

Una dermatosi bollosa in dialisi peritoneale: possibile ruolo dei plastificanti

R. Russo, V. Valicenti, R. Corciulo

U.O. di Nefrologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Consorziale Policlinico di Bari

Caso clinico

Donna di 67 anni, di razza caucasica, obesa (BMI 32). In anamnesi, tre gravidanze regolarmente portate a termine. Anamnesi negativa per diabete, epatite virale da HBV e HCV ed infezione da HIV. Ipertensione arteriosa da circa 20 anni. A 53 anni riscontro occasionale di insufficienza renale cronica. Rifiuta di sottoporsi a biopsia renale e si sottopone a terapia conservativa dimostrando una scarsa compliance. Per il graduale peggioramento degli indici di funzionalità renale all'età di 60 anni è avviata alla dialisi peritoneale (CAPD). Lo schema dialitico iniziale prevede tre scambi giornalieri con l'utilizzo di sacche di glucosio con concentrazione 1.36% e 2.27%; successivamente, dopo circa un anno di trattamento, per la difficoltà nel controllare lo stato di idratazione viene introdotto un quarto scambio con una sacca di icodestrina (Extraneal®, Baxter) durante la sosta notturna. Durante il trattamento dialitico incorre in tre episodi di peritonite, con esami colturali positivi per stafilococco aureo in due casi ed enterococco in un caso. A 65 anni, giunge a visita di controllo lamentando la comparsa di numerose bolle cutanee tipo flittene a contenuto citrino, sulle superfici esposte, con prevalente localizzazione alle superfici dorsali delle mani (Fig. 1). All'epoca, la paziente si presenta in buone condizioni cliniche ed è dializzata adeguatamente (KT/V settimanale 2.2, clearance settimanale della creatinina 56 L/1.73 m²). La paziente non riferisce alcuna familiarità per malattie bollose della pelle. Un esame clinico più accurato, evidenzia lesioni cicatriziali multiple nelle sedi di precedenti lesioni bollose giunte a guarigione (Fig. 2). L'esame obiettivo generale non evidenzia nulla di significativo.



Fig. 1 - Lesioni bollosa e ulcerativa del dorso della mano.

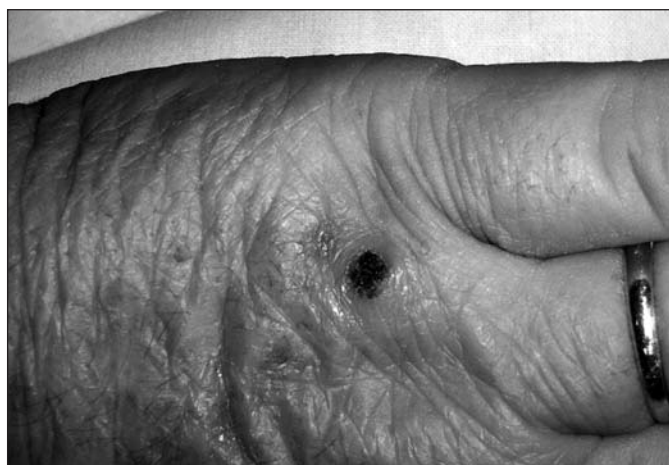


Fig. 2 - Evoluzione cicatriziale di lesione bollosa del dorso della mano.



Domanda 1

Quale malattia può causare in un paziente in CAPD lesioni cutanee di tipo bolloso?

- a) Porfiria acuta intermittente
- b) Coproporfiria ereditaria
- c) Pseudoporfiria
- d) Psoriasi

Gli esami di laboratorio non mostrano variazioni significative e i test di funzionalità epatica sono nella norma. I test immunologici evidenziano una leggera positività per il fattore reumatoide, mentre i livelli plasmatici di autoanticorpi, crioglobuline, immunoglobuline e complemento sono nella norma. Su consiglio di uno specialista dermatologo, si somministrano un antistaminico e si applica una crema cortisonica sulle lesioni cutanee e nell'ipotesi che il quadro clinico sia causato da una condizione di ipersensibilità all'icodestrina, se ne sospende l'uso e la si sostituisce con una soluzione di glucosio 3.86%.

Domanda 2

Da quanto riportato in letteratura, quali di queste complicanze non è stata associata all'uso di icodestrina?

- a) Peritonite sterile
- b) Dermatite esfoliativa
- c) Epidermiolisi bollosa
- d) Dermatite bollosa

Nei mesi successivi, si osserva una progressiva riduzione della sintomatologia che tuttavia recidiva in maniera significativa a distanza di circa sei mesi dalla comparsa delle prime lesioni cutanee. Compaiono, in gittate successive, lesioni bollose nelle stesse sedi delle precedenti gittate, accompagnate da febbre. Le lesioni evolvono in ulcerazioni necrotico-emorragiche dolenti. Segue la formazione di croste con evoluzione in chiazze atrofico-cicatriziali che rendono necessario in un caso l'intervento di un chirurgo plastico per un innesto cutaneo omologo. I test allergologici, RAST ed epicutanei, producono esito negativo. La biopsia cutanea mostra lesioni compatibili con un quadro di porfiria cutanea tarda (PCT): interruzione della giunzione dermo-epidermica della cute con modesti segni di infiammazione e all'immunofluorescenza depositi lineari di IgG, C3 e fibrinogeno perivasali e a livello della giunzione dermo-epidermica. Il dosaggio delle porfirine nelle feci e nel sangue (la paziente è diventata anurica nel frattempo) ha esito negativo. Le porfirine totali sieriche evidenziano una concentrazione

di 6.2 nmol/L (v.n. <11.2) e il dosaggio fecale dell'isocoprofirina è 132 nmol/g (v.n. <200).

Su consiglio del dermatologo, si somministra una terapia corticosteroidica *per os* e si sospendono tutti i farmaci assunti dalla paziente considerati potenzialmente "aggravanti" o "slatentizzanti" le forme croniche di PCT. Questa strategia terapeutica non è seguita da alcun beneficio clinico e pertanto dopo circa un mese, nel sospetto di una pseudoporfiria indotta dai materiali con cui sono prodotte le sacche per dialisi peritoneale (PVC), si sostituiscono quest'ultime con sacche in Biofine® Fresenius, materiale non contenente PVC. A questa sostituzione segue, nei mesi successivi, una remissione della sintomatologia con conseguente guarigione delle lesioni cutanee. I farmaci precedentemente sospesi sono progressivamente reintrodotti senza nessuna ricorrenza della dermatosi bollosa.

Domanda 3

Quale dei seguenti farmaci "scatenanti" è stato associato alla patogenesi della porfiria cutanea tarda?

- a) Aspirina
- b) Penicillina
- c) Furosemide
- d) Atropina

Discussione

La prevalenza di lesioni vescicolo-bollose, nei pazienti in dialisi, varia tra l'1.2% e il 18%. In presenza di queste manifestazioni cutanee, la diagnostica differenziale deve orientarsi tra porfiria, pseudoporfiria e fotodermatosi (1).

Le porfirie sono condizioni morbose causate da un difetto del metabolismo delle porfirine (2). Le porfirine sono composti tetrapirrolici, costituenti di proteine come l'eme, gruppo prostetico dell'emoglobina. I difetti parziali, congeniti o acquisiti, degli enzimi coinvolti nella biosintesi dell'eme causano le porfirie. Le manifestazioni cutanee si verificano nella PCT, nella protoporfiria e nella "porfiria variegata", condizioni in cui il blocco enzimatico tardivo nella sequenza della biosintesi dell'eme produce accumulo nei tessuti di porfirine. Quest'ultime, quando sono eccitate dai raggi ultravioletti in presenza di ossigeno, esercitano un effetto fotodinamico attraverso la produzione di radicali liberi dell'ossigeno. La conseguenza è l'interruzione della giunzione dermo-epidermica con

formazione di bolle e vescicole. La bolla è sottoepidermica e il fondo è costituito dal derma papillare. La PCT è l'unica forma di porfiria in cui sono descritte forme acquisite. Essa si manifesta nelle fasi medie della vita e più frequentemente in caso di epatopatia (alcolica e virale) perché in presenza di normale funzione del fegato i prodotti di accumulo, responsabili delle manifestazioni cutanee, sono riversati nella bile. Altre forme acquisite di PCT sono state descritte in corso di sovraccarico di ferro, assunzione di estrogeni e neoplasie. Nella PCT sono sempre assenti i disturbi neuroviscerali caratteristici delle altre forme di porfiria.

La pseudoporfiria è una condizione in cui in presenza di normali livelli plasmatici di porfirine, si verificano lesioni cutanee simili a quelle della PCT (3). La maggior parte dei casi di pseudoporfiria descritti sono secondari all'assunzione di farmaci fotosensibilizzanti (naprossene, furosemide, acido nalidixico, bumetanide, tetracicline, amiodarone), di sostanze chimiche e di alcol (4-6). Nei pazienti in dialisi peritoneale la pseudoporfiria è stata associata all'icodestrina (7) e agli ftalati (8).

In corso di insufficienza renale cronica e/o stato di dialisi, la ritenzione di tossine uremiche, il sovraccarico di ferro, di alluminio (9) e l'impiego di materiali di dialisi in PVC in grado di rilasciare ftalati, potrebbero interferire con il metabolismo delle porfirine. In aggiunta, potrebbero svolgere un ruolo patogenetico nella formazione delle lesioni cutanee, alcune sostanze cromofore, quali i citocromi e i flavonoidi, in grado di liberare radicali liberi dopo l'assorbimento di radiazioni. Comunque, indipendentemente dai fattori scatenanti, sono le radiazioni luminose comprese tra i 400 e i 410 nm (banda Soret) a svolgere un ruolo patogenetico insostituibile.

La PCT e la pseudoporfiria producono manifestazioni cutanee molto simili con formazione di lesioni bollose a contenuto liquido di grandezza variabile, evolvendo in lesioni ulcerative con esiti cicatriziali. A differenza della PCT, nella pseudoporfiria non si osservano l'ipertricosi, l'iperpigmentazione cutanea e le lesioni sclerodermiche. I valori plasmatici di uroporfirina e coproporfirina possono essere elevati nei pazienti con IRC a causa della ridotta escrezione renale; questa situazione tuttavia, non sempre si associa alla presenza di lesioni cutanee. L'aumento dei livelli si osserva più frequentemente nei pazienti in emodialisi che in quelli in dialisi peritoneale, probabilmente per le minori clearance delle porfirine (sostanze ad elevato peso molecolare), ottenuti con l'emodialisi. La diagnosi differenziale tra PCT e pseudoporfiria richiede il do-

saggio delle porfirine nel sangue, nelle urine e nelle feci. Queste sono molto elevate nella PCT e normali o leggermente superiori ai limiti di normalità nella pseudoporfiria. Nella PCT aumentano nelle urine le uroporfirine I, III e la porfirina eptacarbossilata e nelle feci l'isocoproporfirina e le porfirine epta-, esa- e pentacarbossilate (10).

Il trattamento della pseudoporfiria richiede la sospensione dei farmaci foto sensibilizzanti e la protezione dall'esposizione ai raggi UVA. Numerosi autori riferiscono la completa risoluzione della pseudoporfiria in emodializzati trattati con N-acetilcisteina (11, 12). Questo farmaco, al dosaggio di 800-1200 mg/die, agirebbe stimolando la produzione di glutazione, un potente antiossidante.

La diagnostica differenziale delle dermatosi bollose, nei pazienti in dialisi, deve includere oltre a PCT e pseudoporfiria, il pemfigo e le reazioni fototossiche provocate dall'esposizione ai raggi ultravioletti. I pazienti in dialisi che presentano lesioni bollose della cute, pertanto devono essere valutati con attenzione e sottoposti a un dosaggio delle porfirine sieriche e fecali.

Il caso di pseudoporfiria descritto evidenzia l'associazione tra uso di sacche per dialisi peritoneale in PVC e manifestazioni cliniche. La loro sostituzione con sacche in Biofine® ha comportato la risoluzione della pseudoporfiria. Riteniamo pertanto che in caso di manifestazioni cutanee vescicolo-bollose, in pazienti in dialisi peritoneale, non si debba escludere questa possibile patogenesi.

Indirizzo degli Autori:

Roberto Russo, MD
U.O. di Nefrologia
Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico
Piazza Giulio Cesare 11
70124 Bari
roberto.russo@policlinico.ba.it



Bibliografia

1. Cordova KB, Oberg TJ, Malik M, Malik M, Robinson-Boston L. Dermatological conditions seen in end-stage renal-disease. *Semin Dial* 2009; 22: 45-55.
2. Canavese C, Gabrielli D, Guida C, Cappellini MD. I nefrologi e le porfirie. *Giorn Ital Nefrol* 2002; 4: 393-412.
3. Green JJ, Manders SM. Pseudoporphyria. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 1-8.
4. Ruggian JC, Fishbane S, Demento FJ, Maesaka JK, Frei G.L. Porphyria cutanea tarda in a patient on chronic ambulatory peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 397-402.
5. Breier F, Feldmann R, Pelzl M, Gschnait F. Pseudoporphyria cutanea tarda induced by furosemide in a patient undergoing peritoneal dialysis. *Dermatology* 1998; 197: 271-3.
6. Harvey E, Bell CH, Paller AS, et al. Pseudoporphyria cutanea tarda: two case reports on children receiving peritoneal dialysis and erythropoietin therapy. *J Pediatr* 1993; 121: 749-52.
7. Goldsmith D, Jawardene S, Sabharwal N, Cooney K. Allergic reaction to the polymeric glucose-based peritoneal dialysis fluid icodextrin in patients with renal failure. *Lancet* 2000; 355: 897.
8. Hafi A, Abassi C, Hiesse C, Boubenider S, Charpentier B. Porphyria cutanea tarda and pseudo-porphyrin in two patients on CAPD: the role of phthalates. *Perit Dial Int* 2001; 21 (Suppl 2): S53.
9. Gafter U, Mamet R, Korzets A, Malachi T, Schoenfeld N. Bullous dermatosis of end-stage renal disease: a possible association between abnormal porphyrin metabolism and aluminium. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 1787-91.
10. Glynne 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.
11. Tremblay JF, Veilleux B. Pseudoporphyria associated with hemodialysis treated with N-acetylcysteine. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 1189-90.
12. Cooke NS, McKenna K. A case of haemodialysis-associated pseudoporphyria successfully treated with oral N-acetylcysteine. *Clin Exp Dermatol* 2007; 32: 64-6.

Le risposte corrette alle domande sono a pag. 53