Tłuszczowe obumieranie skóry u pacjentki z cukrzycą typu 1

Bożena Banecka, Iwona Beń-Skowronek

Klinika Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Słowa kluczowe

tłuszczowe obumieranie skóry, mikroangiopatia skóry, cukrzyca typu 1

Streszczenie

Wstęp. Jednym z powikłań cukrzycy, głównie typu 2, jest mikroangiopatia skóry. Może ona przybierać postać tłuszczowego obumierania skóry (*necrobiosis lipoidica diabetorum*). **Opis przypadku.** U dziewczynki lat 12 i 6 mies., chorującej na cukrzycę typu 1 od 6 lat, kilka miesięcy po rozpoznaniu cukrzycy na powierzchni wyprostnej obu podudzi pojawiły się zmiany skórne odpowiadające swym wyglądem tłuszczowemu obumieraniu skóry. U dziewczynki stwierdzano przewlekłe podwyższone glikemie, poza krótkotrwałym okresem poprawy wyrównania metabolicznego w okresie remisji. Wraz z upływem czasu zmiany skórne nasiliły się i powiększyły. Stosowane leki miejscowe dawały nieznaczną poprawę. Najlepsze efekty obserwowano przy poprawie wyrównania metabolicznego. U dziewczynki nie stwierdzono innych powikłań o charakterze mikroangiopatii, takich jak retinopatia lub nefropatia cukrzycowa. **Wnioski.** 1. Zmiany skórne o charakterze *necrobiosis lipoidica diabetorum* mogą wyprzedzać pojawienie się innych powikłań mikroangiopatycznych. 2. Pacjenci z mikroangiopatią skórną wymagają wzmożonej czujności w zakresie innych powikłań cukrzycowych. 3. Poprawa wyrównania metabolicznego cukrzycy przynosi zmniejszenie nasilenia zmian skórnych.

Endokrynol. Ped. 2015.14.4.53.49-52.
© Copyright by PTEIDD 2015

Necrobiosis lipoidica diabetorum at patient with diabetes mellitus type 1

Department of Paediatric Endocrinology and Diabetology, Medical University of Lublin

Key words

necrobiosis lipoidica diabetorum, skin microangiopathy, diabetes type 1

Abstract

Background. One of the complications of diabetes, especially type 2 is microangiopathy skin. It can take the form of fat necrosis of the skin (*necrobiosis lipoidica diabetorum*). **Case report.** The paper presents the 12.5-year-old girl suffering from type 1 diabetes for 6 years. A few months after the diagnosis of diabetes, on the erect surface of both shanks, there were lesions corresponding to fat necrosis of the skin. In the girl was found chronically elevated glucose levels, beyond the short period to improve metabolic control in remission. With time, skin lesions intensified and increased. Topical drugs used gave a slight improvement. The best results were observed at improving metabolic control. In girls, there was no other microvascular complications such as retinopathy or diabetic nephropathy. **Results.** 1. Skin lesions take the form of *necrobiosis lipoidica diabetorum* may, ahead of the emergence of other microvascular complications. 2. Patients with cutaneous microangiopathy require increased vigilance in terms of other diabetic complications. 3. Improving metabolic control of diabetes brings a reduction of skin lesions.

Pediatr. Endocrinol. 2015.14.4.53.49-52.
© Copyright by PTEIDD 2015

Wstęp

Cukrzyca jest chorobą ogólnoustrojową związaną z zaburzeniami metabolizmu węglowodanów, tłuszczów i białek w wyniku bezwzględnego lub względnego niedoboru insuliny. Wiąże się z uszkodzeniem, zaburzeniem czynności i niewydolnością różnych narządów. Do wielonarządowych powikłań cukrzycy należą również zmiany skórne. Charakteryzują się one dużą różnorodnością. Skóra jest narządem bogatym w białka tkanki łącznej, które w wyniku procesu nieenzymatycznej glikacji ulegają uszkodzeniu, co prowadzi między innymi do rozwoju powikłań cukrzycowych o charakterze mikroangiopatii i zwyrodnienia włókien tkanki łącznej. Zmiany o charakterze mikroangiopatii obejmują powierzchowne naczynia włosowate, tętniczki i żyłki. W wyniku odkładania się glikoprotein w ścianach naczyń oraz wtórnego gromadzenia się komórek tłuszczowych w obrębie uszkodzonego kolagenu dochodzi do pogrubienia i zwężenia światła naczyń. Tłuszczowe obumieranie skóry (*necrobiosis lipoidica diabetorum*, NLD) jest chorobą rzadką, związaną głównie z cukrzycą typu 2, należy do grupy dermatoz ziarniniakowych prowadzących do uszkodzenia włókien kolagenowych i zaniku skóry. Na skórze pojawiają się dobrze odgraniczone, naciekowe ogniska o lekko żółtawym zabarwieniu z widocznym zanikiem w części centralnej, następnie rozwija się brzeżna strefa zmienionej zapalnie skóry i centralna strefa martwicy podatna na uszkodzenia i rozwój owrzodzeń. Typowe dla tej dermatozy wykwity lokalizują się głównie na skórze wyprostnej powierzchni podudzi [1–3].

Opis przypadku

Dziewczynka lat 12 i 6 mies., chorująca na cukrzycę typu 1 od 6 lat, kilka miesięcy po rozpoznaniu choroby zgłosiła się ze zmianami martwiczymi na przedniej powierzchni obu podudzi. W momencie rozpoznania cukrzycy poziom HbA1c wynosił 17,67%, stężenie cholesterolu całkowitego 189 mg/dl, cholesterolu HDL 27 mg/dl (14,25%), cholesterolu LDL 92 mg/dl (85,75%), trójglicerydów 447 mg/dl. Poza krótkotrwałym (ok. 3-miesięcznym) okresem poprawy wyrównania metabolicznego, związanym z remisją, u dziewczynki stwierdzano przewlekłe podwyższone glikemie, co odzwierciedlał poziom HbA1c w granicach od 7,25% do 12,2%. Kilka miesięcy po rozpoznaniu cukrzycy

na powierzchni wyprostnej obu podudzi pojawiły się płaskie nacieki barwy sinoczerwonej, rozszerzające się obwodowo, z zanikiem skóry i prześwitującymi naczyniami krwionośnymi w części centralnej. Zmiany były wyraźnie odgraniczone, z wałowatym naciekiem zapalnym na obwodzie. Wraz z upływem czasu zmiany skórne nasiliły się i powiększyły. Pojawiła się skłonność do tworzenia bliznowatych zaników w części centralnej oraz trudno gojących owrzodzeń (ryc. 1). Stosowane leki miejscowe (opatrunki okluzyjne ze steroidami, Argosulfan) dawały nieznaczną poprawę. Najlepsze efekty obserwowano przy dłuższej trwającym obniżeniu glikemii i poprawie wyrównania metabolicznego. Mniejsze nasilenie zmian pacjentka obserwowała również latem, po ekspozycji zmienionych chorobowo miejsc na promieniowanie słoneczne. U dziewczynki nie obserwowano innych powikłań o charakterze mikroangiopatii, takich jak retinopatia lub nefropatia cukrzycowa.

Ryc. 1. Tłuszczowe obumieranie skóry u pacjentki z cukrzycą typu 1

Fig. 1. *Necrobiosis lipoidica diabetorum*

Tłuszczowe obumieranie skóry zostało opisane po raz pierwszy w 1929 r. przez Oppenheima u pacjenta z cukrzycą. Jest bardzo rzadką dermatozą występującą u niespełna 1% chorych na cukrzycę, jednak wśród chorych z tym rozpoznaniem diabetycy stanowią ok. 65% [1]. Powikłanie to występuje około trzy razy częściej u kobiet niż u mężczyzn, jeszcze rzadziej obserwowane jest u dzieci lub młodzieży z cukrzycą typu 1 [2]. Brat opisywanej przez nas dziewczynki, dwa lata starszy, również choruje na cukrzycę typu 1, przebieg choroby jest u niego o rok dłuższy, podobnie jak siostra jest przewlekłe niewyrównany, ale nie wystąpiły u niego powikłania skórne.

NLD może wyprzedzić pojawienie się cukrzycy (u około 30% chorych), może być rozpoznane równocześnie z cukrzycą (u około 25%) lub może wystąpić w trakcie jej trwania (około 45% pacjentów) [3–6], tak jak u naszej pacjentki. Choroba współistnieje lub wyprzedza rozwój przewlekłych powikłań cukrzycowych, takich jak nefropatia, neuropatia, retinopatia, a także powikłań skórnych, takich jak zespół rzekomotwardzinowy i ziarniniak obrączkowy. Opisywane jest również współistnienie NLD z sarkoidozą, chorobami tkanek łącznej, chorobami zapalnymi jelit [7–9]. Zmiany chorobowe zazwyczaj umiejscowione są na skórze wyprostnej powierzchni podudzi, rzadziej na stopach, udach, przedramionach, tułowi, na skórze owłosionej głowy, twarzy, w okolicy oczodołów [10–12]. Wygląd zmian zależy od czasu ich trwania. Zmiany chorobowe mają postać wyraźnie odgraniczonych plam, początkowo barwy różowobrunatnej, później żółtawej z rozwojem blizn zanikowych w części centralnej i przeświecaniem naczyń krwionośnych. Brzegi są przeważnie nacieczone zapalnie i ciemniejsze niż środek. Zmiany mogą być zlokalizowane jednostronnie, jednak u większości pacjentów z czasem obserwuje się symetryczną lokalizację. W obrębie zmian powstać mogą owrzodzenia, najczęściej poprzedzone niewielkim urazem [13]. Wygląd zmian skórnych i ich lokalizacja w prezentowanym przez nas przypadku są typowe dla NLD. Zmiany skórne są na ogół bezobjawowe, z wyjątkiem wykwitów wrzodzących. Opisywano jednak występowanie świądu, brak czucia bólu, zmniejszone pocenie i utratę owłosienia. Przewlekły stan zapalny, trudno gojące się rany w obrębie chorobowo zmienionej skóry, mogą przyczyniać się do rozwoju raka kolczysto-komórkowego [14–16].

Etiologia ziarniniakowego zapalenia skóry nie jest do końca wyjaśniona. Prawdopodobnie pierwotne są zmiany naczyniowe. Polegają one na zwolnieniu przepływu krwi, wytrącaniu elementów morfotycznych oraz przenikaniu osocza przez ścianę naczyń. Później w ścianach naczyń odkłada się substancja PAS-dodatnia i powstaje obrzęk. Najczęściej nie dochodzi do nagłego zamknięcia naczyń, ale stopniowego zwężenia. Wtórnie następuje stopniowe obumieranie kolagenu. W martwiczych tkankach odkładają się ciała tłuszczowe i glikogen. Proces przechodzenia lipidów przez ściany naczyń zależy od ich stężenia w surowicy oraz od nasilenia martwicy kolagenu [17].

Zaburzenia w obrębie angiogenezy i mikroangiopatia są jedną z przyczyn rozwoju NLD. Częściej obserwuje się występowanie tłuszczowego obumierania skóry u pacjentów z retinopatią i nefropatią cukrzycową [18]. Zmiany skórne są trwałe, zwykle utrzymują się niezależnie od stopnia kontroli metabolicznej cukrzycy [6], tylko pojedyncze badania wskazują, iż ścisła kontrola glikemii wpływa na cofnięcie się zmian albo zapobiega ich powstawaniu [19].

W diagnostyce różnicowej NLD należy wziąć pod uwagę ziarniniaka obrączkowatego, elastolitycznego ziarniniaka olbrzymiokomórkowego, a także zmiany pourazowe czy popromienne uszkodzenie skóry [8]. Zmiany na skórze głowy mogą przypominać sarkoidozę, gruźlicę toczniową, twardzinę ograniczoną, liszaja twardzinowego.

Typowy obraz histopatologiczny to ognisko nekrobiozy, zatarcie prawidłowej włóknistej struktury skóry właściwej. Cechą charakterystyczną dla NLD w obrazie histopatologicznym, różnicującą go od ziarniniaka obrączkowatego (*granuloma anulare*), są zmiany w obrębie naczyń krwionośnych: zwężenie ich światła, przerost błony wewnętrznej, przechodzenie erytrocytów przez ściany naczyń, złogi hemosyderyny w ich sąsiedztwie [20].

Leczenie NLD jest trudne, i często nie przynosi oczekiwanych efektów. Nie ma jednolitych zasad leczenia zmian tego typu [21]. Ogólnie stosowane są leki przeciwplytkowe i poprawiające właściwości reologiczne krwi, np. pentoksyfilina, kwas nikotynowy, kwas acetylosalicylowy, wyciągi z kasztanowca. W leczeniu miejscowym stosowane są kortykosteroidy często pod opatrunkiem okluzyjnym oraz inhibitory kalcyneuryny. Opatrunki okluzyjne ze sterydami powinny obejmować tylko obwodową część zmian chorobowych. Ominięcie centralnej części wynika z działania niepożądanego sterydów, którym jest zwiększone ryzyko powstawania zani-

ków podskórnych. W pojedynczych przypadkach opisywano poprawę stanu klinicznego po wstrzyknięciu doogniskowym sterydów [22]. Dobre efekty uzyskuje się po fotochemioterapii (PUVA) z zastosowaniem oxoralenu, doustnie lub w postaci przynoczek [23]. Występują pojedyncze doniesienia o skutecznym zastosowaniu cyklosporyny A, inhibitorów TNF alfa [24]. Poza leczeniem farmakologicznym istotna jest ochrona przed urazami i wtórnymi infekcjami. Opisywane są spontaniczne remisje zmian skórnych u ok. 20% pacjentów [22].

W prezentowanym przez nas przypadku stosowane leki miejscowe (opatrunki okluzyjne ze sterydami, Argosulfan) dawały nieznaczłą poprawę. Najlepsze efekty obserwowano przy obniżeniu glikemii i poprawie wyrównania metabolicznego. NLD jest rzadką dermatozą w populacji ogólnej, jednak jej częste występowanie u pacjentów z cu-

krzącą upoważnia do uznania jej za skórny marker tej choroby [19]. Uważa się, że każdy pacjent z objawami *necrobiosis lipoidica* powinien być diagnozowany w kierunku cukrzycy [6].

Wnioski

1. Zmiany skórne o charakterze tłuszczowego obumierania skóry mogą występować we wczesnej fazie cukrzycy, wyprzedzając pojawienie się innych powikłań mikroangiopatycznych.
2. Pacjenci z mikroangiopatią skórną wymagają wzmożonej czujności w zakresie innych powikłań cukrzycowych.
3. Miejscowe leczenie tłuszczowego obumierania skóry nie przynosi zadowalających rezultatów.
4. Poprawa wyrównania metabolicznego cukrzycy przynosi zmniejszenie nasilenia zmian skórnych.

Piśmiennictwo / References

1. Ngo B.T., Hayes K.D., DiMiao D.J.: Manifestations of cutaneous diabetic microangiopathy. *Am. J. Clin. Dermatol.*, 2005;6, 225-237.
2. Verrotti A., Chiarelli F., Amerio P.: Necrobiosis lipoidica diabetorum in children and adolescents: a clue for underlying renal and retinal disease. *Pediatr. Dermatol.*, 1995;3, 220-223.
3. Romano G., Moretti G., Di Benedetto A.: Skin lesions in diabetes mellitus: prevalence and clinical correlations. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 1998;39(2), 101-106.
4. Ahmed I., Goldstein B.: Diabetes mellitus. *Clin. Dermatol.*, 2006;24(4), 235-236.
5. Sieradzki J.: Cukrzyca. [w:] J. Bogdaszewska-Czabanowska, B. Dembińska: Zmiany skórne w cukrzycy. Via Medica, Gdańsk 2006;1, 1094-1111.
6. Chodorowska G., Niewiedziol M.: Zmiany skórne w cukrzycy [w:] Cukrzyca typu 1. Red. E. Otto-Buczkowska, Cornetis, Wrocław 2006;1, 382-383.
7. Mendoza V., Vahid B., Kozic H. et al.: Clinical and pathologic manifestations of necrobiosis lipoidica-like skin involvement in sarcoidosis. *Joint Bone Spine*, 2007;74, 647-649.
8. Magro C.M., Crowson A.N., Regauer S.: Granuloma annulare and necrobiosis lipoidica tissue reactions as a manifestation of systemic disease. *Hum Pathol.*, 1996;27, 50-56.
9. Jabbour S.A.: Cutaneous manifestations of endocrine disorders: a guide for dermatologists. *Am. J. Clin. Dermatol.*, 2003;4, 315-331.
10. Imakado S., Satomi H., Isikawa M. et al.: Diffuse necrobiosis lipoidica diabetorum associated with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Clin. Exp. Dermatol.*, 1998;23, 271-273.
11. Sizmaz S., Pelit A., Bolat F. et al.: Periorbital necrobiosis lipoidica diabetorum: case report. *Int. Ophthalmol.*, 2008;28, 307-309.
12. Kowzan-Korman A., Rosińska-Więckowicz A., Olek-Hrab K. et al.: Necrobiosis lipoidica diabetorum – opis przypadku. *Post. Dermatol. Alergol.*, 2009;26, 104-109.
13. Aslan E., Körber A., Grabbe S. et al.: Successful therapy of ulcerated necrobiosis lipoidica non diabetorum with cyclosporine A. *Hautarzt*, 2007;58(8), 684-688.
14. Lim C., Tschuchnigg M., Lim J.: Squamous cell carcinoma arising in an area of long-standing necrobiosis lipoidica. *J. Cutan. Pathol.*, 2006;33(8), 581-583.
15. Campbell S., Gould D.J., Marshall R.: Squamous cell carcinoma in an area of necrobiosis lipoidica diabetorum: a case report. *Clin. Exp. Dermatol.*, 2000;25(8), 597-599.
16. Santos-Juanes J., Galache C., Curto J.R., et al.: Squamous cell carcinoma arising in long-standing necrobiosis lipoidica. *Acad. Dermatol. Venereol.*, 2004;18(2), 199-200.
17. Choroby skóry szczególnie często występujące u osób z cukrzycą [w:] *Diabetologia*. Red. J. Tatoń, Czech A. Wyd. Lek. PZWL, Warszawa 2001;1, 328-329.
18. Kelly W.F., Nicholas J., Adams J. et al.: Necrobiosis lipoidica diabetorum: association with background retinopathy, smoking, and proteinuria. A case controlled study. *Diabet. Med.*, 1993;10(8), 725-728.
19. Cohen O., Yaniv R., Karasik A. et al.: Necrobiosis lipoidica and diabetic control revisited. *Med. Hypotheses.*, 1996;46, 348-350.
20. Schwartz M.E. Necrobiosis lipoidica and granuloma annulare. Simultaneous occurrence in a patient. *Arch. Dermatol.*, 1982;118, 192-193.
21. Hu S.W., Bevona C., Winterfield L. et al.: Treatment of refractory ulcerative necrobiosis lipoidica diabetorum with infliximab: report of a case. *Arch. Dermatol.*, 2009;145(4), 437-439.
22. Bouhanick B., Verret J.L., Gouello J.P. et al.: Necrobiosis lipoidica: treatment by hyperbaric oxygen and local corticosteroids. *Diabetes Metab.*, 1998;24(2), 156-159.
23. Narbutt J., Torzecka J.D., Sysa-Jedrzejowska A. et al.: Long-term results of topical PUVA in necrobiosis lipoidica. *Clin. Exp. Dermatol.*, 2006;31(1), 65-67.
24. Zeichner J.A., Stern D.W., Lebwohl M.: Treatment of necrobiosis lipoidica with the tumor necrosis factor antagonist etanercept. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2006;54(3), 120-121.
25. Cohen O., Yaniv R., Karasik A. et al.: Necrobiosis lipoidica and diabetic control revisited. *Med. Hypotheses.*, 1996;46(4), 348-350.