

Dermatitis evocada por radiación inducida por tamoxifen en un paciente con adenocarcinoma ductal de mama

LILIAM VIVAS¹, MARÍA CRISTINA ARVELO², LIGMAR RUIZ³, CARLOS SUCRE⁴, OLGA ZERPA⁵

Resumen

La reacción evocadora de radiación conocida también como fenómeno de recall, es una reacción inflamatoria cutánea secundaria a la utilización de una droga en particular, en un área que previamente ha recibido radioterapia, que puede ocurrir días o incluso años después de la irradiación y cuya causa aún no ha podido ser determinada.

Se ha visto la asociación con doxorubicina, paclitaxel, tamoxifen (5 %) entre otras. La reacción tiene distintos grados de severidad cutánea y en ocasiones sistémica. La conducta terapéutica por lo general es la suspensión de la droga y el uso de esteroides, analgésicos y antihistamínicos.

Se presenta el caso de una paciente con adenocarcinoma ductal de mama derecha metastásico a hueso que ameritó radioterapia y posteriormente, se inició tratamiento con tamoxifen, con el desarrollo de placas eritematosas en áreas que habían recibido irradiación, complicación inusual de esta droga.

Palabras clave: fenómeno de recall, reacción evocadora de radiación, tamoxifen.

Radiation Recall with tamoxifen in patient with ductal mammary adenocarcinoma

Summary

The evocative cutaneous reaction also known as radiation recall phenomenon, is a secondary skin inflammatory reaction to the use of a particular drug in an area that has previously received radiation therapy, occurring days or even years after irradiation and whose cause is yet to be determined.

The association has been with drugs such as doxorubicin, paclitaxel and tamoxifen (5%). This reaction has different degrees of cutaneous severities and occasionally has systemic manifestations. The therapeutic approach is usually the suspension of the drug, and also any steroid use, analgesics and antihistamines being used.

Here, we present a patient with right breast ductal adenocarcinoma with metastasis in bone that required radiation therapy and then began treatment with tamoxifen. The patient develop erythematous plaques in areas that had received radiation, an unusual complication of this drug.

Keywords: recall phenomenon, radiation reaction evocative, tamoxifen.

1. Médico Oncólogo. Servicio de Oncología Médica (ARSUVE) Instituto Médico La Floresta y Centro Médico Docente La Trinidad. Caracas. Venezuela
2. Médico Internista. Instituto Médico La Floresta. Caracas. Venezuela.
3. Médico Internista. Instituto Médico La Floresta y Hospital Universitario de Caracas. Caracas. Venezuela
4. Médico Oncólogo. Director del Servicio de Oncología Médica (ARSUVE) Instituto Médico La Floresta y Centro Médico Docente La Trinidad. Caracas. Venezuela.
5. Dermatólogo. Instituto Médico La Floresta. Caracas. Venezuela.

Autor para correspondencia:
María Cristina Arvelo
arvelo.mc@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La reacción evocadora de radiación o fenómeno de *recall*, se refiere a la aparición de lesiones inflamatorias cutáneas localizadas, en un área previamente irradiada, después de la administración de ciertos medicamentos. Puede ocurrir días o años después de la irradiación, y frecuentemente se asocia con el uso de quimioterapia. El fenómeno de evocación fue

descrito por primera vez en 1959 por D'Angio luego de utilizar daptomicina. Clínicamente, dependiendo de la severidad, puede presentarse como eritema, necrosis, ulceración o sangrado. A pesar que el fenómeno es ampliamente conocido en el mundo de la medicina, la causa exacta sigue siendo desconocida.¹

El tamoxifen es una droga antineoplásica, antagonista de receptores estrogénicos y modulador selectivo de receptores estrogénicos.

Es utilizada para el tratamiento del cáncer de mama metastásico femenino y masculino, como terapia adyuvante después del primer tratamiento con radioterapia. Reduce el riesgo de cáncer de mama invasivo en aquellos casos de carcinoma ductal *in situ* luego de la cirugía y la incidencia de cáncer de mama en aquellas mujeres que son consideradas de alto riesgo.

Los efectos adversos más frecuentes del tamoxifen son: carcinoma endometrial; trombosis venosa o embolismo pulmonar, cardiovasculares como vasodilatación y flushing; alteraciones del sistema nervioso central: dolor neuropático; cambios de humor; músculo-esqueléticos: debilidad muscular, artritis, artralgias; metabólicos: edema, alteración del ciclo menstrual y sangrado genital; cambios en la piel (6% a 19 %) y *rash* (13 %).²

Se describe a continuación un caso de reacción evocadora de radiación o fenómeno de *recall* por tamoxifen en una paciente con adenocarcinoma ductal de mama.

REPORTE DE CASO

Paciente femenina de 33 años con diagnóstico de adenocarcinoma ductal de mama derecha moderadamente diferenciado, con metástasis ósea, receptores Re 100 positivo, Rp negativo y Her2 neu negativo.

Fue tratada inicialmente con radioterapia en metástasis ósea (sesión única), esquema CAF de quimioterapia (ciclofosfamida, adriamicina, fluoracilo) y ácido zolendrónico, por cuatro ciclos, con mejoría parcial. Posteriormente, se evidenció una ulceración en la mama derecha y se inició tratamiento semanal con paclitaxel por doce semanas y radioterapia concurrente en la zona durante un mes. Se decide mantener tratamiento con paclitaxel hasta resolución quirúrgica, con lo que se evidencia una respuesta parcial mayor presentando mejoría clínica de la ulcera y aversión del pezón. Por neurotoxicidad secundaria a paclitaxel, cinco meses después se suspende y se inicia tamoxifen, goseralina y ácido zolendrónico.

A los dos meses de iniciado el tratamiento con tamoxifen, seis meses posterior a la última sesión de radioterapia, la paciente consulta por presentar placa eritematosa de bordes definidos con aumento de temperatura en mama derecha que se extiende a región superior de tórax, región lumbar y cara anterior de muslo izquierdo (Figura 1).

Se realiza biopsia de la lesión que reporta dermis con edema e infiltrado inflamatorio perivascular e intersticial, predominantemente mononuclear con eosinófilos, sugestivos de reacción evocadora de radiación o fenómeno de *recall*. Se indica tratamiento con aceponato de metilprednisolona tópico y loratadina/ betametasona 5/0.25 mg oral diario y se suspende el tratamiento con tamoxifen, con posterior mejoría clínica. (Figura 2 a y b)



Figura 1: Paciente con placa eritematosa de bordes definidos en mama derecha.

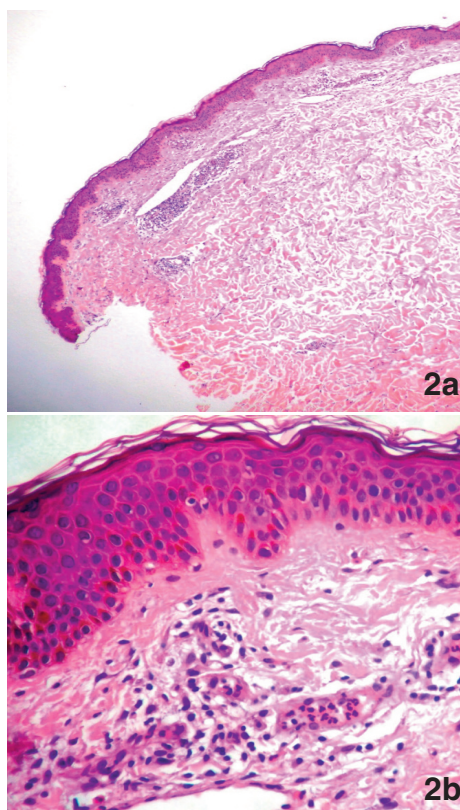


Figura 2 a: Epidermis sin alteraciones, dermis con infiltrado inflamatorio perivascular superficial; b: Infiltrado inflamatorio predominantemente mononuclear con ocasionales eosinófilos

DISCUSIÓN

El fenómeno de *recall* o reacción evocadora de radiación se define como la aparición de procesos inflamatorios cutáneos limitados a un área previamente irradiada después de la administración de ciertos medicamentos, en este caso quimioterápicos, que puede ocurrir días o incluso años después de la irradiación y cuya causa aún no ha podido ser determinada.

El *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* de Estados Unidos, CTCAE, clasificó el fenómeno *recall* como "rash: dermatitis asociada a radiación" y la estadió en 5 grados. Grado 1 (leve): eritema leve con descamación seca. Grado 2 (moderada): eritema moderado a severo, descamación húmeda en parches limitada a zonas de pliegue y edema moderado. Grado 3 (severo): descamación húmeda que se extiende más allá de zonas de pliegue, abrasión y sangrado inducido por trauma menor. Grado 4 (discapacitante y que atenta contra la vida): necrosis de la piel y ulceración de toda la dermis, sangrado espontáneo y grado 5: muerte. El paciente descrito corresponde con el grado 2.³

Se han descrito casos de afectación sistémica en los que se evidencia mucositis orofaríngea, esofagitis, neumonitis y miositis. La biopsia de la lesión por lo general muestra un infiltrado inflamatorio mixto no específico y en algunos casos dependiendo de la severidad, se puede observar hiperqueratosis folicular con pústulas foliculares, esclerosis de la dermis, atipias estromales y vasculares así como balonamiento de queratinocitos^{1,3}. En el caso descrito se evidenció infiltrado inflamatorio no específico.

Drogas como docetaxel (15%), doxorubicina (13%), gemcitabina (11%) y paclitaxel (11%) han sido documentadas como las más frecuentes en producir este fenómeno.

Sin embargo, se ha descrito el fenómeno de *recall* con otras como: actinomicina D, metotrexate, etopósido, bleomicina, simvastatina, fluoruracilo, hidroxiurea, vinblastina. En la paciente fue utilizado el tamoxifen, que ha sido reportado en apenas 5% de los casos documentados con este fenómeno.⁴

El mecanismo fisiopatológico del fenómeno de evocación es aún desconocido. Algunas hipótesis plantean que involucra daño directo al ácido desoxirribonucleico (ADN) por efecto acumulativo de la radiación que conlleva a la acumulación de radicales libres, con el subsecuente daño vascular y de la función epitelial de las células madres. El hecho que, ciertas drogas no citotóxicas pueden producirlo y que el fenómeno puede ser evocado incluso después de la primera administración de la droga, hizo que Camidge planteara la hipótesis que el proceso pudiese corresponder a una reacción de hipersensibilidad idiosincrática. Es decir, que la reacción fuera inducida por la droga mediante la activación de vías inflamatorias no inmunológicas y esto podría explicar la poca frecuencia de su desarrollo con ciertas drogas como el tamoxifen, empleada en la paciente.¹

También se ha planteado, como probable patogénesis, la posibilidad de que los tejidos que previamente habían sufrido algún tipo de lesión por la radioterapia, al ponerse en contacto con el medicamento podrían desencadenar una respuesta inmunológica local. Se piensa además que la radioterapia podría conllevar a las células a persistir en la secreción de ciertas citoquinas como interleuquina 1 y 6, factor de necrosis tumoral alfa, PDGF B (factor beta derivado de plaquetas) y el TGF (factor transformador de crecimiento), tiempo después de suspender la radioterapia y estas, al entrar en contacto con algún medicamento

inductor, aumenten su actividad y produzcan el fenómeno de *recall*.

De hecho, la mayoría de las radiodermatitis han surgido cuando el período entre la radioterapia y la quimioterapia es menor de dos meses. Lo peculiar de esto radica en que, si bien la toxicidad por radioterapia varía entre individuos, depende del tamaño del área irradiada y la dosis total de radiación, no corresponde a estos factores el riesgo de desarrollar el fenómeno.⁵

El diagnóstico de reacción evocadora de radiación fue hecho en la paciente por los hallazgos clínicos (placas eritematosas en zonas previamente irradiadas) posterior a la administración de tamoxifen, pues de acuerdo con lo establecido en la literatura este diagnóstico se determina por la asociación entre signos y síntomas así como la historia clínica. La biopsia de piel no es determinante para el diagnóstico. Cuando esta reacción implica la afectación de algún órgano los estudios de extensión están indicados.^{3,6}

El tratamiento dependerá de la severidad del fenómeno. En aquellos casos leves la suspensión de la droga y el uso de tratamiento sintomático pudiesen ser suficientes, como en este caso. Usualmente, la reacción no mejorará si la droga causante se mantiene. En los casos sistémicos puede ser incluso necesaria la cirugía.⁷

El tratamiento se basó en el uso de esteroides tópicos o sistémicos (aunque no se sabe si aumenta la velocidad de resolución), analgésicos antiinflamatorios y antihistamínicos. El tiempo de resolución depende aparentemente de la farmacocinética del agente precipitante y suele ser de una a dos semanas. El uso posterior de la misma droga no necesariamente evocará la reacción por lo que dependerá de las características del paciente y la patología, el reinicio del medicamento. El uso de esteroides asociado a la terapia pudiese prevenir el fenómeno, aunque no ha sido comprobado. Se han visto casos en el que el fenómeno de *recall* reaparece y es más severo al previo.⁷

CONCLUSIÓN:

El fenómeno de *recall* o reacción evocadora de radiación es un diagnóstico importante de sospecha al evidenciar un fenómeno inflamatorio cutáneo en un área que previamente ha sido irradiada, incluso en aquellos pacientes que han recibido radioterapia mucho tiempo atrás.

Este efecto secundario inusual para algunas drogas como el tamoxifen, debe tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial y el tratamiento de los pacientes con la enfermedad neoplásica avanzada, puesto que puede confundirse con recidivas locales o complicaciones infecciosas de áreas previamente operadas. Su diagnóstico temprano prevendrá el desarrollo de lesiones más severas ●

Agradecimientos

A las Dras. Ylvia Madrid y Annie Planchart por la lectura y fotografías del estudio histopatológico.

Referencias

1. Oanta A. Radiation Recall Dermatitis induced by tamoxifen. Bulletin of the Transilvania Series VI: Medical Sciences University of Brasov 2012; 5(54): 113-116.
2. UpToDate. Drugs: tamoxifen. Base de datos en internet . (Citado 07 Jul 2014) Disponible en: http://www.uptodate.com/contents/tamoxifen-drugs-information?source=search_&search=tamoxifeno&selectedTitle=1%7E150.
3. Burris H, Hurlig J. Radiation Recall with anticancer agents. The Oncologist 2010; 15: 1227-1237.
4. Sánchez A, García A, Duenas R. Dermatitis por reacción evocadora de radiación inducida por gemcitabina. Oncología 2006; 29(1): 47-49.
5. Allevalo M. Efectos adversos cutáneos de la terapia antineoplásica. Act Terap Dermatol 2008; 31: 78-91.
6. Hird A, Wilson J, Symons S. Radiation recall dermatitis: case report and review of the literature. Current Oncology 2008; 15(1): 53-62.
7. Singer E. Tamoxifen induced radiation recall dermatitis. The Breast Journal 2004; 2: 170-171.

Pertenecer a la Sociedad Venezolana de Dermatología Médica Quirúrgica y Estética es Importante.

Si eres dermatólogo y aun no estás inscrito a la Sociedad te invitamos a convertirse en miembro:

Beneficios de ser miembro

- Seguro de Mala Praxis Profesional sin costo alguno a extra Solvente
- Suscripción a la revista Dermatológica Venezolana.
- Precios especiales en Jornadas y Congresos.
- Posibilidad de aplicar a Becas, Pasantías extramuro, AAD, Congreso Mundial de Estética y otros.
- Derecho a voz y voto en las Reuniones de la Asamblea de la SVDMQE (Miembros Titulares).
- Pertenecer a las Comisiones de Trabajo.

Requisitos

Para Ingresar como miembro ACTIVO a la Sociedad

- Haber realizado Curso de Postgrado en Dermatología, de 3 años de duración en una Universidad nacional o extranjera.
- Llenar planilla respectiva (descargar en www.svderma.org)
- Carta de Solicitud por escrito para el ingreso.
- Carta de Presentación por tres Miembros Titulares.
- Copia de Título de Médico.
- Copia de Título de Dermatólogo
- Currículum
- Copia de Cédula de Identidad
- Soporte de los documentos referidos en el currículum. (Anexar Artículo 8)

Para Ascensos de Miembro Activo a Miembro Titular

- Carta solicitando ascenso e indicando la fecha de ingreso como Miembro Activo.
- Llenar planilla respectiva (www.svderma.org)
- Currículum Vitae actualizado. (Anexar Artículo 8)

Cumplir con una de las siguientes pautas

- Haber publicado dos trabajos sobre la especialidad como autor principal,
- Haber publicado tres trabajos como coautor,
- Haber presentado cuatro trabajos como autor principal en diferentes Reuniones Anuales,
- Haber cumplido 100 horas crédito – dermatológicas en 3 años consecutivos.
- Presentar un trabajo de ascenso – Anexar el trabajo científico que será presentado en una Reunión Mensual

Para ingresar como miembro Titular

Llenar planilla respectiva. (www.svderma.org)

- Solicitud por escrito para el ingreso como Miembro Titular, especificando que ingresa presentando un trabajo científico y el título del mismo.
- Presentación por tres Miembros Titulares
- Haber realizado Curso de Postgrado en Dermatología, de 3 años de duración en una Universidad Nacional o Extranjera.
- Currículum Vitae actualizado. (Anexar Artículo 8)
- Copia del título de médico.
- Copia del título de Dermatólogo.
- Soporte de los documentos referidos en el currículum
- Anexar trabajo científico de ingreso que será presentado en una Reunión Administrativa de la Sociedad Venezolana de Dermatología Médica Quirúrgica y Estética