

Efeitos colaterais cutâneos após uso prolongado de hidroxiuréia na Policitemia Vera*

Cutaneous effects after prolonged use of hydroxyurea in Polycythemia Vera

Emmanuel Rodrigues de França¹
Kleber de Freitas Matias³
Rafael de Almeida Braz⁴

Márcia Almeida Galvão Teixeira²
Daniela Eugenia Costa Moraes Antunes⁴
Claudia Elise Ferraz Silva⁴

Resumo: A hidroxiureia é um derivado hidroxilado da ureia utilizado em diversas desordens hematológicas. Inúmeras alterações cutâneas, porém raras, são relatadas após seu uso prolongado. A patogênese das mesmas não está bem esclarecida, porém, sugere-se que a droga tenha uma ação tóxica direta sobre a pele. Descrevemos um homem de 75 anos, branco, com diagnóstico de Policitemia Vera que, ao longo de 11 anos de tratamento com hidroxiureia, evoluiu com várias lesões cutâneas: hiperpigmentação da pele, lesões atróficas em antebraços, melanoníquia longitudinal das 20 unhas, úlcera em antebraço direito, xerose cutânea, ictiose em pernas e carcinoma espinocelular no pavilhão auricular direito. Até o momento, os relatos na literatura descrevem pouca diversidade de lesões nos pacientes acometidos.

Palavras-chave: Hidroxiuréia; Manifestações cutâneas; Policitemia vera

Abstract: Hydroxyurea is an hydroxylated urea derivative used in many myeloproliferative disorders. Many but unusual cutaneous disorders are related after its prolonged use. Their pathogenesis is not clear, but it is suggested that there is direct toxicity of the drug on the skin. We described a white, 75-year old man with diagnosis of Polycythemia Vera that in 11 years of treatment developed many cutaneous lesions: skin hyperpigmentation, atrophic lesions on forearms, longitudinal melanonychia of 20 nails, right forearm ulcer, cutaneous xerosis, ichthyosis and auricular spinocellular carcinoma. At this moment, the literature reports describe little diversity of lesions in affected patients.

Keywords: Hydroxyurea; Polycythemia vera; Skin manifestations

INTRODUÇÃO

A hidroxiureia é um quimioterápico usado no tratamento de diversas doenças hematológicas. Inúmeras, porém raras, são as alterações cutâneas, associadas ao seu uso.¹⁻³ Mais comumente, encontram-se em pequeno número, num mesmo paciente. Dentre as manifestações observadas, relatam-se: a xerose cutânea, a hiperpigmentação difusa da pele, as alterações ungueais, as lesões dermatomiosite-símile, as lesões ulcerosas e até os carcinomas cutâneos.⁴⁻⁸ A patogênese para tais alterações ainda não está bem esclarecida com várias hipóteses sendo levantadas até o momento. Relata-se

aqui o surgimento, em um mesmo paciente, de várias e raras reações adversas mucocutâneas e ungueais, algumas com apresentação atípica, durante o uso prolongado de hidroxiuréia para tratamento de Policitemia Vera.

RELATO DO CASO

Em janeiro de 1996, um homem de 64 anos, faiodérmico, natural de Floresta - PE foi encaminhado ao serviço de hematologia por apresentar achado laboratorial de poliglobulia, com hematócrito de 74%, esplenomegalia e pletora facial. Não havia

Recebido em 21.05.2010.

Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 07.07.2010.

* Trabalho realizado na Universidade de Pernambuco (UPE) – Recife (PE), Brasil.

Conflito de interesse: Nenhum / Conflict of interest: None

Suporte financeiro: Nenhum / Financial funding: None

¹ Doutor - Professor adjunto e chefe do serviço de Dermatologia da Universidade de Pernambuco (UPE) – Recife (PE), Brasil.

² Doutora - Professora Adjunta de Dermatologia da Universidade de Pernambuco (UPE) – Recife (PE), Brasil.

³ Médico hematologista da Fundação Hemope (Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco) – Recife (PE), Brasil.

⁴ Médico (a) Dermatologista - Ex-residente do serviço de Dermatologia da Universidade de Pernambuco (UPE) – Recife (PE), Brasil.

linfadenomegalias ou sinais hemorrágicos e o cariógrama realizado mostrou-se normal. Foi diagnosticada a Policitemia Vera e iniciou-se o tratamento com hidroxiureia que foi ajustada entre 0,5 e 1,5g/dia, consoante os níveis hematimétricos, tendo como objetivo a manutenção do hematócrito abaixo de 50%.

Após onze anos do início do tratamento, o paciente evoluiu com inúmeras lesões cutâneas que surgiram gradativamente: a hiperpigmentação difusa da pele, as lesões atróficas em antebraços, a melaníquia longitudinal das 20 unhas, a xerose cutânea difusa, as lesões ictiosiformes em pernas, a úlcera em antebraço direito, e o aparecimento de um carcinoma bem diferenciado de células escamosas em terço superior de pavilhão auricular direito, que foi excisado cirurgicamente, com posterior confirmação histológica, após 10 anos do início do uso da droga (Figuras 1, 2 e 3).

O paciente passou a realizar acompanhamento dermatológico em conjunto com a hematologia e, diante da gravidade da doença de base, optou-se por manter a administração da hidroxiureia associada à fotoproteção e cuidados locais na úlcera do antebraço, a qual aumentou de tamanho, induzindo à suspensão do agente antitumoral e a realização de flebotomias para tratamento da Policitemia Vera.

Após a suspensão da droga, as lesões ulceradas e a melaníquia regrediram (Figuras 4, 5 e 6). O paciente veio a falecer posteriormente de infarto agudo do miocárdio.

DISCUSSÃO

A hidroxiureia é um derivado hidroxilado da ureia utilizado há décadas no tratamento de diversas doenças hematológicas tais como: Leucemia Mieloide Crônica, Policitemia Vera, Trombocitemia Essencial,



FIGURA 2: Melaníquia na mão direita

Talassemia e Anemia Falciforme.^{3,6} Mais recentemente, tem sido utilizada como alternativa em casos de Psoríase grave refratária e como adjuvante na infecção por HIV.^{7,9,10}

Esse agente quimioterápico age bloqueando a conversão de ribonucleotídeos em desoxiribonucleotídeos ao inibir a subunidade M2 da ribonucleotídeo redutase. Consequentemente, interfere na síntese do DNA de células proliferativas, levando-as à morte na fase S do ciclo celular.⁶

Normalmente, trata-se de uma droga bem tolerada em doses usuais com raros efeitos colaterais graves. Dentre as possíveis complicações mucocutâneas, encontram-se: a xerose, a hiperpigmentação difusa da pele e a mucosa orofaríngea, a alopecia, o eritema, as alterações nas unhas (a melaníquia, a onicólise, a lúnula azulada), a queratoderma palmoplantar, as lesões



FIGURA 1: Úlcera em antebraço direito



FIGURA 3: Melaníquia no pé direito



FIGURA 4: Úlcera cicatrizada após suspensão da hidroxiureia



FIGURA 6: Redução da melanoníquia no pé direito após suspensão da hidroxiureia

dermatomiosite-símile, a estomatite e as úlceras aftosas. Os efeitos adversos mais sérios incluem úlceras de perna e carcinomas cutâneos (basocelular e de células escamosas).^{3,5,7,11-13}

A patogênese das alterações cutâneas induzidas pela hidroxiureia não está bem esclarecida. Acredita-se que as úlceras de perna são desenvolvidas em consequência à diminuição do fluxo sanguíneo na microcirculação e anóxia secundárias à macrocitose induzida pela droga.⁶ Associada a esses fatores, parece haver uma desregulação plaquetária, com a formação de microtrombos e a perda do reparo tecidual por ação tóxica direta do fármaco.⁴

A doença de base parece influenciar no risco do desenvolvimento de úlceras, que podem ser evidenciadas em torno de 9% dos pacientes, em tratamento para Doenças Mielodisplásicas, e em 29%

dos portadores de Anemia Falciforme.^{4,12} As úlceras se localizam quase que exclusivamente nas áreas de trauma das pernas e afetam mais frequentemente mulheres idosas (65% dos casos), as quais utilizam a droga há pelo menos um ano.¹² Os trabalhos revelam cura espontânea das lesões ulceradas, no período de oito semanas a nove meses da suspensão da droga.^{1,2,12} Haniffa *et al.*¹ e Neynaber *et al.*⁵ defendem os cuidados locais, a redução da dose, preferindo a retirada da administração da hidroxiureia apenas em casos refratários. No presente caso relatado, contrário ao exposto, o paciente é homem e apresentava úlcera de localização atípica (antebraço) e acreditamos haver relação do surgimento da lesão ulcerada com a administração da droga, uma vez que, após suspensão da mesma, a lesão regrediu.

Várias hipóteses têm sido sugeridas para a patogênese da hiperpigmentação da pele, mucosas e unhas induzida pela hidroxiureia. Acredita-se estarem envolvidos a predisposição genética, a fotossensibilização, a estimulação focal de melanócitos e o efeito tóxico no leito e matriz ungueal.^{12,14} A hipótese mais provável parece ser o aumento da produção da melanina pela ativação direta dos melanócitos pela droga. Uma revisão da literatura inglesa revelou que é mais comum a hiperpigmentação cutânea, sem o comprometimento ungueal e a presença isolada da melanoníquia, é rara.¹² Pacientes adultos, negros e com anemia falciforme de base são mais predispostos a alterações pigmentares da hidroxiureia.¹⁴

Os achados ungueais mais comumente encontrados são bandas longitudinais variáveis na intensidade da pigmentação, normalmente, em apenas algumas unhas, principalmente, das mãos e a literatura relata apenas quatro casos de envolvimento



FIGURA 5: Desaparecimento da melanoníquia na mão direita após suspensão da droga

das 20 unhas num mesmo paciente, acometimento observado no presente caso relatado.⁵ Outros padrões já foram descritos como, bandas transversas e pigmentação difusa das mesmas, podendo ocorrer simultaneamente num mesmo paciente. Em estudo prévio, observou-se que o risco de surgimento de melanoníquia em pacientes submetidos à terapia com hidroxiureia foi de 4%, sendo a maioria em mulheres e após longo período de tratamento.⁵ Após alguns meses da suspensão da droga, as alterações pigmentares tendem a se resolver.

Após 10 anos de administração da hidroxiureia o paciente em questão desenvolveu um carcinoma espinocelular em hélice do pavilhão auricular direito, bem diferenciado histologicamente. Dentre os efeitos colaterais mais graves da hidroxiureia, está o desenvolvimento de carcinomas cutâneos, normalmente, após longo período de administração da droga.^{8,13} Levanta-se como teoria para a carcinogênese o potencial mutagênico do quimioterápico e sua ação como inibidor dos mecanismos de reparação do DNA, após danos provocados por fatores externos (ie. radiação ultravioleta).^{5,7}

Tem sido proposto ainda um dano cumulativo direto e um efeito citotóxico da hidroxiureia, nos queratinócitos basais, causando lesões atróficas na pele.³ Em nosso paciente, evidenciou-se que, com o passar dos anos, o surgimento de inúmeras lesões atróficas, mais evidentes em antebraços e dorso das mãos. Outras reações cutâneas relatadas na literatura como secundárias ao uso prolongado da droga em questão, como a xerose cutânea e as lesões ictiosiformes, também foram observadas neste caso.

O fato de o paciente estudado ir a óbito por infarto agudo do miocárdio pode estar relacionado aos eventos trombóticos aos quais os indivíduos com Policitemia Vera podem estar expostos.¹⁵

Em síntese, no presente relato, encontram-se em um único paciente, inúmeros efeitos adversos ungueais e cutâneos decorrentes da terapia prolongada com a hidroxiureia. Tratando-se de droga frequentemente usada, alertamos os especialistas para especial atenção a essas possíveis alterações, proporcionando diagnóstico e tratamento precoces. □

REFERÊNCIAS

- Friedrich S, Raff K, Landthaler M, Karrer S. Cutaneous ulcerations on hands and heels secondary to long-term hydroxyurea treatment. *Eur J Dermatol*. 2004;14:343-6.
- Haniffa MA, Speight EL. Painful leg ulcers and a rash in a patient with polycythaemia rubra vera. Diagnoses: hydroxyurea-induced leg ulceration and dermatomyositis-like skin changes. *Clin Exp Dermatol*. 2006;31:733-4.
- Zargari O, Kimyai-Asadi A, Jafroodi M. Cutaneous adverse reactions to hydroxyurea in patients with intermediate thalassemia. *Pediatr Dermatol*. 2004;21:633-5.
- Dissemond J, Hoeft D, Knab J, Franckson T, Kroger K, Goos M. Leg ulcer in a patient associated with hydroxyurea therapy. *Int J Dermatol*. 2006;45:158-60.
- Neynaber S, Wolff H, Plewig G, Wienecke R. Longitudinal melanonychia induced by hydroxyurea therapy. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2004;2:588-91.
- Zaccaria E, Cozzani E, Parodi A. Secondary cutaneous effects of hydroxyurea: possible pathogenetic mechanisms. *J Dermatolog Treat*. 2006;17:176-8.
- Jeevankumar B, Thappa DM. Blue lunula due to hydroxyurea. *J Dermatol*. 2003;30:628-30.
- Wiechert A, Reinhard G, Tuting T, Uerlich M, Bieber T, Wenzel J. Multiple skin cancers in a patient treated with hydroxyurea. *Hautarzt*. 2009;60:651-2.
- Menon K, Van Voorhees AS, Bebo BF Jr, Gladman DD, Hsu S, Kalb RE, et al. Psoriasis in patients with HIV infection: from the medical board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62:291-9.
- Swindells S, Cohen CJ, Berger DS, Tashima KT, Liao Q, Pobiner BF, et al. Abacavir, efavirenz, didanosine, with or without hydroxyurea, in HIV-infected adults failing initial nucleoside/protease inhibitor-containing regimens. *BMC Infect Dis*. 2005;5:23.
- Steels E, Heenen M, Germaux MA, Moens JP. Cutaneous side effects of a long-term treatment by hydroxyurea. *Rev Med Brux*. 2006;27:39-41.
- Hoff NP, Akanay-Diesel S, Pippirs U, Schulte KW, Hanneken S. Cutaneous side effects of hydroxyurea treatment for polycythemia vera. *Hautarzt*. 2009;60:783-7.
- Saraceno R, Teoli M, Chimenti S. Hydroxyurea associated with concomitant occurrence of diffuse longitudinal melanonychia and multiple squamous cell carcinomas in an elderly subject. *Clin Ther*. 2008;30:1324-9.
- Soutou B, Aractingi S. Myeloproliferative disorder therapy: assessment and management of adverse events--a dermatologist's perspective. *Hematol Oncol*. 2009;27 (Suppl 1):11-3.
- Linardi, C da Cruz G; Pracchia, L F; Buccheri, V. Diagnosis and treatment of polycythemia vera: Brazilian experience from a single institution. *São Paulo Med J*. 2008;126:52-7.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA / MAILING ADDRESS:

Márcia Almeida Galvão Teixeira
Rua Dr. Vicente Meira, 171 - sala 101
52010 -130 Graças - Recife, PE.
E-mail: marciateixeira@folba.rec.br

Como citar este artigo/How to cite this article: França ER, Teixeira MAG, Matias KF, Antunes DECM, Braz RA, Silva CEF. Efeitos colaterais cutâneos após uso prolongado de hidroxiuréia na Policitemia Vera. *An Bras Dermatol*. 2011;86(4):751-4.