

ARTICULOS ORIGINALES

QUERATOACANTOMA Estudio de 149 casos. Revisión del tema

Murillo E, Victoria E.
Correa L, Luis Alfonso
Jaramillo J, Diego

RESUMEN

El Queratoacantoma es una neoplasia epitelial que en el día de hoy es motivo de controversia entre los dermatólogos y patólogos, quienes discuten su potencial maligno, y por lo tanto la posibilidad de producir metástasis. Se revisaron 149 casos de Queratoacantomas, estudiados en la Sección de Dermatología de la Universidad de Antioquia en el Hospital Universitario San Vicente de Paúl durante los años 1976-1994. Se analizó su presentación clínica, tiempo de evolución, localización anatómica, distribución por sexo y edad y las características microscópicas.

Los resultados apoyan el hecho de que esta lesión es de rápido crecimiento, se ubica principalmente en áreas expuestas al sol, afecta a personas de mayor edad, en este estudio particularmente a mujeres, y su presentación clínica más frecuente es como queratoacantoma solitario.

Histológicamente, las lesiones fueron principalmente endofíticas, 73 casos, (50%). La presencia de atipias y mitosis fueron notables, (83% y 66% respectivamente), así como los microabscesos, necrosis, y el infiltrado inflamatorio de eosinófilos en la dermis. Un hallazgo importante de anotar es la inadecuada calidad de las biopsias, ya que en 79 casos (53%) no fue posible evaluar la invasión y, por lo tanto, los márgenes profundos de la lesión, dato de gran valor en la diferenciación con el Carcinoma Espinocelular, por lo que se sugiere realizar una escisión apropiada del tumor de manera que se obtengan especímenes óptimos para su estudio.

Dra. Victoria E. Murillo E., Residente III año de Patología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín.

Dr. Luis Alfonso Correa, Patólogo Universidad de Antioquia, Profesor de Dermatopatología, Universidad de Antioquia, Hospital Universitario San Vicente de Paúl, Medellín.

Dr. Diego Jaramillo, Dermatólogo Universidad de Antioquia, jefe de la Sección de Dermatología, Universidad de Antioquia, Hospital Universitario San Vicente de Paúl, Medellín.

A pesar de que no se logró analizar la evolución de la totalidad de los pacientes, esta revisión sirve como base para investigaciones futuras que se realicen sobre el comportamiento del Queratoacantoma y logren aportar a la literatura médica datos importantes sobre tan controvertida neoplasia.

Palabras Clave: Queratoacantoma, Carcinoma Epidermoide, Carcinoma espinocelular, Biopsia.

INTRODUCCION

El Queratoacantoma (QA) es un tumor escamoproliferativo, de rápido crecimiento, ubicado en cualquier zona pilosa del cuerpo,^{1,2} pero principalmente en aquellas áreas expuestas al sol, como cara y dorso de extremidades.^{1,2,3,4} Los hombres son más frecuentemente afectados en una proporción de 3:1 y su pico de incidencia se encuentra entre los 50 y 69 años, lo que demuestra que su presentación aumenta con la edad.^{4,5,6}

Existen varios tipos clínicos: el más frecuente es el QA solitario que alcanza un tamaño de 2 cms y sufre regresión espontánea, a diferencia del gigante que presenta un crecimiento excesivo, hasta 5 a 9 cms, y es localmente agresivo.^{1,2,3} Otra importante variedad es el QA Centrifugum Maraginatium que crece por extensión periférica, ocurre en dorso de manos y pies y no involuciona; caso similar ocurre con el QA subungueal que es una lesión destructiva de la falange distal como resultado de la compresión.^{2,5,7,8} Existen las formas múltiples de Ferguson Smith que parecen heredarse de una manera dominante, afectan a adolescentes y adultos, pueden ser cientos o unos pocos y se presentan en áreas expuestas al sol, además en genitales. Los QA eruptivos generalizados de Grzybowski son miles, de 2-3 mm, pruriginosos y afectan palmas, plantas, mucosa oral y pene.^{1,2,5,9} Este tumor se ha visto asociado con neoplasias sebáceas y uno o más cánceres de origen urogenital o gastrointestinal lo que es llamado Síndrome de Muir-Torre; también se ha observado en el xeroderma pigmentoso; se presenta junto con nevus sebáceos de Jadsohn y en sitios de cicatrización de otras lesiones inflamatorias benignas.^{1,2,3} Su histogénesis ha sido bien documentada en humanos y se sabe que se origina de la hiperplasia de los folículos pilosos y metaplasia

escamosa de las glándulas sebáceas.^{1,2,3,9,10} No ha sucedido lo mismo con la etiología del QA, ya que hoy en día sigue siendo desconocida. Se han estudiado múltiples factores, como la luz ultravioleta,^{1,2,11,12} las sustancias químicas, principalmente derivados de alquitrán,^{1,2,3,10} influencias virales, el HPV25,^{13,14} la predisposición genética, el estado de inmunosupresión^{1,3,15,16} e incluso los oncogenes.^{1,3,17}

Los hallazgos clínicos se caracterizan inicialmente por un estado proliferativo que consiste en una pápula-nódulo de rápido crecimiento; un estado maduro que es un tumor hemisférico o en forma de cúpula con centro lleno de queratina y tercero el estadio involucional en el que hay reabsorción del tumor con expulsión del tapón de queratina y posteriormente una cicatriz hipopigmentada deprimida. Sin embargo, el hallazgo clínico característico es la arquitectura crateriforme de la lesión así como el rápido proceso de crecimiento e involución que dura aproximadamente de 4 a 6 meses.^{1,2,3,4}

La presentación histológica puede ser dividida, al igual que la clínica, en tres estadios. El primero consiste en una invaginación de la epidermis llena de queratina originándose de los folículos pilosos y desde donde proliferan yemas de células epiteliales hacia la dermis, las cuales pueden mostrar atipias con figuras mitóticas, así como pronunciada queratinización con abundante citoplasma pálido, dándoles una apariencia vidriosa.^{1,2,3} Hay hiperqueratosis y acantosis y la dermis está infiltrada por neutrófilos y eosinófilos. El estado de desarrollo se caracteriza por la formación de un verdadero cráter, rodeado a cada lado por dos labios de epidermis acantótica con proliferaciones de ésta que protuyen hacia el cráter y debajo de su base. Hay menos atipia celular pero los microabscesos entre las masas de células son comunes, así como la proliferación de los conductos ecrrinos en el margen de la lesión, la cual no debe sobrepasar este nivel ya que muchos autores consideran esta invasión un signo ominoso de carcinoma epidermoide.^{1,3,18,19} En el estado de involución la lesión se aplana y la mayoría de las células de la base están queratinizadas. En la dermis hay reacción inflamatoria que consiste en granulomas de cuerpo extraño y fibrosis. Finalmente la lesión cura con una cicatriz atrófica e irregular.^{1,2,3}

Se ha considerado desde hace mucho tiempo que el principal diagnóstico diferencial, tanto clínico como histológico del QA, es con el carcinoma espinocelular ya que las dos neoplasias comparten muchos hallazgos. En ambas se encuentran atipias citológicas con mitosis, muchas de ellas anormales, así como células disqueratóticas, perlas córneas, invasión perineural e intravascular y ahora se discute la posibilidad de metástasis del QA a ganglios linfáticos e incluso a otras vísceras, por lo que muchos autores lo consideran actualmente como una variedad del carcinoma epidermoide.^{1,3,18} Se han realizado varios estudios en los que se ha tratado de diferenciar estas dos entidades, utilizando técnicas como la citometría de flujo del DNA, microscopía electrónica, pruebas de inmunohistoquímica como la involucrina, expresión del factor de crecimiento alfa, así como de la oncoproteína P53, antígeno nuclear de células proliferantes y otros tantos, sin lograr hallazgos concluyentes.^{1,20,21,22} Mientras se continúan las investigaciones para aclarar tal dilema es reconocido que siempre que se diagnostique clínicamente una lesión como QA, debe descartarse la posibilidad de que sea un carcinoma espinocelular, por lo tanto los especímenes enviados para su estudio anatomopatológico deben ser óptimos; si no se obtiene una excisión completa, la muestra debe ser fusiforme de manera que se resequen los lados de la lesión y siempre biopsiar el tejido celular subcu-

táneo, ya que la invasión de la neoplasia a este nivel es considerada como hallazgo característico del carcinoma epidermoide y debe ser tratado como tal, así la evolución y la clínica apunten hacia un QA.^{1,3,19}

MATERIAL Y METODOS

Se revisaron 149 casos de QA, estudiados en la Sección de Dermatología de la Universidad de Antioquia en el Hospital Universitario San Vicente de Paúl, durante los años 1976-1994. Se investigó la edad, el sexo de los pacientes, el tiempo de evolución de la lesión desde el inicio hasta el momento de la biopsia y su localización anatómica; estos datos fueron obtenidos del archivo de la Sección de Dermatología. Además se revisaron todos los cortes histológicos analizándose la arquitectura de la lesión (endo o/y exofítico), la presencia de necrosis, atipias citológicas, mitosis, microabscesos, invasión de la lesión hacia la dermis superficial, profunda o tejido celular subcutáneo, compromiso de vasos y nervios, presencia de infiltrado inflamatorio de eosinófilos en el estroma e hiperplasia de los conductos ecrrinos en el nivel más inferior de la lesión.

RESULTADOS

Se analizaron 149 casos de QA. 61% corresponden a pacientes de sexo femenino, 39% al masculino (Cuadro No. 1).

Sexo	Número de Casos	%
Masculino	58	39
Femenino	91	61
Total	149	100

Fuente: Archivo Sección Dermatología

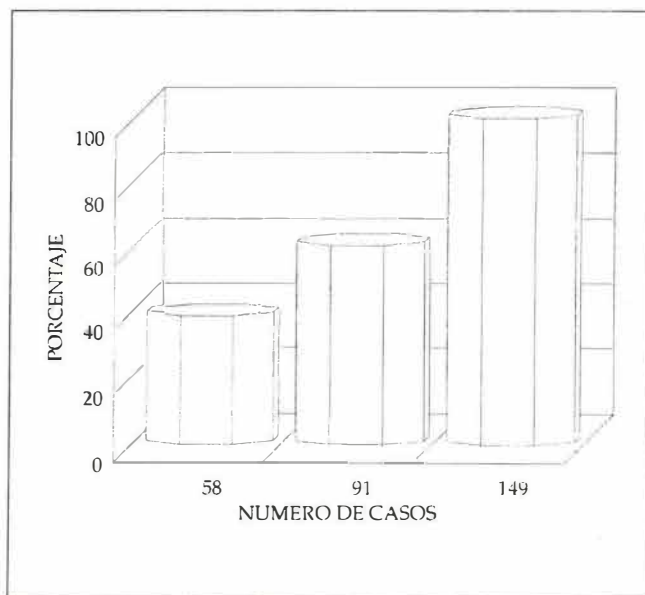


Fig. No. 1. Distribución del Queratoacantoma según sexo.

La mayoría (52%), eran personas mayores de 60 años (Cuadro No. 2).

Cuadro No. 2. Frecuencia del Queratoacantoma por grupos etáreos. Sección de Dermatología (U. de A.). 1976-1994.

Edad en años	Número de casos	%
< 21	1	1
21-40	12	8
41-60	51	34
> 60	78	52
Sin dato	7	5
Total	149	100

Fuente: Archivo Sección Dermatología.

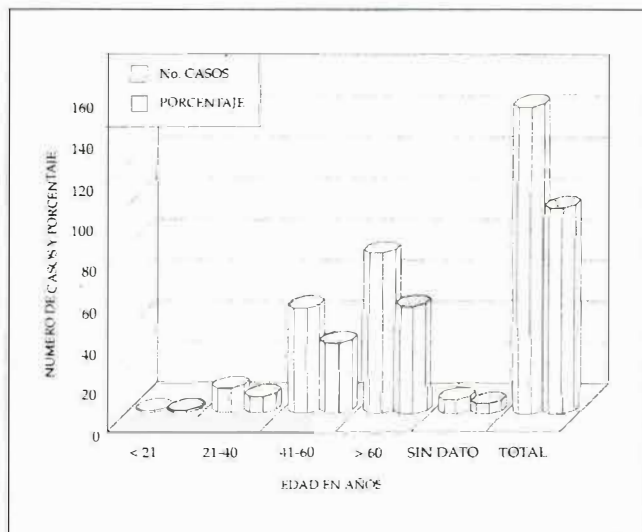


Fig. No. 2. Frecuencia del Queratoacantoma por grupos de edad.

El sitio anatómico más frecuentemente afectado fue la cara (60%), principalmente la nariz, 28 casos (19%) (Cuadro No. 3).

Cuadro No. 3. Distribución del Queratoacantoma según sitio anatómico. Sección de Dermatología (U. de A.). 1976-1994.

Sitio Anatómico	Número de Casos	%
Cara - Cuello	89	60
Extremidades	36	24
Tórax	6	4
Otros	7	5
Sin dato	10	7
Total	149	100

Fuente: Archivo Sección Dermatología.

El tiempo de evolución desde el inicio de la lesión hasta el momento de la biopsia fue principalmente de 1 a 2 meses (42%), con evoluciones tan cortas como una semana y tan prolongadas como siete años (Cuadro No. 4).

El tipo morfológico más frecuente fue el QA solitario, 144 casos (97%) (Cuadro No. 5).

Cuadro No. 4. Tiempo de evolución de los Queratoacantomas. Sección de Dermatología (U. de A.). 1976-1994.

Meses	Número de Casos	%
< 1	14	9
1-2	62	42
3-4	30	20
5-6	9	6
7-8	5	3
9-10	1	1
11-12	7	5
> 12	7	5
Sin dato	14	9
Total	149	100

Fuente: Archivo Sección Dermamtoología

Cuadro No. 5. Variedades morfológicas del Queratoacantoma. Sección de Dermatología (U. de A.). 1976-1994.

Tipo morfológico	Número de Casos	%
QA Solitario	144	97
QA Cent. N.	3	2
QA Múltiples	2	1
Total	149	100

Fuente: Archivo Sección Dermatología

Al examen histológico, la mayoría de las lesiones presentaron crecimiento endofítico (50%); la necrosis fue un hallazgo común (73%), así como los microabscesos entre las masas de

Cuadro No. 6. Características Histológicas de los Queratoacantomas estudiados. Sección de Dermatología (U. de A.). 1976-1994.

Características Histológicas	Presentes		Ausentes	
	No.	%	No.	%
Necrosis	109	73	40	27
Microabscesos	90	60	59	40
Atipias Citológicas	124	83	25	17
Mitosis	98	66	51	34
Infil x Eosinófilos	139	93	10	7

Fuente: Archivo Sección Dermatología.

células epiteliales (60%); las atipias citológicas se presentaron en 124 casos (83%) y las mitosis en el 66% (Cuadro No. 6).

En 79 casos (53%) no fue posible evaluar la invasión de la lesión: 41 casos (28%) comprometían la dermis superficial y en 29 (19%) la dermis profunda (Cuadro No. 7).

En ninguna de las muestras adecuadas para el estudio, se halló invasión de vasos o nervios

La hiperplasia de los conductos ecinos en la base de la lesión se halló en 15 casos (10%); no fue evaluable en 75 casos (50%) y no se encontró en un 40%.

La infiltración dérmica por eosinófilos alrededor de la neoplasia fue común, encontrándose en 93% de los casos, así como la

Cuadro No. 7. Nivel de invasión dérmica de los Queratoacantomas. Sección de Dermatología (U. de A.). 1976-1994.

Invasión	Número de Casos	%
Dermis superficial	41	28
Dermis profunda	29	19
No evaluable	79	53
Total	149	100

Fuente: Archivo Placas Histológicas Sección Dermatología.

reacción gigantocelular se halló en 6 casos (4%) de los QA en estado de involución.

COMENTARIOS

El surgimiento reciente de la controversia, en la que se discute si el QA es una lesión benigna, pseudomaligna o es una variedad de carcinoma epidermoide, fue el motivo que llevó a realizar una revisión de todos los casos diagnosticados como tal durante 18 años, estudiar sus manifestaciones clínicas y sus características histológicas.

El comportamiento clínico de los casos revisados, coincide con aquél descrito en la literatura, exceptuando la mayor frecuencia de pacientes de sexo femenino afectados, ya que es conocido que los hombres tienen mayor incidencia de esta lesión.^{1,2,3,5,6} Este hallazgo podría explicarse por el hecho de que en nuestro medio, las mujeres consultan más frecuentemente al médico y más aún si se trata de lesiones que afectan su estética.⁴ El período de desarrollo de la neoplasia coincide con la descrita, aunque no fue posible estudiar casos de remisión espontánea. Sin embargo, el rápido crecimiento del QA no es considerado hoy en día como diagnóstico diferencial con el carcinoma espinocelular, ya que se han descrito verdaderos carcinomas de piel desarrollados en unos cuantos meses con metástasis regionales o a distancia en 8% de los casos.^{1,3} La mayoría de las lesiones se presentaron en áreas expuestas al sol (cara, dorso de manos, mejillas) y en personas de mayor edad, lo que corrobora que tanto la exposición a la luz ultravioleta, como la inmunidad del huésped, juegan un papel importante en la etiología y comportamiento del QA.^{1,2,3,9}

En cuanto a las características histológicas, se comparten los hallazgos descritos por muchos autores, tales como el incremento de glucógeno intracitoplasmático entre las células epidérmicas del QA, lo que se encontró en todos los casos revisados.^{1,2,3} Las atipias citológicas y las mitosis fueron hallazgos comunes, principalmente en aquellos QA que se encontraron en estado proliferativo.^{1,2,3} Los microabscesos entre las masas de células epiteliales fueron frecuentes, hallazgos que algunos autores consideraron como distintivo de esta lesión,^{1,3} al igual que su arquitectura; sin embargo, en una gran cantidad de casos, los especímenes estudiados fueron inadecuadamente biopsiados, utilizando al parecer el rasurado como técnica, lo que impidió no sólo evaluar su configuración, sino su invasión a dermis y tejido celular subcutáneo, lo que muchos investigadores consideran como la principal diferencia con el carcinoma espinocelular.^{1,3,11,18} Así mismo se tuvo la dificultad de evaluar la hiperplasia atípica de los conductos ecinos y la invasión de vasos y nervios que si bien se han publicado casos de QA con compromiso de estas estructuras, sin que

esta sea signo de malignidad, son hallazgos importantes para el estudio de la evolución de este tumor.^{22,23}

La presencia de eosinófilos en el infiltrado inflamatorio de los QA estudiados fue frecuente. Sin embargo, algunos autores han observado que estas células inflamatorias son más comúnmente encontradas en los carcinomas epidermoides y se discute si su presencia está en relación con la respuesta inmune del huésped al tumor, así como con un comportamiento menos agresivo.²⁴

Debido a que muchas de las historias clínicas de los pacientes con QA se descartaron y a que algunos casos eran enviados de otras instituciones de salud, no fue posible estudiar la evolución de todas las lesiones. Sin embargo, aquellos que presentaron mayor atipia citológica y mitosis anormales (que fueron la excepción), se les hará un seguimiento a largo plazo y se estudiará su comportamiento, para detectar la posibilidad de metástasis.

Ya que la controversia actual consiste en reconocer al QA no como una lesión benigna ni pseudomaligna, sino como una variedad de carcinoma espinocelular^{3,18} con una forma particular de comportamiento, se considera que este estudio pueda servir como base para investigaciones prospectivas sobre el tema.

CONCLUSIONES

1. El QA es una neoplasia epitelial que se presenta principalmente en personas mayores y en áreas expuestas al sol, especialmente en las zonas pilosas; su etiología y comportamiento dependen de múltiples factores.
2. Se recomienda hacer siempre una escisión completa o una biopsia parcial fusiforme que incluya tejido celular subcutáneo, ya que la arquitectura del tumor y la ausencia o presencia de invasión hacia el tejido profundo deben ser siempre analizadas para diferenciar esta lesión de otras, tales como una hiperplasia pseudoepiteliomatosa y, aun lo más importante, de un carcinoma epidermoide.
3. Se deben continuar haciendo investigaciones sobre el QA que permitan dilucidar las múltiples dudas que se tienen sobre tan controvertida neoplasia.
4. El sexo femenino aparece en este estudio como el más frecuentemente afectado por el QA, hallazgo contrario a las referencias mundiales.

SUMMARY

Keratoacanthoma is an epithelial neoplasm which is subject of controversy today among dermatologists and pathologists about its benignity or malignancy and its possible metastasizing capability. 149 cases of keratoacanthoma studied in the Laboratory of the Section of Dermatology, University of Antioquia, through 1976-1994 are reviewed here; their clinical presentation, time of evolution, anatomical location, distribution for age and sex and the histopathological findings are discussed.

The findings support the evidence that it is a fastgrowing lesion, located especially in sun exposed areas, that affects predominantly old people, most frequently women (in this study) and that the solitary variety is the most frequent one.

Microscopically, the lesions are predominantly endophytic (73 cases, 50%). Atypia and mitoses are conspicuous (83% and 66% respectively), and also there are necrosis, microabscesses and eosinophilic infiltrates in the dermis. A relevant fact is the poor quality of biopsies because it was impossible to adequately evaluate the margins and the depth of the tumor; a critical point in the differential diagnosis with squamous cell carcinoma. A wide excisional biopsy is recommended.

Although it was impossible to know the ultimate evolution of each patient, this review is an important base for future discussions about this controversial disease.

BIBLIOGRAFIA

1. Robert A. Schwartz. Continuing Medical Education. Keratoacanthoma. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 1-19.
2. Walter F. Lever, Gundula Schaumburg - Lever. *Histopathology of the skin*. Seventh Edition pag. 561-563.
3. George F. Murphy, David E. Elder. *Atlas of tumor pathology non-melanocytic tumors of the skin*. AFIP No. 1 Third Series. pag. 21-26.
4. Robledo Villegas Mario, Cortés C, Alonso, Gómez Vargas Flavio. Queratoacantoma. Análisis estadístico de los casos presentados en el Instituto de Anatomía Patológica de la Universidad de Antioquia en 20 años. *Antioquia Médica* 1964; 14(4): 421.
5. Chuang T - Y, Reizner GT, Elpern DJ, et al. Keratoacanthoma in Kauai, Hawaii: The first document incidence in a population. *Arch Dermatol* 1993; 129: 317-319.
6. Kingman J, Callen JP. Keratoacanthoma: a clinical study. *Arch Dermatol* 1984; 120: 736-740.
7. Weledon D, Barnett L. Keratoacanthoma centrifugum. Marginatum. *Arch Dermatol* III: 1024-1026. 1975.
8. Warren L, Macaulay. Subungueal Keratoacanthoma. *Arch Dermatol* 112: 1004-1005. 1976.
9. Peter W. Jaber, Philips H, Cooper, Kenneth E Greer. Generalized Eruptive Keratoacanthoma of Graybovski. *J Acad Dermatol* 1993; 29: 299-304.
10. Ghadially FN. The role of the hair follicle in the origin and evolution of some cutaneous neoplasms of man and experimental animals cancer 1961; 14: 801-816.
11. Ghadially FN, Borson BW, Kerridge DF. The etiology of Keratoacanthoma. *Cancer* 1963; 16: 603-611.
12. Sina B, Adrian RM. Multiple Keratoacanthomas possibly induced by psoralens and ultraviolet A. photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 1983; 9: 686-688.
13. Trawell HE, Dyal-Smith ML, Dyal-Smith DJ. Human papillomavirus associated with keratoacanthoma in Australian patients. *Arch Dermatol* 1990; 26: 1654.
14. Höpfl RM, Schir MM, Fritsch PC. Keratoacanthomas: Human papillomavirus associated? *Arch Dermatol* 1992; 128: 563-564.
15. Walder BK, Robertson MR, Jeremy D. Skin cancer and immunosuppression. *Lancet* 1971; 2: 1282-1283.
16. Poleksic S, Yeung K-Y. Rapid development of Keratoacanthoma and accelerated transformation into squamous cell carcinoma of the skin. *Cancer* 1970; 41: 12-16.
17. Kerschmarin RL, Mc Calmant TH, Leboit PE. P53 oncoprotein expression and proliferation index in keratoacanthoma and squamous cell carcinoma. *Arch Dermatol* 1994 Feb; 130(2): 181-186.
18. Popkin GL, Brodie SJ, Hyman AB, et al. A technique of biopsy recommended for keratoacanthomas. *Arch Dermatol* 1966; 94: 191-193.
19. Hodak E, Jones RE, Ackerman AB, et al. Controversies in dermatology. Solitary keratoacanthoma is a squamous cell carcinoma: Three examples with metastases. *Am J Dermatopathol* 1993; 15: 332-352.
20. Helander SD, Peters MS, Pittelkov MR. Expression of P53 protein in benign and malignant epidermal pathologic conditions. *J Am Acad Dermatol*. 1993 Nov; 29(5 pt 1): 741-748.
21. Fisher ER, McCoy MM II, Wechsler HL. Analysis of histopathological and electron microscopic determinants of keratoacanthoma and squamous cell carcinoma. *Cancer* 1972; 29: 1387-1397.
22. Lee YS, TCH M. P53 expression in pseudoepitheliomatous hyperplasia, keratoacanthoma, and squamous cell carcinoma of skin. *Cancer* 1994 May; 73(9): 2317-2323.
23. Lapins NA, Helwing EB. Perineural invasion. *Arch Dermatol* 1980; 116: 791-793.
24. Cooper PH, Wolfe JT III. Perioral keratoacanthoma with extensive perineural invasion and intravenous growth. *Arch Dermatol* 1988; 124: 1397-1401.