

***Necrobiosis lipoidica diabetorum* – opis przypadku**

Necrobiosis lipoidica diabetorum – a case report

Alicja Kowzan-Korman, Anna Rosińska-Więckowicz, Karolina Olek-Hrab, Magdalena Czarnecka-Operacz, Wojciech Silny

Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Wojciech Silny

Post Dermatol Alergol 2009; XXVI, 2: 104–109

Streszczenie

Obumieranie tłuszczowate cukrzycowe (*necrobiosis lipoidica diabetorum* – NLD) jest dermatozą współistniejącą z cukrzycą. *Necrobiosis lipoidica* (NL) występuje bardzo rzadko – szacuje się, że dotyczy mniej niż 1% chorych na cukrzycę. Z kolei u pacjentów z już rozpoznany NL odsetek chorych na cukrzycę stanowi ponad 60%. W pracy przedstawiono przypadek 16-letniej pacjentki chorującej od 10 lat na cukrzycę insulinozależną typu 1, u której rozpoznano NLD.

Słowa kluczowe: obumieranie tłuszczowate, cukrzyca, biopsja skóry.

Abstract

Necrobiosis lipoidica diabetorum is a very rare entity coexisting with diabetes. It is estimated that the prevalence of *necrobiosis lipoidica* is very low – it affects less than 1% of patients suffering from diabetes. Among patients with diagnosed *necrobiosis lipoidica* the percentage of those with diabetes is over 60%. This paper presents a case of a 16-year old girl with a 10-year history of insulin-dependent diabetes, in whom *necrobiosis lipoidica* was diagnosed.

Key words: *necrobiosis lipoidica*, diabetes, skin biopsy.

Wstęp

Cukrzyca jest chorobą ogólnoustrojową związaną z zaburzeniami metabolizmu węglowodanów, tłuszczów i białek w wyniku bezwzględnego (cukrzyca typu 1) lub względnego (cukrzyca typu 2) niedoboru insuliny. Wyróżnia się wiele dermatoz typowych dla cukrzycy, spośród których najczęstszymi są nawracające infekcje bakteryjne (czyrączność) lub grzybicze (wyprzenia drożdżakowate), stopa cukrzycowa, uogólniony świąd skóry, obrzęk stwardniały skóry i stwardnienie skóry rąk oraz bielactwo [1–3]. Obumieranie tłuszczowate cukrzycowe (*necrobiosis lipoidica diabetorum* – NLD) jest bardzo rzadką dermatozą występującą u niespełna 1% chorych na cukrzycę, niemniej wśród chorych z rozpoznaniem NLD diabetocy stanowią ok. 65% [4–6]. Choroba należy do grupy dermatoz ziarniniakowych, w przebiegu których dochodzi do uszkodzenia włókien kolagenowych i zaniku skóry. Typowe wykwy dla tej dermatozy lokalizują się głównie na skórze wyprostnej powierzchni podudzi, co pozwala zwykle na szybkie ustalenie właściwego rozpoznania. W przypad-

ku nietypowej lokalizacji zmian skórnych (kończyny górne, tułów, twarz), NLD może sprawiać problemy diagnostyczne ze względu na kliniczne podobieństwo do twarżyny ograniczonej, sarkoidozy, liszaja twardzinowego i ziarniniaka obrączkowatego, z którym wykazuje dodatkowo podobne cechy histologiczne. Poniżej przedstawiono przypadek nastoletniej chorej na cukrzycę insulinozależną typu 1, u której nietypowy obraz zmian skórnych i niejednoznaczne wyniki badania histopatologicznego utrudniały ustalenie właściwego rozpoznania.

Opis przypadku

Pacjentka, lat 16, została przyjęta do Kliniki Dermatologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu w celu ustalenia rozpoznania i włączenia leczenia zmian skórnych o charakterze okrągłych, naciekowych ognisk o lekko żółtawym odcieniu zlokalizowanych w obrębie przedramienia prawego, ramienia lewego oraz obu ud. Pierwsze ognisko pojawiło się 5 lat

Adres do korespondencji: lek. med. Anna Rosińska-Więckowicz, Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań, tel. +48 61 869 12 85, faks +48 61 869 15 72, e-mail: rosinska.anna@gmail.com

temu i było zlokalizowane na wewnętrznej powierzchni przedramienia prawego. Kolejne zmiany skórne pojawiały się stopniowo w obrębie skóry ramienia lewego, a następnie na bocznych powierzchniach obu ud. Wykwity miały tendencję do obwodowego szerzenia się z tworzeniem zaników w części centralnej. Zmiany goiły się bardzo powoli, pozostawiając ogniska zanikowe. Ognisko na przedramieniu prawym praktycznie nigdy nie goiło się, a okresowo obserwowano wysięk treści surowiczej ze zmiany. Dotychczas pacjentkę leczono w trybie ambulatoryjnym, otrzymywała leki przeciwhistaminowe, miejscowe preparaty glikokortykosteroidowe i antybiotyki. Kilkrotnie zgłosiła się także do Poradni Chirurgicznej, gdzie pobrano wymaz z ogniska chorobowego w obrębie przedramienia prawego i zgodnie z antybiogramem stosowano antybiotykoterapię ogólną.

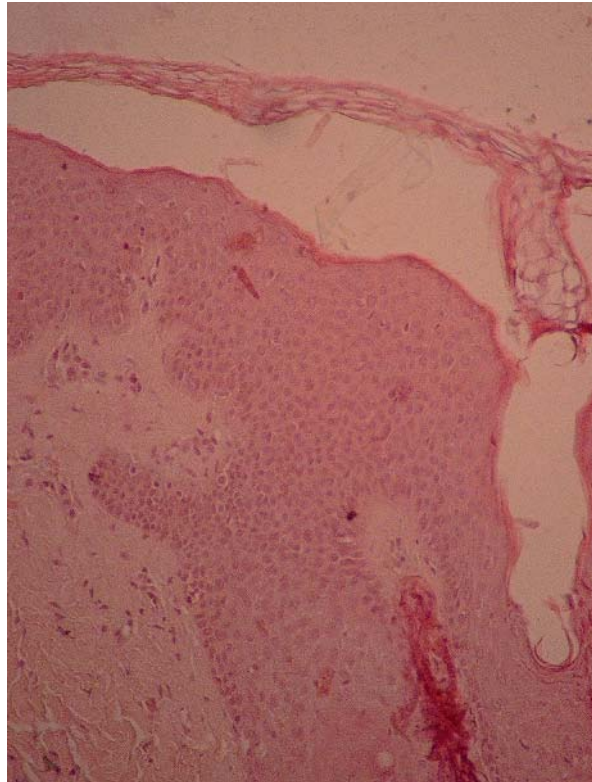
Pacjentka zgłosiła się do Poradni Dermatologicznej przy Klinice Dermatologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. Pobrano wówczas biopsję ze zmiany skórnej zlokalizowanej w obrębie przedramienia prawego. W badaniu histopatologicznym stwierdzono w dolnych częściach skóry właściwej stosunkowo obfite nacieki histiocytarno-nabłonkowatokomórkowe, pasmowato ciągnące się między włóknami kolagenowymi, otaczające ogniska nekrobiozy. Górne części skóry właściwej oraz naskórek były prawidłowe. Na podstawie obrazu klinicznego i opisanych cech obrazu histopatologicznego rozpoznano NLD (ryc. 1., 2.).

W dniu przyjęcia do Kliniki na wewnętrznej powierzchni przedramienia prawego odnotowano obecność okrągłego ogniska naciekowego o średnicy ok. 5 cm, dobrze odgraniczzonego od otoczenia, o lekko żółtawym odcieniu, wykazującego tendencję do obwodowego szerzenia się, tworzenia zaników w części środkowej oraz z przeświecaniem poprzez sieniście naskórek rozszerzonych naczyń krwionośnych (ryc. 3.). Podobne ogniska zmian skórnych były zlokalizowane na zewnętrznej powierzchni ramienia lewego w jego proksymalnej części (średnica ok. 4 i 1,5 cm) (ryc. 4.) oraz na przednich i przyśrodkowych powierzchniach obu ud (średnica 1–3 cm) (ryc. 5.).

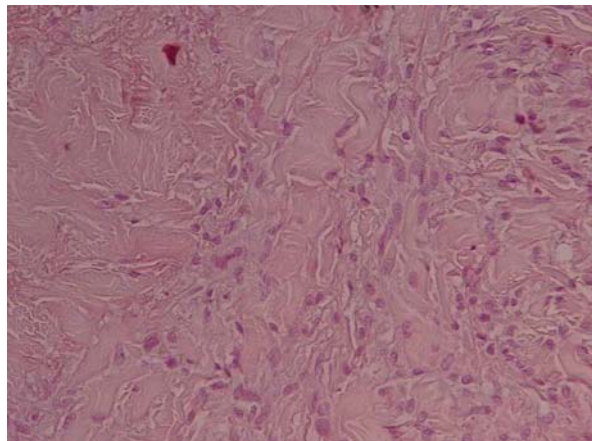
W badaniu przedmiotowym nie wykazano istotnych odchyśleń od normy w zakresie podstawowych narządów i układów.

W przeprowadzonym badaniu kapilaroskopowym pętle włosniczki były w większości prawidłowe, pojedyncze z zaleganiem w centrum, co wskazywało na rozpoznanie *scleroderma diabetorum*.

W zakresie podstawowych badań laboratoryjnych odnotowano nieprawidłowości w badaniu ogólnym moczu: proteinurię 0,11 g/l, glukozurię 0,40 g/dl, leukocyturię 7–14, a także pojedyncze komórki drożdży. Posiew moczu wykazał obecność ponad trzech rodzajów drobnoustrojów – *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus*, *Streptococcus agalactiae* (10 tys./ml), co sugerowało technicznie nieprawidłowe pobranie próbki moczu do badania. Przeciwciała przeciwjądrowe (ANA) były dodatnie w mianie 1 : 320 (typ świecenia plamisty). Z uwagi na niedoczynność tarczycy



Ryc. 1. *Necrobiosis lipoidica* – badanie histopatologiczne: górne części skóry właściwej i naskórek bez zmian. W dolnej części skóry właściwej nacieki histiocytarno-nabłonkowatokomórkowe (zdjęcie: A. Rosińska-Więckowicz, opis – dr hab. n. med. M. Bowszyc-Dmochowska)



Ryc. 2. *Necrobiosis lipoidica* – badanie histopatologiczne: nacieki histiocytarno-nabłonkowatokomórkowe w dolnych częściach skóry właściwej ciągnące się pasmowato między włóknami kolagenowymi, otaczające ogniska nekrobiozy (zdjęcie: A. Rosińska-Więckowicz, opis – dr hab. n. med. M. Bowszyc-Dmochowska)



Ryc. 3. Na wewnętrznej powierzchni przedramienia prawego, ok. 5 cm powyżej zgięcia nadgarstkowego, widoczne jest okrągłe ognisko o żółtawym odcieniu z tendencją do obwodowego szerzenia się i zaniku w części centralnej, z widoczną siatką rozszerzonych naczyń krwionośnych



Ryc. 4. Na skórze zewnętrznej powierzchni ramienia lewego w jego części proksymalnej widoczna okrągła zmiana o średnicy 4 cm, o żółtawym odcieniu, z zanikiem w części środkowej i tendencją do obwodowego szerzenia. Obok powstało podobne, ale mniejsze ognisko, o średnicy ok. 1,5 cm



Ryc. 5. Na przedniej i przyśrodkowej powierzchni obu ud widoczne drobne ogniska *necrobiosis lipoidica diabetorum* o charakterystycznym żółtawym zabarwieniu, z zanikiem w części środkowej i tendencją do obwodowego szerzenia się oraz przeświecaniem poprzez scieżnię naskórek rozszerzonych naczyń krwionośnych. Zmiana na udzie prawym o średnicy 3 cm. Na powierzchni przyśrodkowej uda prawego dwa ogniska o średnicy 1 cm oraz jedno ognisko o średnicy 2 cm na powierzchni przedniej

podawaną w wywiadzie chorobowym oznaczono stężenia hormonów tarczycy w surowicy: TSH – 3,24 IU/ml (zakres norm 0,27–4,2 IU/ml), FT3 – 4,01 pmol/l (zakres norm 3,95–6,80 pmol/l), FT4 – 16,56 pmol/l (zakres norm 11,5–21 pmol/l). Mimo prawidłowych wartości hormonów tarczycy w surowicy stwierdzono podwyższone miana przeciwciał przeciw-tarczycowym: anty-Tg 106 pg/ml (norma 0–10 pg/ml), anty-TPO > 3000 U/ml (norma do 60 U/ml). Konsultujący pacjentkę endokrynolog rozpoznał niedoczynność tarczycy w przebiegu autoimmunologicznego zapalenia tarczycy typu Hashimoto

i zalecił pobieranie lewotyroksyny w dawce 25 µg/dobę. Badający pacjentkę laryngolog i stomatolog wykluczyli obecność ognisk utajonego zakażenia. W trakcie hospitalizacji monitorowano także profile glikemii u pacjentki.

Omówienie

Obumieranie tłuszczowate cukrzycowe jest rzadką dermatozą, rozpoznawaną u mniej niż 1% chorych na cukrzycę, natomiast u 40–90% pacjentów z NL rozpoznaje się cukrzycę [1–3]. Pojawiają się także publikacje na temat związku NL z chorobami tarczycy, z których większość, podobnie jak cukrzyca, ma podłoże autoimmunologiczne [7]. Jedną z odmian NL jest postać występująca u osób niechorujących na cukrzycę, tzw. ziarniakowatość Mieschera (*granulomatosis disciformis chronica et progressiva*). Chorobę po raz pierwszy opisał Oppenheim w 1929 r. jako przewlekłą ziarniakową dermatozę o nieznanym przyczynie, przy czym dokładna etiologia choroby do dziś nie została poznana [1–6, 8]. U ponad 60% pacjentów wystąpienie zmian na skórze poprzedza uraz – co po części tłumaczy częstsze występowanie zmian w obrębie podudzi [1]. Pozostałe odmiany NL obejmują postać: rozsianą, twarzową (postłoneczną), dotyczącą owłosionej skóry głowy (NL jest jedną z przyczyn łysienia plackowatego bliznowaciejącego), i skojarzoną (z genodermatozą – *ataxia – teleangiectasia*). Obumieranie tłuszczowate 3-krotnie częściej występuje u kobiet, zwykle w średnim wieku, natomiast rzadziej obserwuje się je u dzieci [5]. W badaniach populacyjnych obejmujących grupę prawie 1600 dzieci poniżej 15. roku życia chorych na cukrzycę wykazano, że NL wystąpiło tylko u jednego dziecka, co oznacza średnią częstość występowania na poziomie 0,06% [7, 9]. Należy podkreślić, że NL może na kilka lat poprzedzać wystąpienie cukrzycy, a układ antygenów HLA w przebiegu tej dermatozy jest podobny do występującego u chorych na cukrzycę [1–6]. Chorobę częściej spotyka się u pacjentów ze źle

kontrolowaną cukrzycą. Uważa się, że wysokie poziomy glikemii przyspieszają rozwój zmian naczyniowych [1–4]. Powstawanie zmian skórnych w NL wiąże się z typową dla cukrzycy mikroangiopatią. Upośledzona perfuzja tkanek przez krew tętniczą w przebiegu niewydolności żyłnej sprzyja występowaniu NLD, szczególnie u pacjentów otyłych z cukrzycą insulinoniezależną typu 2 [10]. W tej grupie osób obserwowano nawet nawrotowe zmiany o charakterze NLD w przypadku długotrwałych okresów niewyrównania cukrzycy [11]. Ponadto u pacjentów, u których rozpoznano NL, istnieje większe ryzyko rozwinięcia się w przyszłości nefropatii i/lub retinopatii cukrzycowej [12, 13]. Zmiany skórne w przebiegu NLD najczęściej lokalizują się w obrębie wyprostnej powierzchni podudzi, mogą też dotyczyć okolic stawów skokowych i grzbietowych powierzchni stóp, natomiast bardzo rzadko obserwuje się w innych okolicach ciała (kończyny górne, tułów, twarz, owłosiona skóra głowy) [1–6]. Niezmiernie rzadko opisuje się przypadki NL lokalizujące się w obrębie skóry twarzy, w okolicy oczodołów [14]. Wykwity typowe dla NL mają charakter niebolesnych, dobrze odgraniczonych ognisk o żółtawym, żółtobrazowym lub żółtobrunatnym zabarwieniu, przy czym wykazują skłonność do stopniowego, obwodowego poszerzania się, z jednoczesnym zanikiem w części środkowej. W wyniku zaniku skóry w części centralnej ognisk widoczna jest siatka poszerzonych naczyń krwionośnych. W przypadku niektórych pacjentów w obrębie ognisk NLD mogą też powstawać bolesne i nieogajające się owrzodzenia. Imakado i wsp. [15] opisali ciekawy przypadek rozlanej postaci NLD. Pierwsze zmiany u chorego na cukrzycę typu 2 pojawiły się w obrębie kończyn dolnych i krocza, skąd rozprzestrzeniły się na skórę pleców i ramion. Zmiany te zaczęły następnie ulegać stopniowej regresji po uzyskaniu unormowania profilów glikemii. Co ciekawe, część autorów uważa, że typowy dla łuszczycy, liszaja płaskiego czy brodawek wirusowych skóry objaw Köbnera może również występować w przebiegu NL [16, 17].

U dzieci klasyczna postać NL występuje sporadycznie. Analiza przeprowadzona przez Pavlović i wsp. [18] wykazała, że wśród 212 dzieci, młodzieży i osób dorosłych chorujących na cukrzycę typu 1 w wieku 2–22 lat u 38% obserwowano zmiany skórne związane z cukrzycą. Do najczęstszych należały: suchość skóry (22,2%), rogowacenie mieszkowe (11,7%), rumień twarzy i powierzchni dłoniowych rąk (odpowiednio 7,1 i 2,3%), trądzik (19,3%), infekcje grzybicze (4,7%), wirusowe (3,7%) i bakteryjne (3,3%) skóry, natomiast NL obserwowano jedynie u 2,3% badanych. Opisano także kilka przypadków postaci perforującej NL u dzieci. W tej postaci choroby obserwuje się ewakuację przez mieszki włosowe mas martwiczych. Postać perforująca NL zwykle współistnieje z cukrzycą typu 1 [12, 19]. W przypadku dzieci opisuje się również przypadki samoistnego ustępowania zmian [20].

Szacuje się, że u 30% pacjentów, szczególnie w wyniku urazu w obrębie ogniska NL, może dojść do powsta-

nia nieogajających się owrzodzeń [8]. Przewlekły stan zapalny w obrębie owrzodzenia bywa też punktem wyjścia rozwoju raków skóry, zwykle raka kolczystokomórkowego. Dotychczas opisano wiele przypadków rozwoju raka kolczystokomórkowego skóry o podłożu NL [21–23], w tym zmiany nowotworowe rozwijające się symetrycznie, na obu podudziach, w dwóch ogniskach NL [23].

Różnicowanie NL obejmuje: twardzinę zanikową ograniczoną (*morphea*), sarkoidozę (*sarcoidosis*), ziarniniaka obrączkowatego (*granuloma annulare*), zmiany pourazowe, kiłę trzeciorzędową i popromienne uszkodzenie skóry [6]. *Morphea* wyróżnia się charakterystycznym stwardnieniem skóry w obrębie ogniska, barwą woskowo-żółtawą lub porcelanową, z odczynem zapalnym wokół zmiany w okresie aktywnym (tzw. *lilac ring*). W przypadku twardziny ograniczonej nie stwierdza się siatki przeświecających naczyń, występującej typowo w przebiegu NL. Sarkoidoza cechuje się natomiast znacznie mniejszą skłonnością zmian do zaniku i częstym występowaniem typowych zmian narządowych. Z kolei różnicowanie ziarniniaka obrączkowatego i NL może sprawiać nieco większe trudności, gdyż podobnie jak NL często współistnieje z cukrzycą (w ok. 20% przypadków) i zwykle występuje w obrębie kończyn dolnych. Ziarniniak obrączkowaty może wykazywać ponadto wiele podobieństw do NL również w zakresie histopatologicznym. Uważa się, że typowe dla cukrzycy NL i *granuloma annulare* stosunkowo często współistnieją ze sobą [24]. Dotychczas opisano także jeden przypadek pacjenta chorującego na cukrzycę, u którego jednocześnie występowały: łuszczycy, NL, ziarniniak obrączkowaty, bielactwo i nawracające infekcje [25].

Cechami histologicznymi NL są: nekrobioza, skupienia makrofagów i komórek olbrzymich, a także okołonaczyniowe nacieki limfocytarne. Proces chorobowy dotyczy wszystkich warstw skóry i może rozprzestrzeniać się na tkankę podskórną. W badaniu immunopatologicznym u większości pacjentów stwierdza się ponadto obecność złogów w ścianach naczyń (głównie składnika C3 dopełniacza, włóknika, rzadziej natomiast IgG i IgA) [26]. U opisywanej przez autorów niniejszej pracy pacjentki nie stwierdzono zmian w obrębie naskórka i górnych warstw skóry właściwej, natomiast w dolnych warstwach skóry właściwej zwracał uwagę naciek zapalny złożony z histiocytołów i komórek nabłonkowatych, ciągnący się pasmowato między włóknami kolagenowymi i otaczający ogniska nekrobiozy.

Leczenie NL jest długotrwałe i często nieskuteczne, chociaż u ok. 20% chorych może dochodzić do samoistnego ustępowania zmian [8, 20]. W pierwszej kolejności należy umożliwić choremu kontrolowanie glikemii na poziomach w granicach normy poprzez zrewidowanie dotychczasowego leczenia cukrzycy. Wśród dostępnych metod leczniczych w odniesieniu do NL wymienić należy: stosowanie leków poprawiających przepływ krwi w mikrokrążeniu (*pentoksyfilina*) i małych dawek kwasu acetylosalicylowego (*acetylsalicylic acid* – ASA),

PUVA-terapię, PUVA-bath, terapię fotodynamiczną, miejscowymi glikokortykosteroidami i inhibitorami kalcynuryny oraz leczenie systemowe cyklosporyną A [1–4, 27–32].

W badaniach obejmujących 10 chorych z NL leczonych zewnętrznie 0,005-procentowym wodnym roztworem 8-metoksypsoralenu 30 min przed naświetlaniem UVA obserwowano prawie całkowitą remisję zmian skórnych u większości chorych. Średni czas terapii PUVA-bath obejmował 47 naświetlań stosowanych 3 razy w tygodniu [27].

Takrolimus i cyklosporyna A wskutek hamowania wydzielania IL-2 powodują zmniejszenie aktywności limfocytów T-pomocniczych, komórek NK i monocytów. Wiadomo też, że stosowanie infliksymabu prowadzi do redukcji cytokin prozapalnych oraz zmniejszenia wartości czynnika martwicy nowotworów α (*tumour necrosis factor α* – TNF- α). Sukces terapii systemowej cyklosporyną A i infliksymabem pośrednio podtrzymuje więc hipotezę, że w patogenezie NL odgrywają rolę limfocyty T. Niezależny od limfocytów T efekt terapii powyższymi lekami wiąże się z redukcją ekspresji czynników adhezyjnych i mediatorów histaminy [8, 28].

Zastosowanie estrów kwasu kumarynowego może stanowić alternatywę dla pacjentów z aktywnymi zmianami NL niereagujących na zewnętrzne lub śródskórne leczenie preparatami steroidowymi [29].

Inną metodą stosowaną w leczeniu NLD jest terapia fotodynamiczna. Jako fotouwrażliwiacz wykorzystuje się ester metyloaminolewulinowy lub kwas aminolewulinowy miejscowo, a następnie naświetla, stosując pochłanianie wiązki światła koloru czerwonego. Do najczęstszych niepożądanych reakcji należą ból i pieczenie [30]. Metodę tę wykorzystuje się również w leczeniu innych dermatoz zapalnych, takich jak twardzina ograniczona, łuszczyca czy trądzik różowaty [31–33].

W piśmiennictwie dostępne są także doniesienia dotyczące obiecujących wyników leczenia zewnętrznego owrzodzenia w przebiegu NLD opornego na stosowaną terapię za pomocą GM-CSF (*granulocyte-macrophage colony stimulating factor*). Jest to hematopoetyczny czynnik wzrostu wykorzystywany jako potencjalny czynnik stymulujący proliferację i funkcję granulocytów oraz makrofagów [34]. Stosowany może być również z dobrym efektem klinicznym w leczeniu owrzodzenia podudzi na tle niewydolności żyłnej [35], w pioderмии zgorzelinowej [36], hemoglobinopatiach [37] czy krioglobulinemii [38].

W przypadku opisywanej przez autorów pacjentki podczas pobytu w Klinice Dermatologii zastosowano leczenie oparte na intensywnej insulinoterapii (Gensulin, Humaloc), zgodnie z zaleceniami endokrynologa włączono również lewotyroksynę. Zewnętrznie zastosowano krem z witaminą A. Jako leczenie podtrzymujące po wypisaniu do domu zalecono stosowanie 0,1-procentowego takrolimusu w maści 2 razy dziennie przez 4 tyg., a następnie kontrolę w przyklinicznej Poradni Dermatologicznej, jednak chora nie zgłosiła się na zaplanowaną wizytę.

Wiadomo, że leczenie NL u dzieci stanowi duży problem, jednak z uwagi na przewlekłość procesu wiązać się może z ryzykiem transformacji w raka kolczystokomórkowego. Terapia systemowa w postaci kortykosteroidów czy azatiopryny jako leków immunosupresyjnych czy immunomodulujących może zwiększać ryzyko transformacji nowotworowej. Należy więc zachować szczególną ostrożność przy wyborze odpowiedniej metody terapeutycznej [39].

Obumieranie tłuszczowate jest przewlekłą degeneracyjną chorobą tkanki łącznej o nieznanej etiopatogenezie, która częściej pojawia się u chorych na cukrzycę. Występowanie komplikacji w postaci owrzodzenia bądź nowotworu kolczystokomórkowego jeszcze bardziej podnosi istotność badań nad zrozumieniem patogenyzy tej dermatozy. Efektywna pierwotna metoda zapobiegania i poszukiwanie nowych metod leczenia są potrzebne do właściwej kontroli schorzenia.

Piśmiennictwo

1. de Giorgi V, Buggiani G, Rossi R, et al. Successful topical photodynamic treatment of refractory necrobiosis lipoidica. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2008; 24: 332-3.
2. Jabbour S. Cutaneous manifestations of endocrine disorders: a guide for dermatologists. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4: 315-31.
3. Wahid Z, Kanjee A. Cutaneous manifestations of diabetes mellitus. *J Pak Med Assoc* 1998; 48: 304-5.
4. Cohen O, Yanin R, Karasik A, Trau H. Necrobiosis lipoidica and diabetic control revisited. *Med Hypotheses* 1996; 46: 348-50.
5. Ngo BT, Hayes KD, DiMiao DJ, et al. Manifestations of cutaneous diabetic microangiopathy. *Am J Clin Dermatol* 2005; 6: 225-37.
6. Rogers C. Necrobiosis lipoidica diabetorum. *Dermatol Nurs* 2005; 17: 301-7.
7. Körber A. Necrobiosis lipoidica diabetorum. *CMAJ* 2007; 177: 1498.
8. Gohman-Yahr M. Necrobiosis lipoidica diabetorum and thyroid disease. *Int J Dermatol* 1997; 36: 799-800.
9. Pestoni C, Ferreiros MM, de la Torre C, Toribio J. Two girls with necrobiosis lipoidica and type I diabetes mellitus with transfollicular elimination in one girl. *Pediatr Dermatol* 2003; 20: 211-4.
10. de Silva BD, Schofield OM, Walker JD. The prevalence of necrobiosis lipoidica diabetorum in children with type 1 diabetes. *Br J Dermatol* 1999; 141: 593-4.
11. Yigit S, Estrada E. Recurrent necrobiosis lipoidica diabetorum associated with venous insufficiency in an adolescent with poorly controlled type 2 diabetes mellitus. *J Pediatr* 2002; 141: 280-2.
12. Hammami H, Youssef S, Jaber K, et al. Perforating necrobiosis lipoidica in a girl with type I diabetes mellitus: a new case reported. *Dermatol Online J* 2008; 14: 11.
13. Verrotti A, Chiarelli F, Amerio P, Morgese G. Necrobiosis lipoidica diabetorum in children and adolescents: a clue for underlying renal and retinal disease. *Pediatr Dermatol* 1995; 12: 220-3.
14. Sizmaz S, Pelit A, Bolat F, et al. Periorbital necrobiosis lipoidica diabetorum: case report. *Int Ophthalmol* 2007; 28: 307-9.
15. Imakado S, Satori H, Isikawa M, et al. Diffuse necrobiosis lipoidica diabetorum associated with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Clin Exp Dermatol* 1998; 23: 271-3.

16. Lljajam M. Koebner's phenomenon and necrobiosis lipoidica diabetorum. *Br J Clin Pract* 1990; 44: 765.
17. Miller RA. Koebner phenomenon in a diabetic with necrobiosis lipoidica diabetorum. *Int J Dermatol* 1990; 29: 52-3.
18. Pavlović M, Milenković T, Dinić T, et al. The prevalence of cutaneous manifestations in young patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 1964-7.
19. Pestoni C, Ferreirós MM, de la Torre C. Two girls with necrobiosis lipoidica and type I diabetes mellitus with transfollicular elimination In one girl. *Pediatr Dermatol* 2003; 20: 211-4.
20. Zaccone C, Vignoli GP, Vignati G, Borroni G. Necrobiosis lipoidica diabetorum in children. Description of a case. *G Ital Dermatol Venerol* 1990; 125: 225-8.
21. Gudi VS, Campbell S, Gould DJ, Marshall R. Squamous cell carcinoma in an area of necrobiosis lipoidica diabetorum: a case report. *Clin Exp Dermatol* 2000; 25: 597-9.
22. Lim C, Tschuchnigg M, Lim M. Squamous cell carcinoma arising in an area of long – standing necrobiosis lipoidica. *J Cutan Pathol* 2006; 33: 581-3.
23. Kossard S, Collins E, Wargon O, Downie D. Squamous cell carcinoma in bilateral lesions of necrobiosis lipoidica. *Australas J Dermatol* 1987; 28: 14-7.
24. Schwartz ME. Necrobiosis lipoidica and granuloma annulare. Simultaneous occurrence in a patient. *Arch Dermatol* 1982; 118: 192-3.
25. Abraham Z, Lahat N, Kinarty A, Feuerman EJ. Psoriasis, necrobiosis lipoidica, granuloma annulare, vitiligo and skin infections in the same diabetic patient. *J Dermatol* 1990; 17: 440-7.
26. Quimby SR, Muller SA, Schroeter AL. The cutaneous immunopathology of necrobiosis lipoidica diabetorum. *Arch Dermatol* 1988; 124: 1364-71.
27. Narbutt J, Torzecka JD, Sysa-Jędrzejowska A, Zalewska A. Long-term results of topical PUVA In necrobiosis lipoidica. *Clin Exp Dermatol* 2006; 31: 65-7.
28. Griffiths CE, Katsambas A, Dijkmans BA, et al Update on the use of cyclosporin in immune-mediated dermatoses. *Br J Dermatol* 2006; 155 Suppl 2: 1-16.
29. Kreuter A, Knierim C, Stücker M, et al. Fumaric acid esters in necrobiosis lipoidica: results of a prospective noncontrolled study. *Br J Dermatol* 2005; 153: 802-7.
30. Heidenheim M, Jemec GB. Successful treatment of necrobiosis lipoidica diabetorum with photodynamic therapy. *Arch Dermatol* 2006; 142: 1548-50.
31. Karrer S, Abels C, Landthaler M, Szeimies RM. Topical photodynamic therapy for localized scleroderma. *Acta Derm Venereol* 2000; 80: 26-7.
32. Stender IM, Na R, Fogh H, et al. Photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid or placebo for recalcitrant food and hand warts. *Lancet* 2000; 355: 963-6.
33. Robinson DJ, Collins P, Stringer MR, et al. Improved response of plaque psoriasis after multiple treatments with topical 5-aminolaevulinic acid photodynamic therapy. *Acta Derm Venereol* 1999; 79: 451-5.
34. Evens AV, Atherton DJ. Recalcitrant ulcers in necrobiosis lipoidica diabetorum healed by topical granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Br J Dermatol* 2002; 147: 1023-5.
35. Marques da Costa R, Jesus FM, Aniceto C, Mendes M. Double-blind randomized placebo-controlled trial of the use of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in chronic leg ulcers. *Am J Surg* 1997; 173: 165-8.
36. Shpiro D, Gilat D, Fisher-Feld L, et al. Pyoderma gangrenosum successfully treated with perilesional granulocyte-macrophage colony stimulating factor. *Br J Dermatol* 1998; 138: 368-9.
37. Pieters RC, Rojer RA, Saleh AW, et al. Molgramostim to treat SS-sickle cell leg ulcers. *Lancet* 1995; 345: 528.
38. Cavanna L, Berte R, Vallisa D, et al. Peri-lesional injections of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in the management of chronic leg ulcers in typ II mixed cryoglobulinemia. *Haematologica* 2000; 85: 1007-8.
39. Beattie PE, Dawe RS, Ibbotson SH, Ferguson J. UVA1 phototherapy for treatment of necrobiosis lipoidica. *Clin Exp Dermatol* 2006; 31: 235-8.