

# Toxicidad local con bleomicina

ITA YOFFE DE QUIROZ, JOSE BELASSAI

**Unitermos:** Quimioterapia — Toxicidade. Bleomicina — Toxicidade.

**Key words:** Drug therapy — Toxicity. Bleomycin — Toxicity.

**RESUMEN** — Presentamos el caso de un niño de 6 años portador de una LLA quien tras la inyección subcutánea de bleomicina desarrolló una lesión necrótica de la piel en el área de la inyección. Describimos el aspecto anatomopatológico de la lesión y hacemos referencia a otros dos reportes de la literatura de esta extremadamente rara complicación.

## INTRODUCCION

La extravasación local de drogas antineoplásicas, es una complicación temida que puede traer graves pérdidas tisulares, que en ocasiones pueden requerir injertos<sup>(5)</sup>. Sin embargo no todas las drogas poseen este efecto.

Siguiendo a Ignoffo<sup>(3)</sup>, podemos dividir a las drogas anticancerosas en: vesicantes, irritantes y no irritantes ni vesicantes (tabla 1).

**TABLA 1**

Drogas vesicantes	Drogas irritantes	Drogas no vesic. ni irrit.
Actinomicina D	DTIC	L-asparginasa
Daunomicina	BCNU	Bleomicina
Adriamicina	Thiohepa	Ciclofosfamida
Mostaza nitrogenada		Arabinosido C
Mitramicina		Flourouracilo
Estreptozotocina		Ifosfamida
Vinblastina		Methotrexate
Vincristina		VM 26
		VP 16 213

Segun Ignoffo 1980

Las primeras, entre las que se encuentran la adriamicina, las mostazas nitrogenadas y los alcaloides de la vincarosa, al infiltrar los tejidos perivenosos provocan la ne-

crosis de los mismos. Las segundas, al extravasarse provocan sensación de quemadura y una inflamación inconsecuente que cede rápida y espontáneamente. Entre las terceras, que al parecer son inocuas del punto de vista local, se encuentra la bleomicina.

Por esta falta de efecto nocivo local, es que la bleomicina puede ser usada ya sea en forma endovenosa, intramuscular, subcutánea, intraarterial intracavitaria o local en forma de cremas<sup>(1,4,7,8)</sup>.

Se relata en este artículo el caso de un niño de 6 años de edad portador de una leucemia aguda a quien la aplicación subcutánea de bleomicina le produjo una lesión necrótica.

## RELATO DEL CASO

Niño R.R. de 6 años de edad, portador de una leucemia linfática aguda (LLA) diagnosticada en enero 1983 a la edad de 2 años 9 meses. Clasificada como una LLA no T no B de riesgo standard, inició tratamiento en el Hospital A.C. Camargo en San Pablo Brasil con vincristina, daunoblastina y prednisona, entrando en remisión clínica completa (RC). Recibe tratamiento de consolidación con L-asparginasa y profilaxis de SNC con radioterapia craneal 1800 rads. Se le inicia a seguir manutención con methotrexate y-6-mercaptopurina. Evolucionaba bien hasta diciembre de 1983 en que presenta su primera recaída en SNC sin recaída medular. Recibe tratamiento intratecal (tabla 2) y reinducción sistémica entrando nuevamente en RC hasta junio de 1984 donde nuevamente aparece infiltración en el líquido cefalorraquídeo con médula osea normal. Recibe nuevo tratamiento de inducción y radioterapia craneo espinal entrando en una tercera re-

Trabalho realizado no Serviço da Dra. Ita Yoffe de Quiroz e Prof. José Bellassai, Assunção, Paraguai. Aprovado para publicação em 29/11/87.

**TABLA 2**  
Enero 1983: Dx: LLA noT noB riesgo Standard

Tratamiento	Enero 83	Diciem 83	Junio 84	Diciem 84	Julio 85	Agosto 85
Induccion	VCR DNB PDR	VCR DNB PDR	VM26 AC CTX ADR	VP16 AC PDR RT test	ADR VCR PDR	CTX BLM ActD VP16
Consolidacion	L-ASP					
SNC	1800 r C	MAIT	MAIT 2400r C 1200r E	MAIT	MtxIT	
Manutencion	Mtx 6MP	idem	idem	idem		
Médula osea	+	(-)	(-)	(-)	+	+
LCR	(-)	+	+	(-)	(-)	(-)
Bazo	(-)	(-)	(-)	(-)	+	(-)
Testiculos	(-)	(-)	(-)	+	(-)	(-)

Óbito: oct 85

misión. Luego de esto retorna al Paraguay con manutención con methotrexate y 6-mercaptopurina. Evolucionaba sin evidencia de enfermedad hasta diciembre de 1984 cuando se queja de dolor y aumento de tamaño del testículo derecho. Se le somete a una biopsia testicular que revela la infiltración leucémica de ambos testículos. La médula osea y el LCR estaban normales en esta ocasión. Recibe tratamiento con radioterapia testicular, reinducción sistémica con VP-16, citocinarabinosido (ARA-C) y prednisona. Profilaxis del SNC con MTX y ARA-C intratecal (MAIT), entrando nuevamente en remisión por lo que se pasa a manutención con el mismo esquema utilizado en otras ocasiones, a lo que se agrega reinducciones periódicas con VP-16 y ARA-C. Pasa bien hasta julio 1985 cuando se presenta con dolores oseos y el examen físico revela una punta de bazo. El mielograma presentaba una infiltración de 60% de blastos. Se reinicia tratamiento sin respuesta a la adriamicina, vincristina y prednisona, por lo que se cambia el esquema a ciclofosfamida, bleomicina, actinomicina D y VP-16 con lo cual se objetiva una respuesta parcial, desaparición de los dolores oseos y el bazo, pero persistiendo los blastos en la médula osea. Durante este tratamiento el 19-8-85 se le inyectan 4,5 UI de bleomicina subcutáneas, dos días después aparece una equimosis levemente dolorosa en el area de inyección. Con el correr de los días se transforma en una zona indurada y negruzca de unos dos centímetros de diámetro poco dolorosa. A los treinta días la lesión pre-



**Fig. —** Aspecto histológico úlcera por bleomicina. Observese área de necrosis tisular rodeada zona con hiperqueratosis y paraqueratosis. Telangiectasias vasculares, vasos trombosados y ausencia de reacción inflamatoria.

senta una umbilicación central con una costra en el fondo. La lesión progresa lentamente adquiriendo un tamaño de 3 centímetros de diámetro con una zona central ulcerada cubierta de una costra amarronada de 1 centímetro de diámetro.

El paciente fallece por progresión de su enfermedad el 29-10-85. Recibimos autorización para la exención postmortem de la lesión, la que pudimos estudiar anatómopatológicamente a los 63 días de evolución.

## HISTOLOGIA

El estudio microscópico reveló una úlcera cutánea superficial sin reacción inflamatoria (fig. 1), con la presencia de colonias bacterianas en la misma. En la vecindad del área ulcerada la piel exhibía hiperqueratosis y paraqueratosis. En la unión dermoepidérmica se observaron vasos telangiectásicos. En la dermis subyacente a la úlcera llamaba la atención la trombosis vascular.

## COMENTARIOS

La bleomicina es un antibiótico antineoplásico descubierto en las postrimerias de los años 60, mostrando un amplio espectro de acción<sup>(1,2,4)</sup>. Es así que se usa en los linfomas Hodgkinianos y no Hodgkinianos, en tumores de cabeza y cuello y testículo principalmente y se muestra activo en esófago, cuello de útero y pulmón.

Por su aparente inocuidad local es usado en diversos esquemas por cualquier ruta parenteral. Su principal efecto tóxico sistémico es el cutáneo con hiperpigmentación y engrosamiento de la piel, y su toxicidad limitante es la pulmonar que conduce a una neumonitis intersticial que evoluciona a la fibrosis<sup>(4,7)</sup>.

La toxicidad cutánea sistémica a sido descrita y se han visto inflamaciones severas que evolucionan a la fisura de la piel sobretodo en los pulpéjos de los dedos<sup>(6)</sup>, pero no relacionadas con las zonas de inyección.

Straumann en 1985 reporta un caso de una mujer de 61 años de edad con un linfoma no Hodgkiniano en fase leucémica y que se la sometió a un tratamiento con vinblastina, bleomicina, lomustina y prednisona, luego de no haber respondido al C-MOPP y a la cardiotoxicidad provocada por el CHOP. Se le inyectó una dosis subcutánea de 9UI de bleomicina y desarrolló una lesión que se inició como en nuestro paciente como una equimosis, evolucionando a una induración con una úlcera central. A las 7 semanas de evolución se le efectuó una biopsia por punción de la lesión encontrando hiperqueratosis, acantosis, la dermis engrosada y esclerosada. También existían telangiectasias y arteriolas de mediano tamaño subcutáneas con necrosis fibrinoide y trombosis. Tampoco había infiltrado inflamatorio. La paciente falleció a las 12 semanas de la inyección y la lesión había progresado a un área de 3,5cm de induración con una ulceración de 1 x 2cm.

En este trabajo Straumann refiere otro caso de la literatura descrito por Pandeya en 1974 en un paciente con un melanoma maligno recidivado que recibió 15UI sc dos veces por semana. Tres a cuatro meses luego de iniciado el tratamiento se comenzaron a notar áreas de induración y ulceración en las zonas de inyección. Este trabajo no tiene estudio histológico.

El caso de nuestro paciente guarda una gran semejanza con el de Strauman, tanto en su evolución tórpida, así como en los hallazgos anatomopatológicos descritos.

Tanto en nuestro paciente como el del autor mencionado, las lesiones no se intensificaron con sucesivas inyecciones endovenosas de bleomicina y además los pacientes no exhibieron ningún otro efecto tóxico atribuible a la droga.

De estos dos casos lo que llama la atención son la presencia de colonias bacterianas en la zona ulcerada y una ausencia de reacción inflamatoria.

Esto nos hace pensar en usar con precaución esta vía en pacientes inmunodeprimidos ya que puede resultar una puerta de entrada para infecciones sistémicas.

La trombosis vascular y las telangiectasias encontradas en la dermis y en el límite dermoepidérmico parecen sugerir una probable etiología vascular.

Reportamos este caso por lo inusual de esta complicación de la bleomicina y hasta nuestro conocimiento hay un solo caso descrito en la literatura mundial y otro probable.

## SUMMARY

*The authors present the case of a six years old boy with an ALL who developed a necrotic lesion in the area of a bleomycin subcutaneous injection. It is described the histologic aspect of the lesion and mentioned other two reports from the literature about this extremely rare complication.*

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. CHABNER, BA Bleomycin. In: Pharmacologic principles of cancer treatment. Philadelphia, W.B. Saunders, 1982. p. 377.
2. CROOKE, S Bleomycin: a brief review in bleomycin current status and new developments. London, Academic Press, 1978. p. 1.

3. IGNOFFO, RJ & FRIEDMAN, AM Therapy of local toxicities caused by extravasation of cancer chemotherapeutic drugs. *Cancer Treat. Rev.* 7: 17, 1980.
4. DRAKOFF, IH Cancer chemotherapeutic agents. *CA-A Cancer J. Clin.* 31: 130, 1981.
5. LARSON, DL Treatment of tissue extravasation by antitumor agents. *Cancer*, 49: 1.976, 1982.
6. STRAUMAN, JJ et al Localized subcutaneous toxicity following bleomycin administration. *Cancer Treat. Rep.* 69: 561, 1985.
7. VALAGUSSA, P Principales efectos colaterales, dosis convencionales en monoquimioterapia, principales esquemas de quimioterapia, antimicrobianos y analgésicos en el paciente neoplásico. In: *Manual de Oncología Médica*. Milano, Masson, 1983.
8. YUKIO, I Bleomycin treatment of head and neck carcinoma in Japan. In: *Bleomycin: current status and new developments*. London, Academic Press, 1978. p. 267.

**O que acontece quando você disca (011) 270-1233, de segunda a sexta-feira, das 8 às 18 horas.**

Na hora que você liga, uma voluntária da **Rede Feminina de Combate ao Câncer** atende e pede o número da informação que você escolheu (de 1 a 60, lembre-se).

A resposta à sua consulta é uma gravação que dura até 2 1/2 minutos e que, no final, desliga o seu telefone, automaticamente.

- |   |  |  |
|---|--|--|
| 01 - O que é câncer?  | 21 - Os efeitos do fumo em não-fumantes e os direitos que estes têm. | 42 - O que é "Teste Papanicolaou", que toda mulher deve fazer uma vez por ano? |
| 02 - Palavras do capelão de um hospital.                                | 22 - O fumo e os problemas dentários.                                | 43 - Câncer da vagina e doenças venéreas.                                      |
| 03 - Câncer no adulto.  | 23 - O perigo do fumo na gravidez.                                   | 44 - Câncer da mama no homem.  |
| 04 - Câncer no cérebro.   | 24 - Diálogo sobre fumar e ter saúde.                                | 45 - Câncer da próstata.   |
| 05 - Câncer da boca.  | 25 - Câncer e álcool.  | 46 - Câncer do pênis e doenças venéreas.                                       |
| 06 - Câncer da garganta.  | 26 - Tumores dos olhos.  | 47 - Quimioterapia.  |
| 07 - Câncer da tireóide.  | 27 - Leucemia na criança.  | 48 - Métodos não aprovados para o tratamento do câncer.                        |
| 08 - Câncer da tireóide após tratamento radioativo de cabeça e pescoço. | 28 - Linfomas da criança.  | 49 - Perguntas que o povo faz sobre o câncer - I.                              |
| 09 - Câncer da laringe.   | 29 - Tumor do rim da criança.  | 50 - Perguntas que o povo faz sobre o câncer - II.                             |
| 10 - Reabilitação da fala após o câncer da laringe.                     | 30 - Neuroblastoma da criança.                                       | 51 - Câncer do baço.   |
| 11 - Câncer do esôfago.   | 31 - Aumento do baço na criança.                                     | 52 - Mieloma.  |
| 12 - Câncer do estômago.  | 32 - Doença de Hodgkin.  | 53 - Leucemia do adulto.   |
| 13 - Câncer do fígado.  | 33 - Câncer dos ossos e na coluna vertebral.                         | 54 - Novos tratamentos.  |
| 14 - Câncer do pâncreas.  | 34 - Câncer da pele.   | 55 - Imunologia.   |
| 15 - Câncer do rim.   | 35 - Melanoma maligno (verrugas, pintas, etc.).                      | 56 - AIDS.   |
| 16 - Câncer da bexiga.  | 36 - Linfomas e melanomas múltiplos.                                 | 57 - Câncer do sistema nervoso.  |
| 17 - Descoberta precoce do câncer no intestino.                         | 37 - Câncer da mama.   | 58 - Infecção na criança com câncer.   |
| 18 - Câncer no intestino e no ânus.                                     | 38 - Câncer do seio - Aprenda a examinar os seios.                   | 59 - Raios laser e câncer.   |
| 19 - Que é câncer do pulmão?  | 39 - Mamografia.   | 60 - Tomografia computadorizada.   |
| 20 - Sintomas e tratamento do câncer no pulmão.                         | 40 - Câncer do ovário.   |  |
|   | 41 - Câncer do útero.  |  |