Necrobiosis lipoídica

Carlos Morales-Raya
Servicio de Dermatología.
Hospital Universitario
12 de Octubre. Madrid.

Concepción Postigo-Llorente
Servicio de Dermatología.
Hospital Universitario
12 de Octubre. Madrid.

RESUMEN

La necrobiosis lipoídica es una rara enfermedad cutánea granulomatosa y crónica, estrechamente relacionada con la diabetes mellitus, de etiopatogenia desconocida. Complicaciones como la ulceración ocurren hasta en un tercio de los pacientes y pueden llegar a suponer un gran reto terapéutico. Se han ensayado multitud de posibles terapias; la mayoría de ellas con resultados mediocres. Con esta revisión, se pretende una puesta al día en la etiopatogenia, los tratamientos disponibles y las nuevas posibles armas terapéuticas.

Palabras clave: necrobiosis lipoídica, diabetes mellitus, granulomas, úlceras.

ABSTRACT

Necrobiosis lipoidica is a rare chronic inflammatory granulomatous skin disorder closely related to diabetes mellitus with an unknown pathogenesis. Complications such as ulceration are common and can be challenging to treat. Many treatments have been tried, most of them with poor results. Our aim with this review is an update in the pathogenesis, available therapies and new possible therapeutic approach.

Keywords: necrobiosis lipoidica, diabetes mellitus, granulomata, ulcers, wounds.

INTRODUCCIÓN

La necrobiosis lipoídica (NL) es un proceso cutáneo crónico granulomatoso y de etiología desconocida. Se caracteriza por una degeneración del colágeno de la dermis, con formación de granulomas y acumulación histiocitaria.

Tradicionalmente, la NL se ha asociado epidemiológicamente de forma muy estrecha a la diabetes mellitus (DM), sin embargo, no se ha podido establecer una asociación causal firme.

Clínicamente, se caracteriza por la formación de placas amarillentas de piel atrófica y bordes de aspecto inflamatorio de localización preferente-

mente pretibial. Ocasionalmente, estas placas pueden ser dolorosas y ulcerarse, suponiendo un reto terapéutico para el dermatólogo.

Existen multitud de referencias en la literatura en cuanto al tratamiento de la NL, si bien, no se dispone de un protocolo estandarizado de tratamiento, siendo muchas de estas terapias mediocres en cuanto a eficacia y evidencia, y necesitándose estudios serios que avalen su uso.

EPIDEMIOLOGÍA

La NL se considera una enfermedad rara, que afecta de forma más frecuente a adultos jóvenes y de media-

na edad, aunque también se han descrito casos en la edad pediátrica y la senectud. Suele aparecer en la tercera década de la vida cuando va asociada a DM de tipo 1, y alrededor de la cuarta década en pacientes no diabéticos o con DM de tipo 2¹. La prevalencia de la NL en pacientes diabéticos se estima en entre el 0,3 y el 1,2 %. En ocasiones, la enfermedad cutánea puede preceder al diagnóstico de DM (14 %) o diagnosticarse al mismo tiempo (24 %), sin embargo, lo más común es que aparezca en pacientes ya diagnosticados de DM, lo que ocurre en un 62 % de los casos².

Se ha estimado una prevalencia tres veces mayor en mujeres que en hombres, sin que se sepa el porqué de esta discrepancia entre sexos¹.

ETIOPATOGENIA Y ASOCIACIÓN A OTROS PROCESOS

La etiología de la NL sigue sin conocerse. Su asociación a la DM propuso la microangiopatía secundaria al engrosamiento de los vasos sanguíneos dérmicos como el principal factor etiopatogénico^{1,3}, sin embargo, esta teoría se ha refutado en varias ocasiones⁴, por lo que, a día de hoy, sigue en entredicho.

Clásicamente, la NL se ha asociado estrechamente a la DM, hasta tal punto que algunos autores la siguen denominando *necrobiosis diabetorum*. Si bien existe una prevalencia mayor de DM en pacientes con NL que en la población general, esta no se supone tan alta como en un principio se pensaba. El primer gran estudio publicado sobre esta cuestión arrojaba una prevalencia de DM de entorno al 60 %¹. Estudios posteriores han disminuido esta cifra hasta situarla en el 11 %, si bien, en el seguimiento posterior a cinco años, hasta un 5 % más de los pacientes estudiados desarrollaron DM o intolerancia a la glucosa⁵. En un reciente estudio publicado por un grupo español donde se incluyen 35 pacientes con NL, se calcula una prevalencia de DM del 65 %⁶.

En el estudio más largo publicado hasta la fecha, donde se incluyeron 171 pacientes con NL, se calculó una frecuencia de antecedentes familia-

res de DM del 68 % en pacientes que presentaban DM y NL. Asimismo, la prevalencia de antecedentes familiares de DM entre los pacientes con NL sin DM era del 45 %¹. Hoy en día, la teoría más aceptada es que la DM y la NL comparten mecanismo patogénico.

Existen características diferenciales entre la NL asociada a DM de tipo 1 y DM de tipo 2. Los diabéticos de tipo 1 tienen predisposición a presentar NL a menor edad (media de edad de presentación de 22 años), mientras que, en los diabéticos de tipo 2, esta se suele presentar de forma más tardía (media de edad de 49 años)⁵.

Otros estudios han calculado una prevalencia mayor de enfermedad tiroidea en pacientes con NL, así como un mayor riesgo de nefropatía y retinopatía en pacientes con DM y NL^{2,7}.

CLÍNICA Y COMPLICACIONES

De forma típica, la NL comienza como una o varias pápulas o placas de bordes bien definidos y de color rojo-marrónáceo o amarillento (fig. 1). Progresivamente, suelen ir creciendo hasta unirse, formando una placa de mayor tamaño con bordes eritematovioláceos algo sobre-elevados y con una zona central amarillenta y de piel atrofica con

Figura 1. Necrobiosis lipóidica en fases iniciales. Se observa una placa mínimamente atrofica de color amarillento marrónáceo en la zona pretibial. El diagnóstico diferencial obligado debe realizarse con la dermatopatía diabética.

aspecto céreo. Es en esta zona central donde se observan telangiectasias prominentes y donde se suele producir la pérdida de anejos con hipohidrosis y anestesia, así como la formación ocasional de escama fina y superficial^{1,8} (fig. 2).

Figura 2. Localización pretibial bilateral típica de necrobiosis lipóidica. Obsérvese la descamación fina superficial, así como el color amarillento más intenso en el borde de las lesiones, mientras que la atrofia es más evidente en el centro de la placa.

La NL se suele localizar, en la mayoría de los casos, en la región pretibial. No obstante, se han descrito numerosos casos en el cuero cabelludo, los genitales, el tronco y los miembros superiores^{2,9}.

Por lo general, las lesiones suelen ser asintomáticas, presentando, aproximadamente, un 25 % de los pacientes prurito, disestesias o dolor en la zona afectada. Aunque no es lo habitual, se han descrito casos de fenómeno de Koebner en las lesiones de NL, empeorando o apareciendo nuevas lesiones en zonas de roce o traumatismos repetidos¹⁰.

La complicación más conocida y temida de la NL es la ulceración, que suele conllevar secundariamente dolor^{1,11} (fig. 3). Se produce hasta en el 35 % de pacientes y ante mínimos traumatismos, debida a la atrofia cutánea y favorecida por la localización de las lesiones sobre prominencias óseas y factores asociados como insuficiencia

Figura 3. Placa pretibial ulcerada de necrobiosis lipóidica. Se observa intenso eritema y edema en la zona periférica, así como exudado abundante, que sugiere sobreinfección bacteriana de la placa ulcerada.

venosa. Se han descrito casos de carcinoma epidermoide sobre lesiones de NL, aunque este se ha relacionado más con NL ulceradas de larga evolución¹².

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de sospecha se hace de acuerdo con las manifestaciones clínicas citadas previamente y se confirma mediante biopsia cutánea para estudio histológico. La dermatoscopia puede ser de ayuda en los casos clínicamente dudosos y antes de la biopsia. El desarrollo de la ecografía cutánea sugiere su utilidad, sobre todo, en el seguimiento de la enfermedad^{13,14}:

- **Histología:** las alteraciones se centran, sobre todo, en la dermis media y profunda, pudiendo llegar hasta el tejido celular subcutáneo (TCSC). La epidermis suele estar respetada, excepto en aquellos pacientes con NL ulcerada. En la dermis, observamos áreas más o menos extensas de colágeno degenerado rodeadas por histiocitos dispuestos en empalizada. A veces, se pueden observar haces de colágeno hialinizados y, en lesiones avanzadas, podemos encontrar células espumosas. Si observamos la muestra a poco

aumento, se puede ver un patrón estratificado, formado por bandas de fibrosis alternadas con bandas de colágeno degenerado e histiocitos en empalizada. Esta imagen en bandas es lo que se conoce como «signo del sándwich». Si las lesiones se extienden al TCSC, la afectación suele ser predominantemente septal¹⁵.

- **Dermatoscopia:** existen en la literatura escasas descripciones dermatoscópicas de lesiones de NL y, aunque se han descrito patrones comunes en todas ellas, son necesarios estudios para determinar la validez de esta prueba en el diagnóstico de NL. Algunas de las características dermatoscópicas que podemos encontrar en la NL son^{14,16}:
 - Vasos en coma: se suelen observar en lesiones tempranas.
 - Vasos irregulares arboriformes: más típicos de lesiones avanzadas.
 - Vasos en red: descritos en lesiones de evolución intermedia.
 - Áreas blanquecinas: se corresponden histológicamente con áreas de colágeno degenerado.
 - Parches amarillento-anaranjados: podrían corresponderse con las zonas de infiltrado granulomatoso.

Dada su asociación a DM, estaría indicado el cribado de esta en aquellos pacientes con historia de control glucémico desconocida. Por otro lado, sería conveniente preguntar sobre síntomas de enfermedad tiroidea (intolerancia al frío o al calor, pérdida de pelo, piel fría y seca), realizando cribado de hipotiroidismo o hipertiroidismo en caso de anamnesis positiva.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Aunque clínicamente las lesiones de NL son bastante típicas, en ocasiones, pueden plantear dificultades diagnósticas con:

- **Dermopatía diabética:** son manchas marronáceas y asintomáticas de, aproximadamente, 1 cm de diámetro que aparecen en la región pretibial de hasta un 50 % de los pacientes diabéticos. Suelen desaparecer dejando cierta atrofia e hipopigmentación residual.
- **Sarcoidosis cutánea:** en ocasiones, la sarcoidosis cutánea se puede presentar de forma similar a la NL, sobre todo, cuando aparece en los miembros inferiores. Asimismo, existen formas ulceradas de sarcoidosis que pueden imitar a la NL ulcerada. En estos casos, la histología nos puede ayudar en el diagnóstico¹⁷.
- **Granuloma anular:** se presenta como placas eritematosas o color piel de morfología anular. Se asocian también a DM y suelen aparecer en los miembros superiores (fig. 4). En el granuloma anular, no suelen observarse ni el color amarillento ni las telangiectasias típicas de la NL.
- **Xantogranuloma necrobiótico:** entidad asociada a gammapatía monoclonal de tipo inmunoglobulina G (IgG). Se manifiesta como manchas, placas e, incluso, nódulos subcutáneos de color amarillento, pero cuya localización más frecuente, a diferencia de la NL, es la periorbitaria¹⁸.
- **Mixedema pretibial:** aparece en pacientes con enfermedad de Graves, sobre todo, si asocia exoftalmos. Clínicamente, se observan placas infil-

Figura 4. Granuloma anular. Dermatitis granulomatosa de morfología anular, que considerar en el diagnóstico diferencial de la necrobiosis lipóidica extratibial.

tradas y difusas que no dejan fóvea a la presión, de color eritematovioláceo o amarillento-marrónáceo de localización pretibial y que se deben al depósito de glicosaminoglicanos (fig. 5). Se pueden observar orificios foliculares dilatados con tapones ocasionales¹⁵.

Figura 5. Mixedema pretibial. Placa infiltrada pretibial de color marrónáceo. Uno de los principales diagnósticos diferenciales de la necrobiosis lipóidica. Obsérvese que, en este caso, no hay atrofia.

- Dermatitis de estasis y lipodermatoesclerosis: la dermatitis de estasis se suele localizar de forma circunferencial en zonas distales de las piernas, tiene aspecto edematoso y deja fóvea a la presión. Las lesiones suelen ser eritematosas, aunque, en fases crónicas, se tornan marrónáceas o amarillentas. Por su parte, la lipodermatoesclerosis es una paniculitis lobulillar esclerosante que aparece en la zona supramaleolar de pacientes con insuficiencia venosa crónica y que condiciona una lipoatrofia residual con imagen en «botella invertida»¹⁵.
- Dermatitis purpúrica pigmentada: erupción purpúrica de curso benigno por rotura capilar que suele aparecer en los miembros inferiores. Conforme se va resolviendo, puede presentar color amarillento o marrónáceo, que, en ocasiones, determina pigmentación residual hemoderivada.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la NL se basa en el intento de frenar la inflamación granulomatosa y en la prevención de la ulceración, así como en intentar resolver esta última si se produce.

No existen ensayos controlados que avalen los tratamientos usados en esta enfermedad, por lo que la base científica en la terapéutica utilizada se basa en series cortas de pacientes e informes aislados¹⁹.

Es importante mencionar el correcto control de la DM en estos pacientes, así como el manejo del resto de factores de riesgo cardiovascular que puedan tener asociados, sobre todo, la recomendación de no fumar o dejar de hacerlo no solo por el impacto en el pronóstico de la NL, sino por la prevención de eventos cardiovasculares⁷.

Dada la ausencia de un tratamiento curativo y eficaz, así como lo poco sintomático de las lesiones, la observación y prevención de la ulceración podría ser una opción terapéutica válida. Sin embargo, los pacientes, en la mayoría de los casos, reclaman tratamiento, sobre todo, por cuestiones estéticas.

Tratamientos de primera línea

Corticoides tópicos

Generalmente, se recomienda el uso de corticoides de alta potencia (propionato de clobetasol al 0,05 % en pomada o dipropionato de betametasona al 0,05 % en pomada) una vez al día en las zonas afectadas que muestren signos de inflamación, evitando las zonas de piel atrófica¹⁹. Pueden usarse bajo apósito oclusivo, sobre todo, en lesiones muy activas o dolorosas, si bien, y aunque aumentamos la potencia antiinflamatoria, hay mayor riesgo de atrofia cutánea.

Corticoides intralesionales

Suelen usarse las formas de liberación retardada de betametasona y acetónido de triamcinolona¹⁹. Generalmente, se emplean diluidos a la cuarta parte de la concentración presente en el prepa-

rado comercial (40 mg/ml en el caso del acetónido de triamcinolona). Se inyectan de forma intralesional en aquellas zonas eritematosas, sobre-elevadas y que muestren signos de inflamación. Habitualmente, esto se limita al borde, por lo que se va haciendo un barrido por este, inyectando 1 ml de la dilución en espacios separados por 1 cm. Se recomienda no superar la dosis de 40 mg en cada sesión (un vial del preparado comercial de acetónido de triamcinolona). Es importante el control glucémico en pacientes sometidos a tratamiento con corticoides intralesionales, ya que se podría producir una descompensación por su absorción sistémica.

Tratamientos de segunda línea

Corticoides orales

En dosis de 1 mg/kg·día de prednisona en pauta descendente, la respuesta, en términos de cese de actividad de las lesiones, suele ser buena; sin embargo, en la mayoría de las ocasiones, su uso queda relegado por la comorbilidad diabética¹⁹.

Tacrolimús tópico

Tanto en nuestra experiencia como en escasos informes en la literatura, hay pacientes que ocasionalmente responden a la aplicación de tacrolimús al 0,1 % en pomada aplicado dos veces al día sobre la zona afectada²⁰.

Fotoquimioterapia con psoralenos y rayos ultravioleta A (PUVA)

Suelen usarse regímenes de 2-3 sesiones de fototerapia UVA con aplicación previa de crema de 8-metoxipsoraleno al 0,1 % sobre las lesiones. Existen varios estudios prospectivos no controlados en pacientes no respondedores a corticoides tópicos e intralesionales que muestran beneficio de la fotoquimioterapia en el eritema, la ulceración y el dolor de los pacientes con NL. Se recomienda la evaluación inicial de la eficacia a las 20 sesiones y, si hay respuesta, mantener el tratamiento hasta la resolución de los signos de flogosis, pudiendo rei-

niciarlo en caso de recidiva y teniendo en cuenta la radiación UVA acumulada.

Antipalúdicos

Generalmente, son fármacos bien tolerados y, gracias a su acción antiinflamatoria, inmunomoduladora y antiproliferativa, se utilizan en muchas enfermedades dermatológicas. Su uso en la NL es frecuente, aunque no existen estudios serios que lo avalen. La serie más larga comunica seis pacientes tratados con hidroxyclo-roquina en dosis de 200 mg al día y dos pacientes tratados con clo-roquina en dosis de 400 mg diarios, con mejoría en los signos inflamatorios de las lesiones en los ocho pacientes tras seis meses de tratamiento²¹.

Antiagregantes plaquetarios

Basándose en el posible rol patogénico de la micro-angiopatía, estos agentes se vienen usando con resultados dispares. El más utilizado es el ácido acetilsalicílico (AAS), seguido del dipiridamol y la ticlopidina. Existen casos aislados y series cortas que argumentan buena respuesta, sin embargo, los dos únicos estudios controlados publicados hasta la fecha muestran una ausencia de respuesta con el uso de AAS en dosis de 325 mg diarios cuando se compara con el placebo, así como una ausencia de respuesta con el uso de ticlopidina y AAS en combinación²².

Terapia fotodinámica (TFD)

El uso de TFD con 5-aminolevulínico o metilaminolevulinato tiene resultados variables, con respuesta parcial en menos del 40 % de los pacientes tratados en un estudio multicéntrico publicado en 2009²¹.

Otros tratamientos

El arsenal terapéutico ensayado en la NL es amplio y con resultados variables. La clofazimina, la pentoxifilina, los fumaratos (no disponibles en España) y la nicotinamida han sido empleados en casos aislados con buena respuesta, si bien, hay que tener

en cuenta el importante sesgo de publicación. Inmunosupresores como la ciclosporina o el mico-fenolato de mofetilo y antibióticos como la doxi-ciclina también se han usado en lesiones ulceradas con resultados variables.

Con la era de la terapia biológica, han empezado a comunicarse casos de NL refractaria a otros tratamientos con buena respuesta a anticuerpos anti-TNF (anti-factor de necrosis tumoral). Se ha usado infliximab (aplicado de forma intralesional e intravenosa), adalimumab y etanercept con buena respuesta, sobre todo, en casos recalcitrantes y ulcerados²³. Nuestra experiencia es buena con etanercept subcutáneo en dosis de 50 mg dos veces a la semana en dos pacientes con NL ulcerada y refractaria a otros tratamientos, si bien, son necesarios estudios controlados que establezcan términos de eficacia, seguridad y dosis óptima.

Tratamiento de la ulceración

La complicación más frecuente de la NL es la ulceración de las lesiones, que supone el mayor reto terapéutico en estos pacientes. Es primordial su prevención, para lo que es necesario mantener unos cuidados básicos de la piel con abundantes emolientes y protegiéndola ante posibles traumatismos, dada la localización más frecuente de las lesiones. Es recomendable el uso de medias compresivas suaves, sobre todo, en pacientes con insuficiencia venosa asociada.

Una vez ulceradas las lesiones, el manejo, además de las terapias arriba indicadas, debe incluir una exquisita cura de la úlcera, supervisada por especialistas de enfermería, al menos, una vez a la semana. En estos casos, es importante estar atentos ante posibles sobreinfecciones, pautando tratamiento antibiótico empírico en caso de sospecha y previa toma de una muestra para cultivo. En casos de ulceraciones extensas, se puede recurrir al empleo de autoinjertos cutáneos, sin embargo, el éxito de prendido de estos va a depender, sobre todo, del control de la inflamación de base en lesiones activas.

PRONÓSTICO Y EVOLUCIÓN

La NL es una enfermedad de curso crónico y lentamente progresivo, con ocasional resolución espontánea de la actividad en, aproximadamente, el 15 % de los pacientes¹. Con un buen manejo terapéutico y de prevención de las complicaciones, puede llegar a estabilizarse. Los casos de carcinoma espinocelular aparecidos sobre lesiones de NL son raros y, como bien se ha dicho, se limitan a NL ulceradas de larga evolución, recomendándose la realización de biopsia en lesiones ulceradas de evolución tórpida¹².

BIBLIOGRAFÍA

1. Muller SA, Winkelmann RK. Necrobiosis lipoidica diabetorum. A clinical and pathological investigation of 171 cases. *Arch Dermatol*. 1966;93(3):272-81.
2. Erfurt-Berge C, Seitz AT, Rehse C, Wollina U, Schwede K, Renner R. Update on clinical and laboratory features in necrobiosis lipoidica: a retrospective multicentre study of 52 patients. *Eur J Dermatol*. 2012;22(6):770-5.
3. Engel MF, Smith JG Jr. The pathogenesis of necrobiosis lipoidica. *Necrobiosis lipoidica, a form fruste of diabetes mellitus*. *Arch Dermatol*. 1960;82:791-7.
4. Ngo B, Wigington G, Hayes K, Huerter C, Hillman B, Adler M, et al. Skin blood flow in necrobiosis lipoidica diabetorum. *Int J Dermatol*. 2008;47(4):354-8.
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(2):283-6.
6. Marcoval J, Gómez-Armayones S, Valentí-Medina F, Bonfill-Ortí M, Martínez-Molina L. Necrobiosis lipoidica: a descriptive study of 35 cases. *Actas Dermosifiliogr*. 2015;106(5):402-7.
7. Kelly WF, Nicholas J, Adams J, Mahmood R. Necrobiosis lipoidica diabetorum: association with background retinopathy, smoking, and proteinuria. A case controlled study. *Diabet Med*. 1993;10(8):725-8.
8. Lowitt MH, Dover JS. Necrobiosis lipoidica. *J Am Acad Dermatol*. 1991;25(5 Pt 1):735-48.
9. Burillo-Martínez S, Maroñas-Jiménez L, Morales-Raya C, Gutiérrez García-Rodrigo C, Postigo-Llorente C, Rodríguez-Peralto JL. Necrobiosis lipoidica of the glans penis: a case report and literature review. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2016;14(10):1040-1.
10. Patel GK, Harding KG, Mills CM. Severe disabling Koebnerizing ulcerated necrobiosis lipoidica successfully managed with topical PUVA. *Br J Dermatol*. 2000;143(3):668-9.
11. 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(5):783-91.
12. Santos-Juanes J, Galache C, Curto JR, Carrasco MP, Ribas A, Sánchez del Río J. Squamous cell carcinoma arising in longstanding necrobiosis lipoidica. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2004;18(2):199-200.
13. García-Gavín J, Comba Pérez-Pérez L, Requena L, Wortsman X.

- Sarcoidal necrobiosis lipoidica in a nondiabetic patient: usefulness of skin ultrasound. *Actas Dermosifiliogr.* 2016;107(6):525-7.
14. Conde-Montero E, Avilés-Izquierdo JA, Mendoza-Cembranos MD, Parra-Blanco V. Dermoscopy of necrobiosis lipoidica. *Actas Dermosifiliogr.* 2013;104(6):534-7.
 15. Herrera Ceballos E, Moreno Carazo A, Requena Caballero L, Rodríguez Peralto JL. *Dermatopatología: correlación clínico-patológica*. 1.ª ed. Madrid: Área Científica Menarini; 2007.
 16. Lallas A, Zaballos P, Zalaudek I, Apalla Z, Gourhant JY, Longo C, et al. Dermoscopic patterns of granuloma annulare and necrobiosis lipoidica. *Clin Exp Dermatol.* 2013;38(4):425-7.
 17. Chiba T, Takahara M, Nakahara T, Fukagawa S, Takei K, Shono A, et al. Cutaneous sarcoidosis clinically mimicking necrobiosis lipoidica in a patient with systemic sarcoidosis. *Ann Dermatol.* 2012;24(1):74-6.
 18. Spicknall KE, Mehregan DA. Necrobiotic xanthogranuloma. *Int J Dermatol.* 2009;48(1):1-10.
 19. Lebwohl MG, Heymann WR, Berth-Jones J, Coulson I. *Treatment of skin disease: comprehensive therapeutic strategies*. 4.ª ed. Filadelfia: Saunders Elsevier Ltd.; 2014.
 20. Harth W, Linse R. Topical tacrolimus in granuloma annulare and necrobiosis lipoidica. *Br J Dermatol.* 2004;150(4):792-4.
 21. Durupt F, Dalle S, Debarbieux S, Balme B, Ronger S, Thomas L. Successful treatment of necrobiosis lipoidica with antimalarial agents. *Arch Dermatol.* 2008;144(1):118-9.
 22. Beck HI, Bjerring P, Rasmussen I, Zachariae H, Stenbjerg S. Treatment of necrobiosis lipoidica with low-dose acetylsalicylic acid. A randomized double-blind trial. *Acta Derm Venereol.* 1985;65(3):230-4.
 23. Suárez-Amor O, Pérez-Bustillo A, Ruiz-González I, Rodríguez-Prieto MA. Necrobiosis lipoidica therapy with biologicals: an ulcerated case responding to etanercept and a review of the literature. *Dermatology.* 2010;221(2):117-21.