

Γραμμοειδής μελανονυχία σε πολλαπλά νύχια μετά την έναρξη θεραπείας με υδροξυουρία

Ρηγόπουλος Δ.
Βέρρα Π.
Γρηγορίου Σ.
Παπαδημητριάκη Ε.
Κατσάμπας Α.

Α' Παν/κή Δερματολογική Κλινική, Νοσ. Δερματικών και Αφροδισίων Νόσων "Α. Συγγρός", Αθήνα

Περίληψη

Η γραμμοειδής μελανονυχία αποτελεί μία σχετικά σπάνια διαταραχή που μπορεί να οφείλεται σε επαναλαμβανόμενους τραυματισμούς της περιοχής, σε βακτηριακές ή μυκητιασικές λοιμώξεις, μελανοκυτταρικούς και μη-μελανοκυτταρικούς όγκους, συστηματικά νοσήματα και φαρμακευτικούς παράγοντες. Η γραμμοειδής μελανονυχία ως αποτέλεσμα λήψης υδροξυουρίας είναι συχνή στη βιβλιογραφία, αφορά όμως συνηθέστερα ένα ή δυο νύχια των άνω άκρων. Παρουσιάζεται η περίπτωση ασθενούς 65 ετών που εμφάνισε γραμμοειδή μελανονυχία και των 20 ονύχων μετά τη λήψη υδροξυουρίας.

Longitudinal Melanonychia in Multiple Nails Post Hydroxyurea-therapy Initiation

Rigopoulos D., Verra P., Grigoriou S., Papadimitraki E., Katsambas A.

Summary

Longitudinal melanonychia is a rather rare condition that can be a consequence of a variety of causes including repetitive trauma, bacterial and fungal infections, melanocytic and non-melanocytic neoplasms, systemic diseases and drug intake. Longitudinal melanonychia associated with hydroxyurea therapy is commonly referred to in bibliography and, usually, involves one or two finger nails.

We present a case of a 65 years old man, treated with hydroxyurea, who presented with longitudinal melanonychia in all 20 nails.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΥΡΙΑ • Γραμμοειδής μελανονυχία, υδροξυουρία, θεραπεία

KEY WORDS • Longitudinal melanonychia, hydroxyurea, treatment

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Γραμμοειδής μελανονυχία καλείται η εμφάνιση καφέ ή καφέ-μαύρων επιμήκων γραμμώσεων στους όνυχες.¹ Η διαταραχή αφορά κυρίως τα άνω άκρα και ιδιαίτερα τον αντίχειρα (στο 50% των περιπτώσεων) και αποτελεί πολύπλοκο διαγνωστικό πρόβλημα.² Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει το μελάνωμα, το μελανοκυτταρικό σπίλο της μήτρας του όνυχος, τη φακί, την υπονύχια αιμορραγία, την εμφάνιση ως ανεπιθύμητη ενέργεια φαρμακευτικού παράγοντα, τη φυλετική παραλλαγή, την εμφάνιση

ως αποτέλεσμα επαναλαμβανόμενου τραυματισμού της περιοχής, τη βακτηριακή ή μυκητιασική μόλυνση (*Trichophyton rubrum* var. *nigricans*), την εκδήλωση κακής θρέψης, εγκυμοσύνης ή συστηματικού νοσήματος (νόσος Addison, αιμοχρωμάτωση, σύνδρομο Peutz-Jeghers, θυρεοειδοπάθεια, δευτεροπαθής σύφιλη, ανεπάρκεια βιταμίνης B₁₂, πορφυρία, αιμοσιδήρωση).^{1,3,4} Ιδιαίτερα κατά την παιδική ηλικία, η μελανονυχία μπορεί να οφείλεται σε φάρμακα (αντιβιοτικά, χημειοθεραπευτικά), ψωρίαση και σπάνια σε υπωνύχιο κακόηθες μελάνωμα.⁵

Η υδροξυουρία προέρχεται από την υδροξυλίωση

της ουρίας, είναι αντιμεταβολίτης και ανήκει στην οικογένεια των αντινεοπλασματικών φαρμάκων.⁶⁻⁸ Παρουσιάζεται η ενδιαφέρουσα περίπτωση ασθενούς που εμφάνισε γραμμοειδή μελανονυχία και των 20 ονύχων μετά από λήψη υδροξουρίας.

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Άνδρας ασθενής, ηλικίας 65 ετών, προσήλθε στην κλινική όνυχος του Νοσοκομείου "Α Συγγρός" με γραμμοειδή μελανονυχία και των 20 ονύχων από τριετίας. Οι μελαχρωματικές βλάβες εμφάνιζαν ομοιόμορφο χρωματισμό με καλά καθορισμένα όρια στη δερματοσκοπική εξέταση. Δεν παρατηρήθηκε σημείο Hutchinson. Η κλινική εξέταση του δέρματος και των βλενογόννων δεν αποκάλυψε μελαχρωματικές βλάβες σε άλλη θέση. Από το οικογενειακό ιστορικό δεν αναφερόταν εμφάνιση παρόμοιων βλαβών σε συγγενικό πρόσωπο. Ο ασθενής ανέφερε σταθερό μέγεθος των βλαβών κατά τα τελευταία 2 έτη. Η διαταραχή εμφανίστηκε 2 μήνες μετά από έναρξη θεραπείας με υδροξουρία, η οποία χορηγήθηκε λόγω ιδιοπαθούς πολυκυτταραιμίας. Ο ασθενής ελάμβανε θεραπεία με υδροξουρία τα τελευταία 3 χρόνια, 500 mg μέρα παρά μέρα τα πρώτα 2,5 έτη και καθημερινά στη συνέχεια. Ο ασθενής αρνήθηκε τη λήψη ιστολογικής εξέτασης.

Η διάγνωση της γραμμοειδούς μελανονυχίας ως απότοκος της λήψης υδροξουρίας βασίστηκε στη χρονική συσχέτιση της εμφάνισης των βλαβών με την έναρξη της λήψης του θεραπευτικού παράγοντα, στην απουσία κληρονομικού ιστορικού, στην εμφάνιση πολλαπλών βλαβών, που απομάκρυνε τη διάγνωση κακοήθους μελανώματος, στην απουσία βλαβών σε άλλα σημεία του σώματος που απομάκρυνε τη διάγνωση συνδρόμου Peutz-Jeghers ή συνδρόμου Laugier-Hunziker-Baran και στην απουσία λήψης

άλλων συστηματικών ή τοπικών χορηγούμενων παραγόντων ή τραυματικών δραστηριοτήτων, που θα μπορούσαν να προκαλέσουν τη μελανονυχία,

Ο ασθενής κρίθηκε ότι έπρεπε να συνεχίσει τη θεραπεία με υδροξουρία λόγω της αιματολογικής του διαταραχής και παρακολουθείται στην κλινική μας ανά εξάμηνο χωρίς αλλαγές στην κλινική του εικόνα.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Παθήσεις με σημαντική ανταπόκριση στην υδροξουρία, και επομένως ενδείξεις χρήσης του φαρμάκου αυτού, αποτελούν το μελάνωμα, το κακόηθες μελάνωμα πεπτικού, η ανθεκτική χρόνια μυελογενής λευχαιμία^{6,8,9} και ο υποτροπιάζων, μεταστατικός ή ανεγχείρητος καρκίνος ωθηκών.⁶ Επίσης, η χρήση της συνιστάται σε αληθή πολυκυτταραιμία,^{5,8,9} θρομβοκυτταραιμία,^{5,8,9} την ανθεκτική ψωρίαση κατά πλάκας,⁷⁻¹⁰ και την HIV λοίμωξη, σε συνδυασμό πάντα με αντιρετροϊκή αγωγή.⁵ Έχει καταγραφεί χρήση της υδροξουρίας και σε υπερνωσιοφιλικό σύνδρομο με καλή ανταπόκριση.⁸ Η υδροξουρία προάγει τη σύνθεση της εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης και κατά συνέπεια χρησιμοποιείται στην πρόληψη οξέων θωρακικών συνδρόμων και κρίσεων σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία,⁷⁻¹⁰ χωρίς να είναι σίγουρη η πρόληψη της χρόνιας οργανικής βλάβης,¹¹ ενώ τελευταία χρησιμοποιείται και σε ασθενείς με μεσογειακή αναιμία.⁷ Σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία χρησιμοποιείται σε τοπικό έλεγχο πρωτοπαθούς ακανθοκυτταρικού καρκινώματος δέρματος σε κεφαλή και τράχηλο.⁶

Ως μηχανισμός δράσης της υδροξουρίας θεωρείται η άμεση αναστολή της σύνθεσης DNA με δράση στην M2 υπομονάδα του αναστολέα της ριβονουκλεοδικής ρεδοκτάσης, ένζυμο υπεύθυνο για την



Εικόνες 1,2 – Γραμμοειδής μελανονυχία και στα 20 νύχια ασθενούς μετά λήψη υδροξουρίας.

μετατροπή των ριβονουκλεοτιδίων σε δεοξυριβονουκλεοτίδια, χωρίς άμεση επέμβαση στη σύνθεση ριβονουκλεϊκού οξέος ή πρωτεϊνών.^{5,6,9} Κύτταρα στη συνθετική φάση του κυτταρικού κύκλου καταστρέφονται εκλεκτικά και αναλογικά με τη συγκέντρωση της υδροξουρίας.⁸ Με τον τρόπο αυτό εξηγείται γιατί, κάτω από συγκεκριμένες συνθήκες, η υδροξουρία μπορεί να προκαλέσει τερατογένεση.⁶ Επίσης διαπερνά τον πλακούντα⁶ και μπορεί να προκαλέσει μερικώς οστεοποιημένο κρανίο, έλλειψη οφθαλμικών κόγχων, υδροκέφαλο, δισχιδή ράχη και έλλειμμα οσφυϊκών σπονδύλων στο έμβryo.⁸

Ανεπιθύμητη ενέργεια του φαρμάκου αυτού αποτελεί πρωταρχικά η καταστολή του μυελού των οστών. Θεραπεία με υδροξουρία μπορεί να προκαλέσει λευκοπενία, ως πρώτη απάντηση, και στη συνέχεια αναιμία και, σπανιότερα, θρομβοκυτοπενία, εκδηλώσεις που υποσιτρέφουν με τη διακοπή χορήγησης του φαρμάκου.⁶ Λιγότερο συχνά παρατηρούνται συμπτώματα από το γαστρεντερικό (στοματίτις, ανορεξία, ναυτία, εμετοί, διάρροιες και δυσκοιλιότητα).^{6,8} Ηπατοτοξικότητα, ηπατική ανεπάρκεια και παγκρεατίτιδα έχουν αναφερθεί σε HIV θετικούς ασθενείς που λαμβάνουν αντιρετροϊκή θεραπεία.^{6,8} Από το Κ.Ν.Σ. μπορεί σπάνια να προκαλέσει καταστολή, κεφαλαλγίες, ψευδαισθήσεις και σπασμούς, ενώ έχει καταγραφεί και σοβαρή περιφερική νευροπάθεια, νευραλγία τριδύμου και τρόμος.⁶ Προσωρινή διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας μπορεί να παρατηρηθεί με αύξηση των επιπέδων ουρικού οξέος, ουρίας και κρεατινίνης στον ορό⁶ και σπάνια αιματουρία, πρωτεϊνουρία, σχηματισμός κρυστάλλων και νεφρική ανεπάρκεια.⁸ Σπάνια ανεπιθύμητη ενέργεια αποτελεί η διάχυτη πνευμονική διήθηση, ο πυρετός, η δύσπνοια και η πνευμονική ίνωση. Επίσης, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ανάπτυξης ΟΜΛ μετά τη χρήση υδροξουρίας.⁸

Όσον αφορά το δέρμα, ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρούνται στο 10 έως 35% των ασθενών μετά χρήση υδροξουρίας.⁹ Μπορεί να προκληθούν κλιδοβλατιδώδη εξανθήματα⁶, εξανθήματα αντίστοιχα της δερματομυοσίτιδας^{6,10,12} (γραμμοειδές ερύθημα με ατροφία και απολέπιση στη ραχιαία επιφάνεια των παλαμών, χωρίς συνοδό αδυναμία των εγγύς μυών, φυσιολογικό ηλεκτρομυογράφημα, αλδολάση, CK, αρνητικά ANA και απουσία δεύτερης κακοήθειας, συνήθως συναντάται σε άτομα με ΧΜΛ).⁹ Επίσης μπορεί να παρατηρηθεί ερύθημα προσώπου και άκρων⁶, βλεννογονίτιδα (στοματίτις, στοματικά έλκη υπερμελάγχρωση στοματοφαρυγγικού βλεννογόνου, γλώσσας, ούλων)⁵, σπάνια αλωπεκία.^{6,9,10} Η υδροξου-

ρία μπορεί να δράσει ως φωτοευαισθητοποιό φάρμακο και μετά μακροχρόνια χρήση σε δόση συντήρησης, να παρατηρηθεί υπερμελάγχρωση κυρίως σε σημεία πίεσης και φωτοεκτεθημένα μέρη του σώματος⁸ και ατροφία δέρματος,^{6,10} απολέπιση⁶ (λόγω του κυτταροστατικού μηχανισμού στους σημηματογόνους αδένες),¹⁰ ιώδεις βλατίδες,⁶ ομαλό λειχήνα,^{5,13} ιχθύαση,¹³ παλαμποεληματιαίο κερατόδερμα,^{5,10,13} ψηλαφητή πορφύρα,⁸ αγγειακά έλκη^{5,6,10,13} και γάγγραινα,⁶ ιδίως σε άτομα που λαμβάνουν ιντερφερόνη. Η συσχέτιση μακροχρόνιας χρήσης υδροξουρίας με την ανάπτυξη πολλαπλών επιθετικών ακανθοκυτταρικών καρκινωμάτων, νόσο Bowen και πολλαπλών ακανθοκυτταρικών υπερκερατώσεων, απασχολούν έντονα την πρόσφατη βιβλιογραφία.¹⁰ Ευθραυστότητα ονύχων, ονυχόλυση, ονυχοδυστροφία και ονυχοδυσχρωμία έχουν παρατηρηθεί.^{5,12,14}

Ιδιαίτερη αναφορά πρέπει να γίνει στην γραμμοειδή μελανονυχία, που αποτελεί σπάνια επιπλοκή της χρήσης της υδροξουρίας.

Βασικό στοιχείο για τη διαφορική διάγνωση ασθενούς με γραμμοειδή μελανονυχία, αποτελεί η διάκριση μεταξύ υπωνύχιου μελανώματος και καλοήθων παθήσεων. Κλινικά, η γραμμοειδής μελανονυχία θεωρείται ύποπτη για κακοήθεια όταν πρωτοεμφανίζεται στην ενήλικη ζωή, αφορά ένα δάκτυλο, εμφανίζει ποικιλοχρωμία, αυξάνεται γρήγορα, επεκτείνεται στο ελεύθερο άκρο και δεν μπορεί να ενοχοποιηθεί κάποιος άλλος αιτιολογικός παράγοντας.³ Συνήθως το πλάτος της βλάβης είναι μεγαλύτερο των 5 mm. Αντίθετα, καλοήθεις παθήσεις με συνοδό γραμμοειδή μελανονυχία εκδηλώνονται κατά την παιδική ηλικία, οι βλάβες αφορούν πολλά δάκτυλα, είναι μονοχρωμικές, σταθερές σε μέγεθος και σχήμα και έχει ενοχοποιηθεί συγκεκριμένος αιτιολογικός παράγοντας.³ Αν το ιστορικό και η κλινική εικόνα δεν είναι τυπικά για αποκλεισμό κακοήθειας, θα πρέπει πάντα να πραγματοποιείται βιοψία.³ Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά του ασθενούς (καταγωγή, ηλικία, φύλο) και το ιατρικό ιστορικό (βασικός χρωματισμός του όνυχος) παίζουν ρόλο στην ανάπτυξη υπερμελάγχρωσης ονύχων, ενώ δεν έχει εξηγηθεί πλήρως ο λόγος της εκλεκτικής προσβολής ορισμένων ονύχων.^{7,13} Το 77% των αφρικο-αμερικάνων σε ηλικία πάνω από 20 ετών, και το 100% των ίδιων ατόμων σε ηλικία πάνω από 50 ετών, εμφανίζουν γραμμοειδή μελανονυχία. Αντίθετα, οι Ιάπωνες εκδηλώνουν γραμμοειδή μελανονυχία σε ποσοστό 10-20%, ενώ άτομα της καυκάσιας φυλής σπάνια (περίπου 1%).^{1,4} Συνήθως προσβάλλονται τα δάκτυλα των άνω άκρων, κυρίως δείκτης και αντίχειρας, καθώς εί-

να τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα και επομένως επιρρεπή σε τραυματισμό δάκτυλα, αν και μπορεί να προσβληθούν οι όνυχες και των κάτω άκρων.^{1,5}

Η συστηματική χορήγηση χημειοθεραπευτικών παραγόντων, κυρίως κυκλοφωσφαμίδης, δοξορμπικίνης, μπλεομυκίνης και βουσουλφάνης, έχει από καιρό ενοχοποιηθεί για την ανάπτυξη μελαγχρωματικών βλαβών ονύχων.^{14,15} Οι εγκάρσιες μελαγχρωματικές ζώνες είναι πιο συχνές σε σχέση με τις επιμήκειες, μονήρεις ή πολλαπλές σε συγκεκριμένο όνυχα, και σχετίζονται χρονικά με τη χορήγηση κυκλικών σχημάτων χημειοθεραπείας.^{5,12,14}

Η υδροξουρία συγκαταλέγεται στον κατάλογο εκείνων των φαρμάκων που μπορεί να προκαλέσουν γραμμοειδή μελανονυχία, (παρατηρείται στο 4% των ασθενών που λαμβάνουν υδροξουρία),¹³ χωρίς απαραίτητα να υπάρχει υπερμελάγχρωση σε άλλα σημεία του σώματος.¹⁵ Πιθανά πρότυπα προσβολής των ονύχων αποτελούν οι γραμμοειδείς, εγκάρσιες ζώνες, και η διάχυτη υπερμελάγχρωση. Συχνότερο εύρημα, μετά χρήση υδροξουρίας, αποτελεί η γραμμοειδής υπερμελάγχρωση, αν και πολλά πρότυπα μπορεί να συνυπάρχουν ταυτόχρονα στον ίδιο ασθενή.^{5,13,14} Επίσης, για πρόκληση γραμμοειδούς μελανονυχίας έχουν ενοχοποιηθεί, η μινουκυκλίνη, τα ανθελονοσιακά, AZT, αμιοδαρόνη.³

Η παθογένεση της βλάβης δεν είναι σαφώς τεκμηριωμένη, υποστηρίζεται όμως η θεωρία συνδυασμού της γενετικής προδιάθεσης, της φωτοευαισθησίας και της άμεσης τοξικής επίδρασης του φαρμάκου στην κοίτη ή τη μήτρα του νυχιού.^{5,7,13-16} Σε βιοψία όνυχος ασθενών με γραμμοειδή μελανονυχία έχουν διαπιστωθεί διάσπαρτες εναποθέσεις κοκκίων μελανίνης.^{12,16} Η γραμμοειδής κατανομή της υπερμελάγχρωσης προκαλείται προφανώς από εστιακή ενεργοποίηση των μελανοκυττάρων στη μήτρα των ονύχων μετά από επίδραση της υδροξουρίας στην τοπική αγγείωση, στη συγκέντρωση και ενεργοποίηση μελανοκυττάρων καθώς και στο είδος των μελανοκυττάρων.^{5,12,16} Λειτουργικά μελανοκύτταρα υπάρχουν στη μήτρα του όνυχα από την 16^η-17^η εβδομάδα ζωής του εμβρύου και οι διαφορές τους από μελανοκύτταρα σε άλλα σημεία του σώματος είναι ότι εντοπίζονται στις 2-4 κατώτερες κυτταρικές στιβάδες και όχι στη βασική στιβάδα, φυσιολογικά είναι μη λειτουργικά και λιγότερα σε ποσότητα. Όταν ενεργοποιούνται, τα μελανοσώματα, πλούσια σε μελανίνη, μεταφέρονται μέσω των δενδριτών στα κερατινοποιούμενα κύτταρα της μήτρας, τα οποία προοδευτικά αναπτύσσονται προς τα έξω σε κερατινοκύτταρα της κοίτης του όνυχος.¹

Η συχνότητα εμφάνισης γραμμοειδούς μελανονυχίας μεταξύ των ατόμων που βρίσκονται σε αγωγή με υδροξουρία είναι περίπου 4%,⁷ αφορά κυρίως τον αντίχειρα και το δείκτη των άνω άκρων, εκδηλώνεται πιο συχνά σε γυναίκες^{5,7} και σε άτομα με σκούρο φωτοτύπο5, που λαμβάνουν τη συγκεκριμένη αγωγή ως θεραπεία μυελοϋπερπλαστικών συνδρόμων και μετά από παρατεταμένη χορήγηση της (από 1 έως και 5 χρόνια),¹⁶ αν και έχουν καταγραφεί περιστατικά που βρίσκονταν σε υδροξουρία μόλις 4 εβδομάδες.^{5,7} Ο χρόνος που απαιτείται από την έναρξη της θεραπείας μέχρι την εμφάνιση της μελανονυχίας, συνήθως 6-24 μήνες, εξαρτάται από το ρυθμό ανάπτυξης των ονύχων.¹⁴ Έτσι εξηγείται η πιο καθυστερημένη χρονικά και πιο σπάνια προσβολή των ονύχων των κάτω άκρων.⁵ Ο ασθενής μας εμφάνισε γραμμοειδή μελανονυχία και των 20 ονύχων κλινικό εύρημα σχετικά σπάνιο στη διεθνή βιβλιογραφία. Οι αλλαγές της μελάγχρωσης συχνά υποστρέφουν μετά τη διακοπή του υπεύθυνου φαρμάκου.⁵

Κλινικά υπάρχουν καστανόμαυρες γραμμοειδείς ζώνες με διάφορο βαθμό έντασης χρώματος, 1-3 mm πλάτος, μονήρεις ή πολλαπλές, διακριτές ή με τάση ομαδοποίησης. Συνήθως τα νύχια δεν εμφανίζουν ονυχοδυστροφία και το παρακείμενο δέρμα είναι φυσιολογικό.¹⁴ Δερματοσκοπικά, παρατηρούνται γκριζωπές γραμμοειδείς βλάβες ομοιογενείς σε λίγο πιο ανοιχτόχρωμο γκρι φόντο.³ Οποιαδήποτε όμως αλλαγή σε μέγεθος ή ένταση μελάγχρωσης όνυχος κάποιου ασθενούς θα πρέπει να εκτιμάται κλινικά και ίσως με λήψη βιοψίας ώστε να αποκλειστεί η δραστηριότητα της υποκείμενης νόσου.⁵

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Baran and Kechijian. Longitudinal melanonychia (melanonychia striata): Diagnosis and management.. J Am Acad Dermatol 1989; 21:1165-1175.
2. Robert Buka and Kalman Friedman. Childhood Longitudinal Melanonychia. The Mount Sinal Journal of medicine 2001; 68:331-335.
3. Luc Thomas & Stephane Dalle. Dermoscopy provides useful information for the management of melanonychia striata. Dermatologic therapy, vol.20, 2007, 3-10.
4. Melanonychia (Brown/Black nail). Nail Colour Changes (Chromonychia); 1991: 155-158.
5. Issaivanan et al: Cutaneous Manifestations of Hydroxyurea Therapy in childhood: case report and review. Pediatric Dermatology 2004; 21.2:124-127.
6. Hydroxyurea Official FDA information, side effects and uses.
7. Zargari et al: Cutaneous adverse reactions to hydrox-

- yurea in patients with intermediate thalassemia. *Pediatric Dermatology* 2004; 21.6:633-635.
8. Boyd and Neldner. Hydroxyurea therapy. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25:518-24.
 9. Dacey and Callen. Hydroxyurea-induced dermatomyositis-like eruption. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48:439-41.
 10. Sanchez-Palacios and Guitart. Hydroxyurea-associated squamous dysplasia. *J Am Acad Dermatol* Aug 2004; 293-300.
 11. Benedicte Chaine, Maria-Grazia Neonato. Cutaneous Adverse Reactions to Hydroxyurea in Patients with Sickle Cell Disease. *Arch Dermatol.* 2001; 137:467-470.
 12. Stephanie Vomvouras, Anita S.Pakula, and John M. Shaw, Chicago, Illinois. Multiple pigmented nail bands during hydroxyurea therapy: An uncommon finding. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24:1016-1017.
 13. Rachael Yu Lin Teo, MBBS (S'pore), MRCP (UK), MMed (Int Med), Eileen Tan, MBBS (S'pore), MRCP (UK), MMed (Int Med). A case of hydroxyurea-induced transverse melanonychia. *Int J Dermatol* 2006; 45:1329-1330.
 14. Nicola Aste, Giuseppe Fumo, Franca Contu, Natalia Aste, Pietro Biggio. Nail pigmentation caused by hydroxyurea: Report of 9 cases. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47:146-7.
 15. Kwong YL. Hydroxyurea-induced nail pigmentation. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35:275-6.
 16. Cohen AD et al. Longitudinal melanonychia associated with hydroxyurea therapy in a patient with essential thrombocytosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 13 (1999) 137-139.

Αλληλογραφία: Δ. Ρηγόπουλος

Α΄ Πανεπιστημιακή Δερματολογική Κλινική
 Νοσοκομείο Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων "Α. Συγγρός"
 Ι. Δραγούμη 5, 161 21 Καισαριανή, Αθήνα

RAPTIVA®

Μ. ΠΙΣΤΩΣΗΣ Α.Ε.
RAP/AD 6/02-07



Κηφισίας 41-45, 151 23 Μαρούσι, Αθήνα, Τηλ.: 210 6165 100

