



Artigo original

NECROBIOSE LIPOÍDICA: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA ATUALIZADA

Lipoid necrobiosis: an updated bibliographic review

Larissa Lima Bender^{1*}, Gabrielle Vilela Actis Cezar¹, Danila Malheiros Souza¹, Léa Cristina Gouveia¹, Neire Moura de Gouveia¹

RESUMO

Introdução: A Necrobiose Lipóidica (NL) é uma doença granulomatosa rara que normalmente, a manifestação dessa condição pode ocorrer em qualquer fase da vida embora seja mais comum entre 30 e 40 anos de idade. As lesões são frequentemente observadas nas extremidades inferiores, principalmente na superfície pré-tibial, mas também podem ocorrer em locais atípicos. Inicialmente, as lesões são assintomáticas, mas eventualmente se ulceram. **Materiais e Métodos:** Está é uma revisão da literatura narrativa sobre tema necrobiose lipóidica, com caráter descritivo, abordando de forma aprofundada a fisiopatologia da doença, aspectos clínicos e laboratoriais, diagnósticos diferenciais, além das opções e adesão ao tratamento por meio da análise de artigos publicados no intervalo de 10 anos, entre os anos de 2014 e 2023. **Revisão de Literatura:** A causa da NL ainda é desconhecida, mas há evidências de uma possível resposta imunológica e vascular anormal. O diagnóstico é desafiador e geralmente envolve análise histopatológica das lesões. O tratamento é focado no controle dos sintomas e processo inflamatório, e pode envolver o uso de corticosteroides, terapias tópicas e sistêmicas, entre outras opções. A NL também está associada a outras doenças, como diabetes mellitus e doenças autoimunes. Existem evidências de que a Necrobiose Lipóidica e o Diabetes Mellitus causam danos nos tecidos e órgãos afetados devido a alterações microvasculares e inflamatórias. No entanto, ainda é necessário realizar mais estudos para compreender melhor essa relação. **Conclusão:** Mais pesquisas são necessárias para melhor compreender a fisiopatologia e desenvolver opções terapêuticas mais eficazes para a NL.

Palavras-chaves: Necrobiose Lipóidica; Dermatose; Diabetes Mellitus.

ABSTRACT

Introduction: Lipoid Necrobiosis (NL) is a rare granulomatous disease that typically manifests at any stage of life, although it is more common between the ages of 30 and 40, but can occur at any stage of life. Lesions are often observed on the lower extremities, predominantly on the pretibial surface, but can also occur in atypical locations. Initially, the lesions are asymptomatic but eventually ulcerate. **Materials and Methods:** This is a narrative literature review on the topic of necrobiosis lipoidica, with a descriptive approach, delving into the pathophysiology of the disease, clinical and laboratory aspects, differential diagnoses, as well as treatment options and adherence through the analysis of articles published in the span of 10 years, between 2014 and 2023. **Literature Review:** The cause of NL is still unknown, but there is evidence of a possible abnormal immune and vascular response. Diagnosis is challenging and typically involves histopathological analysis of the lesions. Treatment focuses on symptom control and inflammation management and may involve the use of corticosteroids, topical and systemic therapies, among other options. NL is also associated with other conditions such as diabetes mellitus and autoimmune diseases. **Conclusion:** Further research is needed to better understand the pathophysiology and develop more effective therapeutic options for NL.

Keywords: Lipoid Necrobiosis; Dermatitis; Diabetes Mellitus.

1. Faculdade Morgana Potrich.

*Autor para correspondência: larissalimbender8@gmail.com



INTRODUÇÃO

A primeira descrição da Necrobiose Lipoídica foi feita no final do século XIX, desde então, alguns casos têm sido relatados, mas a doença permanece rara e relativamente pouco compreendida. Há várias teorias sobre sua origem, alguns estudos sugerem que a doença pode estar relacionada a distúrbios na resposta imunológica crônica no tecido subcutâneo levando a degradação das fibras de colágeno e ao acúmulo de lipídios na área afetada, o que resulta na aparência atrófica e descolorida das lesões¹.

A Necrobiose Lipoídica (NL) é um distúrbio incomum que se manifesta na pele, mais precisamente na região pré-tibial, inicia-se como pápula ou placa eritematosa avermelhadas com aumento gradativo de tamanho, evoluem com uma hiperpigmentação e desenvolvem margens irregulares, com bordas altas, ulceração central e centros atróficos, sendo dolorosa na maior parte dos casos².

Devido a sua aparência característica e a natureza incomum, a Necrobiose Lipoídica é muitas vezes diagnosticada clinicamente, no entanto, a biópsia da pele é frequentemente realizada para confirmar o diagnóstico e descartar outras condições semelhantes³.

Ela se manifesta principalmente em paciente que já possui uma comorbidade existente, como Diabetes Mellitus tipo I e tipo II, que é considerada uma desordem metabólica causada pela falta do hormônio insulina ou da incapacidade deste hormônio em exercer suas devidas funções no organismo, gerando assim quadros de hiperglicemia e lesões vasculares¹.

Os indivíduos com DM podem ter complicações sistêmicas, pois são mais vulneráveis e conseqüentemente, por descompensação, pode acometer órgãos vitais, causando doenças cardiovasculares, vasculopatias, nefropatias, neuropatia, dentre outras. Quando não controlada, pode ocasionar úlceras e infecções epiteliais contribuindo para a aparição de afecções cutâneas, como a Necrobiose Lipoídica (NL)⁴.

A associação da Necrobiose Lipoídica com diabetes mellitus já foi observada em vários estudos, mas a relação entre as duas condições ainda não foi completamente compreendida². Portanto, o objetivo deste estudo é analisar a literatura científica para uma compreensão mais aprofundada na fisiopatologia da NL e sua relação com a DM, selecionando os trabalhos que descrevam sobre a doença em questão. A relevância científica desse trabalho se justifica pela escassez de informações aprofundadas sobre o tema, e partir de então poderá corroborar para pesquisas futuras⁴.

MATERIAIS E MÉTODOS

O estudo se trata de uma revisão da literatura narrativa sobre tema necrobiose lipoídica, com caráter descritivo, abordando de forma aprofundada a fisiopatologia da doença, aspectos clínicos e laboratoriais, diagnósticos diferenciais, além das opções e adesão ao tratamento.

Os dados foram investigados e analisados em bancos de dados disponíveis, com base nos artigos apresentados na literatura, trazendo informações relevantes e atuais sobre a fisiopatologia aprofundada da doença. Para a seleção de produções foram realizadas pesquisas em português e inglês nas bases de dados eletrônicas: BVS (PubMed e LILACS) IBECs, e SciELO, utilizando as palavras-chaves presentes no DeCS: Necrobiose Lipoídica; Dermatose; Diabetes Mellitus.

Após a leitura dos títulos e resumos, e como critério de inclusão foram selecionados aqueles que correspondam ou tenham relação aprofundada sobre o filtro de estudos “microangiopatia” e “imunocomplexos”, obtendo o resultado de artigos, que foram lidos na totalidade, levando em consideração a narrativa relevante e associada à pesquisa e ao tema, selecionados os artigos publicados no intervalo de 10 anos, entre os anos de 2014 e 2023, intervalo justificado pela raridade e escassez de publicação sobre a afecção. Foram excluídos aqueles repetidos nas diferentes bases de dados e os que não estiverem disponíveis na íntegra.

REVISÃO DE LITERATURA

Necrobiose Lipoídica

Necrobiose Lipoídica é uma afecção rara da pele caracterizada por um processo inflamatório crônico, granulomatoso e com degeneração de colágeno que normalmente se manifesta entre os 30 e 40 anos de idade, com maior predomínio em mulheres, sem predisposição racial, embora diversos fatores possam influenciar o momento do aparecimento, ou seja, permitindo que ela ocorra em qualquer fase da vida. As lesões são frequentemente observadas nas extremidades inferiores bilaterais, principalmente na superfície pré-tibial, mas também podem aparecer em locais atípicos, como no rosto, pênis, tronco, couro cabeludo e extremidades superiores⁵.

Alguns estudos têm sugerido que a NL pode apresentar manifestações clínicas indicativas de microangiopatia. Isso implica na possível presença de vasculite mediada por anticorpos, distribuição anormal de colágeno, função leucocitária alterada e, em alguns casos, a formação de granulomas. Além disso, evidências de pesquisa indicaram que o fator de necrose tumoral (TNF) e o interferon (IFN) podem desempenhar um papel na indução e na manutenção das lesões cutâneas da NL, possivelmente por

meio do recrutamento de macrófagos e da ativação de células dendríticas⁶.

A etiologia da NL continua a ser um enigma, e sua fisiopatologia parece estar relacionada pela presença de microangiopatia por imunocomplexos. Alguns estudos revelaram a presença de anticorpos IgM e C3 nas paredes dos pequenos vasos sanguíneos, presentes em cerca de 50% dos casos, juntamente com a identificação de fibrinogênio na área de necrobiose. Esses distúrbios vasculares sugeridos podem levar à degeneração do colágeno, ou prejudicar a produção de colágeno e a migração de neutrófilos, mas a contínua existência de estudos conflitantes tem mantido a causa e a etiopatogênese da doença como temas controversos na área médica⁵.

A Necrobiose Lipóidica é uma condição cutânea de difícil diagnóstico, pois as lesões se iniciam na forma de pápulas ou placas, geralmente assintomáticas, em alto relevo o que pode dificultar a detecção precoce. No entanto, à medida que o diagnóstico é retardado e o tratamento não é adequadamente seguido ou negligenciado, as placas podem evoluir para ulcerações, que se tornam uma característica distintiva da condição⁷.

As lesões podem evoluir para placas telangiectásicas marrom-amareladas com área atrófica central e borda eritematosa e que mais tarde pode levar à ulceração em até 30% dos pacientes, muitas vezes desencadeada por trauma, pelo fenômeno de Koebner descrito pelo surgimento de lesões cutâneas por uma dermatose inflamatória após em áreas feridas por agentes mecânicos, químicos ou biológicos, podendo resultar em uma forma dolorosa grave com alto risco de infecção secundária e com repercussão significativa na qualidade de vida do paciente⁶.

O diagnóstico é clínico, contudo o exame histopatológico por meio da biópsia da lesão é fundamental para descartar outros diagnósticos diferenciais, sendo apresentada por dois padrões histopatológicos principais: necrobiótico e granulomatoso. O granulomatoso é constituído por presença de células epitelióides, ou seja, macrófagos modificados por meio da ação de linfocinas que são secretadas por linfócitos T e células gigantes. No necrobiótico, é compreendido por áreas de degeneração da proteína colágena na derme, infiltrado inflamatório granulomatoso de composição celular dos mais variados tipos, acúmulo de lipídios no citoplasma de histiócitos e modificações vasculares com espessamentos das paredes⁸.

Conforme previamente mencionado, a NL apresenta um diagnóstico desafiador devido à sua semelhança clínica com outras doenças cutâneas, notadamente o granuloma anular, sarcoidose cutânea e esclerodermia em placas. Caso o diagnóstico seja postergado, os diagnósticos diferenciais incluem líquen escleroso e paniculites, no entanto a

diferenciação precisa entre essas condições é fundamental para um tratamento adequado. Nesse contexto, a análise histológica desempenha um papel crucial, permitindo a identificação de características distintivas, como a presença de lipídios e uma redução na quantidade de mucina em amostras de tecido. Além disso, o eritema nodoso, característica marcante da NL, frequentemente se desenvolve em áreas pré-tibiais como nódulos eritematosos sensíveis, que não exibem ulceração ou atrofia⁹.

A localização das lesões também é um fator de diagnóstico relevante, uma vez que o granuloma anular, uma condição granulomatosa crônica similar, tende a afetar regiões distintas, especialmente a face, com ênfase nas pálpebras superiores e inferiores, apresentando-se como placas amarelo-avermelhadas. Portanto, a combinação de características clínicas, histopatológicas e a localização são essenciais para auxiliar os médicos na diferenciação entre essas duas condições dermatológicas³.

A NL é uma condição para a qual ainda não existe cura definitiva, portanto o foco do manejo concentra-se na gestão dos sinais e sintomas, bem como na supressão do processo inflamatório e a diminuição de ulceração. As opções terapêuticas incluem corticoterapia, porém deve se atentar aos pacientes com Diabetes Mellitus, pois estão relacionados à hiperglicemia e hipertensão, aplicação de dermocorticoides tópicos, terapia com psoraleno e ultravioleta (PUVA), uso de inibidores da calcineurina, ciclosporina, metotrexato, pentoxifilina, adalimumab, infliximab, cloroquina, fumaratos e mediadores que afetam o fluxo sanguíneo cutâneo⁸.

A excisão da fáscia profunda ou do periósteo, seguida pela realização de enxerto de pele em espessura parcial, tem sido realizada com sucesso para tratar casos graves e refratários de ulceração em pacientes com NL. Apesar dos avanços significativos no campo médico, o tratamento dessa afecção continua sendo um desafio, pois a NL é considerada refratária, isto significa que, mesmo com o uso de diferentes abordagens terapêuticas, os resultados podem ser limitados e insatisfatórios, não havendo um tratamento definitivo que possa eliminar permanentemente as lesões e restaurar completamente a região afetada¹⁰.

Diante disso, é extremamente fundamental que os pacientes com NL tenham um acompanhamento médico regular e tenham ciência de que os tratamentos oferecidos e disponíveis no mercado não oferecem solução definitiva. A abordagem deve ser individualizada, levando em consideração a gravidade do caso, presença de comorbidades e por último, a resposta individual de cada paciente¹¹.

Necrobiose Lipóidica Associada a Diabetes Mellitus

A NL foi associada a diversas doenças sistêmicas, incluindo diabetes mellitus, sarcoidose, tireoidite autoimune, doença inflamatória intestinal, colite ulcerativa e artrite reumatoide e lúpus eritematoso sistêmico. Ainda assim, é importante salientar que nem todos os pacientes apresentam essas condições associadas, e nem todos os indivíduos com essas condições desenvolvem NL. A relação entre essas doenças não está completamente elucidada, necessitando de mais estudos para obter um entendimento mais aprofundado³.

Em relação à fisiopatologia da Necrobiose Lipóidica e seus fatores de risco, estudos mostram que a condição pode ser influenciada por diversos mecanismos, como a formação excessiva de sorbitol, danos oxidativos, o aumento de produtos finais de glicação e a superatividade da proteína quinase C. Além disso, fatores adicionais, como infecções, traumas ou processos imunológicos podem acelerar o dano vascular, contribuindo para o desenvolvimento da microangiopatia. A presença de fatores de risco, como tabagismo, sexo feminino e a associação com outras doenças autoimunes, como a doença celíaca, também desempenham um papel importante na manifestação da Necrobiose Lipóidica¹².

A conexão com doenças autoimunes, como o diabetes tipo 1, sugere que a desregulação do sistema imunológico pode desempenhar um papel significativo na patogênese da NL. Contudo, é importante ressaltar que a verdadeira extensão dessas associações é difícil de determinar devido à raridade de relatos de casos na literatura⁵.

A etiologia da Necrobiose Lipóidica (NL) ainda permanece em grande parte não esclarecida, e há uma escassez de informações disponíveis, especialmente no que diz respeito à sua ocorrência. No entanto, devido à notável relação com o diagnóstico de diabetes mellitus (DM), com aproximadamente 75-90% dos pacientes com NL apresentando ou desenvolvendo DM tipo 1, há uma suposição de que sua origem possa estar relacionada a uma forma de microangiopatia. Assim, a NL é considerada uma das manifestações dermatológicas associadas ao DM, sugerindo uma complexa interação entre a doença cutânea e a condição metabólica subjacente³.

A Diabetes Mellitus compõe um transtorno metabólico com etiologias heterogêneas, definido principalmente por hiperglicemia e disfunção metabólica de carboidratos, proteínas e gorduras que advém por uma carência na produção de insulina ou resistência a esse hormônio. É considerada um importante e preocupante problema de saúde pública em países em desenvolvimento, devido principalmente à mudanças dos hábitos de vida e ao sedentarismo¹³. A Diabetes Mellitus I é caracterizada por uma resposta autoimune, onde o sistema imunológico ataca e

destruem as células beta produtoras de insulina do pâncreas, na qual, acarreta uma deficiência na produção desde hormônio. A etiologia exata não é esclarecida, mas existem combinações genéticas e ambientais para o desencadeamento. O diagnóstico da DM 1 é geralmente comum em crianças e pacientes jovens, onde manifestam sinais e sintomas de hiperglicemia, poliúria, polidipsia, polifagia, noctúria e perda de peso significativa em curto espaço de tempo¹⁴.

A Diabetes Mellitus II forma mais presente, predomínio de 90% das pessoas. Descrita como incapacidade das células em metabolizar corretamente o hormônio insulina, refletindo na resistência insulínica. Dessa forma, as células betas aumentam significativamente a produção de insulina na tentativa de suprir e compensar esta resistência. Relaciona como fatores multifatoriais, genéticos e ambientais¹⁴.

A relação entre o diabetes e a Necrobiose lipóidica também pode ser abordada sob a perspectiva da glicação. Esse processo bioquímico no qual moléculas de glicose se ligam de forma não enzimática a proteínas, lipídios e outros compostos do corpo. Em pacientes com diabetes descompensado, os níveis elevados de glicose séricos podem levar a uma glicação excessiva de proteínas e lipídios na pele e em outros tecidos. Este fenômeno contribui para a inflamação crônica e os danos aos vasos sanguíneos, que por sua vez desempenham um papel importante no desenvolvimento da necrobiose lipóidica¹⁵.

A glicação tem uma grande contribuição na relação diabetes e necrobiose lipóidica, uma vez que promove mudanças estruturais e funcionais nos tecidos afetados. Essas alterações podem contribuir para a aparência característica das lesões e para a predisposição dos pacientes diabéticos a desenvolvê-la. Portanto, a compreensão do papel da glicação na patogênese da necrobiose lipóidica é de suma importância para o diagnóstico e tratamento eficazes¹⁵.

Além disso, sobre essa relação destaca a importância da abordagem multidisciplinar no tratamento dessas condições. A colaboração entre dermatologistas, endocrinologistas e outros profissionais de saúde é fundamental para gerenciar efetivamente os pacientes afetados. E para um bom andamento da doença o controle glicêmico adequado é um elemento-chave na gestão da necrobiose lipóidica em pacientes diabéticos, uma vez que a otimização do controle do diabetes pode ajudar a prevenir ou minimizar a progressão das lesões cutâneas. Portanto, a investigação contínua e a compreensão aprofundada dessa conexão são essenciais não apenas para o avanço da pesquisa médica, mas também melhoramento da qualidade de vida dos pacientes afetados por essas condições médicas¹⁶.

Os indivíduos com DM também podem desenvolver complicações sistêmicas, pois são mais descompensados e vulneráveis. A microangiopatia diabética é determinada pela lesão nas células endoteliais que revestem os vasos sanguíneos, ocasionando agressão ao epitélio e inflamação. Diante disso, a microangiopatia pode levar ao desenvolvimento de complicações como nefropatia diabética, retinopatia diabética, neuropatia diabética e doença cardiovascular^{14,17}.

A relação da Necrobiose Lipoídica com a síndrome metabólica ainda está em processo de pesquisas, e mais estudos se fazem necessários para compreender completamente essa correlação. A síndrome metabólica é caracterizada pela obesidade central com acúmulo e excesso de gordura abdominal, hipertensão arterial sistêmica, DM ou intolerância à glicose e dislipidemia com níveis baixos de HDL e elevados de triglicerídeos. Contudo, é de suma importância o paciente diagnosticado com NL ter uma abordagem sistêmica e multidisciplinar com inclusão de dermatologistas, endocrinologistas e dentre outros profissionais da área da saúde¹⁸.

Diante disso, é fundamental que ao ser diagnosticada com DM, o indivíduo tenha uma educação continuada, abrangendo reeducação alimentar, implementação de atividade física, cessar o tabagismo, controlar a pressão arterial e controlar a glicemia¹⁸.

CONCLUSÃO

Entende-se, diante do exposto, que a NL se trata de um distúrbio incomum manifestado em tecido epitelial, cuja fisiopatologia permanece em grande parte inexplicada. A relação entre NL e microangiopatia implica em potenciais mecanismos patológicos, como vasculite mediada por anticorpos, alterações na distribuição de colágeno e formação de granulomas, e detecção de anticorpos IgM e C3 nas paredes dos vasos sanguíneos, aliada à presença de fibrinogênio nas áreas de necrobiose, sugere distúrbios vasculares que podem comprometer a integridade do colágeno.

No entanto, a etiologia da NL permanece um enigma, e a persistência de estudos contraditórios mantém a compreensão da origem da doença como um desafio. O entendimento aprofundado desses mecanismos fisiopatológicos é crucial para o desenvolvimento de abordagens terapêuticas mais eficazes. O foco futuro deve ser direcionado para desvendar os intricados eventos moleculares e imunológicos que culminam nas características lesões da NL, proporcionando assim insights fundamentais para aprimorar estratégias de tratamento e prevenir complicações a longo prazo.

A Necrobiose Lipoídica e o Diabetes Mellitus apresentam alterações microvasculares e inflamatórias, resultado em danos aos tecidos e órgão afetados. Embora exista uma relação entre as duas condições, até o presente, se faz necessário mais estudos, para uma melhor prevenção e controle.

Por isso, é importante que se tenha uma conscientização do público em geral e uma melhor abordagem multidisciplinar para que se possa reduzir os riscos e aumentando a incidência de triagem precoce e rápido diagnóstico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gomes CJFD, Laranjo G, Campos J, Morais P. Necrobiose lipoídica em adolescente com diabetes mellitus tipo 1: relato de caso. *Sci Med* [Internet]. 13º de outubro de 2017 [citado 22º de outubro de 2023];27(4):ID27149. Disponível em: <https://revistaseletronicas.pucrio.br/ojs/index.php/scientiamedica/article/view/27149>.
2. Nugent S, Coromilas AJ, English JC 3rd, Rosenbach M. Improvement of necrobiosis lipoidica with topical ruxolitinib cream after prior nonresponse to compounded topical tofacitinib cream. *JAAD Case Rep*. 2022;29:25-26. Published 2022 Aug 27. doi:10.1016/j.jcdr.2022.08.028
3. Peckruhn, M., Tittelbach, J. and Elsner, P. (2017), Update: Treatment of necrobiosis lipoidica. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 15: 151-157. <https://doi.org/10.1111/ddg.13186>
4. SIGNOR, F. et al. Conhecimento e educação em saúde de idosos portadores de diabetes mellitus. *Fisioterapia Brasil*, [S.l.], v. 17, n. 2, p. 171-175, ago. 2016. ISSN 2526-9747. Disponível em: Acesso em: 29 mai. 2023.
5. Sibbald C, Reid S, Alavi A. Necrobiosis Lipoidica. *Dermatol Clin*. 2015;33(3):343-360. doi:10.1016/j.det.2015.03.003.
6. Borgia F, Vaccaro M, Cantavenera LG, Aragona E, Cannavò SP. Ulcerative necrobiosis lipoidica successfully treated with photodynamic therapy: case report and literature review. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2014;11(4):516-518. doi:10.1016/j.pdpdt.2014.08.002
7. Souza FH de M de, Ribeiro CF, Pereira MAC, Mesquita L, Fabrício L. Ocorrência simultânea de necrobiose lipoídica ulcerada e granuloma anular em um paciente: relato de caso. *An Bras Dermatol* [Internet]. 2011Sep;86(5):1007-10. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0365-05962011000500023>
8. Castro RMF de, Silva AM do N, Silva AK dos S da, Araújo BFC de, Maluf BVT, Franco JCV. Diabetes mellitus e suas complicações - uma revisão sistemática e informativa/ Diabetes mellitus and its complications - a systematic and informative review. *Braz. J. Hea. Rev.* [Internet]. 2021 Feb. 20 [cited 2023 Oct. 22];4(1):3349-91. Available from: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/24958>
9. PĂTRAȘCU, V; GIURCĂ, C; CIUREA, RN; GEORGESCU, CC; CIUREA, ME. Ulcerated necrobiosis lipoidica to a teenager with diabetes mellitus and obesity. *Rom J Morphol Embryol*. 2014;55(1):171-6. PMID: 24715184.

10. 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):783-791. doi:10.1016/j.jaad.2013.05.034.
11. Verheyden MJ, Rodrigo N, Gill AJ, Glastras SJ. A case series and literature review of necrobiosis lipoidica [published online ahead of print, 2022 Aug 1]. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2022;2022:21-0185. doi:10.1530/EDM-21-0185
12. Hammer E, Lilienthal E, Hofer SE, et al. Risk factors for necrobiosis lipoidica in Type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2017;34(1):86-92. doi:10.1111/dme.13138
13. Lause M, Kamboj A, Fernandez Faith E. Dermatologic manifestations of endocrine disorders. *Transl Pediatr*. 2017;6(4):300-312. doi:10.21037/tp.2017.09.08
14. Aguiar LGK de, Villela NR, Bouskela E. A microcirculação no diabetes: implicações nas complicações crônicas e tratamento da doença. *Arq Bras Endocrinol Metab* [Internet]. 2007Mar;51(2):204–11. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0004-27302007000200009>
15. Sodemann K, Bruns W, Linss G, Rjasanowski I. Necrobiosis lipoidica diabetorum und Serumlipide [Necrobiosis lipoidica diabetorum and serum lipids]. *Z Gesamte Inn Med*. 1976 May 1;31(9):270-3. German. PMID: 960902.
16. Bazex A, Salvador R, Dupré A, Christol B, Labrousse C, Reginster JP, Cassagnavères E. Nécrobiose lipoïdique diabétique ayant un aspect d'erythema elevatum diutinum [Diabetic necrobiosis lipoidica with an aspect of erythema elevatum diutinum]. *Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr*. 1969;76(4):541-3. French. PMID: 5368283.
17. Corrêa-Giannella ML, Vieira SM. A predisposição genética para o desenvolvimento da microangiopatia no DM1. *Arq Bras Endocrinol Metab* [Internet]. 2008Mar;52(2):375–86. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0004-27302008000200026>
18. Grillo E, Rodriguez-Muñoz D, González-García A, Jaén P. Necrobiosis lipoidica. *Aust Fam Physician*. 2014;43(3):129-130.