

Świąd skóry podczas stosowania hydroksychlorochiny – opis przypadku i przegląd piśmiennictwa

Itchy skin after hydroxychloroquine – case report and literature review

Katarzyna Korzeniowska¹, Katarzyna Grabańska-Martyńska²

¹ Zakład Farmakologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

² Katedra Chorób Wewnętrznych i Zaburzeń Metabolicznych, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Streszczenie

Wstęp. W latach trzydziestych XX wieku jako lek na malarię zaczęto stosować chlorochinę, na bazie której w latach 70. XX wieku opracowano bezpieczniejszą hydroksychlorochinę. Leki przeciwmalaryczne mają właściwości przeciwzapalne, immunomodulujące, antyproliferacyjne i fotoprotekcyjne. Stosowane są w terapii wielu jednostek chorobowych w reumatologii i dermatologii. Chlorochina i hydroksychlorochina są lekami dobrze tolerowanymi. Odpowiednie dawkowanie oraz zachowanie zalecanych środków ostrożności umożliwia bezpieczne, długotrwałe leczenie, nawet u kobiet w ciąży. Nie można jednak zapominać, że stosowanie ich może wywołać działania niepożądane. **Materiał i metody.** Przedstawiamy przypadek 69-letniej pacjentki, chorującej na zespół Sjögrena, u której po zastosowaniu hydroksychlorochiny wystąpiło działanie niepożądane - świąd skóry. **Wyniki.** U pacjentki odstawiono lek, obserwując ustąpienie dolegliwości. **Wnioski.** Hydroksychlorochina jest lekiem stosowanym w wielu jednostkach chorobowych, takich jak toczeń rumieniowaty układowy, zespół Sjögrena, reumatoidalne zapalenia stawów czy fotodermatozy. Jest lekiem dobrze tolerowanym przez pacjentów, a poważne działania niepożądane występują rzadko. *Geriatrics 2024;18:270-273. doi: 10.53139/G.20241827*

Słowa kluczowe: hydroksychlorochina, działanie niepożądane, świąd skóry

Summary

Introduction. In the 1930s, chloroquine began to be used as a treatment for malaria, and in the 1970s, safer hydroxychloroquine was developed based on it. Antimalarial drugs have anti-inflammatory, immunomodulatory, antiproliferative and photoprotective properties. They are used in the treatment of many diseases in rheumatology and dermatology. Chloroquine and hydroxychloroquine are well-tolerated drugs. Appropriate dosage and adherence to the recommended precautions allow safe, long-term treatment, even in pregnant women. However, it should not be forgotten that their use may cause adverse effects. **Material and methods.** We present the case of a 69-year-old patient with Sjögren's syndrome, in whom an adverse effect - itching of the skin - occurred after the use of hydroxychloroquine. **Results.** The patient discontinued the drug, observing the disappearance of the symptoms. **Conclusions.** Hydroxychloroquine is a drug used in many diseases, such as systemic lupus erythematosus, Sjögren's syndrome, rheumatoid antiproliferative, and photodermatoses. Patients tolerate it well, and serious adverse effects are rare. *Geriatrics 2024;18:270-273. doi: 10.53139/G.20241827*

Keywords: hydroxychloroquine, adverse effect, skin itching

Wstęp

W latach trzydziestych XX wieku jako lek na malarię zaczęto stosować chlorochinę, na bazie której w latach 70. XX wieku opracowano bezpieczniejszą hydroksychlorochinę [1]. Aktualnie produkty lecznicze

z tą substancją zalecane są u dorosłych w leczeniu tocznia rumieniowatego układowego, zespołu Sjögrena, reumatoidalnego zapalenia stawów oraz fotodermatoz. Lek ten jest również wskazany do stosowania u osób dorosłych w zapobieganiu i leczeniu niepowikłanej malarii wywo-

lanej przez Plasmodium: vivax, ovale, malariae oraz wrażliwe na chlorochinę Plasmodium falciparum [2]. Hydroksychlorochina wykazuje działanie przeciwbakteryjne, przeciwrzybicze i przeciwwirusowe. Do innych skutków działania leku należy efekt hipoglikemiczny, który może być jego działaniem niepożądanym, wykazano jednak korzystny wpływ leku na kontrolę glikemii u chorych na cukrzycę typu 1 i 2 [3]. Lek wywołuje kilka działań farmakologicznych, które mogą przyczynić się do jego efektu terapeutycznego w leczeniu chorób reumatycznych, ale rola każdego z nich nie jest do końca znana. Należą do nich: interakcja z grupami sulfhydrylowymi, interferencja z aktywnością enzymów (w tym fosfolipazy, reduktazy NADH - cytochromu C, cholinesterazy, proteaz i hydrolaz), wiązanie DNA, stabilizacja błon lizosomalnych, hamowanie tworzenia prostaglandyn, hamowanie chemotaksji komórek wielojądrowych i fagocytozy, możliwe zaburzenia wytwarzania interleukiny-1 przez monocyty i hamowanie uwalniania nadtlenu przez neutrofile. Nagromadzenie w pęcherzykach wewnątrzkomórkowych i wzrost pH w tych pęcherzykach może być przyczyną działania przeciwpierwotniakowego i przeciwrheumatycznego [4].

Opis przypadku

Pacjentka, lat 69, została przyjęta do oddziału w trybie pilnym z powodu nasilonych dolegliwości bólowych stawów i objawów zespołu suchości celem ustalenia rozpoznania i wdrożenia leczenia. Choroba rozpoczęła się przed rokiem suchością oczu oraz bólem „drobnych” stawów rąk i odcinka szyjnego kręgosłupa. W wykonanych ambulatoryjnie badaniach laboratoryjnych wykryto u chorej przeciwciała przeciwjądrowe (ANA) w mianie 1:640 (typ świecenia ziarnisty) oraz stwierdzono wynik silnie pozytywny dla przeciwciał przeciw Ro-52 i pozytywny dla przeciwciał SS-A w profilu ANA-3. Prowadzący reumatolog wstępnie rozpoznał zespół Sjögrena i rozpoczął leczenie hydroksychlorochiną w dawce 200 mg na dobę. Po trzech miesiącach chora przerwała leczenie z powodu objawów niepożądanych - świąd skóry. W wywiadzie wielopoziomowa dyskopatja odcinka szyjnego kręgosłupa, zespół depresyjny, choroba Hashimoto, zaburzenia gospodarki lipidowej, jaskra i nadciśnienie tętnicze. W badaniu przedmiotowym przy przyjęciu stwierdzono rumień na skórze twarzy oraz bolesność „drobnych” stawów rąk i odcinka szyjnego kręgosłupa. Badania laboratoryjne wykazały przesunięcia w rozmazie krwi obwodowej, podwyższone stężenie surowicze fibrynogenu, obniżone

stężenie surowice 25-OH-D, nieprawidłowe wydzielanie łez w teście Shirmera (oko lewe - 0 mm, oko prawe - 0 mm) oraz niejednorodną echogeniczność z obszarami hipoechogenicznymi ślinianek podżuchwowych w badaniu ultrasonograficznym. Pobrano krew na oznaczenie miana ANA (1:1000, typ świecenia ziarnisty), profilu ANA-5 (wynik silnie dodatni dla przeciwciał przeciw Ro-52, dodatni dla przeciwciał przeciw SS-A i PM-Scl100), bezpośredniego odczynu antyglobulinowego (BTA, wynik ujemny), antykoagulantu toczniowego (wynik ujemny) i na immunoelektroforezy białek surowicy (hipoalbuminemia, obniżone stężenie surowicze immunoglobuliny IgA). Pacjentka została wypisana do domu w stanie ogólnym dobrym.

Omówienie

Chociaż hydroksychlorochina jest dobrze tolerowana przez większość stosujących ją pacjentów, dermatologiczne działania niepożądane dotyczące skóry, włosów lub paznokci są częstym i znaczącym powikłaniem podczas stosowania tego leku. Przegląd 94 artykułów przeprowadzony przez Sharmę i wsp. zidentyfikował 689 dermatologicznych działań niepożądanych leku. Najczęściej opisywano wysypkę polekową (358 przypadków), kolejno hiperpigmentację skórną (116), świąd (62), ostrą uogólnioną osutkę krostkową (27), zespół Stevensa-Johnsona lub toksyczną nekrolizę naskórka (26), wypadanie włosów (12) i zapalenie jamy ustnej (11) [5]. Gisoni i wsp. przeprowadzili przegląd dostępnych artykułów do 1 listopada 2020 r. dotyczących bezpieczeństwa hydroksychlorochiny korzystając z baz danych: PubMed, Embase, Google Scholar i ResearchGate. Działania niepożądane dotyczyły głównie kobiet powyżej 50. roku życia. Najczęstszym działaniem niepożądanym dotyczącym skóry była wysypka plamisto-grudkowa i rumieniowa, występująca w ciągu 4 tygodni od rozpoczęcia stosowania hydroksychlorochiny i ustępująca w ciągu kilku tygodni od jej odstawienia. Rzadszymi zidentyfikowanymi powikłaniami skórnymi były: hiperpigmentacja, łuszczycopodobne zapalenie skóry, fotodermatozy, zapalenie jamy ustnej, melanonychia i wypadanie włosów. Ciężkimi opisanymi działaniami niepożądanymi były: ostra uogólniona osutka krostkowa, wysypka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi, zespół Stevensa-Johnsona/toksyczna nekroliza naskórka. Po zastosowaniu leku opisano również przypadki kardiotoksyczności i retinopatii [6].

Wysypki plamisto-grudkowe, rumieniowe i pokrzywkowe są najczęstszymi działaniami niepożądanymi hydroksychlorochiny pojawiającymi się na skórze pacjentów. Są one zgłaszane u około 10% pacjentów otrzymujących lek. W większości przypadków wysypka pojawia się w ciągu 4 tygodni leczenia, po średniej skumulowanej dawce mniejszej niż 100 g i znika w ciągu kilku tygodni od odstawienia leku. Wysypka jest zazwyczaj związana ze świądem. Jednak świąd może być kolejnym działaniem niepożądanym hydroksychlorochiny, który słabo reaguje na terapię przeciwhistaminową. Badanie histopatologiczne wykazują okołonaczyniowy naciek zapalny składający się z limfocytów, komórek jednojądrowych i eozynofiliów. Aby przyspieszyć ustępowanie objawów, konieczne może być podanie kortykosteroidów [7,8].

Podczas stosowania leku mogą również pojawić się niebieskoszare i symetryczne przebarwienia na podniebieniu twardym, dziąsłach, ustach, błonie śluzowej jamy ustnej, a także hiperpigmentację skóry (szczególnie kończyn dolnych), głównie u pacjentów z toczniem rumieniowatym układowym lub zespołem Sjögrena. Hiperpigmentacja błony śluzowej rozwija się po skumulowanej dawce leku większej niż 400 g, po kilku miesiącach lub latach leczenia. Pacjenci przyjmujący leki przeciwplatekcyjne lub doustne leki przeciwzakrzepowe mogą być bardziej narażeni na siniaki i w konsekwencji hiperpigmentację. U pacjentów, u których rozwija się hiperpigmentacja wywołana hydroksychlorochiną, występuje zwiększone ryzyko retinopatii i dlatego zaleca się badanie ich oczu [9-11].

Chociaż hydroksychlorochina jest stosowana ze względu na swoje właściwości fotoochronne w leczeniu fotodermatoz, zarówno reakcje fototoksyczne, jak i fotoalergiczne mogą być obserwowanym działaniem niepożądanym leku po jego zastosowaniu w skumulowanej dawce większej niż 150 g [12-13].

Hydroksychlorochina może wywołać łuszczycę lub zaobserwować jej objawy – około 25% wszystkich zgłoszonych przypadków łuszczycy wywołanej lekami kojarzone jest z hydroksychlorochiną. Oprócz łuszczycy plackowatej, zgłaszano także inne jej rodzaje np. odwróconą, obrączkową [14-15].

Inne powikłania identyfikowane podczas terapii lekiem to melanonychia, przejściowa utrata włosów lub zapalenie jamy ustnej. Melanonychia, charakteryzująca się wieloma niebieskoszarymi, pigmentowanymi podłużnymi pasmami na paznokciach, jest częściej

obserwowana u pacjentów z toczniem rumieniowatym układowym. Zwykle występuje po skumulowanej dawce większej niż 200 g i może być nieodwracalna, nawet po przerwaniu podawania leku. Przejściową utratę włosów zgłasza 2–3% pacjentów, po średniej skumulowanej dawce 100 g, po której następuje przebarwienie lub wybielanie włosów. Zapalenie jamy ustnej jest najczęstszą reakcją niepożądaną błony śluzowej związaną z hydroksychlorochiną, występującą po skumulowanej dawce większej niż 120 g [16-17].

Podczas terapii hydroksychlorochiną opisano również przypadki ostrej uogólnionej osutki krostkowej, która rozpoczyna się zwykle kilka tygodni po wprowadzeniu leku, a średnia skumulowana dawka jest szacowana jako niższa w porównaniu z innymi niepożądanymi zdarzeniami skórnymi. To działanie niepożądane opisano również u pacjentów pediatrycznych [18-19].

Lek może także wywołać wysypkę polekową z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi, zespół Stevensa-Johnsona i toksyczną martwicę naskórka [20-23].

Podsumowanie

Hydroksychlorochina jest lekiem stosowanym w wielu jednostkach chorobowych, takich jak toczni rumieniowaty układowy, zespół Sjögrena, reumatoidalne zapalenia stawów czy fotodermatozy. Ma działanie przeciwzapalne, immunomodulujące, antyproliferacyjne i fotoprotekcyjne. Jest lekiem dobrze tolerowanym przez pacjentów, a poważne działania niepożądane występują rzadko. Odpowiednie dawkowanie oraz zachowanie zalecanych środków ostrożności umożliwia bezpieczne, długotrwałe leczenie, nawet u kobiet w ciąży.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Katarzyna Korzeniowska

Zakład Farmakologii Klinicznej

Katedra Kardiologii

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

ul. Św. Marii Magdaleny 14, 61-861 Poznań

☎ (+48 61) 853 31 61

✉ katarorz@wp.pl

Piśmiennictwo/References

1. <https://nras.org.uk/pl/resource/hydroxychloroquine/>.
2. www.urpl.gov.pl.
3. Dańczak-Pazdrowska A, Polańska A. Miejsce hydroksychlorochiny we współczesnej dermatologii. *Przegl Dermatol* 2021; 108:178–90.
4. Martinez GP, Zabaleta ME, Di Giulio C, Charris JE, Mijares MR. The Role of Chloroquine and Hydroxychloroquine in Immune Regulation and Diseases. *Curr Pharm Des.* 2020;26(35):4467-85. doi: 10.2174/1381612826666200707132920.
5. Sharma AN, Mesinkovska NA, Paravar T: Characterizing the adverse dermatologic effects of hydroxychloroquine: a systematic review. *J Am Acad Dermatol* 2020, 83, 563-78.
6. Gisondi P, Piaserico S, Bordin C, Bellinato F, Tozzi F, Alaibac M, Girolomoni G, Naldi L. The safety profile of hydroxychloroquine: major cutaneous and extracutaneous adverse events. *Clin Exp Rheumatol.* 2021;39(5):1099-1107. doi: 10.55563/clinexprheumatol/styx9u.
7. Gisondi P, Piaserico S, Bordin C, et al. The safety profile of hydroxychloroquine: major cutaneous and extracutaneous adverse events. *Clin Exp Rheumatol.* 2021;39(5):1099-1107. doi: 10.55563/clinexprheumatol/styx9u.
8. Pérez-Ezquerria PR, de Barrio Fernández M, de Castro Martínez FJ et al. Delayed hypersensitivity to hydroxychloroquine manifested by two different types of cutaneous eruptions in the same patient. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2006;34(4):174-5.
9. Gisondi P, Piaserico S, Bordin C, et al. The safety profile of hydroxychloroquine: major cutaneous and extracutaneous adverse events. *Clin Exp Rheumatol.* 2021;39(5):1099-1107. doi: 10.55563/clinexprheumatol/styx9u.
10. Tosios KI, Kalogirou EM, Sklavounou A. Drug-associated hyperpigmentation of the oral mucosa: report of four cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2018 ;125(3):e54-e66. doi: 10.1016/j.oooo.2017.10.006.
11. Zhang S, Liu X, Cai L, et al. Longitudinal melanonychia and subungual hemorrhage in a patient with systemic lupus erythematosus treated with hydroxychloroquine. *Lupus.* 2019 Jan;28(1):129-132. doi: 10.1177/0961203318812685.
12. Gisondi P, Piaserico S, Bordin C, et al. The safety profile of hydroxychloroquine: major cutaneous and extracutaneous adverse events. *Clin Exp Rheumatol.* 2021;39(5):1099-1107. doi: 10.55563/clinexprheumatol/styx9u.
13. Pareek A, Khopkar U, Sacchidanand S, et al. Comparative study of efficacy and safety of hydroxychloroquine and chloroquine in polymorphic light eruption: a randomized, double-blind, multicentric study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2008;74(1):18-22. doi: 10.4103/0378-6323.38401.
14. Pai SB, Sudershan B, Kuruvilla M, et al. Hydroxychloroquine-induced erythroderma. *Indian J Pharmacol.* 2017;49(1):132-134. doi: 10.4103/0253-7613.201027.
15. Balak DM, Hajdarbegovic E. Drug-induced psoriasis: clinical perspectives. *Psoriasis (Auckl).* 2017;7:87-94. doi: 10.2147/PTT.S126727.
16. Zhang S, Liu X, Cai L, et al. Longitudinal melanonychia and subungual hemorrhage in a patient with systemic lupus erythematosus treated with hydroxychloroquine. *Lupus.* 2019 Jan;28(1):129-132. doi: 10.1177/0961203318812685.
17. Sharma AN, Mesinkovska NA, Paravar T: Characterizing the adverse dermatologic effects of hydroxychloroquine: a systematic review. *J Am Acad Dermatol* 2020, 83, 563-78.
18. Mercogliano C, Khan M, Lin C, et al. AGEP overlap induced by hydroxychloroquine: a case report and literature review. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2018 Dec 11;8(6):360-362. doi: 10.1080/20009666.2018.1547089.
19. Duman H, Topal IO, Kocaturk E, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by hydroxychloroquine: a case with atypical clinical presentation. *An Bras Dermatol.* 2017;92(3):404-406. doi: 10.1590/abd1806-4841.20175561.
20. Isaacs M, Cardones AR, Rahnama-Moghadam S. DRESS syndrome: clinical myths and pearls. *Cutis.* 2018;102(5):322-6.
21. Randhawa A, Wylie G. A case of an acute cutaneous drug reaction with hydroxychloroquine. *Scott Med J.* 2018;63(3):91-4. doi: 10.1177/0036933018763277.
22. Girijala RL, Siddiqi I, Kwak Y, et al. Pustular DRESS Syndrome Secondary to Hydroxychloroquine With EBV Reactivation. *J Drugs Dermatol.* 2019 1;18(2):207-9.
23. Callaly EL, FitzGerald O, Rogers S. Hydroxychloroquine-associated, photo-induced toxic epidermal necrolysis. *Clin Exp Dermatol.* 2008;33(5):572-4. doi: 10.1111/j.1365-2230.2008.02704.x.