

# Proliferación vascular atípica mamaria inducida por radioterapia

## Atypical vascular proliferation of the breast induced by radiation

Irene Sorokin<sup>1</sup>, Rocío Raffaelli<sup>2</sup>, Sandra Martínez Etchevest<sup>3</sup>, Mariana Lavezzaro<sup>4</sup> y Carlos Martín<sup>5</sup>

### RESUMEN

La proliferación vascular atípica mamaria inducida por radioterapia es una proliferación angiomatoide que aparece sobre la piel previamente irradiada por el tratamiento conservador de un carcinoma de mama. Se presenta el caso de una paciente de 58 años que consultó por la aparición de múltiples pápulas purpúricas milimétricas en la mama derecha. Había recibido radioterapia y cuadrantectomía por un carcinoma intraductal 5 años antes y estaba medicada con tamoxifeno. El

análisis histopatológico e inmunohistoquímico informó: "Proliferación vascular atípica inducida por radiación, variedad linfática". Se adoptó una conducta expectante, con seguimiento estrecho.

**Palabras clave:** proliferación vascular atípica posradioterapia, angiosarcoma, carcinoma de mama.

Dermatol. Argent. 2021, 27 (3): 115-118

### ABSTRACT

*Atypical vascular proliferation of the breast induced by radiation is an angiomatoid proliferation that appears on previously irradiated skin by the conservative treatment of a breast carcinoma. We present a 58-year-old female patient who consulted for multiple millimeter purpuric papules in the right breast. She received radiotherapy and quadrantectomy for an intraductal carcinoma 5 years before. She is*

*currently on tamoxifen. The histopathology and immunohistochemistry reported atypical vascular proliferation induced by radiation, lymphatic variety. Watchful waiting is adopted with close monitoring.*

**Key words:** atypical vascular proliferation post radioterapy, angiosarcoma, breast carcinoma.

Dermatol. Argent. 2021, 27 (3): 115-118

<sup>1</sup> Médica Dermatóloga, Becaria de la Sala de Dermatología  
<sup>2</sup> Médica Dermatóloga de Planta, Sala de Dermatología  
<sup>3</sup> Médica Dermatóloga, Jefa de la Sala de Dermatología  
<sup>4</sup> Médica Oncóloga, Jefa del Servicio de Oncología  
<sup>5</sup> Médico Consultor en Anatomía Patológica  
Hospital Interzonal de Agudos San Roque, Gonnet, La Plata, Provincia de Buenos Aires, Argentina

Contacto de la autora: Irene Sorokin  
E-mail: irenesorokin@hotmail.com  
Fecha de trabajo recibido: 24/2/2021  
Fecha de trabajo aceptado: 17/9/2021  
Conflicto de interés: los autores declaran que no existe conflicto de interés.

### CASO CLÍNICO

Una paciente de 58 años consultó por la aparición de lesiones cutáneas en la mama derecha. Había padecido un carcinoma intraductal de la mama derecha 5 años antes (estrógeno positivo, progesterona negativa, Ki-67 en 10% de las células), con estudio del ganglio centinela sin presencia de neoplasia. Fue tratada con cuadrantectomía y 30 sesiones de radioterapia

durante 2 meses (volumen mamario 4800 cGy, *booster* 1600 cGy) y acumuló un total de 64 Gy asociados al tamoxifeno, fármaco que todavía consumía.

En el examen físico, se hallaron múltiples pápulas milimétricas eritematopurpúricas, blandas a la palpación, asintomáticas, que comprometían la totalidad de la mama derecha. Las lesiones habían aparecido de

forma súbita 4 días antes de la consulta. Refería haber tenido un episodio similar hacía un año, con resolución espontánea del cuadro. El resto del tegumento no presentaba lesiones y no se palpaban adenomegalias ni visceromegalias (Foto 1).

Como diagnósticos diferenciales se plantearon: angiosarcoma secundario a radioterapia, metástasis de cáncer de mama y fenómeno de recuerdo por tamoxifeno.

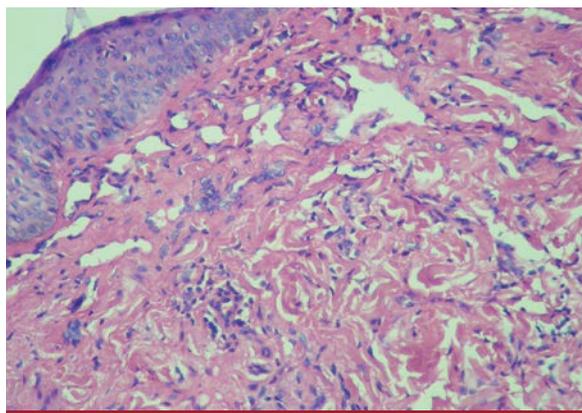
Se realizó una biopsia en sacabocados de una de las lesiones. En el examen microscópico, se observó una epidermis conservada, ortoqueratótica laminada, y en la dermis papilar, reticular superficial y media, estructuras vasculares dispersas de contorno irregular, con luces endoteliales (Foto 2) y escasos linfocitos. El examen inmunohistoquímico mostró intensa reactividad para CD-31 en las estructuras vasculares dilatadas (Foto 3), con coexpresión de WT1 citoplasmática y negatividad para CD-34 y c-MYC. No se observaron

mio/pericitos alfa-actina positiva en relación con los vasos, apreciándose vasos sanguíneos periféricos CD-34 y alfa-actina positivos. El Ki-67 no reveló núcleos endoteliales marcados. El intersticio evidenció dendrocitos factor XIIIa+ y CD-34+ intersticiales. No se hallaron células fusiformes CD-117+. Diagnóstico: lesión angiomatoide superficial correspondiente al tipo de la proliferación vascular atípica inducida por radioterapia<sup>1</sup>.

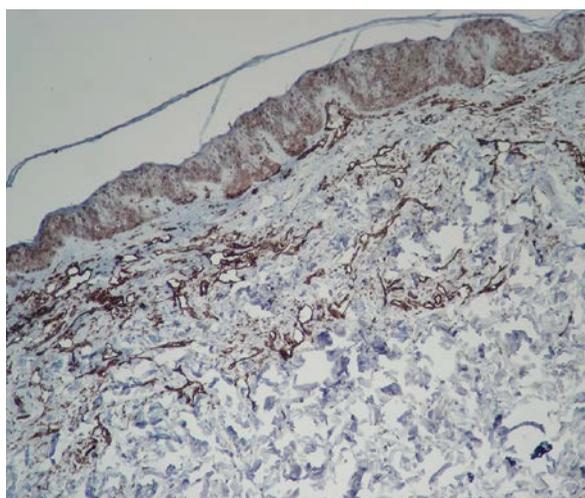
Debido a la multiplicidad de las lesiones, se adoptó una conducta expectante, con seguimiento estrecho. Al mes, se observó una disminución del número de lesiones, así como del eritema. Algunas se tornaron transparentes con un aspecto vesicular similar al de las lesiones de un linfangioma circunscripto (Foto 4). A los 3 meses, se observaban más claras y aplanadas. A los 6 y a los 9 meses presentó nuevos brotes de lesiones con características clínicas similares a las que motivaron la consulta inicial, las cuales involucionaron al cabo de un mes.



**FOTO 1:** Múltiples pápulas eritematopurpúricas milimétricas distribuidas en la mama derecha.



**FOTO 2:** Epidermis respetada. Espacios que asientan en la dermis papilar y reticular superficial correspondientes a vasos dilatados, revestidos por una capa simple de células aplanadas, sin mitosis ni atipia, que no completan el contorno de la pared vascular (HyE, 100X).



**FOTO 3:** Inmunohistoquímica: intensa reactividad en la pared de las estructuras vasculares dilatadas para el marcador endotelial CD-31.



**FOTO 4:** Control al mes. Se observan pápulas con color de piel normal. Algunas de ellas evolucionaron con aspecto pseudovesicular residual.

## DISCUSIÓN

El término proliferación vascular atípica posradioterapia (PVA-PRT) comenzó a utilizarse en 1994 a partir de la descripción de Finberg y Rosen de una proliferación angiomatoide que asentaba sobre la piel previamente irradiada tras el tratamiento conservador del carcinoma de mama (exéresis tumoral más radioterapia). Se observa en mujeres de aproximadamente 50 años, después de 3 a 4 años de la radioterapia, y se presenta como pápulas, placas o nódulos circunscriptos rojos, marrones o purpúricos, solitarios o múltiples, de aparición sincrónica o metacrónica. Miden cerca de 0,5 mm y, con menor frecuencia, pueden llegar a ser mayores de 2 cm<sup>1-8</sup>. En la paciente, se encontró como particularidad la presencia de lesiones pseudovesiculares en un momento de su evolución (véase Foto 4).

En cuanto a su etiología, se cree que se debe a una obstrucción linfática secundaria a la radioterapia. Esto suele producirse con dosis de entre 40 y 60 Gy, que conllevan dilataciones y proliferación de los vasos linfáticos superficiales<sup>2,9,10</sup>.

En la histopatología, se observan espacios vasculares dilatados, bien circunscriptos, en la dermis papilar y reticular superficial, revestidos por una capa simple de células endoteliales sin atipia, que pueden estar anastomosados con protrusiones del estroma. La inmunohistoquímica muestra negatividad para MYC –un factor de transcripción nuclear que participa en la proliferación, diferenciación y apoptosis celular, estimula la angiogénesis, y promueve la invasión local y las metástasis–; positividad para el marcador panendotelial CD-31 y baja actividad mitótica de Ki-67. Mediante esta técnica se diferencian dos variedades: la vascular o angiomatoide, que clínica e histológicamente semeja un hemangioma y suele ser positiva para el marcador vascular CD-34; y la linfática, que semeja un linfangioma circunscripto y suele ser positiva para el marcador de vasos linfáticos D2-40 (podoplanina)<sup>1-8</sup>.

Es necesario diferenciar la PVA-PRT, en primer término, del angiosarcoma secundario a la radioterapia. Este es un tumor maligno de mal pronóstico que aparece en mujeres de alrededor de 70 años después de 5 a 7 años de radioterapia, con una dosis total acumulada de 40 a 60 Gy. Se presenta en forma de placas de

alrededor de 7,5 cm o nódulos eritematovioláceos, tiene un comportamiento agresivo con recurrencias locales y metástasis tempranas, y la supervivencia a los 5 años es del 35%. En la histología, se observan canales vasculares irregulares anastomosados que infiltran la dermis superficial y el tejido celular subcutáneo, con atipia tanto celular como en sus mitosis. A veces, es difícil diferenciarlos de la PVA-PRT, pero en el angiosarcoma posradioterapia se detecta positividad para el marcador de vasos sanguíneos CD-34, en ocasiones, para el factor VIII. Son negativos para CD-31 y presentan amplificación o sobreexpresión de c-MYC. Esta última es negativa en la PVA-PRT y en los angiosarcomas no asociados a la radioterapia. Otras entidades que clínicamente deben descartarse son las metástasis cutáneas del cáncer de mama y el fenómeno de recuerdo (*recall*) por el tamoxifeno. Este consiste en la aparición de placas eritematosas, en ocasiones exudativas y limitadas al campo irradiado, desencadenada por una reacción de hipersensibilidad a ciertos fármacos, en general quimioterápicos de la familia de los taxanos o antraciclinas, y favorecida por el medio proinflamatorio generado por la radioterapia. Aparece luego de un período variable de entre 7 días y 7 años de la aplicación de esta última<sup>2,3,5-10</sup>.

A pesar de las alteraciones citológicas o arquitecturales con un patrón de crecimiento pseudoangiosarcomatoso, el pronóstico es benigno. En la mayoría de los estudios, los pacientes presentaron una involución espontánea de las lesiones; en algunos de ellos se observó persistencia y en otros recurrencia, como en la paciente del caso analizado. Se han publicado casos en los que se evidenció la progresión al angiosarcoma, en especial la variante de PVA-PRT de tipo angiomatoide. Se cree que la amplificación de c-MYC es el evento molecular que determina la progresión de la PVA-PRT al angiosarcoma, por eso se discute si son precursores de este o, en realidad, marcadores de riesgo<sup>2-4,8-10</sup>.

El tratamiento de elección de la PVA-PRT es la escisión completa con márgenes de 1 cm de seguridad. Si esto no puede realizarse, por ejemplo, por la multiplicidad de lesiones como las que tenía la paciente, se puede optar por una conducta expectante con seguimiento periódico debido a la posibilidad de progresión al angiosarcoma<sup>1-3,5,6,10</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

- Patton KT, Deyrup AT, Weiss SW. Atypical vascular lesions after surgery and radiation of the breast: a clinicopathologic study of 32 cases analyzing histologic heterogeneity and association with angiosarcoma. *Am J Surg Pathol*. 2008;32:943-950.
- Weaver J, Billings SD. Postradiation cutaneous vascular tumors of the breast: a review. *Semin Diagn Pathol*. 2009;26:141-149.
- Ronen S, Ivan D, Torres Cabala CA, Curry JL, et al. Post-radiation vascular lesions of the breast. *J Cutan Pathol*. 2019;46:52-58.
- Gengler C, Coindre JM, Leroux A, Trassard M, et al. Vascular Proliferations of the Skin after radiation therapy for breast cancer: clinicopathologic analysis of a series in favor of a benign process: a study from the french sarcoma group. *Cancer*. 2007;109:1584-1598.

- Mandrell J, Minitier U, Vaitla R. Multiple primary atypical vascular lesions occurring in the same breast. *Cutis*. 2017;100: E13-16.
- Ruiz Berguerie J, Fernandez J, Anaya J. Atypical vascular proliferation after radiation for breast carcinoma Atypical vascular proliferation. Case report. *J Dermatol Cosmetol*. 2018;2:193-195.
- Mandrell J, Metha S, Mc Clure S. Atypical vascular lesion of the breast. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63:337-340.
- Costigan DC, Doyle LA. Advances in the clinicopathological and molecular classification of cutaneous mesenchymal neoplasms. *Histopathology*. 2016;69:776-795.
- Mentzel T, Schildhaus HU, Palmedo G, Büttner R, et al. Postradiation cutaneous angiosarcoma after treatment of breast carcinoma is characterized by MYC amplification in contrast to atypical vascular lesions after radiotherapy and control cases: clinicopathological, immunohistochemical and molecular analysis of 66 cases. *Mod Pathol*. 2012;25:75-85.
- Llamas Velasco M, Mentzel T. Molecular diagnostic of vascular tumors of the skin. *Am J Dermatopathol*. 2020;42:799-810.

## DERMATÓLOGOS JÓVENES

### ★ Elección múltiple: TUBÉRCULOS HEMISFÉRICOS / RESPUESTAS

#### Multiple choice: hemispheric tubers / answers

RESPUESTAS CORRECTAS: 1) **d**; 2) **e**; 3) **a**; 4) **d**

#### COMENTARIOS

La lepra histioide o de Wade es una enfermedad infecciosa crónica causada por un microorganismo, *Mycobacterium leprae*, considerada una variante clínica inusual de la lepra lepromatosa, que afecta principalmente la piel y los nervios periféricos<sup>1,2</sup>.

Se presenta con mayor frecuencia en los varones y la edad en el momento del diagnóstico oscila entre 36 y 40 años<sup>1</sup>.

Si bien su etiopatogenia aún es incierta, se propusieron teorías que involucran factores genéticos, la respuesta inmune del huésped y el tratamiento recibido. Se la describió en pacientes con lepra lepromatosa y lepra *borderline* que hicieron un tratamiento irregular o inadecuado, en especial en quienes recibieron dapsona como monoterapia. Existen publicaciones de presentación como forma de recaída después de haber completado el esquema terapéutico contra la lepra multibacilar de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (MDT-MB), o como formas de *novo* cuando el paciente no posee diagnóstico previo de lepra y no recibió ninguna terapia farmacológica específica<sup>2,3</sup>.

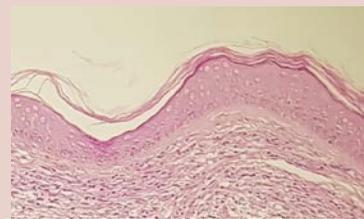
Se manifiesta clínicamente con tubérculos subcutáneos y dérmicos, de superficie lisa brillante, de bordes bien definidos<sup>4</sup>.

El diagnóstico inicial es clínico y se confirma con la

baciloscopia (frotis cutáneo en el microscopio óptico) y el estudio histopatológico. La baciloscopia, mediante la tinción de Ziehl-Neelsen, muestra índices bacilos-cópicos y morfológicos altos. Los bacilos son más largos, aislados o agrupados, casi siempre con ausencia de globis. En cuanto a los hallazgos histopatológicos, puede evidenciarse una zona acelular subepidérmica (banda de Unna), lesiones bien circunscriptas dérmicas o subcutáneas. Los tubérculos están formados por histiocitos de morfología fusiforme, con un patrón arremolinado o en bandas entrelazadas. Presentan abundantes bacilos en su interior, que se encuentran bien preservados y forman grupos, dispuestos en haces paralelos a lo largo del eje mayor de los histiocitos, en forma de huso (hábito histioide)<sup>4</sup> (Fotos 2 y 3).

La lepra de Wade puede simular linfomas cutáneos, sarcoidosis, dermatofibromas múltiples, neurofibromatosis, xantomas, molusco contagioso, fibrosarcomas, cicatrices queiloideas, metástasis cutáneas y lepromas fibrosados, entre otras patologías que se expresan con tubérculos.

La OMS recomienda como tratamiento el esquema de MDT-MB, que consta de administrar clofazimina 50 mg/día, dapsona 100 mg/día y una toma mensual de clofazimina 300 mg junto con rifampicina 600 mg durante un período total de 12 meses<sup>2,3</sup>.



**FOTO 2:** Biopsia cutánea: epidermis adelgazada con una zona acelular subepidérmica (banda de Unna). En la dermis, infiltrado inflamatorio constituido por histiocitos elongados con patrón arremolinado (HyE, 10X).



**FOTO 3:** Abundantes BAAR en disposición paralela y otros dispersos (Ziehl-Neelsen, 100X).

#### BIBLIOGRAFÍA

- Mathur M, Jha A, Joshi R, Wagle R. Histoid leprosy: a retrospective clinicopathological study from central Nepal. *Int J Dermatol* 2017;56:664-668.
- Leal CI, Olivares L, Mazzaroni S, Restifo E, Maronna E. Lepra de Wade. *Dermatol Argent*. 2020;26:78-80.
- Bartos G, Sheuring R, Combs A, Rivlin D. Treatment of histoid leprosy: a lack of consensus. *Int J Dermatol*. 2020;59:1264-1269.
- Kaur I, Dogra S, De D, Saikia UN. Histoid leprosy: a retrospective study of 40 cases from India. *Br J Dermatol* 2009;160:305-310.