

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

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

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.

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.

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 partilhada 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.

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: augustoaapolinario@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>

Dirección para correspondencia: 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



INTRODUCCIÓN

La hidroxiurea (HU) es un fármaco citostático que inhibe la enzima ribonucleótido reductasa en la fase S de la replicación celular bloqueando la síntesis del ADN y la división celular¹⁻³. La HU tiene amplio uso en las enfermedades mieloproliferativas actuando como un agente mielosupresor reversible con eficacia en la reducción del recuento de plaquetas, con bajo nivel de toxicidad hepatorenal y pocas interacciones medicamentosas^{1,3-8}.

Los efectos adversos de la HU son dosis-dependientes y reversibles hasta en el 43% de los casos^{7,9,10}. Tejidos con alta tasa de renovación celular, como la piel, mucosas y uñas, son sitios objetivo de acción de la droga¹¹. En el Cuadro 1, están descritos los efectos adversos dermatológicos relacionados al uso de la HU^{2,3,6,7,9,10}.

Cuadro 1. Manifestaciones dermatológicas y estomatológicas secundarias al uso de hidroxiurea

Manifestaciones de menor complejidad	Manifestaciones de mayor complejidad
Hiperpigmentación mucocutánea	Úlceras de pierna
Xerosis cutánea	Queratosis actínica
Ulceraciones cutáneas	Carcinomas cutáneos
Erupciones liquenoides en la piel	
Alopecia	
Aftosis oral	
Eritema semejante a la dermatomiositis	
Cromoniquia	
Atrofia de la piel	
Descamación de la cara, manos y pies	

La notificación de la toxicidad cutánea decurrente de la HU está subestimada, ya que la clínica presentada no es exuberante y tiene curso benigno^{7,10}. La melanoniquia constituye la mayoría de los casos reportados, y la hiperpigmentación de la cavidad oral involucrando o no la lengua es rara^{1,3,7,12}.

La trombocitemia esencial (TE) es una neoplasia mieloproliferativa crónica de carácter clonal caracterizada por el recuento de plaquetas mayor o igual a 450.000/ μ L en dos ocasiones distintas; presencia de por lo menos una mutación de los genes *Janus kinase 2* (JAK2), *calreticulina*

(CALR) y/o *muscle lim protein* (MPL) y exclusión de otras etiologías determinantes de trombocitosis^{4,13}. La evaluación de la medula ósea es esencial para la realización del diagnóstico diferencial⁴. La TE se manifiesta con eritromelalgia, fenómenos trombóticos, principalmente arteriales, hemorragias y riesgo de aborto espontáneo^{4,14}.

En el tratamiento de la TE se sugiere ácido acetilsalicílico para la prevención trombótica en personas mayores y pacientes que no tienen alto riesgo para trombosis. De lo contrario, la primera línea de tratamiento es la HU, seguida del interferón alfa pegilado⁴. Pacientes con recuento plaquetario menor que 150.000/ μ L no deben recibir terapia citorreductora¹⁴. La HU, a pesar de no cambiar la historia natural, no prevenir la progresión fibrótica o leucémica y no alargar la supervivencia, es indicada para la prevención de complicaciones trombóticas, principalmente en los portadores de la mutación JAK2^{4,14}.

Los autores reportan un tipo de hiperpigmentación mucocutánea secundaria al uso de HU en pacientes con TE, lo comparan con los demás informes de hiperpigmentación de mucosa oral con involucramiento o no de lengua asociados a la HU, y discuten la literatura sobre la temática. Se realizó una breve revisión narrativa de la literatura utilizando las bases de datos PubMed y SciELO, con los descriptores “hiperpigmentación” y “hidroxiurea”, en portugués e inglés, e involucrando artículos originales, de revisión e informes de casos publicados entre 1974 y julio de 2022. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación del Centro Universitario Presidente Antônio Carlos (Unipac-JF), bajo el número de registro 5.515.386 (CAAE: 59254322.0.0000.5156).

INFORME DEL CASO

Hombre, 68 años, 89 kg, pardo, con cuadro de esplenomegalia en marzo de 2016, presentando bazo con 14,5 cm. en su mayor diámetro en examen ecográfico, derivado para evaluación del Servicio de Hematología. Tres exámenes laboratoriales realizados con 60 días de intervalo entre ellos evidenciaron trombocitosis persistente (549 000/ μ L, 650 000/ μ L, 1 000 000/ μ L), elevación de los niveles de deshidrogenasa láctica (549 UI/L, 690 UI/L y 720 UI/L) y beta2-microglobulina (3,1 g/mL, 3,7 g/mL y 3,8 g/mL), exámenes relacionados con enfermedades proliferativas. Se realizó la biopsia de la medula ósea que mostró hiperplasia megacariocítica. La investigación de la mutación del JAK2 fue positiva con cariotipo medular normal e intercambio BCR-ABL negativo. El diagnóstico de TE se confirmó y el paciente fue orientado sobre los efectos adversos de la HU por medio del Término de

Consentimiento Libre e Informado (CLPI). Luego de dilucidado, se autorizó el inicio del tratamiento. Después de tres meses, el paciente evolucionó con aparición de lesiones de color castaño en la mucosa labial, dorso de la lengua y manos (Figura 1).



Figura 1. A) hiperpigmentación de la mucosa labial; B) hiperpigmentación de la superficie dorsal de la lengua; C) manos con manchas hiperocrómicas en el dorso y región palmar, sin involucramiento ungueal asociado (flechas negras)

El paciente ya había sido informado acerca de los efectos adversos de la HU y optó por el mantenimiento del fármaco. Se encuentra en control hace seis años realizando consultas mensuales con un hematólogo y

anuales con un dermatólogo, y en uso de HU 2 g/día, con buen estado general, corrección del recuento de las plaquetas e hiperpigmentaciones mucocutáneas con el mismo aspecto inicial.

DISCUSIÓN

De acuerdo con el conocimiento de los autores del presente estudio, mundialmente, este informe corresponde al 12º presentando hiperpigmentación oral asociada a la terapia de HU. El Cuadro 2^{1,3,8,12,15-21} compara los informes con afectación de la mucosa oral involucrando o no la lengua.

La toxicidad cutánea no ulcerativa inducida por HU ocurre en solo el 1,6% de los pacientes²². Sin embargo, el 96% de los pacientes con enfermedades mieloproliferativas puede tener lesiones cutáneas por la HU, y la hiperpigmentación inducida puede llegar al 50%^{8,23}. De los 12 informes de hiperpigmentación mucocutánea de la cavidad oral con involucramiento

Cuadro 2. Informes de casos de hiperpigmentación de mucosa oral y/o lengua por hidroxiurea

Autor	Año de la publicación	Edad del paciente	Sexo del paciente	Enfermedad tratada	Tiempo de uso de hidroxiurea*	Dosis	Locales de hiperpigmentación
Majumdar et al. ¹⁵	1990	61 años	Masculino	Leucemia granulocítica crónica	4 años	9 g/día	Mucosa oral, manos y frente
Gropper et al. ¹⁶	1993	63 años	Femenino	Policitemia vera	8 meses	500 mg-1,5 g/día	Mucosa labial, pododactilos y uñas de los pies
Laughon et al. ¹⁷	2000	51 años	Femenino	Virus de la inmunodeficiencia humana	1 mes	No relatada	Lengua, mucosa labial, región perioral, palmas de las manos, plantas de los pies, uñas de los pies y de las manos
Kumar et al. ⁸	2002	Adulto	Masculino	Psoriasis	9 semanas	1-1,5 g/día	Lengua, piel y uñas
Issaivanan et al. ¹⁸	2004	10 años	Masculino	Leucemia mieloide crónica	3 meses	40 mg/kg/día	Manos, pies, cara, cuello, lengua, uñas de las manos y de los pies
Nofal e El-Din ¹⁹	2012	68 años	Femenino	Leucemia mieloide crónica	9 años	1-1,5 g/día	Lengua y uñas
Murray et al. ²⁰	2016	63 años	Masculino	Trombocitemia esencial	2 años (uñas), 4 años y 5 meses (lengua)	No relatada	Lengua, piel y uñas
Algarrá et al. ²¹	2017	45 años	Masculino	Trombocitemia esencial	1 año	No relatada	Lengua, piel y uñas
Neculisean et al. ¹	2019	61 años	Masculino	Trombocitemia esencial	3 meses	1,5 g/día	Lengua, piel y uñas
Veillet-Lemay y Haber ³	2018	44 años	Femenino	Trombocitemia esencial	3 meses	1 g/día	Lengua y uñas
Alshammasi et al. ¹²	2020	67 años	Femenino	Policitemia vera	1 año y 5 meses	500 mg/día	Mucosa oral bilateral, encía, dorso de la lengua, paladar duro, piel y uñas
Relato clínico actual	2022	68 años	Masculino	Trombocitemia esencial	3 meses	2 g/día	Lengua (superficie dorsal), mucosa labial y manos

(*) Para surgimiento de la hiperpigmentación.

de lengua o no, diez tienen, como enfermedad base, a enfermedades mieloproliferativas^{1,3,12,15,16,18-21}.

No hay relación establecida entre la dosis de HU, tiempo de uso y surgimiento de hiperpigmentación^{1,3}. Asimismo, dichas lesiones cutáneas no tienen distribución previsible^{3,7,10}. Los efectos colaterales dermatológicos son más prevalentes en tratamientos de largo plazo y se cree que exista predisposición genética correlacionada a la ocurrencia^{3,9-11,22}. De los 12 informes presentados en el Cuadro 2^{1,3,8,12,15-21}, el tiempo promedio de surgimiento de hiperpigmentación fue de un año y seis meses, con moda de tres meses. Hubo discreta prevalencia del sexo masculino. Respecto a la edad de afectación, el promedio de los 11 casos relatados fue de 54,6 años, con modas de 61 y 68. Con relación a la dosis de HU, el promedio de las dosis no fue establecido en virtud de la variación de dosis por día o la ausencia de esta información en los informes de algunos pacientes^{1,3,8,12,15-21}.

Los pacientes que hacen uso del fármaco por largo periodo deben hacer seguimiento con un dermatólogo^{2,11}. Y, frente a la posibilidad de transformación maligna de la queratosis actínica, entendida como una posible manifestación de mayor complejidad relacionada a la HU, consultas de control con el dermatólogo son de extrema importancia^{2,11}. Así, el paciente del informe actual realiza consultas anuales con el dermatólogo.

La pigmentación mucocutánea secundaria a la terapia con HU no exige la interrupción del tratamiento; la retirada o reducción de las dosis puede disminuir o determinar la desaparición de las lesiones^{7,10,11}. De común acuerdo entre el hematólogo y el paciente relatado, frente a las particularidades del caso, se mantuvo la dosis de HU en el tratamiento, habiéndose observado ausencia de progresión o regresión de las lesiones.

CONCLUSIÓN

La aclaración de los pacientes sobre los posibles efectos adversos de la HU antes del inicio de la terapéutica puede minimizar o mitigar la ansiedad frente a su ocurrencia. Se resalta que la hiperpigmentación mucocutánea asociada a la terapia con HU es de carácter benigno, sin un patrón de dosis relacionado al evento y no exige la interrupción del uso del fármaco. Es rara la ocurrencia en la cavidad oral, sin embargo, cuando ocurre, la lengua es el sitio más común, y los pacientes más afectados son los diagnosticados con TE.

APORTES

Daniela de Oliveira Werneck Rodrigues, Augusto César Apolinário dos Santos, Nathália Chebli de Abreu y Monica Albuquerque Costa contribuyeron con la concepción y/o

en la planificación del estudio; en la obtención, análisis e interpretación de los datos; en la redacción y revisión crítica. Thais Sette Espósito, Lucas Augusto Niess Soares Fonseca, Lucas Barra Mathiasi; Nathalia Noyma Sampaio Magalhães y Júlia Campos Fabri contribuyeron en la concepción y/o en la planificación del estudio; en la obtención, análisis e interpretación de los datos. Todos los autores aprobaron la versión final a publicarse.

AGRADECIMIENTOS

A la Liga Acadêmica de Hematologia (HemoLiga) y al Serviço de Onco-Hematologia del Instituto Oncológico, ambos de Juiz de Fora.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Nada que declarar.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

No hay.

REFERENCIAS

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