



doi: 10.35366/104370

# Morfea inducida por radioterapia: una complicación inusual

## *Radiotherapy induced breast morphea: an unusual complication*

Raymundo Hernández-Montes de Oca,\* Rosa María Anaya-Jiménez,†  
Omar Alfonso Heredia-Nieto,‡ Manuel Ernesto Magallanes-Maciel§

**Citar como:** Hernández-Montes de Oca R, Anaya-Jiménez RM, Heredia-Nieto OA, Magallanes-Maciel ME. Morfea inducida por radioterapia: una complicación inusual. An Med ABC. 2022; 67 (1): 61-65. <https://dx.doi.org/10.35366/104370>

### RESUMEN

La morfea inducida por radioterapia es una rara complicación de etiología desconocida. El diagnóstico es de exclusión y el tratamiento no se encuentra estandarizado. Describiremos el caso de una mujer de 51 años con antecedente de artritis reumatoide y cáncer de mama, la cual tres meses después del término de radioterapia presentó dolor ardoroso localizado en la mama izquierda, acompañado de eritema, engrosamiento y edema de la piel. Clínicamente tenía la mama izquierda retraída, indurada, con eritema brillante, aumento de la temperatura y aspecto de piel de naranja. Recibió tratamiento antibiótico, analgésico y antiinflamatorio sin mejoría. Tomamos una biopsia de la lesión que reportó fibrosis en la dermis y tejido celular subcutáneo, atrofia de folículos pilosos y ausencia de anexos; hallazgos muy sugestivos de morfea inducida por radioterapia. Al descartarse recurrencia, iniciamos tratamiento tópico con esteroides y antiinflamatorios sistémicos, mejorando notablemente el cuadro.

**Palabras clave:** Morfea, esclerodermia localizada, radioterapia.

### ABSTRACT

*Radiotherapy induced morphea is a rare complication of unknown etiology, which is diagnosed through exclusion and managed with unstandardized treatment. A 51-year-old woman with a past medical history of rheumatoid arthritis and breast cancer arrived at our clinic due to localized burning pain of the left breast with warm erythematous thickening of the skin, peau d'orange, non-pitting edema and nipple retraction three months after concluding her last radiotherapy session. She was treated with antibiotic, analgesic and anti-inflammatory drugs without improvement. We took a biopsy of the lesion and they reported fibrosis in the dermis and subcutaneous cellular tissue, atrophy of hair follicles and absence of adnexa, findings highly suggestive of morphea induced by radiotherapy. When recurrence was ruled out, we started topical treatment with steroids and systemic anti-inflammatory drugs, notably improving the condition.*

**Keywords:** Morphea, localized scleroderma, radiotherapy.

### Abreviaturas:

TGF- $\beta$  = Factor de crecimiento transformante beta.  
PDGF = Factor de crecimiento derivado de plaquetas.

CTGF = Factor de crecimiento de tejido conectivo.  
 $\alpha$ -SMA = Actina del músculo liso.  
PAI = Inhibidor del activador del plasminógeno.

\* Radiooncología. Centro Médico ABC.

† Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Anáhuac México.

§ Oncología Médica.



## INTRODUCCIÓN

El uso cada vez más frecuente de radioterapia postoperatoria en el tratamiento conservador de cáncer de mama ha permitido que observemos mayor número de complicaciones a largo plazo, tales como: fibrosis, telangiectasias, atrofia, dolor y edema.<sup>1</sup> Una de las complicaciones más raras es la escleroderma localizada, también llamada morfea. Ésta es una enfermedad inflamatoria crónica del tejido conectivo de etiología desconocida. Se caracteriza por engrosamiento de la piel y de los tejidos subyacentes debido al depósito de colágeno y aparece meses o años después de terminar el tratamiento.<sup>2</sup> Clínicamente su comportamiento es muy similar a una infección de tejidos blandos o a una recurrencia del carcinoma, lo que dificulta y retrasa el diagnóstico y por lo tanto, el tratamiento. Se estima que aparece aproximadamente en 1:500 pacientes irradiados, a diferencia de la población general, en la que llega a ser de 2.7:100,000.<sup>3,4</sup> A continuación, describiremos un caso de morfea en mama inducido por radioterapia.

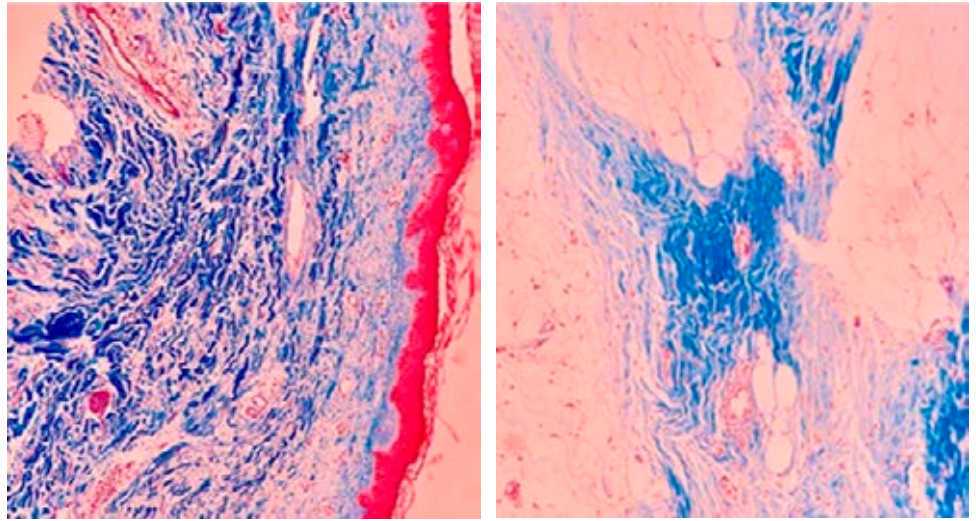
## CASO CLÍNICO

Se trata de una mujer de 51 años con antecedente de artritis reumatoide. En octubre de 2017 fue diagnosticada con cáncer de mama izquierda T1cN1M0 EC IIA, receptores de estrógeno y progesterona positivos, Her-2/neu negativo, Ki-67 20%. Recibió quimioterapia neoadyuvante con doxorubicina/ciclofosfamida (cuatro ciclos) y docetaxel (cuatro ciclos). En julio de 2018 fue sometida a cirugía conservadora de mama izquierda y disección ganglionar axi-

lar, con reporte histopatológico de carcinoma ductal infiltrante, grado histológico II, con un tamaño del lecho tumoral de 18 × 15 × 15 mm, fibrosis parcial en 2/20 ganglios linfáticos. Recibió radioterapia adyuvante a mama izquierda + regiones ganglionares ipsilaterales, dosis 50 Gy en 25 sesiones y *boost* al lecho quirúrgico de 10 Gy en 5 sesiones, finalizando en octubre de 2018. Durante el tratamiento presentó radiodermatitis grado I (RTOG/EORTC). También inició tamoxifeno adyuvante. En enero de 2019, tres meses después de finalizar el tratamiento, presentó dolor ardoroso localizado en la mama izquierda de moderada intensidad, acompañado de eritema, engrosamiento y edema de la piel. No tuvo secreciones anormales, fiebre o escalofríos. Clínicamente tenía la mama izquierda retraída, indurada, con eritema brillante, aumento de la temperatura y aspecto de piel de naranja (*Figura 1*). Recibió tratamiento antibiótico, analgésico y antiinflamatorio sin mejoría. En febrero de 2019 tomamos una biopsia de piel y tejido celular subcutáneo con reporte histopatológico de epidermis adelgazada y atrófica. En la dermis papilar y reticular se observó extensa fibrosis compuesta por fibras de colágena engrosadas, que se disponen de forma irregular y que rodean los filotes nerviosos con sólo un folículo piloso atrófico y ausencia de anexos. La fibrosis se extiende hasta el tejido celular subcutáneo rodeando un grupo de glándulas ecrinas con zonas de hialinización. Hay leve infiltrado linfocítico perivascular. Con la tinción tricrómica de Masson se evidencia fibrosis en dermis y bandas que se extienden hasta el tejido celular subcutáneo. No se identificaron células atípicas (*Figura 2*). Al descartarse recurrencia se dejó tra-



**Figura 1:** Presentación clínica de la morfea. Retracción de la mama izquierda, eritema y aspecto de piel de naranja.



**Figura 2:**

Tinción tricrómica de Masson. En la biopsia se observa fibrosis y depósitos de colágeno en la dermis y tejido celular subcutáneo.

tamiento tópico con esteroides y antiinflamatorios sistémicos, mejorando notablemente el cuadro.

## DISCUSIÓN

Este caso de morfea de mama relacionado con radioterapia es el primero reportado en México. Existen 84 casos de morfea de mama post-radioterapia registrados en la literatura a nivel mundial.<sup>4,5</sup> El primer caso fue descrito en 1905,<sup>6</sup> aunque aún no era conocido como una complicación relacionada con radioterapia. Desde entonces no hubo más reportes publicados. En 1989 se documentó una serie de nueve casos y se encontró que siete de las pacientes tenían enfermedad localizada en la mama.<sup>7</sup> La mayoría de los casos se presentan en el primer año después de terminar el tratamiento; sin embargo, existen reportes desde un mes hasta 32 años después de finalizado.<sup>8,9</sup>

La radioterapia como única modalidad de tratamiento es insuficiente para inducir morfea. Se ha sugerido que la cirugía es necesaria para desarrollarla.<sup>5,10,11</sup> No hay un factor de riesgo confirmado, pero se ha asociado con mamas voluminosas, tumores superficiales, enfermedades reumáticas y autoinmunes, y uso de tamoxifeno, aunque no existen estudios que lo soporten.<sup>10,11</sup> En un estudio retrospectivo de 245 pacientes con morfea localizada y generalizada se observó que 43 pacientes (17.6%) tenían enfermedad autoinmune o reumática concomitante (psoriasis, alopecia areata, vitíligo, lupus eritematoso sistémico, espondiloartropatía, artritis reumatoide, entre otras). Además, 40 pacientes (16.3%) reportaron antecedentes familiares en primer y segundo grado de enfermedades autoinmunes y reumáticas (psoriasis,

vitíligo, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, morfea, escleroderma, entre otras). Esta relación tiene mayor relevancia en pacientes con morfea generalizada y en menor proporción con la localizada.<sup>12</sup>

La fisiopatología no está clara, algunas teorías mencionan que las citocinas TGF- $\beta$  (factor de crecimiento transformante beta), PDGF (factor de crecimiento derivado de plaquetas) y CTGF (factor de crecimiento de tejido conectivo) son liberadas por los infiltrados inflamatorios provocando la activación de las células mesenquimales, ocasionando lesiones a componentes celulares (fibroblastos y células endoteliales) que desregulan la producción del colágeno. Lo anterior promueve la creación de un neoantígeno inducido por radiación, que se traduce en una secreción patógena de TGF- $\beta$ , la cual activa a los fibroblastos y éstos se encargan de aumentar la síntesis de colágeno y provocar la fibrosis subsecuente (*Figura 3*). La vía regulada por TGF- $\beta$  representa un poderoso estímulo para la proliferación de fibroblastos y utilización de matriz extracelular. La matriz extracelular es una superestructura compuesta de moléculas que incluyen fibronectina, colágeno y proteoglicanos. El TGF- $\beta$ 1 (subtipo del TGF- $\beta$ ) ha sido identificado como el interruptor maestro en la inducción del epitelio mesenquimatoso de transición que conduce a la conversión diferencial de células epiteliales a fibroblastos y miofibroblastos, provocando sobreproducción de colágeno y fibronectina. Al mismo tiempo, estimula la producción de los componentes de la matriz extracelular, promueve su utilización y disminuye la liberación de proteasas, las cuales degradan la estructura de la

matriz extracelular, ocasionando fibrosis. Además, el TGF- $\beta$ 1 induce la expresión de genes diana tales como el CTGF, la actina del músculo liso ( $\alpha$ -SMA) y el inhibidor del activador del plasminógeno (PAI). Estos genes tienen como objetivo inducir quimioatracción, proliferación y diferenciación de fibroblastos y miofibroblastos. Los fibroblastos desempeñan un papel crucial en la regulación de la fibrosis y en la respuesta inmunológica después de la activación del TGF- $\beta$ 1.<sup>13,14</sup>

La morfea se ha dividido en dos etapas: la etapa temprana se caracteriza por presentarse clínicamente como dolorosa, eritematosa, con placas edematosas y a nivel histológico se encuentran paquetes de colágeno y eosinófilos engrosados en la dermis reticular, acompañados de infiltrado linfocítico

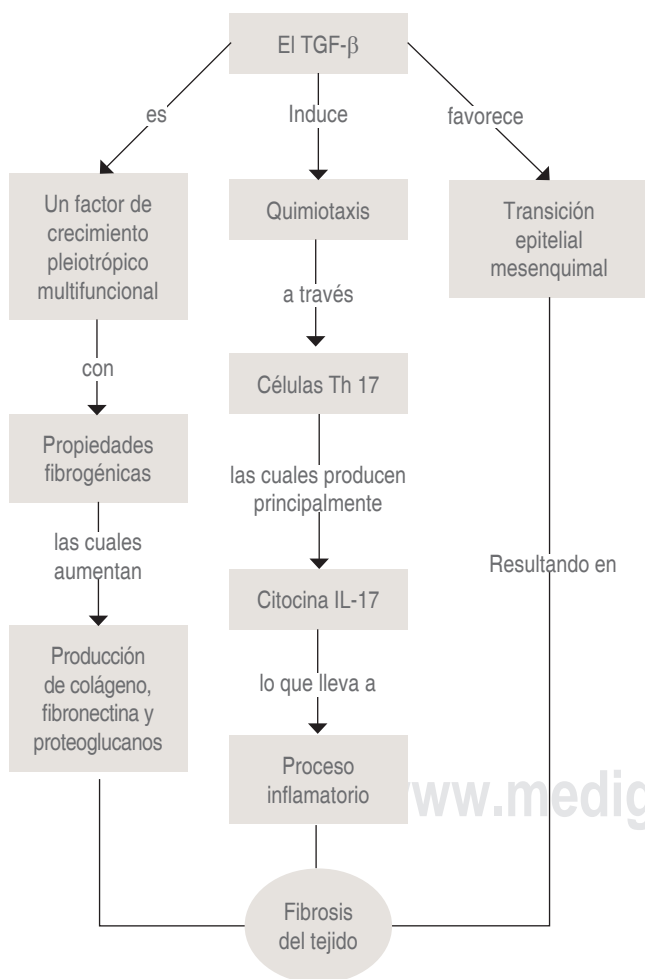
perivascular y perianexial, acompañado ocasionalmente de células plasmáticas. La etapa tardía, también conocida como *burnout*, se presenta como piel indurada con decoloración violácea, piel de naranja, retracción de la piel y pigmentación de la mama. El aspecto microscópico se caracteriza por paquetes densos de colágeno que pueden extenderse al tejido adiposo subcutáneo (conocido como *morphoea profundus*) acompañado de marcada atrofia de los anexos y del tejido adiposo perianexial. Las glándulas ecrinas y los vasos sanguíneos parecen atróficos debido a la compresión de los paquetes de colágeno. Estos cambios reducen el tamaño de la mama, pero no afectan el parénquima glandular.<sup>5</sup>

El diagnóstico diferencial incluye radiodermatitis crónica, infección de tejidos blandos, fibrosis inducida por radioterapia y recurrencia del carcinoma.<sup>5,15</sup>

No existe un tratamiento establecido para esta complicación. El tratamiento más común es el tópico, el cual debe mantenerse en caso de que las lesiones no progresen. Si lo anterior ocurriera, se tienen que aplicar tratamientos sistémicos. El tratamiento local más utilizado y con buena respuesta son los esteroides, los cuales pueden aplicarse por vía tópica o por inyección intralesional una vez al día durante un mes en el caso de utilizar esteroides de alta potencia, o de tres meses en caso de potencia moderada. Los esteroides se recomiendan en lesiones superficiales en la fase activa de la enfermedad para disminuir la inflamación y evitar la progresión. Los otros tratamientos tópicos que se han utilizado con buena respuesta son los inhibidores de la calcineurina (tacrolimus tópico), análogos de la vitamina D tópicos (calcipotriol al 0.005%), imiquimod tópico, interferón gamma intralesional, fototerapia (UVA1 y PUVA) y terapia fotodinámica. Los tratamientos tópicos pueden utilizarse como monoterapia o combinarse entre ellos. Los tratamientos sistémicos (metotrexate, micofenolato de mofetilo y esteroides sistémicos) se emplean únicamente en enfermedad progresiva o en casos severos que afectan el sistema musculoesquelético. El tratamiento quirúrgico tiene muy poca utilidad y se usa en casos seleccionados.<sup>16,17</sup>

## CONCLUSIÓN

La morfea es una complicación rara y de comportamiento incierto que se diagnostica por exclusión. Es importante que se detecte en la fase temprana para iniciar el tratamiento adecuado buscando limitar la fibrosis y la atrofia para mejorar la calidad de vida



La radioterapia estimula la producción del TGF- $\beta$ , el cual desencadena todos los cambios histológicos.

Figura 3: Fisiopatología de la morfea.



de las pacientes. Hasta el momento no existe un tratamiento estandarizado y se debe personalizar de acuerdo con la etapa de la enfermedad.

#### REFERENCIAS

1. Fehlauer F, Tribius S, Holler U, Rades D, Kuhlmeier A, Bajrovic A et al. Long-term radiation sequelae after breast-conserving therapy in women with early-stage breast cancer: an observational study using the LENT-SOMA scoring system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003; 55 (3): 651-658.
2. Careta MF, Romiti R. Localized scleroderma: clinical spectrum and therapeutic update. *An Bras Dermatol.* 2015; 90 (1): 62-73.
3. Bleasel NR, Stapleton KM, Commens C, Ahern VA. Radiation-induced localized scleroderma in breast cancer patients. *Australas J Dermatol.* 1999; 40 (2): 99-102.
4. Partl R, Regitnig P, Tauber G, Potscher M, Bjelic-Radisic V, Kapp KS. Radiation-induced morphea—a rare but severe late effect of adjuvant breast irradiation: case report and review of the literature. *Strahlenther Onkol.* 2018; 194 (11): 1060-1065.
5. Gonzalez-Ericsson PI, Estrada MV, Al-Rohil R, Sanders ME. Post-irradiation morphoea of the breast: a case report and review of the literature. *Histopathology.* 2018; 72 (2): 342-350.
6. Radcliffe CH. *Diseases of the skin: their description, pathology, diagnosis, and treatment.* London: H.K. Lewis; 1888.
7. Colver GB, Rodger A, Mortimer PS, Savin JA, Neill SM, Hunter JAA. Post-irradiation morphea. *Br J Dermatol.* 1989; 120 (6): 831-835.
8. Newland K, Marshman G. Success treatment of post-irradiation morphoea with acitretin and narrowband UVB. *Australas J Dermatol.* 2012; 53 (2): 136-138.
9. Schaffer JV, Carroll C, Dvoretzky I, Huether MJ, Girardi M. Postirradiation morphea of the breast presentation of two cases and review of the literature. *Dermatology.* 2000; 200 (1): 67-71.
10. Morganroth PA, Dehoratius D, Curry H, Elenitsas R. Postirradiation morphea: a case report with a review of the literature and summary of the clinicopathologic differential diagnosis. *Am J Dermatopathol.* 2013. doi: 10.1097/DAD.0b013e3181cb3fdd.
11. Mosterd K, Winnepeninckx V, Vermeulen A, van Neer PA, van Neer FJ, Frank J. Morphea following surgery and radiotherapy: an evolving problem. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009; 23 (9): 1099-1101.
12. Leitenberger JJ, Cayce RL, Haley RW, Adams-Huet B, Bergstresser PR, Jacobe HT. Distinct autoimmune syndromes in morphea: A review of 245 adult and pediatric cases. *Arch Dermatol.* 2009; 145 (5): 545-550.
13. Tirado-Rodriguez B, Ortega E, Segura-Medina P, Huerta-Yepez S. TGF- $\beta$ : an important mediator of allergic disease and a molecule with dual activity in cancer development. *J Immunol Res.* 2014; 2014: 318481.
14. Massagué J. TGF $\beta$  in cancer. *Cell.* 2008; 134 (2): 215-230. doi: 10.1016/j.cell.2008.07.001.
15. Straub JM, New J, Hamilton CD, Lominska C, Shnyder Y, Thomas SM. Radiation-induced fibrosis: mechanisms and implications for therapy. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2015; 141 (11): 1985-1994.
16. Narbutt J, Holdrowicz A, Lesiak A. Morphea - selected local treatment methods and their effectiveness. *Reumatologia.* 2017; 55 (6): 305-313.
17. Kreuter A, Krieg T, Worm M, Wenzel J, Moinzadeh P, Kuhn A et al. German guidelines for the diagnosis and therapy of localized scleroderma. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2016; 14 (2): 199-216.