



OLGU SUNUMU / CASE REPORT

Yaygın idiopatik nekrobiyozis lipoidika: olgu sunumu

Diffuse idiopathic necrobiosis lipoidica: case report

Sebahattin Destek¹, Vahit Onur Gül², Serkan Ahioğlu²

¹Bezmialem Vakıf University School of Medicine, Department of General Surgery, İstanbul, Turkey

²Edremit State Hospital, Department of General Surgery, Balıkesir, Turkey

Cukurova Medical Journal 2018;43(1):215-220.

Abstract

Necrobiosis lipoidica is a granulomatous skin disease whose etiology and pathogenesis are not fully explained. The association of necrobiosis lipoidica with diabetes mellitus is frequently discussed and it is thought that microangiopathy plays an important role. Although there are many treatment options, there is no standard treatment model. In this study; a 43-year-old female patient with common skin lesions and punch biopsy and necrobiosis lipoidica diagnosis was presented. The patient was found to have concomitant diabetes mellitus with necrobiosis lipoidica. After treatment, diabetes mellitus clinic resolves but the necrobiosis lipoidica does not fully recover; Autoimmune hepatitis was detected and immunosuppressive treatment was given and the patient's treatment was provided. In this case report, etiology and treatment of necrobiosis lipoidica have been discussed based on this case..

Key words: Granulomatous skin disorder; necrobiosis lipoidica

Öz

Nekrobiyozis lipoidika, granülatöz bir deri hastalığı olup etyolojisi ve patogenezi tam açıklanamamıştır. nekrobiyozis lipoidika ile diabetes mellitus birlikteliği sık sık tartışılmakta ve mikroanjyopatının önemli bir role sahip olduğu düşünülmektedir. Tedavi seçenekleri çok olmasına rağmen standart tedavi modeli yoktur. Bu çalışmada bacaklarında başlayıp vücuduna yayılan, yaygın cilt lezyonları olan ve punch biyopsi ile nekrobiyozis lipoidika tanısı konulan 43 yaşındaki bayan hasta sunuldu. Hastada nekrobiyozis lipoidika ile beraber eş zamanlı diyabetes mellitus olduğu saptandı. Tedavi sonrası diyabetes mellitus kliniği düzelen ama nekrobiyozis lipoidika tablosu tam olarak düzelmeyen hastaya; yapılan testlerinde otoimmün hepatit saptanılarak immüsupresif tedavi verildi ve hastanın tedavisi sağlandı. Olgumuz bazında nekrobiyozis lipoidika etyolojisi ve tedavisi literatür eşliğinde değerlendirildi.

Anahtar kelimeler: Granülatöz cilt hastalığı; nekrobiyozis lipoidika

GİRİŞ

Nekrobiyozis lipoidika (NL), etyolojisi tam olarak bilinmeyen, nadir görülen kronik granülatöz bir deri hastalığıdır. NL daha çok diyabetes mellitus (DM) ile görülmekle beraber tiroidit, inflamatuvar barsak hastalıkları, romatoid artrit gibi otoimmün ve enflamatuvar hastalıklarla da beraber olabilir¹. Bu hastalık ilk kez 1929'da Oppenheim tarafından tanımlanmıştır. 1935'de de ilk defa Goldsmith, nondiyabetik hastada NL bildirmiştir². Patogenezi dermiste granülatöz reaksiyon sonrası kollojen dejenerasyonu (nekrobiyozis), mikroanjyopati ve yağ birikimiyle (lipoidika) karakterizedir¹. Genellikle

kadınlarda ve 3. - 4. dekatta ortaya çıkar³. Lezyonlar çoğunlukla tibia ön kısımlarında görülür. Günümüzde hala standart bir tedavi yöntemi yoktur. Ancak tedavide medikal tedavi ön planda olup; steroid ve immüsupresif tedavisi önceliğini korumaktadır³. Bu sunumda alışılmışın dışında yaygın cilt lezyonları olan, eş zamanlı olarak hem nekrobiyozis lipoidika hem de tip II DM tanısı konulan hastamız tedavi rağmen belirgin iyileşme sağlanamayınca yapılan detaylı incelemede otoimmün hepatit (OH) saptanmış ve yapılan immüsupresif tedavi sonrası hastanın kliniği düzelmiştir. Bu durum, NL etyolojisinde otoimmünitenin önemli olabileceğini ve tedavide de

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Vahit Onur Gül, Bezmialem Vakıf University School of Medicine, Department of General Surgery, İstanbul, Turkey. E-mail: vonurgul@hotmail.com
Geliş tarihi/Received: 01.02.2017 Kabul tarihi/Accepted: 27.03.2017

immünsüpresif ajanların diğer tedavilere göre daha etkili olabileceğini göstermektedir.

OLGU

Kırk üç yaşında bayan hasta vücudunda geçmeyen kaşıntılı kızamık ağrılı yaralar sebebiyle kliniğimize başvurdu. Özgeçmişinde herhangi bir allerji öyküsü yoktu. İki yıl önce atriyal septal defekt nedeniyle inguinal transkateter defekt onarımı yapılmış. İki yıldır günlük 300 mg asetilsalisilik asit, kandesartan-hidroklortiazid tablet alıyormuş. Kız kardeşinde tip II DM, annesinde hipertansiyon ve antifosfolipid sendromu hastalık öyküsü varmış. İki aydır şikayetleri olan hastanın, lezyonları ilk olarak her iki

bacak ön yüzde kaşıntılı kızarıklıklar şeklinde başlayıp, zamanla şekil değiştirmiş, kabuklanmış ve daha sonra ayaklarda, kollarda, sırtta, karında, boyunda, yüzde de lezyonlar çıkmış. Kendisinde daha önce DM olmadığını söyleyen hastaya vücudunda yaralar çıktıktan sonra ve yapılan testlerde tip II DM tanısı konulmuştu.

Hastanın fizik muayenesinde; boyunda, karında, sırtında, kollarda ve en yoğun olarak sağ ve sol pretibial bölgede, sağ ve sol ayak dorsumunda yerleşmiş en büyüğü 5x3 cm, en küçüğü 2x1 mm boyutlarında bazılarında yer yer atrofik ve telenjektazik odaklar bulunan, sınırlı, bazıları ise sarı kurutlarla örtülü, zemini viyolase eritemli plak lezyonlar izlendi (Resim 1).



Resim 1. Yaygın nekrobiyozis lipoidika lezyonları

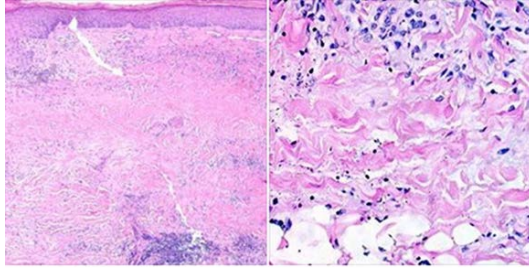
Laboratuvar incelemelerinde açlık kan şekeri, HbA1c, karaciğer fonksiyon testleri, kan lipid değerleri, C reaktif protein, sedimentasyon, lökosit yüksek saptandı. Hastanın anti nükleer antikor titresi (ANA) (+) idi. Ayrıca IgG değeri yüksekti (Tablo 1). Ancak tiroid fonksiyon testleri, hepatit serolojik

testleri, total immünglobulin değerleri, anti nükleer antikor (ANA), anti-çift sarmallı DNA (anti-dsDNA), proliferatif hücre nükleus antijeni (PCNA) gibi diğer otoantikor değerleri normaldi. Ayrıca hepatit markırları, tümör belirteçleri de normaldi. Yapılan batın ultrasonografisi normaldi.

Tablo 1. Patolojik laboratuvar bulguları

Laboratuvar incelemeleri	Patolojik sonuçlar
Açlık kan şekeri	112 mg/dl
HbA1c	% 6,7
AST	192 IU/L
ALT	232 IU/L
ALP	426 U/L
GGT	515 U/L
Total Bilirubin	6,9 mg/dl
Direkt Bilirubin	3,2 mg/dl
Kolesterol	313 mg/dl
LDL	200 mg/dl
C reaktif protein	8,36 mg/dl
Sedimentasyon	72/h
Lökosit	10,94 K/uL
ANA	(+)
IgG	1790 mg/dl
İdrar Ürobilinojen	(+)

Cilt lezyonlarının kesin tanısı için sağ bacak ön yüzdeki lezyonlardan alınan punch biyopsi incelemesinde epidermis altında dermiste kollajen liflerde dejenerasyon, fibrozis, nekrobiyozis, vasküler proliferasyon saptanarak NL tanısı konuldu (Resim 2).



Resim 2: NL histopatolojisi, Hematoksilen-eozin boyama, x10 ve x40 büyütülmüş şekli.

Hasta, DM için oral antidiyabetik (metformin 1000 mg tablet 2x1), karaciğer enzim yüksekliği için 250 mg ursodeoksikolik asit tablet 2x2 ve kaşıntılı cilt lezyonları için fexofenadine tablet 2x1, topikal kortikosteroid (klobetasol propiyonat pomat) ile tretinoin krem verilerek takibe alındı. İki aylık tedaviye rağmen karaciğer enzimleri düşmeyen ve cilt lezyonları tam olarak gerilemeyen hastaya kontrastlı toraks ve tüm batın tomografisi yapıldı. Tomografilerinde sol akciğer posterobazalde 1 cm çaplı tübüler lezyon ve pulmoner arter çaplarında belirginleşme (pulmoner hipertansiyon?), hepatosplenomegali ve diffüz parankimal hasarı düşündürülen kontur düzensizlikleri ile atrofik safra

kesesi saptandı. Daha sonra hastaya OH ön tanısı ile ultrasonografi eşliğinde karaciğer tru cut biyopsisi yapıldı. Patolojik inceleme sonrası hem CK7 hem de nöroendokrin markerlarla boyanan hücre proliferasyonları saptanarak karaciğer küçük hücreli karsinom infiltrasyonundan şüphelenildi. Hastaya bunun üzerine pozitron emisyon tomografisi (PET)-bilgisayarlı tomografi (BT) yapıldı. PET-BT incelemesinde patoloji saptanmadı. Bunun üzerine ultrasonografi eşliğinde karaciğer tru cut biyopsisi tekrar edildi. Hastada Scheurer'e göre evre 3 otoimmün hepatit olduğu bildirildi. Hastaya ilk 2 ay azotiyopurin 50 mg tb 2x1 verildi. Hem karaciğer enzimleri hem de cilt lezyonları tamamen geriledi. Hastanın oral antidiyabetiği, ursodeoksikolik asit tableti ve topikal tedavileri kesildi. İdame tedavisi olarak azotiyopurin günde 50 mg tablet şeklinde 10 ay verildi. Hasta tamamen iyileşti. 2 yıllık takiplerinde nüks saptanmadı.

TARTIŞMA

Nadir görülen NL, dermiste bozulmuş nötrofil göçü, kollajen anormallikleri ve granülom oluşumuyla karakterize kronik granümatöz bir deri hastalığıdır¹. NL'i ilk kez 1929'da Oppenheim 'dermatitis atrofikans lipoidika diabetika' şeklinde tanımladı. 1932'de de Urbach 'nekrobiyozis lipoidika diabetikorum' (NLD) olarak adlandırdı. Yine ilk defa 1935'de Goldsmith nondiyabetik hastada NL'i bildirmiştir². Bu haliyle NL, diyabetik ve nondiyabetik olarak iki şekilde incelenebilir.

NL olgularının yaklaşık % 65-75'i DM hastalarında görülür³. NLD sıklığı DM'lu bireylerde % 0.3 - 1.2 kadardır . Çocuk DM hastalarında % 0.06'sında görülür¹. NLD'li hastaların yaklaşık 2/3'ü insüline bağımlı tip I DM'dur³. NLD hastalarının % 14'ünde önce NLD sonra DM tanısı konur, % 24'ünde NLD ve DM tanısı aynı anda konur, % 62'si ise zaten DM olduğu bilinen hastalardır¹. Deri lezyonları diyabet başlangıcından yıllar önce ortaya çıkabilir³. Ancak NL, DM için patognomonik değildir⁴. NLD'nin şiddetinin DM'un şiddeti ve klinik kontrolüyle ilişkili olmadığı bildirilmiştir^{3,5}. NL, hashimato tiroiditi gibi tiroid hastalıkları, crohn hastalığı, ülseratif kolit, romatoid artrit, sarkoidoz gibi otoimmün ve enflamatuvar hastalıklarla birlikte görülebilir⁶. Sağlıklı kişilerde de bulunabilir⁷. Bizim olgumuzda da NLD ve tip II DM tanısı eş zamanlı konuldu. Beraberinde hipertansiyonu vardı. Tedaviye rağmen olgumuzda eşzamanlı olarak saptanan DM kontrol altına alındığı halde; NLD lezyonları ve karaciğer enzim yüksekliği devam etmişti. Yapılan ileri inceleme ve karaciğer biyopsisi ile OH olduğu saptandı.

NL etyopatogenezi tam açıklanamamıştır¹. DM ve NL arasında kuvvetli ilişki olması nedeniyle NL patogenezinde başlıca teori; damar duvarlarında biriken glikoprotein depozitlerinin oluşturduğu mikroanjyopatiyle NL geliştiği yönündedir^{1,4}. Benzer diğer teoriler de damar duvarlarında Ig, kompleman ve fibrinojen birikimiyle antikor aracılı vaskülit gelişimiyle; lizil oksidaz artışı gibi enzim sistemlerindeki defektlere bağlı olarak kollojen fibril yapımının bozulmasıyla; travma, metabolik ve inflamatuvar sebeplerle bozulan nötrofil göçü ve makrofaj artışıyla geliştiği açıklanır³⁻⁵. Vasküler endotelial büyüme faktörü ve endothelin-1 gibi proinflamatuvar peptidlerin mikroanjyopati oluşumunda rolü olduğu bildirilmiştir³. NL'de tümör nekroz faktörü alfa (TNF α) artışının enflamasyon ve granülom oluşumunda önemli olduğu saptanmıştır^{1,5}. Etiyolojide genetik etkinlik bildirilmemiştir¹. Bizim olgumuzda da görüldüğü üzere otoimmün kaynaklı inflamatuvar süreç akla getirilmelidir. Bu yüzden etyolojiye yönelik detaylı araştırma yapılmalıdır.

NL her yaşta görülebilir. NLD çoğunlukla bayanlarda 3. dekatta; erkeklerde 4. dekatta ortaya çıkar¹. Nondiyabetik NL ise daha çok 4. dekatta görülür^{5,6}. Kadınlarda 3 kat daha siktir⁵. Lezyonlar genellikle bilateral tibia ön yüzlerde görülür. Yüz, kollar, gövde yüz, saçlı deri gibi vücudun başka yerlerinde de görülebilir. NL hastalarının % 15'inde

lezyonlar bacaklarda olmayıp vücudun farklı yerlerinde görülebilir ve DM ile ilişkisi daha azdır^{4,5}. Bizim hastamızda 43 yaşında olup, lezyonlar bacak ve ayaklarda başlayıp, aşağıdan yukarıya doğru tüm vücuda yayılmıştı.

NL lezyonları; keskin kenarlı, kırmızı-kahverenkli renkte, merkezi ise sarımsı ve atrofik görünümlü plaklar şeklindedir. Yüzeyi düz ve parlaktır, telenjektaziler görülebilir. Lezyonlar birleşip büyüyebilir, ülserleşebilir^{4,5,7}. Yüzeysel NL lezyonları kronik seyirlidir ve deri sınırlarında hasar olduğundan % 75'i ağrısızdır^{5,6}. Hastaların % 35'inde spontan olarak ya da tekrarlayan travmalar ve enfeksiyon sonrası ülserasyon gelişir. DM varlığında ülserleşme daha fazla görülür⁷. NL'de travma varlığında Koebner fenomeni görülebilir^{4,5}. Bizim olgumuzda da multipl olan lezyonlarda ülserasyon yoktu.

Laboratuvar bulguları NL tanısında spesifik değildir³. Plazmada fibronektin, α 2-makroglobulin, tromboksan A2 ve TNF α düzeyleri artar ancak bunların tanıda önemi henüz tam olarak belirlenmemiştir. ANA, Anti ds DNA, PCNA gibi otoimmün testler negatif çıkabilir^{1,3}. Tanıda NL, bazı hastalarda diyabetin ilk işareti olabileceğinden DM tanısına yönelik tetkikler yapılmalıdır^{4,5}. Bizim olgumuzda eş zamanlı olarak tip II DM tanısı konuldu ancak ANA ve IgG testi dışında diğer immünolojik ve otoantikör testler negatifti. İleri tanı için önce cilt biyopsisi daha sonra da karaciğer biyopsisi yapıldı. Tanısı patolojik olarak konulan hastaya nedene yönelik tedavi yapıldı.

NLD'de histolojik özellikler diagnostiktir⁴. Primer patolojik değişiklikler subkütan doku ve dermistedir¹. İntersitisyel granülomlar tabakalı olup histiositler, lenfositler, plazma hücreleri ve eozinofillerden oluşur. Kollajen liflerinde düzensizlik, bazofili ve nekrobiyozis görülür. Lipoidika olarak adlandırılan köpük hücreler görülür. İntradermal sınırların sayısında azalma vardır^{1,4}. Histopatolojik ana bulgular diyabetik mikroanjyopatiye benzer endotelial proliferasyon ve endotel hücrelerinde şişme, arteriyol ve venül lümenlerinde oklüzyon, damar duvarlarının kalınlaşması şeklindeki dermal damarlarda vaskülopatidir^{4,5}. Direkt immünofloresan mikroskopide kalınlaşmış damar duvarlarında IgM, IgA, C3 ve fibrinojen görülür⁸. Ancak diyabetik olmayan NL hastalarında vasküler değişiklikler belirgin değildir^{5,8}. Bizim hastamızda kesin tanı için

lezyonlara punch biyopsi yapıldı ve NLD tanısı konuldu.

Ayrııcı tanıda NL, granüloma annulare, eritema nodosum, eritema migrans ksantoma, nekrobiyotik ksantogranüloma, kronik venöz staz ülserleri, diyabetik dermopati, staz dermatit, morfea, liken sklerozus, sklerozan lipogranuloma, sarkoidoz ve granümatöz enfeksiyonlar (lepra, tersiyer sifiliz, cilt tutulumlu Lyme, mantar enfeksiyonu) ile karışabilir^{1,8}.

NL'in önemli komplikasyonları; NL ülseri ve malignite gelişimidir⁵. Ülserler uzun süreli yara bakımı gerektirebilir, % 15 hastada yoğun ağrılı olabilir ve kötü yara iziyle iyileşebilirler. Önemli morbidite nedeni olabilirler⁷. Araştırmalarda eski NL lezyonları üzerinde nadiren olsa skuamöz hücreli kanser (SCC) geliştiği gösterilmiştir. Bu nedenle hastalar düzenli olarak SCC gelişimi açısından takip edilmelidir⁹.

NL'da etyoloji tam aydınlatılmadığından standart bir tedavi şekli bulunmamaktadır¹⁰. NL hastalarının ortalama % 13-19'unda, lezyonlar 6-12 ayda spontan olarak gerileyebilir, rekürrensler de görülebilir⁴. Bir çalışmada % 17 hastada ortalama 8-12 yılda spontan remisyon gözlemlendiği bildirilmiştir^{6,7}. NL tedavisinde travmadan ve sekonder enfeksiyondan kaçınılmalıdır^{1,10}. Bu amaçla elastik bir destek çorap ve bacağın geri kalanı için bacak koruması önerilir. Çeşitli yayınlarda DM'un klinik kontrolünün NLD'un seyri üzerine etkisi olmadığı söylene de son çalışmalarda öglisemi sağlandığında artmış mikroanjyopati ve inflamasyonun azalacağı ve tedaviye katkı yapacağı bildirilmiştir⁵.

Tedavide sistemik kortikosteroidler başarılıdır ama diyabetli hastaların kan glukoz kontrolünde bozulmaya neden olmaktadır. Bu sebeple topikal ve intralezyonel kortikosteroidler daha çok kullanılır ancak atrofik yan etkileri vardır^{3,4}. Vaskülopati, trombosit agregasyonu ve kan viskozitesine yönelik tiklopidin, aspirin, dipiridamol ve en çok da pentoksifilin kullanılmış; ancak her zaman başarılı sonuçlar alınmamıştır^{8,11}. NL tedavisinde nikotinamid, niasin ve klorokin, hidroksiklorokin gibi antimalaryal ilaçlar kullanılmıştır^{5,10}. Topikal tretinoinin anjiyogenez ve kollajen oluşumunu artırarak NL tedavisinde etkilidir⁸.

Ülsere NL'de immünmodülatör ajanlardan azatioprin ve siklosporin, lenfostostatik etkili olan mikofenolat mofetil, anti TNF- α ajanları (etanercept, infliximab, adalimumab, thalidomide, boyd tiazolidindion), fumarik asit esterleri, clofazimine

(lamprene), topikal takrolimus, topikal granülosit-makrofaj koloni stimulan faktörü, bekaplermin (topikal insan trombosit büyüme faktörü), promogran (proteaz modül matriksi), topikal sığır kollajen jeli, % 20 topikal benzoil peroksit, hiperbarik oksijen tedavide kullanılabilir^{5,8,10}. Topikal psöral ultraviyole A, pulsed dye lazer ve fotodinami NL tedavisinde kullanılmıştır. Cerrahi tedavide derin fasyaya kadar eksizyon ve deri grefti ile kapama yapılabilir^{5,8}. Ayrıca domuz grefti ile cilt aşılama yapılabilir. DM hastalarında pankreas transplantasyonunun NL tedavisine katkı sağladığı belirlenmiştir¹⁰.

Halen asetilsalisilik asit 300 mg tablet/gün alan hastamıza oral antidiyabetik tedavi ile beraber topikal kortikosteroid ve tretinoin başladık. İki aylık süre sonunda DM kliniği düzelen ama NL tablosu tam olarak düzelmeyen hastaya; yapılan inceleme sonrası OH saptanılarak immünmodülatör ajanlardan azatioprin tablet tedavisi verildi ve tüm tedavisi sağlandı. Hastada DM olduğundan, kan glukoz düzeyini bozabileceği düşüncesiyle sistemik steroid verilmemiştir.

Sonuç olarak, NL etyolojisi hala açıklanamamış ve standart tedavisi olmayan bir durumdur. Mutlaka beraberinde DM, enflamatuvar ve otoimmün bir hastalık aranmalı ve nedene yönelik uygun tedavi yöntemlerinden birini seçerek lezyonlar tedavi edilmeye çalışılmalıdır. NL de ülserasyon gibi komplikasyonların önüne geçilmelidir. Ayrıca lezyonlar skuamöz hücreli karsinom gelişimi riski açısından takip edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Sibbald C, Reid S, Alavi A. Necrobiosis Lipoidica. *Dermatol Clin.* 2015;33:343-60.
2. Rollins TG, Winkelmann RK. Necrobiosis lipoidica granulomatosis. *Necrobiosis lipoidica diabetorum in the nondiabetic.* *Arch Dermatol.* 1960;82:537-43.
3. Rashtak S, Pittelkow MR. Skin involvement in systemic autoimmune diseases. *Curr Dir Autoimmun.* 2008;10:344-58.
4. İşçimen A. Diabetes mellitus'lu hastalarda deri belirtileri. *Dermatose.* 2004;3:18-25.
5. Kota SK, Jammula S, Kota SK, Meher LK, Modi KD. Necrobiosis lipoidica diabetorum: A case-based review of literature. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012;16:614-20.
6. Jockenhofer F, Kroger K, Klode J, Renner R, Erfurt-Berge C, Dissemond J. Cofactors and comorbidities of necrobiosis lipoidica: analysis of the German DRG data from 2012. *J Dtsch Dermatol Ges.*

- 2016;14:277-84.
7. Franklin C, Stoffels-Weindorf M, Hillen U, Dissemond J. Ulcerated necrobiosis lipoidica as a rare cause for chronic leg ulcers: case report series of ten patients. *Int Wound J.* 2015;12:548-54.
 8. Reid SD, Ladizinski B, Lee K, Baibergenova A, Alavi A. Update on necrobiosis lipoidica: a review of etiology, diagnosis, and treatment options. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69:783-91.
 9. Uva L, Freitas J, Soares de Almeida L, Vasques H, Moura C et al. Squamous cell carcinoma arising in ulcerated necrobiosis lipoidica diabeticorum. *Int Wound J.* 2015;12:741-3.
 10. Feily A, Mehraban S. Treatment modalities of necrobiosis lipoidica: a concise systematic review. *Dermatol Reports.* 2015;7:5749.
 11. Özcanlı Ç, Yıldırım M, Baysal V, Karahan N. A case of multiple necrobiosis lipoidica diabeticorum: a good response to acetylsalicylic acid treatment. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi.* 2001;8:12-15.