

Kožne nuspojave terapije hidroksiurejom

INGA MANDAC ROGULJ¹, MARKO MARTINOVIĆ¹, SLOBODANKA OSTOJIĆ KOLONIĆ^{1,2},
DELFA RADIĆ KRIŠTO^{1,3} i ANA PLANINC PERAICA^{1,2}

¹Klinička bolnica Merkur, Zavod za hematologiju, ²Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet i
³Sveučilište J. J. Strossmayer, Medicinski fakultet, Osijek, Hrvatska

Kod hematološkog bolesnika, kožne promjene mogu biti dio kliničke slike u trenutku postavljanja dijagnoze ili napredovanja bolesti koji se očituju kožnim infiltratima, posljedica infekcije ili nuspojave terapije. Hidroksiureja je peroralni citostatik uz kojeg se mogu pojavljivati dermatološke nuspojave čak i nekoliko godina od početka liječenja. Prikazujemo bolesnicu s ulkusima potkoljenica nastalima u tijeku terapije hidroksiurejom. Važno je na vrijeme prepoznati kožne promjene vezane uz hidroksiureju jer je ukidanje navedenog citostatika u takvom slučaju kurativno.

KLJUČNE RIJEČI: kožne nuspojave, hidroksiureja, hematološki bolesnik

ADRESA ZA DOPISIVANJE: Prof. dr. sc. Ana Planinc-Peraica
Zavod za hematologiju
Klinika za unutarnje bolesti
Klinička bolnica Merkur
Zajčeva 19
10 000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: ananas2907@gmail.com

UVOD

Kožne promjene kao reakcija na lijek se mogu pojaviti s incidencijom od 1 na 1000 pa čak i 2 do 5 na 100 bolesnika, ovisno o rezultatima pojedinih epidemioloških studija. Takve su reakcije uglavnom blage i povlače se uz simptomatsku terapiju, najčešće kratko nakon ukidanja lijeka koji ih je izazvao. Ozbiljnije reakcije koje zahtijevaju multidisciplinarni pristup i hospitalizaciju bolesnika su Stevens Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza i eozinofilija s kožnim promjenama i sistemskim simptomima (DRESS) (1).

Tachinda i suradnici su analizirali kožne reakcije kod 400 bolesnika čija je srednja dob bila 73,6 godina. Češće su kožne reakcije na lijekove imale žene (53%), a najčešće su lijekovi bili iz skupine antibiotika i nesteroidnih protuupalnih lijekova (2). Pojedine retrospektivne studije su pokazale najvišu prevalenciju kožnih reakcija na lijekove ustarijih bolesnika (13,6/100 000), a lijekovi koji najčešće izazivaju kožne nuspojave su alopurinol, cefalosporini, penicilini i statini. Većina studija nije našla značajne razlike kad su bolesnici bili podijeljeni u skupinu mlađih ili starijih od 75 godina (2-4).

Hidroksiureja je peroralni citostatik koji je u kliničku primjenu ušao u ranim šezdesetim godinama prošlog stoljeća, a u hematologiji se najčešće koristi u liječenju kroničnih mijeloproliferativnih neoplazmi (esencijalna trombocitoza, policitemija rubra vera i primarna mijelofibroza). Lijek ima jednostavnu biokemijsku strukturu, strukturni je analog ureje. Danas su indikacije za primjenu tog lijeka znatno proširene pa se zbog svog učinka na ribonukleotidnu reduktazu i inhibiciju popravljavanja DNA, primjenjuje i u nekim nehematološkim tumorima. Uz češće hematološke i gastrointestinalne nuspojave, uz terapiju hidroksiurejom opisane su i dermatološke reakcije (4).

Prikazujemo bolesnicu koja je nakon dugogodišnjeg liječenja hidroksiurejom razvila ulkuse na nogama.

PRIKAZ BOLESNIKA

U srpnju 2007.godine na Zavod za hematologiju KB Merkur primljena je 75-godišnja žena s brojem trombocita iznad $1500 \times 10^9/L$. Dijagnosticiran joj je kronični mijeloproliferativni poremećaj i to esencijalna trombocitoza i započeta terapija hidroksiurejom. Bolesnica se



Sl. 1. Ulkus potkoljenice u tijeku terapije hidroksiurejom (1a) i nakon ukidanja hidroksiureje (1b)

nakon toga redovito kontrolirala u hematološkoj ambulanti, a doza hidroksiureje je titrirana ovisno o nalazu trombocita i ostalih hematoloških parametara.

Uz terapiju hidroksiurejom povremeno je osjećala pojačanu mučninu te bolove u epigastriju, te je učinjena gastroskopija i kolonoskopija kojom su nađene erozije želučane sluznice i divertikli sigmoidnog kolona. Navedene promjene po tipu gastritisa su opisivane i prije početka terapije hidroksiurejom.

U siječnju 2013. godine bolesnica primjećuje ranu na dorzumu lijevog stopala. Lokalna terapija uz povremenu antibiotsku terapiju provedena je kod liječnika obiteljske medicine. U ožujku 2014. godine rana je zacijelila. Kako je ubrzo u hematološkim nalazima uočen porast trombocita iznad $2000 \times 10^9/L$, doza hidroksiureje je povećana. U lipnju 2014. godine pojavljuju se ulcerozne lezije na obje potkoljenice. Učinjen je kirurški debridman uz mikrobiološku obradu, te je provedena odgovarajuća antibiotska terapija (slika 1a).

Bolesnica je redovito dolazila na previjanje i kirurške kontrole, a postupno je snižavana i doza hidroksiureje. Zbog navedenog je u travnju 2015. godine uveden anagrelid, a u svibnju 2015. godine je ukinuta hidroksiureja. Nakon ukidanja hidroksiureje dolazi do potpunog povlačenja ulkusa na lijevoj potkoljenici, i značajne regresije ulkusa na desnoj potkoljenici po ambulantom nalazu u rujnu 2015. godine (slika 1b).

RASPRAVA

Prvi prikazi slučajeva bolesnika koji su na terapiju hidroksiurejom razvili eritematozne i skvamozne lezije koje su se uočavale na dorzumu metakarpofalangealnih i interfalangealnih zglobova, opisani su 1975. godine kod 3 bolesnika s kroničnom mijeloidnom leukemijom. Svo troje je liječeno hidroksiurejom, a kožne promjene pojavile su se 3 do 4 godine nakon početka liječenja (1,5).

Nakon tih prvih opisanih slučajeva, pojavilo se još radova koji su se osvrnuli na pojavu kožnih promjena uz terapiju hidroksiurejom. Vrijeme od početka terapije do pojave kožnih promjena je u rasponu od jedne pa do više od 7 godina.

Kožne reakcije opisuju se kao pseudodermatomiozitsi, eritematozni, linearni plakovi najčešće smješteni na dorzalnim stranama interfalangealnih i metakarpofalangealnih zglobova. Ali osim na zglobovima poikilodermatozni plakovi ili papule ponekad i uz atrofične promjene i razvoj teleangiektazija mogu se pojaviti i na stopalima, laktovima, dlanovima i licu. Ulcerozne lezije se često pojavljuju na nogama i stopalima (6-8).

Teži oblici poput dermalne elastoze uz ubrzano fotostarenje kože te izgled atrofične kože poput "cigaretne papira", također mogu nastati uz dugogodišnje liječenje hidroksiurejom. Najčešće u takvim reakcijama nije zahvaćen mišićni sloj (8).

Nemelanomski kožni tumori su opisani kod bolesnika liječenih hidroksiurejom na suncu izloženim i neizloženim dijelovima, a koji su se pojavili i 2 do 13 godina nakon ukidanja hidroksiureje. U slučaju da je prije ukidanja hidroksiureje prisutna prekursorska displazija epitela, uglavnom dolazi do njenog poboljšanja (9). Najčešće su kožnim tumorima skloni bolesnici koji imaju tip kože 1 ili 2 prema Fitzpatricku, osobito dijelovi kože izloženi sunčevom zračenju. Kako hidroksiureja pridonosi tumorigenezi kožnih neoplazija nije potpuno jasno, ali se pretpostavlja da su oslabljeni DNA-popravljački mehanizmi nakon UV-induciranog oštećenja DNA. Hidroksiureja unutar stanice prelazi u slobodne dušikove radikale koji izazivaju oksidativno oštećenje na stanične proteine i lipide te uništavaju normalnu biosintezu i signalne puteve koji kontroliraju rast i proliferaciju (9).

Naša bolesnica s esencijalnom trombocitozom zbog koje je liječena hidroksiurejom, razvila je dermatološku nuspojavu na terapiju citostatikom nakon 6 godina od početka liječenja. U osobnoj anamnezi nije imala ra-

njih kožnih ulkusa, šećernu bolest, vaskulitise, neuropatiju ili perifernu vaskularnu bolest koja bi dovela do nastanka ulkusa. Ukidanjem hidroksiureje došlo je do povlačenja kožnih promjena.

Zaključno, u slučaju pojave bilo kakvih kožnih promjena bolesnika liječenog hidroksiurejom, potrebno je diferencijalno dijagnostički uzeti u obzir i terapiju naveđenim citostatikom.

LITERATURA

1. Hagen JW, Magro CM, Crowson AN. Emerging adverse cutaneous drug reactions. *Dermatol Clin* 2012; 30: 695-730.
2. Tuchinda P, Chularojanamontri L, Sukakul T i sur. Cutaneous adverse drug reactions in the elderly: a retrospective analysis in Thailand. *Drugs Aging* 2014; 31: 815-24.
3. Best PJ, Daoud MS, Pittelkow M i sur. Hydroxyurea-induced leg ulceration in 14 patients. *Ann Intern Med* 1998; 128: 29.
4. Sastre JL, Bravo A, Tembras S i sur. Leg ulcers associated with hydroxyurea therapy. *Haematologica* 2003; 88: 2.
5. Weinlich G, Schuler G, Greil R, Kofler H, Fritsch P. Leg ulcers associated with long-term hydroxyurea therapy. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39(2 Pt 2): 372-4.
6. França ER, Teixeira MA, Matias Kde F, Antunes DE, Braz Rde A, Silva CE. Cutaneous effects after prolonged use of hydroxyurea in Polycythemia Vera. *An Bras Dermatol* 2011; 86: 751-4.
7. Martínez-Trillos A, Gaya A, Maffioli M i sur. Efficacy and tolerability of hydroxyurea in the treatment of the hyperproliferative manifestations of myelofibrosis: results in 40 patients. *Ann Hematol* 2010; 89: 1233-7.
8. Quattrone F, Dini V, Barbanera S, Zerbinati N, Romanelli M. Cutaneous ulcers associated with hydroxyurea therapy. *J Tissue Viability* 2013; 22: 112-21.
9. Susini MC, Masala G, Antonioli E i sur. Risk of second cancers in chronic myeloproliferative neoplasms. *Blood* 2012; 119: 3861-2.

SUMMARY

SKIN SIDE - EFFECTS OF HYDROXYUREA THERAPY

I. MANDAC ROGULJ¹, M. MARTINOVIĆ¹, S. OSTOJIĆ KOLONIĆ^{1,2}, D. RADIĆ KRIŠTO^{1,3} and A. PLANINC PERAICA^{1,2}

¹*Merkur University Hospital, Department of Hematology*, ²*University of Zagreb, School of Medicine and*
³*Josip Juraj Strossmayer University, School of Medicine, Osijek, Croatia*

Hematology patients can have wounds as part of the initial presentation of the disease, as a result of infection, side effects of therapy, or disease progression with skin infiltration. Hydroxyurea is an oral cytotoxic drug with known cutaneous side effects that can appear years after treatment initiation. Here we present a case of a female patient who developed crural ulcerations during hydroxyurea treatment. It is very important to recognize the wound related to hydroxyurea treatment because drug discontinuation is usually curative.

KEY WORDS: cutaneous side effects, hydroxyurea, hematology patient