

DOI:10.4464/MC.2013.41.3.5073

Dermatitis flagelada por bleomicina

Bleomycin flagellate dermatitis

R. Spiner, R. Zambrano, A. Colque, R. Alperovich, R. Schroh

Cátedra y División de Dermatología. Hospital General de Agudos "JM Ramos Mejía". Buenos Aires. Argentina.

Correspondencia:

Rubén Spiner

e-mail: rspiner@fibertel.com.ar

Recibido: 17/9/2012

Aceptado: 10/1/2013

Resumen

La dermatitis flagelada es una patología característica que se desarrolla por el uso de bleomicina y su etiopatogenia no está esclarecida. Generalmente se presenta como máculas digitiformes parduzcas en dorso. Su tratamiento varía desde conducta expectante hasta emplear corticoides orales según severidad. Presentamos una paciente con linfoma de Hodgkin que desarrolla dermatitis flagelada por bleomicina 10 días posteriores al primer ciclo de quimioterapia y que responde satisfactoriamente a corticoides orales sin necesidad de suspender el tratamiento para su enfermedad de base.

Palabras clave: dermatitis flagelada, bleomicina, quimioterapia.

(R. Spiner, R. Zambrano, A. Colque, R. Alperovich, R. Schroh. Dermatitis flagelada por bleomicina. Med Cutan Iber Lat Am 2013;41(3):133-135)

Summary

Flagellate dermatitis is a disease due to the use of bleomycin and its pathogenesis is not clearly understood. Generally, it is presents as a hyperpigmented striated macules on the trunk. Treatment includes oral corticosteroids according to severity. We report a woman with a Hodgkin lymphoma who developed lesions ten days after the first cycle of chemotherapy and responds satisfactorily to oral corticosteroids without discontinuation of the therapy for their underlying disease.

Key words: flagellate dermatitis, bleomycin, chemotherapy.

La bleomicina es un antibiótico extraído del *Streptomyces verticillus* que se utiliza como quimioterápico en diferentes tumores malignos. La dermatitis flagelada es una patología característica que se desarrolla por el uso de éste agente. La etiopatogenia de la dermatitis flagelada por bleomicina no está completamente dilucidada. Clínicamente puede manifestarse desde su comienzo con máculas digitiformes hiperpigmentadas o con pápulas, placas y/o vesículas que evolucionan dejando máculas residuales o bien máculas parduzcas como presentación inicial abriendo el abanico de diagnósticos diferenciales. El tratamiento varía según la severidad del caso; se puede adoptar una conducta expectante, suministrar antihistamínicos o administrar corticoides tópicos u orales. Presentamos a una paciente con diagnóstico de linfoma Hodgkin que desarrolla dermatitis flagelada por bleomicina diez días posteriores al primer ciclo de quimioterapia, y que responde satisfactoriamente a corticoides orales sin necesidad de suspender el tratamiento para su enfermedad de base.

Caso clínico

Mujer de 36 años con diagnóstico de linfoma de Hodgkin, quien al momento de la valoración se encontraba en tratamiento quimioterápico con esquema AVBD (doxorubicina 25 mg/m², bleomicina 10 mg/m², vinblastina 6 mg/m² y dacarbazina 375 mg/m²). Consultó a nuestro servicio por presentar pápulas eritematosas aisladas que en sectores se agminaban formando placas con distribución lineal evocando fenómeno de Köebner (Figura 1), algunas con superficie pseudovesicular y otras con aspecto liquenoide. Las mismas se encontraban en parte anterior del tronco (Figura 2), dorso superior y zona proximal de miembros superiores, acompañadas de prurito intenso. El cuadro se había iniciado diez días después del primer ciclo de quimioterapia.

Se realizó estudio histopatológico (Figura 3) en el que se observó una dermatitis vesiculosa intraepidérmica, degeneración balonzante y reticular con algunos queratinocitos apoptóticos, infiltrados dérmicos perivasculares e intersticia-



Figura 1. Pápulas y placas eritematosas, algunas con distribución lineal en dorso.

les, con presencia de eosinófilos y edema entre los haces de colágeno. El laboratorio de rutina arrojó como dato positivo una ligera eosinofilia. Con estos hallazgos confirmamos el diagnóstico de dermatitis flagelada por bleomicina (DFB).

Se indicó prednisona 30 mg/día durante la etapa aguda con muy buena respuesta. La paciente evolucionó con exacerbaciones y remisiones vinculadas con la administración de nuevos ciclos de bleomicina, persistiendo con lesiones hiperpigmentadas residuales (Figura 4).

Comentario

La bleomicina es un antibiótico extraído del *Streptomyces verticillus* que presenta propiedades antineoplásicas y se emplea en una variedad de tumores malignos incluyendo Linfoma de Hodgkin[1, 2]. En su forma activa ejerce su efecto citotóxico a través de la generación de radicales libres y por daño directo al RNA y al DNA, degradando la doble hélice del ADN por inhibición de la incorporación de la timidina[3, 4]. En un 30% de los casos la bleomicina produce reacciones cutáneas como prurito, alopecia, estomatitis, púrpura, fenómeno de Raynaud, alteraciones ungueales, pseudoesclerodermia, úlceras palmo plantares, nódulos, gangrena digital, eritema polimorfo y dermatitis flagelada. La mayoría de estos procesos son reversibles al suspender el medicamento[1, 4, 6].

La DFB fue descrita por primera vez en 1970 por Moulin et ál.[7]. Este término hace alusión a la flagelación como forma



Figura 2. Placas eritematosas y vesículas en cara anterior de tronco.

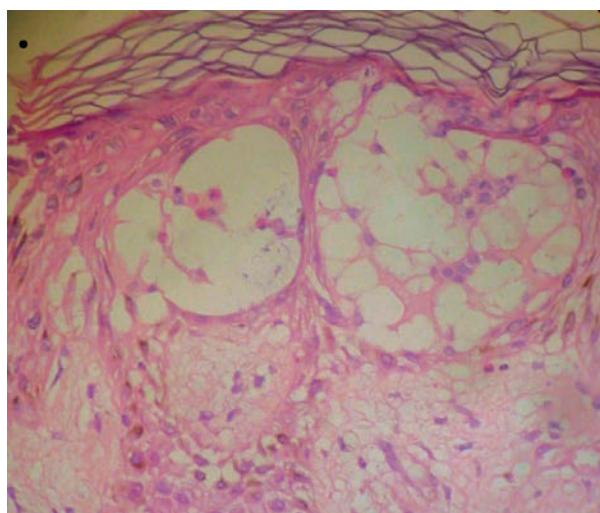


Figura 3. Degeneración balonzante y reticular, algunos queratinocitos apoptóticos.

de castigo durante la edad media[4]. Su incidencia varía entre un 8 y un 66%, según los distintos trabajos[1, 8]. Su etiopatogenia no está completamente esclarecida no obstante, se describen algunas teorías, la más aceptada relaciona el desarrollo de la enfermedad con la enzima hidrolasa de bleomicina, ésta metabolizaría la molécula desaminándola e inactivándola; generando metabolitos no tóxicos. Ésta proteína se expresa de forma predominante en hígado, médula ósea, bazo, intestino y riñón, mientras que se encuentra ausente o disminuida en piel y pulmones, lo que provocaría acumulación de la bleomicina y explicaría el mayor compromiso en dichos órganos. Se puede presentar neumonitis en un 46% de los casos y fibrosis pulmonar con una incidencia variable entre un 2 y un 40%, por esta razón estaría recomendado realizar pruebas funcio-



Figura 4. Máculas hiperpigmentadas residuales en dorso.

nales respiratorias a todos los pacientes en tratamiento con bleomicina para identificar precozmente este tipo de alteraciones. Otras investigaciones consideran que la presión ejercida por el rascado o el decúbito en las zonas de apoyo aumentaría el flujo sanguíneo concentrando localmente el fármaco con la consecuente aparición del cuadro clínico[4, 5]. Para la mayoría de autores este proceso está relacionado con la dosis y la vía de administración, siendo la endovenosa la más asociada con el desarrollo de DFB[3, 4]. Sin embargo para otros autores como Pasquet esto no parecería vincularse[9]. Los casos reportados de DFB se han presentado con dosis acumuladas que varían entre los 90 y 300 mg, sin embargo hay casos con dosis tan solo de 15 mg como en nuestra paciente[3, 5, 8]. Inicialmente puede manifestarse como máculas digitiformes

hiperpigmentadas, siendo ésta la forma de presentación más común o como pápulas, placas o vesículas que a lo largo de su evolución dejan máculas acastañadas residuales, pudiendo persistir en el tiempo a pesar de la finalización del uso del fármaco como en este caso. Estas lesiones pueden aparecer en las primeras horas del inicio de la bleomicina o bien varios días después[4, 10]. La localización más característica es en tronco y raíz de miembros superiores. En el estudio histopatológico los hallazgos son variables e inespecíficos y dependen del tiempo de evolución del proceso. Según la bibliografía revisada se observaron dermatitis vacuolar y/o citotóxica, asociada a infiltrados inflamatorios mixtos de la dermis superficial, en gran parte de los casos[4, 8]. Se ha descrito también la microscopía electrónica en el estudio de la DFB mostrando un número normal de melanocitos pero aumento en el número de melanosomas[5].

Dentro de los diagnósticos diferenciales mencionamos al eritema flagelado que observamos en la dermatomiositis *zebra-like*, hidradenitis neutrofílica ecrina y la enfermedad de Still, así mismo el que se desarrolla por otros medicamentos como un derivado de la bleomicina; la peplomocina, el docetaxel y el desencadenado por la ingesta del hongo *shii-take*[2, 4].

El tratamiento es controvertido y depende de la severidad del cuadro, varía desde una conducta expectante, teniendo en cuenta que habitualmente las lesiones se resuelven al suspender el medicamento, manejo con anti-histamínicos, corticoides tópicos hasta el uso de corticoides orales, siendo éstos últimos de utilización controvertida: en nuestro caso obtuvimos una muy buena respuesta.

En resumen presentamos una paciente con diagnóstico de DFB que evolucionó favorablemente con corticoides sistémicos durante la etapa aguda. Así mismo se recalca la importancia de evaluar el riesgo-beneficio de la suspensión del medicamento. Por último señalar la necesidad de realizar en forma periódica un estricto seguimiento cutáneo-pulmonar durante el tratamiento con bleomicina.

Bibliografía

- Vega MT, Altamirano AC, Champet Lima AM. Dermatitis flagelada inducida por bleomicina. Comunicación de un caso. *Dermatología Rev Méx* 2009; 53: 153-5.
- Gómez Silveira J, Moreira da Cunha B, Ribeiro Estrella R. Bleomycin induced flagellate dermatitis. *An Bras Dermatol* 2006; 81: 83-5.
- Benítez S. Bleomicina: un modelo de fibrosis pulmonar. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex* 2006; 19: 53-61.
- Ziemer M, Goetze S, Juhasz K, Elsner P. Flagellate Dermatitis as a Bleomycin-Specific Adverse Effect of cytostatic therapy. A Clinical-histopathologic Correlation. *Am J Clin Dermatol* 2011; 12: 68-76.
- Sevinsky LD, Vendramini T, Castro G, Podoley GMA. Bleomicina: reacciones cutáneas poco frecuentes. *Med Cutan Iber Lat Am* 1992; 20: 167-71.
- Allevato M. Efectos adversos cutáneos de la terapia antineoplásica. *Act Terap Dermatol* 2008; 31: 78-90.
- Moulin G, Fiere B, Beyvin A. Pigmentation cutanée par la bleomycine. *Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr* 1970; 77: 293-6.
- Vicente MfA, Iranzo P, Azón A, Mascaró JM, Grau J. Pigmentación flagelada por bleomicina. "Aportación de dos casos". *Med Cutan Iber Lat Am* 1990; 18: 148-50.
- Pasquet F, Pavic M, Estival JL, Karkowski L, Debourdeau P. Flagellate erythema: an uncommon side effect of bleomycin. *Rev Med Interne* 2009; 30: 637-9.
- Miori L, Vignini M, Rabbiosi G. Flagellate Dermatitis After Bleomycin A Histological and Immunohistochemical Study. *Am J Dermatopathol* 1990; 12: 598-602.