

Manifestações cutâneas na doença renal terminal*

Cutaneous manifestations in end-stage renal disease

Omar Lupi¹
Marlene Sessim⁴
Deilton Junior Duarte²
Omar da Rosa Santos⁸

Ludimila Rezende²
Cíntia Botelho Silveira⁵
Priscilla Cardim⁶

Mariane Zangrando³
Maria Anísia Silva Sepulcri²
Mário Meyer Fernandes⁷

Resumo: A prevalência da doença renal crônica aumentou nos últimos anos. Os efeitos dessa doença são complexos e podem levar à disfunção de múltiplos órgãos, entre eles, a pele. A maioria dos pacientes apresenta pelo menos uma alteração dermatológica. Algumas vezes, esses sintomas podem ser o primeiro sinal evidente de doença renal. Este artigo aborda as manifestações cutâneas relacionadas a disfunção renal grave ou doença renal terminal, divididas em não específicas e específicas, revisando quadro clínico, etiopatogenia e opções terapêuticas dessas dermatoses. Seu reconhecimento e tratamento precoces diminuem a morbidade, melhorando a qualidade de vida desses doentes.

Palavras-chave: Calcinose; Dermopatia fibrosante nefrogênica; Falência renal crônica; Manifestações cutâneas; Prurido

Abstract: The prevalence of chronic kidney disease has increased over the last years. The effects of this disease are complex and may lead to dysfunction of multiple organs, including the skin, with most patients presenting with at least one dermatologic alteration. Sometimes these symptoms can be the first clear sign of kidney disease. This article discusses the skin manifestations related to severe renal impairment or end-stage renal disease (ESRD), which are divided into nonspecific and specific, and reviews the clinical features, etiopathogenesis and therapeutic options for these dermatoses. Early recognition and treatment reduce morbidity and improve these patients' quality of life.

Keywords: Calcinosis; nephrogenic fibrosing dermopathy; Chronic kidney failure; Skin manifestations; Pruritus

Recebido em 19.02.2010.

Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 20.08.2010.

* Trabalho realizado no Serviço de Dermatologia da Policlínica Geral do Rio de Janeiro (PGRJ) e de Clínica Médica (10ª Enfermaria), Escola de Medicina e Cirurgia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (Unirio) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Conflito de interesse: Nenhum / *Conflict of interest: None*
Suporte financeiro: Nenhum / *Financial funding: None*

¹ Professor adjunto de Dermatologia, Departamento de Medicina de Especialidades, Escola de Medicina e Cirurgia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (Unirio); professor titular e chefe do Serviço de Dermatologia da Policlínica Geral do Rio de Janeiro (PGRJ) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

² Estagiária do curso de pós-graduação em Dermatologia da Policlínica Geral do Rio de Janeiro (PGRJ) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

³ Pós-graduanda em Dermatologia no Hospital Central do Exército (HCE) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

⁴ Pós-graduanda em Dermatologia da Policlínica Geral do Rio de Janeiro (PGRJ) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

⁵ Residente em Dermatologia da Faculdade de Medicina do ABC – São Paulo (SP), Brasil.

⁶ Doutoranda (aluna de décimo período) da Escola de Medicina e Cirurgia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (Unirio) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

⁷ Professor adjunto de Clínica Médica, Departamento de Medicina Geral, Escola de Medicina e Cirurgia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (Unirio) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

⁸ Professor titular de Clínica Médica, Departamento de Medicina Geral, Escola de Medicina e Cirurgia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (Unirio) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

INTRODUÇÃO

A doença renal crônica se configura, nos dias de hoje, como importante problema de saúde pública.^{1,2} No Brasil, a prevalência de pacientes mantidos em programa crônico de diálise aumentou cerca de 40% no período de janeiro de 2004 a março de 2008.³

Alguns mecanismos para progressão da disfunção renal incluem: hiperlipidemia, hiperglicemia e hipertensão arterial. Nesse contexto, a nefropatia diabética e a hipertensiva são, atualmente, as principais causas de doença renal terminal (DRT).^{1,3} A longo prazo, tais entidades causam alteração na microvasculatura renal, ocorrendo a passagem de proteínas. A lesão contínua sobre os vasos acarreta a esclerose, sobrecarregando os néfrons, que perdem sua capacidade de adaptação e evoluem para perda de sua função.^{4,5}

Na insuficiência renal terminal, com o declínio progressivo da taxa de filtração glomerular, ocorre incapacidade do rim em manter níveis normais de produtos do metabolismo das proteínas, tais como ureia e creatinina. Além destes, sódio, cálcio e fosfato são os principais agentes envolvidos na patogênese das alterações cutâneas da doença renal grave.^{4,5}

Os efeitos da DRT são complexos e podem levar à disfunção de múltiplos órgãos, incluindo a pele. O diagnóstico e o tratamento precoces nos pacientes com doença renal possibilitam melhor qualidade de vida, retardando o surgimento das manifestações cutâneas. No entanto, estas podem ser observadas desde o início da doença até a evolução para o estágio terminal, na uremia e pós-transplante renal.^{6,7}

As principais manifestações cutâneas na DRT são: xerose, prurido, hiperpigmentação, desordens perfurantes, calcificantes e bulosos.⁶⁻¹¹ Cerca de 50%-100% desses pacientes apresentam, pelo menos, uma lesão dermatológica. Algumas vezes, esses sintomas podem ser o primeiro sinal evidente de doença renal.¹⁰

Abordar-se-ão nesta revisão as manifestações cutâneas relacionadas a disfunção renal grave ou DRT, as quais podem ser divididas em não específicas e específicas da DRT. Dentro do primeiro grupo, destacam-se alterações de coloração da pele, elastose, equimose, xerose, prurido, neve urêmica, unhas meio a meio (*half-and-half*) e ginecomastia. Já o segundo grupo engloba as desordens perfurantes, calcificação metastática, dermatopatia fibrótica urêmica e dermatoses bolhosas.⁷

MANIFESTAÇÕES NÃO ESPECÍFICAS

As alterações relacionadas à cor incluem: palidez, atribuída à anemia por doença crônica e por deficiência de eritropoietina; pele amarelada, devida à retenção de pigmentos lipossolúveis na derme e subcutâneo, como carotenoides e urobilinogênios; pele marrom-acinzentada, relativa ao depósito de hemossi-

derina; hiperpigmentação associada à fotoexposição, assim como a elastose. A figura 1 ilustra hiperchromia após início de diálise. A equimose (Figura 2) é comum, secundária à disfunção plaquetária.^{6,7} É sabido que concentrações elevadas de ureia podem induzir alteração da agregação plaquetária, porém, na DRT, há também participação importante do acúmulo de ácido guanidinossuccínico, que pode chegar a níveis trinta vezes superiores ao normal. Esse ácido inibe a atividade plaquetária induzida pelo ADP, sendo, portanto, um dos fatores implicados no sangramento urêmico.^{5,12}

A xerose (Figura 3) é uma complicação comumente observada nos pacientes renais terminais, em 50%-85% dos casos, principalmente naqueles em que o tratamento dialítico não foi iniciado.⁷ Sabe-se que, na maioria dos casos, desaparece após o transplante renal. Classicamente, está ausente na insuficiência renal aguda, além de não ter correlação com o nível de ureia plasmática. A xerose urêmica é sugerida como o principal fator no desencadeamento do prurido. Acredita-se que a xerose deva ser considerada uma síndrome, de acordo com a topografia e a presença de alguns sinais observados, como turgor da pele e prurido. O mecanismo fisiopatogênico da xerose é desconhecido, porém, provavelmente exista relação com disfunção de glândulas écrinas e depleção de volume atribuída ao uso de diuréticos.¹³

A pele seca da xerose urêmica é usualmente associada a sinais de turgor da pele e elastose, indicando grandes alterações das estruturas da pele subjacentes à epiderme (aumento da extensibilidade da pele, fragmentação da elastina, atrofia das glândulas sebáceas e sudoríparas) que podem significar desidratação devido ao espessamento da pele. Pode ser correlacionada com diminuição da transpiração, atrofia das glândulas



FIGURA 1: Máculas hiperocrômicas de aspecto reticulado na região frontal de paciente portadora de IRC em hemodiálise



FIGURA 2: Lesão equimótica de aparecimento espontâneo em membro superior de paciente portador de IRC



FIGURA 3: Xerose cutânea importante, evoluindo com aspecto ictiosiforme, em membro inferior de paciente renal crônico

sebáceas e da porção secretora e ductal das glândulas sudoríparas, o que reduz o nível de lipídeos na superfície da pele e provoca perda da integridade do extrato córneo pela redução do seu conteúdo hídrico. Uma diminuição do número das glândulas sudoríparas também pode ser notada. A pele xerótica, em casos graves, adquire aspecto ictiosiforme. Essas alterações são responsáveis pelo envelhecimento cutâneo precoce presente nos pacientes renais crônicos. Cremes hidratantes associados a creme de ureia 5%-10% ou a ácido salicílico 2%-3% podem ser utilizados no tratamento.¹³⁻¹⁵

O prurido pode se apresentar de forma localizada ou generalizada, e é o mais frequente sintoma da DRT; ocorre em 53% desses pacientes, trazendo grande prejuízo a sua qualidade de vida.^{6,15,16} Não está relacionado com outras enfermidades cutâneas primárias ou sistêmicas, alterações psicológicas ou insuficiência renal aguda. Sua fisiopatogenia não é totalmente conhecida, porém, há relação com hiperparatireoidismo, xerose, hipervitaminose A, anemia ferropriva e níveis séricos elevados de magnésio, cálcio, fosfato, alumínio e histamina, sendo que esta última pode estar associada à sensibilização alérgica a componentes presentes nas membranas de diálise.^{9,17-20} O prurido contribui para o surgimento de lesões perfurantes pelo fenômeno de Koebner.⁶

A abordagem terapêutica do prurido tem sido reportada com eficácia variável e constitui um desafio. Medicamentos tópicos e orais representam opções de tratamento. O uso de anti-histamínicos nem sempre é eficaz. Outras opções de medicação oral são antagonistas da serotonina, ondansetrona, carvão ativado e colestiramina. Antagonista opioide demonstrou benefícios a curto prazo, tendo a vantagem de apresentar poucos efeitos colaterais. Corticoides tópicos de alta potência ou sob oclusão e infiltração lesional de corti-

coide apresentaram benefícios em alguns pacientes, no entanto, não previnem o desenvolvimento de novas lesões. Retinoides tópicos, orais e vitamina A oral têm tido resultados positivos. Capsaicina tópica 0,025% pode ser usada no prurido localizado com boa resposta. Crioterapia e ceratolíticos têm tido sucesso em alguns casos. A fototerapia com UVA e UVB (*narrow-band*) representa uma boa opção, porém, ao indicar esse procedimento, deve-se ter em mente a imunodepressão em pacientes transplantados e o potencial risco de carcinogênese.^{19,21-25}

Uma das mais raras apresentações descritas é a neve urêmica, que ocorre em apenas 3% dos pacientes na DRT.⁹ Está relacionada à uremia franca, podendo ser reconhecida como um depósito branco na superfície cutânea, secundário à ureia cristalizada excretada pelo suor. Essa manifestação responde à diálise.^{6,8,9}

As unhas podem mostrar uma série de alterações. A mais típica da DRT é a denominada unha meio a meio (*half-and-half*), frequente em 21% dos pacientes, caracterizada por uma descoloração bem marcada de tom marrom ou róseo na extremidade ungueal (Figura 4). Tal manifestação é mais prevalente nos pacientes em diálise, podendo haver remissão após transplante renal. Atribui-se a patogênese à elevação do hormônio de estimulação melanocítica (MSH).⁷⁻⁹

Pode-se observar ginecomastia em pacientes renais crônicos, a qual se atribui ao acúmulo de prolactina. Seu nível sérico elevado (acima de 30ug/L) está diretamente relacionado à piora da função renal. A hiperprolactinemia, nesses casos, leva à inibição da liberação do hormônio folículo estimulante (FSH) e do hormônio luteinizante, resultando em menor produção de estrogênio e progesterona. As implicações dermatológicas são ginecomastia nos homens e hirsutismo e acne nas mulheres, podendo, ainda, ocorrer



FIGURA 4: Região proximal das unhas de coloração mais clara e região distal acastanhada, caracterizando unhas meio a meio

acantose nigricante resultante da resistência insulínica promovida pelo excesso de prolactina.²⁶

Em relação às principais substâncias envolvidas no tratamento dialítico da DRT, podem-se citar a eritropoietina (EPO), o calcitriol e os quelantes de fósforo à base de sais de cálcio (carbonato e acetato de cálcio) que, apesar de pouco frequentes, podem causar farmacodermias. No caso da EPO, o componente alergênico está associado ao veículo da substância, não a ela em si. Azevedo e col. observaram quadro de prurido intenso sem lesões de pele visíveis quando foi utilizada a forma liofilizada da EPO, em comparação com a solubilizada.²⁷

Os efeitos colaterais do calcitriol estão relacionados ao uso prolongado da droga sem uma supervisão adequada, o que causa hipercalcemia e, posteriormente, calcificações cutâneas. Os quelantes de fósforo também podem provocar hipercalcemia, tendo o oxalato de cálcio os menores índices devido ao percentual de cálcio em sua composição.²⁸

O paciente renal crônico, com doença renal em estágio terminal, é dependente das condições de uma boa fístula arteriovenosa para melhor qualidade de vida. Assim, devem-se considerar vários fatores, tais como: uma boa anamnese e um adequado exame físico com avaliação das veias, das artérias e do sistema cardiopulmonar, que possam garantir o sucesso de uma boa fístula, mimetizando, assim, futuras complicações. As complicações dermatológicas mais comumente associadas à confecção das fístulas são: necrose causada pela manipulação exagerada da pele, formação de hematomas, tensão na sutura da pele e processos infecciosos. O tratamento deverá ser realizado com antibiótico e debridamento da ferida. Nos casos de infecções, é mais frequente a associação com as fístulas com enxerto arteriovenoso sintético em até 10% dos casos.²⁹ O *Staphylococcus aureus* é a bactéria

mais envolvida em até 80% das vezes e, menos comumente, o *Staphylococcus epidermidis*. Os gram-negativos representam 15% das infecções. O tratamento é diferenciado, de acordo com o tipo da fístula, se nativa ou enxerto. No caso das nativas, a infecção está, geralmente, associada a falhas na punção ou à falta de higiene do paciente no cuidado da fístula. O uso de antibióticos por quatro a seis semanas e cuidados locais são suficientes, ficando a indicação cirúrgica para os casos de êmbolos sépticos. Quando na presença de enxerto, há necessidade de, além do uso de antibióticos, ressecção da porção infectada. A utilização de antibióticos sistêmicos é determinada pelos resultados das culturas (hemocultura ou cultura de secreção local), que devem ter cobertura para bactérias gram-positivas e negativas até o isolamento da bactéria. As cefalosporinas são os antibióticos mais empregados na monoterapia. Nos casos com complicações, indica-se a associação de vancomicina com aminoglicosídeo.³⁰

MANIFESTAÇÕES ESPECÍFICAS

As desordens perforantes observadas no paciente renal terminal compartilham características semelhantes às dermatoses perforantes primárias, tais como: doença de Kyrle, foliculites perforantes e colagenose perforante reativa.^{31,32}

A doença de Kyrle é tradicionalmente descrita em pacientes jovens e de meia-idade, está presente em 21% dos pacientes, especialmente afro-americanos, e é associada com diabetes mellitus.⁷ A localização mais comum é em glúteos e extremidades. O quadro clínico se caracteriza por pápulas de dois a oito milímetros de diâmetro, com tampão ceratótico, algumas coalescendo em placas. As lesões podem ser foliculares ou extra-foliculares, sendo o arranjo linear comum. A histologia revela rolha paraceratótica composta por debris basofílicos e depressão epidérmica com ou sem envolvimento folicular. Usualmente, apresenta acantose ao redor da epiderme, disceratose e células epidérmicas vacuoladas, adjacentes à coluna paraceratótica. Ocorre, também, dilatação folicular do infundíbulo por paraceratose, ortoceratose e degeneração basofílica.^{6,7,9,31,32}

A colagenose perforante reativa clássica é genodermatose de herança autossômica dominante ou recessiva, presente na infância e precipitada por trauma, foliculites e exposição ao frio. A forma adquirida do adulto é associada à doença renal crônica, podendo ser uma variante das desordens perforantes. Clinicamente, essa colagenose inicia-se com pápula de coloração rósea ou amarronzada, que varia com o fotótipo do paciente. Podem se apresentar como lesões ceratóticas, umbilicadas, nódulos e, ocasionalmente, placas verrucosas com prurido marcante. Tem distribuição em áreas expostas: face, membros superiores,

membros inferiores, com menor acometimento do tronco. As lesões podem ter involução espontânea, deixando cicatriz, na medida em que novas lesões vão surgindo. O fenômeno de Köebner está presente. A patologia clássica consiste em invaginações amplas, epidérmicas, superficiais em taça, com degeneração basofílica formando faixas de colágeno. Muitas vezes, a doença pode se manifestar antes do tratamento dialítico e em alguns pacientes transplantados.^{6,7,9,31,32}

Histopatologicamente, as dermatoses perfurantes são indistinguíveis. Podem ser observados, nas lesões recentes, folículos pilosos dilatados com rolas ceratóticas contendo áreas de paraceratose, ortoceratose, inflamação supurativa e debris basofílicos necróticos. Nas antigas, encontram-se elementos do tecido conectivo e degeneração inflamatória de células, incluindo células gigantes de corpo estranho. As fibras elásticas degeneradas são observadas através de coloração específica (Verhoeff van Gieson) e as do colágeno, pela hematoxilina-eosina (HE). A patogenia das dermatoses perfurantes pode ser atribuída à proliferação epidérmica anormal ou à alteração do colágeno.^{6,7,9,14,31,32}

De maneira geral, as desordens perfurantes apresentam, ocasionalmente, involução espontânea; contudo, retinoides tópicos e orais e vitamina A oral têm sido usados no manejo terapêutico, com resultados positivos. Corticoides tópicos de alta potência, ou sob oclusão, e infiltração lesional de corticoide também podem ser utilizados. Crioterapia e ceratolíticos têm tido sucesso em alguns casos.^{6,7,31,32}

O diagnóstico diferencial das desordens perfurantes pode ser feito com as seguintes doenças: verruga vulgar, ceratoacantoma eruptivo, prurigo nodular, líquen plano hipertrófico, ceratose folicular e frinoderma.⁶

Entre as desordens calcificantes da pele no

paciente renal crônico, têm sido relatadas a calcificação metastática, a calcinose cutânea e a calcifilaxia. A primeira ocorre pela precipitação de níveis elevados de cálcio e fósforo séricos. A doença renal crônica é a principal condição metabólica associada. A calcificação pode afetar mucosa gástrica, paredes vasculares, pulmões, rins e tecido subcutâneo.^{6,8}

A calcinose cutânea ou calcificação nodular benigna consiste no depósito de sais de cálcio insolúveis na pele e no subcutâneo. Caracteriza-se por pápulas, nódulos e placas variados em tamanho, pétreos, podendo ocorrer eliminação de material calcário através da epiderme. Os locais mais comumente acometidos são as regiões periarticulares e polpas digitais, sendo que estas últimas ficam extremamente doloridas. O grau de envolvimento correlaciona-se com níveis elevados de cálcio e fosfato no sangue, cuja normalização pode levar à involução das lesões. A histopatologia revela material azul homogêneo na derme superficial, visto na coloração HE, assim como depósitos globulares podem ser observados no tecido subcutâneo,^{6,8} os quais são também notáveis à radiografia.

A calcifilaxia, também conhecida como síndrome de calcificação cutânea necrotizante e, mais recentemente, arteriopatia calcificante urêmica, consiste em uma causa rara, porém importante de morbidade e mortalidade nos pacientes com doença renal crônica. A incidência é de 4% em pacientes em diálise e de 1% nos pacientes em tratamento conservador.^{7,33} É consequência da calcificação progressiva das artérias de pequeno e médio calibres da derme e do tecido subcutâneo, evoluindo para necrose cutânea progressiva (Figuras 5A e B). Apresenta mortalidade alta. É mais comumente observada nos pacientes com insuficiência renal grave, assim como em portadores de hiperparatireoidismo secundário ou ter-

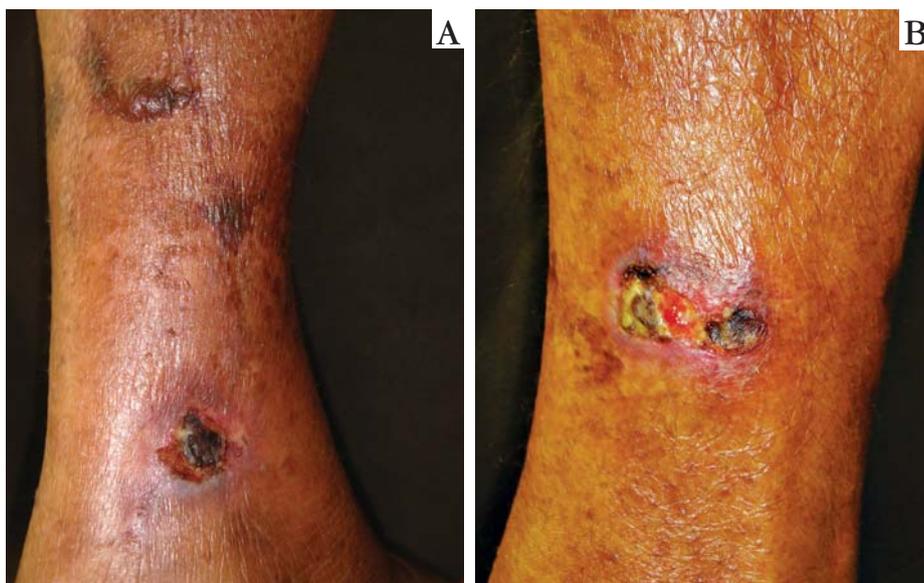


FIGURA 5A e 5B: Placas exulceradas expondo depósito calcário subcutâneo na região distal dos membros inferiores de paciente renal crônico

ciário e em transplantados, podendo ocorrer em outras doenças. Incide mais no sexo feminino, em uma relação de três mulheres para cada homem.^{33,34}

O quadro clínico da calcifilaxia consiste em placas ou nódulos purpúricos firmes, simétricos, bilaterais, com padrão reticulado, assemelhando-se ao live-do reticular. A localização das lesões pode predizer o prognóstico: lesões nas extremidades de mãos e pés, região peniana, antebraços e panturrilhas têm melhor prognóstico se comparadas às lesões localizadas nas coxas, nos glúteos e no tronco. Pulsos periféricos distais encontram-se preservados em áreas de necrose. Miopatia, hipotensão, demência, febre, infarto do sistema nervoso central, intestino ou miocárdio têm sido descritos em associação com necrose cutânea, denominada, assim, calcifilaxia sistêmica.^{33,34}

A histopatologia da calcifilaxia é característica, mas não patognomônica. Ocorre uma calcificação típica das artérias de pequeno e médio calibres da derme e do subcutâneo, com hiperplasia da íntima. Trombos de fibrina podem ser notados na derme superficial e no subcutâneo, assim como calcificação de vasos em áreas de necrose da epiderme. Deposição de cálcio ao redor dos adipócitos ou calcificação global dos septos capilares podem ser vistos no tecido subcutâneo.^{7,33,34}

A calcificação é vista na radiografia como uma rede em linha dupla. A calcificação vascular encontra-se presente em 10% de todos os pacientes que são submetidos à hemodiálise, em 58% dos portadores de hiperparatireoidismo secundário e em 75% dos portadores de hiperparatireoidismo terciário. O exame radiológico mais sensível na detecção da calcificação é a mamografia, que não é, entretanto, realizada rotineiramente.⁶

A patogênese da calcifilaxia é multifatorial. Distúrbios do cálcio, do fosfato e do metabolismo da paratireoide são observados no mecanismo. Os fatores de risco para o desenvolvimento da calcifilaxia incluem: paratormônio elevado, produto cálcio-fosfato maior que 50mg²/dL,² exposição à vitamina D, doença renal crônica idiopática, imunossupressão, linfoma, transfusões sanguíneas, utilização de calci-triol intravenoso, HIV e trauma local.^{6,33,34}

Vasculites sistêmicas, síndrome Crest (calcinose, fenômeno de Raynaud, alteração esofagiana, esclerodactilia e telangiectasia) e o lúpus eritematoso sistêmico fazem parte do diagnóstico diferencial da calcifilaxia.⁷

No manejo da calcinose e da calcifilaxia, tem sido reportada maior sobrevida nos pacientes submetidos à paratireoidectomia total ou subtotal, em relação aos que não a realizam. Tem-se observado uma rápida resolução das manifestações cutâneas após a cirurgia, sem, no entanto, demonstração de regressão da calcificação arterial. O procedimento cirúrgico não tem sido benéfico em pacientes com baixos níveis de PTH.^{6,33,35}

A abordagem terapêutica da calcifilaxia inclui desbridamento, antibióticos sistêmicos, curativos biológicos ou hidrocoloides e enxerto de pele. Oxigenioterapia hiperbárica tem sido benéfica em pacientes submetidos à hemodiálise e nos quais não houve resposta à paratireoidectomia e ao desbridamento. A explicação está na melhora da angiogênese e da fagocitose, que inibem o crescimento bacteriano, e na diminuição do edema tecidual local. Os efeitos da oxigenioterapia a longo prazo precisam ser avaliados em estudos maiores.^{6,35}

Dentro do grupo das buloses observadas na doença renal avançada, destacam-se a porfiria cutânea tarda (PCT), também denominada porfiria hepática crônica, e a pseudoporfiria (Quadro 1). Juntas, apresentam incidência de 1,2% a 9% dos pacientes.⁶ A PCT é uma consequência da deficiência congênita ou adquirida da enzima uroporfobilinogênio III descarboxilase. Classifica-se como PCT esporádica ou tipo I e PCT hereditária ou tipo II. Na forma esporádica, a enzima é deficiente somente no fígado; já na forma hereditária, a enzima é deficiente em todos os tecidos, incluindo eritrócitos e fibroblastos.^{14,36,37,38,39} A prevalência da doença gira em torno de 5%¹⁵ em pacientes com insuficiência renal crônica que mantêm tratamento dialítico regular. Outros fatores desencadeantes da PCT incluem: alcoolismo, drogas (estrogênos, hexaclorobenzeno), ferro, infecções virais (hepatite B, hepatite C e HIV).^{6,7,36-38}

A apresentação clínica da PCT associada com a DRT não difere da PCT esporádica. As características incluem vesículas e bolhas tensas, distribuídas no dorso das mãos, na face e, ocasionalmente, nos pés, seguidas por erosões e crostas. As lesões evoluem com cicatriz e milia. Também se observa fragilidade cutânea a pequenos traumas, hiperpigmentação pós-exposição solar, com sufusões purpúricas na parte central da face, assim como placas esclerodermiformes e hipertricosose. Os pacientes com todas as formas de PCT apresentam aumento do ferro sérico e de suas reservas hepáticas. Pacientes com DRT e anúricos apresentam elevados níveis de uroporfirina no plasma, já que não há excreção urinária e a hemodiálise não é eficaz para remover tais substâncias.^{6,7,36-38} (Figura 5).

A histopatologia caracteriza-se por uma vesiculação subepidérmica com pouco ou nenhum infiltrado inflamatório. A base da bolha é irregular, com presença de festonamento mesmo na ausência de epiderme. A zona da membrana basal é evidenciada pela coloração com ácido periódico de Schiff (PAS). A imunofluorescência direta revela depósitos de IgG e C3, com padrão granular na junção dermoepidérmica e nas paredes vasculares.^{7,36-40} Pode ser diferenciada das seguintes doenças: pseudoporfiria, epidermólise bolhosa adquirida e penfigoide bolhoso.⁶

QUADRO 1: Diferenciação entre porfiria cutânea tarda (PCT) e pseudoporfiria

Manifestação	Porfiria cutânea tarda	Pseudoporfiria
CLÍNICA	Bolhas no dorso de mãos e pés, em face (hipercromia periorbitária), placas esclerodermiformes, hipertricose	Ausência de hipertricose e placas esclerodermiformes. Relacionada ao uso de medicamentos
HISTOPATOLOGIA	Vesiculação subepidérmica com pouco ou nenhum infiltrado inflamatório. A base da bolha é irregular, com presença de festonamento mesmo na ausência de epiderme	Idêntica à da PCT
LABORATÓRIO	Aumento sérico de uroporfobilinogênio III	Valores séricos normais de uroporfobilinogênio III normal
TRATAMENTO	Fotoproteção + diálise (resolução em 37% dos casos)	Suspensão do medicamento (involução espontânea)

Pseudoporfiria é um quadro similar à PCT, porém sem anormalidades evidenciáveis das porfirinas. Essa desordem pode estar associada a medicações, como furosemida, ácido nalidíxico, tetraciclina, naproxeno, inibidores da ciclo-oxigenase e amiodarona, ou ao excesso de uso de câmaras de UVA. A clínica e a histopatologia são semelhantes às da PCT, sendo infrequentes a hipertricose e as placas esclerodermiformes. Na histopatologia, ressalta-se uma vesiculação subepidérmica pobre em células, além de uma parede vascular fina, pobre em sangue, visualizada pelo PAS^{36,40,41} (Quadro 1). Essa moléstia pode ter seu diagnóstico diferencial com porfiria cutânea tarda e farmacodermias.

No manejo terapêutico da PCT e da pseudoporfiria, deve-se indicar filtro solar de amplo espectro contra radiação UVA e evitar o uso de álcool e estrogênios. Infelizmente, durante a diálise, a uroporfirina não pode ser removida com eficiência. A diálise feita com alto fluxo por meio de um dialisador com polissulfato pode reduzir em até 37% o nível de porfirina plasmática, não induzindo, contudo, a remissão clínica. Flebotomias realizadas em pequenos volumes (50ml-100 ml) toda semana e por mais de um ano são tidas como indutoras de remissão da doença. O uso de flebotomias em conjunto com a administração de eritropoetina mobiliza os estoques de ferro hepáticos. Quelantes do ferro, como a deferoxamina, têm demonstrado sucesso terapêutico, embora não possam ser usados continuamente devido aos efeitos colaterais. A cloroquina aumenta a solubilidade da porfirina e facilita a excreção urinária, porém não é efetiva em pacientes anúricos. A plasmáfereze tem seu uso limitado na remoção das porfirinas devido a seu alto custo.^{6,36,41}

A dermatopatia fibrótica urêmica (DFU), agora mais conhecida como fibrose nefrogênica sistêmica (FNS), é associada ao aumento da deposição tecidual de colágeno, que provoca espessamento e endurecimento da pele e fibrose e pode acometer outros órgãos. Clinicamente, caracteriza-se por uma pele difusamente delgada, hiperpigmentada, com pápulas discretas e nódulos ocasionais. As erupções iniciam-se nas extremidades, ascendem para o tronco e raramente envolvem a face. Podem-se observar pápulas amareladas na região palmar e nódulos amarelos na esclera. Prurido, sensação de queimação e dor também já foram descritos.^{7,40,42-44}

Recentemente, a FNS foi descrita em pacientes com insuficiência renal terminal em acidose metabólica, submetidos à angiografia por ressonância magnética, provavelmente, com injeção de grande quantidade de contraste paramagnético à base de gadolínio. Essa substância é tóxica, havendo maior preocupação com pacientes portadores de falência renal devido à depuração diminuída. As manifestações dermatológicas ocorrem 16 dias após a injeção de contraste e esse tempo prolongado pode explicar por que essa relação não foi descrita anteriormente. Não está bem estabelecida a segurança da administração desses meios de contraste em pacientes com insuficiência renal.^{45,46}

CONCLUSÃO

Manifestações cutâneas são bastante frequentes em pacientes que apresentam doença renal crônica, as quais influenciam negativamente a qualidade de vida dos doentes, sendo alvo de constante preocupação por parte da equipe de saúde. Felizmente, com o advento de terapias renais substitutivas cada vez mais eficazes,

algumas alterações cutâneas, antes vistas com certa frequência em pacientes renais terminais, como a neve urêmica, têm-se tornado progressivamente mais raras. Outras, porém, como o prurido urêmico e a calcifilaxia, que não respondem à terapia dialítica, ainda constituem, muitas vezes, desafios terapêuticos. Faz-se neces-

sário, portanto, que os profissionais de saúde que lidam diariamente com esses pacientes tenham conhecimento dessas manifestações, para que possam fazer o reconhecimento precoce e o manejo adequado, além de cooperar com estudos e pesquisas no sentido de elucidar a fisiopatologia e buscar novas alternativas terapêuticas para tais condições. □

REFERÊNCIAS

- United States Renal Data System 2009 annual data report volume two: atlas of end stage renal disease in the United States. [Acesso 22 nov. 2009]. Disponível em: <http://www.usrds.org>.
- Romão Junior JE. Doença renal crônica: definição, epidemiologia e classificação. *J Bras Nefrol*. 2004;26:1-3.
- Sociedade Brasileira de Nefrologia. Censo de diálise 2008. [Acesso 23 nov. 2009]. Disponível em: <http://www.sbn.org.br>
- Luke RG. Insuficiência renal crônica. In: Goldman L, Bennett JC editors. Cecil: tratado de medicina interna. 21ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001. p. 632-44.
- Nucete MR. Conceptos actuales sobre la fisiopatología clínica y alteraciones bioquímicas del síndrome urémico: una revisión. *Medula*. 1998;7:35-41.
- Robinson-Bostom L, DiGiovanna JJ. Cutaneous manifestations of end-stage renal disease. *J Am Acad Dermatol*. 2000;43:975-86.
- Abdelbaqi-Salhab M, Shalhub S, Morgan MB. A current review of the cutaneous manifestations of renal disease. *J Cutan Pathol*. 2003;30:527-38.
- Avermaete A, Altmeyer P, Bacharach-Buhles M. Skin changes in dialysis patients: a review. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16:2293-6.
- Udayakumar P, Balasubramanian S, Ramalingam KS, Lakshmi C, Srinivas CR, Mathew AC. Cutaneous manifestations in patients with chronic renal failure on hemodialysis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2006;72:119-25.
- Hajheydari Z, Makhloogh A. Cutaneous and mucosal manifestations in patients on maintenance hemodialysis: A Study of 101 Patients in Sari, Iran. *A Study of 101 Patients in Sari, Iran. Iran J Kidney Dis*. 2008;2:86-90.
- Cordova KB, Oberg TJ, Malik M, Robinson-Bostom L. Dermatologic conditions seen in end-stage renal disease. *Semin Dial*. 2009;22:45-55.
- Cases A, Escolar G. Diátesis hemorrágica en la uremia. *Nefrología*. 1998;18:270-82.
- Szepietowski JC, Reich A, Schwartz RA. Uraemic xerosis. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19:2709-12.
- Azulay RD, Azulay DR, Azulay-Abulafia L. *Dermatologia*. 5 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008. p.232-233;532;633.
- Kuypers DR. Skin problems in chronic kidney disease. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2009;5:157-70.
- Pisoni RL, Wilkström B, Elder SJ, Akizawa T, Asano Y, Keen ML, et al. Pruritus in haemodialysis patients: International results from the Dialysis Outcome and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21:3495-505.
- Welter EQ, Bonfá R, Petry V, Moreira LL, Weber MB. Relação entre grau de prurido e qualidade de vida de pacientes em hemodiálise. *An Bras Dermatol*. 2008;83:137-40.
- Ikoma A, Rukwied R, Stander S, Steinhoff M, Miyachi Y, Schmelz M. Neurophysiology of Pruritus: interaction of itch and pain. *Arch Dermatol*. 2003;139:1475-8.
- Mettang T, Pauli-Magnus C. The pathophysiological puzzle of uremic pruritus: insights and speculations from therapeutic and epidemiological studies. *Perit Dial Int*. 2000;20:493-4.
- Murphy M, Carmichael AJ. Renal itch. *Clin Exp Dermatol*. 2000;25:103-6.
- Jamal A, Subramanian PT. Pruritus among end-stage renal failure patients on hemodialysis. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2000;11:181-5.
- Yosipovitch G, Duque MI, Patel TS, Ishiiji Y, Guzman-Sanchez DA, Dawn AG, et al. Skin barrier structure and function and their relationship to pruritus in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22:3268-72.
- Morton CA, Lafferty M, Hau C, Henderson I, Jones M, Lowe JG. Pruritus and skin hydration during dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 1996;11:2031-6.
- Gunal AI, Ozalp G, Yoldas TK, Gunal SY, Kirciman E, Celiker H. Gabapentin therapy for pruritus in haemodialysis patients: randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19:3137-9.
- Wikström B, Gellert R, Ladefoged SD, Danda Y, Akai M, Ide K, et al. Kappa-opioid system in uremic pruritus: multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical studies. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:3742-7.
- Löcsey L, Lenkey Á, Leövey A. Hormonal changes in haemodialysed and in kidney- transplantes patients. *Int Urol Nephrol*. 1987;19:201-213.
- Azevedo LS, Fonseca JA, Godoy AD, Atallah AN. Alergia cutânea à apresentação liofilizada da eritropoietina. *J Bras Nefrol*. 2004;27:37-39.
- Da cruz EAS, Lugon JR. Revisão/Atualização em diálise: prevenção e tratamento da osteodistrofia renal. *J Bras Nefrol*. 1996;18:295-301.
- Bourquelot P, Raynaud F, Stolba J, Marie L, Meria P, Cussenot O. Traitement chirurgical des complications des abords vasculaires artérioveineux pour hémodialyse chronique. *Encycl Méd Chir*. 1998;43-029.S Op.
- Nascimento MM, Riehl MC. Avaliação de acesso vascular em hemodiálise: um estudo multicêntrico. *J Bras Nefrol*. 1999;21:22-29.
- Maurice PDL. Acquired perforating dermatosis in renal patients. *Nephrol Dial Transplant*. 1997;12:2774-5.
- Lynde CB, Pratt MD. Acquired perforating dermatosis: association with diabetes and renal failure. *CMAJ*. 2009;181:615.
- Daudén E, Oñate MJ. Calciphylaxis. *Dermatol Clin*. 2008;26:557-68.
- Rogers NM, Coates PT. Calcific uraemic arteriopathy: an update. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2008;17:629-34.
- Wilmer WA, Magro CM. Calciphylaxis: emerging concepts in prevention, diagnosis and treatment. *Semin Dial*. 2002;15:172-86.
- Tercedor J, López Hernández B, Ródenas JM. Bullous dermatosis of end-stage renal disease and aluminium. *Nephrol Dial Transplant*. 1997;12:1083.
- Day RS, Eales L. Porphyrins in chronic renal failure. *Nephron*. 1980;26:90-5.
- McKane W, Green CA, Farrington K. Porphyrin cutanea tarda precipitated by intravenous iron in a haemodialysis patient. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16:1936-8.
- Vieira FMJ, Martins JEC. Porfiria cutanea tarda. *An Bras Dermatol*. 2006;81:573-84.
- Sampaio SAP, Rivitti EA. *Dermatologia*. 3 ed. São Paulo: Artes Médicas; 2008. p. 699-700.
- Green JJ, Manders SM. Pseudoporphyria. *J Am Acad Dermatol*. 2001;44:100-8.
- Ting WW, Stone MS, Madison KC, Kurtz K. Nephrogenic fibrosing dermopathy with systemic involvement. *Arch Dermatol*. 2003;139:903-6.
- Nainani N, Panesar M. Nephrogenic systemic fibrosis. *Am J Nephrol*. 2009;29:1-9.
- Cowper SE, Su LD, Bhawan J, Robin HS, LeBoit PE. Nephrogenic fibrosing dermopathy. *Am J Dermatopathol*. 2001;23:383-93.
- Weigle JP, Broome DR. Nephrogenic systemic fibrosis: chronic imaging findings and review of the medical literature. *Skeletal Radiol*. 2008;37:457-64.
- Elias Jr J, Santos AC, Koenigkam-Santos M, Nogueira-Barbosa MH, Muglia VF. Complicações do uso intravenoso de agentes de contraste à base de gadolínio para ressonância magnética. *Radiol Bras*. 2008;41:263-7.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA / MAILING ADDRESS:

Omar Lupi

Rua Frei Leandro, 16, Ap. 501 – Lagoa

22470-210 Rio de Janeiro - RJ

Fax: (21) 2522-6346

E-mail: omarlupi@globo.com

Como citar este artigo/How to cite this article: Lupi O, Rezende L, Zangrando M, Sessim M, Silveira CB, Sepulcri MAS, Duarte DJ, Cardim P, Fernandes MM, da Rosa Santos O. Manifestações cutâneas na doença renal terminal. *An Bras Dermatol*. 2011;86(2):319-26.