

## Ulcere cutanee in paziente con policitemia vera in trattamento con idrossicarbamide. Case report

S. CHIUMMARELLO, S. ARLEO, C. ALFANO

**RIASSUNTO:** Ulcere cutanee in paziente con policitemia vera in trattamento con idrossicarbamide. Case report.

S. CHIUMMARELLO, S. ARLEO, C. ALFANO

*Le ulcere dell'arto inferiore sono una complicanza grave e frequente della policitemia vera. Esse derivano da una azione sinergica di meccanismi fisiopatologici di natura vascolare, neurologica e infettiva. Inoltre, le terapie citostatiche impiegate per controllare la patologia mieloproliferativa interferiscono negativamente sullo sviluppo del tessuto di granulazione delle ulcere, ritardandone la guarigione.*

*Viene descritto il caso di una donna di 70 anni, affetta da policitemia vera, con ulcere calcaneari e perimalleolari molto dolorose, tali da impedire il sonno e la normale deambulazione e particolarmente resistenti alle terapie. Esami approfonditi hanno evidenziato che le ulcere erano complicanza della terapia in atto con idrossicarbamide e non della patologia ematologica.*

*La comparsa di ulcere alle gambe in corso di terapia con idrossicarbamide è una condizione relativamente frequente ma sottostimata. La patogenesi è legata a numerosi fattori tra cui il danno cellulare e l'ipossia tissutale conseguenziali alla macroeritrocitosi indotta dal farmaco. La sostituzione del farmaco e la prosecuzione delle terapie topiche hanno permesso nella nostra paziente la risoluzione nelle ulcere cutanee gravi per estensione e sintomatologia.*

**SUMMARY:** Leg ulcers in patient affected by polycythemia vera in treatment with hydroxycarbamide. Case report.

S. CHIUMMARELLO, S. ARLEO, C. ALFANO

*Leg ulcers are a frequent and serious complication of polycythemia vera (PV). They are caused by a synergic action of vascular, neurological and infectious physiopathologic mechanisms. Furthermore, cytostatic therapies commonly employed to control the mieloproliferative disease negatively interfere on the development of granulation tissue, slowing down the recovery of the ulcer.*

*We describe the case of a 70 years old woman with PV, who had calcaneous and perimalleolar ulcers. They were so painful that they made it almost impossible for her to sleep and walk normally. These ulcers were particularly resistant to common topical therapy. Further and accurate investigations showed that these ulcers were a complication of hydroxycarbamide therapy employed and they were not a complication of the hematologic disease.*

*Leg ulcers during hydroxycarbamide therapy are a relatively frequent but underestimated condition. Pathogenesis is bound to numerous factors, i.e. cellular damage and tissutal hypoxia, consequent of drug induced macroerythrocytosis. In our patient drug substitution and prosecution of topic therapies allowed the recovery of the leg ulcers, particularly serious for both extension and symptoms.*

KEY WORDS: Ulcera - Policitemia vera - Idrossicarbamide.  
Ulcer - Polycythemia vera - Hydroxycarbamide.

### Introduzione

Nella policitemia vera la frequenza e la gravità delle lesioni cutanee, localizzate spesso a livello dell'arto inferiore, meritano una particolare attenzione per la loro evoluzione, a volte rapida e grave, con notevole sofferenza

del paziente. La policitemia vera è una patologia clonale della cellula staminale emopoietica caratterizzata da proliferazione cellulare incontrollata, con prevalente differenziazione in senso eritroide e aumento della massa eritrocitaria, frequentemente associati a leucocitosi e piastrinosi di entità variabile. L'incidenza della malattia è di circa 1 caso ogni 100.000 abitanti per anno. Considerando il decorso cronico, la prevalenza è nettamente maggiore, circa 20-30 casi ogni 100.000 abitanti.

Il 20% dei pazienti presenta all'esordio serie complicanze vascolari di tipo trombotico o più raramente emorragico tra cui infarto del miocardio, angina pectoris, ictus cerebrale o TIA, trombosi venose profonde,

tromboflebiti superficiali, epistassi, gengivorragia, emorragie del tratto gastroenterico. L'eritromelalgia, che si presenta con senso di bruciore alle mani e ai piedi accompagnato da arrossamento e calore, è di riscontro non infrequente durante la fase proliferativa della malattia. Un sintomo frequente e molto indicativo è il prurito generalizzato in occasione del contatto con l'acqua, che comporta spesso lesioni cutanee da grattamento.

L'arto inferiore è un'area fragile a causa della situazione vascolare locale e neurologica. Sovente una microangiopatia è responsabile delle lesioni da necrosi distali mentre la polineuropatia complica spesso le lesioni trofiche, la cui guarigione viene ritardata da superinfezione batterica o micotica. Le lesioni trofiche della cute degli arti inferiori di pazienti con policitemia vera derivano perciò da una azione sinergica di meccanismi fisiopatologici di natura vascolare, neurologica e infettiva. Inoltre, le terapie citostatiche impiegate per controllare la patologia mieloproliferativa interferiscono negativamente sullo sviluppo del tessuto di granulazione delle ulcere, ritardandone la guarigione. Da un punto di vista vascolare l'evento più comune e più invalidante è l'arteriopatia. Tutti i sintomi possono essere ricondotti all'aumento della viscosità del sangue dovuto all'aumento dei globuli rossi e delle piastrine; ciò comporta un rallentamento del flusso che, associato alle anomalie quantitative e/o qualitative delle piastrine, provoca l'instaurarsi di uno stato trombofilico o pretrombotico.

Il sistema circolatorio dell'arto inferiore è caratterizzato da una circolazione di tipo terminale a livello dell'arteria femorale profonda e a livello del piede. Mancando circoli collaterali efficienti, l'occlusione parziale o totale di queste arterie terminali crea uno stato di ipossia che da un lato favorisce la formazione di lesioni trofiche, dall'altro ne ostacola, una volta che il paziente venga sottoposto ad adeguato trattamento medico, la guarigione. L'eritromelalgia (dolore urente, aumento della temperatura cutanea e arrossamento dei piedi e, più raramente, delle mani) è correlata ad aggregazione intravascolare di piastrine, occlusioni trombotiche delle arteriole e arterie sottili, infiammazione arteriolare mediata dalle piastrine e proliferazione intimale fibromuscolare.

Viene descritto un caso di policitemia vera in una donna di 70 anni che presenta come complicanza vascolare ulcere calcaneari e perimalleolari molto dolorose, tali da impedire il sonno e la normale deambulazione, e particolarmente resistenti alle terapie.

## Caso clinico

Donna, razza caucasica, età 70 anni. Cute scarsamente elastica con tessuto sottocutaneo poco rappresentato. Due gravidanze a termine. Climaterio a 50 anni. Nega tare ereditarie nel gentilizio.

Nel novembre 2006, in seguito alla comparsa di epistassi e gen-

givorragie recidivanti, viene ricoverata in ospedale dove, effettuati gli accertamenti del caso, viene posta diagnosi di Policitemia vera, splenomegalia, anemia macrocitica.

### *Sintesi clinica degli esami effettuati durante il ricovero*

**ECG** - Ritmo sinusale. CF 100 bpm. Alterazioni aspecifiche della fase di ripolarizzazione ventricolare.

**Rx torace** - Non lesioni pleuroparenchimali di tipo flogistico in atto. Regolare la distribuzione del flusso polmonare. Diaframmi curvilinei, in sede, seni costofrenici liberi. Cuore e grossi vasi nella norma.

**Ecografia addominale** - Fegato di dimensioni nei limiti, ad ecostruttura omogenea. Regolari le vie biliari intraepatiche ed il coledoco. Milza modificatamente aumentata di volume. Reni in sede, di dimensioni nei limiti, con regolare rapporto seno renale quota parenchimale. Assenza di dilatazione delle vie escrettrici intrarenali.

**Agoaspirato midollare** - Iperplasia della linea granulocitica e megacariocitica in tutte le fasi maturative.

**Esami di laboratorio** - Normali salvo (LDH 826 UI), fosfatale Alcalina (93 UI), K (5.73 mEq/l), GB (25.110/mm<sup>3</sup>/20.360/mm<sup>3</sup>), GR (4.200.000/mm<sup>3</sup>/3.930.000/mm<sup>3</sup>), piastrine (1.966.000/μl/1.651.000\*/μl), PT (69%), CA 15.3 (68.9 UI/ml), 2-microglobulina (3.9 g/dl). Enzimi cardiaci nella norma. Esame urine nella norma.

Dimessa in buone condizioni generali, le viene prescritta terapia con idrossicarbamide 500 mg/die più ASA 100 mg/die più allopurinolo 300 mg/die più esomeprazolo 20 mg/die. L'emocromo, controllato all'inizio settimanalmente e poi ogni due settimane, rimaneva stabile con valori che confermavano il discreto controllo della malattia.

Nel luglio 2007 compare un'eczema ipercheratosico al tallone sinistro particolarmente antiestetico e resistente ai comuni trattamenti topici. Le viene prescritta terapia cheratolitica locale a base di difluorcortolone valerato più acido salicilico che non sortisce miglior risultato. Dopo circa tre settimane compaiono sul tallone sinistro lesioni longitudinali della lunghezza di qualche centimetro, che si sono rapidamente approfondite ed estese in senso circolare fino al malleolo esterno trasformandosi in ulcere torpide. Tali ulcere, scarsamente sanguinanti, provocavano un intenso dolore al minimo tocco. Il dolore, di tipo urente, è poi diventato continuo e non controllato dai comuni analgesici (paracetamolo, codeina, diclofenac) e scarsamente responsivo anche agli oppioidi per via transdermica.

Su consiglio del chirurgo, a livello locale si è provveduto alla detersione dell'ulcera con soluzione fisiologica, amuchina e successivo bendaggio con garze grasse e garze sterili. Tali medicazioni sono state effettuate a cadenza giornaliera. Il trattamento non produceva alcun miglioramento, anzi le ulcere tendevano ad approfondirsi e ad allargarsi, aumentando, in circa due mesi, di numero e comparso anche sull'arto inferiore controlaterale, in regione calcaneare e pretibiale. Il tessuto di granulazione era pressochè inesistente. Si provvedeva quindi a toilette chirurgica settimanalmente. A domicilio, dopo accurata detersione con soluzione fisiologica e amuchina, si applicavano pomate proteolitiche (collagenasi) a cadenza giornaliera. Tali medicazioni sono state effettuate per circa cinque settimane. Le piaghe non solo non accennavano a regredire, anzi si allargavano e si approfondivano superando il tessuto sottocutaneo, mostrando la fascia muscolare e tendinea. L'ulcera al tallone aveva intanto raggiunto le dimensioni di oltre 6 cm di diametro, con margini molto frastagliati, e si era approfondita fino alla fascia tendinea. Si decideva di applicare ogni tre giorni sull'ulcera medicazioni a base di idrocolloidi e di sottoporre l'arto a bendaggio elastocompressivo per ridurre l'edema che intanto si era formato e favorire la riparazione della piaga. La paziente continuava ad avere dolori lancinanti pressochè continui e resistenti a qualsiasi analgesico.

Nonostante il trattamento le lesioni si ingrandivano ancora. La terapia oncologica veniva proseguita secondo lo schema iniziale con discreto controllo della crasi ematica, anche se persistevano livelli elevati di piastrine (600.000-900.000).



Fig. 1 - Ulcera malleolare prima del trattamento.

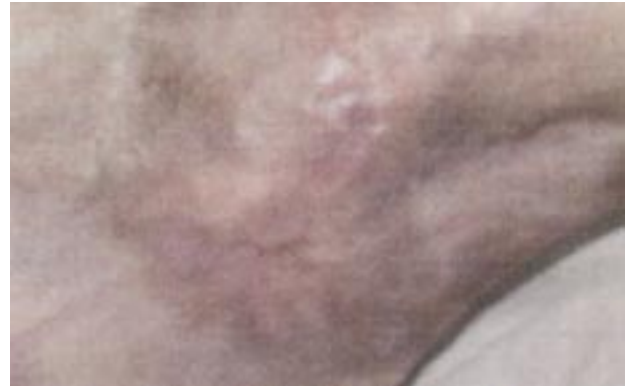


Fig. 2 - Completa chiusura della perfida di sostanza

A dicembre 2007 viene effettuato esame ecocolor-Doppler arteriovenoso degli arti inferiori: "...non vi sono segni di patologia vascolare. La lesione trofica è legata al trattamento con idrossicarbamide. Si consigliano adeguate medicazioni e blanda elastocontenzione per indurre la scomparsa dell'edema. Utile innesto cutaneo dopo adeguata detersione dell'ulcera". Lematologo non ha ritenuto opportuno modificare la terapia. A maggio 2008, a seguito della comparsa di febbre e disturbi respiratori, la paziente viene ricoverata presso lo stesso nosocomio del ricovero precedente con diagnosi di policitemia vera con anemia macrocitica e splenomegalia, ulcere arti inferiori, broncopneumopatia cronica ostruttiva e aterosclerosi.

#### *Sintesi degli esami effettuati durante il secondo ricovero*

**Esami di laboratorio normali** salvo, K (6.39 mEq/l / 5.19 mEq/l) – GB (5.380 /mm<sup>3</sup> /12.830 mm<sup>3</sup> / 11.790 / mm<sup>3</sup>) – GR (2.380.000 / mm<sup>3</sup>/2.400.000 /mm<sup>3</sup>/2.540.000 / mm<sup>3</sup>) – Emoglobina (9.7 g/dl/9.4 g/dl/10g/dl) – Piastrine (2.272.000 /µl /1.315.000 /µl /1.007.000 /µl).

Si consiglia la terapia seguente: moxifloxacina 400 mg/die x 7 gg, furosemide 50 mg/die, ASA 100 mg/die, nadroparina calcica 3800 UI/die x 10 gg, mercaptopurina 50 mg/die, idrossicarbamide 500 mg/die, esomeprazolo 20 mg/die, allopurinolo 300 mg/die, fentanyl 50 mcg cerotto transdermico ogni 72 ore.

L'adeguamento della terapia non sortiva alcun risultato favorevole sulle ulcere degli arti inferiori e sul dolore da esse provocate che impediva il normale svolgimento delle attività quotidiane e il sonno. A luglio 2008, su consiglio del medico di famiglia, la paziente viene indirizzata presso altro nosocomio. Lematologo sostituisce la terapia a base di idrossicarbamide con interferone-2b. Le lesioni ulcerose sono state trattate con medicazioni giornaliere con soluzione fisiologica e amuchina, pomate a base di collagenasi e idrocolloidi, garze grasse e garze sterili. Dopo quattro settimane di trattamento l'estensione delle lesioni si presentava ridotta. Le ulcere di più recente comparsa progressivamente tendevano a ridursi e a cicatrizzare. Le ulcere più vecchie ed estese hanno richiesto più tempo, circa due mesi, per guarire. La riparazione delle lesioni ha lasciato come esito assottigliamento della cute con discromie. La sintomatologia dolorosa è regredita simultaneamente.

## Discussione

Le ulcere degli arti inferiori sono molto frequenti. Le ulcere venose ne rappresentano, a seconda delle casistiche, tra il 70 e l'80%. Più rare ma non infrequenti quel-

le di origine ischemica o autoimmuni o iatrogene. Nell'anziano le ulcere da pressione costituiscono gravi complicanze dell'allettamento in cui la fragilità biologica e la complessità clinica di questi pazienti richiedono un approccio clinico multidisciplinare in quanto la piaga costituisce risultato e aggravante di numerose condizioni patologiche dell'anziano.

Le lesioni il più delle volte presentano delle caratteristiche morfologiche tipiche che ne permettono il riconoscimento alla semplice ispezione. Per l'ulcera varicosa, per esempio, localizzazione al terzo medio inferiore della gamba con predilezione per il lato mediale, cute perilesionale con pigmentazioni emosideriniche, ulcera con contorni policiclici, fondo sanioso con accumulo di fibrina, tessuti sottocutanei induriti, spesso edematosi, dolore ridotto alla sopraelevazione dell'arto.

Le ulcere diabetiche, localizzate soprattutto a livello dell'arto inferiore e/o del piede, meritano particolare attenzione per l'evoluzione rapida e grave che porta in molti casi all'amputazione dell'arto colpito dal processo patologico.

Nell'ulcera ischemica la base è formata da tessuto di granulazione pallido, poco sviluppato, in genere coperto da un'escara necrotica. Nelle forme più gravi la rimozione di questa escara o di eventuali frammenti espone la fascia profonda o i tendini della caviglia con poco o nullo tessuto di granulazione. I margini sono scarsamente epitelizzati o non epitelizzati del tutto e la base dell'ulcera è nettamente delimitata dalla cute ischemica circostante. Se l'ulcerazione ischemica è causata di solito dall'occlusione aterosclerotica di un grosso vaso, non bisogna trascurare il fatto che essa possa insorgere in caso di insufficienza dei piccoli vasi come la tromboangiite obliterante (morbo di Buerger) che è legata ad un forte consumo di sigarette. L'insufficienza dei piccoli vasi si determina anche nella arteriopatia e nella vasculite diabetica. Particolare rilevanza riveste, nella diagnosi di queste patologie, l'ultrasonografia Doppler.

Più raramente si riscontrano ulcere in patologie autoimmuni (LES, sclerodermia) o legate a particolari trattamenti farmacologici.

Il caso descritto propone un'ulcerazione iniziata come una banale conseguenza di un eczema ipercheratosico al tallone che poi si è sviluppata con un approfondimento e una vasta estensione dell'ulcerazione legata da un lato ad un insulto microvascolare con danno alla parete endoteliale e reazione infiammatoria locale del vaso (arterite), legati alla piastrinosi, dall'altro ad un effetto citotossico del farmaco utilizzato nel trattamento della policitemia vera (Idrossicarbamide) che ha impedito la normale guarigione delle lesioni.

La comparsa di ulcere alle gambe in corso di terapia con idrossicarbamide è una condizione relativamente frequente ma sottostimata. La patogenesi è legata a numerosi fattori tra cui il danno cellulare e l'ipossia tissutale conseguenziale alla macroeritrocitosi indotta dal farmaco. In uno studio del 2002 eseguito su 210 pazienti affetti da sindromi mieloproliferative si verificava che l'8,5% di essi presentavano ulcere agli arti inferiori. In tutti i casi le lesioni erano comparse dopo l'inizio della terapia con idrossicarbamide in un tempo medio di 4 anni. La sospensione del farmaco portava a guarigione le ulcere in un tempo medio di 4 mesi (7).

L'FDA nel 2006 emanava una informativa sulla tossicità vasculitica cutanea del farmaco, che comprende le ulcere vasculitiche e la gangrena. Per il possibile rischio di gravi eventi avversi, la FDA invitava ad interrompere la somministrazione di idrossicarbamide nei pazienti con malattia mieloproliferativa che avevano sviluppato ulcere vasculitiche cutanee. I pazienti anziani possono essere più sensibili agli effetti dell'idrossicarbamide e possono richiedere dosaggi più bassi.

## Conclusioni

Nella nostra paziente i vari tentativi terapeutici locali, anche se appropriati, non davano i risultati auspicati di guarigione a causa dell'effetto combinato dell'insulto ischemico-vascolare e della deficitaria attività del tessuto di granulazione. Il caso riportato, eccezionale per la rarità della patologia sottostante, dimostra la necessità di un approccio integrato alla gestione e cura delle ulcere agli arti inferiori e più in generale di tutte le ulcere.

Comprendere i meccanismi etiopatogenetici e riconoscerli nei casi via via esaminati sono momenti imprescindibili nell'iter diagnostico-terapeutico. Sono state messe a punto numerose tecniche e numerosi presidi per la terapia locale dell'ulcera, tuttavia il ruolo del chirurgo plastico non deve limitarsi a quello di mero esecutore di medicazioni o interventi chirurgici sempre più raffinati ed avanzati scientificamente e tecnologicamente, bensì egli deve essere depositario di un *know-how* che deve guidarlo nella gestione di ogni caso, che è unico e particolarissimo, e deve valutare il malato in tutte le sue problematiche. L'ulcera infatti riconosce numerose cause predisponenti e scatenanti che sovente si intrecciano in un circolo vizioso che impedisce la guarigione anche utilizzando le più recenti tecniche e conoscenze mediche. Spezzare tale circolo è la chiave per la guarigione di ulcere troppo spesso e troppo superficialmente etichettate come incurabili.

Abbandonando un approccio e un modo di pensare 'locale' e adottandone uno 'generale' sarà possibile questo obiettivo a tutto vantaggio dei pazienti e della gratificazione professionale nel contesto di una patologia, quella delle ulcere, troppo spesso 'evitata' da medici e chirurghi perché avara di risultati positivi e pertanto diventata una sorta di nemesis della nostra professione.

## Bibliografia

1. Negus D. Leg ulcers. A practical approach to management. Prima edizione Milano, Edi-Ermes 1992.
2. Ricci E, Cassino R. Piaghe da decubito. Seconda ed Torino, Edizioni Minerva Medica 2007.
3. Donati L et al. La terapia delle lesioni cutanee: il ruolo della de-tersione. Prima edizione Milano, Adis International 1996.
4. Isselbacher K J, Braunwald E, Wilson J D, Martin J B, Fauci A S, Kasper D L. Harrison's principles of internal medicine. Tredicesima edizione Milano, McGraw Hill 1995.
5. Colombo C, Paletto A E, Maggi G, Masenti E, Massaioli N. Trattato di Chirurgia. Terza edizione Torino, Edizioni Minerva Medica 2001.
6. Scuderi N, Rubino C. Chirurgia Plastica. Seconda edizione Padova, Piccin 2004.
7. Fumo G, Aste N, Usala E, Pistis P, Biggio P. Hydroxyurea-induced leg ulcers in 18 patients. Giornale italiano di dermatologia e venereologia. Aprile 2002; 137(2):131
8. Pacifico F, Acernese C A, Corbo C, Nunziata G, Guglielmucci G, Scrocco D. Casi clinici - Ulcere degli arti inferiori e terapia con idrossiurea. Acta Vulnologica. Giugno 2005; 3(2):79