

Morfea tras tratamiento radioterápico por neoplasia mamaria

Postirradiation Morphea in Breast Cancer

José María Martín^a, María Isabel Pinazo^a, Carlos Monteagudo^b,
Luis Caldúch^a, Dolores Ramón^a, Esperanza Jordá^a

^aServicio de Dermatología. ^bServicio de Anatomía Patológica. Hospital Clínico Universitario. Valencia. España.

Correspondencia:

José María Martín. Servicio de Dermatología. Hospital Clínico Universitario de Valencia. Avda. Blasco Ibáñez, 17; 46010, Valencia. España.
Tel. +34 963862646. Fax: +34 963862646.

Resumen

Se describe el caso de una mujer de 56 años de edad, que debido a un carcinoma de mama fue sometida a una mastectomía radical izquierda, con tratamiento radio y quimioterápico postoperatorio. La paciente empleó tras la intervención una prótesis externa de silicona. Dos años después comenzó a desarrollar una placa esclerodermiforme en el lugar de la cicatriz, confirmándose mediante el estudio histológico que se trataba de una morfea.

Palabras clave: radioterapia, morfea, cáncer de mama

Summary

A case report of a 56-year-old woman who underwent a left radical mastectomy for breast cancer together with postoperative chemo and radiation therapy is described. The patient used a silicone external prosthesis following surgery. She developed a sclerodermiform plaque in the scar area two years later. The histopathological study was consistent with morphea.

Key words: *breast cancer, morphea, radiation therapy*

El creciente uso en los últimos años de la radioterapia como tratamiento adyuvante a la cirugía y a la quimioterapia en las neoplasias mamarias ha provocado la aparición de placas de morfea en la región irradiada, que aparecen de meses a años tras el tratamiento [1-3], cuyo reconocimiento resulta especialmente importante ya que pueden simular clínicamente una recidiva del tumor mamario.

Observación

Se trata de una mujer de 56 años de edad a la que se diagnosticó en enero del año 1999 un carcinoma mixto lobulillar y ductal infiltrante de mama izquierda. El estudio de extensión fue negativo. Se le practicó una mastectomía radical izquierda con linfadenectomía axilar en febrero del mismo año (pT2pN7/19M0) y posteriormente se le administró un tratamiento coadyuvante con quimioterapia (4 ciclos de epirubicina y ciclofosfamida), transplante autólogo de médula ósea y radioterapia sobre la pared torácica y la cadena supraclavicular izquierda, recibiendo una dosis total de 50 Gy repartidos de forma fraccionada en 25 sesiones (2 Gy por sesión) durante un periodo de 32 días. En la actualidad estaba en tratamiento con tamoxifeno.

La paciente acudió al Servicio de Dermatología de nuestro hospital en diciembre del año 2001. Refería que desde hacía aproximadamente un año y medio, 9 meses tras la irradiación, presentaba a nivel del costado izquierdo, sobre la cicatriz de la mastectomía, una placa con morfología de banda, que abarcaba desde la región esternal a la línea media axilar, con una anchura de unos 7 cm. en la zona próxima al esternón, estrechándose de forma progresiva hasta la línea media axilar donde media aproximadamente 5 cm. La placa tenía una coloración blanquecino-amarillenta en la porción central, que estaba indurada a la palpación, con una zona eritematoviolácea en la periferia que blanqueaba a la presión (fig. 1). No había lesiones similares en otras regiones de la superficie corporal. La paciente refería el uso permanente de una prótesis externa de silicona (fig. 2) tras la intervención y llamaba la atención que la zona afecta presentaba una morfología superponible a la de la prótesis. No presentaba otros antecedentes de interés.

Las posibilidades diagnósticas que se plantearon en un primer momento fueron las de morfea, enfermedad injerto contra huésped (EICH) esclerodermiforme y recidiva de la neoplasia mamaria y se solicitaron exploraciones complementarias para esclarecer el diagnóstico. Se practicó una biopsia cutánea que



Figura 1. Placa esclerodermiforme en el lugar de la cicatriz de la mastectomía, indurada a la palpación, con una zona eritematoviolácea en la periferia.

englobó parte de la lesión esclerótica y de la periférica. El estudio histológico puso de manifiesto la existencia de un engrosamiento fibroso de la dermis que englobaba parcialmente el tejido adiposo subcutáneo (fig. 3a) y se acompañaba de infiltrados inflamatorios linfocitarios multifocales en la dermis reticular (fig. 3b). Existían áreas de depósito de colágeno inmaduro rodeadas por haces colágenos gruesos. No se apreciaron alteraciones epidérmicas significativas. En la dermis superficial existían vasos telangiectásicos dispersos.

Los exámenes de laboratorio en búsqueda de enfermedades de tejido conectivo fueron negativos, incluyendo ANA, anticuerpos anticentrómero, anti DNA ds, anti Sm, anti RNP, anti Ro, anti La, y anti Scl-70. Asimismo, las serologías para *Borrelia burgdorferi* también resultaron negativas.

Se recomendó evitar el contacto directo de la prótesis de silicona con la zona cicatricial así como una disminución del tiempo de contacto con la piel y se instauró tratamiento con un corticoide tópico potente en varias tandas. Tras 9 meses de seguimiento la lesión tenía un menor componente inflamatorio y una mayor apariencia cicatricial.

Comentario

Las lesiones de morfea tras irradiación se han descrito generalmente como placas induradas, bien delimitadas, con un grado variable de eritema asociado que se localizan en la zona tratada, aunque en aproximadamente un 20% de los pacientes pueden evidenciarse lesiones similares en territorios diferentes a los irradiados [1]. Las placas pueden desarrollarse tras un periodo muy variable de tiempo. Existen casos descritos tras 1 mes de la radiación [2] y otros tras 32 años [3] aunque generalmente aparecen en los dos primeros años. La dosis total de radiación recibida por las pacientes antes del desarrollo de las lesiones oscila de 40 a 60 Gy y la mayoría de tratamientos

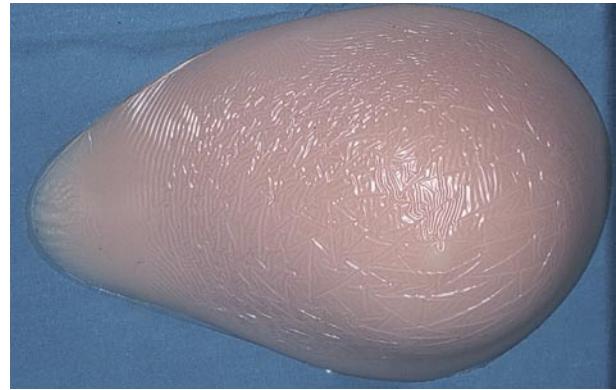


Figura 2. Prótesis externa de silicona empleada por la paciente tras la intervención quirúrgica.

se efectúan fraccionando la misma en un número de sesiones que oscila de 10 a 30 [3].

La biopsia cutánea resulta imprescindible para diferenciar esta entidad de otros procesos relacionados con la enfermedad de base de la paciente, como recidiva de la neoplasia mamaria, metástasis cutánea o un segundo tumor primario. Otros diagnósticos diferenciales a tener en consideración serían una celulitis infecciosa si el eritema es intenso, una enfermedad de Lyme o el inicio de una enfermedad injerto contra huésped crónica fundamentalmente si las pacientes han recibido un transplante alogénico de médula ósea, aunque la evolución y los exámenes de laboratorio permitirían descartarlos.

El estudio histopatológico permite también diferenciar la fibrosis de la morfea secundaria a irradiación. En la fibrosis tras radioterapia se afectan fundamentalmente los tejidos profundos subcutáneos, respetando dermis y epidermis, a diferencia de los cambios que se evidencian en la morfea, que son más superficiales y suelen presentar un componente inflamatorio de moderado a intenso en la dermis [4]. Otras características que permiten diferenciarlas serían el hecho de que la fibrosis post radioterapia es más frecuente ya que afecta a 1/4 mujeres irradiadas [5], los cambios fibróticos son precoces, su severidad se correlaciona con la dosis recibida y no se extienden más allá de la zona irradiada [6], a diferencia de la morfea, que aparece en 1/500 mujeres mastectomizadas sometidas a tratamiento radioterápico [7], siendo muy variable el periodo de latencia entre la radiación y el inicio de la sintomatología, no teniendo relación aparentemente con la dosis recibida y extendiéndose en un 20% de las ocasiones a territorios no irradiados [3].

El tratamiento es el mismo que el de la esclerodermia localizada idiopática, fundamentalmente con corticoides tópicos. La zona afecta pierde la induración en un periodo que oscila

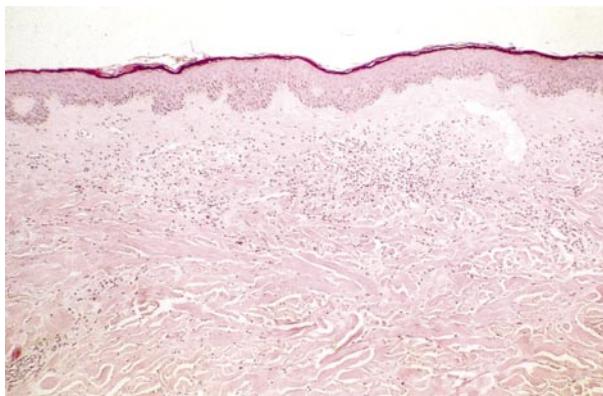


Figura 3. a) Engrosamiento fibroso de la dermis que englobaba parcialmente el tejido adiposo subcutáneo.

de 1 a 4 años, permaneciendo en ocasiones un cierto grado de empastamiento cutáneo, retracción y cambios pigmentarios [7,8].

Los mecanismos que se involucran en los cambios producidos en los tejidos por la radioterapia son variados e incluyen daño en componentes celulares, fenómenos inmunológicos y disregulación en la producción de colágeno [9,10].

De este modo, en la etiopatogenia de la morfea post irradiación se ha postulado que la radiación induciría la formación de antígenos fruto de sus efectos tóxicos directos sobre componentes celulares normales, especialmente fibroblastos y células endoteliales, y que el reconocimiento de esos neoantígenos por linfocitos B y/o T tras un período variable de tiempo (meses o años) produciría una respuesta inflamatoria local con la consiguiente liberación de factores de crecimiento y otras citocinas capaces de estimular una sobreproducción de colágeno por los fibroblastos. Una posible justificación a este retraso en el desarrollo del proceso inflamatorio se ha intentado explicar involucrando estímulos ambientales desconocidos [3].

En esta paciente, además de la radioterapia, otros factores que pueden haber contribuido en el desarrollo de la reacción esclerodermiforme pueden haber sido el empleo de tamoxifeno, medicación frecuentemente utilizada en pacientes con neoplasias mamarias, ya que se ha demostrado que es capaz de estimular la actividad de TGF-B [11], importante quimiotáctico de fibroblastos y el más potente inductor de la síntesis de colágeno [12]. No tenemos constancia del desarrollo de morfeas en pacientes sometidas a tratamiento con tamoxifeno que no hayan sido irradiadas, entre otros motivos porque es una circunstancia que no suele producirse en la práctica clínica, aunque por otro lado sí existen descripciones de morfeas postirradiación en pacientes no sometidas al tratamiento antiestrogénico, lo que limitaría en cierto modo la importan-

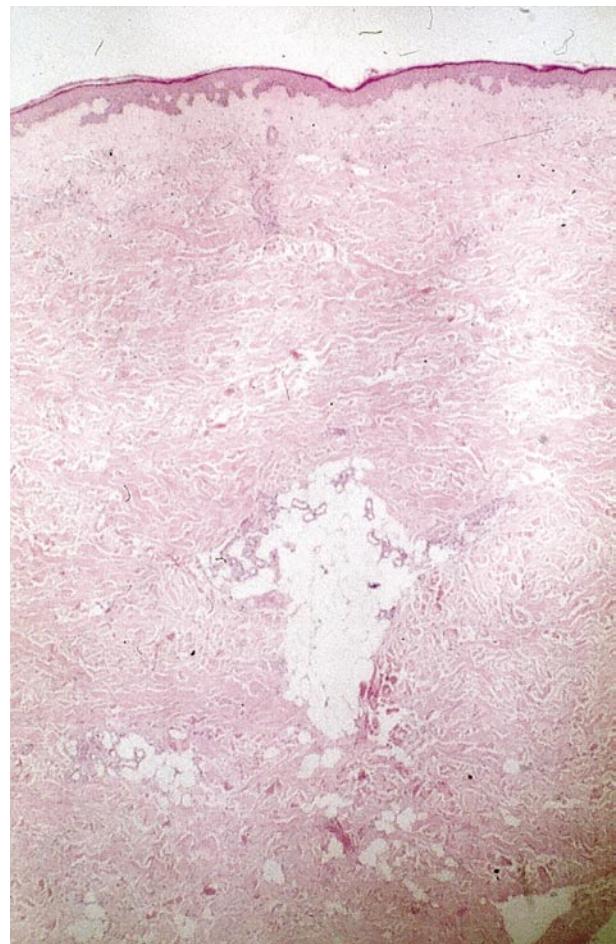


Figura 3. b) Infiltrados inflamatorios linfocitarios multifocales en la dermis reticular.

cia de este fármaco en la cadena de procesos que conduce al desarrollo del trastorno escleroso.

Respecto a la prótesis de silicona es conocida la relación entre los implantes mamarios de silicona y el desarrollo de morfeas localizadas [13] aunque no existen descripciones hasta la fecha de morfeas debidas al empleo de prótesis externas. A pesar de ello, el territorio cutáneo afecto en este caso, que coincide con la superficie de contacto de la prótesis con la piel nos induce de alguna manera a pensar que esta prótesis pueda ser un factor contribuyente en la génesis del trastorno. En el mecanismo etiopatogénico se ha postulado que la migración de micropartículas de los líquidos o geles de silicona serían capaces de provocar una reacción inflamatoria local o incluso generalizada con formación posterior de granulomas a cuerpo extraño [14,15]. Por tanto, aunque resulte complejo, cabría pensar en la posibilidad de que partículas de la próte-

sis pudieran atravesar la barrera cutánea, de la misma forma que sucede con los parches de silicona que se emplean para reducir cicatrices hipertróficas, y ser capaces de contribuir en el desarrollo de la morfea.

A diferencia de lo que sucede con el transplante alogénico de médula ósea, con el autotransplante (transplante autólogo) existe un mínimo riesgo de desarrollar una enfermedad inerto contra huésped (EICH) [16,17]. En nuestro caso, la posibilidad de explicar como EICH crónico esclerodermiforme los cambios cutáneos descritos tendrían en contra no sólo lo infrecuente de este tipo de lesión, sino la ausencia de daño epidérmico y dermoepidérmico en el examen histológico, además de la localización, restringida al área irradiada.

Finalmente, también es conocida la mayor tendencia al desarrollo de esclerosis cutánea en pacientes con determinadas neoplasias subyacentes, incluidas las mamarias [10,18].

Como conclusión nos hallamos ante una entidad con un creciente número de descripciones cuyo interés fundamental radica en que debe ser diferenciada de una recidiva de la neoplasia mamaria y cuyo mecanismo etiopatogénico resulta aún confuso, desconociéndose todavía la influencia ejercida en los mecanismos que conducen al desarrollo de la misma por factores intercurrentes como los citados a lo largo del artículo y las causas de la latencia, en ocasiones tan prolongada, entre la radiación y el desarrollo de la morfea.

Bibliografía

- 1- Volver GB, Rodger A, Mortimer PS, Savin JA, Nelly SM, Hunter JAA. Post-irradiation morphea. *Br J Dermatol* 1989; 120: 831-835.
- 2- Forbes AM, Woodrow JC, Verbov JL, Graham RM. Carcinoma of the breast and scleroderma: four further cases and a literature review. *Br J Rheumatol* 1989; 29: 65-69.
- 3- Schaffer JV, Carroll C, Dvoretsky I, Huether MJ, Girardi M. Postirradiation morphea of the breast. Presentation of two cases and review of the literature. *Dermatology* 2000; 200: 67-71.
- 4- Archarbeau JO, Pezner R, Wasserman T. Pathophysiology of irradiated skin and breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31: 1171-1185
- 5- Clarke D, Martinez A, Cox RD. Analysis of cosmetic results and complications in patients with Stage I and II breast cancer treated by biopsy and irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983; 9: 533-549.
- 6- James Wd, Odom RB. Late subcutaneous fibrosis following megavoltage radiotherapy. *J Am Acad Dermatol* 1980; 3: 616-618.
- 7- Bleasel NR, Stapleton KM, Commens C, Ahern VA. Radiation-induced localized scleroderma in breast cancer patients. *Australas J Dermatol* 1999; 40: 99-102.
- 8- Gollob MH, Dekoven JG, Bell MJ, Assaad D, Rao J. Postradiation morphea. *J Rheumatol* 1998; 25: 2267-2269.
- 9- Lee EB, Anhalt GJ, Voorhees JJ, Diaz LA. Pathogenesis of scleroderma: Current concepts. *Int J Dermatol* 1984; 23: 85-89.
- 10- Davis DA, Cohen PR, McNeese MD, Duovic M. Localized scleroderma in breast cancer patients treated with supervoltage external beam radiation: Radiation port scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35: 923-927.
- 11- Chen H, Tritton TR, Kenny N, Absher M, Chiu JF. Tamoxifen induces TGF- β 1 activity and apoptosis of human MCF-7 breast cancer cells in vitro. *J Cell Biochem* 1996; 61: 9-17.
- 12- Smith EA, LeRoy EC. A possible role for transforming growth factor in systemic sclerosis. *J Invest Dermatol* 1990; 95: 1255-1275.
- 13- Lazar AP, Lazar P. Localized morphea after silicone gel breast implantation: More evidence of a cause-and-effect relationship. *Arch Dermatol* 1991; 127: 263.
- 14- Aljotas J, García MI. Silicone and autoimmune diseases. *An Med Interna* 1998; 15: 276-283.
- 15- De la Espriella J, Crickx B. Sclérodermies et états sclérodermiformes induits par la silice et des agents chimiques ou médicamenteux. *Ann Dermatol Venereol* 1991; 118: 948-953.
- 16- Aractingi S, Chosidow O. Cutaneous graft-versus-host disease. *Arch Dermatol* 1998; 134: 602-612.
- 17- Kunisaki SM, Haller GW, Shimizu A, Kitamura H, Colvin RB, Sach DH. Autologous graft-versus-host disease in a porcine bone marrow transplant model. *Transplantation* 2002; 74: 465-471.
- 18- Smith KJ, Yeager J, Skelton HG. Localized scleroderma in breast cancer patients treated with supervoltage external beam radiation: Radiation port sclero-