

Úlceras por hidroxiurea en paciente con policitemia vera

Danae Álvarez¹, Javier Arellano², Catalina Silva³, Yamile Corredoira⁴

RESUMEN

La hidroxiurea es un agente citostático que inhibe la síntesis de ADN. Se considera el tratamiento de primera línea para algunos trastornos mieloproliferativos, enfermedad de células falciformes, casos severos de psoriasis refractaria y como adyuvante en la terapia de VIH. Se ha informado de que algunos pacientes tratados con hidroxiurea pueden tener úlceras en las extremidades inferiores. Paciente femenina de 67 años de edad con antecedentes de policitemia vera tratada con hidroxiurea durante un año, se deriva a dermatología por presentar úlceras bilaterales en extremidades inferiores. Al examen físico se evidencian dos lesiones ulceradas en la región calcánea. Se realiza una biopsia de piel, y muestra signos no específicos de inflamación. Se decide la interrupción de la hidroxiurea y se inicia la terapia adyuvante con pentoxifilina. Las lesiones se resolvieron en dos meses, dejando una pequeña cicatriz residual. Es importante recordar esta rara complicación inducida por el uso prolongado de la hidroxiurea y, de esta manera, realizar un diagnóstico precoz y tratamiento adecuado, que hasta el momento es básicamente la suspensión de la hidroxiurea.

Palabras claves: Hidroxiurea; úlceras cutáneas; úlceras en extremidades inferiores; reacción adversa medicamentosa

SUMMARY

Hydroxyurea is a cytostatic agent that inhibits DNA synthesis. It is considered the first line treatment for some myeloproliferative disorders, sickle cell disease, severe cases of refractory psoriasis and as adjuvant in VIH therapy. It has been reported that some patients treated with hydroxyurea may have leg ulcers. A 67 year old female patient with a history of polycythemia vera treated with hydroxyurea for a year, is derived to dermatology for presenting bilateral lower extremity ulcers. Physical examination demonstrated two ulcerated lesions in the calcaneal region. A skin biopsy is performed, and it shows non-specific signs of inflammation. Discontinuation of hydroxyurea is decided and initiate adjuvant therapy with pentoxifylline. These ulcerative lesions were resolved within two months, leaving a small residual scar.

It is important to remember this rare complication induced by prolonged use of hydroxyurea and thus, early diagnosis and appropriate treatment can be made, which so far is basically the suspension of hydroxyurea.

Key words: Hydroxyurea; cutaneous ulcers; lower extremities ulcers; adverse drug reaction.

La hidroxiurea es un agente citostático que actúa durante la fase S de la replicación celular bloqueando la conversión de ribonucleótidos en desoxiribonucleótidos. Al bloquear la ribonucleótido reductasa inhibe la síntesis de ADN en las células proliferativas, llevándolas a la muerte^{1,2,3}. Se ha usado desde la década 1960 y se considera el tratamiento de elección para algunos desórdenes mieloproliferativos, como la leucemia mieloide crónica, policitemia vera y trombocitosis esencial, observándose úlceras cutáneas como efecto adverso, pero

muy poco frecuente³. También se utiliza en la anemia de células falciformes, casos severos de psoriasis refractaria y como adyuvante en el tratamiento de VIH^{1,3,4}.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino de 67 años de edad, con antecedentes de policitemia vera en tratamiento con hidroxiurea hace un año, en dosis de 1 gramo al día. La

¹Residente de Dermatología Universidad de Chile, Santiago, Chile. ²Servicio de Dermatología Hospital Clínico San Borja Arriarán, Santiago, Chile.

³CESFAM Vitacura, Santiago, Chile. ⁴Dermatopatóloga, Departamento de Dermatología Hospital Clínico San Borja Arriarán, Santiago, Chile

Correspondencia: Danae Álvarez Correo electrónico: danadoc77@gmail.com Celular: +56 9 8428 4129. Dirección: Avenida El Bosque 701, depto 603 Providencia, Santiago, Chile. Código Postal: 751027.

paciente mantiene controles regulares en el policlínico de hematología, desde donde es derivada a dermatología por presentar cuadro de un mes de evolución de aparición de lesiones ulceradas muy dolorosas, simétricas, en la región calcánea. Al examen físico se objetivan dos úlceras en la región calcánea, bilaterales, con gran costra en la superficie muy dolorosas a la palpación, sin signos clínicos de infección, de bordes indurados y eritematosos (Figura 1). En la histología se observa una piel con hiperqueratosis, acantosis e hipergranulosis, en dermis vasos con endotelio prominente, depósito de material fibrinoide sin infiltrado inflamatorio de la pared vascular y fibrosis de la dermis circundante, sin otros signos de especificidad (Figura 2). Se realiza el diagnóstico de úlceras secundarias a la hidroxiurea y, por ende, se suspende su uso con buena respuesta sintomática, disminuyendo considerablemente el dolor. Se agrega como terapia adyuvante pentoxifilina en dosis de 800 miligramos diarios. Después de dos meses de evolución las lesiones remitieron completamente dejando una pequeña cicatriz residual.

DISCUSIÓN

Por lo general, la hidroxiurea es una droga bien tolerada con un perfil de toxicidad bajo. Sin embargo, se han reportado efectos adversos sistémicos, tales como fiebre, cefalea, diarrea, fatiga y vómitos. Además, se han descrito efectos adversos cutáneos que son dosis dependiente, entre los que destacan la xerosis, alopecia, hiperpigmentación difusa, cambios ungueales, atrofia, telangectasias, erupciones dermatomiositis-like, lesiones tipo liquen plano, aftas, estomatitis e incluso carcinomas cutáneos (de células basales y escamosas). También se ha descrito que hasta el 9% de los pacientes en tratamiento con hidroxiurea pueden presentar úlceras en extremidades inferiores^{3,4,5}.

Las úlceras por hidroxiurea fueron reportadas por primera vez en 1985 por Stahl y Silber. Su patogenia todavía no es del todo comprendida. Se cree que se desarrollan secundario a un daño citotóxico directo. Como la hidroxiurea destruye las células proliferativas durante la fase de síntesis del ciclo celular, puede verse afectada la síntesis de queratinocitos y fibras de colágeno. Por otra parte, un estudio reciente plantea que la hidroxiurea puede llevar a un aumento del recuento de glóbulos rojos y una reducción de su capacidad de deformación, lo que generaría un daño en la microcirculación y anoxia



Figura 1
Úlceras por Hidroxiurea, úlceras costrosas bilaterales con gran eritema de base, ubicadas en región calcánea.

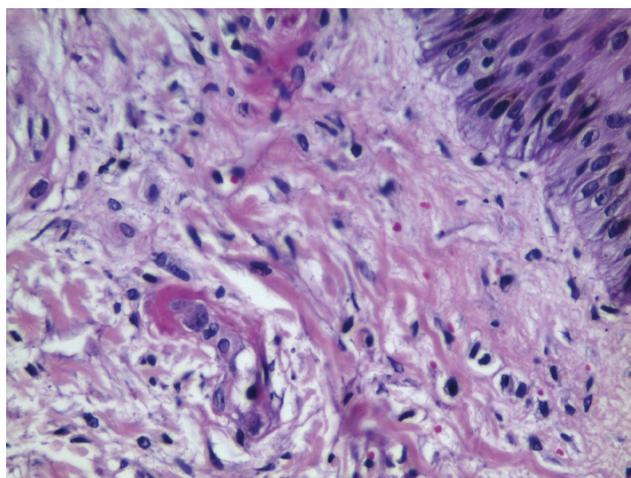


Figura 2
Biopsia de piel que muestra a nivel de dermis depósito difuso de material fibrinoide y fibrosis.

cutánea, siendo otra vía para generar las úlceras y dolor severo^{3,4,6}.

Las úlceras aparecen después de un periodo variable de entre 6 meses a 15 años de uso de la droga y con dosis habituales entre 1 – 1.5 gramos/día, con una dosis acumulada mínima de 1 kilogramo total⁷. Clínicamente presentan un borde eritemato-violáceo asociado a edema y característicamente son muy dolorosas y tienden a ocurrir en sitios con predisposición a trauma especialmente en extremidades inferiores^{6,7,8}. La mayoría de las úlceras se localizan en los maléolos (77%) o en regiones vecinas (como el tendón de Aquiles³). Las úlceras son pequeñas, pero el tamaño parece estar correlacionado con la dosis

de hidroxiurea. Se resuelven lentamente, tardando de 1 a 9 meses según algunos estudios^{2,3} y hasta 24 meses según otros reportes⁷. En el 85% de los pacientes se resuelven espontáneamente, luego de la discontinuación de la terapia³.

El estudio histológico no es específico y se solicita básicamente para descartar otras causas de úlceras dolorosas, especialmente pioderma gangrenoso⁷. Los hallazgos histológicos descritos son espongirosis, infiltración perivascular linfocítica no vasculítica y adelgazamiento de la pared de los vasos a nivel de la dermis⁴.

El único tratamiento efectivo comprobado es la suspensión de la hidroxiurea. En la literatura se describe el uso de corticoides, oxígeno hiperbárico, antibióticos locales y sistémicos, gasas con hidrogel, ungüentos con fibrinolíticos, pero con resultados poco satisfactorios hasta ahora^{3,4,5,7}.

Otras terapias reportadas son el factor estimulante de colonias de macrófagos tópico, la eritropoyetina recombinante humana o colgajos de piel creados con bioingeniería. También se ha reportado el tratamiento exitoso con prostaglandina E1, factor estimulante de colonias de neutrófilos, uso de esponjas con matriz moduladora de la proteasa y pentoxifilina. Esta última, actúa como vasodilatador y flexibiliza a los eritrocitos, mejorando la microcirculación y la entrega de oxígeno a tejidos⁹. Todos estos reportes presentan resultados altamente prometedores, que podrían ayudar al manejo de esta complicación^{3,5}.

En una reciente publicación, se menciona que el Ruxolitinib, inhibidor selectivo de la JAK-I y II ha sido utilizado en casos de úlceras por hidroxiurea, como alternativa terapéutica con buenos resultados, facilitando su curación¹⁰.

CONCLUSIÓN

Es importante recordar esta infrecuente complicación inducida por el uso prolongado de hidroxiurea y, de este modo, realizar un diagnóstico precoz y un tratamiento adecuado, que hasta ahora consiste básicamente en la suspensión oportuna de la hidroxiurea.

REFERENCIAS

1. Sirieix ME, Debure C, Baudot N, Dubertret L, Roux ME, Morel P, et al. Leg ulcers and hydroxyurea: forty-one cases. *Arch Dermatol.* 1999; 135(7):818-20
2. 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(4):751-4
3. Hwang SH, Hong SK, Kim SH, Seo JK, Lee D, Sung HS. A hydroxyurea-induced leg ulcer. *Ann Dermatol.* 2009; 21(1):39-41
4. Best PJ, Daoud MS, Pittelkow MR, Pettit RM. Hydroxyurea-induced leg ulceration in 14 patients. *Ann Intern Med.* 1998; 128(1):29-32
5. Romanelli M, Dini V, Romanelli P. Hydroxyurea-induced leg ulcers treated with a protease-modulating matrix. *Arch Dermatol.* 2007; 143(10):1310-3
6. Saravu K, Velappan P, Lakshmi N, Shastry BA, Thomas J. Hydroxyurea induced perimalleolar ulcers. *J Korean Med Sci.* 2006; 21(1):177-9
7. Schroeder F, Silva P, Fantobal A. Úlceras acrales por hidroxiurea en paciente con policitemia vera: comunicación de un caso. *Rev Chil Dermatol.* 2008; 24(4):334-6
8. Haniffa MA, Speight EL. Painful leg ulcers and a rash in a patient with polycythaemia rubra vera. Diagnosis: hydroxyurea-induced leg ulceration and dermatomyositis-like skin changes. *Clin Exp Dermatol.* 2006;31(5):733-4
9. Ahmadi M, Khalili H. Potential benefits of pentoxifylline on wound healing. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2016;9(1):129-42
10. Bueno A, Aguayo P, Martínez A, Pérez I, Ruiz R. Úlceras maleolares por hidroxiurea. *Med Clin (Barc).* 2016