



## **Dermatite flagellata indotta da bleomicina in una paziente adolescente affetta da linfoma di Hodgkin**

Stefania Barruscotti<sup>1</sup>, Anna Chiara Lorusso<sup>1</sup>, Lucia Calafiore<sup>2</sup>,  
Marco Zecca<sup>2</sup>, Valeria Brazzelli<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Clinica Dermatologica e* <sup>2</sup>*Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Pavia,  
Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia*

---

### ***Dermatite flagellata indotta da bleomicina in una paziente adolescente affetta da linfoma di Hodgkin***

La bleomicina (BLM) è un antibiotico citostatico utilizzato nel trattamento di diversi tipi di tumori maligni, in particolare linfomi Hodgkin e non-Hodgkin, carcinomi squamocellulari di testa e collo e carcinomi testicolari. Quasi sempre è somministrata in associazione con altri farmaci citostatici e/o con radioterapia. Presentiamo il caso di una paziente di 17 anni affetta da linfoma di Hodgkin, variante sclerosi nodulare, che, a circa 6 mesi dall'ultimo ciclo polichemioterapico con bleomicina associato a radioterapia, ha sviluppato dermatite flagellata, un effetto avverso associato alla terapia con bleomicina, il cui meccanismo patogenetico non è ancora totalmente chiarito.

### ***Flagellate dermatitis bleomycin-induced in a teenage patient with Hodgkin's lymphoma***

Bleomycin (BLM) is a cytostatic antibiotic used for several malignancies, in particular Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphomas, squamous cell carcinomas of the head and neck, and testicular cancers. It is often part of chemotherapy protocols with other cytostatic drugs and/or radiation therapy. We present the case of a 17 year old patient diagnosed with Hodgkin's lymphoma, nodular sclerosis variant, which, at about 6 months after the last cycle bleomycin-including chemotherapy associated with radiation therapy, showed flagellate dermatitis, a adverse effects associated with bleomycin therapy, whose pathogenetic mechanism is not yet completely clarified.

---

## **Introduzione**

La bleomicina è un antibiotico citostatico utilizzato nella terapia di diversi tumori maligni, come linfomi Hodgkin e non Hodgkin, carcinomi squamocellulari di testa e collo, carcinomi ovarici e testicolari. Inserendosi nella doppia elica di DNA, la bleomicina provoca una rottura del singolo e del doppio filamento, con conseguente inibizione della divisione cellulare, della crescita e della sintesi del DNA [1].

Gli effetti collaterali cutanei legati all'utilizzo della bleomicina vengono osservati nella maggior parte di pazienti trattati (con percentuali variabili dal 55% al 88%) e includono, oltre a manifestazioni tipiche del trattamento con altri chemioterapici, come alopecia, stomatite e alterazioni ungueali, anche la comparsa di: noduli infiammatori delle dita, placche ipercheratosiche a livello di gomiti e ginocchia, gangrena delle dita, lesioni bollose, fenomeno di Raynaud e dermatite flagellata [2-3].

La dermatite flagellata è un effetto collaterale della bleomicina relativamente frequente nell'adulto ma molto raro in età pediatrica e adolescenziale. Il termine flagellato deriva dal latino flagellum, e si riferisce al tipico aspetto a frustata delle lesioni. Clinicamente infatti la dermatite flagellata si presenta con lesioni striate lineari iperpigmentate che, nella maggior parte casi, si sviluppano inizialmente come lesioni eritematose-orticarioidi ed evolvono in lesioni lineari iperpigmentate. Il tempo che intercorre tra la somministrazione di bleomicina e l'insorgenza dei sintomi clinici può variare da 12-24 h a 6 mesi, con regressione spontanea dopo 3-4 mesi dalla sospensione del farmaco. L'esatto meccanismo patogenetico con cui la bleomicina provoca lo sviluppo della dermatite flagellata a livello cutaneo non è ancora totalmente chiarito, tuttavia si ipotizza che agiscano in maniera sinergica: i microtraumi e contatto con fonti di calore che aumentano il passaggio di farmaco dai vasi sanguigni alla cute, la ridotta concentrazione di bleomicina idrolasi a livello cutaneo, con aumentata persistenza del farmaco in questa sede, e l'associazione fra chemioterapia e radioterapia, con aumento della produzione di radicali liberi e danno tissutale [4-5].

In età pediatrica la bleomicina viene utilizzata in protocolli polichemioterapici per la terapia del linfoma di Hodgkin (LH) e, più raramente, per il trattamento di neoplasie testicolari e ovariche [6].

Presentiamo il caso di una paziente adolescente affetta da linfoma di Hodgkin che ha sviluppato una dermatite flagellata sei mesi dopo l'ultimo ciclo polichemioterapico con bleomicina.

## Caso clinico

Paziente adolescente di 17 anni, affetta da LH (variante sclerosi nodulare), stadio IIA, diagnosticato all'età di 16 anni. Seguita presso il reparto di Oncoematologia Pediatrica della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia, la paziente è stata trattata con 2 cicli di chemioterapia secondo Protocollo IEP (associazione polichemioterapica di isofosfamida, etoposide e prednisone), due cicli di chemioterapia secondo Protocollo COPP/ABV (associazione polichemioterapica di ciclofosfamida, vincristina, procarbazine, prednisone, adriamicina, bleomicina, vinblastina) e radioterapia (25.2 Gy: laterocervicale dx, sovraclaveare bilaterale, mediastino). A circa 6 mesi dall'ultimo ciclo chemioterapico COPP/ABV la paziente è giunta all'osservazione dell'Ambulatorio Pediatrico della Clinica Dermatologica della Fondazione per la comparsa di striature eritemato-brunastre a disposizione lineare, localizzate al dorso e in regione lombo-sacrale (Figure 1-2). La paziente ricordava l'insorgenza di strie rossastre nelle stesse sedi un mese dopo la sospensione della terapia con bleomicina. La tipica localizzazione delle lesioni, l'aspetto a strie parallele, la pigmentazione brunastra e la presenza della bleomicina nel protocollo chemioterapico ci hanno permesso di porre diagnosi di dermatite flagellata indotta da bleomicina.

## Discussione

La bleomicina è un antibiotico citostatico utilizzato nella terapia di diversi tumori maligni [1].

In età pediatrica la bleomicina viene impiegata in protocolli polichemioterapici per la terapia del linfoma di Hodgkin e per il trattamento di neoplasie testicolari e ovariche.

Il LH è una neoplasia del sistema linfatico caratterizzata da un'incidenza nella popolazione generale di 2-3/100,000 persone/anno tra Europa e Nord-America, con un picco bimodale di incidenza tra i 15-34 anni e sopra i 60 anni e con una prevalenza della variante sclerosi nodulare [2].

Gli effetti collaterali cutanei legati alla somministrazione di bleomicina comprendono: il fenomeno di Raynaud, l'iperpigmentazione, la gangrena delle dita, la fibrosi cutanea e la dermatite flagellata. La dermatite flagellata è un effetto collaterale cutaneo della bleomicina, relativamente frequente nell'adulto, ma molto raro in età pediatrica e adolescenziale, che può manifestarsi in un intervallo di tempo dopo la somministrazione variabile da 12-24 ore a 6 mesi [4]. La ridotta concentrazione dell'enzima bleomicina idrolasi a livello cutaneo è uno dei fattori principalmente responsabili della dermatite flagellata da bleomicina, comportando un'aumentata persistenza del farmaco in questa sede. Inoltre alcuni studi sul linfoma di Hodgkin hanno messo in evidenza una ridotta espressione dell'enzima bleomicina idrolasi in questa patologia [5].

Per quanto riguarda il nostro caso, pur nella rarità dell'osservazione dell'evento avverso in età pediatrica e adolescenziale, il LH è patologia frequente negli adolescenti e nel sesso femminile; è probabile che il grattamento dovuto al prurito associato al linfoma, la concomitante radioterapia, la ridotta concentrazione di bleomicina idrolasi a livello cutaneo e la concentrazione ancora più bassa di questo enzima associata al LH stesso, abbiano avuto un ruolo sinergico nell'accumulo del farmaco a livello cutaneo, determinando quindi lo sviluppo della dermatite flagellata.

Ulteriori studi di natura farmacogenomica, focalizzati in particolare sul sistema HLA, potrebbero fornire altre informazioni circa la patogenesi di questo evento avverso raro in età pediatrica e adolescenziale, ma con caratteristiche molto peculiari.

## **Tabelle e figure**



**Figura 1. Striature eritemato-brunastre alle spalle in paziente con LH trattata con cicli di chemioterapia contenenti bleomicina.**



**Figura 2. Striature eritemato-brunastre in regione lombo sacrale in paziente con LH trattata con cicli di chemioterapia contenenti bleomicina.**

---

### ***Bibliografia***

1. Jones CB, McIntosh J, Huang H et al. Regulation of bleomycin-induced DNA breakage and chromatin structure in lung endothelial cells by integrins and poly (ADP-Ribose) polymerase. *Molec Pharmacol* 2002;59:69-75.
2. Stubbe J, Kozarica JW, Wu W et al. Bleomycins: a structural model for specific binding, and double strand cleavage. *Acc Chem Res* 1996;29:322-230.
3. Kawai K, Akaza H. Bleomycin-induced pulmonary toxicity in chemotherapy for testicular cancer. *Expert Opin Drug Saf* 2003;2:587-596.
4. Zäemtr E. Bleomycin-induced Flagellate Dermatitis. *Am J Clin Dermatol* 2011;12:1.
5. Ziemer M, Goetze S, Juhasz K et al. Flagellare Dermatitis as a Bleomycin-Specific Adverse Effect of Cytostatic Therapy. *Am J Clin Dermatol* 2011;12:68-76.
6. Ansell SM, Armitage JO. Management of Hodgkin lymphoma. *Mayo Clin Proc* 2006;81:419-426.