

Entidades

Esclerodermia localizada-like

Dra. María Bibiana Leroux
Argentina

La esclerodermia localizada es un desorden cutáneo que se caracteriza por inflamación seguida de esclerosis e incluye distintas formas clínicas, la mayoría de ellas de escasa frecuencia. Se estima una incidencia de 27 por 1.000.000. La resolución de la enfermedad es cercana a 3.8 años en el 50% de los pacientes. La supervivencia de estos pacientes no difiere de la población general. Si bien se puede presentar a cualquier edad, es más frecuente en niños y jóvenes, más del 60% de los casos de morfea se dan en pacientes menores de 18 años. Suele tener predisposición en el sexo femenino. En la mayoría de los casos es de curso benigno sin compromiso de órganos internos. Sin embargo el proceso puede extenderse o comprometer tejidos subcutáneos pudiendo comprometer severamente la calidad de vida de los pacientes.

Existe consenso para considerar a la esclerodermia localizada un desorden autoinmune órgano específico que compromete sobre todo la piel. El diagnóstico se realiza mediante biopsia y estudio histológico de la piel comprometida. Estudios de laboratorio hematológico y detección de anticuerpos colaboran en la evaluación del paciente en particular. Los estudios por imágenes como radiografías, resonancia magnética, electro miografía o ultrasonido se reservan para el compromiso profundo o subcutáneo.



Foto nº1: Aspecto característico de lesión de reciente comienzo. Obsérvese aspecto marfilino y halo violáceo.

Foto nº2: Múltiples placas escleróticas en tronco.

Foto nº3 :Cambios histológicos en dermis papilar

Foto nº4: Cambios histológicos en dermis profunda.

Los hallazgos histológicos en esclerodermia localizada representan un proceso de engrosamiento y homogenización de los haces de colágeno. La epidermis suele ser normal. En los primeros estadios inflamatorios se observa en dermis reticular y/o estructuras subcutáneas infiltrados intersticiales de linfocitos y ocasionalmente eosinófilos. Las paredes de los vasos muestran edema endotelial, engrosamiento haces colágenos preexistentes y depósito de fibras de colágeno recientemente formado. En el estadio tardío esclerótico, el infiltrado inflamatorio desaparece. Los haces de colágeno en dermis reticular y profunda aparecen más gruesos, estrechamente juntos y de apariencia eosinofílica. Se observa menor cantidad de vasos sanguíneos y las estructuras anexiales se van perdiendo progresivamente.

En el contexto de este artículo vamos a comentar algunos casos clínicos que nos llevaron a hacer el diagnóstico diferencial con esclerodermia localizada.

Placa esclerodermiforme localizada en tronco posterior a mastectomía y radioterapia



Paciente de 71 años de edad que presenta en parte anterior de tronco lesión de piel, posterior a mastectomía y radioterapia a causa de cáncer de mama. Se observa piel esclerótica, en zonas imposible de plegar con múltiples calcificaciones. Estas últimas producen fenómenos inflamatorios seguidos de infecciones secundarias y extrusión de calcio. No presenta lesiones similares en piel no irradiada.

PLANTEOS DIAGNÓSTICOS

RADIODERMITIS CRÓNICA FIBROSIS POST RADIACION MORFEA

Las lesiones de *radio dermatitis crónica* aparecen al menos dos años después de haber recibido radiaciones ionizantes superiores a 12-15 Gy. Aparece luego de meses a años del tratamiento. La piel se encuentra atrófica, esclerosa, desprovista de anexos, con hiper o hipo pigmentación y telangiectasias. El riesgo de que secundariamente se formen úlceras y carcinomas cutáneos es elevado. Existen escasos reportes en la literatura sobre calcificaciones subcutáneas debidas a radiodermatitis por cáncer de mama.

El estudio histológico revela atrofia de la dermis con cambios vacuolares en la membrana basal, telangectasias, esclerosis de la dermis con “ fibroblastos de la radiación” (atípicos) y pérdida de las estructuras anexas.

La **fibrosis post radiación** es semejante a la anterior pero involucra tejidos profundos y puede comenzar tan temprano como 10 semanas después de la radiación. Se caracteriza por fibrosis progresiva del tejido subcutáneo como fascia y músculo en radiación portal. Usualmente respeta la piel.

La **morfea** post radiación como efecto cutáneo colateral de la radioterapia fue reconocida por Roentgen en 1885. Sin embargo recibe mínima atención hasta que Colver en 1989 describe un cuadro símil morfea en 9 pacientes, de los cuales 7 recibieron radioterapia por cáncer de mama. Ocurre como reacción idiosincrática independiente de la severidad de la reacción aguda. Como complicación de la radioterapia puede desarrollarse afectando otros sitios además del irradiado. En 2003, Ardern-Jones reporta el caso de una mujer que trece años posterior a la irradiación por cáncer de mama desarrolla lesiones de morfea en la piel irradiada y además, en ambas piernas. En 2008 Walsh reporta 5 casos de morfea post- irradiación.

La incidencia de esta complicación de la radioterapia es de 1/500 pacientes. Recordemos que la morfea de origen autoinmune alcanza 2.7 por 100.000 en la población general /año. La exacta frecuencia es muy difícil de definir ya que es confundida con radiodermatitis crónica o fibrosis post-radiación. No existen factores predisponentes conocidos de este cuadro. Su comienzo puede variar de 4 a 12 años luego del tratamiento. Los estudios serológicos revelan positividad para anticuerpos antinucleares en algunos pacientes. Sin embargo anticuerpos específicos para esclerodermia no se han hallado.

Las lesiones tempranas de **morfea post-radiación** se caracterizan por placas eritemato edematosas que hacen sospechar celulitis. En estos casos hacer diagnóstico diferencial con dermatitis recall post-radiación o carcinoma en coraza. El aspecto clínico de lesiones avanzadas puede variar desde lesiones similares a liquen escleroatrófico, placas eritematosas induradas con piel de naranja (semejando recidiva local del cáncer de mama), o piel eritematosa fibrótica.

La **paniculitis esclerosante post- radiación** es una variante inusual de paniculitis que aparece como complicación de radioterapia con gran voltaje. Si bien se observa un compromiso lobular en esta paniculitis que representaría una variación de la morfea profunda post-radiación, no existe consenso para considerarla como una entidad separada.

La patogénesis de la morfea inducida por radiación es desconocida pero es importante distinguirla de la radiodermatitis y de la fibrosis postradiación. En un análisis sobre la variación de respuesta del tejido normal a la radioterapia entre paciente y paciente, los datos sugieren que la diferenciación de los fibroblastos puede ser un co-factor en el desarrollo de fibrosis inducida por radiación. Se conoce que en pacientes irradiados, la respuesta de los fibroblastos de la piel a la radiación es tanto la inactivación como paralelamente la diferenciación terminal prematura.

Más allá de esta evidencia, aumento de la producción de colágeno se observa luego de la irradiación. También se postula que la radiación induce neoantígenos en fibroblastos o células endoteliales que podrían estimular la respuesta linfocitaria T o B, estos por su parte estimulan citoquinas y factores de crecimiento que producen estimulación fibroblástica, generando exceso de colágeno.

Esta entidad obliga al diagnóstico diferencial con metástasis subcutáneas, celulitis, o colagenopatías que comprometan la grasa subcutánea.

***Se recomienda realizar estudio histopatológico de la lesión que ayu-
daría en el diagnóstico diferencial.***

El manejo terapéutico tanto de la radio dermatitis como de la morfea post-radiación es complejo. La terapia tópica incluye corticoides locales. Se ha ensayado tratamientos sintomáticos, colchicina y PUVA terapia con resultados variables.

Bibliografía

- Cesarios, Graciela I. M; Feijóo, Fernando N; Celoria, Guillermo. Título: Calcificaciones cutáneas en radiodermatitis crónica / Cutaneous calcifications in chronic radiodermatitis. Fuente: [Arch. argent. dermatol](#);47 (5):225-8.
- Senkus-Konefka E.; Jassem J. Complications of Breast-cancer Radiotherapy. [Clinical Oncology](#) (2006) 18: 229e235
- [Herskind C](#), [Bentzen SM](#), [Overgaard J](#), [Overgaard M](#), [Bamberg M](#), [Rodemann HP](#). Differentiation state of skin fibroblast cultures versus risk of subcutaneous fibrosis after radiotherapy. [Radiother Oncol](#). 1998 Jun;47 (3):263-9.
- [Herskind C](#), [Johansen J](#), [Bentzen SM](#), [Overgaard M](#), [Overgaard J](#), [Bamberg M](#), [Rodemann HP](#). Fibroblast differentiation in subcutaneous fibrosis after postmastectomy radiotherapy. [Acta Oncol](#). 2000;39(3):383-8.
- [Herrmann T](#), [Günther C](#), [Csere P](#). Localized morphea--a rare but significant secondary complication following breast cancer radiotherapy. Case report and review of the literature on radiation reaction among patients with scleroderma/morphea. [Strahlenther Onkol](#). 2009 Sep;185(9):603-7. Epub 2009 Sep 12.
- [Mosterd K](#), [Winnepenninckx 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 Sep;23(9):1099-101. Epub 2009 Mar 17.
- [Requena L](#), [Ferrándiz C](#). Sclerosing postirradiation panniculitis. [Dermatol Clin](#). 2008 Oct;26(4):505-8.
- [Walsh N](#), [Rheume D](#), [Barnes P](#), [Tremaine R](#), [Reardon M](#). Postirradiation morphea: an underrecognized complication of treatment for breast cancer. [Hum Pathol](#). 2008 Nov;39(11):1680-8.

Placa esclerodermiforme adyacente al sitio de aplicación de quimioterapia



Paciente de 69 años de edad que desarrolla placa esclerodermiforme cercana al pliegue del codo izquierdo, posterior a quimioterapia debido a cáncer de colon. Relata haber sufrido extravasaciones durante el tratamiento, sin mayores problemas. No sabe qué drogas se utilizaron para su tratamiento. La lesión se resuelve sin tratamiento en 90 días.

Planteos diagnósticos

REACCION EN EL SITIO DE LA INYECCION ESCLEROSIS ASOCIADA A DROGAS

La administración de quimioterapia se asocia a efectos colaterales tanto en la piel como en las faneras. El mecanismo más frecuentemente tóxico que alérgico.

La **reacción en el sitio de inyección** se considera efecto adverso cutáneo mínimo y no es frecuente. Sin embargo la extravasación de quimioterapia por infusión tiene una incidencia de 0.1 a 6.5%. Los fármacos que pueden causar reacciones en el lugar de la inyección se dividen en 2 tipos: irritantes y vesicantes. Los irritantes provocan una irritación limitada y de corta duración en la vena causando molestias, eritema o reacción de llamarada –hipersensibilidad-. Los vesicantes provocan una reacción en el lugar de la inyección, a la que con frecuencia se hace referencia como celulitis química. Aparecen como reacción y luego dependiendo de la cantidad, concentración y poder vesicante de la droga provocan eritema subido, dolor, ampollas o ulceración. Estos cambios pueden verse en 6 a 12 hs. Los agentes considerados “vesicantes” tienen la propiedad de causar inflamación sin cito toxicidad directa, pudiendo desarrollar necrosis tisular. Los agentes asociados a injuria de tejido inducida por extravasación son: doxorubicina, daunorubicina, idarubicina, actinomicina D, bleomicina, mitomicina, vinblastina, vincristina, vinorelbina, etoposide, cisplatino, docetaxel y paclitaxel. La necrosis puede extenderse a músculos, tendones o estructuras neurovasculares. El tratamiento inmediato requiere discontinuación del tratamiento. Se puede intentar terapias locales o enfriamiento de la zona. Posteriormente si fuera necesario se puede hacer escisión del área injuriada.

Las reacciones **esclerodermiformes como evento adverso a distintas drogas, incluyendo quimioterapia** han sido citadas. Desde hace tiempo se conoce que la inyección de fitomenadiona –vitamina K1– y de corticoides puede producir cambios esclerodermiformes en el sitio de inyección.

Con respecto de la inyección de **bleomicina** se describe edema significativo seguido de rápido desarrollo de fibrosis cutánea. En un estudio reciente en ratones -a los cuales se administra bleomicina subcutánea- la evaluación histológica revela marcado aumento de el grosor de la dermis y infiltración eosinofílica subcutánea, entre otras. El manejo terapéutico dependerá de el compromiso del paciente en particular.

Drogas utilizadas en quimioterapia inductoras de esclerosis

- ◆ **BLEOMICINA**
- ◆ **CAPECITABINA**
- ◆ **DOCETAXEL**
- ◆ **ENFUVRTIDE (agente anti retroviral) reacción en sitio de inyec.**
- ◆ **GEMCITABINE (nucleósido análogo)**
- ◆ **INFLIXIMAB (agente bloqueador de TNF-alfa)**
- ◆ **PACLITAXEL**

Bibliografía

- [Kamil N, Kamil S, Ahmed SP, Ashraf R, Khurram M, Ali MO.](#) Toxic effects of multiple anticancer drugs on skin. sept.-oct. 1997. [Pak J Pharm Sci.](#) 2010 Jan;23 (1):7-14.
- Wyatt AJ, Leonard GD, Sachs DL. Cutaneous Reactions to Chemotherapy and their Management. [Am J Clin Dermatol](#) 2006; 7 (1): 45-63
- [Pang BK, Munro V, Kossard S](#) Pseudoscleroderma secondary to phytomenadione (vitamin K1) injections: Texier's disease [Australas J Dermatol.](#) 1996 Feb;37 (1):44-7.
- [Ranganathan P.](#) Infliximab-induced scleredema in a patient with rheumatoid arthritis. [J Clin Rheumatol.](#) 2005 Dec;11(6):319-22.
- Pedersen JV, Jensen S, Krarup-Hansen A., Riis L. Scleroderma induced by paclitaxel [Acta Oncologica,](#) 2010; 49: 866–868
- Konishi Y, Sato H., Sato N., Fujimoto T., Fukuda J., Tanaka T. Scleroderma-like cutaneous lesions induced by paclitaxel and carboplatin for ovarian carcinoma, not a single course of carboplatin, but re-induced and worsened by previously administrated paclitaxel [J Obstet. Gynaecol. Res. Vol. 36, No. 3: 693–696, June 2010.](#)
- [Vazquez-Botet R, Reyes BA, Vazquez-Botet M.](#) Sclerodermiform linear atrophy after the use of intralesional steroids for periorbital hemangiomas: a review of complications. [J Pediatr Ophthalmol Strabismus.](#) 1989 May-Jun;26(3):124-7.
- [Trindade F, Haro R, Fariña MC, Requena L.](#) Hand-foot syndrome with sclerodactyly-like changes in a patient treated with capecitabine. [Am J Dermatopathol.](#) 2008 Apr;30(2):172-3.
- Bessis, D.; Guillot, B.; Legouffe, E.; Guilhou, J. Gemcitabine-associated scleroderma-like changes of the lower extremities [Journal of the American Academy of Dermatology](#) Vol: 51 Nro: 2 Suppl. S Págs: S73 - S76.
- Metin Ozgen. Methotrexate Has No Antifibrotic Effect in Bleomycin-induced Experimental Scleroderma. [The Journal of Rheumatology](#) 2010; 37:3
- Maggi P., Ladisa N., Cinori E., Altobella A., Pastore G.; Filotico R. Cutaneous injection site reactions to long-term therapy with enfuvirtide. [Journal of Antimicrobial Chemotherapy](#) (2004) 53, 678–681