

# Skórne manifestacje chorób nerek

Aleksandra Batycka-Baran, Jacek Szepietowski

## Wprowadzenie

Zmiany w obrębie skóry i jej przydatków są częstą manifestacją chorób nerek. Występują one u prawie każdego chorego ze schyłkową niewydolnością nerek. Wobec wzrastającej zachorowalności na przewlekłą chorobę nerek (PChN)

**Tabela 1.** Najczęstsze zmiany w obrębie skóry i jej przydatków u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek

Suchość skóry
Świąd mocznicowy
Zmiany zabarwienia skóry
Zmiany paznokciowe
Zmiany w obrębie błon śluzowych jamy ustnej (m.in. <i>xerostomia</i> , <i>macroglossia</i> )
Nabyte dermatozy perforujące
Kalcynoza skóry
Pseudoporfirie skórna późna
Skaza krwotoczna
Rozlane łysienie
Wyprysk okolicy przetoki tętniczo-żylniej
Zakażenia skóry

(dawniej: przewlekła niewydolność nerek – PNN), która dotyka ok. 8-16% osób dorosłych na świecie, zmiany skórne mogą być coraz częściej spotykane w codziennej praktyce dermatologicznej. Zmiany te niejednokrotnie mogą być również pierwszym objawem PChN. Najczęstszymi zmianami skórnymi u osób z PChN są: suchość skóry, świąd mocznicowy, zmiany zabarwienia skóry, zmiany paznokciowe, skaza krwotoczna, dermatozy perforujące, kalcynoza skóry (**tab. 1**). Zmiany skórne występują również często u chorych po przeszczepieniach nerek, są to najczęściej, związane z immunosupresją, infekcje i raki skóry (**tab. 2**).

## Zmiany skórne u chorych z przewlekłą chorobą nerek

### Suchość skóry

Suchość skóry (*xerosis*) jest częstym problemem u osób z PChN. Ocenia się, że występuje ona u ok. 50-90% chorych. Częściej dotyka pacjentów poddanych dializom otrzewnowym niż hemodializom.

Przyczyną suchości skóry są m.in. zanik gruczołów łojowych i ekrynowych gruczołów potowych, zaburzenie składu lipidów naskórkowych

**Tabela 2.** Najczęstsze zmiany w obrębie skóry i jej przydatków u chorych po przeszczepieniu nerek

Brodawki wirusowe
Półpasiec i opryszczka
Łupież pstry
Grzybica skóry gładkiej i paznokci
Rogowacenie słoneczne
Rak kolczystokomórkowy (płaskonabłonkowy)
Rak podstawnokomórkowy

oraz związany z tym spadek uwodnienia skóry. W powstawaniu tego objawu pewną rolę może odgrywać również stosowanie diuretyków.

#### OBRAZ KLINICZNY

Suchość skóry jest często najbardziej nasiloną na tułowie i wyprostnych częściach kończyn. U niektórych pacjentów może przyjmować obraz zbliżony do rybiej łuski. W obrazie histologicznym stwierdza się: zanik naskórka, hiperkeratozę, mikroangiopatię z limfocytarnymi naciekami wokół naczyń, fragmentację włókien elastyny. Suchość skóry jest jednym z czynników uczestniczących w rozwoju świądu mocznikowego. Sprzyja ona również przedwczesnemu starzeniu się skóry. W leczeniu zaleca się regularne stosowanie emolientów.

#### Świąd mocznikowy

Świąd mocznikowy jest świądem przewlekłym, który występuje u chorych z PChN. Stanowi bardzo częstą dolegliwość zgłaszaną przez osoby ze schyłkową niewydolnością. Ocenia się, że występuje on u ok. 40-70% chorych dializowanych, z podobną częstością wydaje się dotyczyć pacjentów poddanych hemodializom i dializom otrzewnowym. Świąd pojawia się często po 3-6 miesiącach od rozpoczęcia dializoterapii, choć może wystąpić także przed jej rozpoczęciem. Jest natomiast bardzo rzadko stwierdzany u biorców przeszczepów nerek. W ostatnich latach obserwuje się pewne zmniejszenie częstości występowania świądu mocznikowego, co niektórzy badacze wiążą z postępowaniem

w dziedzinie dializoterapii. Pomimo to objaw ten wciąż stanowi istotny problem w grupie chorych ze schyłkową niewydolnością nerek, istotnie obniżający ich jakość życia i powodujący problemy ze snem.

#### PATOGENEZA

Patogeneza świądu mocznikowego jest wieloczynnikowa i nie została dotychczas w pełni poznana. W powstawaniu tego objawu niewątpliwie rolę odgrywa nadmierna suchość skóry, choć nie jest ona jedynym czynnikiem patogenetycznym. U chorych z suchością skóry świąd występuje częściej, ponadto suchość skóry wydaje się zwiększać nasilenie świądu. W patogenezie świądu mocznikowego pewną rolę odgrywają również: zwiększona liczba komórek tucznych w skórze – zaburzenia aktywności chymazy i tryptazy, zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej, wtórna nadczynność przytarczyc, neuropatia obwodowa, dysregulacja receptorów opioidowych, uogólniony stan zapalny, niedokrwistość. Histamina uważana jest za jeden z mediatorów świądu mocznikowego, jednakże jej zwiększone stężenie we krwi nie koreluje z nasileniem tego objawu, a leki przeciwhistaminowe I generacji mogą przynieść jedynie nieznaczną poprawę, głównie wynikającą z ich działania sedatywnego. Podobnie jednym z mediatorów może być serotonina, której zwiększone stężenie stwierdzono we krwi chorych dializowanych. Wykazano jednak brak skuteczności leków selektywnie blokujących receptory serotoninowe.

#### OBRAZ KLINICZNY

Świąd mocznikowy (**ryc. 1**) może być uogólniony (u ok. 30-40% chorych) lub ograniczony do określonych obszarów ciała, takich jak: plecy, brzuch, ramiona, głowa. Zwykle jest symetryczny i nasila się w nocy.

#### LECZENIE

Leczeniem z wyboru chorych ze świądem mocznikowym są emolienty, których stosowanie zaleca się u wszystkich pacjentów. Powinny być aplikowane 2-3 razy dziennie. W terapii świądu mocznikowego wykazano skuteczność emolientów zawierających m.in. kwas  $\gamma$ -linolenowy i naturalne endokannabinoidy. W przypadku małej skuteczności emolientów do leczenia można dołączyć fototerapię wąsko- lub



**Ryc. 1.** Skóra pacjenta cierpiącego na świąd mocznicowy. Widoczne zmiany o charakterze świerzbiczk.

szerokozakresowym spektrum promieniowania UVB, przy czym ta ostatnia metoda wydaje się bardziej skuteczna. Leczeniem II rzutu jest gabapentyna w dawce początkowej 100 mg/dobę, którą należy stopniowo zwiększać początkowo do 300 mg/dobę lub w razie potrzeby do większej dawki. Leczeniem III rzutu są: nalfurafina – selektywny agonista receptora  $\kappa$ -opiodowego (lek zarejestrowany jedynie w Japonii) lub butorfanol (agonista receptora  $\kappa$ -opiodowego i  $\delta$ -opiodowego). Wykazano również pewną skuteczność mirtazapiny (lek przeciwdepresyjny o działaniu selektywnym serotonergicznym i noradrenergicznym), sertraliny i talidomidu, które mogą być stosowane w razie nieskuteczności innych metod (tab. 3).

### Szron mocznicowy

Pojawia się u ok. 3% chorych ze schyłkową niewydolnością nerek, z wysokim stężeniem mocznika we krwi. Charakteryzuje się występo-

### Tabela 3. Leczenie świądu mocznicowego

Leczenie I rzutu: emolienty +/- UVB (wąsko- lub szerokopasmowe)

Leczenie II rzutu: gabapentyna/pregabalina

Leczenie III rzutu: nalfurafina, butorfanol, mirtazapina, sertralina

waniem na skórze białych depozytów skrzystalizowanego mocznika, który jest wydzielany wraz z potem. W przypadku tego zaburzenia zaleca się intensyfikację dializoterapii.

### Zmiany zabarwienia skóry

Zmiany zabarwienia skóry występują często u chorych z PChN. Niektórzy autorzy ich częstość szacują nawet na 70%.

#### Błądź skóry

Zaburzenie to wynika z niedokrwistości oraz niedoboru erytropoetyny i występuje u ok. 60–80% pacjentów z przewlekłą chorobą nerek.

#### Żółtawe lub ziemisto-brunatne zabarwienie skóry

Dotyczy ok. 40% pacjentów z PChN. Zażółcenie powłok skórnych wiąże się z gromadzeniem w skórze i tkance podskórnej barwników rozpuszczalnych w tłuszczach, takich jak: urochromy i karotenoidy. Ziemisto-brunatne zabarwienie skóry spowodowane jest odkładaniem złogów hemosyderyny.

#### Hiperpigmentacja

Występuje u ponad 20% chorych z PChN. Na rozwój zmian skórnych prawdopodobnie wpływ ma większa aktywność hormonu stymulującego produkcję melaniny  $\beta$  ( $\beta$ -Melanocyte-stimulating

*hormone* –  $\beta$ -MSH) oraz zwiększone gromadzenie melaniny w naskórku i skórze właściwej. Uważa się, że w powstawaniu zmian pewną rolę odgrywa również promieniowanie słoneczne. Klinicznie hiperpigmentacja przejawia się w postaci rozległych plam o brązowo-beżowym zabarwieniu, zlokalizowanych głównie w miejscach ekspozowanych na promieniowanie słoneczne, takich jak: twarz, górna część tułowia i ramiona. Może dotyczyć również spojówek i błony śluzowej jamy ustnej. Chorym z PChN zaleca się ochronę przeciwsłoneczną i unikanie ekspozycji na światło słoneczne.

## Zmiany paznokciowe

### Paznokcie typu *half and half* (paznokcie Lindsaya)

Zmiany te są najbardziej charakterystyczne dla osób z chorobami nerek, występują u ok. 10–60% chorych ze schyłkową niewydolnością nerek. Częściej dotyczą płytek paznokciowych rąk niż stóp. Proksymalna część paznokcia jest biała lub biała. W dystalnej części płytki paznokciowej dochodzi do różowobrazowego przebarwienia, zajmującego ok. 40–60% jej długości. Jeżeli obszar przebarwienia jest mniejszy niż 40% płytki paznokciowej, to paznokcie takie zwykło określać się jako paznokcie półksiężycowate (*crescent nails*). Patogeneza nie została do końca poznana. Zmiany te prawdopodobnie spowodowane są obrzękiem łożyska paznokciowego, zwiększoną produkcją melaniny w macierzy paznokcia i odkładaniem lipochromów w płytce paznokciowej. Zmiany te mogą ustąpić po przeszczepieniu nerki.

### Paznokcie Muehrckego

Występują m.in. u chorych z PChN i są prawdopodobnie związane z hipoalbuminią i ze zmianami macierzy paznokcia. Klinicznie przedstawiają się jako poprzeczne zmłeczenia łożyska paznokcia, równoległe do dystalnego brzegu lunuli i zajmujące całą jego szerokość. Linie te nie przesuwają się wraz ze wzrostem płytki paznokciowej.

### Linie (pasma) Meesa

Występują u chorych m.in. z ostrą niewydolnością nerek (ONN). Powstają na skutek przejściowego uszkodzenia macierzy paznokcia. Klinicznie manifestują się jako poprzeczne zbielenia płytki paznokciowej, zajmujące jej całą szerokość. Zmiany przesuwają się dystalnie wraz ze wzrostem płytki paznokciowej.

➤ **Inne zmiany paznokciowe:** onycholiza, rogowacenie podpaznokciowe (*subungual hyperkeratosis*), *koilonychia*, podpaznokciowe linijne zmiany krwotoczne (*splinter hemorrhages*).

## Zmiany w obrębie błon śluzowych jamy ustnej

**Kserostomia** występuje nawet u ok. 30% chorych z PChN. Z innych zmian pojawić się mogą: **makroglosja** (łac. *macroglossia*) z bruzdowaniem powierzchni języka (*teeth markings*), zapalenie kąćków ust, afty, wrzodziejące zapalenie jamy ustnej czy mocznicowy zapach z ust.

## Nabyte dermatozy perforujące

Jest to grupa schorzeń o podobnym obrazie klinicznym i histologicznym. Do schorzeń tych zalicza się: chorobę Kyrlego (**ryc. 2**), perforujące zapalenie mieszków włosowych i odczynową kolagenozę perforującą. Częstość tych schorzeń u osób dializowanych ze schyłkową niewydolnością nerek oceniana jest na ok. 4,5–11%. Czynnikiem ryzyka są rasa czarna i współistniejąca cukrzyca. Schorzenia te charakteryzują się występowaniem hiperkeratocyticznych grudek z obecnością czopów rogowych oraz towarzyszącym świądem. Rozpoznanie ustalane jest na podstawie obrazu histologicznego, czasem konieczne jest wykonanie kilku biopsji zmian skórnych.

Możliwości terapeutyczne są ograniczone. W leczeniu stosuje się miejscowe i doustne retinoidy, glikokortykosteroidy – miejscowo lub jako iniekcje doogniskowe, fototerapię oraz preparaty złuszczone.



**Ryc. 2.** Nabyta dermatoza perforująca (choroba Kyrlego) – hiperkeratotyczne grudki, częściowo zlewające się w blaszki.

### **Choroba Kyrlego (perforująca choroba dializowanych, wnikające do skóry rogowacenie mieszkowe i przymieszkowe)**

Schorzenie to występuje u ok. 2-11% chorych ze schyłkową niewydolnością nerek, często po rozpoczęciu dializ. Patogeneza nie została wyjaśniona, pewne znaczenie może odgrywać drażnienie i uszkodzenia skóry. Charakteryzuje się występowaniem stożkowatych, przy- i okołomieszkowych, hiperkeratotycznych grudek, wielkości 2-8 mm, często pokrytych rogowym czopem. Grudki mogą się grupować, tworząc blaszki. Chorobie zwykle towarzyszy uporczywy świąd, na skórze widoczne są przeczosy, a niekiedy też zmiany o charakterze świerzbicznej guzkowej. Zmiany są zlokalizowane najczęściej na kończynach dolnych, głównie na podudziach i pośladkach, ale zajmować mogą również kończyny górne oraz tułów. Wykwity mogą przyjmować liniowy układ. Kyrle, który po raz pierwszy opisał to schorzenie, uważał, że zmiany skórne nie są związane z mieszkami włosowymi. Część autorów neguje obecnie ten pogląd. W obrazie histologicznym charakterystyczną cechą jest obecność czopów rogowych we wgłobieniach naskórka lub mieszków włosowych.

### **Perforujące zapalenie mieszków włosowych (perforating folliculitis)**

Czynnikiem wywołującym może być uraz związany ze świądem lub infekcja mieszka włosowego. Zmiany mają charakter przymieszko-

wych, zapalnych, hiperkeratotycznych grudek o średnicy 2-8 mm, często pokrytych rogowym czopem. Najczęściej są zlokalizowane na owłosionych częściach kończyn oraz dolnej części pleców. W obrazie histologicznym widoczne są poszerzone mieszki włosowe wypełnione czopem rogowym, z uszkodzeniem ściany mieszka.

### **Odczynowa kolagenoza perforująca (reactive perforating collagenosis)**

Uważa się, że zmiany powstają w odpowiedzi na uraz skóry, często niewielki. Wykwity mają charakter hiperkeratotycznych grudek, z centralnym, pępkowatym zagłębieniem pokrytym czopem rogowym, które często układają się linijnie – wzdłuż linii zadrapania (objaw Koebnera). Mogą też występować guzki i blaszki. Wykwity są zlokalizowane na kończynach lub w innych miejscach podatnych na uraz. Zmiany mogą ustępować samoistnie w ciągu 2-6 tygodni z pozostawieniem blizny. Schorzenie to występuje również u chorych przed rozpoczęciem dializoterapii i niekiedy u biorców przeszczepów nerek. W obrazie histologicznym widoczne są wgłobienia naskórka, pokryte rogowym czopem. W górnej części skóry właściwej dochodzi do martwicy kolagenu, którego wiązki wnikają do pokrywającego go czopu rogowego.

Schorzenia te różnicuje się ze świerzbiczną guzkową, z liszajem płaskim przerostowym, wysiewną postacią *keratoacanthoma* i brodawkami zwykłymi.

### **Kalcynoza (wapnica) skóry**

Przerzutowa kalcynoza (wapnica) skóry występuje stosunkowo często u chorych dializowanych ze schyłkową niewydolnością nerek (ryc. 3 i 4).

#### **PATOGENEZA**

Schorzenie spowodowane jest zaburzeniami metabolizmu wapnia i fosforanów, tzn. gromadzeniem się jonów fosforanowych w surowicy i kompensacyjnym uwalnianiem jonów wapnia z kości. U chorych z PChN zwapnienia mogą powstawać już przy niewielkich zaburzeniach

gospodarki wapniowo-fosforanowej. Dodatkowe czynniki ryzyka stanowią: nadczynność przytarczyc, cukrzyca, choroby wątroby, otyłość, płeć żeńska, zwiększona podaż produktów wapniowo-fosforanowych, stan nadkrzepliwości, stosowanie glikokortykosteroidów i doustnych antykoagulantów.

#### OBRAZ KLINICZNY

Zwapnienia mogą się pojawić w obrębie wszystkich tkanek. Początkowo złogi odkładają się w naczyniach krwionośnych i narządzie wzroku, następnie w skórze i tkance podskórnej oraz narządach wewnętrznych, najczęściej w płucach, nerkach i żołądku. Zwapnienia w skórze i tkance podskórnej manifestują się pod postacią grudek, blaszek i guzków o porcelanowym kolorze, które mogą ulegać rozpadowi z wydobywaniem się białawej masy i tworzeniem owrzodzeń. Złogi mogą powodować odczyn zapalny, co wywołuje rumień. W powstawaniu zmian odgrywają rolę również czynniki miejscowe, takie jak uraz i niskie pH, dlatego też zmiany często umiejscawiają się w okolicach stawów, szczególnie łokci i kolan, oraz na opuszkach palców.

Szybko powstające zwapnienia określane są terminem **kalcyfilaksji – wapniejącej arteriopatii mocznicowej** (*calcific uremic arteriopathy*). Kalcyfilaksja występuje u ok. 1-4% chorych dializowanych i jest związana z dużą śmiertelnością. W procesie tym złogi wapnia odkładają się w naczyniach krwionośnych skóry i tkanki podskórnej, co powoduje niedokrwienie i martwicę z tworzeniem owrzodzeń. Schorzenie to początkowo manifestuje się pod postacią twardych, purpurowych blaszek i guzków o siatkowatym układzie przypominającym *livedo reticularis*. Zmiany są często zlokalizowane na dystalnych częściach kończyn (stopy, ręce, przedramiona, podudzia), ale mogą pojawić się również na tułowie i wówczas mają gorsze rokowanie. Obok zmian skórnych kalcyfilaksja może prowadzić do objawów układowych, związanych z zajęciem naczyń, takich jak: udar, zawał mięśnia sercowego, martwica jelit, hipotensja i miopatia. W badaniu histologicznym, przy standardowym barwieniu hematoksyliną-eozyną, wapń tworzy formy bezpostaciowe i barwi się na kolor niebieski.

W różnicowaniu należy uwzględnić kalcynozę przerzutową w przebiegu nowotworów,



Ryc. 3. Wapnica skóry łokcia.



Ryc. 4. Wapnica skóry palców.

nadczynności przytarczyc, chorób kości (m.in. szpiczak, przerzuty do kości, *osteomyelitis*), sarkoidozy. W różnicowaniu kalcyfilaksji należy uwzględnić choroby zapalne naczyń. Przede wszystkim ważne jest leczenie choroby podstawowej i wyrównanie zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej (intensywna dializoterapia z zastosowaniem płynu dializacyjnego o obniżonym stężeniu wapnia). Istnieją doniesienia o korzystnych rezultatach po zabiegu usunięcia przytarczyc. Opisywano również skuteczność stosowania: bisfosfonianów, kalcyminetyków, analogów witaminy D, tkankowego aktywatora plazminogenu. W przypadku kalcynozy przerzutowej pojedyncze zmiany skórne można usuwać chirurgicznie. Ważnym elementem jest odpowiednie zaopatrzenie powstałych owrzodzeń i zapobieganie infekcji – stosuje się opatrunki bioaktywne, antybiotykoterapię, leczenie w komorze hiperbarycznej.