,7,10-11}

4. Inflamación secundaria a agentes infecciosos. Existen reportes en los que la NL histológicamente “rica en células inflamatorias”, se asocia con *Borrelia burgdorferi* en 92.7% de los casos y, además, con la presencia de folículos linfoides y linfocitos B CD20 (+) como un predictor diagnóstico de la espiroqueta (sobre todo en lesiones con necrosis importante y degeneración).⁷

Histopatología

Se han descrito principalmente dos patrones histológicos: en empalizada y pseudotuberculoide. Sin embargo, es frecuente que las lesiones compartan ambos patrones y que inicialmente los cambios sean tan incipientes que no se pueda caracterizar un patrón específico. En los dos patrones la epidermis es normal, aunque puede estar atrófica. Es raro hallar incremento en la mucina intersticial. Sin embargo, suele demostrarse el depósito de fibrinógeno.

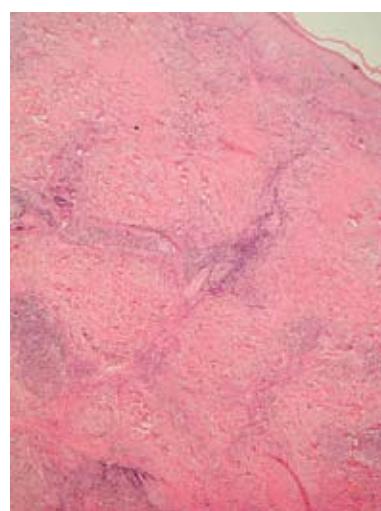
Cambios iniciales

Al examen histopatológico de las lesiones iniciales podemos encontrar un infiltrado inflamatorio perivascular superficial y profundo por neutrófilos y linfocitos y, oca-

sionalmente, por eosinófilos. Este infiltrado puede llegar hasta los septos de tejido adiposo y la periferia de los lóbulos grasos. Otros cambios que se han descrito son: la presencia de trombos en vasos de la dermis media y profunda, o incluso septales, y adyacentes a éstos, fibras de colágeno degeneradas, además de necrosis de estructuras epiteliales y presencia de células inflamatorias.^{7,45-46}

a) Patrón en empalizada. El granuloma en empalizada ocurre en forma más frecuente en pacientes con diabetes mellitus. Consiste en una sola o muchas capas de colágeno hialinizado y necrobiótico en los dos tercios inferiores de la dermis, rodeado por un anillo de células inflamatorias en las que predominan los histiocitos no epiteloides, así como un número variable de células gigantes, linfocitos y fibroblastos. Las fibras de colágeno necrobióticas son irregulares en tamaño y forma, con fibras degeneradas junto a fibras regeneradas. La disminución en la celularidad es más importante en estas áreas. A veces pueden hallarse depósitos de lípidos entre los haces de fibras de colágeno alteradas. Este signo se denomina “sándwich” o de “pastel de bodas”. También se ha descrito el “signo de la biopsia en cuadro”, el cual es secundario a la importante fibrosis así como al infiltrado en todo el espesor de la lesión (fotografía 3). Cuando las lesiones son crónicas pero continúan activas, los cambios característicos son más evidentes en los bordes de las placas y, de manera más tardía se aprecian atrofia de la epidermis, presencia de múltiples telangiectasias en la dermis superficial, así como fibrosis importante desde la dermis hasta los septos del tejido celular subcutáneo.^{2,7,8, 45,46}

Los vasos sanguíneos que rodean el colágeno necro-

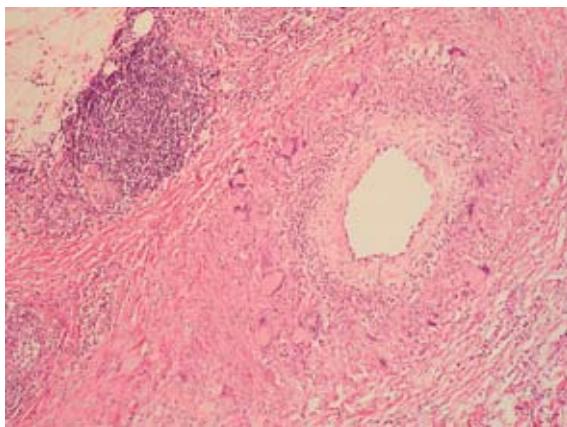


Fotografía 3. Histopatología de NL. Vista panorámica: se destaca la afección de todo el espesor de la dermis, se evidencia la presencia de colágeno degenerado entre las capas de infiltrado inflamatorio, con la apariencia descrita como “pastel de bodas”.

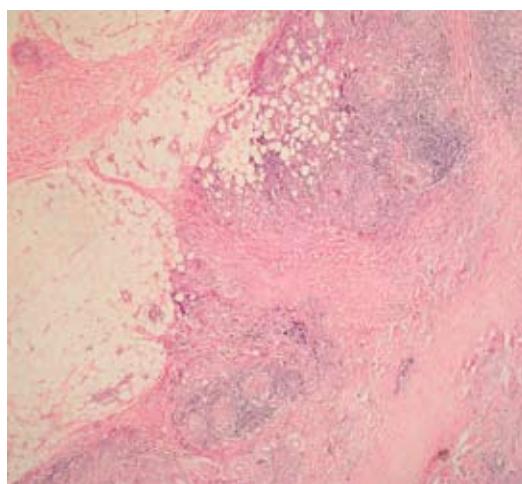
biótico de la NL comúnmente muestran edema de las células endoteliales, fibrosis y hialinización por depósito de glicoproteínas. Puede haber una cantidad variable de necrosis fibrinoide y leucocitoclasis. Muchas lesiones pueden mostrar oclusión vascular generada por la proliferación pronunciada de las células endoteliales, así como fibrosis septal en el tejido celular subcutáneo.

Aunado a estos cambios se ha reportado la presencia de células gigantes multinucleadas en las paredes de vasos de mediano calibre (granulomas epiteloides) y, en menos de 10% de los casos, se aprecia la presencia de centros germinales, principalmente en dermis profunda o en tejido celular subcutáneo⁴⁵⁻⁴⁶ (fotografías 4 y 5).

Existen algunos reportes de material de eliminación



Fotografía 4. Histopatología de NL. A mayor detalle se destaca la presencia de células gigantes multinucleadas en la periferia de los vasos profundos de mediano calibre. En la periferia de los lóbulillos grasos se observan agregados nodulares de células linfoides.



Fotografía 5. Histopatología de NL. Se observa el colágeno necrobiótico (degenerado, pálido y acelular) en los septos del tejido adiposo. En la periferia, un infiltrado inflamatorio linfohistocítico perivascular que infiltra hasta los lobulillos adiposos, con células gigantes multinucleadas y algunas células plasmáticas.

transepidermica de colágeno degenerado y de hendiduras de colesterol dentro de las lesiones de NL en pacientes con diabetes mellitus que presentan descontrol metabólico importante.^{7,8-22}

b) Patrón pseudotuberculoide. Este patrón fue descrito por Miescher y Leder como granulomatosis de Miescher o *granulomatosis disciformis chronica et progressiva*. Clínica e histopatológicamente corresponde a la necrobiosis lipoídica sin diabetes mellitus, y se ha asociado más con la intolerancia a los carbohidratos, amén de otras patologías no metabólicas. Comparado con el patrón en empalizada, consiste principalmente en la presencia de histiocitos epiteloides con incremento en el número de linfocitos, células plasmáticas y células gigantes. El colágeno necrobiótico puede estar presente en menor grado, o incluso ausente. Sin embargo, se observa colágeno hialinizado. Típicamente, no se asocia con alteraciones vasculares, y existe con menor frecuencia el depósito de lípidos.^{7-8,22,24-27}

Otro hallazgo importante es la presencia de cuerpos asteroides, los cuales se han informado en dos casos no asociados a enfermedades infecciosas.^{21,22}

En la microscopía electrónica se han hallado anormalidades de las fibras de colágeno. Predominan la pérdida de estriaciones cruzadas y la variación anormal en el diámetro de las fibras. La cantidad de colágeno en estas lesiones es baja porque su síntesis por los fibroblastos está disminuida, aunque la degradación enzimática se encuentre normal. La relación del colágeno tipo I con el tipo II es normal. También se ha reportado disminución de la producción de elastina.^{7,23}

Otros estudios histológicos han encontrado expresión, en 90% de los pacientes, de gli-1 (homólogo del oncogén asociado a gliomas), así como casos de granuloma anular y sarcoidosis, pero en menor porcentaje. La expresión de este oncogén homólogo también se ha visto en tejido granulomatoso secundario a cicatrices queloides. Este hallazgo es muy importante, pues existen sustancias que disminuyen específicamente la expresión de este factor –como los inhibidores de calcineurina– por lo que constituyen una opción terapéutica viable.¹⁵

Diagnóstico diferencial

Los principales diagnósticos diferenciales clínicos incluyen: granuloma anular, granuloma anular elastolítico de células gigantes, lupus vulgar, morfea, dermatitis por estasis, celulitis, sarcoidosis, liquen escleroso, trauma, sífilis terciaria, radiodermitis, lipogranuloma esclerosante, y enfermedad de Hansen. En la histopatología, es importante diferenciarlo del granuloma anular, así como del nódulo

reumatoideo, el sarcoma epitelioide y el xantogranuloma necrobiótico.^{7,17,21} (cuadro 1).

Complicaciones

Se ha reportado asociación con el carcinoma de células escamosas, probablemente secundario al estímulo inflamatorio crónico.^{18,28-30}

Tratamiento

Existen diversas opciones terapéuticas con tasas de éxito variables. Se ha descrito el uso de inmunosupresores para modular la respuesta inmune, con la finalidad de disminuir la reacción granulomatosa. Dentro de este grupo se encuentran los corticosteroides por vía tópica, intralesional o sistémica.³¹ Otros fármacos inmunosupresores tópicos son los inhibidores de calcineurina, con resultados aceptables; específicamente el tacrolimus al 0.1% dos veces al día, por 8 semanas, y posteriormente una vez al día, con respuesta máxima a un año del tratamiento y mejores resultados en lesiones tempranas.³² Ha habido respuesta con el uso de antipalúdicos, como la hidroxicloroquina, a razón de 200 a 400 mg día, así como con ésteres de ácido fumárico (dimetil-fumarato) 120 mg diarios por 6 meses;^{13,33} y con la clofazimina de 200 a 400 mg al día, por 4 a 6 meses.³⁴ Existen casos refractarios con buena respuesta a la talidomida, probablemente por su antagonismo con el factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α) (39). Como

uso intravenoso se describe la ciclosporina A, con buenos resultados, sobre todo en casos de lesiones ulceradas, a dosis de 3 mg/Kg/día.³⁵

El uso de medicamentos biológicos anti-TNF- α , como infliximab o etanercept, son otras buenas opciones terapéuticas, pero su costo y riesgo son elevados. Se ha reportado el uso intralesional de infliximab, en casos ulcerados o refractarios a otros tratamientos.³⁶⁻³⁸

En este mismo rubro se describe el uso de la terapia física con psoralenos y UVA con buena respuesta en reportes de caso, especialmente con "soak PUVA", obteniéndose respuestas variables tras 8 a 12 meses de tratamiento.⁴⁰ Otra opción con fototerapia es el uso de UVA-1, por el efecto que tiene sobre el colágeno tisular y la expresión de metaloproteinasa de matriz tipo 1. Se reportan respuestas después de 22 sesiones y, en mayor proporción, en lesiones tempranas o ulceradas.⁴¹

En cuanto a la regulación de la producción de colágeno, se han utilizado retinoides tópicos con resultados variables, y se ha documentado mejoría de la atrofia con su uso en estas lesiones.⁴²⁻⁴³

En relación a las alteraciones vaso-oclusivas en la NL, se han probado agentes fibrinolíticos como el ácido acetilsalicílico, la pentoxifilina y el dipiridamol, e incluso la cirugía. Los grados de respuesta en todos han sido variables.^{13,14,22,44} (cuadro 2).

Cuadro 1. Principales diagnósticos diferenciales histológicos.

ENTIDAD	ALTERACIONES PROMINENTES	CONTEXTO CLÍNICO
Necrobiosis lipoídica	Afección difusa. Histiocitos, CGM alternando entre haces de colágeno necrobióticos, asociado a CP, hendiduras de colesterol. (Medio/Profundo)	DM, Intolerancia a carbohidratos, ET.
Granuloma anular	Mucina central, empalizada periférica de histiocitos, algunos eosinófilos. Puede ser nodular o intersticial. (Superficial).	Puede asociarse a DM, ET, infecciones.
Nódulo reumatoideo	Necrosis central, fibrina eosinófila alrededor, con empalizada periférica de histiocitos, linfocitos y algunas CP, asociado a proliferación capilar. (Profundo).	25% se asocia a AR, 11% como manifestación inicial de AR. LES, EA, HCA. MQ: HLA-DR (+).
Xantogranuloma necrobiótico	Nodular o en bandas "tiras de tocino con pimienta". Colágeno necrobiótico o degenerado, con focos de histiocitos alrededor; CGMN tipo cuerpo extraño y tipo I hendiduras de colesterol, células plasmáticas. Asociado a folículos linfoides. (Medio/Profundo).	80% GM.
Sarcoma epitelioide	Focos de necrosis con células fusiformes en la periferia, atipia celular, mitosis, infiltrante.	Más frecuente en extremidades.

CGM (células gigantes multinucleadas), AR (artritis reumatoide), LES (lupus eritematoso sistémico), EA (espondilitis anquilosante), HCA (hepatitis crónica activa), GM (gammapatía monoclonal IgG kappa), ET (enfermedad del tejido conectivo), CP (células plasmáticas).

Cuadro 2. Tratamiento.

TÓPICOS	INTRALESIONALES	SISTÉMICOS
Corticosteroides	Corticosteroides	Hidroxicloroquina
Inhibidores de calcineurina. (Tacrolimus).	Anticuerpos monoclonales anti-TNF- α (Infliximab)	Dimetil-fumarato
Retinoides.		Clofazimina
"Soak" PUVA.		Talidomida
		Ácido acetil-salicílico
		Pentoxifilina
		Dipiridamol
		Anticuerpos monoclonales anti TNF- α (Infliximab/Etanercept)

Principales líneas de tratamiento para la necrobiosis lipoídica.

Conclusiones

La necrobiosis lipoídica es, hasta la fecha, una enfermedad de causa desconocida. Se asocia principalmente con trastornos metabólicos, como la diabetes mellitus y, en algunos casos, los padecimientos autoinmunes o infecciosos. Existen múltiples teorías que intentan explicar su origen, todas ellas relacionadas con alteraciones metabólicas, como distorsión de la perfusión tisular, hipoxia secundaria, modificación de la arquitectura del colágeno, y disminución de la respuesta local, tanto de polimorfo-nucleares como de plaquetas. Es un padecimiento crónico, de difícil manejo, a veces recalcitrante, para el cual no existe un tratamiento estándar. En la literatura se reportan más de 10 opciones terapéuticas con tasas de respuesta variable. En estos casos es importante hacer siempre una evaluación multidisciplinaria del paciente, ya que la necrobiosis lipoídica suele ser la manifestación cutánea de una enfermedad sistémica.

REFERENCIAS

1. Souza A, El-Azhary R, Gibson L. "Does pancreas transplant in diabetic patients affect the evolution of necrobiosis lipoídica?" *Int J Dermatol* 2009; 48: 964-970.
2. Soler M, McConnachie P. "HLA antigens and necrobiosis lipoídica diabetorum. A comparison between insulin-dependent diabetics with and without necrobiosis". *Postgrad Med J* 1983; 59(698): 759-762.
3. O'Toole EA, Kennedy U, Nolan JJ, et al. "Necrobiosis lipoídica: only a minority of patients have diabetes mellitus". *Br J Dermatol* 1999; 140: 283-286.
4. Muller SA, Winkelmann RK. "Necrobiosis lipoídica diabetorum. A clinical and pathological investigation of 171 cases". *Arch Dermatol* 1966; 93: 272-281.
5. Shimanovich I, Erdmann H, Grabbe J, Zillikens D, Rose C. "Necrobiosis Lipoídica in Monozygotic Twins". *Arch Dermatol* 2008; Jan, 144(1): 119-120
6. Tokura Y, Mizushima Y, Hata M, Takigawa M. "Necrobiosis lipoídica of the glans penis". *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 921-924.
7. Lynch JM, Barrett TL. "Collagenolytic (necrobiotic) granulomas: part II - the 'red' granulomas". *J cutan Pathol* 2004; 31: 409-418.
8. Eisendle K, Baltaci M, Kutzner H, Zelger B. "Detection of spirochaetal microorganisms by focus floating microscopy in necrobiosis lipoídica in patients from central Europe". *Histopathology* 2008; 52: 877-884.
9. Elmholdt TR, Sorensen HB, Fogh K. "A severe case of ulcerating Necrobiosis Lipoídica". *Acta Derm Venereol* 2008; 88: 177-178.
10. Morihara K, Takenaka H, Morihara T, Kishimoto S. "Atypical form of necrobiosis lipoídica associated with lymphoedema". *JEADV* 2007, 21, 831-833.
11. Imakado S, Satomi H, Isikawa M, Iwata M, Tsubouchi Y, Otsuka F. "Diffuse necrobiosis lipoídica diabetorum associated with non-insulin dependent diabetes mellitus". *Clin Exp Dermatol* 1998; 23: 271-273.
12. Holland C, Givens V, Smoller BR. "Expression of the human erythrocyte glucose transporter glut-1 in areas of sclerotic collagen in necrobiosis lipoídica". *J cutan Pathol* 2001; 28: 287-290.
13. Kreuter A, Knierim C, Stücker M, Pawlak F, Rotterdam S, Altmeyer P, et al. "Fumaric acid esters in necrobiosis lipoídica: results of a prospective noncontrolled study". *Br J Dermatol* 2005; 153: 802-807.
14. Cummins D, Hiatt K, Mimouni D, Vander Kolk C, Cohen C, Nousari C. "Generalized necrobiosis lipoídica treated with a combination of split-thickness autografting and immunomodulatory therapy". *Int J Dermatol* 2004; 43: 852-854.
15. Macaron N, Cohen C, Chen C, Arbiser J. "Gli-1 oncogene is highly expressed in granulomatous skin disorders, including sarcoidosis, granuloma annulare, and necrobiosis lipoídica diabetorum". *Arch Dermatol* 2005; 141: 259-262.
16. Cioc AM, Frambach GE, Magro CM. "Light-chain-restricted plasmacellular infiltrates in necrobiosis lipoídica - a clue to an underlying monoclonal gammopathy". *J cutan Pathol* 2005; 32: 263-267.

17. Magro CM, Crowson AN, Regauer S. "Granuloma annulare and necrobiosis lipoídica tissue reactions as a manifestation of systemic disease". *Hum Pathol* 1996; 27: 50.
18. Clement M, Guy R, Pembroke AC. "Squamous cell carcinoma arising in long-standing necrobiosis lipoídica". *Arch Dermatol* 1985; 121: 24-25.
19. Körber A, Dissemont J. "Clinical Vistas. Necrobiosis lipoídica diabetorum". *CMAJ* 2007; 177(12): 1498.
20. Moreno-Arias GA, Campos-Fresned A. "Necrobiosis lipoídica diabetorum treated with the pulsed dye laser". *J Cosmetic & Laser Ther* 2001; 3: 143-146.
21. Smith JG, Wansker BA. "Asteroid bodies in necrobiosis lipoídica". *Arch Dermatol* 1956; 74: 276-927.
22. Jinquan S, Khalaf A, Jinquan A, Xiaoming L. "Necrobiosis lipoídica: A case with histopathological findings revealed asteroid bodies and was successfully treated with dipyridamole plus intralesional triamcinolone". *J Dermatol Treat* 2008; 19(1): 54-57.
23. Oikarinen A, Mörtenhumer M, Kallioinen M, Savolainen A. "Necrobiosis Lipoídica: ultrastructural and biochemical demonstration of a collagen defect". *J Invest Dermatol* 1987; 88(2): 227-232.
24. Götz H. "Necrobiosis lipoídica (diabetorum) and its association to Miescher's granulomatosis disciformis chronica et progressive". *Hautarzt* 1983 Jul; 34(7): 322-325.
25. Leroy JP, Peu-Duvallon P, Bruch JF, Boudon A, Guillou AM, Volant A. 26. "Ultrastructural study of a case of Miescher-Leder granulomatosis disciformis chronica et progressive". *Ann Dermatol Venereol* 1985; 112(5): 433-439.
27. Almond-Roesler B, Ramaker J, Dippel E, Blume-Peytavi U, Goerdt S. "Granulomatosis disciformis Miescher". *Hautarzt*. 1998 Mar; 49(3): 228-230.
28. Bergler-Czop B, Brzezińska-Wcisło L, Rogala-Poborska I. "Miescher's granulomatosis (granulomatosis disciformis chronica et progressiva) in a non-diabetic patient. Case report". *Diagn Pathol* 2009 Aug 28; 4: 28.
29. Lim C, Tschuchnigg M, Lim J. "Squamous cell carcinoma arising in an area of long-standing necrobiosis lipoídica". *J cutan Pathol*. 2006 Aug; 33(8): 581-583.
30. Vanhooteghem O, André J, de la Brassinne M. "Epidermoid carcinoma and perforating necrobiosis lipoídica: a rare association". *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005 Nov; 19(6): 756-758.
31. Gudi VS, Campbell S, Gould DJ, Marshall R. "Squamous cell carcinoma in an area of necrobiosis lipoídica diabetorum: a case report". *Clin Exp Dermatol* 2000 Nov; 25(8): 597-599.
32. Tan E, Patel V, Berth-Jones J. "Systemic corticosteroids for the outpatient treatment of necrobiosis lipoídica in a diabetic patient". *J Dermatol Treat* 2007; 18(4): 246-248.
33. Patsatsi A, Kyriakou A, Sotiriadis D. "Necrobiosis lipoídica: early diagnosis and treatment with tacrolimus". *Case Rep Dermatol* 2011 Apr 18; 3(1): 89-93.
34. Eberle FC, Ghoreshi K, Hertl M. "Fumaric acid esters in severe ulcerative necrobiosis lipoídica: a case report and evaluation of current therapies". *Acta Derm Venereol* 2010; 90(1): 104-106.
35. Benedix F, Geyer A, Lichte V, Metzler G, Röcken M, Strölin A. "Response of ulcerated necrobiosis lipoídica to clofazimine". *Acta Derm Venereol* 2009 Nov; 89(6): 651-652.
36. Darvay A, Acland KM, Russel-Jones R. "Persistent ulcerated necrobiosis lipoídica responding to treatment with cyclosporine". *Br J Dermatol* 1999; 141: 725-727.
37. Conte H, Milpied B, Kaloga M, Lalanne N, Belin E, Jouary T, et al. "Treatment of Pre-ulcerative Necrobiosis Lipoídica with Infliximab". *Acta Derm Venereol* 2011; 91(5): 587-588.
38. Barde C, Laffitte E, Campanelli A, Saurat JH, Thielen AM. "Intralesional Infliximab in noninfectious cutaneous granulomas: Three cases of Necrobiosis Lipoídica". *Dermatology* 2011; 222(3): 212-216.
39. Hu SW, Bevona C, Winterfield L, Qureshi AA, Li VW. "Treatment of refractory ulcerative necrobiosis lipoídica diabetorum with infliximab: report of a case". *Arch Dermatol* 2009 Apr; 145(4): 437-439.
40. Kukreja T, Petersen J. "Thalidomide for the treatment of refractory necrobiosis lipoídica". *Arch Dermatol* 2006 Jan; 142(1): 20-22.
41. Narbutt J, Torzecka JD, Sysa-Jedrzejowska A, Zalewska A. "Long-term results of topical PUVA in necrobiosis lipoídica". *Clin Exp Dermatol* 2006 Jan; 31(1): 65-67.
42. Radakovic S, Weber M, Tanew A. "Dramatic response of chronic ulcerating necrobiosis lipoídica to ultraviolet A1 phototherapy". *Photodermat Photoimmunol Photomed* 2010 Dec; 26(6): 327-329.
43. Heymann WR. "Necrobiosis lipoídica treated with topical tretinoína". *Cutis* 1996 Jul; 58(1): 53-54.
44. Alan S, Boyd D. "Tretinoína treatment of necrobiosis lipoídica diabetorum". *Diabetes Care* 1999; 22(10): 1753-1754.
45. Moore AF, Abourizk NN. "Necrobiosis lipoídica: an important cutaneous manifestation of diabetes that may respond to antiplatelet therapy". *Endocr Pract* 2008 Oct; 14(7): 947-948.
46. Weedon D. "The granulomatous reaction pattern, Necrobiosis lipoídica". En *Weedon's Skin Pathology*. 3a Ed, 2010, Churchill Livingstone, Elsevier, pp 169-194.
47. Weedon D. "Panniculitis. Necrobiosis lipoídica". En *Weedon's Skin Pathology*. 3a Ed, 2010, Churchill Livingstone, Elsevier, 459-480.
48. Rosai J. "Dermatoses. Normal anatomy. Other dermatosis. Necrobiosis lipoídica". En *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology*. 10a Ed, 2011, Churchill Livingstone, Elsevier, pp 108-109.