

HIPERPIGMENTAÇÃO CUTÂNEA EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA EM HEMODIÁLISE INFECTADOS PELO VÍRUS DA HEPATITE C

HUMBERTO KUKHYUN CHOI*, FERNANDO SALDANHA THOMÉ, TOBIAS ORLANDINI, ELVINO BARROS

Trabalho realizado no Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Departamento de Medicina Interna - Serviços de Dermatologia e Nefrologia - Unidade de Diálise - Porto Alegre, RS

RESUMO – OBJETIVO. A hiperpigmentação cutânea é comumente encontrada em pacientes portadores de insuficiência renal crônica (IRC), sendo também uma das manifestações mais evidentes da Porfíria Cutânea Tarda (PCT). Essa doença, que tem sido relatada em pacientes em hemodiálise (HD), tem como um dos fatores precipitantes a infecção pelo vírus da hepatite C (HCV). Este estudo tem como objetivo avaliar a prevalência de hiperpigmentação cutânea difusa em pacientes com IRC infectados pelo HCV.

MÉTODOS. Foi desenvolvido um estudo transversal com 47 pacientes (idade média de $50,35 \pm 15,16$ anos, 31 homens e 16 mulheres) que estavam realizando hemodiálise na Unidade de Diálise do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Os pacientes foram divididos em dois grupos: grupo 1, anti-HCV positivos ($n=17$), e grupo 2, anti-HCV negativos ($n=30$).

RESULTADOS. A prevalência de pacientes com hiperpigmentação cutânea relacionada a HD foi de 36,2% ($n=17$). Havia 10 pacientes

(58,8 %) no grupo 1 e sete pacientes (23,3%) no grupo 2 (Razão de Risco de 2,52 e Intervalo de Confiança de 95% de 1,18 a 5,4; $p<0,05$). Dos pacientes que realizavam HD por até 36 meses ($n=24$), seis eram anti-HCV positivos, sendo que três (50%) apresentavam hiperpigmentação (RR de 9,0; IC 95% de 1,1 a 71,0; $p<0,05$). Os indivíduos do grupo 2 que apresentaram hiperpigmentação realizaram HD por um período maior do que os pacientes que não referiram o sintoma ($63,85 \pm 11,9$ meses vs. $29,3 \pm 4,71$ meses; $p=0,03$).

CONCLUSÕES. A infecção pelo HCV associou-se com o surgimento de hiperpigmentação cutânea em pacientes portadores de IRC tratados com HD. O tempo de tratamento também foi relacionado com esse sinal.

UNITERMOS: Insuficiência renal crônica. Hemodiálise. Hiperpigmentação. Vírus da hepatite C. Porfirinas.

INTRODUÇÃO

Manifestações cutâneas são freqüentemente encontradas nos pacientes portadores de insuficiência renal crônica (IRC). Há envolvimento tanto estrutural quanto na coloração da pele. Em estudo de prevalência realizado por Picó et al., com 102 pacientes em diálise, o achado mais freqüente foi a alteração na pigmentação da pele, sendo observada em 70% dos casos. A hiperpigmentação difusa foi notada em 22% dos pacientes¹.

A hiperpigmentação poderia ser decorrente da elevação da concentração de

melanina na camada basal e superficial da derme. Tal fenômeno ocorreria devido ao acúmulo do hormônio estimulador de beta-melanócitos (B-MSH) com a diminuição da função renal².

Essa manifestação clínica também é característica na hemocromatose, aparecendo em cerca de 90% dos pacientes sintomáticos. Esse distúrbio, caracterizado pelo excesso de ferro, está associado a realização de politransfusões sanguíneas e ao uso inadequado de suplemento de ferro³. A hemocromatose era uma complicação comum na IRC, sendo que sua incidência vem diminuindo com o advento de novas modalidades terapêuticas da anemia, como o uso da eritropoetina⁴.

A infecção pelo vírus da hepatite C (HCV) também pode estar relacionada ao surgimento de hiperpigmentação em pacientes em hemodiálise. O vírus é um im-

portante desencadeador de um distúrbio do metabolismo das porfirinas que pode se expressar clinicamente por esse sintoma⁵⁻⁸.

O objetivo deste estudo é avaliar a prevalência de hiperpigmentação cutânea difusa em pacientes com insuficiência renal crônica tratados com hemodiálise que foram infectados pelo HCV.

MÉTODOS

Esse é um estudo observacional e contemporâneo de prevalência de hiperpigmentação cutânea em pacientes submetidos a hemodiálise. Foram avaliados os pacientes que estavam realizando hemodiálise durante o mês março de 2001 na Unidade de Diálise do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Os pacientes realizavam três sessões semanais com duração média de 4 horas. Todos responderam a um questionário

* Correspondência:

Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Rua Ramiro Barcelos, 2350 - Largo Eduardo
Zaccaro Faraco - Porto Alegre
Rio Grande do Sul - CEP: 90035-003

**Tabela 1 – Características clínicas e laboratoriais dos pacientes:
Grupo 1 - Anti-HCV positivos e Grupo 2 - Anti-HCV negativos**

Variáveis	Grupo 1 (n=17)	Grupo 2 (n=30)	Valor de p
Idade média (anos)	52,81 ± 3,13	48,95 ± 2,98	0,40
Sexo masculino (n)	11 (64,7%)	19 (66,7%)	0,85
Sexo feminino (n)	6 (35,3%)	11 (33,3%)	0,85
Tempo de diálise (meses)	71,29 ± 11,90	37,36 ± 5,21	0,03
Hiperpigmentação (n)	10 (58,82%)	7 (23,33%)	0,03
Hematócrito (%)	31,77 ± 1,23	32,19 ± 0,92	0,78
Hemoglobina (g/dl)	10,42 ± 0,39	10,49 ± 0,28	0,88
Creatinina (mg/dl)	7,84 ± 0,40	8,28 ± 0,35	0,43
Uréia (mg/dl)	119,24 ± 8,02	140,83 ± 6,34	0,04
Ferro (ug/dl)	60,47 ± 8,52	55,63 ± 3,81	0,90
Ferritina (ng/ml)	388,32 ± 51,49	342,75 ± 40,27	0,49

HCV: vírus da hepatite C

**Tabela 2 – Pacientes portadores de insuficiência renal crônica infectados (+) ou não (-)
pelo vírus da hepatite C segundo o tempo de hemodiálise**

	n	Hiperpigmentação (%)	RR (IC 95%)	Valor de p
Tempo de HD < 36 m				
HCV(+)	6	3 (50%)	9,0 (1,1-71,0)	0,03
HCV(-)	18	1 (5,6%)		
Tempo de HD > 36 m				
HCV(+)	11	7 (63,6%)	1,27 (0,61-2,61)	0,68
HCV(-)	12	6 (50%)		

HD: hemodiálise; HCV: vírus da hepatite C; RR: razão de risco; IC: intervalo de confiança; m: meses.

que continha dados de identificação e tempo de hemodiálise. Também foram indagados quanto ao aparecimento de hiperpigmentação cutânea difusa e aparecimento de lesões bolhosas após o início do tratamento. As informações foram confirmadas por ectoscopia ou através do prontuário médico. Os pacientes foram divididos em dois grupos: grupo 1, anti-HCV positivos, e grupo 2, anti-HCV negativos.

Avaliação laboratorial constou dos seguintes exames: dosagem plasmática de ferro (colorimetria com ferrozina) e ferritina (quimioluminescência); creatinina (método de Jaffé sem desproteinização) e uréia (método UV-GHID); além da medida do

hematócrito e hemoglobina (impedância e absorvância da luz) e pesquisa de anticorpos contra o vírus da hepatite C (imunoenensaio enzimático - ELISA 3ª geração).

A análise estatística foi realizada utilizando-se o programa Epi Info 6. Os dados quantitativos são apresentados como média e erro padrão. Para as comparações entre os grupos de pacientes foi utilizado o teste t de Student, para os dados com distribuição normal, e o teste U de Mann-Whitney, para os dados de distribuição não paramétrica. Dados qualitativos foram analisados através do teste qui-quadrado com correção de Yates. O nível de significância adotado foi 5% ($\alpha=0,05$).

O estudo foi aprovado pela comissão de ética em pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Todos os indivíduos forneceram consentimento informado.

RESULTADOS

Foram avaliados 47 pacientes, com idade média de 50,35 ± 15,16 anos, 31 (66%) homens e 16 (34%) mulheres. O tempo médio de hemodiálise foi de 49,63 ± 5,87 meses (mediana de 36 meses). O grupo 1 foi formado por 17 indivíduos (11 homens e 6 mulheres) e o grupo 2 por 30 indivíduos (19 homens e 11 mulheres). A idade dos pacientes em ambos os grupos foi semelhante, sendo de 52,81 ± 3,13 anos no grupo 1 e 48,95 ± 2,98 anos no grupo 2 ($p=0,40$). O tempo de hemodiálise no grupo 1 foi maior, com 71,29 ± 11,90 meses, do que no grupo 2, com 37,36 ± 5,21 meses ($p=0,03$).

Os resultados obtidos na determinação dos parâmetros bioquímicos estão sumarizados na Tabela 1. Não houve diferença significativa entre os grupos, exceto o nível sérico de uréia que foi maior no grupo 2 ($p=0,04$).

A prevalência de pacientes com hiperpigmentação cutânea foi de 36,2% ($n=17$). Havia 10 pacientes (58,8%) no grupo 1 e sete pacientes (23,3%) no grupo 2 (Razão de Risco de 2,52 e Intervalo de Confiança de 95% de 1,18 a 5,4; $p=0,03$). Entre os indivíduos do grupo 1, houve o relato de quatro pacientes (23,5%) com lesões cutâneas bolhosas e nenhum nos pacientes do grupo 2 ($p=0,02$).

A duração do tratamento também esteve associada com o surgimento dessa manifestação. Os indivíduos do grupo 2 que apresentaram hiperpigmentação realizavam HD por um período maior do que os pacientes que não relataram o sinal (63,85 ± 11,9 meses vs. 29,3 ± 4,71 meses; $p=0,03$).

Os pacientes também foram estratificados em relação ao tempo de HD (Tabela 2), sendo divididos pela sua mediana (36 meses). A infecção pelo HCV associou-se com a hiperpigmentação quando o tratamento era realizado por um período menor. Entre os pacientes que realizavam HD por até 36 meses ($n=24$), seis eram anti-HCV positivos, sendo que três (50%)

Figura 1 – Paciente portador de insuficiência renal crônica com hiperpigmentação difusa. O escurecimento da pele é mais evidente em áreas fotoexpostas como em membros superiores. Erosões e milia no dorso das mãos. As lesões surgiram após a formação de bolhas.



apresentaram hiperpigmentação (RR de 9,0 e IC de 95% de 1,1 a 71,0; $p=0,03$). Já entre os indivíduos com tempo superior a 36 meses ($n=23$), 11 eram anti-HCV positivos. Destes, sete (63,6%) apresentaram o sintoma (RR de 1,27 e IC de 95% de 0,61 a 2,61; $p=0,68$).

DISCUSSÃO

Há vários anos surgem relatos de Porfíria Cutânea Tarda (PCT) em pacientes submetidos à hemodiálise (HD). Estima-se uma prevalência de 1,2% a 18%.⁹ A PCT é o distúrbio do metabolismo das porfirinas mais comum no homem, sendo a forma adquirida a mais freqüente. É caracterizada clinicamente por hiperpigmentação cutânea difusa, fotosensibilidade com lesões vesicobolhosas, erosões ou raramente ulcerações em áreas fotoexpostas, fragilidade da pele, hipertricose e milia. As duas primeiras são as manifestações mais evidentes^{7,10,11}.

A PCT é causada por alterações na via de síntese de heme levando ao acúmulo de uroporfirinas altamente carboxiladas no plasma e na pele. Como as porfirinas são normalmente excretadas pelos rins, níveis elevados dessas moléculas são esperados

na IRC. Essas proteínas absorvem a luz solar com subsequente ativação de melanócitos, além de excitação e liberação de espécies oxigenadas reativas. Esses processos levariam ao surgimento da pigmentação e lesões na pele, como a formação de bolhas⁹⁻¹¹.

A expressão clínica da PCT requer a concordância da redução da atividade da enzima uroporfirinogênio decarboxilase (UROD) hepática e um fator ambiental precipitante. Esses fatores incluem a infecção pelo HCV, sobrecarga de ferro, uso de álcool, hormônios estrógenos, neoplasias (carcinoma hepatocelular) e várias drogas (ácido nalidíxico e furosemide, por exemplo). As duas primeiras situações são comumente encontradas em pacientes com IRC tratados com HD^{7,8,11,12}.

As porfirinas tendem a se ligar em proteínas plasmáticas formando complexos que são moderadamente dialisados. Cerca de 75% a 95% das porfirinas são ligadas a proteínas, principalmente albumina. Assim, uma fração pequena poderia ser filtrada pela HD, enquanto que a diálise peritoneal poderia remover mais facilmente tanto as porfirinas livres quanto as ligadas a proteínas, devido a membrana mais

permeável. Apenas cerca de 5% a 25% se apresentam na forma livre^{7,13-15}.

Mamet et al. encontraram níveis maiores de uroporfirinas plasmáticas em pacientes em HD (40 nmol/l) do que em CAPD (20 nmol/l). Aqueles pacientes também apresentaram menor atividade da enzima uroporfirinogênio decarboxilase¹³. Fontanellas et al. mediram em 60 pacientes (20 em CAPD e 40 em HD) o valor médio de uroporfirinas removidas semanalmente. A remoção nos indivíduos em CAPD (90.8 ug) foi maior que nos em HD (30.4 ug), refletindo a maior eficiência da diálise peritoneal em remover moléculas com peso molecular maior. Além disso, o nível plasmático de uroporfirinas nos pacientes em diálise foi significativamente maior quando comparado com 56 controles¹⁴.

A função do HCV na PCT não é bem definida. Em um estudo com 74 pacientes com PCT, a infecção pelo HCV apareceu como fator desencadeante mais importante. Cerca de 82% dos indivíduos apresentaram resultado positivo por *immunoblot* recombinante, enquanto que o abuso de álcool estava presente em 38% dos pacientes¹⁶.

Especula-se uma diminuição da atividade da enzima UROD como resultado da lesão de hepatócitos, uma alteração no metabolismo de porfirina através do citocromo P-450 ou um aumento de uma resposta auto-imune contra os hepatócitos^{8,17}. Uma outra sugestão seria que o vírus poderia descompartmentalizar ferro dos hepatócitos. A liberação de ferro livre acarretaria a produção de radicais livres e oxidação de uroporfirinogênio⁹.

A infecção pelo HCV continua sendo um problema sério em unidades de HD mesmo após a introdução de testes sorológicos e medidas de precaução. Sua prevalência varia em cada unidade, podendo chegar a quase 50%. Alguns estudos a relacionam com o tempo de hemodiálise, já que sua prevalência parece ser maior em pessoas que realizam o procedimento por um período maior¹⁸⁻²¹. Tal fato indica que a infecção pelo HCV aumenta com a exposição contínua a sangue e seus produtos, punções e outras vias de contaminação

numa unidade de HD. No nosso serviço, 36,2% dos pacientes estavam contaminados. Assim como em outros estudos, os indivíduos contaminados realizavam hemodiálise por um período maior (71,29 meses vs. 37,36; $p=0,03$).

No nosso estudo, a hiperpigmentação cutânea associou-se com a infecção pelo HCV, mas não com a idade, sexo ou com os parâmetros bioquímicos avaliados. A prevalência de pacientes com hiperpigmentação foi significativamente maior nos pacientes anti-HCV positivos (58,8% vs. 23,3%; $p=0,03$). Entretanto, o HCV associou-se com o sintoma nos pacientes que haviam realizado HD por até 36 meses, mas não naqueles que haviam realizado por um período maior. Pacientes com sorologia negativa poderiam ter sido portadores do HCV num momento anterior ao estudo. Tal fato interferiria na análise da associação do sintoma e a infecção pelo vírus nos pacientes com mais de 36 meses de hemodiálise. O tempo maior de hemodiálise também poderia interferir, já que a influência de outros fatores, como o acúmulo crônico de B-MSH, poderiam estar relacionados com surgimento da hiperpigmentação. Considerando que 85% a 90% dos pacientes infectados pelo HCV desenvolvem infecção crônica, a segunda hipótese parece mais provável^{16,17}.

O vírus também associou-se com o surgimento de lesões bolhosas. Entre os indivíduos infectados, quatro relataram lesões bolhosas em áreas fotoexpostas, sendo que nenhum dos indivíduos livres do vírus apresentaram esse problema ($p=0,02$). Compreendendo-se as propriedades das porfirinas, essa associação também é esperada.

Pode-se concluir, então, que a infecção pelo vírus da hepatite C associou-se com o surgimento de hiperpigmentação cutânea e lesões bolhosas em pacientes portadores de IRC tratados com HD. Houve também associação com a duração do tratamento. O mecanismo pelo qual o vírus estaria envolvido com os sinais não é bem definido. Entretanto, é possível que essa infecção seja um importante desencadeador da expressão de uma ma-

nifestação secundária ao acúmulo de porfirinas. Numa próxima etapa, torna-se importante, para a melhor compreensão da fisiopatogenia desses fenômenos, a dosagem de porfirinas no sangue ou nas fezes, já que nesses pacientes o fornecimento de uma amostra de urina é prejudicada pela doença renal.

SUMMARY

INCREASED SKIN PIGMENTATION IN PATIENTS WITH CHRONIC RENAL FAILURE UNDERGOING HEMODIALYSIS INFECTED WITH THE HEPATITIS C VIRUS

BACKGROUND. Skin pigmentation is commonly found in patients with chronic renal failure (CRF). This symptom is also one of the most evident features of Porphyria Cutanea Tarda (PCT). Hepatitis C virus (HCV) is an important precipitating agent of this disease, which has been described in patients undergoing hemodialysis (HD). In this paper, we intend to evaluate the prevalence of diffuse skin hyperpigmentation in patients with CRF infected with the HCV.

METHODS. We developed a transversal study with 47 patients (mean age 50,35 + 15,16 years; 31 men and 16 women) who were on hemodialysis in march of 2001 at the Unit of Dialysis of Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Patients were divided in two groups: group 1, anti-HCV positives ($n=17$), and group 2, anti-HCV negatives ($n=30$).

RESULTS. The prevalence of skin hyperpigmentation related to HD was 36,2% ($n=17$). There were 10 patients (58,8%) in group 1 and 7 (23,3%) in group 2 (Odds Ratio of 2,52 and 95% Confidence Interval of 1,18-5,4; $p<0,05$). Among patients who have undergone HD for until 36 months ($n=24$), 6 were anti-HCV positive and 3 of them (50%) mentioned skin pigmentation (OR of 9,0 and 95%CI of 1,1-71,0; $p<0,05$). Patients from group 2 who referenced the symptom have been on HD for a longer period than those who did not (63,85 + 11,9 vs. 29,3 + 4,71 months; $p<0,05$).

CONCLUSIONS. HCV infection was associated with increased skin hyperpig-

mentation in patients with CRF undergoing HD. Time on treatment was also associated with this signal. [Rev Assoc Med Bras 2003; 49(1): 24-8]

KEYWORDS: Chronic renal failure. Hemodialysis. Skin pigmentation. Hepatitis C virus. Porphyrins.

REFERÊNCIAS

- Picó MR, Lugo-Somolinos A, Sánchez JL, Burgos-Calderón R. Cutaneous alterations in patients with chronic renal failure. *Int J Dermatol* 1992; 31:860-3.
- Gilkes JJ, Eady RA, Rees LH, Munro DD, Moorhead JF. Plasma immunoreactive melanotrophic hormones in patients on maintenance haemodialysis. *Br Med J* 1975; 1:656-7.
- Powell LW, George DK, McDonnel SM, Kowdley KV. Diagnosis of hemochromatosis—iron overload, public health, and genetics: diagnosis and management. *Ann Intern Med* 1998; 129(11S):925-31.
- Fishbane S, Maesaka JK. Iron management in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1997; 30:455-6.
- Poh-Fitzpatrick MB, Bellet N, DeLeo VA, Grossman ME, Bickers DR. Porphyria cutanea tarda in two patients treated with hemodialysis for chronic renal failure. *N Engl J Med* 1978; 299:292-4.
- Brivet F, Drüeke T, Gillemette J, Zingraff J, Crosnier J. Porphyria cutanea tarda-like syndrome in hemodialyzed patients. *Nephron* 1978; 20:258-66.
- Glynn P, Deacon A, Goldsmith D, Pusey C, Clutterbuck E. Bullous dermatoses in end-stage renal failure: porphyria or pseudoporphyria? *Am J Kidney Dis* 1999; 34:155-60.
- Chuang TY, Brashear R, Lewis C. Porphyria cutanea tarda and hepatitis C virus: a case-control study and meta-analysis of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41:31-6.
- Poh-Fitzpatrick MB, Masullo AS, Grossman ME. Porphyria cutanea tarda associated with chronic renal disease on hemodialysis. *Arch Dermatol* 1980; 116:191-5.
- Grossman ME, Bickers DR, Poh-Fitzpatrick MB, DeLeo VA, Harber LC. Porphyria cutanea tarda. Clinical features and laboratory findings in 40 patients. *Am J Med* 1979; 67:277-86.
- Goldman CI, Taylor JS. Porphyria cutanea tarda and bullous dermatoses associated with chronic renal failure: a review. *Cleve Clin Q* 1983; 50:151-61.
- Shieh S, Cohen JL, Lim HW. Management of porphyria cutanea tarda in the setting of chronic renal failure: a case report and review. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42:645-52.

9. Mamet R, Gafer U, Korzets A, Shoenfeld N. Decreased uroporphyrin decarboxylase activity in patients with end-stage renal disease undergoing hemodialysis. *Nephron* 1995; 70:202-6.
10. Fontanellas A, Coronel F, Santos JL, Herrero JA, Moran MJ, Guerra P, et al. Heme biosynthesis in uremic patients on CAPD or hemodialysis. *Kidney Int* 1994; 45:220-3.
11. O'Reilly FM, Darby C, Fogarty J, Tormey W, Kay EW, Leader M, et al. Screening of patients with iron overload to identify hemochromatosis and porphyria cutanea tarda. *Arch Dermatol* 1997; 133:1098-101.
12. DeCastro M, Sanchez J, Herrera JF, Chaves A, Duran R, Garcia-Buey L, et al. Hepatitis C virus antibodies and liver disease in patients with porphyria cutanea tarda. *Hepatology* 1993; 17:551-7.
13. Fargion S, Piperno A, Cappellini MD, Sampietro M, Fracanzani AL, Romano R, et al. Hepatitis C virus and porphyria cutanea tarda: evidence of a strong association. *Hepatology* 1992; 16:1322-6.
14. Raccosta G, Merletti MG, Lisi E, Ciccarelli P, Trivelli G, Capponi E. Prevalence of hepatitis C in our hemodialyzed population. *Nephron* 1992; 61:300-1.
15. Jeffers LJ, Perez GO, de Medina MD, Ortiz-Interian CJ, Schiff ER, et al. Hepatitis C infection in two urban hemodialysis units. *Kidney Int* 1990; 38:320-2.
16. Lin HH, Huang CC, Sheen IS, Lin DY, Liaw YF. Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in the hemodialysis unit. *Am J Nephrol* 1991; 11:192-4.
17. Bracchi O, Orazi E, Lupi GP, Bronzieri C, Cornalba L, Grassi C. Hepatitis C: reality of a renal unit. *Nephron* 1992; 61:369-70.

Artigo recebido: 20/11/2001
Aceito para publicação: 08/03/2002
