

Πομφολυγώδη εξανθήματα σε νεφροπαθείς

Δ. ΠΑΠΑΦΡΑΓΚΑΚΗ, Α. ΝΑΣΙΟΠΟΥΛΟΥ
Ειδ. Δερματολόγοι, Νοσοκομείο «Α. Συγγρός»

Δεν είναι σπάνιο να συμμετέχει το δέρμα σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις εσωτερικών οργάνων και συστημάτων. Μάλιστα είναι δυνατόν οι δερματικές εκδηλώσεις, όταν εξηγούνται και αξιολογούνται σωστά, να αποκτούν ακόμα και προγνωστική σημασία για το εσωτερικό νόσημα. Έτσι, διάφορες νεφρικές νοσολογικές οντότητες εκδηλώνονται από το δέρμα, παίρνοντας κυρίως την κλινική μορφή πομφολυγώδους δερματοπάθειας.

Πομφολυγώδεις δερματοπάθειες και αιμοκάθαρση

Το 1975, από την Gilchrist et al¹, έγινε περιγραφή ενός πομφολυγώδους εξανθήματος, κλινικά και ιστολογικά όμοιοι με την όψιμη δερματική πορφυρία (ΟΔΠ) που παρουσιάζονται σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (ΧΝΑ) που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Σε όλους τους ασθενείς, οι τιμές πορφυρινών στα ούρα και στα κόπρανα ήταν φυσιολογικές και η κατάσταση είχε ονομαστεί «ψευδοπορφυρία». Από τότε έχουν αναφερθεί αρκετές όμοιες περιπτώσεις με φυσιολογικές τιμές πορφυρινών ούρων και κοπράνων^{2,3}. Παρόλα αυτά αναφέρονται περιπτώσεις με ποικιλία ανωμαλιών στις πορφυρίνες^{4,5,6}. Το ποσοστό επίπτωσης δερματικών βλαβών του τύπου ΟΔΠ σε ασθενείς σε αιμοκάθαρση, υπολογίζεται σήμερα μεταξύ 1 και 16%^{6,7}.

Κλινικά ευρήματα

Οι κλινικές βλάβες αποτελούνται από πομφολυγες στη ραχιαία επιφάνεια των άκρων χειρών και στο πρόσωπο, ευθραυστότητα δέρματος, ατροφικές ουλές, κέγχρια, μελαγχρωματικές κηλίδες και βλάβες τύπου σκληροδέρματος, που παρουσιάζονται από 2 μήνες μέχρι 6 χρόνια από την έναρξη της αιμοκάθαρσης^{6,8}.

Ιστολογικά ευρήματα

Στην ιστολογική εξέταση, οι πομφολυγες είναι υποεπιδερμικές με ελαφρά οίδηματώδες χόριο και πάχυνση των μικρών αγγείων. Μεγάλος αριθμός μαστοκυττάρων εμφανίζονται αποκοκκιωμένα και ανάμεσα στις αποδιοργανωμένες δεσμίδες κολλαγόνου στο χόριο ανευρίσκονται ομοιογενές βασεόφιλο υλικό.

Στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο (Η/Μ) τα αγγεία καλύπτονται από κοκκώδεις εναποθέσεις και οι ινοβλάστες φαίνονται ενεργά εκκριτικοί. Η βασική μεμβράνη παχύνεται και κοκκώδης ή ομοιογενές υλικό διηθεί το κολλαγόνο⁹.

Ανοσολογικά ευρήματα

Με την τεχνική του άμεσου ανοσοφθορισμού, τα αποτελέσματα ή είναι αρνητικά ή ανευρίσκονται εναποθέσεις ανοσοσφαιρινών (κυρίως IgG και C₃) γύρω από τα αιμοφόρα αγγεία του χορίου ή στην περιοχή της βασικής μεμβράνης.

Προδιαθεσικοί παράγοντες

Εκτός από μια ήπια υπερπορφυριναιμία (σε μερικές περιπτώσεις ΧΝΑ), πολύ λίγα είναι γνωστά για επιπρό-

σθετους παράγοντες, που θα μπορούσαν να προδιαθέσουν ένα μικρό ποσοστό ασθενών να αναπτύξουν δερματικές βλάβες τύπου ΟΔΠ. Έκθεση σε έντονη ηλιακή ακτινοβολία είναι ένας σίγουρος επιβαρυντικός παράγοντας σύμφωνα με τη γνώμη ορισμένων^{1,10,11}, αλλά τα αποτελέσματα από τα photo-tests είναι αρνητικά¹¹. Κατανάλωση αλκοόλ και υπερεπάρκεια σιδήρου ενοχοποιούνται από άλλους¹², ενώ άλλοι περιγράφουν ταυτόχρονη λήψη φωτοτοξικών φαρμάκων, π.χ. φρουσεμίδης^{6,10}. Τοξικότητα από αλουμίνιο ενοχοποιείται¹³ και είναι γνωστό ότι σε μερικούς ασθενείς σε αιμοκάθαρση παρουσιάζεται ηπατική συγκέντρωση αλουμινίου. Ακόμη, φωτοευαισθητοποιές χημικές ουσίες που χρησιμοποιούνται στην τεχνική της αιμοκάθαρσης έχουν ενοχοποιηθεί, χωρίς όμως ισχυρές αποδείξεις³.

Θεραπεία

Η θεραπεία είναι απογοητευτική. Ακόμη και όταν οι τιμές των πορφυρινών είναι αυξημένες και ελαττώνονται με κάποια αγωγή, δεν παρατηρείται κλινική βελτίωση. Ούτε τα ανθελιακά, ούτε τα ανθελιθοσυστατικά απέδειξαν ότι βοηθούν^{1,14}. Αφαιμάξεις μπορεί να προκαλέσουν ύφεση στην κλινική συμπτωματολογία, αλλά γενικά αντενδείκνυνται στους ασθενείς με ΧΝΑ που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση^{11,15}.

Πρόγνωση

Η κλινική διαδρομή ποικίλλει, μερικοί ασθενείς παρουσιάζουν ένα σύντομο χρονικής διάρκειας αυτοϊώμενο πομφολυγώδες εξάνθημα, ενώ άλλοι δοκιμάζονται από συνεχείς υποτροπές, μετά κυρίως από έκθεση στον ήλιο^{1,9}.

Πομφολυγώδεις δερματοπάθειες, ΧΝΑ και φρουσεμίδη

Υπάρχουν σήμερα πολλές αναφορές για πομφολυγώδη εξανθήματα στο εκτεθειμένο στον ήλιο δέρμα των ασθενών με ΧΝΑ που λαμβάνουν φρουσεμίδη^{16,18}. Μερικοί από αυτούς υποβάλλονται ήδη σε αιμοκάθαρση¹⁶, ενώ άλλοι είχαν προχωρημένη ΧΝΑ χωρίς όμως να υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση¹⁷. Τα ιστολογικά χαρακτηριστικά ήταν ίδια με αυτά της ΟΔΠ, αλλά δεν παρουσιάζονταν κλινικά ουλές και κέγχρια. Οι δόσεις του φαρμάκου ήταν συνήθως υψηλές, 0,5-2g/ημερησίως^{16,17}. Οι πομφολυγες παρουσιάστηκαν μετά από μερικούς μήνες θεραπείας και μετά τη διακοπή του φαρμάκου υποχώρησαν αυτόματα¹⁸. Στους ασθενείς αυτούς τα photo-tests είναι συνήθως φυσιολογικά.

Η ομοιότητα ανάμεσα στα πομφολυγώδη εξανθήματα από φρουσεμίδη σε ασθενείς με ΧΝΑ και σ' εκείνα που περιγράφονται σε ασθενείς σε αιμοκάθαρση που δεν παίρνουν το φάρμακο και γνωρίζοντας ότι ο μεταβολισμός και η έκκριση των πορφυρινών μεταβάλλεται στους ουραιμικούς ασθενείς¹⁹, μας αφήνει να υποθέσουμε ότι δυνητικά φωτοτοξικά φάρμακα, μπορούν να δρουν σαν ένας από τους προδιαθεσικούς παράγοντες για πρόκληση πομφολυγώδους εξανθήματος σε ασθενείς με ΧΝΑ.

Πομφολυγώδεις δερματοπάθειες και σπειρατονεφρίτιδες (Σ/Ν)

Ερπητοειδής δερματίτιδα (ΕΔ)

Μεμβρανώδους τύπου συνήθως Σ/Ν έχουν αναφερθεί σε 11 ασθενείς σε ΕΔ²⁰. Με την τεχνική του άμεσου ανοσοφθορισμού, σε όλες τις αναφερόμενες περιπτώσεις διαπιστώθηκαν εκτυπωσιακές εναποθέσεις IgA κυρίως (αλλά και IgG, IgM, C₃) στα σπειράματα. Ακόμη, έχουν αναφερθεί 3 περιπτώσεις νεφρωσικού συνδρόμου (χωρίς ευρήματα από τη νεφρική βιοψία) σε συνδυασμό με ΕΔ²¹. Παρόλα αυτά, η συνύπαρξη κλινικής νεφρίτιδας με ΕΔ είναι χαμηλή. Σε 42 ασθενείς με ΕΔ που υποβλήθηκαν σε έλεγχο για Σ/Ν²², μόνο ένας παρουσίαζε Σ/Ν. Σε μια άλλη μελέτη με Η/Μ²³ 8 ασθενών με ΕΔ, βρέθηκε εναπόθεση άνοσων συμπλεγμάτων στα σπειράματα στους 5. Σπειρατονεφρίτιδα μπορεί να προηγείται ή να ακολουθεί ΕΔ²⁴. Αποκλεισμός της γλουτένης από τη δίαιτα ασθενών με ΕΔ είχε σαν αποτέλεσμα ύφεση του δερματικού εξανθήματος, αλλά και βελτίωση των εκδηλώσεων από τα νεφρά. Η φύση των ανοσοσυμπλεγμάτων που εναποτίθενται στο δέρμα και στα σπειράματα σ' αυτούς τους ασθενείς, είναι άγνωστη. Ο απλότυπος HLA B8/DRW2 σχετίζεται με ΕΔ και εντερική νόσο^{24,25}. Το DRW3 σχετίζεται επίσης με ιδιοπαθή μεμβρανώδη Σ/Ν²⁶. Ακόμη, ο απλότυπος HLA B8/DRW3 σχετίζεται με ελαττωμένη ικανότητα κάθαρσης άνοσων συμπλεγμάτων²⁷ και έχει επίσης βρεθεί σε μερικούς ασθενείς με ΕΔ και σπειρατονεφρίτιδα.

Πομφολυγώδεις πεμφιγοειδείς (ΠΠ)

Σποραδικές περιπτώσεις ασθενών αναφέρονται στη βιβλιογραφία, όπου ΠΠ συνδυάζεται με Σ/Ν από άνοσα συμπλέγματα²⁸ και στις περισσότερες παρατηρούνται στα σπειράματα κοκκώδεις εναποθέσεις, IgG και C₃ ή IgG, IgA, C₃ και C₁₉^{29,30}.

Το ΠΠ μπορεί να προηγείται ή να ακολουθεί τη Σ/Ν. ⇨

⇒ Συχνά παρατηρείται μια παράλληλη πορεία των δερματικών βλαβών και της πρωτεϊνουρίας, ενώ άλλες φορές η πορεία των δύο καταστάσεων είναι ανεξάρτητη. Εξ άλλου, άλλοι ασθενείς με ΠΠ και Σ/Ν παρουσιάζουν πολλαπλά αυτοάνοσα νοσήματα³², κάτι που γενικά σημαίνει ανώμαλη αντίδραση σε ποικιλία αυτοαντισωμάτων. Παρόλα αυτά, εκτός από μια περίπτωση όπου το ΠΠ συνδυαζόταν με σύνδρομο Goodpasture³¹, αντισώματα κατά των σπειραμάτων δεν ανιχνεύθηκαν^{28,30}.

Άλλα πομφολυγώδη νοσήματα

«Γραμμική IgA νόσος» (Linear IgA disease)²⁸ και χρόνια πομφολυγώδης δερματοπάθεια της παιδικής ηλικίας³² έχουν αναφερθεί σε συνδυασμό με Σ/Ν. Στην πρώτη περίπτωση, IgA και IgG είχαν εναποτεθεί στα σπειράματα, ενώ στη δεύτερη το παιδί παρουσίαζε υπεργαμμασφαιριναιμία, χαμηλό συμπλήρωμα ορού και εναπόθεση IgG, IgM και C₃. Φυλλώδης πέμφιγα αναφέρεται σε συνδυασμό με Σ/Ν από άνοσα συμπλέγματα σε έναν ασθενή που έπαιρνε πενικιλλαμίνη για ρευματοειδή αρθρίτιδα³³. Βαρύ πομφολυγώδες εξάνθημα τύπου τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης αναφέρεται σε συνδυασμό με Σ/Ν και χρόνια ηπατίτιδα σε άλλο ασθενή³⁴.

Άλλες συσχετίσεις πομφολυγωδών δερματοπαθειών και νεφρικών παθήσεων

Νεφρική αμυλοείδωση αναφέρεται σαν επιπλοκή δυστροφικού τύπου πομφολυγώδους επιδερμολύσης

σε νέους και ηλικιωμένους³⁵, πιθανότατα σαν αποτέλεσμα χρόνιας σπυτικής κατάστασης.

Βιβλιογραφία

1. Cilchrest B, Rowe JW and Mlhm MC. Bullous dermatosis of haemodialysis. *Ann Intern Med* 1975; 83:480-3.
2. Kortling GW. Uber Porphyria-cutanea-tarda-antige Hauter-Anderungen bei Langzeithamodialysepatienten. *Dermatologica*. 1975; 150:58-61.
3. Thlvolet J, Euvrards S, Perrot H. La pseudo-porphyrinecutaneedes haemodialyses. *Ann Dermatol Venereol* 1977; 104:12-17.
4. Poh-Fiuzpatrick MB, Belle N, OeLeo VA, Bickers DP. Porphyria cutanea tarda in two patients treated with haemodialysis for chronic renal failure. *New Engl. J. Med.* 1978; 299:292-4.
5. Pon-Fitzpatrick MB, Masullo AS and Grossman ME. Porphyria cutanea tarda associated with chronic renal disease and haemodialysis. *Arch Dermatol* 1980; 116:191-5.
6. Brivet F, Druke T, Guilletnette J, Crosnier J. Porphyria cutanea tarda syndrome in haemodialysed patients. *Nephron* 1978; 20:253-66.
7. Giffon-Euvrad S, Thivolet J, Lauvat G. Recherche de la pseudo-porphyrine cutanee tardive chez 100 hemodialyses. *Dermatologies* 1977; 155:193-9.
8. Topi GC, O'Alessandro GL, Cancarlmi GC. Porphyria cutanea tarda in a haemodialysed patient. *Brit J. Dermatol.* 1981; 104:579-80.
9. Poh-fitzpatrick MB, Sisin AE, Benis J. Porphyrin levels in plasma and erythrocytes of chronic haemodialysis patients. *J. Am. Acad Dermatol.* 1962; 7:100-4.
10. Rotstein H. Photosensitive bullous eruption associated with chronic renal failure. *Aust. J. Dermatol.* 1978; 19:58-64.
11. Olmstead CB, Clack WE. Bullous dermatosis of haemodialysis. *Cutis* 1981; 27:614-18.
12. Fisher DG. Bullous dermatosis and chronic renal failure differential diagnosis. *Dermatology* 1979; 2:15-21.
13. Berlyne GM. Aluminium intoxication. *New Engl. J. Med.* 1976; 294:1130.
14. Garcia-Parilda J, Ortega R, Pena ML. Porphyria cutanea tarda during maintenance haemodialysis. *Br. Med. J.* 1980; 280:1358-60.
15. Lichenstein JR, Babb EJ. Porphyria cutanea tarda in a patient with chronic renal failure on haemodialysis. *Br. J. Dermatol.* 1981; 104:575-6.
16. Burry JN, Lawrence JR. Phototoxic blisters from high dose frusemide. *Br. J. Dermatol* 1976; 94:495-9.
17. Anderson CO, Larsson L, Skogh M. UVA photosensitivity in photosensitive bullous disease of chronic renal failure. *Photodermatology* 1985; 2:111-4.
18. Kennedy AC, Lyell A. Acquired epidermolysis bullosa due to high dose

- frusemide. *Br. Med. J.* i, 1976; 1509-10.
19. Day RS, Eales L. Porphyrins in chronic renal failure. *Nephron* 1980; 26:90-5.
20. Pape JF, Mellbye OJ, Broadwall EK. Glomerulonephritis in dermatitis herpetiformis. *Acta Med Scand* 1988; 203:445-8.
21. El-Hafnawi H, Gawad ZA, El-Marsafy MK. Nephrotic syndrome as a complication in dermatitis herpetiformis. *Arch. Klin Exp Dermatol* 1974; 216:429-34.
22. Davis MG, Marks R, Nuki G. Dermatitis herpetiformis-a skin manifestation of a generalized disturbance in immunity. *Q J Med* 1978; 47:221-48.
23. Renuala T, Helin H, Pasternak A, Linder E, Kalino K. Renal involvement and circulating immune complexes in dermatitis herpetiformis. *J Am Acad Dermatol* 1983; 9:219-23.
24. Davies MG, Davies PG. Dermatitis herpetiformis glomerulonephritis and HLA-DRW3. *Lancet* ii. 1979; 911.
25. Pehamberger H, Holubar K, Mayr WP. HLA-OR3 In dermatitis herpetiformis. *Br. J. Dermatol*, 1981; 104:321-4.
26. Klouda PT, Acneson EJ, Goldby FS et al. Strong association between idiopathic membranous nephropathy and HLA-DRW3. *Uncet* ii, 1979; 770.
27. Lawley TJ, Hall RP, Fauci AS. Defective Fc-receptor function associated with HLA-B8/ORW3 haplotype. *New Engl. J. Med.* 1981; 304:185-92.
28. Van Joost T, Mutendam J, Henle F. Subepidermal bullous autoimmune disease associated with immune nephritis. *J. Am Acad Dermatol* 1960; 14:456-63.
29. Simon CA, Winkelmann RK. Bullous pemphigoid and glomerulonephritis: report of 4 cases. *J. Am Acad. Dermatol.* 1980; 14:456-63.
30. Kida K, Takaya Y, Makino H. Membranous glomerulonephritis associated with bullous pemphigoid. *Nippon Jinzo Ga-kkai Shi* 1989; 23:799-805.
31. Davenport A, Verbor JL, Goldsmith HJ. Circulating antiskin basement membrane zone antibodies in a patient with Goodpasture. *Br J Dermatol* 1987; 117:125-7.
32. Chappe SG, Esterly NB, Furrey ML, Hurley JK. Subepidermal bullous diseases and glomerulonephritis in a child. *J Am Acad Dermatol* 1987; 5:280-9.
33. Sparrow GP. Penicillamine, pemphigus and the nephrotic syndrome occurring simultaneously. *Br J Dermatol* 1979; 98:103-5.
34. Breatnach SM, Dutt MK, Black MM. A severe bullous eruption occurring in a patient with chronic active hepatitis and glomerulonephritis. *Arch Dermatol* 1980; 116:1061-3.
35. Malaga S, Fernandez Toral J, Santos F, Crespo M. Renal amyloidosis complicating a recessive epidermolysis bullosa in childhood. *Heiv Paediatr Act* 1983; 38:167-70.