

Dermatitis flagelada inducida por bleomicina

Bleomycin-induced flagellated dermatitis.

Marcela Alejandra Rimoldi, Sofía Aylén Cagnolo, María Laura Gubiani, María Pía Boldrini, Beatriz Alicia Pinarði

ANTECEDENTES

La bleomicina es un antibiótico antitumoral derivado del hongo *Streptomyces verticillus*, lo descubrió en 1966 el científico japonés Hamao Umezawa.¹

Su mecanismo de acción es inhibir la incorporación de timidina, provocando la fragmentación del ADN.² Se utiliza principalmente como parte del protocolo BEP, asociado con etopósido y cisplatino en el tratamiento de distintos tipos de tumores, principalmente de células germinales, incluido el cáncer testicular, el cáncer ovárico y tumores del sistema nervioso central.³

Sus efectos adversos se observan con mayor frecuencia en los pulmones y la piel, secundarios a la baja concentración de hidrolasa de bleomicina, la cual metaboliza la molécula, generando mayor acumulación del fármaco.⁴

De las reacciones adversas descritas en el pulmón, se ha objetivado neumonitis en 46% de los casos y fibrosis pulmonar con frecuencia de 2-40%.⁵

En la piel, su toxicidad puede provocar múltiples manifestaciones, que incluyen dermatitis flagelada, fenómeno de Raynaud, edema, úlceras, hiperqueratosis, descamación palmoplantar, alopecia, cambios ungueales, hidradenitis ecrina neutrofílica y alteraciones pigmentarias.⁶

Servicio de Dermatología, Hospital San Roque, Córdoba, Argentina.

Recibido: febrero 2020

Aceptado: marzo 2020

Correspondencia

Rimoldi Marcela Alejandra
rimoldimarce@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Rimoldi MA, Cagnolo SA, Gubiani ML, Boldrini MP, Pinarði BA. Dermatitis flagelada inducida por bleomicina. Dermatol Rev Mex. 2020; 64 (4): 479-482.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 23 años de edad, oriundo de La Rioja, Argentina, con antecedente de tabaquismo activo, que acudió a nuestro nosocomio por padecer dolor testicular de meses de evolución.

Se realizaron métodos de estudio complementarios de ecografía que evidenciaron: testículo derecho heterogéneo con nódulo de 38 mm. Se solicitaron marcadores tumorales con valores elevados, por lo que se decidió conducta quirúrgica.

Se realizó orquiectomía derecha sin complicaciones y se enviaron las muestras para estudio de anatomía patológica con diagnóstico de tumor de células germinales mixto (carcinoma embrionario 90%- coriocarcinoma 10%).

El estudio de estadificación con tomografía axial computada (TAC) de tórax de abdomen y pelvis fue normal. Se prescribió quimioterapia coadyuvante con esquema BEP: bleomicina (30 mg días 1, 8, 15), cisplatino (170 mg día 1), etopósido (600 mg días 1, 2 y 3) por tres ciclos por mantener marcadores tumorales aumentados.

A las 24 horas de realizar la segunda dosis de bleomicina (primer ciclo, día 8) aparecieron placas eritematovioláceas de diferentes diámetros, edematosas, muy pruriginosas, de distribución lineal localizadas en el dorso y los miembros superiores (**Figuras 1 y 2**). Se tomó muestra para estudio de anatomía patológica.

El reporte de la biopsia de piel fue: patrón espongiótico e infiltrado linfocitario perivascular moderado que según los antecedentes remitidos es vinculable con farmacodermia (**Figura 3**).

El servicio de Oncología suspendió el tratamiento con bleomicina y decidió continuar con los



Figura 1. Lesiones en placas eritemato-violáceas edematosas de distribución lineal distribuidas en la espalda.



Figura 2. Lesiones localizadas en el abdomen y los miembros superiores.

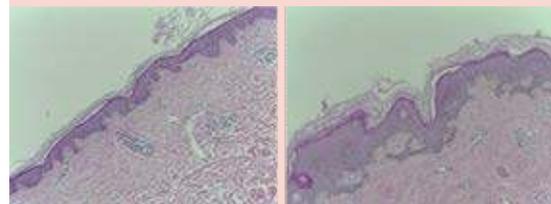


Figura 3. Epidermis con hiperqueratosis y paraqueratosis, dermis con infiltrado perivascular mononuclear.

otros fármacos de quimioterapia, se inició tratamiento con meprednisona a dosis de 40 mg/día durante un mes en dosis decreciente con respuesta favorable.

DISCUSIÓN

La dermatitis flagelada es una reacción adversa a bleomicina poco común, reportada en 8-20% de los pacientes en tratamiento.²

Este fármaco es inactivado por la bleomicina hidrolasa que se expresa en el hígado, el bazo, la médula ósea y el intestino.^{7,8}

La dermatitis flagelada clínicamente se manifiesta como máculas o placas eritematosas o eritematovioláceas, edematosas, de distribución lineal y pruriginosas que pueden evolucionar a hiperpigmentación.⁹ Ocurre generalmente en los primeros días o semanas después del inicio del tratamiento y lo más frecuente es que aparezca en la región superior del tronco, así como en las extremidades superiores.³ En nuestro paciente las lesiones fueron placas eritematovioláceas, edematosas, de distribución lineal muy pruriginosas, distribuidas en el tronco y los miembros superiores.

Este padecimiento muestra predilección por las zonas de apoyo, lo que se cree que se debería a que la presión ejercida en estas zonas aumenta el flujo sanguíneo, llevando a incremento de la concentración local del fármaco, lo que explica las lesiones en zonas de rascado.⁹

Entre los factores de riesgo de padecer efectos adversos están la edad (más frecuente en mayores de 70 años) y la insuficiencia renal. Por último, la forma de administración es un factor a considerar, porque los efectos adversos son

más frecuentes cuando se administra en bolos comparado con la infusión continua.¹⁰

El tiempo de aparición de las lesiones es variable, desde un día hasta nueve semanas.¹¹

El **Cuadro 1** señala los diferentes diagnósticos diferenciales.

El tratamiento es controvertido debido a que la erupción es de alivio espontáneo en un plazo de seis a ocho meses después de la suspensión del fármaco. La mayoría de los autores no suelen sugerir suspender los ciclos quimioteréuticos, a menos que manifieste efectos adversos potencialmente graves, como afectación pulmonar o que las lesiones localizadas en la piel sean extensas y sintomáticas o que afecten la calidad de vida del paciente.¹¹

En caso de lesiones cutáneas el tratamiento es sintomático con buena respuesta a antihistamínicos, corticoesteroides tópicos o sistémicos.

Estudios clínicos realizados por grupos internacionales demostraron que cuatro ciclos de cisplatino y etopósido son equivalentes a tres ciclos de bleomicina, cisplatino y etopósido, por lo que se considera un tratamiento estándar alternativo para pacientes con riesgo de padecer toxicidad por bleomicina.¹²⁻¹⁴

CONCLUSIONES

La administración de bleomicina endovenosa tiene como efecto adverso cutáneo la aparición de dermatitis flagelada. Debe tenerse alta sospecha diagnóstica en pacientes con antecedente de administración del fármaco y aparición de lesiones cutáneas características, lo que permitirá una conducta adecuada respecto a su manejo y

Cuadro 1. Diagnóstico diferencial de la dermatitis flagelada

	Dermatitis flagelada	Eritema flagelado	Fitofotodermatitis
Causa	Consumo de setas shiitake crudas o poco cocinadas frecuente en China y Japón	Autoinmunitario	Sustancias fototóxicas derivadas de plantas (furocumarinas o psoralenos) y posterior exposición solar
Edad	Variada	50 años	Variada
Género	Sin preferencia	Masculino	Sin preferencia
Ubicación	Tronco y extremidades, puede afectar la mucosa oral	Zona dorso-lumbar y raíz de las extremidades	Zonas fotoexpuestas
Pigmentación residual	Presente	Ausente	Presente
Fenómeno de Koebner	Presente	Presente	Ausente

evaluación con respecto a la continuidad o no de la quimioterapia.

REFERENCIAS

- Changal K, Raina A, Changal Q, Raina M. Bleomycin induced flagellate erythema: a rare and unique drug rash. *West Indian Medical J* 2014. doi: 10.7727/wimj.2014.060
- Stevens GJ, Dossi CM, Muñoz MG. Dermatitis flagelada inducida por Bleomicina; A propósito de un caso. *Revista Chilena de Pediatría* 2018;89(2):257-260. <http://dx.doi.org/10.4067/S0370-41062018000200257>
- De Grazia Kunstmann R, Strube Arellano E, Merino Lucchini D, Leal Fernández J, Toro Oyarzún V. Dermatitis flagelada por bleomicina: presentación de un caso. *Piel* 2019;34(1):3-6. DOI: 10.1016/j.piel.2018.02.014
- Spiner R, Zambrano R, Colque A, et al. Dermatitis flagelada por bleomicina. *Med Cutan Lat Am* 2013;41:133-5-7. DOI:10.4464/MC.2013.41.3.5073
- Ziemer M, Goetze S, Juhasz K, Elsner P. Flagellate dermatitis as a bleomycinspecific adverse effect of cytostatic therapy: a clinical-histopathologic correlation. *Am J Clin Dermatol* 2011;12:68-76. doi: 10.2165/11537080-000000000-00000
- Chen YB, Rahemtullah A, Breeden E, Hochberg EP. Bleomycin-induced flagellate erythema. *J Clin Oncol* 2007;25:898-900
- Froudarakis M, Hatzimichael E, Kyriazopoulou L, Kyriazopoulou L, Lagos K, Pappas P, et al. Revisiting bleomycin from pathophysiology to safe clinical use. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013;87:90-100. doi: 10.1016/j.critrevonc.2012.12.003
- Bleomycin: Drug Information Lexicomp1 (Clinical drug information) 1978-2016.
- Vuerstaek JD, Frank J, Poblete-Gutiérrez P. Bleomycin-induced flagellate dermatitis. *Int J Dermatol* 2007;46:3-5. doi: 10.1111/j.1365-4632.2007.03499.x
- Méndez-Flores S, Dominguez-Cherit J. Dermatitis flagelada. ¿Dermatosis específica a un fármaco o hiperpigmentación por diversos antineoplásicos? *Piel* 2012;27(7):376-377. DOI: 10.1016/j.piel.2011.12.006
- Cortina P, Garrido JA, Tomas JF, Unamuno P, et al. 'Flagellate' erythema from bleomycin with histopathological findings suggestive of inflammatory oncotaxis. *Dermatología* 1990;180:106-109.
- Kondagunta GV, Bacik J, Bajorin D, Dobrzynski D, Sheinfeld J, Motzer RJ, et al. Etoposide and cisplatin chemotherapy for metastatic good-risk germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2005;23:9290-4. doi: 10.1200/JCO.2005.03.6616
- Culine S, Kerbrat P, Kramar A, Théodore C, Chevreau C, Geoffrois L, et al. Refining the optimal chemotherapy regimen for good-risk metastatic nonseminomatous germ-cell tumors: a randomized trial of the Genito-Urinary Group of the French Federation of Cancer Centers (GETUG T93BP). *Ann Oncol*. 2007;18:917-24. doi: 10.1093/annonc/mdm062
- Wolf R, Wolf D. Bleomycin-induced flagellate dermatitis. *Int J Dermatol* 2011;50:546-7. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2010.04755.x>