

## CASOS CLÍNICOS

### Queratoacantomas múltiples

**Resumen.**—Los queratoacantomas múltiples constituyen una enfermedad poco frecuente, de causa desconocida. Diversos factores, como algunos carcinógenos químicos, agentes víricos, traumatismos o estados de inmunosupresión, se han involucrado en su etiopatogenia. Su clasificación en diferentes entidades es compleja, y algunos de los cuadros no se pueden incluir claramente en ninguna de las formas descritas.

Presentamos el caso de un varón de 44 años, trabajador en la industria del alquitrán, que durante un período de 10 años, desarrolló múltiples tumoraciones en miembros inferiores y región facial, las cuales, en su evolución, regresaban dejando cicatrices atróficas. El estudio histopatológico de estas lesiones mostró hallazgos típicos de queratoacantomas. El paciente recibió tratamiento con acitretín oral, experimentando mejoría.

Discutimos los aspectos clínicos de las distintas formas de queratoacantomas múltiples. Se plantea el diagnóstico diferencial con otras entidades, en especial con la piodermitis vegetante crónica de Azúa.

**Palabras clave:** Queratoacantomas múltiples. Alquitrán. Ferguson Smith.

MARCOS GONZÁLEZ LÓPEZ  
SANTIAGO GÓMEZ DÍEZ  
JULIÁN CEÑERA CANTALAPIEDRA  
TOMÁS SOLER SÁNCHEZ  
NARCISO PÉREZ OLIVA  
*Servicio de Dermatología. Hospital Central de Asturias. Universidad de Oviedo. Oviedo. España.*

*Correspondencia:*

MARCOS GONZÁLEZ LÓPEZ. Servicio de Dermatología. Hospital Central de Asturias. Julián Clavería, s/n. 33006 Oviedo.

Aceptado el 1 de febrero de 1999.

### INTRODUCCIÓN

El queratoacantoma (QA) es un tumor epitelial derivado de la vaina externa del folículo pilosebáceo (1). Habitualmente se manifiesta como lesión solitaria en áreas fotoexpuestas de personas de edad avanzada, apareciendo con mucha menor frecuencia, cuadros constituidos por múltiples lesiones. Dentro de estas formas de queratoacantomas múltiples (QM), se han diferenciado clásicamente dos variedades: los QM autoinvolutivos de Ferguson Smith y los generalizados eruptivos de Grzybowski.

Los QM autoinvolutivos de Ferguson Smith fueron descritos inicialmente por dicho autor en 1934, con el nombre de «carcinomas múltiples de la piel con curación espontánea» (2). Este cuadro clínico viene definido por múltiples queratoacantomas que aparecen de forma espontánea, e involucionan lentamente dejando cicatrices atróficas. Las lesiones tienden a reaparecer a lo largo de los años, por lo que es frecuente observar en

un mismo paciente lesiones en diferentes estadios evolutivos. La segunda variedad de QM la constituyen los generalizados eruptivos, descritos por primera vez por M. Grzybowski en 1950 (3). A diferencia de la forma relatada por Ferguson Smith, en esta variedad las lesiones suelen ser más numerosas, de menor tamaño, pruriginosas y con frecuencia asientan en territorios mucosos.

Se han descrito además, otros casos de QM en relación con determinadas situaciones, como la exposición prolongada a carcinógenos químicos, estados de inmunosupresión, o asociados a neoplasias sebáceas y tumores internos en el seno del síndrome de Muir-Torre (1).

### DESCRIPCIÓN DEL CASO

Varón de 44 años, sin antecedentes familiares de interés. Entre sus antecedentes personales destacaban: tuberculosis pulmonar hacía 14 años correctamente

tratada, y una historia de exposición laboral prolongada al alquitrán.

Consultó por cuadro de diez años de evolución, caracterizado por la aparición progresiva de lesiones cutáneas sobreelevadas, algunas de ellas con depresión central, asintomáticas, localizadas principalmente en miembros inferiores y región facial. Dichas lesiones, tendían a crecer de forma lenta, regresando posteriormente con cicatrices residuales. Había recibido tratamiento antibiótico tópico y oral durante largos períodos de tiempo, sin experimentar mejoría.

A la exploración cutánea se apreciaban en miembros inferiores múltiples tumoraciones en distinto estadio evolutivo, cuyos tamaños oscilaban entre 1 y 3 centímetros de diámetro (Fig. 1). Estos tumores adoptaban un aspecto crateriforme, y estaban constituidos por masas queratósicas centrales, rodeadas por un anillo periférico (Fig. 2). Adyacente a ellos, se observaban cicatrices atróficas hipopigmentadas. Asimismo, en región interglútea, por confluencia de estas lesiones, se evidenciaba una masa empastada de 10 x 2 centímetros de diámetro, infiltrada en la base (Fig. 3). En cara, se veía de forma aislada, alguna lesión de características similares a las observadas en miembros inferiores.

La anamnesis por aparatos fue normal y en la exploración física general no se evidenciaron organomegalias, adenopatías periféricas ni otros hallazgos reseñables.

Varias de estas lesiones fueron biopsiadas, y el estudio histopatológico fue similar en todas ellas. Se apre-



FIG. 2.—Tumoración crateriforme en tobillo.

ciaba la presencia de tumoraciones de aspecto crateriforme, en el centro de las cuales el epitelio escamoso aparecía invaginado y relleno de material queratósico, mientras que en la periferia, el cráter estaba delimitado por labios perforados (Fig. 4). El grado de atipia celular era escaso. En dermis, se observaba un moderado infiltrado inflamatorio. No se visualizaron granulomas. Se realizaron técnicas de hibridación *in*



FIG. 1.—Múltiples tumoraciones en distintos estadios evolutivos.



FIG. 3.—Masa empastada en región interglútea por confluencia de lesiones.

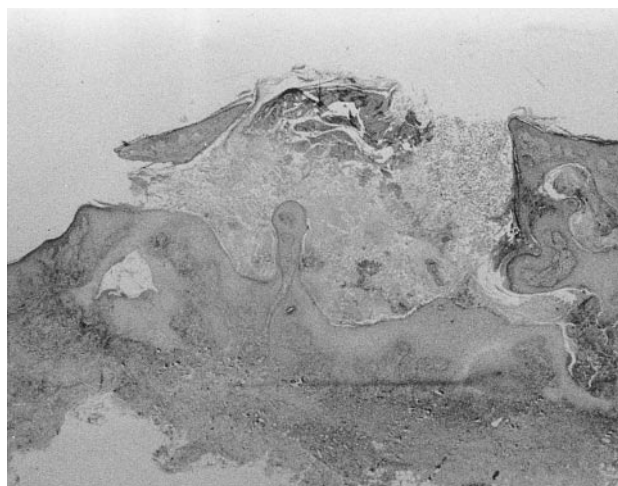


FIG. 4.—Aspecto histológico de las lesiones. Cráter central relleno de material queratósico (H y E por 10).

*situ* para detección de virus del papiloma humano (VPH) que resultaron negativas.

Dentro de los estudios analíticos realizados, destacaba la presencia en el hemograma de una leucocitosis de 13.200 con fórmula normal (incluyendo recuento de linfocitos periféricos y subpoblaciones linfocitarias), y VSG elevada que posteriormente se normalizó. La bioquímica hemática, proteinograma, complemento, inmunoglobulinas séricas, serología luética y marcadores tumorales, resultaron normales o negativos. El cultivo de las lesiones para bacterias, hongos y micobacterias, resultó negativo. En la radiografía de tórax, se observaban lesiones residuales de tuberculosis. La ecografía abdominal y el TAC toracoabdominal fueron normales.

Con el diagnóstico de QM, se pautó tratamiento con acitretín a dosis de 1mg/ kg/ día, y se realizó extirpación quirúrgica de la masa interglútea, cerrando el defecto mediante injerto. El paciente experimentó mejoría de sus lesiones, pero a los tres meses hubo de ser suspendido el acitretín por intolerancia.

Varios meses después de suspender el tratamiento, comenzó a desarrollar nuevas lesiones tumorales, fundamentalmente en los bordes y áreas próximas a zonas donante y receptora del injerto.

## DISCUSIÓN

La clasificación de los QM es controvertida y se encuentra poco estandarizada. Algunos autores (4, 5) consideran únicamente dos variedades de QM: los QM autoinvolutivos de Ferguson Smith y los generalizados eruptivos de Grzybowski. La existencia en la literatura de casos no encuadrables en ninguna de estas dos

formas, da lugar a que, en una revisión realizada recientemente por Schwartz sobre el QA (1), incluya en la clasificación dentro de las formas múltiples, además de las dos variedades referidas, los QM persistentes.

En la variedad de QM de Ferguson Smith, la sintomatología suele iniciarse en las tres primeras décadas de la vida, encontrándose un cierto predominio por el sexo masculino. En algunos de los casos publicados en la literatura (6), se ha observado una tendencia a la agregación familiar, por lo que se ha sugerido una probable transmisión hereditaria, siguiendo un patrón de herencia autosómico dominante. No obstante, la mayor parte de los cuadros recogidos hacen referencia a formas esporádicas. El número de lesiones oscila desde sólo unas pocas a varias decenas; y sus tamaños, aunque variables, suelen ser de varios centímetros. Dichas lesiones pueden aparecer de forma diseminada por la superficie corporal, respetando en general las mucosas, o bien quedar circunscritas en un determinado territorio, como el caso descrito por Green (7), en el que localizaban únicamente en miembros superiores.

La segunda variedad de QM, la constituyen los generalizados eruptivos de Grzybowski. En esta entidad, a diferencia de la anterior, las lesiones suelen ser mucho más numerosas (3, 8, 9), de pocos milímetros de diámetro, y con frecuencia pruriginosas (10, 11). Las mucosas se encuentran en general afectadas, y en algunos pacientes se ha evidenciado una hepatomegalia (1, 5).

Witten y Zak (12), y otros autores (13), han observado la coexistencia en un mismo paciente de lesiones típicas de la variedad de Ferguson Smith y de Grzybowski.

Los QM persistentes constituyen un cuadro peor definido. El límite de separación entre esta variedad y los QM de Ferguson Smith es estrecho, ya que el tamaño y las características morfológicas de las lesiones son similares. Alguno de los cuadros etiquetados actualmente como QM persistentes, fueron considerados inicialmente como QM de Ferguson Smith (14). Las principales diferencias entre ambas formas estriban en que, en los QM persistentes, los tumores no son tan autoinvolutivos, y con frecuencia asientan en determinados territorios como palmas, plantas, pene (15) o conjuntiva (16), que, en la variedad de Ferguson Smith, suelen estar preservados.

Nuestro caso, teniendo en cuenta la edad a la que se inició la sintomatología, las características clínico-morfológicas de las lesiones y su curso evolutivo, con tendencia a la autorregresión en varios meses y a la reaparición periódica, sería encuadrable en una forma esporádica de la variedad de QM múltiples de Ferguson Smith.

La etiología de los QM sigue sin aclararse. Se ha propuesto la posibilidad de que diversos factores como las RUV, agentes víricos, determinados carcinógenos químicos (alquitrán, brea, aceites industriales), traumatismos físicos, o estados de inmunosupresión, al interactuar sobre una base de predisposición genética, podrían inducir el desarrollo de este tipo de cuadros (1, 17, 18, 19). Asimismo, se ha puesto en relación la asociación de QM con tumores internos (1, 4), aun en ausencia de neoplasias sebáceas, en el seno del síndrome de Muir-Torre.

En este paciente no existían antecedentes reseñables de patología dermatológica en la familia, ni personales de exposición a la luz solar u otra fuente artificial de RUV. La anamnesis por aparatos, exploración física general, y las técnicas de imagen (RX, ECO, TAC), no mostraban hallazgos sugestivos de neoplasia interna, y la batería de marcadores tumorales fue negativa. El recuento de linfocitos periféricos, subpoblaciones linfocitarias, y dosificación de inmunoglobulinas, presentaban valores dentro de los límites de la normalidad, no evidenciándose signos de inmunosupresión. Por otra parte, las técnicas de hibridación *in situ* para detección del VPH, resultaron negativas.

En cambio, sí resulta interesante resaltar en nuestro paciente, el papel desempeñado por el alquitrán como agente etiopatogénico implicado en la génesis del cuadro; y de los traumatismos físicos, como agentes favorecedores del desarrollo de nuevas tumoraciones. Hemos comentado previamente que, entre los antecedentes personales del paciente, figuraba el haber trabajado durante muchos años en contacto con alquitranes, y que los traumatismos quirúrgicos sobre las áreas donante y receptora del injerto, actuaron como factores desencadenantes de la aparición de nuevos tumores en las zonas próximas a dichas áreas.

La relación entre la exposición prolongada a algunos carcinógenos químicos como la brea y el alquitrán, y el desarrollo posterior de queratoacantomas, parece encontrarse bien establecida. En varios estudios experimentales realizados en animales (20), la aplicación tópica de derivados del alquitrán inducía la aparición posterior de tumoraciones indistinguibles de queratoacantomas. En humanos, se ha registrado un aumento significativo de la incidencia de estos tumores en trabajadores que habían permanecido en contacto prolongado con brea o alquitranes con respecto a los controles (21).

El papel de los traumatismos físicos como agentes desencadenantes de queratoacantomas en pacientes predispuestos genéticamente, o en aquellos con antecedentes de exposición a carcinógenos químicos ha

sido observado anteriormente por diversos autores. En 1950 Pillsbury y Beerman, publicaron el caso de un paciente con QM, en el que las lesiones asentaban preferentemente en zonas de dorso de manos y antebrazos sometidas a microtraumatismos (14). Varios autores (14, 22, 23) han descrito casos, en los que, las lesiones tendían a desarrollarse en los bordes y zonas adyacentes a las áreas donantes y receptoras de injertos cutáneos.

En el caso presentado, valorando datos clínicos e histológicos, nos planteamos el diagnóstico diferencial con los siguientes procesos: enfermedades granulomatosas crónicas como la tuberculosis y la sífilis vegetante; las halogenodermas (yododerma y bromoderma vegetante) y, de manera especial, con la piodermitis vegetante crónica de Azúa en su variedad seudoepiteliomatosa. Las dos primeras entidades se descartaron por la ausencia de granulomas en el estudio histopatológico y la negatividad de la serología luética, y las halogenodermas por la historia clínica, al excluirse antecedentes de ingesta de productos halogenados (yodo y bromo). En lo que respecta a la piodermitis vegetante crónica, es de resaltar, que en su variedad seudoepiteliomatosa, las lesiones muestran con frecuencia un aspecto seudotumoral, simulando un carcinoma incluso histológicamente. En nuestro paciente, algunas de las lesiones presentaban características clínicas e histológicas análogas a las de esta entidad. La presencia de cultivos repetidamente negativos, la ausencia de respuesta al tratamiento con antisépticos y antibióticos tópicos y orales, así como el curso evolutivo característico de las lesiones, nos permitieron descartarla.

El tratamiento de los de QM es complejo. Los retinoides orales parecen constituir el primer eslabón terapéutico en el tratamiento de los QM. Diversos autores han obtenido resultados satisfactorios tras el tratamiento con etretinato (11, 24, 25) o con isotretinoína oral (26, 27). La introducción en nuestro paciente del acitretín oral, se vio acompañada de una mejoría de las lesiones, pero este hubo de ser suspendido a los tres meses por intolerancia.

Otros tratamientos utilizados con resultados alentadores han sido el methotrexato (28, 29), y recientemente la ciclofosfamida (30); debiendo ser considerados, por sus efectos secundarios, como alternativas terapéuticas.

**Abstract.**—Multiple keratoacanthoma is a rare disease of unknown origin. Many factors have been described as causative agents, among them some carcinogenic chemical products, some viruses, physical traumas and immunosuppressive conditions.

Many of these disorders have overlapping features so that exact classification may be difficult, some of which cannot even be assigned to any clinical category.

We report the case of a 44 year-old man, working at the tar industry, who developed through ten years many tumours on his limbs and face evolving into atrophic scars. The histopathology of the lesions showed the typical pattern of keratoacanthoma. The patient was successfully treated with oral azetracin.

We discuss the clinical findings of the different types of multiple keratoacanthoma. Other disorders may be confused with multiple keratoacanthoma, especially the named chronic vegetating pyodermitis or Azua's disease.

*González López M, Gómez Díez S, Ceñera Cantalapiedra J, Soler Sánchez T, Pérez Oliva N. Multiple keratoacanthomas. Actas Dermosifiliogr 1999;90:245-249.*

**Key words:** Multiple keratoacanthoma. Tar. Ferguson Smith.

## BIBLIOGRAFÍA

- Schwartz RA. Keratoacanthoma. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:1-9.
- Ferguson Smith J. A case of multiple primary squamous-celled carcinomata of the skin in a young man, with spontaneous healing. *Br J Dermatol Syph* 1934;46:267-72.
- Grzybowski M. A case of peculiar generalized epithelial tumours of the skin. *Br J Dermatol Syph* 1950;62:310-3.
- Kirkham N. Keratoacanthoma. In: Elder D, Elenitsas R, Jaworski C, Johnson Jr B, eds. *Lever's Histopathology of the skin* 8.<sup>a</sup> ed. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1997;731-4.
- Ahmed AR. Multiple Keratoacanthoma. *Int J Dermatol* 1980;19:496-9.
- Charteries A. Self-healing epithelioma of the skin. *Am J Roentgenol* 1951;65:459-64.
- Green WS, Underwood LJ, Green R. Multiple Keratoacanthomas on upper extremities. *Arch Dermatol* 1977;113:512-3.
- Rossmann RE, Freeman RG, Knox JM. Multiple Keratoacanthomas: a case study of the eruptive type with observations on pathogenesis. *Arch Dermatol* 1964;89:374-81.
- Lloyd KM, Madsen DK, Lin PY. Grzybowski's eruptive Keratoacanthoma. *J Am Acad Dermatol* 1989;21:1023-4.
- Vollum DJ. Multiple Keratoacanthomas (case report). *Br J Dermatol* 1976;14(suppl):78-9.
- Yoshikawa K, Hirano S, Kato T, Mizuno N. A case of eruptive Keratoacanthoma treated by oral etretinate. *Br J Dermatol* 1985;112:579-83.
- Witten VH, Zak FG. Multiple, primary, self healing prickle-cell epithelioma of the skin. *Cancer* 1952;5:539-50.
- Street MD, White JW Jr, Gibson LE. Multiple Keratoacanthomas treated with oral retinoids. *J Am Acad Dermatol* 1990;23:862-6.
- Pillsbury DM, Beerman H. Multiple keratoacanthoma. *Am J Med Sci* 1958;236:614-23.
- Reid BJ, Cheesbrough MJ. Multiple Keratoacanthomata: a unique case and review of the current classification. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1978;58:169-73.
- Friedman RP, Morales A., Burnham TK. Multiple cutaneous and conjunctival Keratoacanthomata. *Arch Dermatol* 1965;92:162-5.
- Conde Salazar L, Sánchez Yús E. Queratoacantomas múltiples. *Actas Dermosifiliogr* 1980;71:113-8.
- Murillo Capitán E, Valero Jiménez P, Torija Busto E, Sánchez Romero JA, Abrio Odriozola MV, Pastor Gaitán P. Xerodermoide pigmentado y queratoacantomatosis múltiple. *Actas Dermosifiliogr* 1981;72:365-70.
- Carrillo E, Guillén C, Cogollos E, Bru S, Aliaga A. Queraoacantomas múltiples y arsenicismo. *Actas Dermosifiliogr* 1981;72:479-82.
- Ghadially FN. The experimental production of keratoacanthoma in the hamster and the mouse. *J Pathol Bacteriol* 1959;77:277-82.
- Schwartz RA. The Keratoacanthoma: a review. *J Surg Oncol* 1979;12:305-17.
- Schwartz RA. Multiple persistent keratoacanthoma. *Oncology (Basel)* 1979;36:281-5.
- Kopf AW. Multiple Keratoacanthomas. *Arch Dermatol* 1971;103:543-4.
- Benoldi D, Alinovi A. Multiple persistent keratoacanthomas: Treatment with oral etretinate. *J Am Acad Dermatol* 1984;10:1035-8.
- Blistein-Willinger E, Haus N, Nurnberger F, Stuttger G. Immunological findings during treatment of multiple keratoacanthoma with etretinate. *Br J Dermatol* 1986;114:109-16.
- Shaller M, Korting HC, Wolf H, Schirren CG, Burgdorf W. Multiple keratoacanthomas, giant keratoacanthoma and keratoacanthoma centrifugum marginatum: development in a single patient and treatment with oral isotretinoin. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1996;76:40-2.
- Stravrianeas NG, Katoulis AC, Stratigeas NP, Neofotiston O, Koumantaki-Mathioudaki E, Vareltzidis AG. Eruptive multiple keratoacanthomas of the extremities. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1998;78(3):228-9.
- Tarnowski WM. Multiple keratoacanthomata: response of a case to systemic chemotherapy. *Arch Dermatol* 1966;94:74-80.
- Kestel JL Jr, Blair DS. Keratoacanthoma treated with methotrexate. *Arch Dermatol* 1973;108:723-4.
- Carter Grine R, Hendrix JD, Greer KE. Generalized eruptive keratoacanthoma of Grzybowski: response to cyclophosphamide. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:786-7.