

# Dermatite flagelada induzida pela bleomicina\*

## *Bleomycin- induced flagellate dermatitis\**

Júlio César Gomes Silveira<sup>1</sup>Beatriz Moreira da Cunha<sup>2</sup>Rogério Ribeiro Estrella<sup>3</sup>

**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.<sup>1,2</sup> No entanto, uma hiperpigmentação linear da pele que ocorre durante o uso da bleomicina, descrita pela primeira vez por Moulin et al.<sup>1</sup> 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.

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

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

<sup>3</sup> 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.<sup>1,3</sup> 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 recobrendo o dorso do paciente

res.<sup>1,2</sup> A bleomicina distribui-se por todo o corpo e é inativada por uma enzima hidrolase capaz de clivar um grupo amônia da sua molécula.<sup>1,4</sup> 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.<sup>4</sup>

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.<sup>2,5</sup> A ocorrência é variável, sendo descrita em percentual que varia de 8% a 66% dos casos nos diferentes estudos, parecendo haver susceptibilidade individual.<sup>6</sup> 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.<sup>2</sup> 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.<sup>4,7</sup>

Os mecanismos patogênicos envolvidos na formação das lesões são controversos. Várias teorias são propostas incluindo o aumento da estimulação dos melanócitos por secreção hormonal adrenocorticotrófica e oncotaxia inflamatória.<sup>2,7,8</sup> 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.<sup>2,4,6,9</sup> Uma resposta dermográfica 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,<sup>10</sup> mas outros autores têm fracassado na tentativa de reproduzir essas lesões por meio desse mecanismo.<sup>4,6</sup>

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.<sup>3,5</sup> Há um número normal de melanócitos, mas à microscopia eletrônica observa-se número aumentado de melanossomas nos ceratinócitos, formando densos anéis perinucleares.<sup>2,7</sup>

A pigmentação pode persistir por longo tempo,<sup>3,4</sup> 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 oncotoxic. *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 - Icaraí*  
*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.