

Hiperpigmentação Mucocutânea Associada à Terapia de Hidroxiureia em Paciente com Trombocitemia Essencial: Relato de Caso

doi: <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2023v69n1.2995>

Mucocutaneous Hyperpigmentation Associated with Hydroxyurea Therapy in a Patient with Essential Thrombocythemia: Case Report

Hiperpigmentación Mucocutánea Asociada al Tratamiento con Hidroxiurea en un Paciente con Trombocitemia Esencial: Informe de Caso

Daniela de Oliveira Werneck Rodrigues¹; Augusto César Apolinário dos Santos²; Thais Sette Espósito³; Lucas Augusto Niess Soares Fonseca⁴; Lucas Barra Mathiasi⁵; Nathália Chebli de Abreu⁶; Monica de Albuquerque Costa⁷; Nathalia Noyma Sampaio Magalhães⁸; Júlia Campos Fabri⁹

RESUMO

Introdução: A hiperpigmentação mucocutânea é uma condição dermatológica que pode estar relacionada a tratamentos quimioterápicos, a exemplo das terapias com uso de hidroxiureia (HU). A HU é um fármaco citostático de amplo uso nas doenças mieloproliferativas e compõe a principal linha de tratamento da trombocitemia essencial (TE). O presente estudo tem por objetivo relatar um caso raro de hiperpigmentação mucocutânea em um paciente com TE. **Relato do caso:** Paciente do sexo masculino, 68 anos de idade, 89 kg, com diagnóstico de TE, em uso de HU 2 g/dia. Com três meses de terapia, apresentou lesões hiperpigmentadas de coloração acastanhadas em pele das mãos e mucosa oral (língua). Em decisão compartilhada com o médico-assistente, o paciente optou pela continuação do uso do medicamento. Após seis anos de acompanhamento, as lesões mantêm-se estáveis. **Conclusão:** A hiperpigmentação mucocutânea associada à terapia com HU é um evento benigno secundário ao uso do fármaco e não exige a interrupção de uso, porém, sua retirada, ou redução das doses, geralmente leva à diminuição ou ao desaparecimento das lesões.

Palavras-chave: hiperpigmentação; hidroxiureia; trombocitemia essencial.

ABSTRACT

Introduction: Mucocutaneous hyperpigmentation is a dermatological condition that may be related to chemotherapy treatments, such as therapies using hydroxyurea (HU). HU is a cytostatic drug widely used in myeloproliferative diseases and is the main line of treatment for essential thrombocythemia (ET). The present study aims to report a rare case of mucocutaneous hyperpigmentation in a patient with ET. **Case report:** Male patient, 68 years old, 89 kg, diagnosed with ET using HU 2 g/day. After three months of therapy, he presented hyperpigmented brownish-colored lesions on the hands and oral cavity (tongue). In a decision shared with the assistant physician, the patient chose to continue using the drug. After six years of follow-up, the lesions remain stable. **Conclusion:** Mucocutaneous hyperpigmentation associated with HU therapy is a benign event secondary to the use of the drug and does not require discontinuation of use, however, its withdrawal or dose reduction usually leads to the reduction or disappearance of the lesions.

Key words: hyperpigmentation; hydroxyurea; thrombocythemia, essential.

RESUMEN

Introducción: La hiperpigmentación mucocutánea es una condición dermatológica que puede estar relacionada con tratamientos de quimioterapia, como las terapias con hidroxiurea (HU). La HU es un fármaco citostático ampliamente utilizado en enfermedades mieloproliferativas y es la principal línea de tratamiento de la trombocitemia esencial (TE). El presente estudio tiene como objetivo reportar un caso raro de hiperpigmentación mucocutánea en un paciente con TE. **Informe del caso:** Paciente masculino de 68 años, 89 kg, diagnosticado de TE mediante HU 2 g/día. A los tres meses de tratamiento presenta lesiones hiperpigmentadas de color pardusco en manos y cavidad oral (lengua). En una decisión compartida con el médico asistente, el paciente optó por continuar usando el medicamento. Tras seis años de seguimiento, las lesiones se mantienen estables. **Conclusión:** La hiperpigmentación mucocutánea asociada a la terapia con HU es un evento benigno secundario al uso del fármaco y no requiere la suspensión de su uso, sin embargo, su retirada o reducción de dosis suele conducir a la reducción o desaparición de las lesiones.

Palabras clave: hiperpigmentación; hidroxiurea; trombocitemia esencial.

¹Fundação Hemominas. Instituto Oncológico de Juiz de Fora. Centro Universitário Presidente Antônio Carlos (Unipac-JF). Juiz de Fora (MG), Brasil. E-mail: danielawerneckhemato@hotmail.com. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0003-3062-2954>

^{2,3,4,5}Unipac-JF. Juiz de Fora (MG), Brasil. E-mails: augustopolinario@gmail.com; thais7_@outlook.com; lucas.niess@gmail.com; lucasmathiasi@hotmail.com. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0001-5391-3653>; Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0002-1179-0525>; Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0003-3583-7380>; Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0003-4714-6341>

⁶Hospital Eduardo de Menezes. Belo Horizonte (MG), Brasil. E-mail: nathaliachebli@gmail.com. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0003-2745-489X>

⁷Serviço de Dermatologia da Prefeitura Municipal de Juiz de Fora. Juiz de Fora (MG), Brasil. E-mail: monica_dealbuquerque@hotmail.com. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0002-7254-4379>

^{8,9}Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora (Suprema). Juiz de Fora (MG), Brasil. E-mails: nathnoyma@hotmail.com; juliacfabri@gmail.com. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0003-0725-7223>; Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0003-4710-3667>

Endereço para correspondência: Daniela de Oliveira Werneck Rodrigues. Rua Dr. Antônio Carlos, 430, apto. 1400 – Centro. Juiz de Fora (MG), Brasil. CEP 36010-560. E-mail: danielawerneckhemato@hotmail.com



INTRODUÇÃO

A hidroxiureia (HU) é um fármaco citostático que inibe a enzima ribonucleotídeo redutase na fase S da replicação celular bloqueando a síntese de DNA e a divisão celular¹⁻³. A HU possui amplo uso nas doenças mieloproliferativas atuando como um agente mielossupressor reversível com eficácia na redução da contagem de plaquetas, com baixo nível de toxicidade hepatorenal e poucas interações medicamentosas^{1,3-8}.

Os efeitos adversos da HU são dose-dependentes e reversíveis em até 43% dos casos^{7,9,10}. Tecidos com alta taxa de renovação celular, como a pele, mucosas e unhas, são sítios-alvo de ação da droga¹¹. No Quadro 1, estão descritos os efeitos adversos dermatológicos relacionados ao uso da HU^{2,3,6,7,9,10}.

Quadro 1. Manifestações dermatológicas e estomatológicas secundárias ao uso de hidroxiureia

Manifestações de menor complexidade	Manifestações de maior complexidade
Hiperpigmentação mucocutânea	Úlceras de perna
Xerose cutânea	Ceratose actínica
Ulcerações cutâneas	Carcinomas cutâneos
Erupções liquenoides em pele	
Alopecia	
Aftose oral	
Eritema semelhante à dermatomiosite	
Cromoníquia	
Atrofia da pele	
Descamação da face, mãos e pés	

A notificação da toxicidade cutânea decorrente da HU é subestimada, visto que a clínica apresentada não é exuberante e possui curso benigno^{7,10}. A melanoníquia constitui a maioria dos casos reportados, e a hiperpigmentação da cavidade oral envolvendo ou não a língua é rara^{1,3,7,12}.

Trombocitemia essencial (TE) é uma neoplasia mieloproliferativa crônica de caráter clonal caracterizada por contagem de plaquetas maior ou igual a 450.000/ μ L em duas ocasiões distintas; presença de pelo menos uma mutação dos genes *Janus kinase 2* (JAK2), *calreticulín*

(CALR) e/ou *muscle lim protein* (MPL) e exclusão de outras etiologias determinantes de trombocitose^{4,13}. A avaliação da medula óssea é essencial para a realização do diagnóstico diferencial⁴. A TE se manifesta com eritromelalgia, fenômenos trombóticos, principalmente arteriais, hemorragias e risco de aborto espontâneo^{4,14}.

No tratamento da TE, sugere-se ácido acetilsalicílico para prevenção trombótica em idosos e pacientes que não possuem alto risco para trombose. Caso contrário, a primeira linha de tratamento é a HU, seguida do alfa-interferon peguilado⁴. Pacientes com contagem plaquetária menor que 150.000/ μ L não devem receber terapia citorrredutora¹⁴. A HU, apesar de não modificar a história natural, não prevenir a progressão fibrótica ou leucêmica e não prolongar a sobrevida, é indicada para a prevenção de complicações trombóticas, principalmente nos portadores de mutação JAK2^{4,14}.

Os autores relatam um tipo de hiperpigmentação mucocutânea secundária ao uso de HU em paciente com TE, comparam-no com demais relatos de hiperpigmentação de mucosa oral com envolvimento ou não de língua associados à HU, e discutem a literatura sobre a temática. Foi realizada uma breve revisão narrativa da literatura utilizando-se dos bancos de dados PubMed e SciELO, com os descritores “hiperpigmentação” e “hidroxiureia”, em português e inglês, e envolvendo artigos originais, de revisão e relatos de casos publicados entre 1974 e julho/2022. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário Presidente Antônio Carlos (Unipac-JF), sob o número de parecer 5.515.386 (CAAE: 59254322.0.0000.5156).

RELATO DO CASO

Homem, 68 anos, 89 kg, pardo, com quadro de esplenomegalia em março/2016, apresentando baço com 14,5 cm em seu maior diâmetro em exame ultrassonográfico, encaminhado para avaliação do Serviço de Hematologia. Três exames laboratoriais realizados com 60 dias de intervalo entre eles evidenciaram plaquetose persistente (549.000/ μ L, 650.000/ μ L, 1.000.000/ μ L), elevação dos níveis de desidrogenase láctica (549 UI/L, 690 UI/L e 720 UI/L) e beta2-microglobulina (3,1 g/mL, 3,7 g/mL e 3,8 g/mL), exames relacionados a doenças proliferativas. Foi submetido à biópsia de medula óssea que mostrou hiperplasia megacariocítica. A pesquisa da mutação do JAK2 foi positiva com cariótipo medular normal e rearranjo BCR-ABL negativo. O diagnóstico de TE foi confirmado e o paciente, orientado sobre efeitos adversos da HU por meio do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Após elucidado, autorizou o início do tratamento. Três meses depois, o paciente evoluiu

com aparecimento de lesões acastanhadas em mucosa labial, dorso de língua e mãos (Figura 1).



Figura 1. A) hiperpigmentação da mucosa labial; B) hiperpigmentação da superfície dorsal da língua; C) mãos com manchas hiperocrômicas no dorso e região palmar, sem envolvimento ungueal associado (setas pretas)

O paciente já havia sido informado sobre os efeitos adversos da HU e optou pela manutenção do fármaco. Encontra-se em controle há seis anos realizando consultas mensais com hematologista e anuais com dermatologista, em uso de HU 2 g/dia, com bom estado geral, correção da contagem plaquetária e hiperpigmentações mucocutâneas com mesmo aspecto inicial.

DISCUSSÃO

De acordo com o conhecimento dos autores do presente estudo, mundialmente, este relato corresponde ao 12º apresentando hiperpigmentação oral associada à terapia de HU. O Quadro 2^{1,3,8,12,15-21} compara os relatos com acometimento de mucosa oral envolvendo ou não a língua.

A toxicidade cutânea não ulcerativa induzida por HU ocorre em apenas 1,6% dos pacientes²². Entretanto, 96% dos pacientes com doenças mieloproliferativas podem ter lesões cutâneas pela HU, e a hiperpigmentação induzida pode chegar a 50%^{8,23}. Dos 12 relatos de hiperpigmentação mucocutânea de cavidade oral com envolvimento de língua ou não, dez possuem, como doença-base, doenças mieloproliferativas^{1,3,12,15,16,18-21}.

Não há relação estabelecida entre a dose de HU, tempo de uso e surgimento de hiperpigmentação^{1,3}. Ainda, tais lesões cutâneas não possuem distribuição previsível^{3,7,10}. Os efeitos colaterais dermatológicos são mais prevalentes

Quadro 2. Relatos de casos de hiperpigmentação de mucosa oral e/ou língua por hidroxiureia

Autor	Ano de publicação	Idade do paciente	Sexo do paciente	Doença tratada	Tempo de uso de hidroxiureia*	Dose	Locais de hiperpigmentação
Majumdar et al. ¹⁵	1990	61 anos	Masculino	Leucemia granulocítica crônica	4 anos	9 g/dia	Mucosa oral, mãos e fronte
Gropper et al. ¹⁶	1993	63 anos	Feminino	Policitemia vera	8 meses	500 mg-1,5 g/dia	Mucosa labial, pododáctilos e unhas dos pés
Laughon et al. ¹⁷	2000	51 anos	Feminino	Vírus da imunodeficiência humana	1 mês	Não relatado	Língua, mucosa labial, região perioral, palmas das mãos, plantas dos pés, unhas dos pés e das mãos
Kumar et al. ⁸	2002	Adulto	Masculino	Psoríase	9 semanas	1-1,5 g/dia	Língua, pele e unhas
Issaivanan et al. ¹⁸	2004	10 anos	Masculino	Leucemia mieloide crônica	3 meses	40 mg/kg/dia	Mãos, pés, face, pescoço, língua, unhas das mãos e dos pés
Nofal e El-Din ¹⁹	2012	68 anos	Feminino	Leucemia mieloide crônica	9 anos	1-1,5 g/dia	Língua e unhas
Murray et al. ²⁰	2016	63 anos	Masculino	Trombocitemia essencial	2 anos (unhas), 4 anos e 5 meses (língua)	Não relatado	Língua, pele e unhas
Algarrá et al. ²¹	2017	45 anos	Masculino	Trombocitemia essencial	1 ano	Não relatado	Língua, pele e unhas
Neculisean et al. ¹	2019	61 anos	Masculino	Trombocitemia essencial	3 meses	1,5 g/dia	Língua, pele e unhas
Veillet-Lemay e Haber ³	2018	44 anos	Feminino	Trombocitemia essencial	3 meses	1 g/dia	Língua e unhas
Alshammasi et al. ¹²	2020	67 anos	Feminino	Policitemia vera	1 ano e 5 meses	500 mg/dia	Mucosa oral bilateral, gengiva, dorso de língua, palato duro, pele e unhas
Relato clínico atual	2022	68 anos	Masculino	Trombocitemia essencial	3 meses	2 g/dia	Língua (superfície dorsal), mucosa labial e mãos

(*) Para surgimento da hiperpigmentação.

em tratamentos de longo prazo e acredita-se que exista predisposição genética correlacionada à ocorrência^{3,9-11,22}. Dos 12 relatos apresentados no Quadro 2^{1,3,8,12,15-21}, o tempo médio de surgimento de hiperpigmentação foi de um ano e seis meses, com moda de três meses. Houve discreta prevalência do sexo masculino. Com relação à idade de acometimento, a média de 11 casos relatados foi de 54,6 anos, com modas de 61 e 68. Com relação à dose de HU, a média das doses não foi estabelecida em virtude da variação de dose por dia ou ausência dessa informação nos relatos de alguns pacientes^{1,3,8,12,15-21}.

Os pacientes que fazem uso do fármaco por longo período devem fazer acompanhamento com dermatologista^{2,11}. E, diante da possibilidade de transformação maligna da ceratose actínica, entendida como uma possível manifestação de maior complexidade relacionada à HU, consultas de controle com dermatologista são de extrema importância^{2,11}. Destarte, o paciente do atual relato realiza consultas anuais com dermatologista.

A pigmentação mucocutânea secundária à terapia com HU não exige a interrupção do tratamento; a retirada ou redução das doses pode diminuir ou determinar o desaparecimento das lesões^{7,10,11}. Em comum acordo entre o hematologista e o paciente relatado, diante das particularidades do caso, foi mantida a dose de HU no tratamento, sendo observada ausência de progressão ou regressão das lesões.

CONCLUSÃO

A elucidação dos pacientes sobre os possíveis efeitos adversos da HU antes do início da terapêutica pode minimizar ou mitigar a ansiedade em face da sua ocorrência. Ressalta-se que a hiperpigmentação mucocutânea associada à terapia com HU é de caráter benigno, sem padrão de dose relacionado ao evento e não exige a interrupção de uso do fármaco. É rara a ocorrência em cavidade oral, porém, quando ocorre, a língua é o sítio mais comum, e os pacientes mais acometidos são os diagnosticados com TE.

CONTRIBUIÇÕES

Daniela de Oliveira Werneck Rodrigues, Augusto César Apolinário dos Santos, Nathália Chebli de Abreu e Monica Albuquerque Costa contribuíram na concepção e/ou no planejamento do estudo; na obtenção, análise e interpretação dos dados; na redação e revisão crítica. Thais Sette Espósito, Lucas Augusto Niess Soares Fonseca, Lucas Barra Mathiasi; Nathalia Noyma Sampaio Magalhães e Júlia Campos Fabri contribuíram na concepção e/ou no planejamento do estudo; na obtenção, análise e

interpretação dos dados. Todos os autores aprovaram a versão final a ser publicada.

AGRADECIMENTOS

À Liga Acadêmica de Hematologia (HemoLiga) e ao Serviço de Onco-Hematologia do Instituto Oncológico, ambos de Juiz de Fora.

DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSES

Nada a declarar.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Não há.

REFERÊNCIAS

1. Neculiseanu E, Harewood J, Sidhu G. Hydroxyurea-induced tongue hypermelanosis and transverse melanonychia. *Cureus*. 2019;11(12):e6311. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.6311>
2. Simeonovski V, Breshkovska H, Duma S, et al. Hydroxyurea associated cutaneous lesions: a case report. *Open Access Maced J Med Sci*. 2018;6(8):1458-61. doi: <https://doi.org/10.3889/oamjms.2018.320>
3. Veillet-Lemay G, Haber RM. Hydroxyurea-induced oral hyperpigmentation: a case report and review of the literature. *J Cutan Med Surg*. 2018;23(1):111-3. doi: <https://doi.org/10.1177/1203475418803074>
4. Tefferi A, Vannucchi AM, Barbui T. Essential thrombocythemia treatment algorithm 2018. *Blood Cancer J*. 2018;8(2). doi: <https://doi.org/10.1038/s41408-017-0041-8>
5. Cortelazzo S, Finazzi G, Ruggeri M, et al. Hydroxyurea for patients with essential thrombocythemia and a high risk of thrombosis. *N Engl J Med*. 1995;332(17):1132-7. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM199504273321704>
6. Lee KP, Vangipuram RK, Klimas NK, et al. Hydroxyurea-induced hyperpigmentation with iron deposition. *Dermatol Online J*. 2019;25(10):9. doi: <https://doi.org/10.5070/D32510045820>
7. Bulte CA, Hoegler KM, Kutlu Ö, et al. Hydroxyurea: a reappraisal of its cutaneous side effects and their management. *Int J Dermatol*. 2021;60(7):810-7. doi: <https://doi.org/10.1111/ijd.15302>
8. Kumar B, Saraswat A, Kaur I. Mucocutaneous adverse effects of hydroxyurea: a prospective study of 30 psoriasis patients. *Clin Exp Dermatol*. 2002;27(1):8-13. doi: <https://doi.org/10.1046/j.0307-6938.2001.00947.x>
9. Kennedy BJ, Smith LR, Goltz RW. Skin changes secondary to hydroxyurea therapy. *Arch Dermatol*.

- 1975;111(2):183-187. doi: <https://doi.org/10.1001/archderm.1975.01630140041002>
10. Serrano-Falcón C, Pugnaire MAF, Del Mar Serrano-Falcón M, et al. Toxicoderma caused by hydroxyurea. *Int J Dermatol*. 2011;50(11):1435-7. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2010.04517.x>
 11. Salmon-Ehr V, Leborgne G, Vilque JP, et al. Effets secondaires cutanés de l'hydroxyurée: étude prospective de 26 patients consultant dans un service de dermatologie. *Rev Med Interne*. 2000;21(1):30-4. doi: [https://doi.org/10.1016/S0248-8663\(00\)87226-4](https://doi.org/10.1016/S0248-8663(00)87226-4)
 12. Alshammasi B, Albasry Z, Meshikhes F. Oral hyperpigmentation associated with hydroxyurea in a patient with polycythemia vera: a case report. *Clin Case Rep*. 2020;8(10):1904-9. doi: <https://doi.org/10.1002/ccr3.3012>
 13. Barbui T, Thiele J, Gisslinger H, et al. The 2016 revision of WHO classification of myeloproliferative neoplasms: clinical and molecular advances. *Blood Rev*. 2016;30(6):453-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.blre.2016.06.001>
 14. Godfrey AL, Campbell PJ, MacLean C, et al. Hydroxycarbamide plus aspirin versus aspirin alone in patients with essential thrombocythemia age 40 to 59 years without high-risk features. *J Clin Oncol*. 2018;36(34):3361-9. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.8414>
 15. Majumdar G, Heard SE, Slater NG. Reversible hyperpigmentation associated with high dose hydroxyurea. *BMJ*. 1990;300(6737):1468. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.300.6737.1468-c>
 16. Gropper CA, Don PC, Sadjadi MM. Nail and skin hyperpigmentation associated with hydroxyurea therapy for polycythemia vera. *Int J Dermatol*. 1993(10):731-3. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-4362.1993.tb02745.x>
 17. Laughon SK, Shinn LL, Nunley JR. Melanonychia and mucocutaneous hyperpigmentation due to hydroxyurea use in an HIV-infected patient. *Int J Dermatol*. 2000;39(12):928-31. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-4362.2000.00988-2.x>
 18. Issaivanan M, Mitu PS, Manisha C, et al. Cutaneous manifestations of hydroxyurea therapy in childhood: case report and review. *Pediatr Dermatol*. 2004;21(2):124-7. doi: <https://doi.org/10.1111/j.0736-8046.2004.21207.x>
 19. Nofal A, El-Din ES. Hydroxyurea-induced dermatomyositis: true amyopathic dermatomyositis or dermatomyositis-like eruption? *Int J Dermatol*. 2012;51(5):535-41. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2011.05105.x>
 20. Murray NP, Echavarría M, Reculé F, et al. Acquired hyperpigmentation of the tongue associated with hydroxyurea: case report of a very rare location of a rare adverse effect. *Glob J Dermatol Venereol*. 2016;4(1):12-3. doi: <https://doi.org/10.12970/2310-998X.2016.04.01.3>
 21. Algarra AC, Miguel RA, Romero FT, et al. Mucocutaneous lesions and nail pigmentation in a patient with essential thrombocytosis. *Aust Fam Physician [Internet]*. 2017 [cited 2022 June 30];46(4):222-4. Available from: <https://www.racgp.org.au/afp/2017/april/mucocutaneous-lesions-and-nail-pigmentation-in-a-p>
 22. Latagliata R, Spadea A, Cedrone M, et al. Symptomatic mucocutaneous toxicity of hydroxyurea in Philadelphia chromosome-negative myeloproliferative neoplasms: the Mister Hyde Face of a safe drug. *Cancer*. 2012;118(2):404-9. doi: <https://doi.org/10.1002/cncr.26194>
 23. Cozzani E, Iurlo A, Merlo G, et al. Essential thrombocythemia: the dermatologic point of view. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2015;15(12):739-47. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clml.2015.08.086>

Recebido em 24/7/2022
Aprovado em 3/10/2022