

Hidroksiüre Tedavisine Bağlı Melanonişi ve Kserozis

MELANONYCHIA AND XEROSIS INDUCED BY HYDROXYUREA THERAPY: A CASE REPORT

Dr. Ayça CORDAN YAZICI,^a Dr. Kıymet BAZ,^a Dr. Aynur KOCA,^a
Dr. Ayşin KÖKTÜRK,^a Dr. Güliz İKİZOĞLU^a

^aDermatoloji AD, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, MERSİN

Özet

Hidroksiüre, miyeloproliferatif hastalıklar ve orak hücreli anemi tedavisinde sık olarak kullanılan bir sitostatik ajandır ve kemik iliği, gastrointestinal sistem ve deri üzerinde yan etkileri vardır. Polisitemia rubra vera tanısıyla hidroksiüre tedavisine başlanılan 51 yaşındaki erkek hastada, 2 ay sonra, el ve ayak tırnaklarında hiperpigmentasyon ve deride kuruluk gözlemlendi. Miyeloproliferatif hastalıklarda ve orak hücreli aneminin tedavisinde hidroksiüre kullanımı yaygınlaştığından, doktorların bu ilacın çok sayıdaki kutanöz yan etkilerinin farkında olmaları amacıyla bu olgu sunuldu.

Anahtar Kelimeler: Hidroksiüre, kserozis

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2005, 25:452-454

Abstract

Hydroxyurea is a cytostatic agent that has been widely used for the treatment of myeloproliferative disorders and sickle cell anaemia. The side-effects of hydroxyurea therapy on skin, nail, bone marrow and gastrointestinal system have been reported. Nail hyperpigmentation and skin dryness developed in a 51-year-old male patient with polycytemia rubra vera following 2 months of hydroxyurea therapy. We present this case to stress the potential cutaneous side-effects of hydroxyurea therapy and to increase clinical awareness of the physicians.

Key Words: Hydroxyurea, xeroderma

Hidroksiüre, miyeloproliferatif hastalıklar, lösemi, orak hücreli anemi ve psoriasis tedavisinde kullanılan kemoterapötik bir ajandır.¹⁻³ Ribonükleotid difosfat redüktaz enzimini inhibe ederek hücre siklusunu S fazında durdurur ve DNA sentezini inhibe eder.^{2,4} Kemik iliği supresyonu, makrositoz, gastrointestinal rahatsızlıklar ve çeşitli kutanöz yan etkileri bildirilmiştir.³ Burada polisitemi rubra vera tanısıyla hidroksiüre tedavisi başladıktan 2 ay sonra el ve ayak tırnaklarında hiperpigmentasyon ve deride kuruluk gelişen bir olgu sunulmuştur.

Geliş Tarihi/Received: 17.10.2003 **Kabul Tarihi/Accepted:** 06.04.2004

Bu olgu XVI. Prof. Dr. A. Lütfü Tat Sempozyumu'nda poster sunumu olarak sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Ayça CORDAN YAZICI
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dermatoloji AD,
33079 Zeytinlibahçe, MERSİN
aycacordan@yahoo.com

Copyright © 2005 by Türkiye Klinikleri

Olgu Sunumu

Polisitemi rubra vera tanısı nedeniyle hidroksiüre (Hydrea 500 mg tb, 2 x 1) tedavisi alan 51 yaşında erkek hasta, el ve ayak tırnaklarında renk değişikliği ve deride kuruluk nedeniyle polikliniğimize başvurdu. Öyküsünden yakınmalarının hidroksiüre tedavisinin başlangıcından 2 ay sonra başladığı ve tırnaklarındaki renk değişikliğinin önce el, daha sonra ayak parmak tırnaklarında ortaya çıktığı öğrenildi. Hastamızın hidroksiüre dışında, tırnaklarında renk değişikliğine neden olabilecek başka bir ilaç kullanım öyküsü yoktu. Dermatolojik incelemede tüm el tırnakları ile her iki ayak başparmak tırnağında koyu kahverengi diffüz hiperpigmentasyon, deride kserozis ve oksipital bölgede sınırları belirgin olmayan eritemli, pitriyazik skuamli bir plak gözlemlendi (Resim 1, 2). Deri ve mukozalarda hiperpigmentasyon yoktu. Laboratuvar incelemelerinde kreatinin 1.26 mg/dL, hemoglobin 15.6 g/dL, MCV 112.11 fL, MCH 36.4 pg, RDW %18.9 olarak saptandı. Miko-



Resim 1. El tırnaklarında hidroksiüre tedavisi sonrası gözlenen hiperpigmentasyon.



Resim 2. Sağ ayak başparmak tırnağında hidroksiüre kullanımına bağlı melanonişi.

lojik testler (direkt mikroskopi ve kültür) negatifti. Diğer tüm laboratuvar testleri normal sınırlardaydı.

Tartışma

Hidroksiüre genellikle iyi tolere edilen bir ilaçtır.³ Yan etkileri kemik iliği supresyonu, megaloblastoz ve gastrointestinal rahatsızlıklardır.¹ Diğer yan etkileri deri ve tırnaklar üzerindedir. Deride atrofi, kserozis, aktinik keratoz, akkiz iktiyoz, akral bölgelerde eritem, deri ve mukozalarda hiperpigmentasyon, bacak ülserleri, ağrılı oral ülserler, gözlenebilir. Ayrıca alopesi, fiks ilaç erüpsiyonu, vaskülit, palmoplantar keratoderma, eritemli kepekli erüpsiyonlar, psödodermatomyozit, liken planus benzeri dermatit, lupus

eritematozus benzeri sendrom ve skuamöz hücreli kansere de neden olduğu bildirilmiştir. Tırnaklarda ise diffüz hiperpigmentasyon, lunulada mavi-gri pigmentasyon, longitudinal veya transvers hiperpigmente bantlar görülebilir.¹⁻⁸ Aynı hastada farklı tırnak tutulum paternleri bir arada gözlenebilmesine rağmen, en sık longitudinal hiperpigmente bantlara rastlanmaktadır.^{8,9} El tırnakları, ayak tırnaklarından daha fazla tutulmakta ve hiperpigmentasyon gelişimi daha erken gözlenmektedir.⁸ Bunun nedeninin el tırnaklarının daha hızlı büyümesi olabileceği düşünülmektedir.⁹ Olgumuzda literatürle uyumlu olarak el tırnaklarının daha fazla etkilendiği fakat oluşan hiperpigmentasyonun longitudinal hiperpigmente bantlar yerine diffüz paternde olduğu saptandı. Olgumuzda gözlenen kserozis ve oksipital bölgedeki eritemli skuamli plak hidroksiüre tedavisinin diğer kutanöz yan etkileri olarak değerlendirildi.

Hidroksiürenin kutanöz yan etkilerinin nedeni henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Fakat hücre siklusunu S fazında durduran hidroksiürenin tırnak ve derideki gibi hızlı döngüsü olan hücreler üzerine daha çok etki etmesi sonucu olabileceği düşünülmektedir.³ Hidroksiüre tedavisiyle ortaya çıkan deri, mukoza ve tırnaklardaki hiperpigmentasyonun melanositlerin lokal olarak aktivasyonu sonucu melanin pigmenti üretimindeki artmaya bağlı olabileceği öne sürülmüştür.⁸ Deri ve tırnaklardaki pigmentasyonun mikroskopik incelenmesinde depolanan pigmentin melanin olduğu da kanıtlanmıştır.¹⁰ Melanositlerin ilacın hücreler üzerine direkt toksik etkisi nedeniyle oluşan serbest radikalleri azaltmak amacıyla aktive oldukları öne sürülmektedir.⁹ Melanonişinin oluşma nedeni olarak, matriks düzeyindeki melanositlerin fokal stimülasyonunun yanı sıra genetik predispozisyon, hidroksiürenin tırnak yatağı ve matriks üzerine toksik etkileri ve fotosensitizasyon suçlanmaktadır.^{4,11,12} Longitudinal melanonişinin tırnak yatağındaki melanositlerin homojen olmayan dağılımı, transvers melanonişinin ise kemoterapötik ilaçların genellikle kürler şeklinde verilmesi nedeniyle olabileceği düşünülmektedir.^{3,4}

Hidroksiürenin deri belirtilerinin sıklıkla uzun süreli ve yüksek dozajlı tedaviler (0.7-7 yıl) sonra-

sında gözlemlendiği bildirilmiş ve görülme sıklığının etnik kökene, altta yatan hastalığa ve temel pigmentasyon karakteristiklerine bağlı olarak değişebileceği öne sürülmüştür.^{1,3,6} Bizim olgumuzda ilacın dermatolojik yan etkileri uzun süre kullanım sonrası değil, O'Branski ve ark.'nın bildirdiği gibi yalnızca 2 ay gibi kısa bir süre içinde ve düşük dozlarda (1000 mg/gün) ortaya çıkmıştır.

Tırnaklarda renk değişikliği birçok benign, malign hastalıklar, ilaçlar, kimyasal maddeler, doksorubisin, siklofosfamid gibi kemoterapötik ajanlar ve subungual malign melanom nedeniyle ortaya çıkabilir.^{4,8} Olgumuzda gözlenen tırnak hiperpigmentasyonunun longitudinal bant şeklinde olmaması, birden fazla tırnağın tutulması, malign melanom veya displastik nevüs sendromuna ait aile öyküsü olmaması, düzensiz sınır olmayışı, periungual pigmentasyon ve tırnak distrofisi gözlenmemesi nedeniyle subungual malign melanoma bağlı olamayacağı düşünüldü.¹³ Hastamızın deri ve tırnak belirtilerinin; eşlik eden sistemik ve dermatolojik bir hastalık ve hidroksiüre dışında ilaç kullanım öyküsü olmaması, tedavinin başlangıcı ile lezyonların meydana gelişi arasındaki kronolojik ilişki ve lezyonların klinik görünümleri göz önüne alındığında, hidroksiüre tedavisine bağlı olduğu sonucuna varıldı.

Hidroksiüre tedavisi sırasında şiddetli deri reaksiyonlarının ortaya çıkması durumunda tedavinin kesilmesi önerilmektedir.¹ İlaç kesildikten sonra dermatolojik yan etkilerin düzeldiği ve hatta bazı olgularda ilaca devam edilse bile spontan remisyon olabildiği bildirilmiştir.^{1,3} Bu nedenle hastamıza hidroksiüre tedavisi ile polisitemisi remisyona girdiğinden tedaviye devam etmesi ve 2 ayda bir kontrole gelmesi önerildi.

Sonuç olarak, özellikle miyeloproliferatif hastalıklarda ve orak hücreli anemide, hidroksiüre

tedavisinin kullanımı arttığından, doktorlar bu ilacın çok sayıdaki kutanöz yan etkilerinin farkında olmalıdırlar.

KAYNAKLAR

1. Radaelli F, Calori R, Faccini P, Maiolo AT. Early cutaneous lesions secondary to hydroxyurea therapy. *Am J Hematol* 1998;58:82-3.
2. Young HS, Khan ASA, Kendra JR, Coulson IH. The cutaneous side-effects of hydroxyurea. *Clin Lab Haem* 2000;22:229-32.
3. O'Branski EE, Ware RE, Prose NS, Kinney TR. Skin and nail changes in children with sickle cell anemia receiving hydroxyurea therapy. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:859-61.
4. Aste N, Fumo G, Contu F, Aste N, Biggio P. Nail pigmentation caused by hydroxyurea: Report of 9 cases. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:146-7.
5. Weinlich G, Schuler G, Greil R, Kofler H, Fritsch P. Leg ulcers associated with long-term hydroxyurea therapy. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:372-4.
6. Kumar B, Saraswat A, Kaur I. Mucocutaneous adverse effects of hydroxyurea: A prospective study of 30 psoriasis patients. *Clin Exp Dermatol* 2001;27:8-13.
7. Dacey MJ, Callen JP. Hydroxyurea-induced dermatomyositis like eruption. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:439-41.
8. Laughon SK, Shinn LL, Nunley JR. Melanonychia and mucocutaneous hyperpigmentation due to hydroxyurea use in an HIV-infected patient. *Int J Dermatol* 2000;39:926-41.
9. Vassallo C, Passamonti F, Merante S, et al. Mucocutaneous changes during long-term therapy with hydroxyurea in chronic myeloid leukaemia. *Clin Exp Dermatol* 2001;26:141-8.
10. Gropper CA, Don PC, Sadjadi MM. Nail and skin hyperpigmentation associated with hydroxyurea therapy for polycythemia vera. *Int J Dermatol* 1993;32:731-3.
11. Vomvouras S, Pakula AS, Shaw JM. Multiple pigmented bands during hydroxyurea therapy: An uncommon findings. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:1016-7.
12. Hendrix JD, Greer KE. Cutaneous hyperpigmentation caused by systemic drugs. *Int J Dermatol* 1992;31:458-65.
13. Baran R, Tosti A. Nails. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, eds. *Dermatology in General Medicine*. 6th ed. New York: Mc Graw-Hill; 2003. p.656-71.