

Melanonichia indotta da idrossiurea: un caso clinico

R. CLERICO[°], U. BOTTONI[§], P. CORSETTI[°], M. AMBRIFI[°], M. ROSSI[°], V. DEVIRGILIIS[°],
V. PANASITI[°], S. CALVIERI[°]

RIASSUNTO: **Melanonichia indotta da idrossiurea: un caso clinico.**

R. CLERICO, U. BOTTONI, P. CORSETTI, M. AMBRIFI, M. ROSSI,
V. DEVIRGILIIS, V. PANASITI, S. CALVIERI

La melanonichia è un'iperpigmentazione della lamina e lo del letto ungueale, osservata in svariate condizioni patologiche e in corso di terapia farmacologica, come durante la somministrazione di idrossiurea a lungo termine. Tale agente citostatico è impiegato per il trattamento di diversi disordini mieloproliferativi.

Riportiamo il caso di una paziente affetta da trombocitemia essenziale in terapia con idrossiurea da due anni, che presentava melanonichia delle mani e dei piedi.

SUMMARY: **Melanonychia induced by hydroxiurea: a case report.**

R. CLERICO, U. BOTTONI, P. CORSETTI, M. AMBRIFI, M. ROSSI,
V. DEVIRGILIIS, V. PANASITI, S. CALVIERI

Melanonychia is a hyperpigmentation of the nail bed and matrix, observed during several diseases and long-term therapy with hydroxiurea. This cytostatic agent is used to treat some myeloproliferative disorders.

We report the case of a woman affected with essential thrombocytosis since two years, with nail pigmentation due to hydroxiurea.

KEY WORDS: Melanonichia - Idrossiurea.
Melanonychia - Hydroxiurea.

Introduzione

L'idrossiurea (idrossicarbamide) è un agente chemioterapico utilizzato nel trattamento della leucemia mieloide cronica, della policitemia vera, della trombocitemia essenziale e di altre malattie mieloproliferative. Il farmaco inibisce la sintesi del DNA, sia bloccando l'azione dell'enzima ribonucleotide difosfato reductasi, che catalizzando la riduzione dei ribonucleotidi. Spesso è utilizzato per molti anni e gli effetti a lungo termine che si sviluppano sono a livello ematologico, quali depressione midollare e megaloblastosi e cutaneo, quali eruzioni maculo-papulose, pigmentazione, atrofia della cute, ulcere delle gambe e onicopatie (1-4).

Descriviamo il caso clinico da noi recentemente os-

servato di una paziente giunta al nostro Dipartimento per alterazioni ungueali in corso di terapia con idrossiurea per trombocitemia essenziale.

Caso clinico

Una donna di 72 anni si è presentata nel nostro ambulatorio dermatologico per una lenta e progressiva iperpigmentazione a carico delle unghie delle mani e dei piedi. Due anni prima aveva iniziato una terapia con idrossiurea (2 g/die) per trombocitemia essenziale ed aveva cominciato a notare modificazioni delle unghie, che sono progredite fino a che la paziente non è giunta alla nostra attenzione.

All'esame clinico delle unghie la paziente presentava delle bande marroni longitudinali (Figg. 1 e 2a-b), senza segno di Hutchinson, che si osserva, invece, quando il pigmento melanico fuoriesce dal bordo dell'unghia, espressione di melanoma lentiginoso acrale.

La paziente ha eseguito un esame microscopico diretto e colturale dell'unghia per ricerca miceti, che sono risultati negativi. È stata esclusa la sindrome di Lau-

[°] "Sapienza" Università di Roma
Dipartimento di Malattie Cutanee- Veneree e Chirurgia Plastica- Ricostruttiva
[§] Università degli Studi "Magna Graecia" di Catanzaro
Dipartimento di Dermatologia

Il lavoro è stato supportato dall'ARRD
(Associazione Romana Ricerca Dermatologica)

© Copyright 2009, CIC Edizioni Internazionali, Roma



Fig. 1 - Melanonichia delle mani in paziente in terapia con idrossiurea.

gier-Hunziker-Baran perché non presenti iperpigmentazione delle labbra, della mucosa orale e genitale. Considerando il tempo di insorgenza e le caratteristiche delle lesioni e l'assunzione della sola idrossiurea, è parso verosimile attribuire l'iperpigmentazione a tale farmaco.

Discussione

La melanonichia è una pigmentazione della lamina e/o del letto ungueale.

Negli individui di razza bianca, i melanociti presenti nel letto e nella lamina ungueale sono quiescenti e le melanonichie sono un raro reperto (1%). Invece nei soggetti di razza gialla si riscontrano in una percentuale variabile, tra l'11-20%, e in quelli di razza nera nel 77%.

La pigmentazione delle unghie può essere spia di diverse forme morbose: infettive, tumorali (melanoma) e

cause esogene (ad esempio: disordini metabolici o farmacologici). È stata notata, infatti, anche in pazienti che effettuano chemioterapia con farmaci come: doxorubicina, ciclofosamide e idrossiurea e in quelli che assumono antibiotici (dimetilclortetraciline, doxiciclina, minociclina, penfloxacina), psolareni e antimalarici (5).

La melanonichia causata da idrossiurea si verifica dopo qualche mese o anno di trattamento ed è caratterizzata da depositi di melanina a livello sub-ungueale (1). L'iperpigmentazione può presentare diversi aspetti: carattere longitudinale, a bande trasverse o diffusa. Le più comuni sono le bande longitudinali che presentano differenti pattern di distribuzione di pigmentazione e nello stesso paziente possono manifestarsi contemporaneamente (4).

Dall'inizio della terapia al primo segno clinico, la comparsa di pigmentazione ungueale è legata alla velocità di crescita dell'unghia. Tuttavia la patogenesi della melanonichia non è ben conosciuta, anche se molti Autori suggeriscono una predisposizione genetica, la fotosensibilità e la stimolazione focale dei melanociti (1). Anche la somministrazione quotidiana, alternata a periodi di sospensione del farmaco, è stata ritenuta causa di melanonichia.

In ogni caso la diagnosi differenziale deve includere: infezioni fungine da *Aspergillus niger* e batteriche da *Pseudomonas aeruginosa* e *Proteus*, nevi melanocitari, melanoma ed emorragie sub-ungueali. Possibili cause di iperpigmentazione ungueale sono: la metaemoglobinemia, l'avvelenamento da monossido di carbonio, la malattia di Wilson (rame), l'emocromatosi (melanina e ferro), l'ocronosi (acido omogentisinico) e la presenza di un corpo estraneo.

L'utilizzo a lungo termine di idrossiurea porta oltre alle alterazioni, spesso reversibili a carico delle unghie e delle mucose, anche reazioni cutanee quali: atrofia cutanea, discheratosi, mucositi orali e ulcere. Si può ren-



Fig. 2 - a, b) Melanonichia piede sinistro e destro.

dere responsabile anche di linfocitopenia e patologie renali (10).

L'idrossiurea è un farmaco utilizzato in campo ematologico con buoni risultati, tuttavia possono verificarsi effetti collaterali e tra questi, quelli dermatologici sono i più frequenti, come: atrofia cutanea, ulcere acrali, eritema del volto e delle mani, diradamento del capillizio, alopecia e pigmentazione cutanea. La proprietà fondamentale dell'idrossiurea è quella di inibire la sintesi del DNA, causando diminuzione del numero dei glo-

buli bianchi e delle piastrine (2).

La melanonichia va tenuta in considerazione qualora si presenti un paziente con bande pigmentate a livello ungueale, facendo attenzione a differenziarla da altre possibili cause, quali: infettive, melanocitarie o chimiche. Quindi, prima di sospendere un farmaco potenzialmente attivo, bisognerebbe effettuare esami microscopici per ricerca di miceti e/o batteri che chiariscano la natura delle lesioni, soprattutto in caso di melanonichia isolata.

Bibliografia

1. ASTE N, FUMO G, CONTU F, ASTE N, BIGGIO P. *Nail pigmentation caused by hydroxyurea: report of 9 cases.* J. Am. Acad. Dermatol. 2002; 47(1): 146-7.
2. YOUNG CW, SCHOTENTMAN G, KARNOFKY DA. *Hydroxyurea-induced inhibition of deoxyribonucleotide synthesis: studies in intact cells.* Cancer Res 1967;27:526-534.
3. KENNEDY BJ, SMITH LR, GOLTZ RW. *Skin changes secondary to hydroxyurea therapy.* Arch Dermatol 1975;111:183-187.
4. HANEKE E, BARAN R. *Longitudinal melanonychia.* Dermatol Surg 2001;27:580-584.
5. DANIEL CR III, SCHER RK. *Nail changes secondary to systemic drugs or ingestants.* J Am Dermatol 1984;10:250-258.
6. VASALLO C, PASSAMONTI F, MERENTE S, et al. *Muco-*

cutaneous changes during long-term therapy with hydroxyurea in chronic myeloid leukaemia. Clin Exp Dermatol 2001;6:141-148.

7. OH ST, LEE DW, LEE JY, et al. *Hydroxyurea-induced melanonychia concomitant with a dermatomyositis-like eruption.* J Am Dermatol 2003;49:339-341.
8. DANIEL C, SCHER R. *Nail changes caused by systemic drugs or ingestants.* Dermatol Clin 1985;3:491-500.
9. ISSAIVAINAN M, MITU PS, CHAKRABARTI M, et al. *Cutaneous manifestations of hydroxyurea therapy in childhood: case report and review.* Pediatr Dermatol 2004; 21:124-127.
10. HERNANDEZ-MARTIN A, ROS-FORTEZA S, UNAMUNO P. *Longitudinal, transverse and diffuse nail pigmentation induced by hydroxyurea.* J Am Acad Dermatol 1999; 40:333-334.

Per richiesta estratti:

R. Clerico
"Sapienza" Università di Roma
Dipartimento di Malattie Cutanee-Venereree
e Chirurgia Plastica-Ricostruttiva
Viale del Policlinico 155, 00161 Roma
E-mail: rita.clerico@uniroma1.it