

## Hydroxyurea kezelés bőrgyógyászati mellékhatásai

### Mucocutaneous side effects of hydroxyurea therapy

BATA-CSÖRGŐ ZSUZSANNA DR.

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőrgyógyászati és Allergológiai  
Klinika, Szeged

#### ÖSSZEFOGLALÁS

*A dolgozatban a szerző összefoglalja a myeloproliferatív betegségekben alkalmazott citoreduktív szer, a hydroxyurea bőrön jelentkező mellékhatásait.*

#### Kulcsszavak:

**hydroxyurea – myeloproliferatív betegségek  
– bőrtünetek – ulcus cruris**

#### SUMMARY

*This paper gives a detailed summary of the mucocutaneous side effects that is known to develop during the cytoreductive therapy with hydroxyurea in myeloproliferative hematologic diseases.*

#### Key words:

**hydroxyurea – myeloproliferative diseases  
– skin symptoms – leg ulcer**

A hydroxyurea (Litaril®) terápia régóta használt citoreduktív szer myeloproliferatív haematológiai betegségekben, esszenciális thrombocytaemiában (ET), polycythaemia verában (PV) és myelofibrosisban (MF). Ezeknek a kórképeknek a fenotípusa, klinikai viselkedése különböző ugyan, de a betegek egy részénél ezeknek a kórképeknek az egymásba való átalakulása megfigyelhető, ami miatt a szakemberek egy része ezt a három betegséget egy betegségspektrumnak tekinti. Feltehető, hogy a betegek egy részénél valóban ez a helyzet, amit alátámaszt az a felfedezés, hogy ebben a betegcsoportban leírták a JAK2 gén tyrosine pseudokináz régiójában egy funkcionyerő mutációt (V617F), ami a kórosan fokozott sejtosztódásban kulcsfontosságú. A vizsgálati eredmények szerint PV-ben a betegek több, mint 95%-a hordozza ezt a mutációt, ET és MF betegeknek viszont csak 50-60%-os az előfordulás (1).

Ezekben a kórképekben nagyon jellegzetes bőrtünetek fordulhatnak elő, melyek részben a betegséggel hozhatók összefüggésbe, részben pedig a hydroxyurea kezeléssel. A hydroxyurea kezelés leggyakrabban előforduló mellékhatásai a bőrön jelentkeznek. Egy prospektív vizsgálatban a hydroxyureával kezelt betegek 43%-ánál mutatkozott valamilyen bőrelváltozás, ez a betegek 13%-nál olyan súlyos volt, hogy a kezelést le kellett állítani (2).

A myeloproliferatív kórképekben, ezen belül a polycythaemia verában nagyon gyakori a betegek bőrének kifejezett szárazsága és az ezt kísérő, sokszor az életminőséget erősen rontó bőrvizketés. Jellegtelen bőrtünetek is előfordulnak, ery-

haemás maculák, papulák, esetleg plakkok. A bőrvizketés polycythaemia verában a bőrszárazságtól független, önálló panasz, melynek pontos pathomechanizmusa nem ismert, feltehető, hogy fokozott masztocita aktiválás miatt alakul ki, ami a betegségre jellemző. Egy 2009-ben megjelent tanulmányban a szerzők arról számoltak be, hogy myeloproliferatív betegségekben a masztocitákból szignifikánsan több pruritogén anyag, hisztamin, leukotriének és IL-31 szabadul fel aktiváció hatására. Az IL-31 plazmakoncentrációját is magasabbnak mérték a betegségben (3). Az IL-31 receptort blokkoló (Nemolizumab) terápia klinikai vizsgálatai folynak atópiás dermatitisben, ahol a kezdeti eredmények a bőrvizketés csökkentésében biztatóak (4). A vizketést a vízexpozíció rontja, a tünetek az aquagén urticariához hasonlítanak. A bőr zsírozása mellett a kifejezett vizketés miatt adhatunk a betegeknek antihisztamint, hűsítő externákat.

A myeloproliferatív kórképekben, így a polycythaemia verában is jellemző a fokozott trombozis hajlam. Elsősorban a kiserek tromboziséval függ össze a betegség másik szubjektív panasz, melynek tünetei, égő, bizsergő, tűszúrászerű érzést kiváltó tünetek, az erithromelalgia. Főleg a végtagokon jelentkezik, a szubjektív panasz sokszor kifejezett fájdalomig fokozódik, amit bőrtünetek is kísérhetnek, a talpakon, tenyereken megjelenő erythaemás foltok, bőr alatti livid-vörös csomók formájában (5).

A hydroxyurea bőrtóxicus hatásának legkifejezettebb tünete a lábszárfekély, mely a kezelés során alakul ki. Kiala-

Levelező szerző: Bata-Csörgő Zsuzsanna dr.  
e-mail: bata.zsuzsa@med.u-szeged.hu

A publikációt a Novartis támogatta, a benne szereplő vélemény a szerző független véleménye.



1. ábra

A beteg fekélye a hydroxyurea kezelés alatt (a), illetve a kezelés leállítását követően 3 hónappal (b)

kulása nincs időhöz kötve, sokszor nem gondolunk arra, hogy a betegek lábán kialakuló fekélyeket ez a terápia okozhatja. A diagnózist nagyon megsegíti, ha tisztázuk a betegek társbetegségét és az arra kapott terápiát, a lábszárfekély egyéb okainak kizárása során. A hydroxyurea által okozott lábszárfekélyekre jellemző, hogy felületesek, lokalizációjuk változó és a gyógyszer elhagyását követően igen jó gyógyhajlamot mutatnak. Klinikánkon az utóbbi 1-2 évben két beteget láttunk, akinek a viszonylag hirtelen kialakuló fekélyeit a hydroxyurea kezeléssel tudtuk összefüggésbe hozni. Mindkét beteg fekélye igen jó gyógyulási hajlamot mutatott a hydroxyurea kezelés abbahagyását követően. Az 1. ábrán az egyik beteg fekélye látható (1.a ábra) a terápia alatt, majd a terápia leállítását követően néhány hónappal (1.b ábra).

A bőrtotoxicitás megnyilvánulhat enyhébb, kifejezettebb panaszokat nem okozó bőrtünetben, ilyenek a színi eltérések. Hyperpigmentált foltok jelentkezhettek a bőrön, a körmökön és a nyálkahártyákon, ezek kiterjedése is változó, az egyik izolált góctól a disszeminált formáig terjedhet. A 2. ábrán egy betegünk hydroxyurea szedése kapcsán kialakult melanonychiája látható (2. ábra). A köröm melanonychia és nyálkahártya melanosis differenciáldiagnosztikája kivételes esetekben gondot jelenthet a melanomától való elkülönítés miatt. A köröm lysise (onycholysis) is előfordulhat, ami már funkcionális jelentőségű lehet, gyulladás, fertőzés kialakulásához vezethet. Ugyancsak kifejezett fájdalommal járnak a stomatitis, gingivitis, nyálkahártya fekélyek (aph-

ták), melyek szintén jellemzően kialakulhatnak a kezelés mellett.

A hydroxyurea kezelés fokozhatja az egyébként is meglévő bőrszárazságot, súlyosbítja a viszketést és a barrier károsodás bőrfertőzések, bőrgyulladás kialakulásához vezethet. A szer fototoxikus hatása is ismert, ilyen esetben a fénynek exponált területek gyulladása alakul ki. Fényhatás nélkül is kialakulhat a bőr gyulladása, ami nagyon kiterjedt, szinte az egész bőrfelületet érintő is lehet (erythroderma). A krónikusan fénynek kitett területeken megszorodhatnak a soláris vagy más néven aktinikus keratózisok, melyek egy részéből idővel laphámrák alakulhat ki. A szer az elszarusodó laphámrákok kialakulását is elősegíti, de a kezelés növeli a basaliomák kialakulásának esélyét is.

A szer toxikus hatása érvényesülhet a folliculusok hámlásában, ami foltos alopecia kialakulásához vezethet.

Ritkán autoimmun betegségekre jellemző bőrtüneteket is okozhat a hydroxyurea, ezek közül legismertebb a dermatomyositis-szerű kórkép indukciója (6). A hydroxyurea kezelés kapcsán kialakuló dermatomyositis-szerű betegségre a dermatomyositis karakteres bőrtüneteinek megjelenése jellemző, a szem körül megjelenő erythaema (heliotrop), a kézfejen a kisizületek felett megjelenő maculák, papulák (Gotttron jel, Gotttron papula), izomérzékenység nincs. Előfordulhatnak cutan lupus erythaematosusra emlékeztető bőrtünetek is.

A mucocutan mellékhatások megjelenése a hydroxyurea terápia leállítását teszi szükségessé. Szerencsére ma már a myeloproliferatív betegségek kezelésére célzott terápia is rendelkezésre áll, a Janus kináz 1/2 jelátviteli útvonalakat gátló (JAK 1/2) ruxolinitib. A hydroxyurea kezelés abbahagyását követően hetekkel, hónapokkal jelentős javulás tapasztalható mindazon bőrtünetekben, melyek valóban a gyógyszeralkalmazás következtében alakultak ki. Hematológus kollégáink tisztában vannak a hydroxyurea mucocutan mellékhatásaival, az azonban a bőrgyógyász feladata, hogy a bőrön megjelenő elváltozásokat diagnosztizálja és segítséget nyújtson a terápiaiban. A gyógyszer számos olyan elváltozást okoz, mely az idősebb korosztályban egyébként is gyakori, ezért célszerű a kezelés kezdetekor felmérni a bőr állapotát, így a kezeléshez köthető bőrelváltozásokat ki lehet szűrni.

A terápia kezdetekor az anamnézis térjen ki a beteg fog-



2. ábra

Melanonychia kialakulása a hydroxyurea terápia mellett

lalkozására, életmódjára, különös tekintettel a fokozott UV hatásra. Fel kell mérni a beteg bőrtípusát (világosabb bőr fokozottabban érzékeny az UV-re), a meglévő aktinikus keratózisokat, basaliomát, laphámrákot, aphthák előfordulását, lábszárfekélyek jelenlétét, diabetes és egyéb keringési zavarokat okozó kórállapotokat.

#### IRODALOM

1. *Birgegard G.*: Advances and challenges in the management of essential thrombocythemia (review). *Ther Adv Hematol.* (2015) 6, 142-156.
2. *Stegelmann F., Wille K., Schauer S. és mtsai.*: Hydroxyurea is associated with skin toxicity in myeloproliferative neoplasms: results from a prospective non-interventional study. EHA 22. kongresszusa (2017) Madrid, Abstract E1335.
3. *Ishii T., Wang J., Zhang W. és mtsai.*: Pivotal role of mast cells in pruritogenesis with myeloproliferative disorders. *Blood.* (2009) 113, 5942.
4. *Ruzicka T., Hanifin J. M., Furue M. és mtsai.*: XCIMA Study Group: Anti-interleukin-31 receptor A antibody for atopic dermatitis. *N Engl J Med.* (2017) 376, 826-835.
5. *van Genderen, Michiels J. J.*: Erythromelalgia: a pathognomic microvascular thrombotic complication in essential thrombocythemia and thrombocythemia vera. *Semin Thromb Hemost* (1997) 23, 357.
6. *Jenerowicz D., Czarnecka-Operacz M., Stawny M. és mtsai.*: Dermatomyositis-like eruption induced by hydroxyurea: a case report. *Acta Derm-Venereol.* (2009) 18, 131.

Érkezett: 2019. 10. 30.

Közlésre elfogadva: 2019. 11. 07.