

Úlcera de Marjolin em cicatriz de queimadura: revisão de literatura

Marjolin's ulcer in a burn scar: literature review

Dilmar Francisco Leonardi¹, Daniele Sguissardi Oliveira², Maria Alice Franzoi²

RESUMO

Objetivo: Apresentar uma revisão de literatura sobre o desenvolvimento de úlcera de Marjolin em cicatriz de queimadura. **Método:** O método adotado para o estudo é o descritivo do tipo revisão de literatura. Foram pesquisados artigos das seguintes bases de dados: PubMed, SciELO e Science Direct, totalizando 38 estudos revisados. Dentre esses, 13 foram publicados em revista de Dermatologia, seis na área de Cirurgia Plástica, 10 em Cirurgia Geral, seis em revistas específicas de Queimaduras, três em Oncologia. **Resultados:** Úlcera de Marjolin é uma neoplasia maligna cutânea rara e, muitas vezes, agressiva, que surge na pele previamente traumatizada ou cronicamente inflamada, especialmente depois de queimaduras. Tem incidência de 1% a 2% em todas as cicatrizes de queimaduras, mas também pode se desenvolver a partir de tecido previamente traumatizado e cicatrizes de outras etiologias, como feridas pós-traumáticas, úlceras de pressão, fístulas crônica e trombose de veia femoral. A apresentação histológica mais comumente encontrada é o carcinoma espinocelular, seguido do carcinoma basocelular, melanoma maligno e sarcoma. **Conclusão:** Por se tratar de um tumor de alta agressividade, o diagnóstico da úlcera de Marjolin deve ser realizado precocemente. A principal forma de tratamento consiste em incisão cirúrgica com ampliação de margem.

DESCRITORES: Queimaduras. Úlcera. Cicatriz.

ABSTRACT

Objective: To review the literature on the development of Marjolin ulcer on burn scar. **Method:** The method adopted for the study is descriptive and literature review. Papers were the following databases: PubMed, SciELO and Science Direct, totaling 38 studies reviewed. Of these, 13 were published in the journal Dermatology, six in the field of Plastic Surgery, General Surgery 10, six in specific magazines burns three in Oncology. **Results:** Marjolin's ulcer is a rare cutaneous malignancy and often aggressive, which arises in the skin previously traumatized or chronically inflamed, especially after burns. Has an incidence of 1% to 2% in all burn scars, but it can also develop from previously traumatized tissue and scarring from other causes, such as post-traumatic wounds, pressure ulcers, fistulas crônica, femoral vein thrombosis. The histological presentation most commonly found is squamous cell carcinoma, followed by basal cell carcinoma, malignant melanoma and sarcoma. **Conclusion:** It is a highly aggressive tumor, the diagnosis of Marjolin ulcer should be performed early. The main treatment consists of surgical incision with margin expansion.

KEYWORDS: Burns. Ulcer. Cicatrix.

-
1. Cirurgião Plástico, Membro Titular da Sociedade Brasileira de Cirurgia Plástica, Mestrado e Doutorado pela Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre - Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil.
 2. Acadêmica do curso de Medicina da Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL), Palhoça, SC, Brasil.

Correspondência: Dilmar Francisco Leonardi
Rua Walter Lamb, 354 – São Leopoldo, RS, Brasil – CEP 93040-250
E-mail: leonardi@terra.com.br
Artigo recebido: 15/10/2012 • Artigo aceito: 21/12/2012

Úlcera de Marjolin (UM) é definida como um tumor maligno de pele que ocorre sobre a superfície de várias formas de cicatrizes. Pacientes queimados constituem a principal população de risco. Celsus no primeiro século D.C. observou o desenvolvimento de câncer em cicatriz por queimadura¹. Em 1828, Marjolin² demonstrou modificações em lesões ulceradas em tecido cicatricial. Dupuytren³, no mesmo ano, relatou um caso de amputação por câncer de pele após queimadura química. O nome úlcera de Marjolin foi dado em homenagem a Marjolin por Costa⁴, em 1903.

ETIOPATOLOGIA E HISTOPATOLOGIA

Durante muitos anos, o termo UM era conhecido como sinônimo de neoplasia desenvolvida em cicatriz por queimadura. Atualmente, são descritas diversas lesões predisponentes, entre elas, são citados: osteomielite⁵, fístulas crônicas⁶, úlceras de pressão⁴, vacinação⁷, estase venosa⁸, hidradenite supurativa⁹, lúpus eritematoso discoide¹⁰, perifoliculites¹¹, síndrome de Fournier¹², trombose de veia femoral¹³, etc.

Diversas teorias são propostas na tentativa de explicar o mecanismo de desenvolvimento de malignização de uma cicatriz. A cicatriz geralmente apresenta baixa resistência a traumas futuros. Consiste em uma área de irritação crônica capaz de induzir a proliferação celular, gerando um tecido instável¹⁴. Além disso, células do tecido cicatricial são capazes de liberar toxinas pró-mitóticas¹⁵. Pesquisadores acreditam que a queimadura torna-se um sítio imunologicamente privilegiado, pela pobre vascularização e drenagem linfática e, dessa forma, permanece protegida do reconhecimento pelo sistema imunológico, impossibilitando a defesa contra células mutantes¹⁶. Da mesma forma, pacientes imunodeprimidos estão em risco para essa condição^{13,17}.

Mutações no gene p53 são descritas em uma grande parte dos casos de carcinoma espinocelular da pele¹⁸. Estudos recentes a nível molecular sugerem que mutações no gene *Fas* podem estar relacionadas com o desenvolvimento da UM em queimados¹⁹.

Histologicamente, a UM apresenta-se como um carcinoma espinocelular (CEC) em 73% dos casos, seguido por carcinoma basocelular (CBC) em 10%²⁰⁻²². Melanoma, sarcoma, neoplasias mistas e diversos outros subtipos também são descritos na literatura²⁰⁻²².

EPIDEMIOLOGIA

As queimaduras são mais frequentes em mulheres, mas o desenvolvimento de neoplasia sobre a cicatriz acomete duas vezes mais o sexo masculino. Entretanto, a incidência de melanoma maligno é maior em mulheres²⁰⁻²².

Segundo Kowal-Vern & Criswell²⁰, em revisão de 412 casos de UM em pacientes queimados, a idade média do diagnóstico ocorre aos 50 anos. Estudos africanos realizados em 2012 descreveram a

idade média como 38,2 anos¹². Daya & Balakrishan²³ relataram o caso com a menor idade registrada na literatura, 13 anos. O intervalo de tempo entre a queimadura e o aparecimento da lesão é extremamente variável entre os estudos (1 mês a 64 anos), sendo que a média encontra-se em 36 anos^{20-22,24}.

Quando o tempo de transição entre a presença da cicatriz e o desenvolvimento da neoplasia é menor do que um ano, classifica-se a UM como aguda e nesta predomina o CBC^{1,25}. Acima de um ano, define-se como crônica, é a mais prevalente e, na grande maioria, apresenta-se como CEC¹². A idade do paciente, na época da injúria, influencia no período de latência, sendo esse inversamente proporcional à idade do paciente no momento da queimadura^{2,20-22}. A genética, o tipo de tumor e a presença de trauma sobre a cicatriz são fatores que podem acelerar esse intervalo de tempo^{22,26}.

A queimadura inflável é a principal etiologia descrita, seguida da queimadura por contato, escaldadura, química e elétrica²⁰. Não foram encontrados estudos correlacionando o grau de queimadura com o aparecimento da UM.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

Os membros inferiores representam o local mais comumente afetado (40%)²⁷, seguido da calota craniana e face (30%)²⁸, membros superiores (20%) e tronco (10%)²⁹. Quanto ao tipo de tumor, o CEC é encontrado principalmente em membros inferiores, o melanoma é descrito em membros inferiores e tronco²⁰⁻²² e a calota craniana é a principal localização do CBC e sarcoma^{20,26}.

A apresentação clínica de uma UM é clássica: úlceras que não cicatrizam, aumento da consistência da lesão, vegetação, odor desagradável, bordas elevadas ou irregulares^{25,30} e formação de nódulo sobre a cicatriz. Esses mesmos sinais também podem acontecer devido à infecção secundária e esta constitui o principal diagnóstico diferencial. Muitas vezes, institui-se antibioticoterapia e há atraso do tratamento correto para UM²⁰. García-Morales et al.²⁵ descreveram a presença de ulceração central coberta por hiperqueratose. Estudo africano, com 56 casos de úlcera de Marjolin¹², constatou que o tamanho médio do tumor é de 8 cm (entre 2 a 16 cm) e a grande maioria dos pacientes (85,7%) apresentava tumores \geq 2 cm de diâmetro. Adenopatia pode estar presente em decorrência de infecção ou metástase linfonodal.

Autores atribuem o trauma sobre a cicatriz prévia como principal fator desencadeante da UM²⁶. Frequentemente, a radiografia pode revelar destruição óssea e, nos casos mais avançados, fratura patológica. Parestesias, parestesias e outros sinais neurológicos devem atentar para acometimento neural³¹.

O diagnóstico da neoplasia é histopatológico e o material deve ser obtido por meio de biópsia excisional. O tumor inicialmente acomete a borda da lesão e cresce lentamente para o seu interior, o que aumenta o risco de falso negativo²⁵. Portanto, recomenda-se biopsiar múltiplos sítios da lesão. A ressonância magnética pode

demonstrar a extensão da lesão^{20,22,32}. Infelizmente, na grande maioria das vezes o diagnóstico é tardio. Existe um atraso de aproximadamente 20 meses entre a presença da lesão e o diagnóstico²⁰. Aproximadamente 30% dos casos apresentam linfonodos palpáveis no momento do diagnóstico, podendo representar um tumor metastático²².

A UM apresenta um potencial metastático elevado. O CEC originado em uma cicatriz por queimadura apresenta maior potencial metastático quando comparado a um CEC originado por dano solar²⁰. A disseminação tumoral ocorre principalmente por via linfática, porém são descritas também metástases em outros órgãos, como fígado, pulmão, cérebro e rim^{20,24,26}. A investigação de metástases se faz por meio de radiografia e tomografia computadorizada³³.

TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

O tratamento da UM deve ser multidisciplinar. Apesar de não existir um consenso a respeito, a grande maioria dos pesquisadores concorda que a abordagem cirúrgica, quando possível, é a primeira opção terapêutica. A excisão deve ser realizada com cautela, pela possibilidade de disseminação tumoral, e deve incluir uma ampliação de margem no mínimo >2 cm (pele, músculo e fáscia), pela grande chance de recidivas e metástases^{20,22,32}. A detecção de margens livres deve ser realizada por meio de estudo por congelação transoperatória e confirmação pós-operatória³³.

Na presença de linfonodos palpáveis, recomenda-se a dissecação dos mesmos^{23,25}. Em casos de melanoma, a biópsia do linfonodo sentinela deve ser realizada sempre²². A implantação de enxerto cutâneo ou até mesmo rotação de retalho pode ser realizada quando necessário. Estudo brasileiro demonstrou bons resultados com a utilização de matriz dérmica acelular, com melhor resultado estético, menor contração de enxertos e menor morbidade às áreas doadoras³⁴. A amputação ainda consiste uma opção de tratamento cirúrgico, principalmente em casos avançados em que a neoplasia se estende à cavidade articular ou ao tecido ósseo^{20,31}.

Diante da impossibilidade de abordagem cirúrgica, a radioterapia está indicada. Pode ser realizado tratamento radioterápico individual ou combinado à quimioterapia. As drogas quimioterápicas mais utilizadas são: 5-fluoracil, cisplatina e metotrexate²².

O prognóstico da UM é reservado na grande maioria das vezes. Isto ocorre devido à presença de doença avançada no momento do diagnóstico. A presença de tumor residual após a cirurgia ocorre em 58% dos casos²⁰ e a recidiva, em 33%²¹. A média de sobrevivência dos pacientes para esse tipo de tumor é descrita como 52%, 34%, e 23%, respectivamente, em 5, 10 e 20 anos²¹.

PREVENÇÃO

Sabe-se que a maior parte dos casos de UM em cicatriz de queimadura ocorre em pacientes que não realizaram excisão e

enxerto cutâneo, permitindo que a lesão primária cicatrizasse por segunda intenção^{20-22,24,26,31}. Portanto, a melhor forma de prevenir é tratar adequadamente as cicatrizes na primeira abordagem com excisão e enxerto cutâneo. Deve-se advertir e educar os pacientes a fim de evitar trauma sobre a cicatriz²⁶. É de fundamental importância realizar monitoramento dos pacientes queimados com consultas periódicas, para que procurem assistência médica diante de qualquer alteração na cicatriz²¹.

CONCLUSÃO

UM é uma neoplasia maligna que surge na pele previamente traumatizada ou cronicamente inflamada, em 89,3% dos casos ocorrem após queimaduras. Por se tratar de um tumor de alta agressividade, o diagnóstico da UM deve ser realizado precocemente³⁰. Quando uma lesão cicatricial ou ulcerada crônica sofre modificações no seu aspecto clínico evolutivo, se tornando endurecida, dolorosa, secretora, vegetante ou infiltrada³⁵, deve-se investigar por meio de biópsia em diferentes locais da lesão^{12,33}.

REFERÊNCIAS

1. Treves N, Pack GT. Development of cancer in burn scars. *Surg Gynecol Obstet*. 1930;51:749-82.
2. Marjolin JN. Ulcères. In: Adelon NP, ed. *Dictionnaire de Médecine*. Vol. 21. Paris: Bechet; 1828. p.31-50.
3. Dupuytren G. *Leçons orales de clinique chirurgicale*. 2nd ed. Paris: Germer-Baillière; 1839.
4. Costa JC. Carcinoma changes in an area of chronic ulceration, or Marjolin's ulcer. *Ann Surg*. 1903;37:495-502.
5. Inglis AM, Morton KS, Lehmann EC. Squamous cell carcinoma arising in chronic osteomyelitis. *Can J Surg*. 1979;22(3):271-3.
6. Steffen C. Marjolin's ulcer. Report of two cases and evidence that Marjolin did not describe cancer arising in scars of burns. *Am J Dermatopathol*. 1984;6(2):187-93.
7. Reed WB, Wilson-Jones E. Malignant tumors as a late complication of vaccination. *Arch Dermatol*. 1968;98(2):132-5.
8. Olewiler SD. Marjolin's ulcer due to venous stasis. *Cutis*. 1995;56(3):168-70.
9. Alexander SJ. Squamous cell carcinoma in chronic hydradenitis suppurativa: a case report. *Cancer*. 1979;43(2):745-8.
10. Hagiwara K, Uezato H, Miyazato H, Nonaka S. Squamous cell carcinoma arising from lupus vulgaris on an old burn scar: diagnosis by polymerase chain reaction. *J Dermatol*. 1996;23(12):883-9.
11. Curry SS, Gaither DH, King LE Jr. Squamous cell carcinoma arising in dissecting perifolliculitis of the scalp. A case report and review of secondary squamous cell carcinomas. *J Am Acad Dermatol*. 1981;4(6):673-8.
12. Chalya PL, Mabula JB, Rambau P, Mchembe MD, Kahima KJ, Chandika AB, et al. Marjolin's ulcers at a university teaching hospital in Northwestern Tanzania: a retrospective review of 56 cases. *World J Surg Oncol*. 2012;10:38.
13. Thio D, Clarkson JH, Misra A, Srivastava S. Malignant change after 18 months in a lower limb ulcer: acute Marjolin's revisited. *Br J Plast Surg*. 2003;56(8):825-8.
14. Neuman Z, Ben-Hur N, Shulman J. Trauma and skin cancer. Implantation of epidermal elements and possible cause. *Plast Reconstr Surg*. 1963;32:649-56.
15. Thio D, Clarkson JH, Misra A, Srivastava S. Malignant change after 18 months in a lower limb ulcer: acute Marjolin's revisited. *Br J Plast Surg*. 2003;56(8):825-8.
16. Bostwicz J, Pandergrast WJ, Vasconez LO. Marjolin's ulcer: an immunological privilege tumor? *Plast Reconstr Surg*. 1976;57(1):66-9.
17. Trent JT, Kirsner RS. Wounds and malignancy. *Adv Skin Wound Care*. 2003;16(1):31-4.

18. Harland DL, Robinson WA, Franklin WA. Deletion of the p53 gene in a patient with aggressive burn scar carcinoma. *J Trauma*. 1997;42(1):104-7.
19. Lee SH, Shin MS, Kim HS, Park WS, Kim SY, Jang JJ, et al. Somatic mutations of Fas (Apo-1/CD95) gene in cutaneous squamous cell carcinoma arising from a burn scar. *J Invest Dermatol*. 2000;114(1):122-6.
20. Kowal-Vern A, Criswell BK. Burn scar neoplasms: a literature review and statistical analysis. *Burns*. 2005;31(4):403-13.
21. Kadir AR. Burn scar neoplasm. *Ann Burns Fire Disasters*. 2007;20(4):185-8.
22. Ochenduszkiewicz U, Matkowski R, Szynglarewicz B, Kornafel J. Marjolin's ulcer: malignant neoplasm arising in scars. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2006;11(3):135-8.
23. Daya M, Balakrishnan T. Advanced Marjolin's ulcer of the scalp in a 13-year-old boy treated by excision and free tissue transfer: case report and review of literature. *Indian J Plast Surg*. 2009;42(1):106-11.
24. Guenther N, Menenakos C, Braumann C, Buettemeyer R. Squamous cell carcinoma arising on a skin graft 64 years after primary injury. *Dermatol Online J*. 2007;13(2):27.
25. García-Morales I, Pérez-Gil A, Camacho FM. Úlcera de Marjolin: carcinoma sobre cicatriz por quemadura. *Actas Dermosifiliogr*. 2006;97(8):529-32.
26. Sengul G, Hadi-Kadioglu H. Penetrating Marjolin's ulcer of scalp involving bone, dura mater and brain caused by blunt trauma to the burned area. *Neurocirugia (Astur)*. 2009;20(5):474-7.
27. Arons MS, Rodin AE, Lynch JB, Lewis SR, Blocker TG Jr. Scar tissue carcinoma: II. An experimental study with special reference to burn scar carcinoma. *Ann Surg*. 1966;163(3):445-60.
28. Lawrence EA. Carcinoma arising in the scars of thermal burns, with special reference to the influence of the age at burn on the length of the induction period. *Surg Gynecol Obstet*. 1952;95(5):579-88.
29. Novick M, Gard DA, Hardy SB, Spira M. Burn scar carcinoma: a review and analysis of 46 cases. *J Trauma*. 1977;17(10):809-17.
30. Dinato SLM, Nóvoa EG, Dinato MM, Almeida JRP, Romiti N. Caso para diagnóstico. Úlcera de Marjolin. *An Bras Dermatol*. 2011;86(3):601-10.
31. Olaitan PB, Ogbonnaya IS. Marjolin's ulcers on the thigh two years after burn. *Ann Burns Fire Disasters*. 2007;20(3):159-60.
32. Aydoğdu E, Yildirim S, Aköz T. Is surgery an effective and adequate treatment in advanced Marjolin's ulcer? *Burns*. 2005;31(4):421-31.
33. Batista KT, Araújo HJ, Paz Junior AC. Reconstrução de membros inferiores após excisão de úlcera de Marjolin: relato de casos. *Rev Bras Cir Plast*. 2010;25(3):562-5.
34. Simão TS, Busnardo FF, Máximo FR, Mattar CA, Almeida PCC, Faiwchow L. Uso de Matriderm® para cobertura cutânea pós-ressecção de úlcera de Marjolin. *Rev Bras Queimaduras*. 2011;10(4):138-40.
35. Bauk VOZ, Assunção AM, Domingues RF, Fernandes NC, Maya TC, Maceira JP. Úlcera de Marjolin: relato de 12 casos. *An Bras Dermatol*. 2006;81(4):355-8.

Trabalho realizado na Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL), Palhoça, SC, Brasil.