

## Gambaran Histopatologi Nekrobiosis Lipoidika

### *(Histopathologic Feature of Necrobiosis Lipoidica)*

Maylita Sari\*, Trisniartami Setyaningrum\*, Willy Sandhika\*\*

\*Departemen/Staf Medik Fungsional Kesehatan Kulit dan Kelamin

\*\*Departemen/Staf Medik Fungsional Patologi Anatomi

Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soetomo Surabaya

#### ABSTRAK

**Latar belakang:** Nekrobiosis Lipoidika (NL) merupakan keadaan dermatologis idiopatik yang menjadi masalah secara kosmetik dan berhubungan erat dengan penyakit diabetes mellitus. Pemahaman tentang patogenesis dan diagnosis NL sangat penting karena adanya komplikasi yang bisa terjadi seperti ulserasi dan karsinoma sel skuamosa, disamping kesulitan penegakan diagnosis NL melalui histopatologi. **Tujuan:** Memahami patofisiologi, gambaran klinis, dan histopatologi NL serta diagnosis banding granuloma non infeksi. **Telaah kepustakaan:** Perubahan vaskular dan degenerasi kolagen serta faktor lain adanya *Antibody Mediated Vasculitis* diduga terjadi pada patogenesis NL. Prinsipnya didapatkan kerusakan mikrosirkulasi pada individu non diabetik dengan NL. Pemeriksaan histopatologi menunjukkan terdapat granuloma interstitial dan palisade yang melibatkan jaringan subkutan dan dermis. Granuloma tersusun berlapis-lapis (*tierlike, layered*) dan bercampur dengan area degenerasi kolagen, terdiri dari histiosit, beberapa diantaranya limfosit berinti banyak, sel plasma, dan eosinofil. Penebalan dinding pembuluh darah dan pembengkakan sel endotel pada dermis bagian tengah sampai dalam. Imunofluoresens direk didapatkan immunoglobulin M, Ig A, C3, dan fibrinogen pada pembuluh darah. Manifestasi klinis ditandai dengan plak berbatas jelas dengan area atrofi kekuningan pada tengahnya dan tepi menonjol berwarna merah sampai ungu, yang bisa mengalami ulserasi, bilateral, dan multipel. **kesimpulan:** NL merupakan suatu penyakit degeneratif kronis pada jaringan konektif dermis, dengan etiologi yang tidak diketahui dan terjadi hampir seluruhnya pada penderita diabetes mellitus. Diagnosis ditegakkan secara klinis dan histopatologi. Gambaran histologi NL hampir sama dengan granuloma annulare, namun manifestasi klinis berbeda.

**Kata kunci:** nekrobiosis lipoidika, diabetes melitus, histopatologi, granuloma.

#### ABSTRACT

**Background:** Necrobiosis lipoidica (NL) is an idiopathic dermatological condition that is cosmetically disfiguring and strongly associated with diabetes mellitus. The occurrence of complications such as ulceration, squamous cell carcinoma and difficulty of diagnosis by histopathology, highlight the importance of understanding the pathogenesis and diagnosis of NL. **Purpose:** To conceive pathophysiology, clinical feature, histopathology of NL, and also differential diagnosis of noninfections granulomas. **Reviews:** Disorder of vascular changes and collagen degeneration that is antibody-mediated vasculitis may cause the changes seen in NL. The leading theory has focused on microcirculation damage in nondiabetic NL. Based on histopathology finding, NL presents with interstitial and palisaded granulomas that involve the subcutaneous tissue and dermis, the granulomas are arranged in a tierlike (layered) fashion and are admixed with areas of collagen degeneration. The granulomas are composed of histiocytes, multinucleated lymphocytes, plasma cells and eosinophils. The main findings are thickening of the blood vessels walls and endothelial cell swelling found in the middle to deep dermis. Direct immunofluorescence microscopy of NL has demonstrated immunoglobulin M, A, C3 and fibrinogen in the blood vessels. Clinical feature of NL is well-circumscribed plaques with yellow and atrophic in the center, red-violaceous active border, become ulceration, bilateral and multiple. **Conclusions:** NL is a disorder of chronic collagen degeneration for which the unknown underlying pathological mechanism and commonly occur in diabetic patient. Diagnosis is confirmed by clinical and histopathology. The histopathology feature of NL is almost the same as granuloma annulare, but distinct from clinical manifestation.

**Key word:** nekrobiosis lipoidica, diabetes mellitus, histopathology, granuloma.

Alamat korespondensi: Maylita Sari, Departemen/Staf Medik Fungsional Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soetomo, Jl. Mayjen Prof. Dr. Moestopo No. 6-8 Surabaya 60131, Indonesia. Telepon: +6231 5501609. Email: sharylita@gmail.com

## PENDAHULUAN

Nekrobiosis Lipoidika (NL) merupakan keadaan dermatologis yang idiopatik dan berhubungan erat dengan penyakit diabetes mellitus oleh karena itu keadaan ini bisa disebut juga *Necrobiosis Lipoidica Diabeticorum*. Pada tahun 1929, Oppenheim pertama kali menggambarkan *Necrobiosis Lipoidica Diabeticorum* sebagai *Dermatitis Atrophicans Lipoidica Diabetica*. Goldsmith (1935) melaporkan kasus pertama NL pada penderita non diabetes. Oleh karena itu, saat ini dipakai istilah NL saja untuk semua penderita baik dengan atau tanpa diabetes.<sup>1</sup>

Gambaran histologi NL hampir sama dengan granuloma annulare, namun manifestasi klinis berbeda yang ditandai dengan plak berbatas jelas dengan area atrofi kekuningan pada tengahnya dan tepi menonjol berwarna merah sampai ungu, yang bisa mengalami ulserasi, bilateral, dan multipel. Lebih sering terjadi pada wanita daripada laki-laki (3:1) dengan rata-rata usia 34 tahun. Diabetes mellitus dihubungkan pada 10-65 % kasus NL, namun hanya 3 dari 1000 pasien diabetes didapatkan NL. Menurut sebuah hipotesis, pada awal NL bisa terjadi *necrotizing vasculitis*.<sup>2</sup> Satu studi di Amerika, awalnya NL didiagnosis pada 15% penderita diabetes mellitus, kemudian pada 60 % penderita dengan diagnosis diabetes mellitus mendahului terjadinya lesi NL, sedangkan 25 % penderita dengan lesi NL muncul di awal diabetes mellitus. Munculnya NL dan progresivitasnya tidak tergantung pada diabetes yang terkontrol.<sup>1,3</sup>

Penyakit ini menimbulkan masalah kosmetik dan berhubungan dengan morbiditas yang signifikan. Terjadinya komplikasi seperti ulserasi dan karsinoma sel skuamosa merupakan garis besar pentingnya mengerti patogenesis serta penegakan diagnosis NL. Tinjauan pustaka berikut ini dapat membantu dalam memahami patofisiologi, gambaran klinis dan histopatologi NL serta diagnosis banding granuloma non infeksi. Strategi pencegahan yang efektif dan pilihan terapi yang tepat diperlukan untuk mengontrol perjalanan penyakit ini.<sup>3</sup>

## TELAHAH KEPUSTAKAAN

Beberapa kasus *necrobiosis* dihubungkan dengan diabetes mellitus, namun lesi kulit ini tidak khas pada

penderita diabetes.<sup>4</sup> Tahun 1966, dalam sebuah studi skala besar, Muller dan Winkelmann melaporkan bahwa dua pertiga pasien dengan NL mengalami diabetes saat terdiagnosis; dari sisanya, 10% pasien mengalami diabetes dalam 5 tahun, mengalami toleransi glukosa abnormal, atau memiliki riwayat diabetes setidaknya pada salah satu orang tua mereka. Studi yang lebih baru, hanya 11% pasien mengalami diabetes saat itu, dimana 11% yang lain mengalami diabetes atau gangguan toleransi glukosa dalam waktu 15 tahun. Seluruh pasien dengan diabetes, kurang dari 1% pasien mengalami NL. Sebagian laporan menyatakan bahwa penderita NL dengan diabetes memberikan progresivitas yang lebih cepat.<sup>5</sup>

Hubungan antara terjadinya diabetes dengan NL masih belum jelas. Beberapa penulis mengungkapkan adanya perubahan vaskular pada patogenesis NL. Studi histopatologi oleh Muller dan Winkelmann's mengungkapkan bahwa keterlibatan vaskular sangat ringan dan hanya pada sepertiga kasus. Adanya perubahan profil plasma protein, peningkatan faktor VIII-*Ag related*, dan *fibronectin* menyebabkan perubahan vaskular.<sup>2</sup> Kemungkinan lain faktor yang berperan adalah adanya *Antibody Mediated Vasculitis*, pada awal terjadinya NL melalui pemeriksaan imunofluoresens *direct*, IgM, C3, dan fibrin pada dinding pembuluh darah di area kulit yang terlibat serta pada *dermal-epidermal junction* melalui studi yang dilakukan oleh Dahl, dkk, namun temuan ini tidak konsisten. Apapun mekanisme yang mendasari terjadinya NL, pada prinsipnya didapatkan kerusakan mikrosirkulasi pada individu nondiabetik dengan NL yang diperiksa melalui *laser-dopler flowmetry*.<sup>2,5</sup>

Sebagian penulis menyatakan bahwa degenerasi kolagen disebabkan oleh perubahan vaskular yang disebabkan oleh diabetes klinis atau laten. Bukti yang menolak sebab vaskular itu berupa tidak adanya patologi vaskular dalam hampir sepertiga biopsi yang diperiksa, dan pembuluh darah yang terserang penyakit ini sering ada di dermis bagian bawah dan berkaliber lebih besar daripada pembuluh darah yang terkena diabetik mikroangiopati. Transport glukosa abnormal oleh fibroblas juga berperan. Pemeriksaan dengan mikroskop elektron memperlihatkan perubahan degeneratif kolagen dan elastin dengan kehilangan

*cross-striation* dalam fibril kolagen. Sintesis kolagen oleh fibroblas berkurang secara signifikan. NL merupakan penyakit dengan kelainan degenerasi kolagen (perubahan deposisi matriks ekstraselular, akumulasi *inhibitor metalloproteinase*, dan *collagenase*) yang mengalami respons granulomatosis, penebalan dinding pembuluh darah, dan deposisi lemak. Teori lain menyebutkan adanya trauma atau inflamasi atau perubahan metabolik akibat abnormalitas transpor glukosa oleh fibroblas (Glut-1) di area sklerosis. Teori lain juga mengungkapkan *Antibody Mediated Vasculitis* mengakibatkan perubahan yang terjadi pada NL.<sup>1,6,7</sup>

Proses terjadinya *Antibody Mediated Vasculitis* merupakan reaksi hipersensitivitas tipe III (kompleks imun). Awalnya terjadi ikatan antigen dan antibodi (IgG atau IgM), kemudian terbentuk imun kompleks dengan ukuran bervariasi, ukuran kecil sulit berikatan dan dibersihkan oleh makrofag. Kemudian imun kompleks tersebut masuk ke dalam pembuluh darah kecil, sendi, dan glomerulus sehingga menyebabkan keluhan. Deposit pada jaringan merangsang timbulnya respons inflamasi melalui aktivasi komplemen (C3), menarik neutrofil selanjutnya difagositosis dengan melepaskan produk granular dari neutrofil, limfosit menghasilkan sitokin yang menyebabkan kerusakan jaringan melalui aktivasi makrofag dan limfosit tersebut. Kegagalan membersihkan antigen menyebabkan inflamasi persisten dan pembentukan sel epiteloid dan *giant cell* menimbulkan reaksi jaringan granuloma melalui hipersensitivitas tipe lambat. Respons inflamasi tipe lambat tersebut meningkatkan regulasi adesi ekspresi molekul sel endotel, sehingga menyebabkan akumulasi leukosit. Antigen yang difagosit oleh makrofag dan monosit dipresentasikan kepada sel T (Th-1 dan Th-2) yang mempunyai reseptor spesifik terhadap antigen tersebut. Makrofag mengekskresikan IL-1, IL-2, IL-6, dan limfokin. Sel T sitotoksik juga bisa diaktifkan. Gambaran khas histologis makrofag dan infiltrat sel T berupa granuloma. Faktor imunologi yang berperan dalam pembentukan granuloma adalah interferon  $\gamma$ , TNF, limfotoksin  $\alpha$  dan sintesis *nitric oxyde* (meningkat pada disfungsi endotel akibat hiperglikemi).<sup>8,9,10</sup>

Reaksi granuloma pada NL ini merupakan respons imun terhadap antigen yang noninfeksius. Kondisi penyebab granuloma noninfeksi bisa diartikan adanya infeksi yang berjalan lambat, respons imun setelah infeksi, atau ekspresi kulit terhadap eritema yang reaktif (reaksi id).<sup>11</sup> Studi di Ireland, 65 individu dengan NL hanya 7 (11%) diketahui mempunyai DM. NL relatif

tidak umum terjadi pada penderita DM, dengan prevalensi yang dilaporkan 0,3 % dan 1,2 % dan lebih jarang lagi pada anak-anak dengan DM (0,06%).<sup>2,12</sup> NL juga berhubungan dengan terjadinya granuloma annulare dan sarkoidosis. Magro dkk telah mendemonstrasikan bukti histopatologi terjadinya vaskulopati aktif pada mayoritas NL dihubungkan dengan penyakit sistemik (reumatologi, endokrin, hematologi, *Inflammatory Bowel Diseases*, ANCA *positive vasculitic syndrome* dan sarkoidosis).<sup>2,13</sup> Pada penderita NL dengan diabetes dengan merokok, proteinuria, dan retinopati lebih berisiko tinggi terkena gangguan sirkulasi mikrovaskular, kerusakan *basement membrane*, dan sel endotel vaskular.<sup>14</sup>

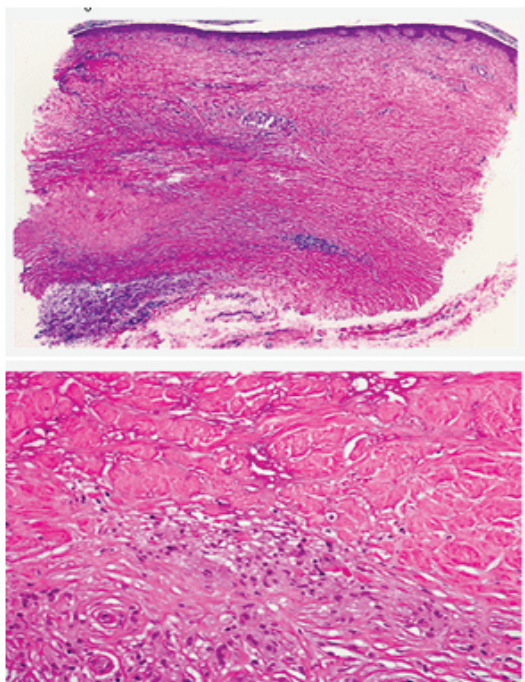
Nekrobiosis Lipoidika (NL) yang berkembang dengan baik, terdapat satu atau beberapa bercak atau plak yang memiliki batas-batas yang jelas tetapi tidak teratur dan bilateral. Lesi tampak berwarna kuning-coklat di bagian tengahnya dan berwarna ungu di bagian tepinya. Tepi lesi menunjukkan sedikit indurasi atau pembengkakan, sedangkan bagian tengah lesi secara perlahan menjadi atrofik, telangiektasis, dan ulserasi dapat terjadi setelah trauma dan disertai nyeri. Pertama kali lesi muncul, tampak papula berwarna merah-coklat. Selain pada tulang kering, lesi mungkin ada di beberapa lokasi lain seperti pergelangan kaki, betis, paha, area popliteal, dan kaki. Sekitar 15% kasus yang ada, lesi juga muncul di area-area terutama pada punggung tangan, jari-jari, dan lengan bawah. Lesi di luar tungkai sangat jarang terjadi; kasus semacam ini dilaporkan terjadi hanya pada 1% pasien NL.<sup>5,12</sup> Lesi tampak sama baik pada penderita diabetes maupun bukan penderita diabetes mellitus, bisa tidak nyeri oleh karena adanya kerusakan saraf kulit pada 75 % kasus, bahkan bisa sangat nyeri pada 25% kasus.<sup>1,2</sup> Pemeriksaan fisik didapatkan lesi kulit berbatas jelas berupa papul, nodul berukuran 1-3 mm yang meluas secara radial dengan tepi aktif (eritema) kemudian permukaan seperti lilin (*waxy, glazed*), atrofi, plak bulat di tengah yang awalnya berwarna coklat kemerahan kemudian berkembang menjadi kekuningan dan atrofi. Telangiektasis multipel bisa tampak pada permukaan epidermis yang menipis. Anestesi dan hipohidrosis serta pada perifer lesi terdapat sumbatan seperti komedo.<sup>1,2,12</sup> Ulserasi di area yang terkena trauma kemudian terjadi infeksi merupakan komplikasi yang mungkin terjadi pada penderita NL. Fenomena Koebner juga bisa didapatkan pada NL, terutama pasien dengan vaskulitis di area trauma.





**Gambar 1.** Lesi NL awal sampai terjadi atrofi dan ulserasi (dikutip dari kepustakaan no.15)

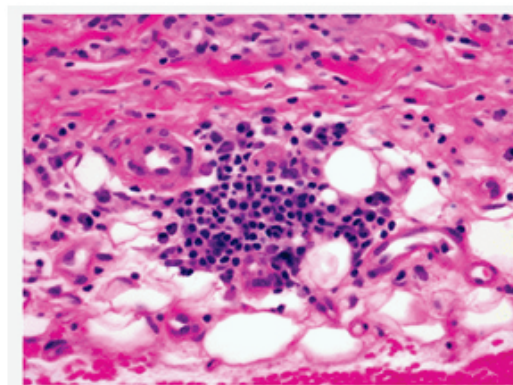
Pemeriksaan histopatologi NL, epidermis bisa normal, atrofik, atau hiperkeratotik. Sebagian kasus, permukaan biopsi menunjukkan ulserasi. Keseluruhan tebal dermis atau dua-pertiga bagian bawahnya dipengaruhi oleh suatu proses yang menunjukkan inflamasi granuloma yang beragam, degenerasi kolagen, dan sklerosis. Perubahan histologik pada *Necrobiosis Lipoidica* terlihat dalam septa subkutan, kadang hanya dermis bagian atas yang diserang. Komponen granuloma biasanya terlihat dengan jelas, dan histiosit bisa tersusun dalam palisade atau mungkin juga tidak, kadang hanya ada sedikit *epithelioid histiocytes* dan *giant cells* yang tersebar.<sup>5,12</sup>



**Gambar 2.** NL adanya infiltrat pada seluruh dermis dan tersusun seperti *tier-like fashion* histiosit dan limfosit dan degenerasi kolagen pada NL (dikutip dari kepustakaan no.5)

Gambaran yang terakhir ini lebih mungkin terjadi pada potongan yang sklerosis-nya cukup ekstensif, dan kadang dalam biopsi ini, beberapa potongan harus

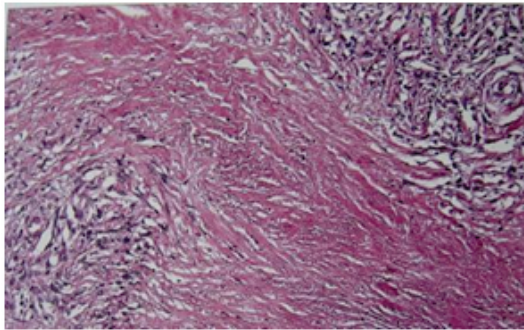
diperiksa sebelum komponen granuloma menjadi terlihat dengan jelas. *Giant cells* biasanya tipe Langhans atau tipe benda asing; *Touton cells* atau *asteroid bodies* kadang juga terlihat. Histiosit yang tersusun dalam sebuah palisade, palisade ini cenderung diorientasikan agak horisontal dan/atau bertingkat-tingkat secara tidak jelas. Histiosit kadang terlihat mengelilingi secara total jaringan ikat yang sudah rusak, terutama kolagen yang rusak, tetapi, yang lebih umum, jaringan ikat rusak dikelilingi secara tidak sempurna oleh histiosit. Kerusakan jaringan ikat ini juga disebut sebagai *necrobiosis*. Kolagen rusak itu tampak berbeda dari kolagen normal karena memiliki corak lebih pucat, lebih hijau dan tampilannya tampak lebih terfragmentasi dan tersusun secara sembarang (*haphazardly*); juga tampak lebih *compact* atau *smudged/corengan*.<sup>4,5,15</sup> Area sklerosis dengan jumlah fibroblas yang berkurang dapat dilihat. Tanda keberadaan sklerosis dapat ditemukan dengan cara melihat tepi spesimen biopsi, yang cenderung lurus seiring dengan penurunan retraksi *inward* dermis yang biasanya berkaitan dengan *biopsi punch*.<sup>4,5</sup>



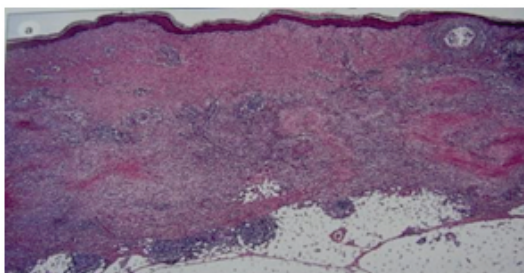
**Gambar 3.** Sel plasma pada dermal-subkutan (dikutip dari kepustakaan no.5)

Peningkatan mucin umumnya tidak jelas atau tidak kentara yang kontras dengan granuloma annulare. Temuan-temuan lainnya berupa infiltrat limfosit perivaskular yang jarang-jarang hingga agak padat, sel-sel plasma dalam dermis bagian bawah pada biopsi, keterlibatan subkutan atas dengan fibrous septa yang menebal, serta lipid (yang ada dalam *foamy histiocytes*, yang dapat diketahui dari keberadaan *cholesterol clefts*, atau yang dapat dideteksi secara ekstraselular dengan stain khusus pada jaringan baru). Lesi-lesi yang lebih lama memperlihatkan telengangiektasi superfisial. Pembuluh darah, terutama dalam dermis bagian tengah dan dermis bawah, sering memperlihatkan penebalan

dindingnya dengan proliferasi sel-sel endotel. Proses ini mengakibatkan oklusi parsial lumen dan kadang oklusi total. Dinding pembuluh darah yang menebal tersebut di-infiltrasi dengan material positif-PAS, resistan-diastase. Perubahan vaskular jenis ini terutama terlihat dekat berkas kolagen berhialin yang menebal. Perubahan vaskular sering terlihat dengan jelas dalam lesi di tungkai bawah, namun itu umumnya ringan atau tidak ada sama sekali di lokasi lainnya.<sup>4,5,15</sup>



**Gambar 4.** Degenerasi kolagen yang dikelilingi oleh palisade histiosit, limfosit, dan fibroblas (dikutip dari kepustakaan no.15)

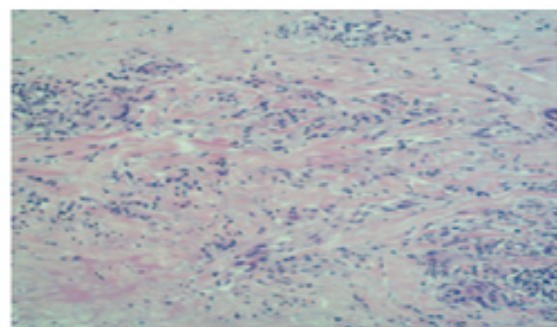


**Gambar 5.** Epidermis tidak ada kelainan, terdapat ekstensif necrobiosis di reticular dermis (dikutip dari kepustakaan no.15)

Pemeriksaan laboratorium tidak begitu membantu dalam NL. Beberapa menyarankan pemeriksaan intoleransi glukosa untuk mengevaluasi adanya diabetes mellitus. NL merupakan tanda pertama adanya diabetes pada beberapa penderita dan kemungkinan adanya kecenderungan terkena diabetes pada beberapa individu. Pemeriksaan histopatologi, pada NL terdapat granuloma interstitial dan palisade yang melibatkan jaringan subkutan dan dermis. Pada pembesaran minimal, lesi NL tampak khas. Granuloma tersusun berlapis-lapis (*tierlike, layered*) dan bercampur dengan area degenerasi kolagen. Granuloma terdiri dari histiosit, beberapa diantaranya limfosit berinti banyak, sel plasma dan eosinofil. Jumlah saraf intradermal yang menurun merupakan salah satu tanda NL, hal ini juga

bisa didapatkan dengan pewarnaan khusus adanya penurunan intensitas S100 protein pada saraf kulit yang terkena NL (menunjukkan adanya degenerasi saraf pada kulit). Pada histopatologi terutama didapatkan penebalan dinding pembuluh darah dan pembengkakan sel endotel pada dermis bagian tengah sampai dalam. Immunofluoresens direk secara mikroskopis pada NL didapatkan immunoglobulin M, Ig A, C3, dan fibrinogen pada pembuluh darah menyebabkan penebalan vaskular. Pada penderita non diabetes dengan NL, perubahan vaskular tidak menonjol.<sup>1,5,16</sup>

*Granuloma Annulare* (GA) dan NL, melibatkan dermis secara *diffuse*, tetapi NL jarang melibatkan satu fokus dermis saja atau separuh bagian atas dermis. Histiosit dalam palisade yang mengelilingi semua jaringan ikat yang sudah berubah lebih umum pada GA, sedangkan histiosit dalam susunan garis yang horisontal secara berjenjang-jenjang lebih khas pada NL. Mucin yang berlebih merupakan tipikal dari GA dan sangat tidak umum pada NL. NL sering menunjukkan dermal sklerosis dan penebalan septa subkutan, sedangkan GA tidak menunjukkan hal ini (sklerosis sering menyebabkan tepi lurus pada sisi-sisi biopsi *punch*, berbeda dengan retraksi ke arah dalam dan/atau tepi yang lebih iregular pada biopsi tanpa sklerosis).<sup>5</sup> Gambaran lain yang lebih mencirikan NL adalah keberadaan lebih banyak *giant cells*, sel plasma dermal yang dalam, dan perubahan vaskular yang lebih signifikan, termasuk penebalan dinding pembuluh darah.<sup>5</sup>

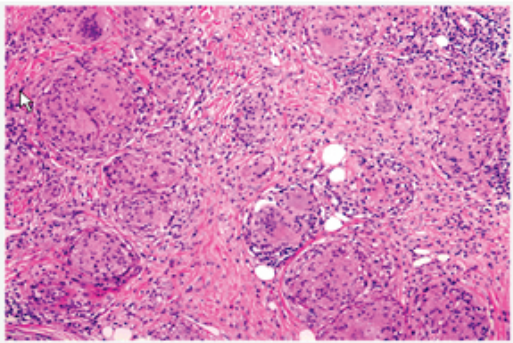


**Gambar 6.** Granuloma annulare, nodul batas jelas dengan palisade histiosit dan nekrobiosis sentral (dikutip dari kepustakaan no.2)

Manifestasi klinis sarkoidosis didapatkan beberapa papul, nodul, plak, subkutan nodul, skar, eritoderma, dan ulserasi yang *firm dan elastis*. Kadang NL menunjukkan kumpulan sel-sel epiteloid khas yang mirip dengan kumpulan sel yang terlihat dalam



sarkoidosis. Akan tetapi, perubahan kolagen yang signifikan umumnya terjadi pada NL dan tidak terjadi dalam sarkoidosis.<sup>5</sup>



**Gambar 7.** Sarkoid, batas jelas, kumpulan epiteloid histiosit bulat, beberapa multinucleated dengan sedikit limfosit (dikutip dari kepustakaan no.5)

*Necrobiotic xanthogranuloma* dengan paraproteinemia dapat menstimulasi NL, tetapi pada kelainan ini didapatkan infiltrat yang lebih padat dan lebih difus dengan jumlah *foamy* histiosit yang lebih banyak, inflamasi subkutis lebih luas, dan kerusakan arsitektur subkutan normal yang lebih besar daripada NL.<sup>5</sup> *Rheumatoid nodules* juga memberi gambaran histologis yang mirip dengan NL namun, secara klinis nampak nodul subkutan dan bukan plak yang atrofi.<sup>1</sup>

*Annular Elastolytic Giant Cell Granuloma*, hampir selalu terjadi pada kulit yang terpapar sinar matahari, sebelumnya disebut *actinic granuloma*. Lesi-lesi ini secara klinis mirip GA, berupa plak agak anular yang besar. Batasnya berupa *serpiginous* (tepi bergelombang) dan agak menonjol ke atas, lebarnya sekitar 3 mm, dan berwarna merah mutiara atau sedikit merah atau coklat. Zona tengahnya menunjukkan depigmentasi dan/atau atrofi. Nama lain untuk menggambarkan lesi ini adalah *atypical necrobiosis lipoidica* pada wajah atau kulit kepala, *Miescher's granuloma* pada wajah, dan *granuloma multiforme*.<sup>5</sup> NL dibedakan berdasarkan tidak adanya zona tengah elastolisis dan keberadaan kolagen yang rusak, sklerosis, dan dalam sebagian kasus, lipid dan perubahan vaskular. *Annular elastolytic giant-cell granuloma* terutama melibatkan *upper dermis* dan *middle dermis*, sedangkan NL cenderung menyerang *deep dermis* dan kadang subkutis di *upper dermis*.<sup>5</sup>

Kortikosteroid topikal poten, merupakan pilihan terapi jika diberikan dengan oklusif dan diganti setiap minggu. Injeksi lokal dengan triamsinolon melalui jarum atau injeksi jet, bisa memperbaiki klinis, namun

atrofi bisa terjadi. Oleh karena adanya kemungkinan perluasan infiltrat yang mengalami inflamasi ke area kulit normal di sekitar lesi yang aktif, maka injeksi steroid pada perilesi bisa menghambat progresivitas. Penggunaan steroid oral, topikal PUVA bisa memberikan keuntungan. Petzelbauer dkk menggunakan terapi steroid jangka pendek dapat menghentikan aktivitas penyakit pada 6 penderita, dan tidak rekuren dalam periode rata-rata 7 bulan.<sup>2,17</sup> Beberapa terapi yang digunakan sejak dulu juga bisa merupakan pertimbangan terapi NL diantaranya: agen fibrinolitik, nicotinamide dosis tinggi, clofazimine, pentoxifiline, tretinoin 0,05 %, prostaglandin E1 dan aspirin atau aspirin kombinasi dipiridamol. *Pulsed dye laser* bisa memperbaiki telangiektasis dan komponen eritema tapi kerusakan kulit bisa terjadi.<sup>2</sup>

Nekrobiosis Lipoidika (NL) ulserasi bisa diterapi dengan eksisi dan *graft*, meskipun rekurensi terjadi jika eksisi kurang dalam. Terapi lain untuk NL dengan ulserasi diantaranya: steroid oral, siklosporin, *mycophenolate mofetil*, *granulocyte-macrophage colony stimulating factor* topikal, *infliximab*, oksigen hiperbarik, bovin kolagen topikal, dan *graft* dengan jaringan dermis *bioengineered*.<sup>2,12,18</sup> Terapi untuk NL tidak terlalu memuaskan hasilnya. Penyakit ini bersifat kronis dengan perjalanan klinis yang bervariasi serta menimbulkan atrofi & skar. *Squamous Cell Carcinoma* pernah dilaporkan pada lesi yang lama dengan NL dan dihubungkan dengan adanya trauma sebelumnya serta ulserasi.<sup>1,12</sup> Prognosis penyakit NL jelek dari sudut pandang kosmetik. Lesi dengan ulserasi menyebabkan morbiditas yang signifikan karena membutuhkan perawatan luka yang cukup lama.<sup>1,2,12</sup>

## PEMBAHASAN

Nekrobiosis Lipoidika (NL) merupakan suatu penyakit degeneratif kronis pada jaringan konektif dermis, dengan etiologi yang tidak diketahui dan terjadi hampir seluruhnya pada penderita diabetes.<sup>1</sup> Salah satu komplikasi dari diabetes mellitus adalah NL, namun beberapa penderita NL tidak didapatkan diabetes. Hubungan antara terjadinya diabetes dengan NL masih belum jelas. Beberapa penulis mengungkapkan adanya perubahan vaskular dan degenerasi kolagen pada patogenesis NL. Kemungkinan lain faktor yang berperan adalah adanya *Antibody Mediated Vasculitis*, pada awal terjadinya NL melalui pemeriksaan imunofluoresen IgM, C3, dan fibrin pada dinding

pembuluh darah di area kulit yang terlibat serta pada *dermal-epidermal junction*. Prinsipnya didapatkan kerusakan mikrosirkulasi pada individu non diabetik dengan NL yang diperiksa melalui *laser-dopler flowmetry*, apapun mekanisme yang mendasari terjadinya NL.<sup>2</sup> NL didapatkan satu atau beberapa bercak atau plak yang memiliki batas-batas yang jelas tetapi tidak teratur, pada tulang kering (*tibia*). Biasanya bilateral, berwarna kuning-coklat di bagian tengahnya dan berwarna ungu di bagian tepinya, meskipun tepi lesi menunjukkan sedikit indurasi atau pembengkakan, bagian tengah lesi secara perlahan-lahan menjadi atrofik, menunjukkan telangiectasis, dan ulserasi. Selain pada tulang kering, lesi bisa ada di beberapa lokasi lain pada ekstremitas bawah, seperti pergelangan kaki, betis, paha, area popliteal, dan kaki. Lesi asimtomatik, mengalami anestesi, jika terjadi ulserasi bisa nyeri.<sup>5,12</sup>

Diagnosis NL secara klinis dan histopatologis. Pemeriksaan laboratorium tidak begitu membantu dalam NL. Beberapa menyarankan pemeriksaan intoleransi glukosa untuk mengevaluasi adanya diabetes mellitus. Pemeriksaan histopatologi, pada NL terdapat granuloma interstitial dan palisade yang melibatkan jaringan subkutan dan dermis. Pembesaran minimal, lesi NL tampak khas. Granuloma tersusun berlapis-lapis (*tierlike, layered*) dan bercampur dengan area degenerasi kolagen dan sklerosis. Perubahan histologi pada *Necrobiosis Lipoidica* terlihat dalam septa subkutan. Komponen granuloma terlihat dengan jelas, dan histiosit bisa tersusun dalam palisade. Kadang hanya ada sedikit *epithelioid histiocytes* dan *giant cells* yang tersebar. Granuloma terdiri dari histiosit, beberapa diantaranya limfosit *multinucleated*, sel plasma, dan eosinofil. Jumlah saraf intradermal yang menurun merupakan salah satu tanda NL. Pemeriksaan histopatologi terutama didapatkan penebalan dinding pembuluh darah dan pembengkakan sel endotel pada dermis bagian tengah sampai dalam. Imunofluoresen direk secara mikroskopis pada NL didapatkan Ig M, Ig A, C3, dan fibrinogen pada pembuluh darah menyebabkan penebalan vaskular. Pada penderita nondiabetes dengan NL, perubahan vaskular tidak menonjol. Diagnosis banding NL diantaranya: *granuloma annulare*, *annular elastolytic granuloma*, *sarcoidosis*, *rheumatoid nodule*, dan *necrobiotic xanthogranuloma*.<sup>1,5,16</sup>

Topikal kortikosteroid poten, merupakan pilihan terapi jika diberikan dengan oklusif dan diganti setiap

minggu. Injeksi lokal dengan triamsinolon, bisa memperbaiki klinis, namun atrofi bisa terjadi. Penggunaan steroid oral dan topikal PUVA bisa memberikan keuntungan. Beberapa terapi yang digunakan sejak dulu juga bisa merupakan pertimbangan terapi NL diantaranya: agen fibrinolitik, nikotinamid dosis tinggi, *clofazimine*, pentoksifilin, tretinoin 0,05 %, prostaglandin E1 dan aspirin atau aspirin kombinasi dipiridamol. *Pulsed dye laser* bisa memperbaiki telangiectasis dan komponen eritema tapi kerusakan kulit bisa terjadi. Terapi lain untuk NL dengan ulserasi diantaranya: steroid oral, siklosporin, *mycophenolate mofetil*, *granulocyte-macrophage colony stimulating factor* topikal, *infliximab*, oksigen hiperbarik, bovin kolagen topikal, dan *graft* dengan jaringan dermis *bioengineered*.<sup>2,12,18</sup> Komplikasi utama *Necrobiosis Lipoidica* adalah ulserasi, biasanya terjadi setelah trauma. Infeksi jarang terjadi. Penyakit ini bersifat kronis dengan perjalanan klinis yang bervariasi serta menimbulkan skar dan atrofi. *Squamous Cell Carcinoma* pernah dilaporkan pada lesi yang lama dengan NL. Dari sudut pandang kosmetik, prognosis penyakit NL jelek. Lesi dengan ulserasi menyebabkan morbiditas yang signifikan karena membutuhkan perawatan luka yang cukup lama.<sup>1,2,12</sup>

*Necrobiosis Lipoidica* (NL) merupakan suatu penyakit degeneratif kronis pada jaringan konektif dermis, dengan etiologi yang tidak diketahui dan terjadi hampir seluruhnya pada penderita diabetes. Diagnosis ditegakkan secara klinis dan histopatologi. Gambaran histologi NL hampir sama dengan *granuloma annulare*, namun manifestasi klinis berbeda.

#### KEPUSTAKAAN

1. Barnes JC, Davis L. *Necrobiosis lipoidica*. *Emedicine* 2010. (Cited 2010 August 7) Available from: URL: <http://emedicine.medscape.com/article/1103467>
2. Burns DA. Metabolic and nutritional disorders. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, editors. *Rook's Textbook of Dermatology*. 7<sup>th</sup> ed. New York: Blackwell Publishing; 2004. p.57.109-24.
3. Hammami H. Perforating *necrobiosis lipoidica* in a girl with type 1 diabetes mellitus: A New Case Reported. *Derm Online Journal* 2008; 14:7.
4. Weedon D. The granulomatous reaction pattern. In: *Skin Pathology*. 2<sup>nd</sup> ed. London: Churchill Livingstone. 2002. p.194-213.
5. Glusac EJ, Shapiro EP. Noninfectious granuloma.

- In: Elder, David E, et al, editors. *Lever's Histopathology of the Skin*, 9<sup>th</sup> edition. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 374-85.
6. Sizmaz S. Periorbital necrobiosis lipoidica diabetorum: a case report. *Int Ophthalmol* 2008; 28: 307-9.
  7. Cheryl H. Expression of the human erythrocyte glucose transporter glut-1 in areas of sclerotic collagen in necrobiosis lipoidica. *Journal of Cut Pathology* 2001;28 (6):287-90.
  8. Bandyopadhyay D. Vasculitis dermatology lecture notes. (Cited 2010 October 20) Available from <http://dermind.tripod.com/vasculitis.htm>
  9. Hinshaw DW. Hypersensitivity reactions delayed. *eMedicine* 2009. (cited 2010 October 11). Available from <http://emedicine.medscape.com>
  10. Danesh RF, Kanwar SY. Modulatory effects of HMG-CoA reductase inhibitors in diabetic microangiopathy. *FASEB Journal* 2004; 18: 805-15.
  11. Hawryluk BE, Izikson L. Non infectious granulomatous disease of the skin associated systemic disease: an evidence based update to important clinical questions. *Am J Clin Dermatol* 2010;11(Pt3):171-81.
  12. Kalus AA, Chien JA, Olerud EJ. Diabetes mellitus and other endocrine diseases. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, editors. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 7<sup>th</sup> ed. New York: McGraw Hill: 2008. p.1466-8.
  13. Magro CM, Crowson AN, Regauer S. Granuloma annulare and necrobiosis lipoidica tissue reactions as a manifestation of systemic disease. *Hum Pathol* 1996; 27(1): 50-6.
  14. Kelly WF, Nicholas J, Adams J, Mahmood R. Necrobiosis lipoidica doabetorum: association with background retinopathy, smoking, and proteinuria. A case controlled study. *Diabet Med* 1993; 10(8): 725-8.
  15. Mckee PH, Calonje E, Granter SA. *Pathology of The skin with Clinical Correlations*. 3<sup>rd</sup> ed. New York: Elsevier Limited; 2005.
  16. Boulton AJM. Necrobiosis lipoidica diabetorum: a clinicopathologic study. *JAAD* 1988; 18(3): 530-7.
  17. James WD, Berger TG, Elston DM. *Andrews Disease of The Skin Clinical Dermatology*. 10<sup>th</sup> ed. USA: Elsevier Inc; 2006.
  18. Tidman JM, Duncan C. The treatment of necrobiosis lipoidica. *BJDVD* 2005; 5:37.