

Necrobiosis lipoidica: actualización sobre su etiopatogenia y tratamiento

A. M. VELASCO PASTOR

Servicio de Dermatología. Hospital Arnau de Vilanova. Valencia.

La necrobiosis lipoidica (NL) se define como un proceso que cursa con necrosis del colágeno y presencia de granulomas en empalizada, asociado con frecuencia a enfermedades sistémicas, especialmente a diabetes mellitus.

Desde un punto de vista clínico, la NL se caracteriza por la presencia de placas de centro atrófico, de color amarillento, con telangiectasias en su superficie, y un borde violáceo. Un 25% se ulceran en su evolución. Las lesiones predominan en las mujeres, suelen ser múltiples y simétricas, localizándose de forma más frecuente en la cara anterior de las extremidades inferiores, aunque se han descrito casos en cualquier zona del tegumento, incluso en los genitales.

Histológicamente la imagen característica de la NL consiste en la presencia, alternándose, de bandas de infiltrado inflamatorio, con predominio de histiocitos (dando lugar a una imagen de granuloma en empalizada) y bandas de fibrosis y necrosis del colágeno en la dermis e incluso en la hipodermis. En las lesiones iniciales predomina la presencia de neutrófilos y en las lesiones más evolucionadas, acompañando a los histiocitos, aparecen linfocitos de fenotipo predominante T helper, incluso constituyendo folículos linfoides. Los vasos de la dermis suelen presentar una pared engrosada, pero la presencia de una verdadera vasculitis, aunque se ha descrito, no es frecuente. Los estudios con inmunofluorescencia directa demuestran en muchos casos depósitos de inmunoglobulinas, especialmente IgM y complemento en la pared de los vasos.

■ Etiopatogenia

Como el granuloma anular, la necrobiosis lipoidica se ha descrito en pacientes con diferentes enfer-

medades asociadas recogidas en la tabla 1, aunque la asociación más frecuente es la diabetes mellitus (DM). El porcentaje de pacientes con NL que presenta asociada una DM varía mucho en diferentes series, oscilando entre el 65 y el 11%. En el global de pacientes con DM, un 0,3% presenta lesiones de NL.

Se han descrito 3 factores no necesariamente excluyentes, para explicar la aparición de lesiones de NL:

1. Papel de la microangiopatía diabética.
2. Papel de la vasculitis.
3. Papel de los traumatismos.

■ Microangiopatía diabética

La frecuente asociación con DM, aunque probablemente sobrevalorada, y la mayor incidencia de complicaciones como la nefropatía y la retinopatía (signos sistémicos más importantes asociados a la microangiopatía) en los pacientes diabéticos con NL, hace pensar en una posible relación entre la microangiopatía diabética y el desarrollo de las lesiones de NL. Otros signos cutáneos asociados a microangiopatía son, además de NL: dermatopatía diabética, eritema erisipelatoide, púrpuras pigmentarias, telangiectasias periungueales, hemorragias en astilla, líneas de Beau y distrofias ungueales.

Existen algunos argumentos en contra de la relación entre la NL y la microangiopatía diabética. En primer lugar, existe un porcentaje de pacientes con NL sin DM y por lo tanto, en principio, sin microangiopatía. En segundo, a diferencia de lo que ocurre en los pacientes con microangiopatía, las lesiones de NL no mejoran con un buen control metabólico del paciente. Por último, no se explica la respuesta, aunque parcial, al tratamiento con cor-

Tabla 1

Procesos asociados a la Necrobiosis lipoidica

Diabetes mellitus.
Artritis reumatoide.
Iritis.
Lupus eritematoso sistémico.
Enfermedad inflamatoria intestinal.
Vasculitis con ANCA positivos.
Tiroiditis.
Linfomas.

ticoides tópicos o intralesionales y la modesta respuesta a los antiagregantes plaquetarios, salvo que tengamos en cuenta los nuevos avances en el conocimiento de la etiopatogenia de la microangiopatía diabética.

Etiopatogenia de la microangiopatía diabética

La teoría inicial para explicar la microangiopatía diabética se basa en la obstrucción de los capilares. Esta obstrucción, es responsable de la retinopatía, nefropatía y, mediante la alteración de los *vasa nervorum* y *vasa vasorum*, también de la neuropatía y, al menos de forma parcial, de la macroangiopatía. La obstrucción se considera asociada a un aumento de la permeabilidad de la pared de los capilares. El sustrato histológico que justifica estos procesos es el engrosamiento de la pared de los capilares, debido, por un lado, al depósito de material PAS positivo, fundamentalmente laminina y colágeno IV y, por otro, a una hiperplasia de la íntima. Desde el punto de vista ultraestructural se aprecia un aumento del espacio entre los pericitos y las células endoteliales, que justifica el aumento de la permeabilidad vascular. El aumento de la separación entre las células endoteliales puede deberse a la pérdida de las uniones intercelulares a tipo *gap junction*. De hecho, existen estudios *in vitro* que demuestran una reducción de síntesis de conexina, una proteína fundamental en las *gap junction*, en los medios con altas concentraciones de glucosa.

Toda esta teoría se ha revelado como excesivamente simplista y basada en fenómenos puramente morfológicos. Los hallazgos de los últimos años han complicado mucho la etiopatogenia de la microangiopatía, de forma que se acepta que intervienen diversos mecanismos:

- a. Activación de la proteína kinasa C-beta
- b. Glicosilación
- c. Vía de los polioles
- d. Estrés oxidativo
- e. Deplección de NAD (pseudohipoxia metabólica)

En cualquier caso, la célula diana principal en la aparición de la microangiopatía diabética es la célula endotelial y el principal mecanismo que justifica su aparición, la hiperglucemia. Todos estos mecanismos se encuentran recogidos de forma resumida en la Figura 1.

Activación de la proteína kinasa C-beta

La proteína kinasa C es, en realidad, un sistema enzimático compuesto por diversas isoformas. Cuando existe una glucemia elevada, la glucosa se acumula en el espacio intercelular y de ahí pasa al interior de la célula. En el intento de metabolizar el exceso de glucosa con la vía de Embden-Meyerhof para formar piruvato, la célula acumula un metabolito intermedio, el diacilglicerol, en el citoplasma. El diacilglicerol activa la síntesis de la proteína kinasa C (en el caso de la célula endotelial, de la isoforma beta). Esta proteína actúa fosforilando y activando otras proteínas, que a su vez, actúan activando fibroblastos, plaquetas y otras células. La activación de estas células tiene como consecuencia: síntesis de colágeno IV y engrosamiento de la membrana basal, aumento en la agregación plaquetaria, aumento de la permeabilidad capilar, angiogénesis y aumento de la contractilidad de las células musculares de la pared vascular. Todos ellos, efectos coherentes con los hallazgos morfológicos de la microangiopatía.

Algunas isoenzimas, presentes en músculo y tejido adiposo, activan factores que inhiben la insulina y están implicadas en la aparición de resistencia a la insulina.

El conocimiento de este mecanismo tiene una posible aplicación práctica, ya que se están desarrollando inhibidores de la isoforma beta de la proteína kinasa C, que pueden ser beneficiosos en el tratamiento de la microangiopatía diabética y quizás en la NL asociada a DM.

Glicosilación

La glicosilación consiste en la incorporación, por mecanismos no enzimáticos, de glucosa o fructosa, principalmente a proteínas, pero también a lípidos y ADN. Este fenómeno depende en su inicio de la presencia de altas concentraciones de glucosa en la matriz intercelular y, en menor grado, en el

interior de la célula. La glicosilación más conocida es la de la hemoglobina, que da lugar a la hemoglobina glicosilada.

La glicosilación tiene como consecuencia la aparición final de los compuestos de glicosilación avanzada (CGAs). Estos CGAs son péptidos glicosilados con alta capacidad biológica que persisten durante meses, aunque exista una disminución de los niveles de glucosa en la matriz intercelular. Los CGAs son capaces de fijarse a otras proteínas y modificar su función de forma directa y de fijarse a receptores presentes en macrófagos y células endoteliales, de forma fundamental. Las funciones de estos CGAs tan sólo han empezado a describirse. Se ha descrito su fijación en diversas proteínas de mayor tamaño, provocando su depósito en la pared de los vasos. Entre estas proteínas tenemos: las LDL, cuya fijación ha sido implicada en las alteraciones en los lípidos asociada a la DM, las inmunoglobulinas, que se han relacionado con la aparición de infecciones en los diabéticos y al colágeno IV, desestructurándolo y contribuyendo al engrosamiento de la pared y al aumento de permeabilidad vascular.

Además de los efectos en las células endoteliales y en los macrófagos, la glicosilación también afecta a los eritrocitos, causándoles una pérdida de elasticidad y a las plaquetas, provocando su agregación. Ambos hechos contribuyen al aumento de la viscosidad de la microcirculación.

Vía de los polioles

El aumento de la concentración de glucosa en el citoplasma celular provoca que parte sufra una reacción de reducción a sorbitol por acción de la aldosa reductasa. La acumulación de sorbitol provoca un aumento de la osmoralidad del citoplasma celular con la consiguiente alteración de las funciones celulares. Además el sorbitol es oxidado a fructosa por acción de la enzima sorbitol deshidrogenasa, reacción que contribuye al consumo inútil de oxígeno por la célula.

Estrés oxidativo

Las alteraciones metabólicas secundarias la acumulación de glucosa en el citoplasma y, fundamentalmente, en el interior de las mitocondrias de la célula, tiene como consecuencia la generación de radicales libres. Dichos radicales libres provocan daños en las proteínas, lípidos y material genético celular.

Deplección de NAD (pseudohipoxia metabólica)

La glucosa puede metabolizarse a sorbitol, y éste a fructosa. Esta vía metabólica es relativamente poco importante en condiciones normales, pero en la hiperglucemia hasta un tercio de la glucosa puede metabolizarse por esta vía. La formación de fructosa a partir del sorbitol acumulado en la célula disminuye las concentraciones de NAD (nicotinamin-adenin-dinucleotido) en su forma oxidada y au-

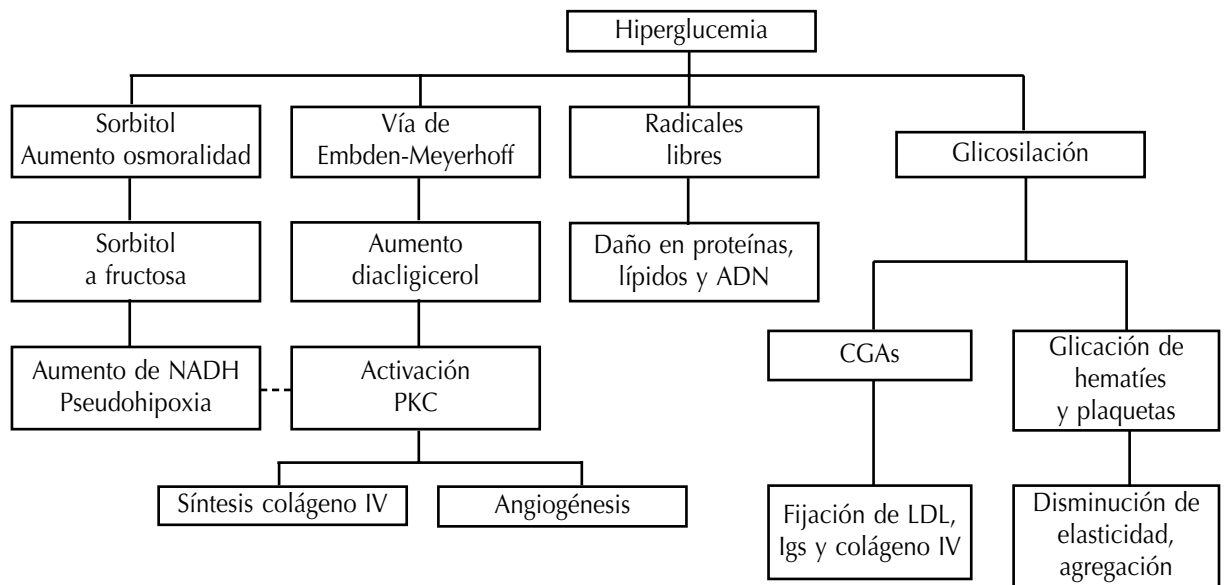


Figura 1. Etiopatogenia de la microangiopatía diabética.

menta las concentraciones de NADH (forma reducida), lo que equivale a una situación de hipoxia celular, además de contribuir a la acumulación de diacilglicerol (ver activación de la proteína kinasa).

■ Papel de la vasculitis

La presencia de neutrófilos en las fases precoces, la presencia de depósitos de inmunoglobulinas y complemento en la pared vascular en los estudios inmunohistoquímicos e incluso la presencia ocasional de imágenes de vasculitis verdadera, así como la asociación en algunos casos a vasculitis sistémicas ha hecho pensar en la importancia del desarrollo de una reacción antígeno-anticuerpo, con aparición de una vasculitis con necrosis del colágeno, en la etiopatogenia de la NL. La naturaleza del antígeno sigue siendo objeto de especulación. Se ha hablado de las formas oxidadas de las LDL como posible antígeno, aunque la presencia de anticuerpos contra estas LDL oxidadas se ha encontrado asociada más a la cardiopatía isquémica, tanto en diabéticos como en pacientes sin diabetes, que a la microangiopatía.

■ Papel de los traumatismos

La localización preferente en la zona pretibial, zona muy expuesta a traumatismos, ha hecho pensar en que dicho factor pudiera ser de importancia en el desarrollo de las lesiones de NL. Repetidos traumatismos, en pacientes predispuestos, por ejemplo diabéticos con una microangiopatía, podrían provocar una necrosis del colágeno o una vasculopatía o ambas cosas y dar lugar a las lesiones.

Tratamiento

No puede decirse que exista un tratamiento realmente efectivo para la mayoría de los casos de NL. Como en muchas enfermedades cutáneas, no existen estudios rigurosos, con un número suficiente de pacientes, que demuestren la efectividad de ningún tratamiento. Los estudios con cualquiera de las opciones terapéuticas descritas, cuando existen, muestran una respuesta variable, con un aplanamiento del borde y un aclaramiento casi siempre parcial, así como una persistencia de la atrofia central.

Tabla 2

Tratamientos de la necrobiosis lipoidica

Tópicos

- Corticoides superpotentes
- Tacrolimus
- Tretinoína
- Colágeno bovino
- Activador de las colonias de granulocitos
- Becaplermina

Intralesionales

- Corticoides

Sistémicos

- Aspirina y dipyridamol
- Ticlopidina
- Pentoxifilina
- Nicotinamida
- Clofazimina
- Cloroquina
- Corticoides
- Ciclosporina
- Micofenolato mofetil

Físicos

- Cirugía
- Injertos de piel artificial
- PUVA
- Láser
- Oxígeno hiperbárico

Las diferentes opciones descritas en la literatura están reflejadas en la tabla 2. Son las opciones teóricas actuales. Tras insistir en la ausencia de evidencias definitivas sobre ninguna opción terapéutica, un esquema lógico sería recurrir, en los casos no ulcerados y sin dolor invalidante, en primer lugar, a los corticoides superpotentes tópicos (por ejemplo clobetasol propionato al 0,05%). Si no hay mejoría en un plazo de varios meses, plantearse el uso de los corticoides intralesionales y/o añadir antiagregantes plaquetarios por vía oral. El uso de estos antiagregantes se basa en su utilidad en el tratamiento de la microangiopatía diabética y en el concepto, algo desfasado, del papel de la agregación plaquetar en la misma. Inicialmente se describió la combinación de dipyridamol y aspirina, con buenos resul-

tados, aunque estudios posteriores no confirmaron que su eficacia fuera superior al placebo. La pentoxifilina es una opción terapéutica a tener en cuenta, basada sólo en comunicaciones aisladas. Su utilidad residiría en mecanismos más complejos que la simple acción antiagregante, además de ser un tratamiento bien tolerado. Hay que recordar de nuevo que sus efectos aparecen al cabo de meses de tratamiento continuo. Cabe la posibilidad de emplear por vía tópica tacrolimus, aunque su futuro depende de estudios más extensos. En casos refractarios podemos plantearnos la fotoquimioterapia, si disponemos de ella. Los casos publicados son pocos pero los resultados esperanzadores. La eficacia en este caso se debería a la acción inmunomoduladora de este tratamiento. En esos mismos casos refractarios, si no disponemos de la fotoquimioterapia, podemos optar por tratamientos orales no agresivos como la nicotinamida, la cloroquina o la clofazimina, conscientes que nos basamos en escasos estudios. En casos ulcerados e invalidantes, sería legítimo intentar tratamientos más agresivos como los corticoides orales, la ciclosporina o el micofenolato mofetil. Se ha descrito también el uso tópico en las lesiones ulceradas del gel de becaplermina, factor de crecimiento recombinante derivado de las plaquetas, que ya se ha empleado en úlceras del pie diabético. De forma anecdótica que han descrito casos de NL ulcerada tratados con éxito (en cuanto a la ulceración), con cirugía, colágeno bovino, factor estimulante de las colonias de granulocitos, injertos con piel artificial o cámaras de oxígeno hiperbárico. Si hemos conseguido una buena respuesta podemos tratar las telangiectasias residuales con láser y la atrofia con tretinoína tópica.

Además de estas opciones descritas, podemos considerar los posibles tratamientos futuros de la microangiopatía diabética, basados en los avances en el conocimiento de su etiopatogenia. Si analizamos punto por punto las nuevas hipótesis sobre la microangiopatía diabética, podemos hablar de las siguientes opciones:

– Tratamientos que actúan sobre la activación de la proteína kinasa C-beta. Se están desarrollando inhibidores de la proteína kinasa C-beta, de momento en modelos animales, que quizás en un futuro puedan emplearse en humanos.

– Tratamientos que actúan sobre la glicosilación. Teóricamente pueden desarrollarse inhibidores específicos de los CGAs a medida que éstos se vayan describiendo.

– Tratamientos contra la formación de sorbitol. Existen estudios en marcha desde hace unos años, utilizando fármacos que inhiben el enzima aldosa reductasa como el sorbinil, aunque sus resultados en cuanto a la prevención de la retinopatía y la nefropatía no son alentadores.

– Tratamientos contra el estrés oxidativo. Además de la posible utilidad del empleo de antioxidantes ya conocidos como las vitaminas C y E y el ácido lipoico, aún por demostrar, parece que dosis altas de tiamina son capaces de disminuir la producción de radicales libres por parte de la mitocondria.

– Tratamientos contra la deplección de NAD. Los inhibidores de la aldosa reductasa también ayudarían a disminuir el consumo de NAD. Además el aporte de piruvato, se ha demostrado capaz de consumir NADH y mejorar la microcirculación en modelos animales, aunque sin estudios clínicos que lo corroboren.

En resumen, continuamos de momento sin un tratamiento efectivo para la NL. Además, la falta de un mecanismo etiopatogénico totalmente establecido nos desalienta a la hora de vaticinar una solución cercana para estos pacientes. Debemos, no obstante, depositar esperanzas, a nuestro juicio fundadas, en los recientes avances en el conocimiento de la etiopatogenia de la microangiopatía diabética y en las opciones terapéuticas que de dichos avances pueden derivarse en un futuro cercano. Cuando estas opciones sean reales, deberá determinarse si son útiles en los pacientes con NL asociada a DM o también en los pacientes con NL sin diabetes asociada.

Bibliografía

1. Pérez MI, Kohn SR. Cutaneous manifestations of diabetes mellitus. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:519-31.
2. Velasco AM, Gil Mateo MP, Martínez Aparicio A, Aliaga Boniche A. Necrobiosis lipoidica of glans penis: a case report [letter]. *Br J Dermatol* 1996;135:154-155.
3. Boulton AJM, Cutfield RG, Abouganem D, et al. Necrobiosis lipoidica diabetorum: a clinicopathologic study. *J Am Acad Dermatol* 1988;18:530-7.
4. Magro CM, Crowson AN, Regauer S. Granuloma annulare and necrobiosis lipoidica tissue reactions as a manifestation of systemic disease. *Hum Pathol* 1996;27:50-6.
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. Heng MC, Allen SG, Song MK, Heng MK. Focal endothelial cell degeneration and proliferative endarteritis in trauma-induced early lesions of necrobiosis lipoidica diabetorum. *Am J Dermatopathol* 1991;13:108-14.
7. Eldor A, Díaz EG, Naparstek E. Treatment of diabetic necrobiosis with aspirin and dipyridamole [letter]. *N Engl J Med* 1978;298:1033.
8. Statham BN, Finlay AY, Marks R. Aspirin and dipyridamole ineffective in treatment of necrobiosis lipoidica [letter]. *N Engl J Med* 1980;303:1419.
9. Littler CM, Tschen EH. Pentoxifylline for necrosis lipoidica diabetorum [letter]. *J Am Acad Dermatol* 1987;17:314-6.
10. Kevin Smith MD. Ulcerating necrobiosis lipoidica resolving in response to cyclosporine-A *Dermatology Online Journal*: 3(1):2.
11. Stephens E, Robinson JA, Gottlieb PA. Becaplermin and necrobiosis lipoidica diabetorum: results of a case control pilot study. *J Diabetes Complications* 2001;15:55-6.
12. Remes K, Ronnema T. Healing of chronic leg ulcers in diabetic necrobiosis lipoidica with local granulocyte-macrophage colony stimulating factor treatment. *J Diabetes Complications* 1999;13:115-8.
13. Owen CM, Murphy H, Yates VM. Tissue-engineered dermal skin grafting in the treatment of ulcerated necrobiosis lipoidica. *Clin Exp Dermatol* 2001;26:176-8.
14. Bouhanick B, Verret JL, Gouello JP, Berrut G, Marre M. Necrobiosis lipoidica: treatment by hyperbaric oxygen and local corticosteroids. *Diabetes Metab* 1998 Apr;24(2):156-9.
15. Ishii H, Jirousek MR, Koya D, Takagi C, Xia P, Clermont A, et al. Amelioration of vascular dysfunctions in diabetic rats by an oral PKC b inhibitor. *Science* 1996;272:728-731.
16. Pfeifer MA, Schumer MP, Gelber DA. Aldose reductase inhibitors: the end of an era or the need for different trial designs? *Diabetes* 1997;46 Suppl 2:S82-9.
17. Nishikawa T, Edelstein D, Liang Du X, Yamagishi S, Matsumura T, Kaneda Y, et al. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemia damage. *Nature* 2000;404:787-790.

Correspondencia:

A.M. Velasco Pastor
 Bélgica, 30, pta 10.
 46021 Valencia