Morfea profunda posradioterapia. Reporte de un caso

Post radiotherapy deep morphea. A case report

Melisa V. Corball^{1*}, M^a Virginia García¹, Iliana Garay¹, María Kurpis² y Alejandro Ruiz-Lascano¹

¹Servicio de Dermatología; ²Servicio de Patología. Hospital Privado Universitario de Córdoba, Universidad Católica de Córdoba, Córdoba, Argentina

Resumen

La morfea, también llamada esclerosis localizada, es una enfermedad crónica del tejido conectivo, caracterizada por endurecimiento de la piel secundario a un exceso en la producción del colágeno. Dependiendo de la profundidad de la morfea, puede involucrar tejidos adyacentes, como celular subcutáneo, fascia, músculo y tejido óseo. La patogénesis es incierta, pero se han implicado múltiples factores (genéticos, infecciosos, traumáticos, drogas) que contribuyen a aumentar las citocinas proinflamatorias, lo cual conduce a un desequilibrio entre la producción y la destrucción del colágeno, que finalmente va a favorecer la fibrosis que caracteriza a esta enfermedad. La morfea posradioterapia es una entidad poco frecuente, descrita mayoritariamente en mujeres con cáncer de mama. El uso creciente de la radioterapia en el tratamiento del cáncer de mama obliga al dermatólogo a considerar esta entidad. Presentamos el caso de una mujer de 62 años de edad, que padecía de un carcinoma de mama, por lo que fue sometida a diferentes tratamientos, como mastectomía, radioterapia y quimioterapia. Ocho años después le aparecieron placas esclerodermiformes en el lugar próximo a la cicatriz, así como en otras regiones distantes, y mediante estudio histológico se confirmó que se trataba de una morfea profunda.

Palabras clave: Morfea. Esclerodermia localizada. Enfermedades tejido conectivo.

Abstract

The morphea, also known as localized scleroderma, is a chronic connective tissue disorder characterized by thickening of the skin due to an excessive collagen production. Depending on the subtype, it can involve adjacent tissues such as fat, fascia, muscle and bones. The pathogenesis remains unclear, although there are multiple factors involved (genetics, infections, trauma, drugs), which contribute to elevate the proinflammatory cytokines and generate an imbalance between the production and destruction of collagen, that finally will produce the fibrosis that characterizes this pathology. Posirradiation morphea is an uncommon disease that has been reported in women with breast cancer. The increasing use of radiotherapy as a treatment for breast cancer highlights the importance for the dermatologist to consider this entity. We report a case of a 62 years old woman, who suffers from breast cancer and underwent different treatments, such as mastectomy, radiotherapy and chemotherapy. Eight years later, she develops sclerodermiform plaques in the place of the scar, and also in other distant regions, which were confirmed by histopathologic examination to be deep morphea.

Key words: Morphea. Localized scleroderma. Connective tissue diseases.

Correspondencia:

*Melisa V. Corball
E-mail: melisacorball@gmail.com

Fecha de recepción: 29-05-2020

Fecha de aceptación: 15-07-2020

DOI: 10.24875/MCUT.20000008

Disponible en internet: 14-12-2020

Med Cutan Iber Lat Am. 2020;48(2):106-111

www.MedicinaCutaneaLA.com

0210-5187/© 2020 Colegio Ibero Latinoamericano de Dermatología A.C. (CILAD). Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La esclerodermia localizada es la forma localizada cutánea de esclerodermia, caracterizada por una fibrosis que se manifiesta en forma de placas o bandas cutáneas escleróticas infiltradas al tacto. La prevalencia se estima en aproximadamente 1-9/100,000. La enfermedad afecta con mayor frecuencia a las mujeres (relación mujer:hombre de aproximadamente 3-4:1), los niños presentan una mayor predisposición para desarrollar la enfermedad que los adultos^{1,2}.

La esclerodermia localizada se clasifica en varias formas, entre las que se incluyen la morfea, la morfea localizada y la esclerodermia lineal. La esclerodermia lineal tiene tendencia a afectar a niños y adolescentes, mientras que la morfea en placas es más habitual en adultos³.

Aunque su patogénesis no se comprende por completo, es probable que se trate de un proceso multifactorial que conlleva un desequilibrio entre la producción y la destrucción de colágeno. Se caracteriza por la presencia de un infiltrado de linfocitos T CD4+, exceso en la producción de colágeno tipo I y III y su depósito en la matriz extracelular. Además, hay una cierta inhibición en la degradación de esta molécula debido a la presencia de autoanticuerpos dirigidos contra la colagenasa MMP-1. El daño de los vasos sanguíneos pequeños, la activación de los linfocitos T y la alteración de la producción de tejido conjuntivo constituyen los tres componentes principales de la esclerodermia³.

El pronóstico suele ser favorable. La esclerodermia localizada raramente modifica el pronóstico vital, pero puede afectar de forma importante la calidad de vida.

Presentación del caso

Comunicamos el caso de una paciente de 62 años de edad, sexo femenino, que presentaba como antecedentes personales patológicos: cáncer de mama derecha diagnosticado en el año 2009, por lo que se le realizó mastectomía parcial derecha, quimioterapia y radioterapia; hipertensión arterial y dislipemia, medicada con enalapril y rosuvastatina. No presentaba antecedentes heredofamiliares ni tóxicos de relevancia.

Se presentó a la consulta por lesiones de aspecto indurado y sensación de tirantez en el brazo izquierdo de 2 meses de evolución.

Al examen físico dermatológico se observaron múltiples placas ovales induradas, firmes y circunscriptas, de color marfil en la porción central y rodeadas por un halo eritematoso violáceo en la periferia, localizadas

en el brazo izquierdo, en la zona de la mastectomía y la radioterapia previas y en la cadera derecha (Figs. 1-4). La placa del brazo izquierdo se presentaba como un cordón indurado y eritematoso de disposición longitudinal, con el «signo de la cuerda», y disminución de anexos en su superficie.

Al interrogatorio, refería sensación de tirantez en el brazo izquierdo. Negaba Raynaud, mialgias o síntomas sistémicos de relevancia.

Los diagnósticos clínicos planteados fueron morfea y fascitis eosinofílica.

Se solicitaron los siguientes estudios complementarios: análisis de laboratorio con reactantes de fase aguda, enzimas musculares, perfil reumatológico (anticuerpos antinucleares [ANA], anticuerpos nucleares extractables, anticuerpos del antígeno scl 70, anticentrómero, componente 3 y 4 del complemento, complemento total, factor reumatoideo), serologías virales (virus de inmunodeficiencia humana, virus hepatitis B y C) negativas; ecografía de partes blandas y resonancia magnética de mamas, cadera y brazo, que objetivaron leve engrosamiento septal subcutáneo; radiografía de tórax, que no presentó alteraciones. La paciente permanecía en control con su oncólogo que en los últimos meses había realizado mamografía y ecografías mamarias, sin anomalías.

Se realizaron dos biopsias insicionales de piel profunda con estudio histopatológico (protocolo n 2201/17), que informaron: epidermis con leve atrofia, fibrosis y homogeneización del colágeno y ligera atrofia anexial. Se destaca, además, leve a moderado infiltrado inflamatorio mononuclear perivascular e intersticial que compromete tejido celular subcutáneo (TCS) y fascia, con lo cual se efectuó el diagnóstico de cambios vinculables a morfea profunda (Figs. 5-6).

Se indicó tratamiento con corticoide sistémico (prednisona 40 mg por día) y metotrexato 15 mg semanal por 3 meses para la estabilización de la enfermedad, con posterior reducción gradual de la dosis de corticoide. Actualmente, a 10 meses de la presentación inicial, continúa en tratamiento con 5 mg por día de prednisona y la misma dosis de metotrexato.

En controles posteriores se pudo observar franca mejoría de las lesiones y ausencia de nuevas (Fig. 7).

Discusión

Las morfea, también conocida como *esclerodermia localizada*, es un trastorno autoinmunitario crónico que se caracteriza por la presencia de esclerosis cutánea. Sus manifestaciones principales son: fases atróficas

escleróticas e inflamatorias, piel esclerótica engrosada y trastornos sistémicos, como artritis y enfermedades neurológicas. Se diferencia de la esclerodermia por la ausencia de acrosclerosis/esclerodactilia. Es de 3-4 veces más frecuente en mujeres, en edades comprendidas entre los 40-50 años⁴.

Aunque su patogénesis no se comprende por completo, es probable que se trate de un proceso multifactorial que conlleva un desequilibrio entre la producción y la destrucción de colágeno. Se caracteriza por la presencia de un infiltrado de linfocitos T CD4+, exceso en la producción de colágeno de tipo I y III, y depósito de matriz extracelular. Además, hay una cierta inhibición en la degradación de esta molécula debido a la presencia de autoanticuerpos dirigidos contra la colagenasa. El daño de los vasos sanguíneos pequeños, la activación de los linfocitos T y la alteración de la producción de tejido conjuntivo constituyen los tres componentes principales de la esclerosis.

La aparición de lesiones de morfea se relacionó con traumatismos tisulares locales, incluso lesiones por radiaciones, intervenciones quirúrgicas, inyecciones intramusculares⁴, así también con medicamentos (bleomicina, vitamina K, carbidopa, balicatib)³, infecciones (Borrelia).

Dependiendo del subtipo, puede involucrar tejidos adyacentes, como celular subcutáneo, fascia, músculo y tejido óseo, pero no órganos internos.

Peterson, et al., en 1995, propusieron la clasificación de la morfea en: placa, generalizada, ampollosa, lineal y profunda.

En la Guía dermatológica europea sobre diagnóstico y tratamiento de enfermedades esclerosantes de la piel («European Dermatology Forum S1-Guideline on the diagnosis and treatment of sclerosing diseases of the skin»; Parte 1: «Localized scleroderma, systemic sclerosis and overlap syndromes»), publicada en 2017 en la revista *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, se presenta la clasificación clínica de morfea propuesta por Kreuter, et al, que considera la extensión y profundidad de la fibrosis, y divide la morfea en cinco tipos, con algunos subtipos³.

Los tipos y subtipos de morfea, según Kreuter, et al, son:

- Limitada: morfea en placa (clásico); guttata; atrofia de la piel de Pasini y Pierini.
- Generalizada: 4 o más placas induradas de más de 3 cm de diámetro, involucra 2 o más regiones anatómicas, con tendencia a coalescer, puede dar lugar a limitación de la movilidad cuando se localiza alrededor de áreas articulares; panesclerótica.

- Lineal: principalmente afecta a las extremidades; *en coup de sabre* (cuero cabelludo y cara); hemiatrofia facial progresiva (síndrome de Parry-Romberg).
- Profunda: compromiso del tejido celular subcutáneo, fascia, músculo y/o tejido óseo.
- Mixta.

Cuando el proceso inflamatorio se localiza principalmente en el panículo y en los tejidos más profundos, las lesiones de morfea difieren clínicamente de la clásica morfea, son más inflamatorias, adheridas profundamente y menos definidas. Dentro de este grupo se encuentra la morfea profunda y la fascitis eosinofílica. Esta se caracteriza por su rápida progresión, en semanas o meses, los síntomas empeoran tras el ejercicio, ocasionando contracturas en flexión y limitando al paciente en forma temprana. La eosinofilia periférica puede ser muy llamativa (hasta 30%), además de presentar elevación de la velocidad de eritrosedimentación e hiperglobulinemia. Se puede asociar con otras manifestaciones, como artritis, miositis y síndrome del túnel carpiano, también se asocia con enfermedades mielodisplásicas. Histológicamente se observa esclerosis de la dermis, del panículo y de la fascia, con un infiltrado linfoplasmocitario, acompañado de eosinófilos⁵.

Teniendo en cuenta las características clínicas de nuestra paciente, consideramos que se trata de morfea de características mixtas: profunda, debido al compromiso de tejidos hasta la fascia; lineal, por su distribución en el brazo izquierdo, y generalizada, debido a la afectación de varias regiones anatómicas.

La historia clínica ayuda a determinar si hay compromiso sistémico, al igual que los análisis de laboratorio. En un artículo de revisión, publicado en 2019 por Sangita Khatri, et al., se analizan cohortes y se describe que más del 50% de los pacientes con morfea presentan títulos elevados de tres de los principales anticuerpos: ANA, anticuerpos antihistonas y anticuerpos antiácidos desoxirribonucleicos de cadena simple. Estos anticuerpos están asociados a mayor severidad, incluyendo mayor profundidad de las lesiones y mayor compromiso de la superficie cutánea, así también asociación con subtipos más severos y manifestaciones extracutáneas⁶.

Para arribar al diagnóstico, la biopsia debe ser suficientemente profunda, ya que algunos subtipos de morfea podrían inicialmente comprometer tejido subcutáneo, fascia e, incluso, músculo. Con la histopatología, no es posible distinguir entre morfea o esclerosis sistémica, tampoco diferenciar entre los distintos subtipos clínicos de morfea. Las lesiones inflamatorias tempranas están

Figura 1. Placa longilínea de color marfil con borde eritematoso y mal definido, indurada a palpación, localizada en la cara anterior del brazo izquierdo. Vista panorámica.

Figura 2. Placa longilínea de color marfil con borde eritematoso y mal definido, indurada a la palpación, localizada en la cara anterior del brazo izquierdo.

Figura 3. Placa esclerodermiforme en el lugar de la mastectomía y radioterapia previas.

caracterizadas por gruesas bandas de colágeno en dermis reticular que corren paralelo a la superficie cutánea,

Figura 4. Placas en la cadera derecha, donde se puede apreciar el centro de color nacarado y el anillo liláceo periférico.

Figura 5. Tinción con H/E, 20X: epidermis atrófica, fibrosis y homogeneización del colágeno, ligera atrofia anexial.

y por la presencia de un denso infiltrado inflamatorio linfocítico perivascular. Los linfocitos predominan en el infiltrado, pero pueden estar presentes células plasmáticas, histiocitos y eosinófilos. La epidermis subyacente suele estar atrófica. En un estadio más avanzado, las lesiones se convierten relativamente avasculares, con poca evidencia de inflamación. Las fibras colágenas se observan engrosadas y con gran eosinofilia. Las glándulas sebáceas están atroficas o ausentes, y el

Figura 6. Tinción de Masson, 20X: Fibrosis y homogeneización del colágeno.

Figura 7. Franca mejoría de la lesión en el control clínico a los 3 meses de iniciado el tratamiento.

colágeno podría reemplazar a los adipocitos en el tejido celular subcutáneo³.

Se estima que la incidencia de la morfea profunda posradioterapia es de dos casos por cada 1,000 mujeres con cáncer de mama tratadas con radioterapia³. Este dato contrasta con la incidencia de 2.7 casos de morfea por cada 100,000 en la población general⁷. La morfea inducida por la radiación se desarrolla comúnmente en la misma área de la radiación; sin embargo, en entre el 20 y el 25 % de los casos se puede extender más allá del campo irradiado o presentarse en un lugar distante⁸.

El intervalo de tiempo entre el tratamiento con radioterapia y la aparición de la morfea va desde pocos meses hasta varios años tras su finalización, han sido publicados casos con periodo de latencia de hasta 32 años. En un estudio realizado por Diago, et al.⁷, el tiempo medio de latencia fue de 9.5 años, lo cual coincide con nuestro caso. La hipótesis más aceptada para explicar este periodo de latencia señala que los neoantígenos inducidos por la radioterapia pasan desapercibidos para el sistema inmune hasta que se dé un fenómeno de reactividad cruzada, tras una infección, por ejemplo, y el sistema inmune sea capaz de reconocer entonces estos nuevos antígenos en la piel.

Se manifiesta inicialmente como una placa eritematosa y edematosa que aparece en la zona radiada, y que puede extenderse a otras áreas. Posteriormente se observa una tendencia hacia la fibrosis, caracterizada por la induración y retracción de la piel afectada, la cual adquiere un tinte violáceo en la periferia, dejando áreas centrales blanquecinas con pérdida de anexos.

El pronóstico suele ser favorable. La esclerodermia localizada raramente modifica el pronóstico vital, pero puede afectar de forma importante la calidad de vida.

Debe tenerse en cuenta la extensión y la profundidad de la morfea para instaurar el tratamiento. Variedad de opciones están disponibles para la fase activa de la enfermedad. En general, las opciones terapéuticas se dividen en tópicos, sistémicos y fototerapia UVA. Los tipos generalizada, lineal o profunda usualmente requieren tratamiento sistémico, con corticoides o metotrexato como fármacos de primera línea. En el caso de nuestra paciente, la evolución de la enfermedad fue buena, presentando mejoría de las lesiones con la terapéutica instaurada^{9,10}.

Conclusiones

El interés de la presentación está dado por la importancia que tiene el reconocimiento de esta enfermedad de baja frecuencia^{11,12}, para instaurar un tratamiento oportuno en fase temprana activa de la enfermedad, así también como recalcar su relación patogénica con el tratamiento radioterápico, uno de los principales tratamientos para los cánceres más frecuentes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Bibliografía

- Stephanie SD, Heidi TJ. Morfea. En: Goldsmith L, Katz S, Gilchrist B, Paller A, Leffell D, Wolff K. *Dermatología en Medicina General*. 8.ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2014. p. 692-702.
- Mantovani L, Zauli S, Ferron P, Pedriali M, Virgili A. A solitary atrophic lesion of the left arm. *G Ital Dermatol Venereol*. 2015;150(4):486-8.
- Knobler R, Moizadeh P, Hunzelmann N, Kreuter A, Cozzio A, Mouthon L, et al. European Dermatology Forum S1?guideline on the diagnosis and treatment of sclerosing diseases of the skin, Part 1: localized scleroderma, systemic sclerosis and overlap syndromes. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(9):1401-24.
- Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K, Fitzpatrick. *Dermatología en medicina general*. 8.ª ed. Cap. 64. p. 692-702.
- Bohórquez MC, Restrepo JF, Iglesias Gamarra A. Morfea generalizada vs fascitis eosinofílica. Reporte de un caso y revisión de la literatura. *Rev Colomb Reumatol*. 2012;9:316-21.
- Khatri S, Liu C, Mirizio E, Torok KS, Astakhova K. Autoantibodies in morphea: An update. *Front Immunol*. 2019;10:1487.
- Diago A, Llombart B, Requena C, Sanmartín O, Guillén C. Morfea posradioterapia en pacientes con cáncer de mama. Posible relación con otras enfermedades autoinmunes. *Actas Dermosifiliogr*. 2019; 110(2):153-9.
- Gaviria CM, Jiménez SB, Gutiérrez J. Morfea o escleroderma localizada. *Rev Asoc Colomb Dermatol*. 2014;22(2):126-40.
- Gorkiewicz-Petkow A, Kalinska-Bienias A. Systemic involvement in localized scleroderma/morphea. *Clin Dermatol*. 2015;33(5):556-62.
- Torchia D, Schachner LA. Superimposed segmental morphea with keloidal features. *Int J Dermatol*. 2015;54(8):944-5.
- Connolly KL, Griffith JL, McEvoy M, Lim HW. Ultraviolet A1 phototherapy beyond morphea: experience in 83 patients. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2015;31(6):285-95.
- Bernárdez Cruz Y, Curbelo Alonso M, Cabrera Acea G, Hernández López E. Morfea mamaria. Presentación de un caso. *MediSur*. 2017;15(3):414-9.