

Dermatite flagelada induzida pela bleomicina*

*Bleomycin- induced flagellate dermatitis**

Júlio César Gomes Silveira¹

Beatriz Moreira da Cunha²

Rogério Ribeiro Estrella³

Resumo: A bleomicina é agente quimioterápico usado no tratamento de diferentes neoplasias. Apresenta vários efeitos colaterais, sendo um deles a hiperpigmentação cutânea de aspecto flagelado, considerada específica dessa droga. Relatam-se dois casos de dermatite flagelada induzida pela bleomicina. Discutem-se os aspectos clínicos e etiopatogênicos em breve revisão bibliográfica.

Palavras-chave: Bleomicina; Doença de Hodgkin; Quimioterapia

Abstract: *Bleomycin is an antineoplastic drug used in the treatment of different tumors. It has several side effects, including a cutaneous hyperpigmentation with a flagellate aspect, which is considered specific to Bleomycin. We report two cases of Bleomycin-induced flagellate dermatitis and discuss the clinical and etiopathogenic aspects in a brief bibliographic revision.*

Keywords: *Bleomycin; Chemotherapy; Hodgkin's disease*

A bleomicina é antibiótico com propriedade citotóxica antineoplásica. Tem sido utilizada no tratamento de uma variedade de tumores incluindo linfoma de Hodgkin, carcinoma testicular e carcinoma de células escamosas da cabeça e pescoço. Inúmeras reações inespecíficas associadas ao uso da bleomicina são descritas e incluem estomatite, alopecia, fibrose pulmonar, fenômeno de Raynaud, deformidades ungueais, úlceras palmoplantares, lesões bolhosas, esclerodermia, placas verrucosas hiperkeratóticas e nódulos inflamatórios.^{1,2} No entanto, uma hiperpigmentação linear da pele que ocorre durante o uso da bleomicina, descrita pela primeira vez por Moulin et al.¹ em 1971 e denominada dermatite flagelada, é considerada específica dessa droga.

O artigo descreve dois casos de dermatite flagelada induzida pela bleomicina em pacientes tratados para linfoma de Hodgkin, revê a literatura e discute as características clínicas e os possíveis mecanismos patogênicos envolvidos.

Caso 1

Paciente do sexo masculino, 18 anos, branco, apresentava queixa de prurido e lesões acastanhadas no tronco, braços e pescoço, com início há três meses, que surgiam nas áreas previamente atritadas pelo ato de coçar. O paciente estava em tratamento para linfoma de Hodgkin, no quarto ciclo de doxorubicina, bleomicina, vinblastina e dacarbazina. Ao exame dermatológico apresentava máculas hipercrômicas, de disposição linear, com aspecto flagelado, distribuídas no tronco, pescoço e membros superiores (Figura 1). Foi prescrito hidroxizine, havendo desaparecimento do prurido. Não houve surgimento de novas lesões apesar da continuidade do uso da bleomicina.

Caso 2

Paciente do sexo masculino, 49 anos, pardo, compareceu à consulta devido a quadro de alopecia areata. Ao exame, apresentava máculas hipercrômi-

Recebido em 23.06.2004.

Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 09.01.2006.

* Trabalho realizado na Universidade Federal Fluminense - UFF - Niterói (RJ), Brasil.

Conflito de interesse declarado: Nenhum.

¹ Especializando em Dermatologia pela Universidade Federal Fluminense - UFF - Niterói (RJ), Brasil.

² Residente em Dermatologia pela Universidade Federal Fluminense - UFF - Niterói (RJ), Brasil.

³ Professor-adjunto de Dermatologia da Universidade Federal Fluminense - UFF - Niterói (RJ), Brasil.



FIGURA 1:
Paciente 1 –
Máculas
hipercrômicas,
lineares,
com aspecto
flagelado no
tronco e
membro
superior
direito

cas, de disposição linear, com aspecto flagelado sobre os ombros, parte superior do dorso e região costal (Figura 2). As lesões haviam surgido durante quimioterapia realizada oito anos antes da consulta para tratamento de linfoma de Hodgkin (ciclos de doxorubicina, bleomicina, vinblastina e prednisona), com remissão completa da doença.

A bleomicina é um polipeptídeo derivado do *Streptomyces verticillus*, descoberta no Japão em 1965 por Umezawa.^{1,3} Tem sido usada como quimioterápico antineoplásico em diferentes tipos de tumores porque inibe a incorporação da timina ao DNA, causando a fragmentação do DNA em frações meno-



FIGURA 2: Paciente 2 – Máculas hipercrômicas, lineares e com aspecto flagelado recobrimdo o dorso do paciente

res.^{1,2} A bleomicina distribui-se por todo o corpo e é inativada por uma enzima hidrolase capaz de clivar um grupo amônia da sua molécula.^{1,4} Essa enzima não existe no pulmão e na pele, e por isso a bleomicina não é inativada nesses órgãos. Desse modo há uma concentração aumentada da droga na pele e nos pulmões, explicando a toxicidade cutânea e pulmonar que se observa com o uso dessa droga.⁴

A dermatite flagelada induzida pela bleomicina, também chamada de eritema flagelado, ocorre primariamente na parte superior do tronco e nos membros superiores. Geralmente é pruriginosa, podendo ter a aparência de hiperpigmentação pós-inflamatória desde o início ou iniciar como lesões eritematosas, urticariformes que evoluem para hiperpigmentação residual.^{2,5} A ocorrência é variável, sendo descrita em percentual que varia de 8% a 66% dos casos nos diferentes estudos, parecendo haver susceptibilidade individual.⁶ As lesões, que surgem desde poucas horas até nove semanas após a exposição à droga, ocorrem com doses variadas nos casos relatados, entre 15mg e 285mg.² Normalmente, a dermatite flagelada é desencadeada pela administração endovenosa e, menos comumente, intramuscular. É também relatada a ocorrência após administração intrapleural de bleomicina com doses de 30mg e 60mg.^{4,7}

Os mecanismos patogênicos envolvidos na formação das lesões são controversos. Várias teorias são propostas incluindo o aumento da estimulação dos melanócitos por secreção hormonal adrenocorticotrópica e oncotaxia inflamatória.^{2,7,8} No entanto, o mecanismo mais discutido seria a indução das lesões pelo prurido. Acredita-se que as lesões lineares sejam produzidas pelo ato de coçar.^{2,4,6,9} Uma resposta dermo-gráfica à pressão do ato de coçar resultaria em acúmulo local da droga pelo extravasamento de bleomicina através dos vasos dilatados. Encontram-se na literatura relatos e evidências que suportam essa teoria,¹⁰ mas outros autores têm fracassado na tentativa de reproduzir essas lesões por meio desse mecanismo.^{4,6}

Várias são as alterações histopatológicas descritas na dermatite flagelada: hiperqueratose, paraceratose, acantose, espongiose, degeneração da camada basal, infiltrado inflamatório linfo-histiocitário na derme, melanófagos na derme papilar e vasculite linfocítica sem alteração epidérmica.^{3,5} Há um número normal de melanócitos, mas à microscopia eletrônica observa-se número aumentado de melanossomas nos ceratinócitos, formando densos anéis perinucleares.^{2,7}

A pigmentação pode persistir por longo tempo,^{3,4} como visto no caso número 2. Não foi descrita nenhuma forma de tratamento na bibliografia consultada. □

REFERÊNCIAS

1. Dantzig PI. Immunosuppressive and cytotoxic drugs in dermatology. Arch Dermatol. 1974; 110:393-406.
2. Moward CM, Nguyen TV, Elenitsas R, Leyden JJ. Bleomycin-induced flagellate dermatitis: a clinical and histopathological review. Br J Dermatol. 1994; 131:700-2.
3. Cortina P, Garrido JA, Tomas JF, Unamuno P, Armijo M. 'Flagellate' erythema from bleomycin. Dermatologica. 1990; 180:106-109.
4. Duhra P, Ilchyshyn A, DAS RN. Bleomycin-induced flagellate erythema. Clin Exp Dermatol. 1991; 16:216-17.
5. Lindae ML, Hu C, Nickoloff BJ. Pruritic erythematous linear plaques on the neck and back. Arch Dermatol. 1987; 123: 393-8.
6. Guillet G, Guillet MH, de Meaux H, Gauthier Y, Sureve-Baseille JE, Geniaux M, et al. Cutaneous pigmented stripes and bleomycin treatment. Arch Dermatol. 1986; 122:381-2.
7. Fernandez-Obregon AC, Hogan KP, Bibro MK. Flagellate pigmentation from intrapleural bleomycin. J Am Acad Dermatol. 1985; 13: 464-8.
8. Cortina P, Garrido JA, Tomas JF, Unamuno P, Armijo M. 'Flagellate' erythema from Bleomycin with histopathological findings suggestive of inflammatory oncotoxicity. Dermatologica. 1990; 180: 106-9.
9. Vignini M, Miori L, Brusamoliono E, Pelfini C. Linear streaking after Bleomycin administration. Clin Exp Dermatol. 1989; 14: 261.
10. VonHilsheimer GE, Norton SA. Delayed bleomycin-induced hyperpigmentation and pressure on the skin. J Am Acad Dermatol. 2002; 46:642-3.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

Júlio César Gomes Silveira
Rua Otávio Carneiro, 8 / 702 - Icarai
24230-191 - Niterói - RJ
Telefone: (21) 2610-5664

Como citar este artigo: Silveira JCG, Cunha BM, Estrella RR. Dermatite flagelada induzida pela bleomicina. An Bras Dermatol. 2006;81(1):83-5.