

Manifestações dermatológicas em uma casuística de doença hepática crônica de um hospital de referência em Belém, Estado do Pará, Brasil

Dermatological manifestation in a case analysis of a chronic liver disease in a reference hospital in Belém, Pará State, Brazil

Manifestaciones dermatológicas en una casuística de enfermedad hepática crónica de un hospital de referencia en Belém, Estado de Pará, Brasil

Naiara Chaves Maia

Programa de Residência Médica em Infectologia, Hospital Universitário João de Barros Barreto, Belém, Pará, Brasil

Fernando Costa Araújo

Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Pará, Belém, Pará, Brasil

Carla Andréa Avelar Pires

Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Pará, Belém, Pará, Brasil

Serviço de Dermatologia, Universidade do Estado do Pará, Belém, Pará, Brasil

Simone Regina Souza da Silva Conde

Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Pará, Belém, Pará, Brasil

Serviço de Hepatologia, Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará, Belém, Pará, Brasil

Heloisa Marceliano Nunes

Seção de Hepatologia, Instituto Evandro Chagas/SVS/MS, Belém, Pará, Brasil

Manoel do Carmo Pereira Soares

Seção de Hepatologia, Instituto Evandro Chagas/SVS/MS, Belém, Pará, Brasil

RESUMO

Hepatopatas muitas vezes podem não apresentar sintomas ou podem apresentá-los de forma leve e inespecífica, sem indícios evidentes de lesão hepatocelular. As lesões de pele podem ser os primeiros ou mesmo os únicos sinais da existência de doenças hepáticas. Este trabalho tem como objetivo detectar e descrever as principais lesões de pele em uma série de pacientes com hepatopatias atendidos em um hospital de referência para doenças do fígado na Cidade de Belém, Estado do Pará, Brasil, no período de outubro de 2011 a junho de 2012. Foram investigados 58 pacientes, dos quais a maioria era do gênero feminino, na quinta década de vida. As hepatites virais B e C foram as doenças hepáticas mais encontradas e 91,4% dos pacientes apresentaram achados dermatológicos durante a investigação, com 40 tipos diferentes de diagnósticos dermatológicos, agrupados em 13 principais grupos de dermatopatias. A xerose foi o achado dermatológico mais comum em hepatopatas (34,5%). As doenças crônicas do fígado estão relacionadas com uma série de manifestações extra-hepáticas, muitas das quais são cutâneas e podem ajudar a identificar os casos silenciosos destas graves doenças.

Palavras-chave: Hepatopatias; Dermatopatias; Manifestações Cutâneas; Cirrose Hepática; Hepatite.

INTRODUÇÃO

A doença hepática é uma condição muito comum no âmbito da medicina interna e pode estar associada a várias manifestações extra-hepáticas envolvendo os rins, ossos, sistema nervoso, trato gastrointestinal e a pele¹. Alterações cutâneas podem ser o primeiro indício de que um paciente tem uma doença

que acomete o fígado. Reconhecer estes sinais é fundamental para o diagnóstico precoce de entidades nosológicas que são muitas vezes assintomáticas e podem permanecer subdiagnosticadas por longos períodos².

O fígado é o principal órgão para o metabolismo de proteínas, carboidratos, gordura e fármacos, bem como para a remoção de hormônios e outras substâncias³. As atividades metabólicas do fígado exigem um rico suprimento sanguíneo para o transporte destes substratos. A rede vascular hepática consiste de dupla vascularização: da artéria hepática e da veia portal, responsáveis por, respectivamente, $\approx 30\%$ e $\approx 70\%$ do sangue que chega ao órgão. Durante condições basais, aproximadamente 1,5 L de sangue é transportado para o fígado a cada minuto, proporcionando uma grande

Correspondência / Correspondence / Correspondencia:

Manoel do Carmo Pereira Soares
Seção de Hepatologia, Instituto Evandro Chagas/SVS/MS
Av. Almirante Barroso, 492. Bairro: Marco
CEP: 66090-000 Belém-Pará-Brasil
Tel.: (91) 3214-2118
E-mail: manoelsoares@iec.pa.gov.br

carga de compostos que exigem um processamento metabólico⁴. Qualquer alteração hepática pode prover prejuízo às suas funções, gerando repercussões sistêmicas.

O padrão de acometimento por doença hepática na população mundial tem mudado nos últimos anos. Os fenômenos de globalização, imigração, vacinação e de avanços em medidas preventivas primárias e secundárias contribuíram para se efetivar no Brasil e em diversos outros países o fenômeno de transição epidemiológica, com a materialização de drástica redução de doenças infecciosas hepáticas, associada, por outro lado, à crescente morbimortalidade por estas quando em associação a doenças crônicas não transmissíveis. Sabe-se, ainda, que a associação de hepatites por vírus B e C a outras condições infecciosas que gerem imunossupressão, como o vírus da imunodeficiência (HIV), pode levar a mais rápida progressão da doença hepática^{5,6}.

A esteatose hepática não alcoólica (NASH) tem também tido sua prevalência aumentada, resultante do crescente nível de obesidade nas populações. A NASH pode influenciar a progressão de diversas doenças, incluindo a infecção crônica por hepatites virais e a doença hepática pelo consumo do álcool. Em muitos países, há uma considerável preocupação pública devido aos níveis de consumo alcoólico afetando adversamente grupos etários mais jovens. Com a prevalência aumentada de cirrose, o carcinoma hepatocelular primário (HCC) tem se tornado evidentemente mais frequente, bem como o colangiocarcinoma intra-hepático⁷.

A lista das manifestações cutâneas decorrentes da doença hepática tem sido ampliada ao longo do tempo. Muitos tipos de interações entre estes dois órgãos são encontrados: a doença no fígado pode causar lesões de pele; a pele e o fígado podem estar envolvidos no mesmo processo patogênico (tais como vistos na doença dos histiócitos, hemangiomas, sarcoidose, deficiência de α 1-antitripsina, hemocromatose); doenças de pele podem levar a alterações hepáticas (tais como implantes secundários de tumores malignos de pele); e o fígado pode ser lesado por drogas do tratamento de doenças de pele (e.g., metotrexato na terapia da psoríase) ou vice-versa (e.g., interferon [IFN] para o tratamento na infecção pelo vírus C)⁸.

A doença hepática de qualquer origem pode levar a típicos achados na pele. Icterícia, prurido, telangiectasias do tipo "aranha vascular" (*spider angioma*), leuconíquia e baqueteamento digital são características bem conhecidas. Eritema palmar, rosácea e rinofima são achados comuns, porém muitas vezes negligenciados em um exame clínico pouco minucioso. Sinais mais sutis incluem marcas de arranhões, perda de pelos axilares e ginecomastia. A ascite pode ainda levar a estrias e à hérnia umbilical⁹.

As hepatites infecciosas crônicas estão fortemente relacionadas a outras lesões cutâneas. Alguns achados incluem: crioglobulinemia mista¹⁰, porfíria cutânea

tardia (PCT), líquen plano (LP)¹¹, poliartrite nodosa (PAN), eritema acral necrolítico, síndrome de Raynaud, e outras condições, como prurido e urticária. Quando essas lesões dermatológicas são encontradas, infecção pelo vírus da hepatite C (VHC) deve ser considerada. A hepatite B, por sua vez, está mais relacionada à urticária e angioedema (*serum sickness like syndrom*), síndrome de Gianotti Crosti (acrodermatite papular da infância)¹² e também à PAN e vasculite crioglobulinêmica¹³. Além do efeito direto da infecção viral em pele, linfócitos, células dendríticas e vasos sanguíneos; do epifenômeno resultante da interrupção da resposta imune e da interrupção da infecção em outros órgãos, gerando uma resposta de pele típica, a própria terapia biológica para o tratamento das hepatites virais (como a terapia com IFN) associa-se a inúmeras desordens dermatológicas¹⁴.

Em uma análise univariada, um grupo de 744 pacientes submetidos à biópsia hepática teve suas alterações de pele avaliadas (nevus arâneos, eritema palmar, telangiectasia, sinais de hemorragia e pele seca) e comparadas com o grau de fibrose (F) hepática. Em geral, na fibrose F0-F1, as alterações de pele eram infrequentes. Poucos pacientes com grau de fibrose F2 apresentavam manifestações cutâneas. Nos casos com fibrose avançada, F3-F4, estas lesões foram comuns, e em 50% dos casos com F3 e 84% daqueles com F4 apresentava o nevo arâneo. Os valores de rotinas laboratoriais (tempo de protrombina, γ -glutamilttransferase, albumina e o índice da relação aspartato aminotransferase/plaquetas) foram incluídos na análise, e constatou-se que o poder discriminativo das alterações na pele era melhor que os parâmetros laboratoriais na predição do grau de doença hepática¹⁵.

Levando-se em conta que na atenção primária à saúde mais de um quarto das consultas envolvem queixas de desordens de pele, na realização de uma história médica geral é importante se estar ciente de uma ampla gama de condições sistêmicas que podem se manifestar como condições dermatológicas¹⁶. Cabe também aos médicos especialistas questionarem sintomas associados a condições de base e examinarem a pele do paciente com doenças crônicas, visto que muitos indivíduos com hepatopatias não relatam os sintomas de pele, como o prurido, por não os correlacionarem com a doença do fígado¹⁷.

O objetivo desta pesquisa foi avaliar o espectro de manifestações cutâneas em pacientes acometidos por doenças hepáticas crônicas em um serviço de referência em hepatologia do Estado do Pará, Brasil.

MATERIAIS E MÉTODOS

Estudo epidemiológico, observacional, longitudinal, prospectivo, quantitativo, de uma série de casos de pacientes com doenças hepáticas atendidos no Ambulatório do Fígado da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará (FSCMPA), na Cidade de Belém, Estado do Pará, Brasil, no período de outubro de 2011 a junho de 2012.

Foram incluídos no estudo pacientes com diagnósticos hepáticos de etiologia não viral ou viral, que não tinham iniciado nenhuma forma legítima de tratamento para as hepatites virais, tendo em vista que pacientes em regime de algumas terapias antivirais podem apresentar, associadamente, outras formas de lesões cutâneas; e que se encontravam na faixa etária igual ou superior a 3 anos de idade. Os pacientes foram selecionados por amostragem não probabilística regida por critérios de conveniência e/ou de disponibilidade dos inquiridos.

Estes pacientes foram submetidos a uma avaliação clínica que consistiu de anamnese norteada por roteiro de investigação previamente elaborado pelos pesquisadores; e de exame físico dermatológico, realizado por profissional especialista em Dermatologia. Investigou-se e descreveu-se o tipo e a frequência de lesões nos pacientes entrevistados. Os pacientes com diagnósticos de doenças dermatológicas foram tratados e/ou encaminhados a serviços de referência na área para acompanhamento.

Após o exame físico dermatológico, foram coletados cerca de 8 mL de sangue dos pacientes para pesquisa e/ou confirmações sorológicas de hepatites virais B, C e D no intuito de confirmar os diagnósticos e/ou verificar infecções recentes (coinfecção e superinfecção). Os testes sorológicos da hepatite B (HBsAg, anti-HBc total e anti-HBs) foram realizados utilizando-se kits BioMérieux® e Diasorin®; da hepatite C (anti-VHC), com kits comerciais Ortho®, Diapro® e Murex®. Nos resultados positivos para hepatite B, foram pesquisados os marcadores HBeAg e anti-HBe, relacionados à replicação viral e anti-HD para investigar a infecção pelo vírus da hepatite D (VHD) ou Delta. Nas amostras anti-VHC positivo, foram efetuadas pesquisas para detecção do VHC-RNA por reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa (*reverse transcriptase polymerase chain reaction* – RT-PCR), em testes qualitativos e de genotipagem.

As informações coletadas foram armazenadas em uma base de dados (Hepataware©) e as análises estatísticas foram conduzidas empregando-se os programas Microsoft Excel, versão 2010, e o aplicativo Harvard Graphics 98, para as representações gráficas. Este projeto foi aprovado em 22 de setembro de 2011 pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Evandro Chagas (CAAE – 0034.0.072.000-11).

RESULTADOS

Foram incluídos no estudo 58 indivíduos, com frequência de 55,2% (32/58) para o gênero feminino e 44,8% (26/58) para o gênero masculino. A faixa etária variou de 16 a 85 anos, sendo a faixa mais prevalente a de 50 a 59 anos de idade com 32,8% (19/58) do total (Tabela 1).

As doenças hepáticas de etiologia viral foram as mais prevalentes em 53,5% (31/58) dos casos, destacando-se a hepatite B em 36,3% (21/58). Na distribuição da população por gênero e diagnósticos hepáticos, tem-se como destaque a cirrose alcoólica entre os homens e a cirrose biliar primária (CBP) entre as mulheres (Tabela 2).

Lesões dermatológicas estiveram presentes em 91,4% (53/58) dos casos, sendo que 65,5% (38/58) possuíam duas ou mais lesões associadas. Não foram encontradas lesões dermatológicas significativas em 8,6% (5/58) dos examinados. Foram encontrados 40 tipos diferentes de diagnósticos dermatológicos, podendo ser agrupados em 13 principais grupos de dermatopatias. A xerose foi o achado dermatológico mais comum em hepatopatas (34,5%), seguida de melanose, telangiectasias e prurido (17,2%). A frequência das alterações dermatológicas encontradas entre os pacientes examinados está representada na tabela 3.

A relação das principais alterações dermatológicas por diagnóstico hepático pode ser observada na tabela 4.

Tabela 1 – Distribuição de pacientes hepatopatas por faixa etária e gênero

| Faixa etária (anos) | Examinados | | Gênero | | | |
|---------------------|------------|-------|-----------|------|----------|-------|
| | N | % | Masculino | % | Feminino | % |
| 3 a 9 | – | – | – | – | – | – |
| 10 a 19 | 1 | 1,8 | – | – | 1 | 100,0 |
| 20 a 29 | 2 | 3,4 | 1 | 50,0 | 1 | 50,0 |
| 30 a 39 | 4 | 6,9 | 1 | 25,0 | 3 | 75,0 |
| 40 a 49 | 11 | 19,0 | 3 | 27,3 | 8 | 72,7 |
| 50 a 59 | 19 | 32,8 | 10 | 52,6 | 9 | 47,4 |
| 60 a 69 | 13 | 22,4 | 5 | 38,5 | 8 | 61,5 |
| 70 a 79 | 6 | 10,3 | 5 | 83,3 | 1 | 16,7 |
| > 80 | 2 | 3,4 | 1 | 50,0 | 1 | 50,0 |
| Total | 58 | 100,0 | 26 | 44,8 | 32 | 55,2 |

Sinal convencional utilizado: – Dado numérico igual a zero não resultante de arredondamento.

Tabela 2 – Etiologia da doença hepática na população examinada

| Doença hepática | Gênero | | Total | |
|-------------------------------|-----------|----------|-------|-------|
| | Masculino | Feminino | N | % |
| Etiologia viral | 15 | 16 | 31 | 53,5 |
| Hepatite B | 10 | 11 | 21 | 36,3 |
| Hepatite C | 5 | 5 | 10 | 17,2 |
| Etiologia não-viral | 8 | 9 | 17 | 29,3 |
| NASH | 1 | 4 | 5 | 8,6 |
| Cirrose alcoólica | 4 | – | 4 | 6,9 |
| CBP | – | 3 | 3 | 5,2 |
| Hepatite autoimune | 2 | 1 | 3 | 5,2 |
| Hidatidose | – | 1 | 1 | 1,7 |
| Esquistossomose | 1 | – | 1 | 1,7 |
| Doença hepática a esclarecer* | 3 | 7 | 10 | 17,2 |
| Total | 26 | 32 | 58 | 100,0 |

*Pacientes em investigação diagnóstica, incluindo casos de: cirrose criptogênica, hipertensão portal idiopática, hepatomegalia, cistos hepáticos, hipertransaminasemia, esteatose, insuficiência hepática, esplenomegalia com cirrose e doenças colestáticas.

Sinal convencional utilizado: – Dado numérico igual a zero não resultante de arredondamento.

Tabela 3 – Doenças hepáticas crônicas nas quais foram feitos diagnósticos dermatológicos

| | Alterações dermatológicas | Examinados | |
|--------------------------|-------------------------------|------------|------|
| | | N | % |
| Xerose | Xerose | 20 | 34,5 |
| | Melanose | 10 | 17,2 |
| | Leucodermia | 9 | 15,5 |
| Discromias | Melasma | 4 | 6,9 |
| | Hiperchromia pós-inflamatória | 2 | 3,4 |
| | Ocronose exógena | 2 | 3,4 |
| | Vitiligo | 2 | 3,4 |
| | Telangiectasia | 10 | 17,2 |
| Desordens vasculares | Úlcera vascular | 2 | 3,4 |
| | Púrpura pigmentar crônica | 2 | 3,4 |
| | Púrpura senil | 1 | 1,7 |
| | Eritema palmar petequeal | 1 | 1,7 |
| | Ceratose seborreica | 8 | 13,8 |
| Tumores benignos | Cistos epidérmicos | 3 | 5,2 |
| | Acrocórdon | 2 | 3,4 |
| | Onicomiose | 9 | 15,5 |
| Alterações de unhas | Distrofia ungueal | 3 | 5,2 |
| | Onicólise | 1 | 1,7 |
| | Prurido | 10 | 17,2 |
| Dermatoses inflamatórias | Dermatite seborreica | 4 | 6,9 |
| | Eczema de contato | 2 | 3,4 |
| | Psoríase | 1 | 1,7 |
| | Líquen simples crônico | 1 | 1,7 |
| | Pitíriase alba | 1 | 1,7 |
| Dermatoviroses | Herpes simples | 2 | 3,4 |
| | Herpes zoster | 1 | 1,7 |
| | Varicela | 1 | 1,7 |
| | Verrugas vulgares | 2 | 3,4 |
| Alterações de pelos | Foliculite | 3 | 5,2 |
| | Eflúvio telogênico | 2 | 3,4 |
| | Alopécia androgênica | 1 | 1,7 |
| Micoses superficiais | Tinea corporis | 3 | 5,2 |
| | Candidíase cutânea | 1 | 1,7 |
| | Pitíriase versicolor | 1 | 1,7 |
| Lesões pré-malignas | Ceratose actínica | 4 | 6,9 |
| | Doença em atividade | 1 | 1,7 |
| Hanseníase | Sequelas de doença prévia | 2 | 3,4 |
| | Síndrome de Sjögren | 1 | 1,7 |
| Colagenoses | Lúpus eritematoso sistêmico | 1 | 1,7 |
| | Lesões a esclarecer | 2 | 3,4 |

Tabela 4 – Frequência das alterações dermatológicas em pacientes hepatopatas relacionadas à doença hepática de base

| % | Hepatite C | Hepatite B | NASH | Cirrose alcoólica | CBP | Hepatite autoimune | Hidatidose | Hepatopatia a esclarecer |
|--------------------------|------------|------------|------|-------------------|------|--------------------|------------|--------------------------|
| Discromias | 51,7 | 10,3 | 6,9 | – | 6,9 | – | 6,9 | 17,3 |
| Xerose | 40,0 | 20,0 | 15,0 | 5,0 | 5,0 | – | – | 15,0 |
| Desordens vasculares | 31,3 | 12,5 | 6,2 | 18,8 | 12,5 | 6,2 | – | 12,5 |
| Tumores benignos | 38,5 | 23,0 | 7,7 | 7,7 | 7,7 | – | – | 15,4 |
| Alterações de unhas | 15,4 | 30,8 | 7,7 | 7,7 | 7,7 | – | – | 30,7 |
| Prurido | 20,0 | 20,0 | 20,0 | – | 10,0 | – | 10,0 | 20,0 |
| Dermatoses inflamatórias | 55,5 | 11,1 | – | 11,1 | – | – | – | 22,2 |
| Dermatoviroses | 33,3 | 16,7 | – | 16,7 | 16,7 | – | – | 16,7 |
| Alterações de pelos | 66,6 | – | 16,7 | – | – | – | – | 16,7 |
| Micoses superficiais | 40,0 | 20,0 | – | – | – | 20,0 | – | – |
| Lesões pré-malignas | 50,0 | – | – | – | – | – | – | 50,0 |
| Hanseníase | 66,7 | – | 33,3 | – | – | – | – | – |
| Colagenoses | – | 50,0 | – | – | – | – | – | 50,0 |
| Lesões a esclarecer | 50,0 | 50,0 | – | – | – | – | – | – |

Sinal convencional utilizado: – Dado numérico igual a zero não resultante de arredondamento.

DISCUSSÃO

As doenças hepáticas permanecem como importante problema de saúde pública mundial, tendo sua prevalência variável em diferentes faixas etárias, a depender da doença e da localidade em questão. Um estudo norte-americano recente sugeriu que a prevalência de doenças do fígado crônica tem sido crescente: 11,78% ± 0,48% (1988–1994), 15,66% ± 0,41% (1999–2004) e 14,78% ± 0,58% (2005–2008), com idade média de acometimento aos 45,31 anos de idade. No presente estudo, pacientes da quinta e sexta décadas de vida foram, nesta ordem, os mais prevalentes. Embora a idade avançada seja um preditor independente de doença hepática crônica, a crescente prevalência de obesidade entre as crianças e adolescentes, com consequente aumento dos índices de doença hepática não alcoólica (NASH), faz projeções futuras ainda mais preocupantes¹⁸.

Neste estudo, a hepatite B foi a doença hepática mais comum, seguida da hepatite C. Um estudo nacional com pacientes portadores de doença hepática crônica escolhidos aleatoriamente em serviço de transplante de fígado demonstrou prevalência do gênero feminino (65%) com idade média de 48 anos, cujos diagnósticos mais frequentes foram hepatite viral C (25%) e hepatite alcoólica (25%)¹⁹. A infecção pela hepatite C também foi a doença crônica do fígado mais prevalente em pacientes submetidos à avaliação dermatológica no Paquistão (60%), seguida de hepatite B (28%). A frequência aumentada de infecção pelo VHC pode ser explicada pelo fato do vírus ter uma alta tendência para causar doença hepática crônica²⁰.

A hepatite C foi a doença hepática mais estudada em associação a doenças de pele. Pelo menos 40% a 70% dos pacientes com VHC desenvolvem manifestações extra-hepáticas. Trabalhos prévios demonstram que as manifestações cutâneas mais comuns na infecção pelo VHC são líquen plano, crioglobulinemia mista, vitiligo, prurigo nodular, prurido, eritema multiforme e eritema nodoso. A patogênese para estas desordens é incerta, mas teorias plausíveis

assumem que o vírus replica dentro de células linfoides, resultando potencialmente em manifestações extra-hepáticas, que exista uma inflamação tecidual local induzida por autoanticorpos reagindo contra antígenos teciduais ou que complexos imunes circulantes compostos por antígenos VHC se depositem em tecidos^{14,21,22,23}.

Dos pacientes inquiridos, dez (17,2%) apresentaram doenças com etiologias a serem esclarecidas. Neste grupo de pacientes incluem-se indivíduos com evidências de necrose hepatocitária, lesões radiológicas ou estigmas de doença hepática associados a estudos de imagem e avaliações laboratoriais (incluindo *screening* toxicológico, marcadores sorológicos para hepatites virais A, B, C e D, autoanticorpos e de doenças metabólicas) inconclusivos. Um estudo estadunidense realizado com participantes que apresentaram níveis elevados de aminotransferases mostrou que o alto consumo de álcool, as infecções por hepatites B e C e a saturação de transferrina elevada foram as principais razões do aumento dessas enzimas, que denota possível lesão hepatocitária. No entanto, a maioria (69%) dos pacientes tinha elevações de aminotransferases inexplicadas, dos quais alguns deles podiam ter alguma doença hepática subjacente de etiologia não esclarecida²⁴.

A xerose cutânea (Figura 1) foi o achado de pele mais comum em pacientes hepatopatas deste estudo, acometendo 34,5% da população estudada, dos quais 60% possuíam o diagnóstico de hepatites B ou C. A xerose, ou pele seca, caracteriza-se fisiopatologicamente por uma disrupção do estrato córneo, desidratação e uma diferenciação comprometida dos queratinócitos²⁵. A xerose foi, em outros estudos, demonstrada como uma das alterações dermatológicas mais comuns em hepatopatas, notada em 72% de pacientes com cirrose hepática²⁰ e em 70% de pacientes com CBP²⁶. O achado de xerose com prurido foi encontrado ainda em um estudo de monitoramento das reações adversas ao tratamento da hepatite C: a queixa de "pele seca", avaliada como sintoma, foi relatada por 83% dos pacientes durante o tratamento com o IFN- α , com

aumento progressivo a cada trimestre de tratamento²⁷. As razões para estas associações não foram totalmente elucidadas, mas, em pacientes com obstrução biliar, a deficiência de vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K) pode gerar mudanças em pele, unha, cabelo e mucosas, estando a deficiência de vitamina A intimamente relacionada à manifestação de secura da pele¹³.

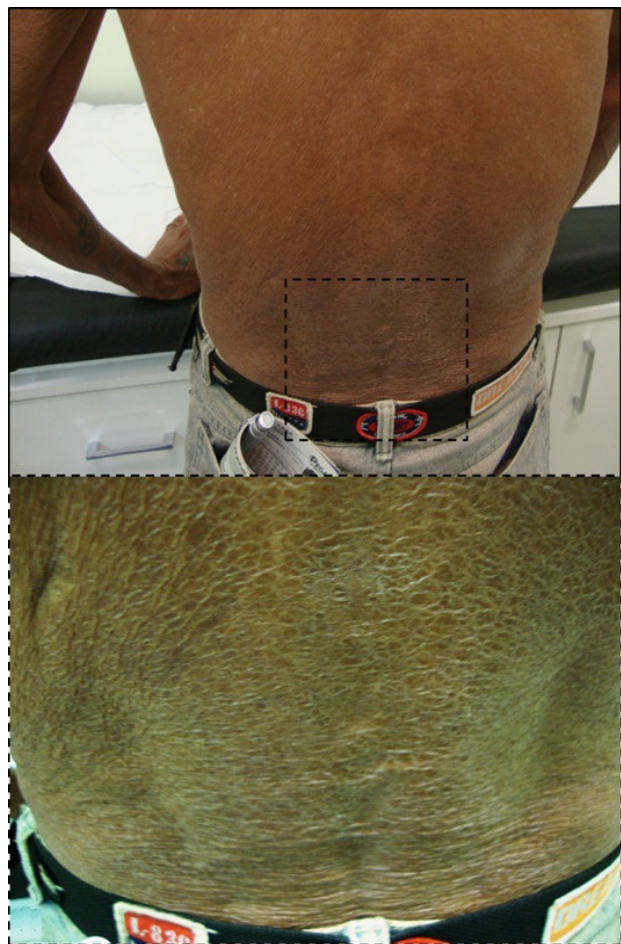


Foto: Carla Andréa Avelar Pres

Figura 1 – Xerose em região lombar de paciente portador de hepatite C

Em relação às discromias, melnose (17,2%), leucodermia (15,5%) e melasma (6,9%) foram os achados mais comuns. A melnose caracteriza-se por manchas hiperocrômicas pequenas (1 mm a 2 mm de diâmetro), de limites bem nítidos e número variado que surgem no adulto geralmente após a quarta década, em áreas expostas à luz solar. Pode ser precursora da ceratose seborreica. A leucodermia é caracterizada por máculas acrômicas de 3 mm a 7 mm de diâmetro com atrofia discreta, de bordas bem definidas, localizada principalmente em pernas e nas áreas expostas de membros superiores, também decorrente da ação prolongada e acumulativa da luz solar. Estas lesões não apresentam relação intrínseca com a doença hepática, mas com a idade dos pacientes do estudo, considerando que 88% dos pacientes estudados apresentam-se com idade igual ou superior a 40 anos^{28,29,30}.

Em relação às desordens vasculares, as telangiectasias do tipo aranhas vasculares, foram encontradas em 17,2% dos pacientes examinados.

Frequentemente, elas representam um sinal de doença hepática crônica, podendo, no entanto, ocorrer em até 15% dos indivíduos normais ou em grávidas. O vaso principal de uma aranha é uma arteríola, representada por um *red point* do qual se irradiam inúmeros pequenos vasos, que somem à digitopressão. As telangiectasias têm sido atribuídas a níveis excessivos de estrógeno, hormônio que provoca dilatação dos vasos sanguíneos³¹. Outro estigma de doença hepática com fisiopatogenia semelhante, encontrado em um paciente deste estudo, é o eritema palmar, decorrente de vasodilatação cutânea restrita à região palmar, principalmente nas regiões tenar e hipotenar. Embora mais comuns em pacientes com cirrose, essas lesões podem ocorrer em várias outras doenças do fígado^{32,33}.

Foram ainda encontradas neste estudo as seguintes desordens vasculares: úlcera vascular, púrpura pigmentar crônica (Figura 2) e a púrpura senil. Na literatura médica, as alterações vasculares são provavelmente as manifestações cutâneas mais descritas no contexto da doença do fígado, apresentado na maioria dos casos forte associação com cirrose hepática alcoólica. Outras lesões vasculares já descritas incluem: unhas de Terry, manchas de Bier, hemangioma arteriovenoso, *flushing*, fâcies pletórica, telangiectasias nevoides unilaterais e *caput medusae*. Os pacientes podem também apresentar lesões purpúricas, epistaxes e hemorragia gengival devido à fragilidade vascular e deficiência de fatores de coagulação^{8,13}.



Foto: Carla Andréa Avelar Pres

Figura 2 – Púrpura pigmentar crônica em membros inferiores de paciente portadora de hepatite C

O prurido foi um achado comum, presente em 17,2% dos pacientes hepatopatas e manifesta-se tipicamente por sensação de coceira em palma das mãos e planta dos pés, embora o prurido difuso seja comum e escoriações possam ser evidentes. Este é um sinal bem estabelecido de colestase. A CBP é o exemplo mais clássico de uma condição colestatia pruridogênica. A colestase intra-hepática pode ser causada também por hepatites virais, doença hepática alcoólica, gravidez e toxicidade farmacológica. O mecanismo do prurido nas doenças hepáticas não é totalmente compreendido. É fato que as lesões ao tecido hepático geram aumento dos sais biliares que podem ocasionar o prurido. Outra teoria é de que o VHC pode atuar nos agonistas opioides causando o prurido. O tratamento desta condição é bastante difícil, e uma resina ligadora de ácidos biliares (colestiramina) é a terapia de primeira linha. Outros tratamentos incluem inibidores da recaptção de serotonina, plasmaférese e antagonistas opioides^{8,34}.

Em relação a doenças infecciosas da pele, nove dos pacientes estudados apresentaram onicomicose, seis pacientes apresentaram dermatovirose (herpes simples, herpes zoster, varicela e/ou verrugas vulgares) e quatro pacientes apresentaram micoses superficiais (tinea corporis, candidíase cutânea e/ou pitiríase versicolor).

A associação entre infecções de pele e doença hepática não é bem sustentada na literatura. Sabe-se, porém, que algumas terapias podem influenciar no aparecimento de infecções bacterianas, virais e fúngicas. Em uma série de 49 casos de CBP, foram evidenciadas infecções fúngicas de pele em 31,5% dos pacientes²⁶. O uso de imunossupressores parece aumentar o risco de infecções e sepse³⁵. Foi descrito, ainda, casos de onicomicose relacionados ao tratamento da hepatite viral com IFN, devido aos seus efeitos no sistema imune³⁶.

CONCLUSÃO

As doenças crônicas do fígado estão relacionadas com uma série de manifestações extra-hepáticas, muitas das quais são cutâneas e podem ajudar a identificar os casos silenciosos destas doenças graves. Neste estudo, a maioria dos pacientes avaliados apresentaram manifestações de pele significativas, sendo a xerose, melanose, telangiectasias e prurido as alterações dermatológicas de maior prevalência. No entanto, estudos multicêntricos, incluindo maior número de pacientes são necessários para alcançar mais conhecimento e elucidar outros problemas relacionados com alterações dermatológicas e as doenças hepáticas mais comuns em nossa sociedade.



Dermatological manifestation in a case analysis of a chronic liver disease in a reference hospital in Belém, Pará State, Brazil

ABSTRACT

Hepatopathic patients can often be asymptomatic or may present symptoms in a light or nonspecific way, without clear indicators of a hepatocellular lesion. The skin lesions can be the first or even the only sign of liver disease. This study aims to detect and describe the main skin lesions in series of patients with liver diseases treated at a reference hospital for liver disease in Belém, Pará State, Brazil, from October 2011 to June 2012. Fifty-eight patients were investigated, most of them were female, in the fifth decade of life. Viral hepatitis B and C were the most frequent liver disease and 91.4% of patients had dermatological findings during the investigation, with 40 different types of dermatological diagnoses and grouped into 13 major groups of skin illness. Xerosis was the most common dermatological finding in liver disease (34.5%). Chronic liver diseases are related to a number of extrahepatic manifestations, many of them are cutaneous and may help to identify silent cases of those serious diseases.

Keywords: Liver Diseases; Skin Diseases; Skin Manifestations; Liver Cirrhosis; Hepatitis.

Manifestaciones dermatológicas en una casuística de enfermedad hepática crónica de un hospital de referencia en Belém, Estado de Pará, Brasil

RESUMEN

Los hepatópatas muchas veces no presentan síntomas o pueden presentarlos de una forma ligera o inespecífica, sin indicios evidentes de lesión hepatocelular. Las lesiones de piel pueden ser los primeros o aún, las únicas señales de la existencia de enfermedades hepáticas. Este trabajo tiene como objetivo detectar y describir las principales lesiones de piel en una serie de pacientes con hepatopatías atendidos en un hospital de referencia para enfermedades del hígado en la ciudad de Belém, Estado de Pará, Brasil, en el período de octubre de 2011 a junio de 2012. Fueron investigados 58 pacientes, de los cuales la mayoría era de género femenino, en la quinta década de vida. Las hepatitis virales B y C fueron las enfermedades hepáticas más encontradas y 91,4% de los pacientes presentaron hallazgos dermatológicos durante la investigación, con 40 tipos diferentes de diagnósticos dermatológicos, agrupados en 13 principales grupos de dermatopatías. La xerosis fue el hallazgo dermatológico más común en hepatópatas (34,5%). Las enfermedades crónicas del hígado están relacionadas a una serie de manifestaciones extra-hepáticas, muchas de las cuales son cutáneas y pueden ayudar a identificar los casos silenciosos de estas graves enfermedades.

Palabras clave: Hepatopatías; Enfermedades de la Piel; Manifestaciones Cutáneas; Cirrosis Hepática; Hepatitis.



REFERÊNCIAS

- 1 Hazin R, Abu-Rajab Tamimi TI, Abuzetun JY, Zein NN. Recognizing and treating cutaneous signs of liver disease. *Cleve Clin J Med*. 2009 Oct;76(10):599-606.
- 2 Hayat AS, Bawany MA, Shaikh TZ, Khahro AA, Khanzada SR. Chronic hepatitis "C": a dermatologic perspective. *Professional Med J*. 2013 Jul-Aug;20(4):500-5.
- 3 Minemura M, Tajiri K, Shimizu Y. Systemic abnormalities in liver disease. *World J Gastroenterol*. 2009 Jun;15(24):2960-74.
- 4 Fabbrini E, Sullivan S, Klein S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: biochemical, metabolic, and clinical implication. *Hepatology*. 2010 Feb;51(2):679-89.
- 5 Schramm JMA, Oliveira AF, Leite IC, Valente JG, Gadelha AMJ, Portela MC, et al. Transição epidemiológica e o estudo de carga de doença no Brasil. *Cien Saude Colet*. 2004 out-dez;9(4):897-908.
- 6 Roskstroh JK. Influence of viral hepatitis on HIV infection. *J Hepatol*. 2006;44(1 Suppl):S25-7.
- 7 Williams R. Global challenges in liver disease. *Hepatology*. 2006 Sep;44(3):521-6.
- 8 Ghosn SH, Kibbi AG. Cutaneous manifestations of liver diseases. *Clin Dermatol*. 2008 May-Jun;26(3):274-82.
- 9 Koulaouzidis A, Bhat S, Moschos J. Skin manifestations of liver diseases. *Ann Hepatol*. 2007 Jul-Sep;6(3):181-4.
- 10 Paixão MP, Miot HA. Vasculite cutânea crioglobulinêmica induzida por infecção crônica pelo vírus da hepatite C. *An Bras Dermatol*. 2008 mar-abr;83(2):151-5.
- 11 Guerreiro TDT, Machado MM, Freitas THP. Association between lichen planus and hepatitis C virus infection: a prospective study with 66 patients of the dermatology department of the Hospital Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. *An Bras Dermatol*. 2005 Sep-Out;80(5):475-80.
- 12 Lima DA, Rocha DM, Miranda MFR. Síndrome de Gianotti-Crosti: aspectos clínicos, laboratoriais e perfis sorológicos observados em 10 casos procedentes de Belém-PA (Brasil). *An Bras Dermatol*. 2004 nov-dez;79(6):699-707.
- 13 Dogra S, Jindal R. Cutaneous manifestations of common liver diseases. *J Clin Exp Hepatol*. 2011 Dec;1(3):177-84.
- 14 Jadali Z. Dermatologic manifestations of hepatitis C infection and the effect of interferon therapy: a literature review. *Arch Iran Med*. 2012 Jan;15(1):43-8.
- 15 Niederau C, Lange S, Fruhauf M, Thiel A. Cutaneous signs of liver disease: value for prognosis of severe fibrosis and cirrhosis. *Liver Int*. 2008 May;28(5):659-66.
- 16 Narayan S. Dermatological history and examination. *Medicine*. 2009 May;37(5):227-31.
- 17 Krajnik M, Zylitz Z. Understanding pruritus in systemic disease. *J Pain Symptom Manage*. 2001 Feb;21(2):151-68.
- 18 Younossi ZM, Stepanova M, Afendy M, Fang Y, Younossi Y, Mir H, et al. Changes in the prevalence of the most common causes of chronic liver diseases in the United States from 1988 to 2008. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011 Jun;9(6):524-30.
- 19 Mucci S, Citero VA, Gonzalez AM, De Marco MA, Nogueira-Martins LA. Adaptação cultural do *Chronic Liver Disease Questionnaire* (CLDQ) para população brasileira. *Cad Saude Publica*. 2010 Jan;26(1):199-205.
- 20 Khan MM, Noor SM, Rehman S, Syed A, Khan IM, Hameed K. Cutaneous manifestation of chronic liver disease. *J Paks Dermatol*. 2005 Jul-Sep;15(3):233-7.
- 21 Amin S, Irfanullah, Khattak I, Noor-Wazir M. Chronic hepatitis "C" a dermatologic outlook. *J Liaquat Uni Med Health Sci*. 2013 Jan-Apr;12(1):12-6.
- 22 Soylu S, Gül U, Kiliç A. Cutaneous manifestations in patients positive for anti-hepatitis C virus antibodies. *Acta Derm Venereol*. 2007;87(1):49-53.
- 23 Rauf A, Aman S, Nadeem M, Kazmi AH. Frequency of cutaneous manifestations in patients of hepatitis C virus infection. *Ann King Edward Med Univ*. 2012 Jan-Mar;18(1):66-70.
- 24 Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. *Am J Gastroenterol*. 2003 May;98(5):960-7.
- 25 Barco D, Giménez-Arnau A. Xerosis: a dysfunction of the epidermal barrier. *Actas Dermosifiliogr*. 2008 Nov;99(9):671-82.
- 26 Koulentaki M, Ioannidou D, Stefanidou M, Maraki S, Drigiannakis I, Dimoulis P, et al. Dermatological manifestations in primary biliary cirrhosis patients: a case control study. *Am J Gastroenterol*. 2006 Mar;101(3):541-6.
- 27 Carvalho MF, Zanini AC, Camacho JLP, Barone AA. Monitoramento de reações adversas da interferona alfa no tratamento ambulatorial da hepatite C crônica. *Rev Bras Cienc Farm*. 2001 jan-abr;37(1):27-38.

- 28 Sittart JAS, Zanardi FHT. Prevalência das dermatoses em pacientes da 4ª idade. *Rev Soc Bra Clin Med*. 2008 jul-ago;6(4):125-9.
- 29 Bezerra SMFMC, Sotto MN, Orii NM, Alves C, Duarte AJS. Efeitos da radiação solar crônica prolongada sobre o sistema imunológico de pescadores profissionais em Recife (PE), Brasil. *An Bras Dermatol*. 2011 mar-abr;86(2):222-33.
- 30 Azulay RD, Azulay DR. *Dermatologia*. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2011.
- 31 Vedamurthy M, Vedamurthy A. Spider nevi: a presenting feature of chronic liver disease. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2008 Jul-Aug;74(4):397-8.
- 32 Karnath B. Stigmata of chronic liver disease. *Hosp Physician*. 2003 Jul;39(7):14-6.
- 33 Hazin R, Tamimi ARTI, Abuzetun JY, Zein NN. Recognizing and treating cutaneous signs of liver disease. *Cleve Clin J Med*. 2009 Oct;76(10):599-606.
- 34 Karnath BM. Pruritus: a sign of underlying disease. *Hosp Physician*. 2005 Oct;41(10):25-9.
- 35 Potts JR, Verma S. Optimizing management in autoimmune hepatitis with liver failure at initial presentation. *World J Gastroenterol*. 2011 Apr;17(16):2070-5.
- 36 Tuna N, Erdem MT, Karabay O. Onychomycosis case developing during interferon treatment. *Balkan Med J*. 2013 Mar;30(1):131-2.

Recebido em / Received / Recibido en: 9/3/2014
Aceito em / Accepted / Aceito en: 9/5/2014