

## Dermatitis flagelada inducida por Bleomicina; a propósito de un caso

### Bleomycin-induced Flagellated dermatitis: a case report

Jonathan Stevens G.<sup>a</sup>, María Teresa Dossi C.<sup>b</sup>, Gianna Muñoz M.<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Residente Dermatología, Departamento de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Chile

<sup>b</sup>Dermatóloga Infantil, Servicio de Dermatología, Hospital Luis Calvo Mackenna, Chile

<sup>c</sup>Interna Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Chile

Recibido el 18 de noviembre de 2017; aceptado el 11 de enero de 2018

#### Resumen

**Introducción:** La Dermatitis Flagelada es una patología infrecuente, con lesiones cutáneas características, que se desarrolla por el uso de Bleomicina. Clínicamente se presenta como maculas eritematosas o hiperpigmentadas de disposición lineal con patrón flagelar, en tronco y/o extremidades superiores. Presenta evolución autolimitada por lo que su tratamiento varía desde conducta expectante hasta uso de corticoides tópicos u orales. **Objetivo:** Presentación de un caso clínico de Dermatitis flagelada secundaria a Bleomicina en paciente pediátrico con antecedentes de neoplasia de sistema nervioso central. **Caso clínico:** Escolar de 8 años, sexo femenino, con antecedentes de tumor primario de células germinales mixto intracraneal (sellar y suprasellar) y panhipopituitarismo secundario. Recibe tratamiento quimioterapéutico según protocolo PEB, con uso de Bleomicina EV por 3 días. A los 2 días posteriores, inicia prurito intermitente, asociado a máculas eritematosas y pigmentadas de distribución lineal, siguiendo patrón flagelado, con aislados signos de excoriación, en región abdominal y dorso alto. Se indica tratamiento tópico con corticoides de moderada potencia por 10 días, con respuesta clínica satisfactoria. **Conclusiones:** Se debe tener una alta sospecha diagnóstica en pacientes pediátricos con historia de administración previa del fármaco y aparición de lesiones cutáneas características, lo que permitirá una conducta adecuada respecto a su manejo y a la continuidad de la quimioterapia.

#### Palabras clave:

Dermatitis flagelada;  
Bleomicina;  
Niños;  
Quimioterapia;  
Autolimitado

#### Abstract

**Introduction:** Flagellated dermatitis is an infrequent pathology, with characteristic skin lesions, which is developed due to the use of bleomycin. Clinically it occurs as erythematous or hyperpigmented maculae of linear disposition with flagellar pattern, in trunk and/or upper extremities. It presents self-limited evolution, therefore, its treatment varies from expectant management to the use of topical or oral corticosteroids. **Objective:** Presentation of a clinical case of flagellated derma-

#### Keywords:

Flagellated Dermatitis;  
Bleomycin;  
Children;  
Chemotherapy;  
Self-limited

titis secondary to bleomycin in a pediatric patient with history of central nervous system neoplasia. **Clinical case:** 8 years, schoolchild, female, with a history of primary intracranial mixed germ cell tumor (sellar and suprasellar) and secondary panhypopituitarism. She receives chemotherapeutic treatment according to the PEB protocol, with use of IV bleomycin during three days. After two days, intermittent pruritus begins, associated with erythematous and pigmented maculae of linear distribution, followed by a flagellated pattern, with isolated signs of excoriation, in the abdominal region and upper back. Topical treatment with mild potency corticosteroids is indicated for ten days, with a satisfactory clinical response. **Conclusions:** There should be a high diagnostic suspicion in pediatric patients with a history of prior administration of the drug and the appearance of characteristic skin lesions, which will allow adequate behavior regarding its management and the continuity of chemotherapy.

## Introducción

La Bleomicina es un antibiótico antitumoral derivado de *Streptomyces verticillus*. Sus efectos citotóxicos son producidos por la generación de radicales libres de oxígeno, provocando ruptura de las hebras de DNA con consecuente muerte celular<sup>(1)</sup>. La Bleomicina es usualmente usada como parte del protocolo BEP, asociado a Etopósido y Cisplatino, en el tratamiento de distintos tipos de tumores principalmente de células germinales, incluyendo cáncer testicular, cáncer ovárico y tumores del sistema nervioso central<sup>(2)</sup> y también en linfoma de Hodgkin<sup>(3)</sup>. En dermatología es usada en el tratamiento de verrugas recalcitrantes y en el manejo de cicatrices queloides e hipertróficas<sup>(4,5)</sup>.

Sus efectos adversos son vistos con mayor frecuencia en pulmones y piel, secundarios a la baja concentración de hidrolasa de Bleomicina, la cual metaboliza la molécula, generando una mayor acumulación del fármaco<sup>(6,7)</sup>. De las reacciones adversas descritas en pulmón, se ha objetivado neumonitis en un 46% de los casos y fibrosis pulmonar en una frecuencia de 2-40%<sup>(6)</sup>. En piel, su toxicidad puede provocar múltiples manifestaciones, incluyendo el fenómeno de Raynaud, hiperqueratosis, descamación palmoplantar, estomatitis, fibrosis, alopecia, hiper o hipopigmentación del pelo, edema, gangrena digital, líneas de Beau, onicolisis, onicomadesis, hidradenitis ecrina neutrofílica y alteraciones pigmentarias<sup>(8,9)</sup>. El objetivo de esta comunicación es describir un caso de dermatitis flagelada en un paciente pediátrico, secundaria al uso de Bleomicina, reacción adversa muy poco frecuente, y realizar una revisión bibliográfica con enfoque en el diagnóstico y tratamiento.

## Caso clínico

Paciente de sexo femenino, de 8 años de edad con antecedente de tumor cerebral de células germinales mixto (selar y supraselar) y panhipopituitarismo se-

cundario, hospitalizada por celulitis preseptal izquierda secundaria a etmoiditis izquierda, completó 14 días de tratamiento antibiótico (ceftriaxona ev), con buena respuesta terapéutica. Durante la hospitalización se realizó tomografía de cerebro donde se objetivó recrimiento del tumor selar, por lo que se reinició quimioterapia con protocolo PEB (Bleomicina, etopósido y cisplatino). Recibió tratamiento endovenoso en días 1 a 3, de bolo de 12 mg/día de Bleomicina (dosis de 15 mg/m<sup>2</sup>/día) y Etopósido (80 mg/m<sup>2</sup>/día) y luego los días 4 a 8 recibe Cisplatino (20 mg/m<sup>2</sup>/día). Al día 5 de tratamiento la paciente refiere prurito intermitente y al examen físico se observaron máculas eritemato-marrones de disposición lineal e irregular, con patrón flagelado con aspecto de "latigazos", en abdomen y dorso, con aislados signos de excoriación (figuras 1, 2 y 3). El cuadro clínico es compatible con Dermatitis flagelada inducida por Bleomicina, por lo que se indicó aplicación tópica de corticoides de moderada potencia (fluticasona crema 0,05%), uso 2 veces al día por 10 días en región afectada, teniendo buena respuesta terapéutica, con lo que se atenúan lesiones y cede el prurito.

## Discusión

La dermatitis flagelada es una reacción adversa a Bleomicina poco común, reportada en 8 - 20% de los pacientes en tratamiento<sup>(8)</sup>. Es una patología infrecuente en adultos y muy rara en niños. En la literatura se han reportado menos de 10 casos en Pediatría, con predominio en adolescentes<sup>(10-16)</sup>. El desarrollo de lesiones es dosis dependiente y ocurre en dosis mayores a 100 U (1 U = 1 mg/dL)<sup>(17)</sup>, aunque se ha descrito que su aparición ocurre en dosis usadas con fines cintigráficos, tan bajas como 15 mg<sup>(18)</sup>. Presenta un tiempo de aparición variable, que va desde 1 día hasta 9 semanas<sup>(19,20)</sup>. Clínicamente, se manifiesta por la presencia de máculas eritematosas o hiperpigmentadas de disposición lineal, pruriginosas o no, distribuidas en



**Figura 1.** Máculas eritemato-marrones de disposición lineal e irregular, con patrón flagelado como aspecto de "latigazos", con aislados signos de excoriación, en región abdominal.

un patrón flagelar principalmente en tronco, dorso y extremidades superiores<sup>(21)</sup>. Su diagnóstico diferencial incluye la dermatomiositis, la enfermedad de Still y la ingesta del hongo Shiitake<sup>(22)</sup>.

Histológicamente en fase aguda, sus hallazgos son similares a los observados en la erupción fija medicamentosa, con vacuolización de las capas basales de la epidermis, incontinencia de melanina y queratinocitos disqueratósicos dispersos<sup>(17)</sup>. En estadios más tardíos, cambios post inflamatorios son observados<sup>(17)</sup>.

Existen múltiples hipótesis sobre su patogénesis, incluyendo un aumento local de melanogénesis y/o erupción localizada secundaria a traumatismos, la que se produciría por mayor presión o rascado, con posterior fuga de bleomicina a través de los vasos sanguíneos y consecuente mayor concentración del agente quimioterápico en piel, produciéndose una respuesta inflamatoria local<sup>(5,7)</sup>.

El tratamiento es controversial, debido a que la erupción es autolimitada, resolviéndose en un plazo de 6 a 8 meses posterior a la suspensión del fármaco, la cual puede re aparecer, inclusive con mayor intensidad, ante un nuevo tratamiento<sup>(17)</sup>. Es importante destacar que en general los ciclos quimioterápicos no requieren ser suspendidos<sup>(23)</sup>. El tratamiento es sintomático, siendo observada una buena respuesta al manejo con antihistamínicos, corticoides tópicos o sistémicos<sup>(7,24,25)</sup>. Una erupción cutánea severa, sin respuesta a



**Figura 2.** Máculas eritemato-marrones de disposición lineal, en región central de dorso alto.



**Figura 3.** Máculas eritemato-marrones de disposición lineal e irregular, con patrón flagelado, como aspecto de latigazos, en región de flanco y fosa lumbar izquierda.

tratamiento sintomático, podría requerir la suspensión de la quimioterapia<sup>(7,25)</sup>.

## Conclusiones

El uso de Bleomicina endovenosa presenta como efecto adverso cutáneo la aparición de una Dermatitis flagelada. En niños constituye una patología muy infrecuente; de hecho, nuestro caso constituye el primer caso pediátrico publicado en la literatura en Chile. Se debe tener una alta sospecha diagnóstica en pacientes

pediátricos con historia de administración previa del fármaco y aparición de lesiones cutáneas características: especialmente los pediatras y oncólogos pediátricos, lo que permitirá una conducta adecuada respecto a su manejo y a la continuidad de la quimioterapia. El manejo de la dermatosis es sintomático y por lo general no requiere la suspensión de la quimioterapia.

### Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales:** Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación hu-

mana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

**Confidencialidad de los datos:** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado:** Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

### Referencias

- Blum RH, Carter SK, Agre K. A clinical review of bleomycin. A new antineoplastic agent. *Cancer*. 1973; 31:903-14.
- Kondagunta GV, Motzer RJ. Chemotherapy for advanced germ cell tumors. *J Clin Oncol*. 2006; 24:5493-502.
- Fernandez KS, Schwartz CL, Chen L, Constine LS, Chauvenet A, De Alarcón PA. Outcome of adolescents and young adults compared to children with Hodgkin lymphoma treated with response-based chemotherapy on pediatric protocols: A Children's Oncology Group report. *Pediatr Blood Cancer*. 2017; 64:1-6.
- Remlinger KA. Cutaneous reactions to chemotherapy drugs. *Arch. Dermatol*. 2003; 139:77-81.
- Cheng Flores I, Amaya Guerra M, González Cabello D. Dermatitis flagelada. *Dermatol. Argent*. 2012; 18:307-9.
- Spiner R, Zambrano R, Colque A, et al. Dermatitis flagelada por bleomicina. *Med. Cutan. Lat. Am*. 2013; 41: 133-5.
- 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.
- Chen YB, Rahemtullah A, Breeden E, Hochberg EP. Bleomycin-induced flagellate erythema. *J Clin Oncol*. 2007; 25:898-900.
- Rubeiz NG, Salem Z, Dibbs R, Kibbi AG. Bleomycin-induced urticarial flagellate drug hypersensitivity reaction. *Int J Dermatol*. 1999; 38:140-1.
- Mutafoğlu-Uysal K, Sarılioğlu F, Olgun N. Bleomycin induced hyperpigmentation and hypersensitivity reactions to etoposide and vinblastine in a child with endodermal sinus tumor. *Turk J Pediatr*. 2001; 43:172-4.
- Kumar R, Pai V. Bleomycin induced flagellate pigmentation. *Indian Pediatr*. 2006; 43:73-4.
- Yaris N, Cakir M, Kayoncu M, Okten A. Bleomycin induced hyperpigmentation with yolk sac tumor. *Indian J Pediatr*. 2007; 74:505-6.
- Al-Khenaizan S, Al-Berouti B. Flagellate pigmentation: a unique adverse effect of bleomycin therapy. *Eur J Dermatol*. 2011; 21:146.
- Changal KH, Raina H, Changal QH, Raina M. Bleomycin-induced Flagellate Erythema: A Rare and Unique Drug Rash. *West Indian Med J*. 2014; 63:807-9.
- Brazzelli V, Barruscotti S, Calafiore L, et al. Bleomycin-induced flagellate dermatitis: report of four paediatric cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014; 28:670-1.
- Biswas A, Julka PK. Bleomycin induced flagellate erythema in a patient with thalamic mixed germ cell tumour: Report of a rare adverse effect. *J Egypt Natl Canc Inst*. 2016; 28:129-32.
- Mowad CM, Nguyen TV, Elenitsas R, et al. Bleomycin-induced flagellate dermatitis: a clinical and histopathological review. *Br J Dermatol*. 1994; 131:700-2.
- Cortina P, Garrido JA, Tomas JF, et al. Flagellate erythema from bleomycin. *Dermatologica*. 1990; 180:106-9.
- Yagoda A, Mukherji B, Young C, et al. Bleomycin, an antitumor antibiotic. *Ann Intern Med*. 1972; 77: 861-70.
- Moulin MMJ, Fiere B, Beyvin A. Pigmentation cutanée par la bleomycine. *Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr*. 1970; 77:2936.
- Yamamoto T., Nishioka K. Flagellate erythema. *Int. J. Dermatol*. 2006; 45:627-63.
- Fyfe AJ, McKay P. Toxicities associated with bleomycin. *J R Coll Physicians Edinb*. 2010; 40:213-5.
- Vuerstaek J.D., Frank J., Poblete-Gutiérrez P. Bleomycin induced flagellate dermatitis. *Int. J. Dermatol*. 2007; 46:3-5.
- Wolf R, Wolf D. Bleomycin-induced flagellate dermatitis. *Int J Dermatol*. 2011; 50:546-7.
- Simpson RC, Da Forno P, Nagarajan C, Harman KE. A pruritic rash in a patient with Hodgkin lymphoma. *Clin Exp Dermatol*. 2011; 36:680-2.