

CASOS CLÍNICOS

Efectos secundarios cutaneomucosos del tratamiento con hidroxiurea

Resumen.—La hidroxiurea es un fármaco derivado de la urea que se utiliza principalmente en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica, policitemia vera y trombocitemia esencial.

Presentamos el caso de una paciente de 67 años diagnosticada en 1994 de leucemia mieloide crónica con cromosoma Ph+. Desde ese momento ha estado en tratamiento con hidroxiurea, presentando varios de los efectos secundarios cutáneos que se han descrito como consecuencia de tratamientos prolongados con este fármaco: a) poiquilodermia en palmas y dorso de manos, y en plantas y caras laterales de pies; b) alteraciones ungueales en manos y pies, y c) ulceraciones en talón y tobillo derechos y en paladar duro.

Palabras clave: Hidroxiurea. Dermopatía por hidroxiurea. Efectos secundarios cutaneomucosos.

M.^a JOSÉ IZQUIERDO*
M.^a ANTONIA PASTOR*
LORETO CARRASCO*
M.^a CARMEN FARIÑA*
LUCÍA MARTÍN*
M.^a CARMEN MORENO**
LUIS REQUENA*

* Departamento de Dermatología

** Departamento Anatomía Patológica.

Fundación Jiménez Díaz.

Universidad Autónoma. Madrid.

Correspondencia:

M.^a JOSÉ IZQUIERDO ESTIRADO. Departamento de Dermatología. Fundación Jiménez Díaz. Avda. Reyes Católicos, 2. 28040 Madrid.

Aceptado el 22 de mayo de 2000.

INTRODUCCIÓN

La hidroxiurea es un fármaco citostático, derivado hidroxilado de la urea, que se utiliza preferentemente en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica, policitemia vera y trombocitemia esencial (1, 2), aunque también se ha empleado en el tratamiento de tumores sólidos (3), y se considera el medicamento de primera elección en el tratamiento del melanoma maligno gastrointestinal (4). En dermatología comenzó a utilizarse por primera vez en 1969 para el tratamiento de pacientes con psoriasis resistente a otros tratamientos (5), aunque en la actualidad se utiliza muy poco (6) debido a la aparición de fármacos más eficaces y menos tóxicos. Actúa produciendo un daño celular que puede observarse hasta 19 horas después de la administración del fármaco por vía sistémica (7). La hidroxiurea tópica produce en las lesiones de psoriasis una disminución del tamaño de las células epidérmicas y la aparición de núcleos picnóticos (8).

La hidroxiurea actúa inhibiendo la síntesis de DNA por unión y posterior inactivación de la enzima ribonucleótido reductasa (9) sin interferir en la síntesis de ARN. Produce la muerte selectiva de todas las células que se encuentran en la fase de síntesis (fase «S») del ciclo celular. Además parece que también actúa inhibiendo la síntesis de pirimidinas e inhibiendo la enzima ADN polimerasa (10).

Sus principales efectos secundarios se producen a nivel hematológico, siendo la anemia el más frecuente de éstos, aunque también produce disminución del resto de las series celulares sanguíneas. Casi tan frecuentes como los anteriores son los efectos secundarios a nivel cutáneo. Entre estos últimos destacan: xerodermia generalizada, distrofia ungueal, queratodermia palmoplantar, alopecia parcial o difusa, eritema fijo medicamentoso y eritema acro. Ninguno de estos procesos es producido de forma exclusiva por la hidroxiurea. Sin embargo, el efecto secundario más específico producido por este fármaco es la denominada dermatopatía por hidroxiurea, que consiste en la aparición de lesiones cutáneas similares a las de la dermatomiositis, que suelen desarrollarse después de tratamientos prolongados con este medicamento, aunque también se ha descrito algún caso de dermatopatía por hidroxiurea en el primer mes de tratamiento (11). Describimos una paciente que presentaba la mayoría de los efectos secundarios cutáneos descritos tras tratamiento prolongado con este fármaco.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Se trataba de una mujer de 67 años con hipertensión arterial en tratamiento con aloprensil y diabetes mellitus no insulínica tratada con daonil.



FIG. 1.—Piel de la palma de aspecto poiquilodérmico, brillante, con intensa atrofia y abundantes telangiectasias.

En 1994 fue diagnosticada de leucemia mieloide crónica con cromosoma Ph⁺ y desde entonces se inició tratamiento con hidroxiurea a dosis que han variado de 1 a 3 g/ día.

En julio de 1998 el Servicio de Hematología nos remitió a la paciente por lesiones cutáneas de reciente aparición. En la exploración presentaba una xerosis generalizada. En las palmas (Fig. 1) y el dorso de ambas manos (Fig. 2), así como en las plantas y en las caras laterales de los pies (Fig. 3), tenía una piel de aspecto poiquilodérmico, con importante atrofia, abundantes telangiectasias y áreas ulceradas en los pulpejos de los dedos. Junto a estas lesiones presentaba alteraciones en las láminas ungueales de ambas manos con bandas pigmentadas de melanoniquia longitudinal (Fig. 2). En las uñas de los pies se observaba, además, desflecamiento del borde distal de las láminas ungueales y ausencia de las láminas ungueales en los primeros dedos de ambos pies (Fig. 4). También presentaba lesiones ulcerosas en el paladar duro (Fig. 5), en el talón y en el tobillo derecho (Fig. 3).



FIG. 2.—Poiquilodermia en dorso de los dedos. En las uñas se observan bandas longitudinales pigmentadas de melanoniquia y estriaciones longitudinales.



FIG. 3.—Poiquilodermia en cara lateral del pie derecho y úlcera a nivel de su maléolo externo.

Se practicó una biopsia de las lesiones de las manos, en la que se observaba una dermatitis de la interfase, con epidermis atrófica, degeneración vacuolar de la capa basal y células disqueratóticas.

Tras el diagnóstico se decidió suspender el tratamiento de hidroxiurea y sustituirlo por busulfán, mejorando las lesiones cutáneas algunos meses después de la suspensión de la hidroxiurea.

DISCUSIÓN

Kennedy y cols. en 1975 fueron los primeros autores en describir las lesiones cutáneas similares a las de



FIG. 4.—En ambos pies presenta piel poiquilodérmica con onicomadesis, desflecamiento ungueal a nivel distal y ulceraciones en algunos de los dedos.



FIG. 5.—Ulceración en la mucosa del paladar duro.

la dermatomiositis en tres pacientes diagnosticados de síndromes mieloproliferativos y tratados durante un mínimo de 4 años y medio con hidroxiurea. Estos pacientes presentaban pápulas eritematovioláceas en el dorso de las manos y en los párpados, similares clínicamente a las de la dermatomiositis, pero sin el resto de alteraciones habitualmente observadas en esta enfermedad (12). El estudio histológico de estas lesiones demostró una dermatitis de la interfase, con atrofia epidérmica, hiperqueratosis, hipergranulosis y degeneración vacuolar de la capa basal (13-15). Estas lesiones mejoraban al disminuir la dosis de hidroxiurea, pero no desaparecían hasta que se suspendía el fármaco completamente. Parece ser que la alteración de la capa basal y la presencia de cuerpos coloides se debe a que la hidroxiurea produce un daño a ese nivel, mientras que la disminución del espesor de la epidermis con hipergranulosis indicaría disminución en la velocidad a la que se produce el recambio epidérmico (16).

Se han descrito otras muchas lesiones cutáneas secundarias a tratamientos prolongados con hidroxiurea, como la hiperpigmentación cutánea localizada en las zonas de presión (17) y úlceras en las regiones maleolares (18). La duración del tratamiento para que aparezcan estas lesiones oscila entre 1 y 10 años y las dosis necesarias varían entre 16 y 50 mg/kg/día (19). Unos meses después de la suspensión del tratamiento las lesiones cutáneas evolucionan hacia la resolución (20).

Nuestra paciente, además de las úlceras en miembros inferiores, presentaba una lesión ulcerosa en el paladar duro, que también ha sido ya descrita como efecto secundario de hidroxiurea por otros autores (1), así como la hiperpigmentación ungueal en forma de bandas longitudinales, que sólo se ha descrito en raras ocasiones secundariamente a la hidroxiurea (17, 21, 22).

En los últimos años se han descrito pacientes con múltiples tumoraciones en áreas fotoexpuestas, como carcinomas espinocelulares, carcinomas basocelulares y queratosis actínicas, desarrolladas tras tratamientos

prolongados con hidroxiurea (23, 24). Por ello algunos autores recomiendan el uso de fotoprotección estricta y la suspensión del fármaco cuando comience a aparecer la toxicodermia, ya que se considera que la aparición de esta dermatopatía es precursora de las lesiones cancerosas (25).

Abstract.—Hydroxyurea is a hydroxylated derivative of urea commonly used for treatment of chronic myelogenous leukemia, essential thrombocythemia and polycythemia vera.

A 67-year-old woman with chronic myelogenous leukemia with chromosome Ph+, had received treatment with hydroxyurea since 1994. After four years of therapy with this drug she presented: a) poikiloderma of the palms and soles, dorsum of hands and lateral aspects of feet; b) nail changes of the feet and hands, and c) ulcers on the right heel and on the hard palate.

Izquierdo MªJ, Pastor MªA, Carrasco L, Fariña MªC, Martín L, Moreno MªC. Mucocutaneous side effects secondary to treatment with hydroxyurea. Actas Dermosifiliogr 2000;91:391-394.

Key words: Hydroxyurea. Hydroxyurea dermatopathy. Mucocutaneous side effects.

BIBLIOGRAFÍA

1. Boyd AS, Neldner KH. Hydroxyurea therapy. *J Am Acad Dermatol* 1991;25:518-24.
2. Roe LD, Wilson JW. Hydroxyurea therapy. *Arch Dermatol* 1973;108:426-7.
3. Ariel IM. Therapeutic effects of hydroxyurea: experience with 118 patients with inoperable solid tumors. *Cancer* 1970;25:705-14.
4. Willbanks OL, Fogelman MJ. Gastrointestinal melanosarcoma. *Am J Surg* 1970;120:602-6.
5. Yábro JW. Hydroxyurea in the treatment of refractory psoriasis. *Lancet* 1969;2:846-7.
6. Farber E, Nall L. Psoriasis. A review of recent advances in treatment. *Drugs* 1984;28:324-46.
7. Smith C, Gelfant S. Effects of methotrexate and hydroxyurea on psoriatic epidermis. Preferential cytotoxic effects on psoriatic epidermis. *Arch Dermatol* 1974;110:70-2.
8. Zackhein HS, Karasek MA, Cox AJ Jr. Topical hydroxyurea and psoriasis. *J Invest Dermatol* 1972;58:24-7.
9. Yábro JW. Mechanism of action of hydroxyurea. *Semin Oncol* 1992;19:1-10.
10. Vélez García-Nieto A, Moreno Giménez JC. Indicaciones y efectos secundarios de la hidroxiurea en dermatología. *Actas Dermosifiliogr* 1997;88:511-8.
11. Radaelli F, Calori R, Faccini P, Maiolo AT. Early cutaneous lesions secondary to hydroxyurea therapy. *Am J Hematol* 1985;58:82-3.
12. Kennedy BJ, Smith LR, Goltz RW. Skin changes secondary to hydroxyurea therapy. *Arch Dermatol* 1975;111:183-7.
13. Richard M, Truchelet F, Friedel J, y cols. Skin lesions simu-

- lating chronic dermatomyositis during long-term hydroxyurea therapy. *J Am Acad Dermatol* 1989;21:797-9.
14. Bahadoran P, Castanet J, Lacour JPH, Perrin C, Del Giudice P, Mannocci N, Fuzibet JG, Ortonne JP. Pseudo-dermatomyositis induced by long-term hydroxyurea therapy: report of two cases. *Br J Dermatol* 1996;134:1161-3.
 15. Daoud MS, Gibson LE, Pittelkow MR. Hydroxyurea dermatopathy: a unique lichenoid eruption complicating long-term therapy with hydroxyurea. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:178-82.
 16. Espinel ML, Arias D, Martín L, Requena L, Castro A, Sarasa JL. Lesiones cutáneas secundarias al tratamiento con hidroxurea. *Med Cutan Iber Lat Am* 1994;22:225-8.
 17. Sigal M, Crickx B, Blanchet P, Perron J, Simony J, Belaïch S. Lésion cutanées induites par l'utilisation au long cours de l'hydroxyurée. *Ann Dermatol Vénereol* 1984;111:895-900.
 18. Montefusco E, Alimena G, Gataldi R, Carlesimo OA, Valesini G, Mandelli F. Unusual dermatologic toxicity of long-term therapy with hydroxyurea in chronic myelogenous leukemia. *Tumori* 1986;39:372-4.
 19. Weilinck G, Shuler G, Greil R, Kofler H, Fritsch P. Leg ulcers associated with hydroxyurea therapy. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:372-4.
 20. Ravandi-Kashani F, Cortés J, Cohen P, Talpaz M, O'Briens S, Markowitz A, Kantarjian H. Cutaneous ulcers associated with hydroxyurea therapy in myeloproliferative disorders. *Leuk Lymphoma* 1999;35:109-18.
 21. Vomvouras S, Pakula AS, Shaw JM. Multiple pigmented nail bands during hydroxyurea therapy: an uncommon finding. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:1016-7.
 22. Kwong YL. Hydroxyurea-induced nail pigmentation. *J Am Acad Dermatol* 1996;24:275-6.
 23. De Simone C, Guerriero C, Guidi B, Rotoli M, Venier A, Tartaglio R. Multiple squamous cell carcinomas of the skin during long-term treatment with hydroxyurea. *Eur J Dermatol* 1998;8:115.
 24. Papi M, Didona B, DePitá O, Abruzzese E, Stasi R, Papa G, Cavalieri R. Multiple skin tumors on light-exposed areas during long term treatment with hydroxyurea. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:485-586.
 25. Manchado López P, Ruiz González I, Rodríguez Prieto MA, González Morán A. Dermopatía por hidroxurea. *Actas Dermosifiliogr* 1997;88:572-3.