

# Δερματικές εκδηλώσεις στα πλαίσια παθολογικών καταστάσεων των νεφρών

**Αυγερινού Γ.**

Α' Πανεπιστημιακή Δερματολογική Κλινική, Νοσοκομείο Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων "Α. Συγγρός", Αθήνα

**Ροζάκου Α.**

Β' Πανεπιστημιακή Δερματολογική Κλινική, Νοσοκομείο Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων "Α. Συγγρός", Αθήνα

**Σταυρόπουλος Π.Γ.**

Α' Πανεπιστημιακή Δερματολογική Κλινική, Νοσοκομείο Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων "Α. Συγγρός", Αθήνα

## Περίληψη

Η δερματική κλινική συμπτωματολογία, η οποία μπορεί να συνδυαστεί με νεφρική πάθηση, περιλαμβάνει αρκετές νοσολογικές δερματικές οντότητες. Έτσι, ο κλινικός γιατρός θα πρέπει να είναι εξοικειωμένος με την διάγνωση αυτών των παθολογικών καταστάσεων για να προσφέρει την γρηγορότερη και καταλληλότερη θεραπευτική αντιμετώπιση.

## *Cutaneous Clinical Signs of Renal Diseases*

*Avgerinou G., Rozakou A., Stavropoulos P.G.*

## Summary

There are numerous cutaneous findings that may be related to coexistent renal disease. An astute clinician may use careful skin examination to make early diagnosis of renal conditions in some cases, and institute appropriate therapy as soon as indicated.

**ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ** • Δερματικές εκδηλώσεις, νεφρικές παθήσεις

**KEY WORDS** • Cutaneous clinical signs, nephrology

**Η** φυσιολογική νεφρική λειτουργία είναι απαραίτητη προϋπόθεση για πολλές από τις μεταβολικές και βιοχημικές διεργασίες του ανθρώπινου σώματος. Καταστάσεις οι οποίες άμεσα ή έμμεσα προκαλούν νεφρική δυσλειτουργία αναμένεται ότι πιθανώς θα προκαλέσουν συστηματικές επιπλοκές. Στην περίπτωση γνωστής νεφρικής νόσου, προσεκτική εξέταση του δέρματος επιτρέπει στον δερματολόγο να εντοπίσει τις σχετιζόμενες με τη νόσο δερματικές εκδηλώσεις. Αντίστροφα, ίσως να έχει μεγαλύτερη σημασία το γεγονός ότι η λεπτομερής εξέταση του δέρματος μπορεί να αποκαλύψει σημεία μιας αδιάγνωστης μέχρι εκείνη τη στιγμή νεφρικής νόσου.

## ΔΕΡΜΑΤΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΑ ΜΕ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟ ΤΕΛΙΚΟΥ ΣΤΑΔΙΟΥ

Η τελικού σταδίου νεφρική νόσος είναι δυστυχώς η κοινή κατάληξη πολλών παθολογικών διεργασιών. Ανεξαρτήτως αιτιολογίας, ένα επαναλαμβανόμενο φάσμα προοδευτικών δερματικών αλλαγών μπορεί να παρατηρηθεί. Η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια συντελεί στην εμφάνιση αναιμίας με αποτέλεσμα την ωχρότητα του δέρματος. Η εναπόθεση καροινοειδών και ουροχρωστικών προσδίδει στο δέρμα κίτρινη χροιά. Υπερμελάγχρωση στις φωτοεκτεθειμένες πε-

ριοχές παρουσιάζεται δευτερογενώς λόγω αυξημένων επιπέδων β-μελανινοτρόπου ορμόνης.<sup>1,2</sup> Η δυσλειτουργία των αιμοπεταλίων μπορεί να προκαλέσει εκτεταμένες εκχυμώσεις. Ξηρότητα και μειωμένη σπαργή του δέρματος παρατηρούνται συχνά πιθανώς λόγω της χρόνιας αφυδάτωσης. Η μειωμένη παραγωγή σμήγματος πιθανότατα συντελεί στην εμφάνιση γενικευμένης ιχθύασης. Ο κνησμός αποτελεί σύνθηρες σύμπτωμα με συνέπεια τη δημιουργία εκδορών που αποτελούν το πιο εντυπωσιακό εύρημα της κλινικής εξέτασης. Ευρήματα συμβατά με πιο προχωρημένη νόσο περιλαμβάνουν τη σπάνια εκδήλωση εμφάνισης κρυστάλλων ουρίας στο δέρμα (uremic frost, ουραιμικός παγετός), όπως επίσης και τη δερματική ή αγγειακή ασβέτωση σε ασθενείς με δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό. Αλλοιώσεις ονύχων παρατηρούνται σε 30%-50% των ασθενών. Οι όνυχες του Lindsay (ή αλλιώς όνυχες "μισό- και- μισό") αποτελούνται από θολερό, λευκό εγγύς μισό και φυσιολογικό ή κόκκινο-καφέ χρώματος άπω μισό.<sup>2,3</sup>

#### ΔΕΡΜΑΤΙΚΑ ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΑ ΜΕ ΑΙΜΟΔΙΑΛΥΣΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΤΟΝΑΙΚΗ ΚΑΘΑΡΣΗ

Η συντηρητική θεραπευτική προσέγγιση με αιμοδιάλυση και περιτοναϊκή κάθαρση είναι απαραίτητη για την επιβίωση των ασθενών με νεφρική νόσο. Πολλά όμως από τα δερματικά σημεία και συμπτώματα νεφρικής νόσου τελικού σταδίου δεν εξαλείφονται με τις διαδικασίες αυτές. Επιπρόσθετα, σε μια μειοψηφία αυτών των ασθενών εμφανίζονται περαιτέρω δερματικά προβλήματα όπως διαιτρινούσες και πομφολυγώδεις ασθένειες.

Ο κνησμός αποτελεί το κύριο σύμπτωμα στο 60%-90% των ασθενών σε αιμοδιάλυση και σε μερικές περιπτώσεις είναι συνεχής.<sup>3-5</sup> Η ακριβής αιτιοπαθογένεια του κνησμού σε αυτά τα πλαίσια παραμένει αδιευκρίνιστη παρά την πληθώρα σχετικών θεωριών. Η χρονική συσχέτιση μεταξύ αιμοδιάλυσης και κνησμού ποικίλλει. Η θεραπεία με μαλακτικά, με ή χωρίς τοπικά στεροειδή, είναι συνήθως λιγότερο από ικανοποιητική. Παρότι η θεραπεία με αντιισταμινικά είναι συνήθως απογοητευτική, η χορήγηση ερυθροποιητίνης αναφέρεται ως αποτελεσματική, πιθανότατα λόγω μείωσης των επιπέδων ισταμίνης στο πλάσμα (6). Πολλοί ασθενείς αναφέρουν ανακούφιση από τον κνησμό μετά από UVB (αλλά όχι UVA) ακτινοβολία. Η επιτυχία άλλων θεραπειών συμπεριλαμβανομένης και της παραθυρεοειδεκτομής ποικίλλει.

Οι εκχυμώσεις και η πορφύρα, όπως συμβαίνει και στη νεφρική νόσο τελικού σταδίου, η οποία δεν αντιμετωπίζεται με διάλυση αποτελούν συχνά ευρήματα και μπορεί να είναι εκτεταμένα. Στην αιτιοπαθογένεια εμπλέκεται και πάλι η δυσλειτουργία των αιμοπεταλίων. Η χρήση αντιπηκτικών σε αυτή την ομάδα ασθενών θεωρείται απαραίτητη για την αντιμετώπιση του προβλήματος.

Η εμφάνιση πομφολυγωδών διαταραχών σε αυτούς τους ασθενείς έχει μελετηθεί διεξοδικά Διαδοχικές εκθύσεις λεπτού τοιχώματος φυσαλίδων διαμέτρου 0,25-1 cm απαντώνται συχνότερα στις εκτατικές επιφάνειες αντιβραχίων και στην ραχιαία άκρα χείρα. Οι βλάβες αυτές μπορεί να εμφανιστούν και σε άλλες φωτοεκτεθειμένες περιοχές. Μπορεί επίσης να εκδηλωθούν κέγχρια, ατροφικές ουλές και υπερμελάγχρωση. Κατόπιν διερεύνησης αποδεικνύεται ότι τα εξανθήματα στις περισσότερες περιπτώσεις είναι όψιμη δερματική πορφυρία ή ψευδοπορφυρία. Στην όψιμη δερματική πορφυρία, τα επίπεδα πορφυρινών είναι αυξημένα. Μεταξύ των συνυπαρχόντων λοιμώξεων και άλλων νοσολογικών οντοτήτων αναγνωρίζεται όλο και συχνότερα η ηπατίτιδα C. Διάφοροι περιβαλλοντικοί παράγοντες πιστεύεται ότι συμμετέχουν παθογενετικά στην όψιμη δερματική πορφυρία σε αυτή την ομάδα ασθενών. Στην ψευδοπορφυρία, τα επίπεδα πορφυρινών παραμένουν σε φυσιολογικά επίπεδα. Όταν μπορέσει να εντοπιστεί αιτιολογικός παράγοντας, συνήθως ενοχοποιούνται φάρμακα. Η αποφυγή έκθεσης στον ήλιο και η εξάλειψη άλλων αναγνωρισμένων εκλυτικών παραγόντων θεωρείται απαραίτητη για την θεραπεία και των δύο νόσων. Η περιοδική χορήγηση ερυθροποιητίνης για την ενίσχυση της αιμοποίησης ακολουθούμενη από φλεβεκτομή για τη μείωση των αποθηκών σιδήρου έχει προταθεί ως θεραπεία της σχετιζόμενης με νεφρική νόσο τελικού σταδίου όψιμης δερματικής πορφυρίας.

Η επίκτητη διαιτρινούσα δερματοπάθεια που παρατηρείται στη νεφρική νόσο τελικού σταδίου και στους ασθενείς σε διάλυση θεωρείται διαφορετική από τις άλλες πρωτοπαθείς διαιτρινούσες ασθένειες (νόσος του Kyrle, έρπουσα και διαιτρινούσα ελάστωση, αντιδραστική διαιτρινούσα κολλαγόνωση, διαιτρινούσα θυλακίτιδα). Το κοινό σημείο αυτών των δερματοπαθειών είναι η διεπιδερμική αποβολή αλλοιωμένων συστατικών του χορίου. Ιδιαίτερα κλινικά και επιδημιολογικά χαρακτηριστικά, επιτρέπουν την διαφοροδιάγνωση τους.<sup>3,8,9</sup> Η επίκτητη διαιτρινούσα δερματοπάθεια μπορεί να προσβάλλει έως και το 10% των ασθενών που βρίσκονται σε χρόνια αιμοδιάλυση.

Είναι συχνότερη στους ασθενείς μαύρης φυλής και σε ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια συνεπεία σακχαρώδους διαβήτη. Παρά το ό,τι οι κλινικές εκδηλώσεις της νόσου ποικίλλουν, ο κνησμός αποτελεί σταθερό εύρημα. Υπερμελαγχρωματικές υπερκερατωσικές βλατίδες και οζίδια απαντώνται συχνότερα στον κορμό και τα εγγύς άκρα. Κεντρικά κεράτινα βύσματα παρατηρούνται στις μη-εκδοροποιημένες βλάβες. Η θεραπεία είναι συχνά μη ικανοποιητική. Έχουν χρησιμοποιηθεί τοπικά και ενδοβλαβικά κορτικοστεροειδή. Ρετινοειδή τοπικά και από το στόμα έχουν επίσης δοκιμαστεί με ποικίλη επιτυχία. Η ακτινοβολία με UVB μπορεί να βοηθήσει στον έλεγχο του κνησμού.<sup>3</sup>

Μεταστατικές ασβεστώσεις μπορεί να εμφανιστούν σε ασθενείς σε αιμοδιάλυση σαν αποτέλεσμα διαταραγμένου μεταβολισμού ασβεστίου ή φωσφορικού. Καθώς τα άλατα ασβεστίου καθιζάνουν στο δέρμα και στους υποστηρικτικούς του ιστούς, κλινικά προκύπτει καλοήθης οζώδης ασβέστωση (calcinosis cutis) ή καλσιφυλαξία. Στην καλοήθη ασβέστωση, συμπαγείς πλάκες και οζίδια σχηματίζονται συνήθως κοντά στις αρθρώσεις και στις άκρες των δακτύλων. Ασκώντας πίεση, μπορεί περιστασιακά να εξαχθεί ένα κιμωλιοειδές έκκριμα από τις βλάβες. Παρότι μερικές φορές επώδυνη, η κατάσταση αυτή δεν είναι απειλητική για τη ζωή. Με τη διόρθωση των επιπέδων ασβεστίου και φωσφορικού, η κατάσταση μπορεί να υποχωρήσει. Οι πιο επίμονες βλάβες μπορούν να αφαιρεθούν χειρουργικά.

Η καλσιφυλαξία, είναι μια κρίσιμη κατάσταση με υψηλά ποσοστά σχετιζόμενης θνησιμότητας. Είναι υπό γενικευμένη διαδικασία με συμμετρικές επώδυνες πορφυρικές πλάκες συχνά με σχετιζόμενη νέκρωση. Οι βλάβες πολλές φορές σχηματίζουν δικτυωτούς σχηματισμούς. Συνήθως συμμετέχουν η κοιλιακή χώρα, οι γλουτοί και οι μηροί. Ιατρική αντιμετώπιση για την ομαλοποίηση των επιπέδων ασβεστίου και φωσφόρου καθώς και περιορισμένης έκτασης χειρουργικός καθαρισμός των νεκρωτικών περιοχών μπορεί μερικές φορές να βοηθήσουν. Παραθυρεοειδεκτομή δε συνιστάται εκτός αν συνυπάρχει σοβαρός υπερπαραθυρεοειδισμός.<sup>10-12</sup> Πρόσφατα διαπιστώθηκε ή πιθανά θετική συσχέτιση της νόσου του Grover, που χαρακτηρίζεται από ένα συνήθως παροδικό, κνησμών εξάνθημα υπερκερατωσικών βλατίδων στον κορμό, και της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας και/ή της αιμοδιάλυσης.<sup>13</sup>

## ΔΕΡΜΑΤΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΥΜΠΤΟΜΑΤΟΛΟΓΙΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΝΕΦΡΟΥ

Η σχεδόν πάγια πλέον πρακτική μεταμόσχευσης νεφρού έχει αποδεσμεύσει έναν μεγάλο πληθυσμό ασθενών από τη βασανιστική διαδικασία της αιμοκάθαρσης. Η μεταμόσχευση νεφρού, σε αντίθεση με την αιμοδιάλυση, βελτιώνει ή εξαλείφει πολλά από τα δερματικά ευρήματα της νεφρικής νόσου τελικού σταδίου. Μπορεί όμως να προκαλέσει μια σειρά άλλων δερματικών προβλημάτων.

Η αναγκαία χρόνια ανοσοκαταστολή ευνοεί την ανάπτυξη λοιμώξεων. Η αυξημένη επίπτωση δερματικών ιογενών, βακτηριακών και μυκητιασικών λοιμώξεων είναι καλά εμπεριστατωμένη αλλά η συζήτηση αυτού του θέματος απομακρύνεται από το σκοπό του παρόντος άρθρου. Η καταστολή της ανοσιακής απάντησης του ασθενούς οδηγεί σε αύξηση των δερματικών νεοπλασιών. Οι μυρμηκίες και οι ακτινικές υπερκερατώσεις εμφανίζονται συχνότερα σε αυτούς τους ασθενείς και αν δεν αντιμετωπιστούν θεραπευτικά μπορούν να εξελιχθούν σε διηθητικά ακανθοκυτταρικά καρκινώματα.<sup>14</sup> Τα ακανθοκυτταρικά καρκινώματα του δέρματος και των βλεννογόνων (χείλος, στοματική κοιλότητα) το κακόηθες μελάνωμα και το σάρκωμα Karosi είναι πιο συχνά μεταξύ αυτών των ασθενών σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό.<sup>15</sup> Κακόηθη ινώδη ιστιοκυτώματα και άτυπα ινοξανθήματα παρατηρούνται επίσης με αυξημένη συχνότητα.<sup>16</sup> Ο Ramsey και συν.<sup>17</sup> έχουν απομονώσει παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με την αυξημένη επίπτωση καρκινωμάτων - εκτός - κακόηθους μελανώματος σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού. Αυτή η ομάδα ασθενών πρέπει να εξετάζεται συχνά και οι ύποπτες βλάβες να αντιμετωπίζονται επιθετικά. Η σημασία της προστασίας από τον ήλιο πρέπει να τονιστεί ιδιαίτερα στον ασθενή. Η τοπική και από το στόμα θεραπεία με ρετινοειδή ενδείκνυται σε ορισμένες περιπτώσεις.

## ΔΕΡΜΑΤΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΚΑΚΟΗΘΕΙΑΣ ΝΕΦΡΩΝ

Συγκεκριμένα δερματικά κλινικά ευρήματα μπορεί να επισημαίνουν την πιθανή ύπαρξη κακοήθειας νεφρών. Το σημείο των Leser-Trelat είναι μάλλον μη ειδικό σύνδρομο και περιλαμβάνει την απότομη αύξηση στο μέγεθος ή τον αριθμό των σημηγατορροϊκών υπερκερατώσεων με ή χωρίς κνησμό. Αυτό έχει ανα-

φερθεί σε συνδυασμό με διάφορες καλοήθειες καταστάσεις αλλά και κακοήθειες συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου του νεφρικού παρεγχύματος.<sup>18</sup> Ένα κληρονομικό σύνδρομο που περιλαμβάνει πολλαπλά δερματικά λειομυώματα και αυξημένη επίπτωση καρκινώματος νεφρικού παρεγχύματος έχει επίσης περιγραφεί.<sup>19</sup> Ο μεταστατικός καρκίνος νεφρών στο δέρμα είναι σπάνιος. Ασυμπτωματικά ροδόχρωμα προς ιώδη οζίδια μεταξύ 0,5 και 2,90 εκατοστών ανευρίσκονται συχνότερα στην κεφαλή, τον τράχηλο ή τον κορμό. Μεγαλύτεροι, εξωφυτικοί όγκοι άνω των 5 εκατοστών έχουν ακόμα αναφερθεί.<sup>20</sup> Υπονύχιο μεταστατικό καρκίνωμα νεφρικού παρεγχύματος με ποικίλες κλινικές εκδηλώσεις έχει επίσης περιγραφεί.<sup>21</sup> Τέλος, ο συγγενής κακοήθης ραβδοειδής όγκος είναι μια σπάνια οντότητα που μπορεί να εμφανίζεται σαν ένα δερματικό οζίδιο τραχήλου ή ράχης.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Massry S, Kopple J. Uremic toxins: What are they? How are they identified? *Semin Nephrol* 1983; 3:263-4.
2. Pico M, Lugo-Somolinos A, Sanchez J, et al. Cutaneous alterations in patients with chronic renal failure. *Int J Dermatol* 1992; 31:860-2.
3. Robinson-Bostom L, DiGiovanna J. Cutaneous manifestations of end-stage renal disease. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43:975-86.
4. Kato A, Hameda M, Masuyama T, et al. Pruritus and hydration state of stratum corneum in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2000; 20:437-42.
5. Murphy M, Carmichael A. Renal itch. *Clin Exp Dermatol* 2000; 25:103-6.
6. De Marchi S, Cecchin E, Villalta D, et al. Relief of pruritus and decreases in plasma histamine concentrations during erythropoietin therapy in patients with uremia. *N Engl J Med* 1992; 326:969-74.
7. Sarkell B, Patterson J. Treatment of porphyria cutanea tarda of end-stage renal disease with erythropoietin. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29:499-500.
8. Patterson J. The perforating disorders. *J Am Acad Dermatol* 1984; 10:561-81.
9. Ramon M. Perforating disorders: summary notes. *J Cutan Med Surg* 2000; 4:16-8.
10. Ch Zouboulis, P.G Stavropoulos, T Lennert, C Trautman, C.E Orfanos. Fulminant metastatic calcinosis with cutaneous necrosis in a child with end-stage renal disease and tertiary hyperparathyroidism. *Br J Dermatol* 1996; 135:617-622.
11. Ledbetter L, Khoshnevis M, Hsu S. Calciophylaxis. *Cutis* 2000; 66:49-51.
12. Oh D, Eulau D, Tokugawa D, et al. Five cases of calciophylaxis and a review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40:979-87.
13. Casanova J, Pujol R, Tabernes R, et al. Grover's disease in patients with chronic renal failure receiving hemodialysis: clinicopathologic review of 4 cases. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41:1029-33.
14. Dreno B, Mansat E, Legoux B, et al. Skin cancers in transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:1374-9.
15. Jensen P, Hansen S, Møller B, et al. Skin cancer in kidney and heart transplant recipients and different long-term immunosuppressive therapy regimens. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40:177-86.
16. Hafner J, Kunzi N, Weinreich T. Malignant fibrous histiocytoma and atypical fibroxanthoma in renal transplant recipients. *Dermatology* 1999; 198:29-32.
17. Ramsay H, Fryer A, Reece S, et al. Clinical risk factors associated with non-melanoma skin cancer in renal transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 2000; 36:167-76.
18. Vielhauer V, Herzinger T, Korting HC. The sign of Leser-Trelat: a paraneoplastic cutaneous syndrome that facilitates early diagnosis of occult cancer. *Eur J Med Res* 2000; 29:512-6.
19. Peris K, Fargnoli M, Lunghi F, et al. Unusually large cutaneous metastases of renal cell carcinoma. *Acta Derm Venereol* 2001; 81:77-8.
20. Cohen R. Metastatic tumors to the nail unit: subungual metastases. *Dermatol Surg* 2001; 27:280-93.
21. Hsueh C, Kuo T. Congenital malignant rhabdoid tumor presenting as a cutaneous nodule. *Arch Pathol Lab Med* 1998; 122:1099-102.

**Αλληλογραφία:** Σταυρόπουλος Π.Γ.

Νοσοκομείο Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων "Α. Συγγρός"

Ανοσοδερματολογικό Εργαστήριο

Ι. Δραγούμη 5, 161 21, Καισαριανή, Αθήνα

E-mail: pgstavropoulos@in.gr