



ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



REVISIÓN

Dermatosis inflamatorias asociadas a radioterapia



I. Hernández Aragüés*, A. Pulido Pérez y R. Suárez Fernández

Servicio de Dermatología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

Recibido el 12 de abril de 2016; aceptado el 11 de septiembre de 2016

Disponible en Internet el 20 de diciembre de 2016

PALABRAS CLAVE

Radioterapia;
Dermatosis
radioinducidas;
Dermatosis
radioterapia;
Radiodermatitis

KEYWORDS

Radiotherapy;
Radiation-induced
skin reactions;
Radiotherapy-
induced skin
reactions;
Radiodermatitis

Resumen La radioterapia es una técnica de uso creciente en el campo de la oncología. Debido al alto recambio celular cutáneo, la radiación ionizante afecta colateralmente a la piel y encontramos de forma frecuente dermatosis inflamatorias asociadas a radioterapia. Algunos de estos cuadros, como la radiodermatitis o el fenómeno de recall, son bien conocidos por el dermatólogo. Es importante reconocer otros cuadros cutáneos asociados a radioterapia que aparecen de forma menos frecuente y que en muchas ocasiones son infradiagnosticados.

© 2016 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Inflammatory Skin Conditions Associated With Radiotherapy

Abstract Radiotherapy for cancer is used increasingly. Because skin cells undergo rapid turnover, the ionizing radiation of radiotherapy has collateral effects that are often expressed in inflammatory reactions. Some of these reactions—radiodermatitis and recall phenomenon, for example—are very familiar to dermatologists. Other, less common radiotherapy-associated skin conditions are often underdiagnosed but must also be recognized.

© 2016 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La radioterapia (RT) es una técnica ampliamente usada en el ámbito oncológico, de modo que aproximadamente el 50% de estos pacientes es sometido a esta modalidad terapéutica, bien de forma aislada bien en combinación con otros tratamientos. La radiación ionizante afecta a la piel de

forma colateral por ser un tejido con un alto recambio celular. Los efectos secundarios cutáneos son muy frecuentes, con incidencias descritas de hasta el 50% de los pacientes afectados de radiodermatitis de grado leve¹. No obstante, un porcentaje menor de pacientes también presentará cuadros cutáneos de mayor extensión y gravedad.

En este trabajo proponemos una clasificación que divide por un lado aquellas dermatosis que aparecen exclusivamente en el contexto de la radioterapia, que a su vez pueden ser o no dosis-dependientes (tabla 1). Por otro lado, mostramos una serie de cuadros radioinducidos o agravados por la RT en los que en muchos casos no encontramos una clara relación dosis-dependencia.

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: ignaciohdezaragues@gmail.com
(I. Hernández Aragüés).

Tabla 1 Clasificación propuesta de dermatosis inflamatorias asociadas a radioterapia

<p>Dermatosis inducidas exclusivamente por el efecto de la radioterapia</p> <p><i>Dosis dependientes</i></p> <p>Radiodermatitis (aguda/crónica)</p> <p><i>Sin clara relación con dosis de radioterapia</i></p> <p>Fenómeno de recuerdo o <i>recall</i></p> <p>Síndrome de erupción pruriginosa polimorfa eosinofílica asociada a radioterapia</p> <p>Paniculitis pseudoesclerodermiforme posirradiación</p> <p>Dermatosis desencadenadas o agravadas por el efecto de la radioterapia</p> <p><i>Eritema exudativo multiforme/síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica posradioterapia</i></p> <p>Síndrome <i>erythema multiforme associated with phenytoin and cranial radiation therapy</i></p> <p><i>Enfermedades ampollosas autoinmunes radioinducidas</i></p> <p><i>Liquen plano radioinducido</i></p> <p><i>Morfea radioinducida</i></p> <p>Otros: <i>lupus eritematoso, dermatosis neutrofílica, EICH, quistes de millium, liquen escleroatrófico</i></p>

EICH: enfermedad injerto contra huésped.

Pese a que la presente revisión se centrará en las dermatosis inflamatorias posradioterapia, debemos recordar el mayor riesgo de aparición a largo plazo de tumores secundarios en el campo irradiado², así como la aparición de angiosarcoma en pacientes irradiadas por cáncer de mama³, también de las denominadas lesiones vasculares atípicas⁴ y de linfangiectasias adquiridas⁵.

Es importante conocer las características de las siguientes entidades, ya que muchas de ellas probablemente están infradiagnosticadas y se encuadran erróneamente dentro de cuadros más conocidos como la radiodermatitis. Más allá de las implicaciones diagnósticas, un adecuado manejo inicial de algunos de estos cuadros puede condicionar un mejor pronóstico.

Dermatosis inducidas exclusivamente por el efecto de la radioterapia

Dosis dependientes

Radiodermatitis

Comprende una serie de manifestaciones cutáneas secundarias a la exposición a la radiación ionizante que dependen fundamentalmente de factores individuales de riesgo (tabla 2), de la dosis total recibida y de la profundidad de penetración de la radiación⁶.

Se distingue cronológicamente entre radiodermatitis aguda a aquella que ocurre en los primeros 90 días y radiodermatitis crónica a la que aparece más allá de ese período.

Radiodermatitis aguda. Aparece generalmente en forma de eritema en la zona irradiada, tras una media de 10-14 días después de la radioterapia⁶. En la actualidad, los cuadros de radiodermatitis aguda suelen ser de una intensidad leve-moderada debido al uso de equipos modernos como los

aceleradores lineales y la radioterapia de megavoltaje, que permiten un adecuado diseño del campo (*conformal radiotherapy*) y un mayor fraccionamiento de la dosis total.

La clasificación más utilizada en función de la gravedad de la afectación cutánea se basa en los criterios unificados del *National Cancer Institute* (versión 4)⁷ y la estadifica en 4 grados (tabla 3). Los estadios iniciales comprenden cuadros descamativos con escasa extensión, y progresivamente van presentando un aspecto más exudativo, extensión más allá de los pliegues y finalmente necrosis cutánea y ulceración.

El uso sinérgico de quimioterapia y RT para el tratamiento de tumores malignos conlleva en ocasiones un aumento de la toxicidad cutánea. El uso de nuevos fármacos diana, como los anticuerpos anti-EGFR (cetuximab, panitumumab) asociados a RT, suele desencadenar el desarrollo de radiodermatitis aguda de alto grado y de forma más precoz, ya que se comportan como radiosensibilizadores⁸. También se ha descrito una mayor tasa de fibrosis cutánea tardía con estos fármacos⁹.

La radiodermatitis aguda es consecuencia del daño estructural inmediato que produce la radiación ionizante a través de la liberación de radicales libres que dañan el ADN y que altera la maduración y reproducción de las células madre basales de la epidermis¹⁰. Esto se traduce en una alteración de la función barrera de la epidermis, con una mayor pérdida de agua transepidérmica y una necrosis parcial o total de la epidermis. Por otra parte, se genera un ambiente proinflamatorio con el reclutamiento local de leucocitos y la producción sostenida de IL-1¹¹. Asimismo se altera la angiogénesis, la fibrogénesis y la formación de tejido de granulación^{12,13}. La pérdida de células de Langerhans, unida al ambiente proinflamatorio y a la pérdida de la función barrera, puede promover la sobreinfección¹⁴.

Se produce también un descenso en la actividad mitótica de las células germinales de las glándulas sebáceas, del folículo piloso y de la epidermis, que explica tanto la sequedad y alopecia asociadas en ocasiones, así como el resto de manifestaciones descritas.

Histopatológicamente existe afectación epidérmica con degeneración vacuolar de la basal y queratinocitos necróticos, así como espongiosis que, en ocasiones, puede llegar a formar ampollas subepidérmicas¹⁵. También pueden apreciarse infiltrados inflamatorios perivasculares, vasos sanguíneos dilatados con trombos y edema dérmico.

En cuanto a la prevención y tratamiento de la radiodermatitis aguda, varias revisiones sistemáticas recientes describen extensamente su manejo^{1,16}, con las siguientes recomendaciones:

- Realizar lavados en las zonas irradiadas, acompañados o no de champú/jabón suave, para evitar la sobreinfección.
- Anteriormente se contraindicaba el uso de desodorantes con sales de aluminio o apósitos que contuvieran metales, ya que se creía que podían aumentar la toxicidad aguda de la RT. Diversos ensayos clínicos han demostrado con un grado de evidencia IA que su uso no se traduce en una mayor gravedad de la radiodermatitis^{16,17}.
- El empleo de corticoides tópicos, por su papel antiinflamatorio, es controvertido. El uso de corticoides de media-alta potencia en el tratamiento de la radiodermatitis aguda ya instaurada es eficaz¹⁸. En cuanto a su aplicación de forma profiláctica, distintos ensayos no han conseguido

demostrar una clara reducción en el grado final de radiodermatitis instaurada, pero sí una mejor calidad de vida con menor prurito y quemazón¹⁶.

- Ante la sospecha de sobreinfección, habrá que realizar cultivo bacteriano y comenzar tratamiento antibiótico tópico (crema de sulfadiazina argéntica o similares) o sistémico.

Hay que tener especial precaución en tumores ginecológicos o del canal anal, ya que suelen asociar radiodermatitis de grado 3-4 y un mayor riesgo de sobreinfección.

- Debido a la mayor afectación en flexuras, se recomienda evitar el contacto entre los pliegues durante las sesiones de RT⁶. También debe evitarse ropa ajustada en la zona afectada, la fotoexposición y los traumatismos.

El uso de aloe vera, cremas con trolamina, ácido hialurónico, apósitos de plata o sucralfato no ha demostrado utilidad en el tratamiento o la prevención de la radiodermatitis¹⁶.

El uso de amifostina, citoprotector usado en el contexto de la RT y en el tratamiento con cisplatino, demostró un menor grado de eritema final en un único estudio abierto con 30 pacientes¹⁹.

Radiodermatitis crónica. Son los cambios cutáneos que aparecen meses o años después de la radioterapia. Hay que distinguirlos de los llamados «efectos tardíos consecuentes», que son debidos a la ausencia de curación de una radiodermatitis aguda inicial de alto grado.

Según la clasificación RTOG/EORTC²⁰ estos cambios cutáneos se dividen en distintos estadios según su extensión y gravedad (tabla 4).

Suele presentarse en forma de poiquilodermia, con áreas hiper o hipopigmentadas, atrofia cutánea y telangiectasias (fig. 1). La aparición de telangiectasias, probablemente relacionada con daño en la microvasculatura, es más frecuente tras radiodermatitis de grado 3 o mayor y tras dosis *boost* de refuerzo de RT²¹. También son frecuentes la descamación, la hiperqueratosis y la xerosis cutánea.

Puede haber pérdida de uñas, anejos cutáneos, alopecia y zonas con menor sudoración.

Otra forma de presentación es la fibrosis cutánea, que puede ser localizada o generalizada. Puede llegar a asociar retracción y limitaciones en el movimiento. Dicha fibrosis está desencadenada por diversos factores, donde destaca el TGF- β . Este factor activa los fibroblastos, los cuales sintetizan y secretan procolágeno y otros componentes de la matriz extracelular²².

A nivel histológico, podemos encontrar atrofia epidérmica, hiperplasia endotelial, vasos esclerosados o trombosados. Si presenta fibrosis cutánea asociará sustitución de la dermis y del tejido subcutáneo por tejido fibroso y fibroblastos atípicos²³.

En el tratamiento de las telangiectasias persistentes se ha descrito la utilidad del láser de luz pulsada²⁴. La fibrosis cutánea es la complicación cutánea más difícil de tratar. Se ha usado pentoxifilina a dosis de 800 mg/d, bien sola bien en combinación con vitamina E²⁵. Este vasodilatador periférico también tiene propiedades antifibróticas al reducir la expresión del TGF- β y normalizar el fenotipo de fibroblastos alterados. No obstante, son escasos los estudios en humanos que demuestren claramente su eficacia¹⁶. Otras modalidades terapéuticas usadas de forma anecdótica son las inyecciones intramusculares de superóxido dismutasa liposomal con regresión de la fibrosis a las 3 semanas del inicio²⁶, y también el IFN gamma a dosis bajas por el efecto inhibitorio de los fibroblastos dérmicos²⁷.

Sin clara relación con dosis de radioterapia

Fenómeno de *recall*

El fenómeno de *recall* o de recuerdo consiste en la aparición de una dermatitis, limitada al campo irradiado, desencadenada por la administración de ciertos fármacos, generalmente quimioterápicos. Aparece tras un período de tiempo variable (desde días hasta años después) durante el

Tabla 2 Factores de riesgo para el desarrollo de radiodermatitis

Factores externos	Factores endógenos
<i>Esquema de radioterapia</i>	<i>Enfermedades genéticas</i>
Dosis total	Ataxia telangiectasia/heterocigotos para gen ATM
Fraccionamiento de dosis	Síndrome Gorlin
Superficie/volumen aplicado	Anemia de Fanconi
Tipo de radiación	Síndrome de Bloom
<i>Fármacos radiosensibilizadores</i>	Xeroderma pigmentoso
Aumento del daño celular	<i>Enfermedades del tejido conectivo</i>
<i>Factores físicos</i>	Lupus eritematoso sistémico
Obesidad (pliegues corporales más marcados)	Escleroderma
Tabaco	Artritis reumatoide
Desnutrición	<i>Enfermedades infecciosas</i>
Daño actínico previo	VIH
Fotoexposición	

ATM: proteína de la ataxia telangiectasia mutada; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Tabla 3 Escala de gravedad de radiodermatitis aguda según National Cancer Institute (CTCAE v4.0)


	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Lesiones cutáneas	Leve eritema Descamación seca	Eritema moderado-intenso Lesiones exudativas	Eritema intenso Marcado edema Lesiones exudativas	Úlceras Placas necróticas
Necrosis epidermis	No	No	Superficial	Total ± dermis
Localización	Inicialmente folicular	Predominio en pliegues	Más allá de pliegues	Más allá de pliegues
Otros	Despigmentación, alopecia	Edema ocasional	Zonas hemorrágicas tras traumatismos	Zonas hemorrágicas espontáneas
Ejemplo				

Tabla 4 Escala de gravedad de radiodermatitis crónica

	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Piel	Atrofia cutánea leve Alopecia leve Hiper/hipopigmentación	Atrofia cutánea parcheada Alopecia total Telangiectasias	Atrofia cutánea difusa Telangiectasias gruesas	Ulceración
Tejido celular subcutáneo (TCS)	Fibrosis leve y pérdida parcial de TCS	Fibrosis moderada (asintomática) Contractura en zona irradiada con < 10% reducción lineal	Fibrosis intensa y pérdida total de TCS Contractura en zona irradiada con > 10% reducción lineal	Necrosis
Mucosas	Atrofia leve Sequedad leve	Atrofia moderada Telangiectasias	Atrofia marcada con intensa sequedad asociada Telangiectasias gruesas	Ulceración

Fuente: adaptada de Toxicity Criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) (1995)²⁰.

cual la piel de dicho campo presentaba un aspecto sano, sin radiodermatitis asociada²⁸. Se considera dermatitis de *recall* cuando el intervalo mínimo entre RT y fármaco es de 7 días, ya que los cuadros que aparecen antes suelen estar producidos por sustancias radiosensibilizantes. Se han descrito casos de dermatitis de *recall* hasta 7 años después de la RT²⁹. No obstante, el intervalo mediano de aparición es de 39,5 días²⁸ tras la RT.

La piel es el órgano afectado en 2 de cada 3 pacientes, pero también se ha descrito fenómeno de *recall* en forma de neumonitis, mucositis, esofagitis y al nivel del sistema nervioso central o del intestino delgado²⁸.

Los fármacos que desencadenan el fenómeno de *recall* suelen ser quimioterápicos, entre los que destacan por su frecuencia los taxanos (paclitaxel, docetaxel) y las antraciclinas (adriamicina, doxorubicina), sumando ambos más de la mitad de los casos descritos. Otros quimioterápicos descritos son bleomicina, actinomicina D, gemcitabina, 5-fluoracilo, metotrexato y vinblastina. También hay casos asociados a fármacos no citotóxicos como fármacos antituberculosos³⁰, tamoxifeno³¹, antibióticos³² o simvastatina³³.

Las manifestaciones clínicas son superponibles a las de la radiodermatitis aguda, en forma de una placa eritematosa más o menos exudativa de bordes bien delimitados coincidiendo con el campo irradiado (fig. 2). No obstante, se diferencia en que no es necesaria la aparición previa de radiodermatitis y que previamente la piel de esa zona irradiada no presentaba lesiones cutáneas (tabla 5). En función de la gravedad, también pueden llegar a desarrollarse ampollas, úlceras, zonas hemorrágicas o necrosis. Cuanto menor es el período entre la administración de la RT y del fármaco desencadenante, el cuadro cutáneo es más intenso²⁸.

Parece existir un umbral de dosis de radiación recibida necesario para el desarrollo de dermatitis de *recall*. Varios autores han descrito cómo en pacientes que recibieron varios campos de RT a distintas dosis solo desarrollaron fenómeno de *recall* en aquellos campos con mayor dosis total recibida³⁴.

Asimismo, la velocidad en la aparición del fenómeno de *recall* también depende de la dosis de RT recibida, de forma que a mayor dosis la dermatitis se instaura más rápidamente²⁸. Si el fármaco desencadenante se administra por vía intravenosa el cuadro también se instaura de forma más rápida frente a la vía oral.

La histología suele ser superponible a la de la radiodermatitis aguda y crónica. Están descritos cambios poco específicos, como degeneración vacuolar de la basal, queratinocitos necróticos y ectasia vascular superficial³⁵. También es frecuente encontrar un infiltrado inflamatorio mixto, esclerosis dérmica y dermatitis de patrón psoriasiforme³⁶.

Desde el punto de vista fisiopatológico, algunos autores han relacionado el fenómeno de *recall* con el daño vascular en la zona irradiada³¹ o con la reducción o alteración de las células basales de la epidermis³⁷.

La teoría más aceptada actualmente es que se deba a una reacción de hipersensibilidad a fármacos³⁵, similar al



Figura 1 Radiodermatitis crónica con atrofia cutánea marcada y numerosas telangiectasias.

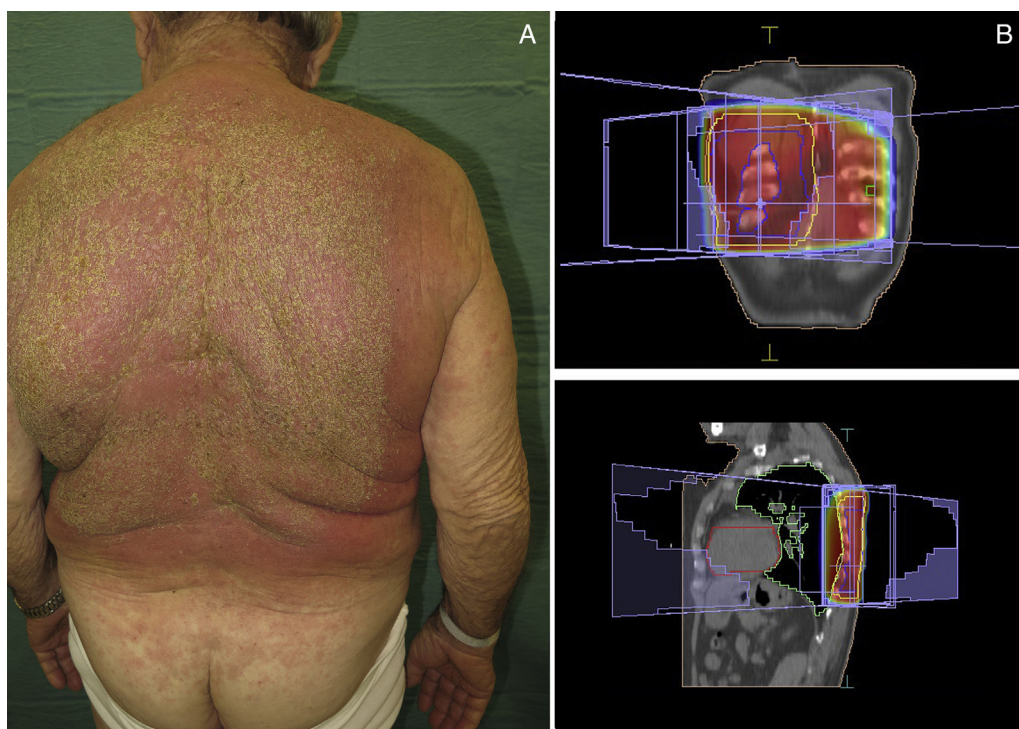


Figura 2 A. Fenómeno de *recall* en paciente irradiado por sarcoma de partes blandas. B. Planificador donde se aprecia campo de irradiación.

descrito en el exantema fijo medicamentoso. Se trataría de una reacción inflamatoria no mediada inmunológicamente (respaldado por la alta frecuencia de instauración tras la primera exposición al fármaco, así como la aparición del fenómeno en pacientes VIH con cifras de $CD4 < 30^{38}$). Ello, favorecido a su vez por el papel proinflamatorio de la RT debido al aumento mantenido en la secreción de citoquinas como IL-1, IL-6 y TNF-alfa en el campo irradiado. Así pues, estos pacientes presentan un umbral inferior para desarrollar una respuesta inflamatoria. De este modo, al introducir el fármaco se desarrollaría el mecanismo responsable del fenómeno de *recall*.

En cuanto al tratamiento la medida fundamental es retirar el fármaco desencadenante, consiguiéndose una rápida mejoría. El uso de corticoides sistémicos, tópicos o antihistamínicos no ha demostrado asociar una mejoría más rápida del cuadro ya instaurado³⁹. La reexposición al fármaco desencadenante vuelve a reproducir el fenómeno de *recall* en aproximadamente el 75% de los casos, aunque generalmente con una menor intensidad³⁹. En el caso de optar por reintroducir dicho fármaco, puede administrarse con una dosis menor o acompañado de corticoides orales para intentar prevenir la respuesta inflamatoria²⁸.

Síndrome erupción pruriginosa polimorfa eosinofílica asociada a radioterapia

El nombre de este cuadro se basa en el acrónimo de erupción pruriginosa polimorfa eosinofílica asociada a radioterapia (EPPER), descrito en el año 1999 por Rueda et al.⁴⁰. Estos autores incluyeron en su estudio a 83 pacientes oncológicos que recibieron RT, y el 17% de los mismos presentaron

una erupción cutánea extensa y pruriginosa, cuyas lesiones presentaban histológicamente un llamativo infiltrado inflamatorio eosinofílico, similar al de otras dermatosis eosinofílicas. Este cuadro suele aparecer durante el ciclo de RT o inmediatamente después, pero también hay casos descritos de hasta 9 meses tras finalizar la misma⁴¹.

Inicialmente se describió como un cuadro clínico polimorfo formado por pápulas eritematosas y excoriaciones, aunque también, en ocasiones, lesiones habonosas, vesículas, ampollas tensas o nódulos (fig. 3). Las lesiones se extienden más allá del campo irradiado y presentan predilección por las extremidades. No hay afectación de mucosas ni palmoplantar. Es característico un prurito intenso generalizado acompañante y el cuadro suele persistir durante varias semanas o incluso meses⁴⁰. Otros autores han descrito lesiones pustulosas⁴².





La mayor parte de los pacientes que desarrollaron el síndrome EPPER presentaban neoplasias derivadas del epitelio escamoso, fundamentalmente carcinoma de cérvix, pero también se ha descrito en otros tumores sólidos.

Se desconoce el mecanismo fisiopatológico de este fenómeno. Se ha planteado que pueda ser una reacción de hipersensibilidad tipo I (IgE mediada) a través de la producción de diversas citoquinas, o una reacción de hipersensibilidad tipo IV en relación con la expansión clonal de células Th2, similar al síndrome hipereosinofílico.

Histopatológicamente resulta imprescindible la presencia de un infiltrado inflamatorio denso eosinofílico perivascular superficial y profundo (fig. 3). Dicho infiltrado tiene una densidad de más de 10.000 eosinófilos/mm³. También pueden encontrarse vesículas intraepidérmicas

Tabla 5 Diagnóstico diferencial de exantemas en contexto de radioterapia

	Radiodermatitis	Fenómeno de <i>recall</i>	Eritema multiforme	SJS/NET/SJS-NET
Extensión	Campo irradiado	Campo irradiado	Campo + diseminación	Campo + diseminación
Tipo exantema	Eritema/descamación/ ulceración	Eritema/descamación/ edema	Maculopapular	Maculopapular + mucositis
Tiempo aparición post RT	2 semanas	Una semana- meses	10-20 días	10-20 días
Fiebre	Sí/no	No	Sí/no	Sí/no
Mecanismo	Citotoxicidad	Posible hipersensibilidad	Hipersensibilidad	Hipersensibilidad

NET: necrólisis epidérmica tóxica; RT: radioterapia; SJS: síndrome de Stevens-Johnson.

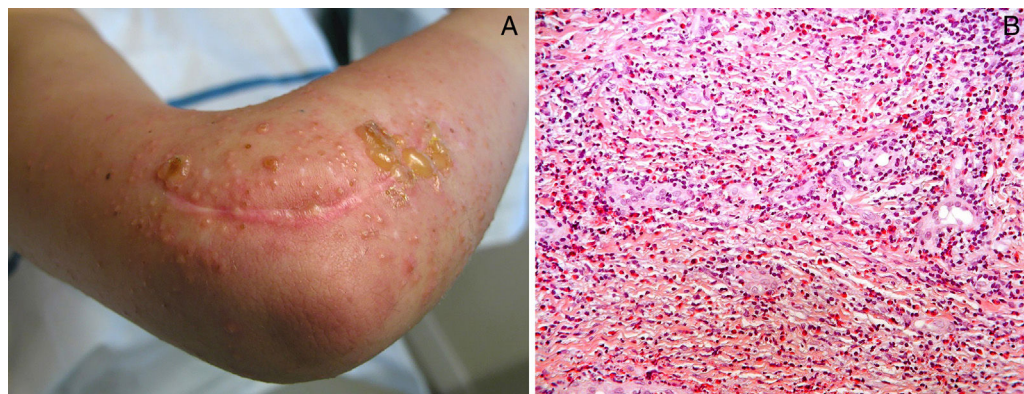


Figura 3 A. Múltiples vesículas y ampollas en zona irradiada por tumor epiteliode de vaina de nervio periférico. B. Denso infiltrado inflamatorio con numerosos eosinófilos (hematoxilina-eosina x10).

con eosinófilos y ampollas subepidérmicas, indistinguibles histológicamente del penfigoide ampoloso, aunque con inmunofluorescencia directa negativa en la unión dermoepidérmica. No presenta queratinocitos necróticos ni otros

signos sugestivos de eritema multiforme. La inmunofluorescencia directa únicamente muestra depósitos perivasculares superficiales ocasionales de IgM y C3, hallazgo común en muchas dermatosis inflamatorias.

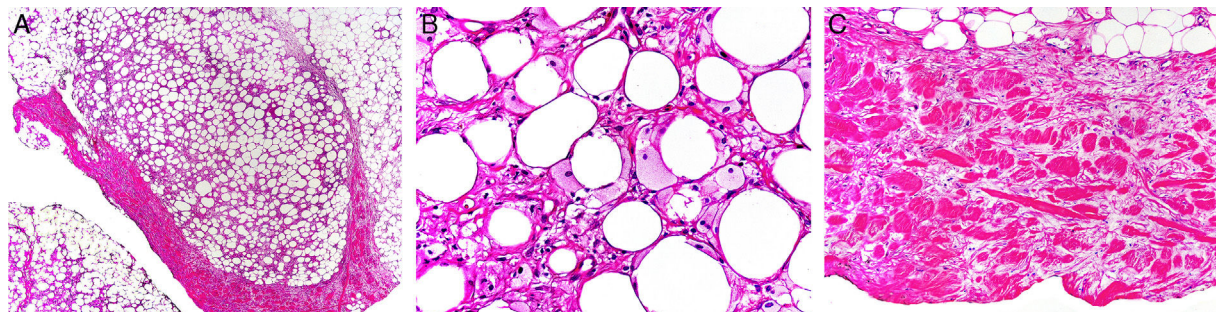


Figura 4 A. Paniculitis de predominio lobulillar (hematoxilina-eosina x10). B. Histiocitos espumosos rodeando los adipocitos (hematoxilina-eosina x40). C. Engrosamiento y esclerosis de los septos hipodérmicos (hematoxilina-eosina x10). Imágenes cedidas por el Doctor Luis Requena Caballero.

En algunos pacientes se encuentra también eosinofilia en sangre, pero no de forma constante. De hecho, la eosinofilia asociada a tumores es un hecho ya conocido⁴³ y podría ser un hallazgo casual en dicho contexto.

La resolución del cuadro suele ser espontánea.

Paniculitis pseudoesclerodermiforme posradioterapia

También denominada paniculitis esclerosante posradioterapia. Se trata de un cuadro poco frecuente de paniculitis radioinducida que se manifiesta como induración progresiva del tejido subcutáneo limitada a la zona irradiada, sin alteraciones epidérmicas asociadas. Ha sido descrito en mujeres que recibieron tratamiento radioterápico por cáncer de mama^{44,45}. El intervalo entre la radioterapia y la esclerosis cutánea suele ser de entre 4-8 meses, pero hay casos descritos de hasta 7 años después. Pese a poder aparecer tardíamente, no presenta signos típicos de radiodermatitis crónica asociados. En numerosas ocasiones la sospecha inicial es la de una recidiva tumoral local o de metástasis subcutánea.

Histológicamente presenta característicamente una paniculitis predominantemente lobulillar sin vasculitis, con lóbulos que contienen adipocitos necróticos y un infiltrado inflamatorio denso formado por histiocitos espumosos⁴⁶ (fig. 4). También pueden aparecer granulomas lipofágicos en forma de histiocitos alrededor de adipocitos necróticos. Asimismo, hay un engrosamiento de los septos de aspecto esclerosado, pero sin infiltrado inflamatorio asociado.

No existe un tratamiento específico, pero suele mejorar espontáneamente de forma progresiva.

Dermatosis desencadenadas o agravadas por el efecto de la radioterapia

Fenómeno radioisotópico

Se ha planteado que la aparición de diversas dermatosis en campos previamente irradiados puede corresponder a un fenómeno isomórfico de Koebner. Sin embargo, la existencia de un período de latencia variable entre radioterapia y las dermatosis, junto con la ausencia del fenómeno de Koebner en condiciones normales en algunas de estas dermatosis, ha hecho pensar a otros autores que este fenómeno sea una entidad distinta, llamándola *respuesta isorraditópica*⁴⁷. Se trataría, por lo tanto, de un fenómeno exclusivo de la radiación ionizante empleada en el ámbito de la radioterapia que, a través de diversos mecanismos poco estudiados, desencadenaría diversas dermatosis en los campos irradiados. A continuación describimos algunas de estas dermatosis inducidas por la radioterapia.

Eritema multiforme/síndrome Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica posradioterapia

La radiación ionizante puede inducir cuadros cutáneos del espectro del eritema multiforme/síndrome Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica. Basándonos en una reciente revisión que engloba 165 casos descritos hasta 2011⁴⁸, la mayor parte de los casos cumplían criterios de

eritema multiforme. En el grupo de EM, un elevado porcentaje de casos no asocia fármacos ni otros desencadenantes conocidos. Sin embargo, en los grupos de SJS y NET sí existe una clara relación farmacológica.

Los medicamentos más frecuentemente asociados son los antiepilépticos (fundamentalmente fenitoína y fenobarbital) y en segundo lugar la amifostina.

Es característica la aparición inicial del exantema maculopapular limitado a la zona irradiada, con posterior extensión al resto de la superficie corporal^{48,49} (tabla 4) (fig. 5).

De forma anecdótica, también se han descrito cuadros de SJS/NET que respetaban característicamente las zonas irradiadas⁵⁰.

La mediana de tiempo desde la introducción del fármaco hasta la aparición del exantema en pacientes que reciben RT es de 28 días. En los casos sin fármacos implicados se constató un período previo de RT más largo⁴⁸.

Existe un subgrupo de pacientes que desarrollan el llamado síndrome *erythema multiforme associated with phenytoin and cranial radiation therapy* (EMPACT)⁵¹. Son pacientes con metástasis cerebrales en tratamiento con fenitoína y RT craneal concomitante que desarrollan un cuadro de eritema multiforme. En todos los casos descritos la erupción comienza en el campo cefálico de RT y posteriormente se generaliza al resto del cuerpo. Tanto la RT como el fármaco antiepiléptico son cofactores, ya que la reintroducción aislada del fármaco no genera el cuadro cutáneo de nuevo.

Fisiopatológicamente, sabemos que un amplio grupo de fármacos son metabolizados a través del citocromo P450 3A, lo que da lugar a una serie de metabolitos reactivos. Estos metabolitos son eliminados en condiciones normales por enzimas como la epóxido hidrolasa y la glutatión S transferasa. La radiación ionizante podría producir una inhibición enzimática, con el consiguiente cúmulo de metabolitos reactivos, los cuales actuarían como haptenos, desencadenando una reacción de hipersensibilidad⁵². Ante estos cuadros, el primer paso es identificar el fármaco más probablemente asociado e instaurar un tratamiento sintomático o medidas de soporte si el cuadro lo requiere.

Enfermedades ampollas autoinmunes radioinducidas

Se han descrito más de 30 casos de penfigoide ampolloso desencadenados por la radioterapia⁵³. La mayoría de estos cuadros comienzan inicialmente de forma delimitada en el campo irradiado (fig. 6), y en muchos casos se extienden posteriormente más allá del mismo⁵⁴. Se ha descrito sobre todo en mujeres con antecedente de cáncer de mama y con una edad mediana de 75 años⁵⁵. Es interesante conocer que la mayoría se desencadenaron más de un año después de haber finalizado la radioterapia, aunque también puede aparecer el cuadro durante la radioterapia o inmediatamente después.

El mecanismo fisiopatológico implicado no se conoce con exactitud, si bien se ha relacionado con la formación de autoanticuerpos, la alteración de la permeabilidad vascular radioinducida y con el uso de tamoxifeno⁵³.



Figura 5 A. Cuadro de eritema multiforme con afectación predominante inicial en la zona irradiada por carcinoma de mama previo. B. Posterior extensión en forma de dianas atípicas.

Histológicamente, encontramos los rasgos característicos de ampollas subepidérmicas con depósito de IgG y C3, así como inmunofluorescencia indirecta con títulos elevados de BP180 y BP230.

Los cuadros de pénfigo vulgar son algo menos frecuentes⁵⁶. De manera similar al penfigoide ampolloso radioinducido, la aparición de ampollas flácidas y erosiones suele comenzar en la zona irradiada para después extenderse más allá de la misma. El período de latencia entre radioterapia y cuadro cutáneo es variable, desde una semana hasta un año después. Presentan las mismas características histológicas e inmunopatológicas del pénfigo vulgar, si bien se ha descrito además la presencia de necrosis focal de queratinocitos (hallazgo más común en el pénfigo paraneoplásico) y la reactividad frente a un antígeno queratinocítico de 110kDa en el inmunoblot⁵⁶.



Figura 6 Múltiples ampollas tensas de contenido seroso en la zona irradiada, compatibles con penfigoide ampolloso radioinducido.

Estos cuadros de pénfigo vulgar radioinducidos suelen tener buena respuesta al tratamiento convencional con corticoides sistémicos y otros inmunosupresores.

Asimismo, también se han descrito casos radioinducidos aislados de pénfigo foliáceo⁵⁷ y pénfigo paraneoplásico⁵⁸.

Liquen plano radioinducido

La aparición de liquen plano exclusivamente en el campo irradiado previamente es poco frecuente⁵⁹.

Aparece en el plazo de uno a 3 meses tras haber finalizado la radioterapia, y generalmente en pacientes sin antecedentes de liquen plano⁶⁰. Aparece en forma de pápulas eritematovioláceas de morfología poligonal limitadas al campo de radioterapia, aunque también puede haber afectación en otras zonas a distancia⁶¹. Suele presentar buena respuesta a corticoides tópicos de alta potencia.

El papel de la RT podría explicarse por la alteración causada en la barrera cutánea con la expresión de autoantígenos y péptidos antigénicos en los queratinocitos que serían reconocidos por los linfocitos CD8 citotóxicos, fundamentales en la patogenia del liquen plano. Todo ello sumado a la liberación de numerosas citoquinas como IL-1, IL-6, TNF- α y TGF- β 1 y a la liberación de metaloproteinasas de la matriz extracelular que dañen la membrana basal⁶¹.

Morfea radioinducida

Una reciente revisión agrupa los 66 casos descritos hasta el año 2014 de esta entidad⁶². De forma similar a la paniculitis pseudoesclerodermatosa posradioterapia, se ha descrito sobre todo en pacientes afectas de cáncer de mama, aunque también puede aparecer en el contexto de otros tumores⁶². Suele presentarse como una zona eritematosa que progresivamente va indurándose (fig. 7). La zona afectada suele



Figura 7 Morfea posradioterapia en paciente con antecedente de carcinoma de mama derecha. Imagen cedida por el Doctor José Antonio Avilés Izquierdo.

estar limitada al campo irradiado, aunque a diferencia de la paniculitis esclerosante puede extenderse más allá de la zona afectada inicialmente, sobre todo al nivel de las extremidades⁶³. El cuadro no progresa a una esclerodermia sistémica, aunque sí puede conllevar limitaciones funcionales por la esclerosis producida. El intervalo entre radioterapia y el cuadro cutáneo varía desde semanas hasta años después de la RT, pero suele aparecer en el primer año postradioterapia⁶².

Histológicamente encontramos los hallazgos típicos de la morfea idiopática, es decir, un infiltrado dérmico linfocitario junto con un engrosamiento y esclerosis del colágeno dérmico.

El mecanismo fisiopatológico podría deberse al daño inicial provocado por la radiación al nivel de los fibroblastos con la creación de neoantígenos. Dichos neoantígenos serían reconocidos pasado un período de tiempo variable por los linfocitos B y T, desencadenando un ambiente proinflamatorio con liberación de citoquinas y activación de los fibroblastos, con aumento en la producción de colágeno⁶². También parece importante el papel del TGF- β ⁶².

La induración cutánea puede mejorar espontáneamente, pero generalmente supone un reto terapéutico, como ocurre en la morfea idiopática. Ante casos que no mejoran con tacrolimus tópico se ha utilizado en algunos casos fototerapia (PUVA, UVB con acitretino)⁶⁴, metotrexato o tetraciclinas.

Otras dermatosis radioinducidas

En la literatura también se ha descrito de forma anecdótica cuadros radioinducidos de lupus eritematoso⁶⁵, síndrome de Sweet⁶⁶, quistes de millium⁶⁷ o liquen escleroatrófico⁶⁸.

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.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Agradecemos la colaboración del Servicio de Oncología Radioterápica del HGU Gregorio Marañón y la iconografía aportada por los doctores mencionados previamente.

Bibliografía

1. Bolderston A, Lloyd NS, Wong RKS, Holden L, Robb-Blenderman L. Supportive care guidelines group of cancer care ontario program in evidence-based care. The prevention and management of acute skin reactions related to radiation therapy: A systematic review and practice guideline. *Support Care Cancer*. 2006;14:802–17.
2. Berrington de Gonzalez A, Curtis RE, Kry SF, Gilbert E, Lamart S, Berg CD, et al. Proportion of second cancers attributable to radiotherapy treatment in adults: A cohort study in the US SEER cancer registries. *Lancet Oncol*. 2011;12:353–60.
3. Armengot-Carbó M, Roca-Estellés MJ, Quecedo-Estébanez E, Gimeno-Carpio E. [Angiosarcoma of the skin after breast cancer radiotherapy]. *Actas Dermosifiliogr*. 2012;103:557–9.
4. Brenn T, Fletcher CDM. Radiation-associated cutaneous atypical vascular lesions and angiosarcoma: Clinicopathologic analysis of 42 cases. *Am J Surg Pathol*. 2005;29:983–96.
5. Rao AG. Acquired lymphangiectasis following surgery and radiotherapy of breast cancer. *Indian J Dermatol*. 2015; 60:106.
6. Hymes SR, Strom EA, Fife C. Radiation dermatitis: Clinical presentation, pathophysiology, and treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54:28–46.
7. CTC v2.0 and common terminology criteria for adverse events v4.0 (CTCAE). [consultado 20 Feb 2016]. Disponible en: https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE.4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf
8. Bernier J, Bonner J, Vermorken JB, Bensadoun R-J, Dummer R, Giralt J, et al. Consensus guidelines for the management of radiation dermatitis and coexisting acne-like rash in patients receiving radiotherapy plus EGFR inhibitors for the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol*. 2008;19:142–9.
9. Bar-Ad V, Zhang QE, Harari PM, Axelrod R, Rosenthal DI, Trotti A, et al. Correlation between the severity of cetuximab-induced skin rash and clinical outcome for head and neck cancer patients: The RTOG experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016;95:1346–54.
10. Malkinson FD, Hanson WR. Radiobiology of the skin. En: Goldsmith L, editor. *Physiology, biochemistry and molecular biology of the skin*, Vol II. Oxford (UK): Oxford University Press; 1991. p. 976.
11. Janko M, Ontiveros F, Fitzgerald TJ, Deng A, DeCicco M, Rock KL. IL-1 generated subsequent to radiation-induced tissue injury

- contributes to the pathogenesis of radiodermatitis. *Radiat Res.* 2012;178:166–72.
12. Denham JW, Hauer-Jensen M. The radiotherapeutic injury—a complex ‘wound’. *Radiother Oncol.* 2002;63:129–45.
 13. Hopewell JW. The skin: Its structure and response to ionizing radiation. *Int J Radiat Biol.* 1990;57:751–73.
 14. Edwards EK Jr, Edwards EK Sr. The effect of superficial x-radiation on epidermal Langerhans cells in human skin. *Int J Dermatol.* 1990;29:731–2.
 15. Archambeau JO, Pezner R, Wasserman T. Pathophysiology of irradiated skin and breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;31:1171–85.
 16. Wong RKS, Bensadoun R-J, Boers-Doets CB, Bryce J, Chan A, Epstein JB, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of acute and late radiation reactions from the MASCC Skin Toxicity Study Group. *Support Care Cancer.* 2013;21:2933–48.
 17. Watson LC, Gies D, Thompson E, Thomas B. Randomized control trial: Evaluating aluminum-based antiperspirant use, axilla skin toxicity, and reported quality of life in women receiving external beam radiotherapy for treatment of Stage 0, I, and II breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;83:e29–34.
 18. Bostrom A, Lindman H, Swartling C, Berne B, Bergh J. Potent corticosteroid cream (mometasone furoate) significantly reduces acute radiation dermatitis: Results from a double-blind, randomized study. *Radiother Oncol.* 2001;59:257–65.
 19. Dunst J, Semlin S, Pigorsch S, Müller AC, Reese T. Intermittent use of amifostine during postoperative radiochemotherapy and acute toxicity in rectal cancer patients. *Strahlenther Onkol.* 2000;176:416–21.
 20. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;31:1341–6.
 21. Turesson I, Nyman J, Holmberg E, Oden A. Prognostic factors for acute and late skin reactions in radiotherapy patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1996;36:1065–75.
 22. Schultze-Mosgau S, Wehrhan F, Grabenbauer G, Amann K, Radespiel-Troger M, Neukam FW, et al. Transforming growth factor beta1 and beta2 (TGFbeta2/TGFbeta2) profile changes in previously irradiated free flap beds. *Head Neck.* 2002;24:33–41.
 23. Harper JL, Franklin LE, Jenrette JM, Aguero EG. Skin toxicity during breast irradiation: Pathophysiology and management. *South Med J.* 2004;97:989–93.
 24. Lanigan SW, Joannides T. Pulsed dye laser treatment of telangiectasia after radiotherapy for carcinoma of the breast. *Br J Dermatol.* 2003;148:77–9.
 25. Delanian S, Balla-Mekias S, Lefaix JL. Striking regression of chronic radiotherapy damage in a clinical trial of combined pentoxifylline and tocopherol. *J Clin Oncol.* 1999;17:3283–90.
 26. Delanian S, Baillet F, Huart J, Lefaix JL, Maulard C, Housset M. Successful treatment of radiation-induced fibrosis using liposomal Cu/Zn superoxide dismutase: Clinical trial. *Radiother Oncol.* 1994;32:12–20.
 27. Gottlobler P, Steinert M, Bahren W, Weber L, Gerngross H, Peter RU. Interferon-gamma in 5 patients with cutaneous radiation syndrome after radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;50:159–66.
 28. Burris HA, Hurtig J. Radiation recall with anticancer agents. *Oncologist.* 2010;15:1227–37.
 29. Mayer EG, Poulter CA, Aristizabal SA. Complications of irradiation related to apparent drug potentiation by adriamycin. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1976;1:1179–88.
 30. Extermann M, Vogt N, Forni M, Dayer P. Radiation recall in a patient with breast cancer treated for tuberculosis. *Eur J Clin Pharmacol.* 1994;48:77–8.
 31. Bostrom A, Sjolín-Forsberg G, Wilking N, Bergh J. Radiation recall: Another call with tamoxifen. *Acta Oncol.* 1999;38:955–9.
 32. Garza LA, Yoo EK, Junkins-hopkins JM, VanVoorhees AS. Photo recall effect in association with cefazolin. *Cutis.* 2004;73:79–85.
 33. Abadir R, Liebmann J. Radiation reaction recall following simvastatin therapy: A new observation. *Clin Oncol.* 1995;7:325–6.
 34. Yeo W, Leung SF, Johnson PJ. Radiation-recall dermatitis with docetaxel: Establishment of a requisite radiation threshold. *Eur J Cancer.* 1997;33:698–9.
 35. Azria D, Magné N, Zouhair A, Castadot P, Culine S, Ychou M, et al. Radiation recall: A well recognized but neglected phenomenon. *Cancer Treat Rev.* 2005;31:555–70.
 36. Smith KJ, Germain M, Skelton H. Histopathologic features seen with radiation recall or enhancement eruptions. *J Cutan Med Surg.* 2002;9:9.
 37. Seymour CB, Mothersill C, Alper T. High yields of lethal mutations in somatic mammalian cells that survive ionizing radiation. *Int J Radiat Biol.* 1986;50:167–79.
 38. Nemecek PM, Corder MC. Radiation recall associated with vinblastine in a patient treated for Kaposi sarcoma related to acquired immune deficiency syndrome. *Cancer.* 1992;70:1605–6.
 39. Camidge R, Price A. Characterizing the phenomenon of radiation recall dermatitis. *Radiother Oncol.* 2001;59:237–45.
 40. Rueda RA, Valencia IC, Covelli C, Escobar C, Alzate A, Saldarriaga B, et al. Eosinophilic, polymorphic, and pruritic eruption associated with radiotherapy. *Arch Dermatol.* 1999;135:804–10.
 41. Gallego H, Crutchfield CE, Wilke MS, Lewis EJ. Delayed EPPER syndrome. *Arch Dermatol.* 2001;137:821–2.
 42. Lee DJ, Kim YC. A pustular form of eosinophilic, polymorphic, and pruritic eruption associated with radiotherapy. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65:e51–3.
 43. Lowe D, Jorizzo J, Hutt MSR. Tumor-associated eosinophilia: a review. *J Clin Pathol.* 1981;34:1343–8.
 44. Requena L, Ferrándiz C. Sclerosing postirradiation panniculitis. *Dermatol Clin.* 2008;26:505–8.
 45. Winkelmann RK, Grado GL, Quimby S, Connolly SM. Pseudosclerodermatous panniculitis after irradiation: An unusual complication of megavoltage treatment of breast carcinoma. *Mayo Clin Proc.* 1993;68:122–7.
 46. Pielasinski U, Machan S, Camacho D, Juárez A, Cedeño M, Maciá JAR, et al. Postirradiation pseudosclerodermatous panniculitis: Three new cases with additional histopathologic features supporting the radiotherapy etiology. *Am J Dermatopathol.* 2013;35:129–34.
 47. Shurman D, Reich HL, James WD. Lichen planus confined to a radiation field: The isoradiotopic response. *J Am Acad Dermatol.* 2004;50:482–3.
 48. Vern-Gross TZ, Kowal-Vern A. Erythema multiforme, Stevens Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis syndrome in patients undergoing radiation therapy: A literature review. *Am J Clin Oncol.* 2014;37:506–13.
 49. Yoshitake T, Nakamura K, Shioyama Y, Sasaki T, Ooga S, Abe M, et al. Erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome following radiotherapy. *Radiat Med.* 2007;25:27–30.
 50. Hafiji J, Orpin S, Roberts C, Heagerty A, Lewis H. Radiotherapy: A protective role for toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol.* 2010;162:1139–41.
 51. Ahmed I, Reichenberg J, Lucas A, Shehan JM. Erythema multiforme associated with phenytoin and cranial radiation therapy: A report of three patients and review of the literature. *Int J Dermatol.* 2004;43:67–73.
 52. Vittorio CC, Muglia JJ. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. *Arch Intern Med.* 1995;155:2285–90.

53. Mul VEM, van Geest AJ, Pijls-Johannesma MCG, Theys J, Verschueren TAM, Jager JJ, et al. Radiation-induced bullous pemphigoid: A systematic review of an unusual radiation side effect. *Radiother Oncol.* 2007;82:5–9.
54. Parikh SK, Ravi A, Kuo DY, Nori D. Bullous pemphigoid masquerading as acute radiation dermatitis: Case report. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2001;22:322–4.
55. Isohashi F, Konishi K, Umegaki N, Tanei T, Koizumi M, Yoshioka Y. A case of bullous pemphigoid exacerbated by irradiation after breast conservative radiotherapy. *Jpn J Clin Oncol.* 2011;41:811–3.
56. Badri T, Hammami H, Lachkham A, Benmously-Mlika R, Mokhtar I, Fenniche S. Radiotherapy-induced pemphigus vulgaris with autoantibodies targeting a 110 kDa epidermal antigen. *Int J Dermatol.* 2011;50:1475–9.
57. Cianchini G, Lembo L, Colonna L, Puddu P. Pemphigus foliaceus induced by radiotherapy and responsive to dapsone. *J Dermatol Treat.* 2006;17:244–6.
58. Lee MS, Kossard S, Ho KKL, Barnetson RS, Ravich RB. Paraneoplastic pemphigus triggered by radiotherapy. *Australas J Dermatol.* 1995;36:206–10.
59. Pretel M, España A. Lichen planus induced by radiotherapy. *Clin Exp Dermatol.* 2007;32:582–3.
60. Sajgane AA, Dongre AM. Radiotherapy-induced koebnerization in lichen planus. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2012;78:665.
61. Morar N, Francis ND. Generalized lichen planus induced by radiotherapy: Shared molecular mechanisms. *Clin Exp Dermatol.* 2009;34:e434–5.
62. Spalek M, Jonska-Gmyrek J, Gatecki J. Radiation-induced morphea—a literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29:197–202.
63. Kushi J, Csuka ME. Generalized morphea after breast cancer radiation therapy. *Case Rep Rheumatol.* 2011;2011:951948.
64. Newland K, Marshman G. Successful treatment of post-irradiation morphea with acitretin and narrowband UVB. *Australas J Dermatol.* 2012;53:136–8.
65. Balabanova MB, Botev IN, Michailova JI. Subacute cutaneous lupus erythematosus induced by radiation therapy. *Br J Dermatol.* 1997;137:648–9.
66. Wanat KA, Kovarik CL, Quon H, Miller CJ. Sweet syndrome in a field of radiation therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67:e284–6.
67. Pisauri AM, Alvarez-Gracia A, Ferrandiz-Foraster C, Bassas-Vila J. Milia en placa en la cara posterior de ambos pabellones auriculares secundaria a radioterapia. *Actas Dermosifiliogr.* 2016;107:156–8.
68. Vujovic O. Lichen sclerosus in a radiated breast. *CMAJ.* 2010;182:E860.