

Neoplasia de pele em paciente em uso de hidroxiuréia: relato de caso

Skin cancer in patient using hydroxyurea: Case report

Samuel Aguiar Amâncio, Iwyson Henrique Fernandes da Costa, Rosana Deyse Ponte Portela, Thalita Melo Freire, Juliana Alves Guimarães, Isabelle Ary Duque Vieira¹

¹Universidade Federal do Ceará– UFC

*Correspondência:
e-mail: iwyson@gmail.com

RESUMO

(a) Objetivo: Relatar o caso de um paciente que desenvolveu vários episódios de carcinomas cutâneos durante uso prolongado de hidroxiuréia para tratamento de mielofibrose. (b) Relato do caso: Homem de 67 anos, branco, com diagnóstico de mielofibrose desde 2006, foi tratado com hidroxiuréia 500mg/dia. Durante o tratamento surgiram várias lesões de pele a partir de 2008. Estas apresentavam alterações distintas como ulcerações, sangramentos, infiltrações, ou de aspecto vegetante, como visto em quirodáctilo. Biopsias de lesões foram compatíveis com carcinoma espinocelular e foi realizado tratamento crioterápico e cirúrgico. Apesar das alterações cutâneas, foi optado pelo serviço de hematologia em manter a hidroxiuréia associada ao acompanhamento com o serviço de dermatologia e fotoproteção das lesões. O paciente faleceu em abril de 2017 por complicações secundárias à doença de base. (c) Conclusões: No paciente estudado as alterações neoplásicas foram observadas após 2 anos de uso da hidroxiuréia, o que sugere que o mesmo possuía outros fatores associados que, somados à ação do fármaco, aumentaram o desenvolvimento de mutações cancerígenas. Deve-se ficar atento às alterações adversas desse fármaco para poder promover diagnóstico e tratamento precoces dessas complicações.

Palavras-chave: Efeitos colaterais e reações adversas relacionadas a medicamentos; carcinoma de células escamosas; mielofibrose primária.

ABSTRACT

(a) Objective: Report a case of a patient that developed several episodes of cutaneous carcinomas after prolonged use of hydroxyurea for treatment of myelofibrosis. (b) Case report: A 67-years-old caucasian man, with diagnosis of myelofibrosis since 2006, were treated with hydroxyurea 500mg/daily. During the treatment, he had presented several skin lesions since 2008. These had presented different manifestations such as ulcerations, bleedings, infiltrations or of vegetative aspect as seen in chirodactyl. Biopsies of the lesions were compatible with squamous cell carcinoma and cryotherapeutic and surgical treatment were done. Despite cutaneous manifestations, the Hematology service opted to maintain hydroxyurea associated with follow up with the Dermatology service and photoprotection of the lesions. Patient died in April 2017 due to secondary complications of the underlying disease. (c) Conclusions: In the reported patient, neoplastic manifestations were observed after two years of using hydroxyurea, which suggests that the patient might had other associated factors that summed with the drug, increased the development of carcinogenic mutations. Attention should be given to adverse effects of this drug for early diagnosis and treatment of these manifestations.

Keywords: drug-related side effects and adverse reactions; carcinoma, squamous cells; primary myelofibrosis.

INTRODUÇÃO

As reações adversas a medicamentos são consideradas um importante problema de saúde pública (CAMARGO, CARDOSO FERREIRA & HEINECK, 2006). A Organização Mundial de Saúde (WHO, 2002) as define como "qualquer resposta nociva e não intencional a um medicamento que ocorre em doses normalmente utilizadas em humanos para profilaxia, diagnóstico ou tratamento".

Dos eventos adversos resultantes do tratamento com medicamentos, as reações cutâneas são as mais frequentes. Há relatos de que até 6,7% dos pacientes hospitalizados apresentam algum grau de reação cutânea (QIANCHENG et al., 2017).

A hidroxiuréia é um quimioterápico inibidor da ribonucleotídeo redutase e é usada clinicamente para o tratamento de doenças neoplásicas e não neoplásicas (SINGH & XU, 2016), como anemia falciforme (AZAR & WONG, 2017) e distúrbios mieloproliferativos crônicos (LEUNG, HIGHSMITH & REXWINKLE, 2017).

Na mielofibrose, doença rara caracterizada por fibrose na medula óssea, a hidroxiuréia é um dos agentes mais utilizados em casos de complicações com esplenomegalia sintomática, mesmo com dados limitados em relação a sua eficácia (REILLY et al., 2012; CAMPOS, 2016). Em um estudo (MARTÍNEZ-TRILLOS et al., 2010) com 40 pacientes tratados para mielofibrose com hidroxiuréia, a acentuação da anemia foi a reação adversa hematológica mais frequente enquanto o aparecimento de úlceras orais e nas pernas foram as toxicidades não-hematológicas mais relatadas.

Geralmente, o fármaco é bem tolerado na grande maioria dos indivíduos, embora tenham sido notificadas toxicidades sistêmicas ou locais (ANTONIOLI et al., 2012), como xerose cutânea, hiperpigmentação difusa da pele, alterações ungueais, lesões dermatomiosite-símile, lesões ulcerosas e carcinomas cutâneos (ZACCARIA, COZZANI & PARODI, 2006).

Contudo, não existem muitas informações epidemiológicas sobre estes efeitos adversos. Neste artigo relataremos o caso de um paciente que desenvolveu vários episódios de carcinomas cutâneos durante uso prolongado de hidroxiuréia para tratamento de mielofibrose.

O estudo foi realizado de acordo com as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos (Resolução 466/12, CNS) e foi aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa do hospital sob número de protocolo 140.12.17.

RELATO DO CASO

Em fevereiro de 2006, um homem de 67 anos, branco, procedente do interior do Ceará, agricultor, pecuarista e marceneiro até sua aposentadoria, foi encaminhado ao serviço de hematologia de um Hospital Universitário em Fortaleza-CE por quadro de hepatoesplenomegalia e anemia, recebendo o diagnóstico de mielofibrose. Foi iniciado então hidroxiuréia 500mg/dia, cuja dose pouco alterou ao longo do tratamento.

Em agosto de 2008 foram visualizadas lesões ulceradas em tórax (2 cm) e em face, como também lesões actínicas em mãos direita e esquerda. Biopsia de pele de junho de 2009 de lesão em tórax (cinco fragmentos) mostrou adenocarcinoma de anexos cutâneos ou de alguma metástase. Feita exérese da lesão torácica em setembro de 2009. A análise histopatológica mostrou carcinoma espinocelular moderadamente diferenciado, invadindo até hipoderme com margens livres. A lesão de face não foi contemplada durante biopsia de pele em tórax e não há registros no prontuário sobre sua evolução.

Em agosto de 2012, paciente foi encaminhado para acompanhamento conjunto com o serviço de dermatologia, por apresentar novas lesões em tórax suspeitas de neoplasia. Estas surgiram há dois anos e evoluíram em tamanho e coloração, eram friáveis e levemente dolorosas à palpação. Lesão semelhante foi retirada próxima a esta há quatro anos. Paciente negou história de câncer ou presença de lesões semelhantes a estas na família. Exame físico mostrou tubérculo de superfície irregular, levemente ulcerado com região eritematosa ao seu redor em região paraesternal alta esquerda e lesão em placa eritematosa irregular em região paraesternal mediana direita. Realizada crioterapia em ceratoacantoma em região infra-clavicular esquerda e lesões de ceratose actínica nas áreas fotoexpostas. Não foi realizada cirurgia convencional como tratamento por história de discrasia sanguínea. Paciente seguiu em acompanhamento com dermatologia para seguimento de neoplasia de pele.

Optado por nova biopsia em abril de 2013 de lesões suspeitas em braço esquerdo e mão direita que mostrou carcinoma de células escamosas in situ (Doença de Bowen) e carcinoma de células moderadamente diferenciado invasor, respectivamente, ambos com margens cirúrgicas comprometidas. Paciente perdeu seguimento até agosto de 2014. Nesta data apresentava ao exame lesões nodulares infiltradas em braço direito, mão direita, esterno e face. Paciente foi então

encaminhado para cirurgia oncológica onde realizou biópsia de pele em dezembro de 2014 que mostrou carcinoma de células escamosas moderadamente indiferenciado em face com ulceração presente e extensão à derme papilar, e com os mesmos achados para a lesão em antebraço direito. As margens de ambas as lesões estavam livres. Manteve seguimento neste serviço, sem registros no prontuário.

Em dezembro de 2016 retornou ao serviço de dermatologia para realizar biópsia de pele por lesão vegetante com bordas bem definidas e fundo serossanguinolento em terceiro quirodáctilo esquerdo, cujo resultado foi carcinoma escamoso moderadamente diferenciado. Visualizadas ainda lesões de pele como xerose intensa, onicodistrofia com entalhe em “V”, melanose solar, além de ceratose actínica. (Figuras 1-4). Foi optado por nova avaliação da cirurgia oncológica em virtude de um possível comprometimento ósseo em lesão de quirodáctilo. Antes de realizar o tratamento, o paciente foi internado por complicações da doença de base.

Apesar das alterações cutâneas, foi optado pelo serviço de hematologia, frente à gravidade da doença de base, em manter a hidroxiuréia associada ao acompanhamento com o serviço de dermatologia e cuidados tópicos, como evitar exposição solar e fotoproteção da pele. O paciente faleceu em abril de 2017 por complicações secundárias à ruptura de varizes esofágicas e infecção hospitalar.

Figura 1 – Lesões em dorso da mão sugestivas de melanose solar, púrpura senil e ceratose actínica.



Fonte: Arquivo pessoal.

Figura 2 – Melanose solar e ceratose actínica. Lesões hipocrômicas atróficas residuais.



Fonte: Arquivo pessoal.

Figura 3 – Xerose intensa e onicodistrofia com entalhe em “V” e sulcos profundos.



Fonte: Arquivo pessoal.

Figura 4 – Lesão tumoral ulcerada com bordas bem definidas e hiperkeratósicas com halo de eritema ao redor e fundo fibrossanguinolento.



Fonte: Arquivo pessoal.

DISCUSSÃO

A hidroxiuréia é um agente antineoplásico e antiviral não-alquilante com grande uso pela hematologia, oncologia e dermatologia. Esse quimioterápico atua inibindo a conversão de ribonucleotídeos em desoxiribonucleotídeos ao inibir a ribonucleotídeo redutase; com isso, interfere na síntese do DNA de células proliferativas,

levando-as à morte na fase S do ciclo celular (SINGH & XU, 2016).

Hidroxiuréia é geralmente bem tolerada pelos pacientes que recebem o medicamento por longos períodos. Os efeitos colaterais do trato gastrointestinal são os mais comuns, como náuseas, intolerância gástrica e diarreia; geralmente transitórios e dose dependente. No entanto, raros pacientes desenvolvem outros sintomas sistêmicos mais severos e manifestações cutâneas que requerem uma redução da dose ou mudança para terapias de segunda linha (ANTONIOLI et al., 2012).

Os efeitos adversos mucocutâneos mais relatados são: xerose, hiperpigmentação difusa da pele e da mucosa orofaríngea, alopecia, eritema, alterações nas unhas (melanoníquia, onicólise, lúnula azulada), queratoderma palmoplantar, lesões dermatomiosite-símile, estomatite e úlceras aftosas. Alguns dos efeitos adversos mais sérios incluem úlceras de perna e carcinomas cutâneos (basocelular e de células escamosas) (GHASEMI, KEIKHAEI & GHODSI, 2014; FRANÇA et al., 2011; ANTONIOLI et al., 2012).

Sabe-se que a hidroxiuréia induz danos cromossômicos em vários organismos, sendo que sua citotoxicidade depende da concentração, duração da exposição e da sensibilidade (LIEW et al 2016). O mecanismo exato para esses efeitos permanece incerto. Estudo recente (SINGH & XU, 2016) mostrou que o acúmulo de espécies reativas de oxigênio, induzido pelo fármaco, particularmente o radical hidroxila, provoca a oxidação extensiva de macromoléculas, que contribui diretamente para a morte celular e mutações no material genético. Estes efeitos também dependem de fatores genéticos predisponentes, exposição a fatores danosos (ex: radiação solar) e doença de base.

Um estudo que analisou 3411 pacientes com neoplasias mieloproliferativas crônicas, em tratamento com hidroxiuréia, mostrou que 167 apresentaram lesões mucocutâneas, sendo que 17% apresentavam lesões mucosas, 71% tinham úlceras cutâneas e 12% desenvolveram outras toxicidades cutâneas, incluindo ceratose, discromia, basalioma e dermatite. Foram encontradas lesões pré-carcinomas (ceratose actínica) em sete pacientes, sendo um deles com mielofibrose, com média de 65 anos de idade, após um período médio de 46 meses de tratamento, com dose de 1g/dia. Três pacientes interromperam temporariamente ou reduziram o tratamento com melhora das lesões, mas sem resolução completa. Nos quatro pacientes que continuaram o tratamento, houve transformação para carcinoma de células escamosas em três. As lesões foram tratadas cirurgicamente, sem recorrência após 12

meses de acompanhamento (ANTONIOLI et al., 2012).

O paciente estudado apresentava alterações cutâneas como xerose, onicodistrofia, ceratose actínica, além de vários episódios recorrentes de carcinoma espinocelular durante os 11 anos de uso de hidroxiuréia, com dose média de 0,5g/dia. As alterações neoplásicas foram observadas após 2 anos de uso da medicação, o que sugere que o paciente possuía outros fatores associados, que somados à ação do fármaco, aumentaram - o desenvolvimento de mutações cancerígenas neste paciente.

CONCLUSÕES

Hidroxiuréia é um fármaco usado em muitas doenças neoplásicas ou não neoplásicas, algumas como tratamento de primeira linha. Deve-se ficar atento às alterações adversas desse fármaco nos pacientes, como as alterações cutâneas, que por vezes podem ser graves como as neoplasias de pele. A fisiopatologia desses efeitos ainda permanece incerta, assim como os fatores associados que possam agravar os mecanismos destes eventos. Alertamos os profissionais que lidam com essa medicação para esses possíveis danos e assim promover diagnóstico e tratamento precoces.

REFERÊNCIAS:

- ANTONIOLI, E.; GUGLIELMELLI, P.; PIERI, L.; FINAZZI, M.; RUMI, E.; MARTINELLI, V.; VIANELLI, N.; LUIGIA RANGI, M.; BERTOZZI, I.; DE STEFANO, V.; ZA, T.; ROSSI, E.; RUGGERI, M.; ELLI, E.; CACCIOLA, E.; POGLIANI, E.; RODEGHIRO, F.; BACCARANI, M.; PASSAMONTI, F.; FINAZZI, G.; RAMBALDI, A.; BOSI, A.; CAZZOLA, M.; BARBUI, T.; VANNUCCHI, A.M.; AGGIM investigators. Hydroxyurea-related toxicity in 3,144 patients with Ph⁻-negative MPN. **American Journal of Hematology**, v. 87, n. 5, 2012.
- AZAR, S.; WONG, T.E. Sick cell disease: A brief update. **Medical Clinics of North America**, v. 101, n. 2, 2017.
- CAMARGO, A.L.; CARDOSO FERREIRA, M.B.; HEINECK, I. Adverse drug reactions: a cohort study in internal medicine units at a university hospital. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 62, n. 2, 2006.

CAMPOS, P.M. Primary myelofibrosis: current therapeutic options. **Revista brasileira de hematologia e hemoterapia**, v. 38, n. 3, 2016.

FRANÇA, E.R.; TEIXEIRA, M.A.G.; MATIAS, K.F.; ANTUNES, D.E.C.M.; BRAZ, R.A.; SILVA, C.E.F. Efeitos colaterais cutâneos após uso prolongado de hidroxiuréia na Policitemia Vera. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 86, n. 4, 2011.

GHASEMI, A.; KEIKHAEI, B.; GHODSI, R. Side effects of hydroxyurea in patients with Thalassaemia major and thalassaemia intermedia and sickle cell anemia. **Iranian Journal of Pediatric Hematology Oncology**, v. 4, n. 3, 2014.

LEUNG, M.; HIGHSMITH, K.; REXWINKLE, A. Pharmacologic management of myelofibrosis. **Journal of Oncology Pharmacy Practice**, v. 23, n. 8, 2017.

LIEW, L. P.; LIM, Z. Y.; COHEN, M.; KONG, Z.; MARJAVAARA, L.; CHABES, A.; BELL, S. D. Hydroxyurea-mediated cytotoxicity without inhibition of ribonucleotide reductase. **Cell Reports**, v. 17, n. 6, 2016.

MARTÍNEZ-TRILLOS, A.; GAYA, A.; MAFFIOLI, M.; ARELLANO-RODRIGO, E.; CALVO, X.; DÍAZ-BEYÁ, M.; CERVANTES, F. Efficacy and tolerability of hydroxyurea in the treatment of the hyperproliferative manifestations of myelofibrosis: results in 40 patients. **Annals of hematology**, v. 89, n. 12, 2010.

QIANCHENG, D.; FANG, X.; QINGHAI, Z.; JIANYUN, L.; JING, C.; JINHUA, H. Severe cutaneous adverse drug reactions of Chinese inpatients: a meta-analysis. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 92, n. 3, 2017.

REILLY, J.T.; MCMULLIN, M.F.; BEER, P.A.; BUTT, N.; CONNEALLY, E.; DUNCOMBE, A.; GREEN, A.R.; MICHAEL, N.G.; GILLEECE, M.H.; HALL, G.W.; KNAPPER, S.; MEAD, A.; MESA, R.A.; SEKHAR, M.; WILKINS, B.; HARRISON, C.N.; WRITING GROUP:

BRITISH COMMITTEE FOR STANDARDS IN HAEMATOLOGY. Guideline for the diagnosis and management of myelofibrosis. **British journal of haematology**, v. 158, n. 4, 2012.

SINGH, A.; XU, Y.J. The cell killing mechanisms of hydroxyurea. **Genes**, v. 7, n. 11, 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Safety of medicines: a guide to detecting and reporting adverse drug reaction**. WHO, Geneva, 2002.

ZACCARIA, E.; COZZANI, E.; PARODI, A. Secondary cutaneous effects of hydroxyurea: possible pathogenic mechanisms. **Journal of Dermatological Treatment**, v. 17, n. 3, 2006.

