



Queratoacantoma: ¿carcinoma epidermoide, pseudocáncer o precáncer? Aspectos moleculares

Keratoacanthoma: epidermoid carcinoma, pseudo-cancer or pre-cancer? Molecular aspects

Daniel Alcalá-Pérez,* José Alberto Ramos-Garibay,† Vianey Venecia Landini-Enríquez§

RESUMEN

El queratoacantoma es una neoformación epidérmica queratósica cuyo comportamiento biológico es controversial, ya que su relación con el carcinoma epidermoide continúa en discusión. La etiología del queratoacantoma es multifactorial, se desarrolla a partir del folículo piloso y se asocia a mutaciones genéticas del receptor TGF- β . Cursa con tres estadios clínicos: crecimiento, estabilización e involución. Histológicamente puede presentar variantes más agresivas, con invasión perineural, lo cual no es compatible con la hipótesis de un tumor benigno. Además, se han reportado casos con metástasis a ganglios linfáticos, por lo que surge la siguiente pregunta: ¿Debería reclasificarse al queratoacantoma, o permanecer clasificado dentro del grupo de los tumores benignos? En la actualidad no existen datos clínicos o histopatológicos que permitan inferir la evolución del comportamiento biológico del queratoacantoma. Por lo que este interesante tumor requiere seguir siendo estudiado y ser tratado como una neoplasia maligna. En esta revisión se hace un resumen de las diferencias y similitudes clínicas, histológicas y moleculares entre el queratoacantoma y el carcinoma epidermoide.

Palabras clave: Queratoacantoma, carcinoma epidermoide, pseudo-cáncer, precáncer.

ABSTRACT

Keratoacanthoma is an epidermal keratotic tumor that has a controversial biological behavior, due to its close relationship with cutaneous squamous cell carcinoma. The etiology of keratoacanthoma is multifactorial, it develops from the hair follicle, and it is associated with genetic mutations of the TGF- β receptor. Clinically it courses with three stages: growth, stabilization and involution. By histopathology more aggressive variants have been detected, with perineural invasion, which are not compatible with the hypothesis that it is a benign tumor. In addition, cases with lymph node metastasis have been reported. So, the following question arises: should keratoacanthoma be reclassified, or remain classified within the benign tumors? Nowadays there are no clinical or histological data that allow us to know how a keratoacanthoma will evolve. So, at this point of time, this interesting tumor needs to be forward studied and treated as a malignancy. In this review we summarize the clinical, histological and molecular differences and similarities between keratoacanthoma and squamous cell carcinoma.

Keywords: Keratoacanthoma, cutaneous squamous cell carcinoma, pseudocancer, precancer.

INTRODUCCIÓN

El queratoacantoma es un tumor epidérmico queratósico y crateriforme, caracterizado clínicamente por un rápido crecimiento que por lo general involuciona después de un tiempo.¹ Su naturaleza clínica ha sido

motivo de controversia desde su descripción inicial en 1889. Su relación con el carcinoma epidermoide (CEC) aún continúa en discusión.² Algunos autores lo consideran como una neoplasia benigna, otros como precursor de CEC y algunos más como una variante bien diferenciada del CEC.³ Se puede resumir este debate con una pregunta: ¿Debería reclasificarse al queratoacantoma, o permanecer clasificado dentro del grupo de tumores benignos? En este artículo se realiza una breve revisión sobre el queratoacantoma y se reúne la evidencia más reciente acerca de sus similitudes y diferencias con el CEC.

* Dermatooncólogo.

† Dermatopatólogo.

§ Residente del 3º año de Dermatología.



EPIDEMIOLOGÍA

Al igual que el CEC, el queratoacantoma se presenta en personas de edad avanzada, con fototipo cutáneo claro (Fitzpatrick I-II), con historia de daño por exposición a radiación ultravioleta en forma crónica o por algún traumatismo previo.² A diferencia del CEC, la mayoría de estas neoformaciones son solitarias, sin lesiones precursoras.³ En un estudio retrospectivo, realizado en el año 2012 por Villanueva y colaboradores en el Centro Dermatológico «Dr. Ladislao de la Pascua» de la Ciudad de México, en el que se incluyeron 104 pacientes, se observó una prevalencia de 0.79 por cada 100 casos. En la literatura no se reporta predominio de sexo; sin embargo, en este estudio predominó el sexo femenino en una proporción 2:1.⁴

ETIOLOGÍA

La etiología del queratoacantoma es multifactorial. La teoría más aceptada es su desarrollo a partir del folículo piloso; no obstante, se han reportado casos de localización acral y en mucosas, lo cual se ha asociado con la presencia de glándulas sebáceas ectópicas. Las mutaciones genéticas en el receptor-1 TGF- β se relacionan con la presencia de numerosos epitelomas escamosos autorresolutivos (enfermedad de Ferguson-Smith), y con múltiples queratoacantomas (síndrome de Muir-Torre). Aún se discute si el virus del papiloma humano se puede asociar a su presentación; sin embargo, no se ha establecido como causalidad.² Se ha detectado en algunos pacientes en terapia con inhibidores BRAF, y recientemente se realizó un estudio en el que se observó que el tratamiento con fresolimumab (inhibidor de TGF- β) favorece la aparición de queratoacantomas, en pacientes con melanoma.⁴

CUADRO CLÍNICO

El queratoacantoma cursa con tres distintos estadios clínicos: crecimiento, estabilización e involución. En el primero se observa una fase de proliferación rápida, el tumor incrementa su tamaño en un lapso de seis a ocho semanas. Durante este tiempo, la neoformación adquiere su forma característica, con un cráter central lleno de queratina.¹ La segunda fase tiene una duración que fluctúa de semanas a años, la cual constituye el queratoacantoma maduro, con lesiones de 10 a 25 mm de diámetro, rara vez pigmentadas, en algunas ocasiones con pelo en su superficie. Finalmente, la fase de involución que dura de cuatro a seis semanas, y consiste en la expulsión del tapón de queratina y reabsorción del tumor, deja hipopigmentación residual o una cicatriz

atrófica.⁵ Algunas lesiones llegan a persistir por más de un año; no obstante, su duración, desde su aparición hasta su resolución, es de cuatro a seis meses.⁶

TRATAMIENTO

El tratamiento de las lesiones solitarias depende del tamaño, localización y la perspectiva del dermatólogo. Algunos autores sugieren, ante la sospecha de queratoacantoma, la realización de una biopsia excisional, hasta tejido celular subcutáneo, con un margen de 4 mm (**Figuras 1 a 3**).¹ En queratoacantomas agresivos, mayores de 2 cm, se recomienda la cirugía micrográfica de Mohs. La electrodesecación y el curetaje se reservan para tumores menores de 2 cm localizados en extremidades. Por vía tópica, los dos tratamientos más frecuentemente utilizados son el 5-FU y el metotrexato intralesional, con tasas de respuesta favorable que varían de 83 a 98% (**Figuras 4 a 6**).^{7,8} Hasta la actualidad, el mejor tratamiento consiste en realizar una biopsia translesional, y una vez corroborado el diagnóstico, practicar una extirpación con márgenes.

HISTOPATOLOGÍA DEL QUERATOACANTOMA Y SUS DIFERENCIAS CON EL CARCINOMA EPIDERMÓIDE (CEC)

Si se pretende diferenciar un queratoacantoma de un CEC se deben conocer sus diferencias histológicas y moleculares. En la literatura mundial se encuentran algunas descripciones importantes como la realizada por McKee, quien lo ubica en el capítulo de tumores de células espinosas; y la de Rapini, el cual acuñó el término de carcinoma de células escamosas tipo queratoacantoma;⁶ sin embargo, el queratoacantoma tiene una histopatología definida, diferente a la del CEC.⁵ El queratoacantoma se caracteriza por ser una lesión bien circunscrita, con un cráter central cubierto por queratina. El estudio histopatológico muestra una epidermis con paraqueratosis, y en su base células espinosas que contienen abundante citoplasma pálido o turgente que simula un aspecto en «vidrio despulido». Pueden observarse escasas células disqueratóticas y perlas córneas aisladas. No hay datos de atipia importante. La dermis subyacente suele mostrar una reacción inflamatoria de tipo liquenoide.⁹

Otras características que lo diferencian del CEC incluyen la falta de anaplasia y la ausencia de estroma desmoplásico.⁹ Y aunque en la mayoría de los casos se comporta como un tumor benigno, también se han publicado casos de queratoacantomas histológicamente atípicos,¹⁰ de los cuales hasta 20% puede desarrollar un comportamiento biológico agresivo, con invasión



Figura 1: Caso No. 1. Hombre de 61 años de edad, con una neoformación exofítica crateriforme, con aspecto de cuerno cutáneo en la región malar izquierda.



Figura 2: Defecto quirúrgico, con un margen de seguridad de 5 mm.

perineural, perivascular, intravascular, y linfático.¹ Estos casos son raros, no compatibles con la hipótesis de comportamiento benigno de este tumor.⁶

COMPORTAMIENTO CLÍNICO DE UN TUMOR PSEUDOBENIGNO

La característica regresión espontánea del queratoacantoma está bien documentada. En una revisión sistemática realizada en el año 2014 por Savage y colaboradores se compararon 445 casos de queratoacantoma contra 429 casos de CEC. De los primeros, 52 involucionaron en forma espontánea sin ningún tratamiento, 18 casos (4%) cursaron con recurrencia local, y en ninguno hubo metástasis. Por el contrario, de los 429 casos de CEC, 14.2% (61 pacientes) presentaron metástasis y ocho de ellos fallecieron.²

Es claro que un tumor benigno no presenta metástasis. Sin embargo, existen reportes de metástasis en queratoacantoma, todas ellas a ganglios linfáticos regionales en mujeres de edad avanzada con compromiso inmunológico. El primer caso fue comunicado en 1984 por Psicioli y su equipo, seguido de otros tres publicados por Hodak



Figura 3: Resultado clínico postratamiento.

y colaboradores en 1993.² Este comportamiento biológico ha sido motivo de debate. El consenso general señala que estos casos en realidad fueron mal diagnosticados, y que más bien se trataba de un CEC, el cual tiene una tasa de metástasis hasta de 5%.⁵ En el estudio realizado en el Centro Pascua, de los 104 casos estudiados con diagnóstico clínico de queratoacantoma, 44.1% de ellos correspondieron a CEC por estudio histopatológico.¹

DIFERENCIAS Y SIMILITUDES MOLECULARES ENTRE QUERATOACANTOMA Y CEC

Otra característica propia de un tumor benigno es la involución espontánea. La regresión observada en el queratoacantoma se debe a la acción de mecanismos inmunológicos por la activación de linfocitos TCD4, entre otros. Hallazgos recientes sugieren que los pasos clave en la regresión del queratoacantoma se deben a la inhibición de la vía Wnt- β catenina.¹¹ De igual forma, la delección del gen SOX2 induce una disminución en la proliferación e incremento de la apoptosis en ratones con CEC.¹²

A nivel molecular se ha observado que la TGFBR1, una proteína transmembrana involucrada en la señalización de TGF- β , y su mutación están relacionadas con la formación de neoplasias por queratinocitos.¹³



Figura 4: Caso No. 2. Mujer de 40 años de edad. Neoformación exofítica crateriforme en dorso nasal.



Figura 5: Tratamiento con 5-FU en crema al 5% por 12 semanas.



Figura 6: Resultado clínico postratamiento.

Una mutación en TGFBR1 es poco frecuente en los casos de CEC, en cambio en pacientes con múltiples queratoacantomas (síndrome de Ferguson-Smith) se han comunicado incidencias de mutación de hasta 85-90%.⁵

Para comprender el comportamiento biológico de cualquier tumor es fundamental llevar a cabo el estudio de su microambiente, invasión y posible potencial metastásico. La angiogénesis es un punto relevante para el control de la progresión de una neoformación y su probable comportamiento maligno. CD105 (endoglina) es una proteína transmembrana sobreexpresada en células endoteliales proliferantes. En lo referente a este punto, un estudio observacional recién publicado no demostró diferencias estadísticamente significativas entre el queratoacantoma y el CEC ($p > 0.2$), con respecto a la presencia de CD105, lo cual lleva a la conclusión de que a nivel microvascular, ambas lesiones se comportan de forma similar.³

Entre los reguladores del ciclo celular y la apoptosis, que pueden ser evaluados por inmunohistoquímica, se encuentran los marcadores tumorales Ki-67 y P53. La expresión de Ki-67 varía en el queratoacantoma, ya que en la fase proliferativa puede ser tan positiva como en un CEC; a diferencia de la fase madura, en la que la tinción es más tenue. P53 se observa predominantemente formando pequeñas acumulaciones de células en la periferia de la zona de crecimiento del queratoacantoma, mientras que en el CEC se percibe una tinción nuclear difusa en toda la lesión. Por lo anterior, las expresiones de K-67 o P53 no son suficientes como herramientas diagnósticas, aunque podrían ser de utilidad para realizar diagnósticos diferenciales en casos específicos (por ejemplo: queratoacantoma subungueal).⁵

CONCLUSIÓN

La etiología del queratoacantoma involucra diferentes factores, algunos con mayor relevancia que otros, que comparten rasgos con la génesis de un CEC como son los ambientales; sin embargo, en la actualidad no se conoce con exactitud la etiología ni el comportamiento biológico específico de los queratoacantomas. Realizar un diagnóstico diferencial clínico entre un queratoacantoma y un CEC puede ser difícil, ya que muchos casos sugestivos de queratoacantoma histológicamente se reportan como CEC bien o poco diferenciado.

En los últimos años se han estudiado diferentes marcadores tumorales, pero no se ha encontrado ninguno específico que nos ayude para tener un diagnóstico de certeza.

El queratoacantoma es un tumor sobre el que aún existen dudas: si se trata de una lesión precancerosa, un pseudocáncer o un CEC en fase inicial, ya que algunos se comportan de forma agresiva y otros desaparecen de

forma espontánea, o posterior a la toma de una biopsia, debido al fenómeno de iatropismo.

No existen datos clínicos, histológicos o moleculares que nos permitan saber de qué manera evolucionará cada uno de estos tumores. Por lo anteriormente expuesto, el queratoacantoma es un tumor interesante que debe seguir siendo estudiado y ser tratado como una neoplasia maligna.

BIBLIOGRAFÍA

1. Villanueva-Otamendi A, Ramos-Garibay JA, Alcalá-Pérez D, Medina-Bojórquez A, Torres-González S, Enriquez-Merino J. Queratoacantoma: ¿pseudocáncer o carcinoma epidermoide? *Dermatología Rev Mex*. 2012; 56: 26-29.
2. Savage JA, Maize JC. Keratoacanthoma clinical behavior: a systematic review. *Am J Dermatopathol*. 2014; 36: 422-429.
3. Watanabe IC, Magalhães RF, de Moraes AM, Stelini RF, Cintra GF, Metzke K et al. Keratoacanthoma and keratoacanthoma-like squamous cell carcinoma: similar morphology but different pathogenesis. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94: e934.
4. Lacouture ME, Morris JC, Lawrence DP, Tan AR, Olencki TE, Shapiro GI et al. Cutaneous keratoacanthomas/squamous cell carcinomas associated with neutralization of transforming growth factor β by the monoclonal antibody fresolimumab (GC1008). *Cancer Immunol Immunother*. 2015; 64: 437-446.
5. Gleich T, Chiticariu E, Huber M, Hohl D. Keratoacanthoma: a distinct entity? *Exp Dermatol*. 2016; 25: 85-91.
6. Cribier B. Keratoacanthoma? Better to say "squamous cell carcinoma, keratoacanthoma type". *Ann Dermatol Venerol*. 2008; 135: 541-546.
7. Zito PM, Scharf R. *Keratoacanthoma* [Updated 2018 Apr 25]. In: Stat Pearls [Internet]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2018. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499931/>
8. Rossi AM, Park B, Qi B, Lee EH, Busam KJ, Nehal KS. Solitary large keratoacanthomas of the head and neck: an observational study. *Dermatol Surg*. 2017; 43: 810-816.
9. Weedon D. *Tumors of the epidermis*. In: Houston M, Davie B, Lowsen K, eds. *Weedon's skin pathology*. 3rd edition. Elsevier, Churchill Livingstone; 2010. Chapter 31: pp. 682-685.
10. Espinoza D, Mazariegos M, Alvarado J. Queratoacantoma. *Rev Fac Cienc Med*. 2015; 12: 50-55.
11. Zito G, Saotome I, Liu Z, Ferro EG, Sun TY, Nguyen DX et al. Spontaneous tumour regression in keratoacanthomas is driven by Wnt/retinoic acid signalling cross-talk. *Nat Commun*. 2014; 5: 3543.
12. Boumahdi S, Driessens G, Lapouge G, Rorive S, Nassar D, Le Mercier M et al. SOX2 controls tumour initiation and cancer stem-cell functions in squamous-cell carcinoma. *Nature*. 2014; 511: 246-250.
13. Ferguson-Smith MA, Goudie DR. Digenic/multilocus aetiology of multiple self-healing squamous epithelioma (Ferguson-Smith disease): TGFBR1 and a second linked locus. *Int J Biochem Cell Biol*. 2014; 53: 520-525.

Correspondencia:

Dr. Daniel Alcalá Pérez

Dr. Vértiz Núm. 464, esq. Eje 3 Sur,

Col. Buenos Aires, 06780,

Alcaldía Cuauhtémoc, CDMX. Tel: 551451 8990

E-mail: alcalad32@yahoo.com.mx