



## TERAPÉUTICA DERMATOLÓGICA

# Tratamiento del queratoacantoma

Francisca Valcuende Cavero y Gloria Tomás Cabedo

Unidad de Dermatología. Hospital de la Plana. Villarreal. Castellón

El queratoacantoma (QA) es un tumor cutáneo de origen folicular, que comienza como una pápula firme, eritematosa, y crece rápidamente, alcanzando en un período de 2 a 8 semanas un tamaño de 1-2 cm, y entonces aparece como un nódulo hemisférico sobreelevado, eritematoso, de base estrangulada con centro queratósico, umbilicado. Después de permanecer un tiempo estacionario (2-8 semanas) inicia su involución eliminando el tapón queratósico central y regresando los bordes, y llega a desaparecer, dejando una cicatriz ligeramente deprimida. El proceso puede durar hasta 8 meses. La involución teórica no siempre se produce, y se han descrito focos de malignización en los QA<sup>1</sup>; también se han documentado QA con metástasis<sup>2</sup>.

El diagnóstico histopatológico de esta entidad es un tema muy controvertido: para algunos autores el QA es una variedad de carcinoma espinocelular (CE) bien diferenciado que puede sufrir regresión<sup>3</sup>, aunque la mayoría lo considera una entidad diferente, con un comportamiento biológico peculiar. Para su diagnóstico histopatológico certero, es necesario la excisión de todo el tumor o al menos de una porción del mismo que abarque borde y centro. Así, se podrá estudiar su arquitectura, además de los rasgos morfológicos y citológicos que permitan diferenciarlo del CE. La evaluación de los cinco siguientes criterios distintivos: *a)* delimitación neta entre el estroma y la proliferación; *b)* presencia de labio epitelial, *c)* ausencia de ulceración, *d)* ausencia de pleomorfismo marcado y de anaplasia y *e)* ausencia de mitosis, es la que proporciona mayor sensibilidad y especificidad en la diferenciación histopatológica de ambos tumores<sup>4</sup>.

Según el número de lesiones los QA pueden dividirse en: solitarios (la mayoría) y múltiples, subclasicados estos últimos en familiares (QA múltiples de Ferguson-Smith) y esporádicos (QA eruptivos de Grzybowski). Dada la excepcionalidad de las formas múltiples, vamos a centrar esta revisión en el tratamiento de los QA solitarios.

Correspondencia: Dr. F. Valcuende.  
Avda. Dr. Clará, 40, 6.º C. 12002 Castellón.  
Correo electrónico: valcuende\_fra@gva.es

## TRATAMIENTO

La indicación terapéutica más habitual en el QA solitario es la extirpación quirúrgica. Con ella a la vez que erradicamos el tumor, obtenemos la pieza tumoral completa para facilitar el diagnóstico histopatológico certero. También se puede recurrir a la radioterapia, pero precisa de las mismas dosis que un CE. La crioterapia y el curetaje con electrocoagulación de la base son tratamientos nombrados ocasionalmente en los textos dermatológicos.

Por diversas circunstancias atribuibles al paciente o a la localización del tumor, pueden plantearse tratamientos alternativos al tratamiento quirúrgico. La exéresis de QA grandes en la cara, particularmente en la nariz, y en los pabellones auriculares, requiere para la reconstrucción del defecto quirúrgico, colgajos o injertos con cicatrices visibles e inestéticas, poco justificables por un tumor benigno. Algunos pacientes son reacios o tienen miedo del tratamiento quirúrgico. En cualquiera de ellos pueden plantearse tratamientos con quimioterápicos intralesionales que han sido utilizados con éxito en diferentes ocasiones: 5-fluorouracilo (5-FU), metotrexato, interferón y bleomicina. En las formas clínicas de QA múltiples, además de estos fármacos, por vía sistémica, se han utilizado isotretinoína<sup>5</sup> y ciclofosfamida<sup>6</sup>.

### 5-fluorouracilo

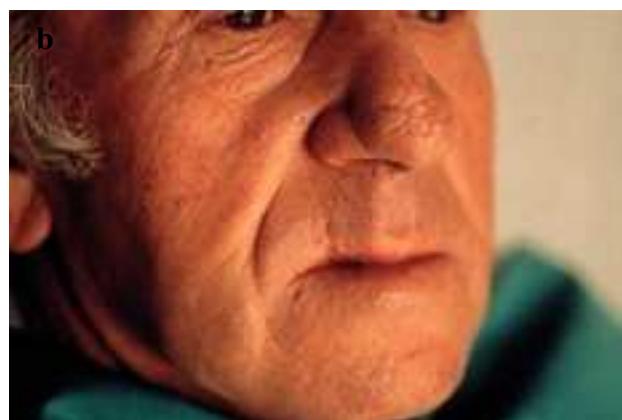
Es un análogo estructural de la timina que se incorpora al ácido nucleico e inhibe la producción de ácido desoxirribonucleico bloqueando la timidina sintetasa. Es el quimioterápico más indicado en los textos dermatológicos para su utilización en los QA. La eficacia de su utilización endovenosa en los QA múltiples está bien documentada<sup>7</sup>, pero en los últimos 25 años apenas existen publicaciones de pacientes tratados con infiltraciones de 5-FU intralesional<sup>8</sup>. Su uso intralesional se deduce de los comentarios que aparecen cuando los autores comparan lo doloroso que resulta, respecto a los otros quimioterápicos intralesionales utilizados y que son el tema de la publicación.

Sí está bien documentada su eficacia en los QA, aplicado tópicamente, sin oclusión, y se han obtenido respuestas espectaculares<sup>9</sup>.

Nosotras apenas tenemos experiencia en la aplicación del 5-FU intralesional en los QA. Sí hemos obtenido en 2 pacientes la regresión en 6 y 8 semanas del QA infiltrando 5-FU (figs. 1a y 1b). En nuestra experiencia, si no se infiltra anestésico previamente, resulta muy doloroso. El vial comercial precipita en suero fisiológico y está muy concentrado (50 mg/ml), por lo que hay que diluirlo en agua estéril para la infiltración.

### Metotrexato

Es un análogo del ácido fólico con propiedades antiméticas. Se une a la enzima dihidrofolatoreductasa en sustitución del ácido fólico, inhibiendo la síntesis de purinas y pirimidinas, y por tanto la síntesis de ácidos nucleicos, así impide la división celular y destruye las células. A dosis bajas induce apoptosis celular<sup>10</sup>. Melton et al



**Figura 1.** a) Queratoacantoma (QA) de 6 semanas de evolución en el bigote. Recibió 3 infiltraciones de 1 ml cada una, de 5-fluorouracilo, a la concentración de 25 mg por ml; b) resolución completa del tumor 8 semanas después.



**Figura 2.** a) Paciente de 86 años, con un queratoacantoma preauricular de 2,5 cm. Recibió 4 infiltraciones de 1 ml de metotrexato (12,5 mg/ml); b) aspecto 6 semanas después. La lesión residual fue extirpada.

en 1991<sup>11</sup> publicaron la eficacia del tratamiento con metotrexato intralesional en 9 pacientes y desde entonces su uso se ha extendido, y se han documentado 29 pacientes<sup>12-17</sup> (tabla I). Solamente hay un caso descrito de toxicidad, que cursó con pancitopenia, por el uso intralesional en un paciente en hemodiálisis<sup>17</sup>.

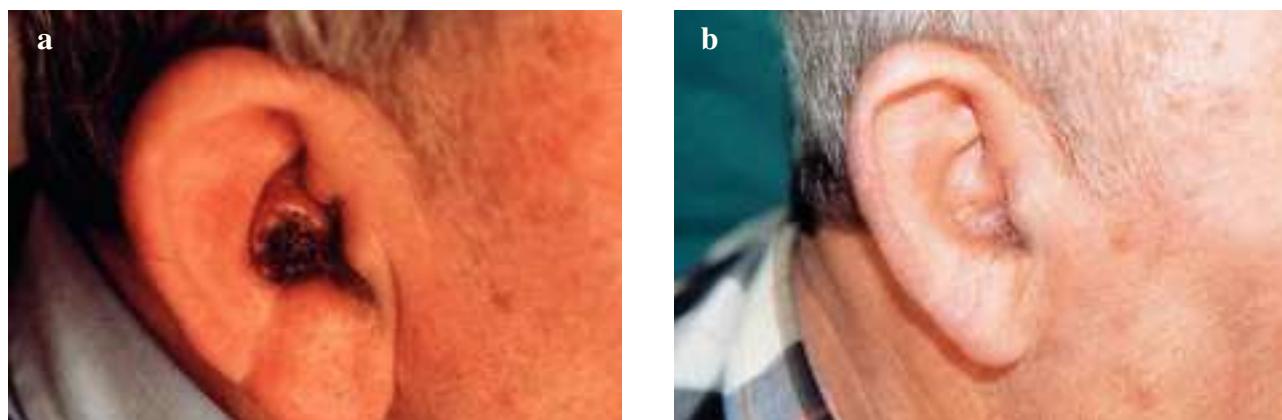
Nosotras hemos revisado nuestros casos de pacientes con QA tratados entre 1991-1997 con metotrexato intralesional (figs. 2-4). Fueron 32 pacientes, con 22 QA localizados en cabeza (68,75%) fundamentalmente en los pabellones auriculares y la nariz, ocho en extremidades superiores (25%), uno en el tronco (3,4%) y uno en la ex-

tremidad inferior (3,4%). Utilizamos el metotrexato comercializado (50 mg en 2 ml), diluyéndolo en suero fisiológico a partes iguales para obtener una dilución del 12,5 mg de metotrexato en 1 ml. Infiltramos entre 0,3 y 1 ml de la dilución en cada sesión. Por el cráter queratósico del tumor siempre se perdían algunas gotas del líquido infiltrado, por lo que la dosis real siempre era inferior. Dependiendo del tamaño del tumor (tamaño medio de  $\pm$  desviación estándar [DE]  $1,2 \pm 0,54$  cm), se infiltraba en tres o cuatro cuadrantes del mismo, considerando que era suficiente cuando se producía blanqueamiento de la masa tumoral. El dolor no era muy inten-

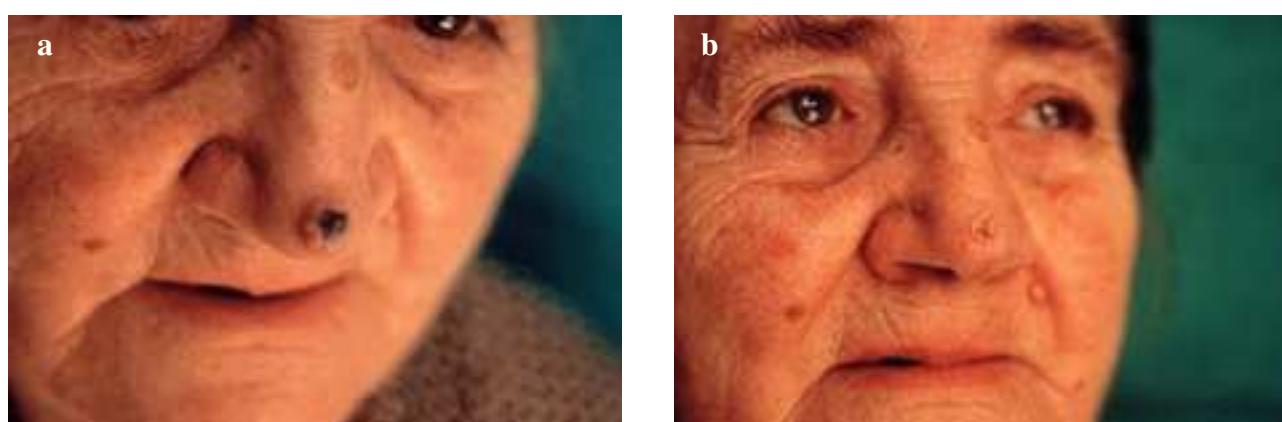
**TABLA I. Tratamiento del queratoacantoma con metotrexato intralesional. Revisión de la bibliografía**

AUTOR Y REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA	N.º Y SEXO DE LOS PACIENTES	RITMO	DOSIS TOTAL (MEDIA)	TIEMPO MEDIO ( $\pm$ DE) RESOLUCIÓN
Melton et al <sup>11</sup>	9	14 días	21,9 mg	3 semanas
Hurst & Gau <sup>12</sup>	2	10 días	62,5 mg	5 semanas
Cuesta & Grado <sup>13</sup>	6	No consta	40 mg	3,5 semanas
Richard et al <sup>14</sup>	9	7/14 días	33,7 mg	6,8 semanas
Spieth et al <sup>15</sup>	1	7 días	25 mg	7 semanas
Remling et al <sup>16</sup>	1	7 días	17,5 mg	5 semanas
Goebeler et al <sup>17</sup>	1	Dosis única	12,5 mg	No consta (toxicidad)
Serie actual Valcuende & Tomás	32 (19 v/13 m)	7/10 días	15,64 ( $\pm$ 8,94)	6 semanas ( $\pm$ 3,7)

V: varones; m: mujeres; DE: desviación estándar.

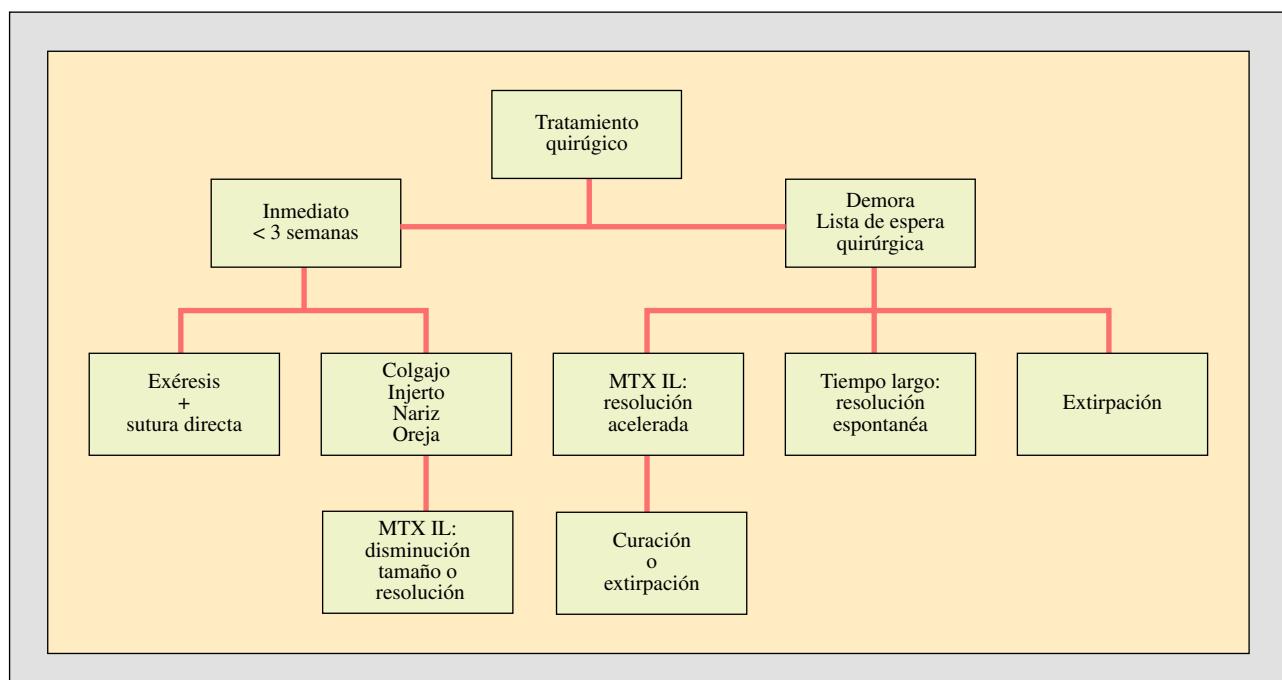


**Figura 3.** a) Queratoacantoma en la concha del pabellón auricular. Recibió 2 infiltraciones de metotrexato (dosis total 18 mg); b) curación completa del tumor cuatro semanas después.



342

**Figura 4.** a) Queratoacantoma en la punta nasal. Recibió 1 ml de metotrexato, desapareciendo en 3 semanas; b) aspecto clínico a las 3 semanas.



**Figura 5.** Algoritmo para plantear el tratamiento de un queratoacantoma solitario. MTX IL: metotrexato intralesional.

so por lo que aunque en algún paciente se infiltraba previamente con anestesia local, dejamos de hacerlo, al ser ésta más dolorosa que el propio metotrexato. El diagnóstico fue fundamentalmente clínico: morfología típica y crecimiento rápido (tiempo de evolución medio  $\pm$  DE de  $11,76 \pm 9,9$  semanas). No se produjeron alteraciones significativas del hemograma ni de la función hepática en ningún paciente. Realizamos biopsia previa solamente en 3 pacientes de los primeros casos. En 5 casos realizamos biopsia de la cicatriz, confirmando la desaparición del tumor. Seguimos utilizando rutinariamente el metotrexato intralesional en la consulta, en algunos pacientes, para su uso, nos guiamos por el algoritmo de la figura 5. Este tratamiento nos permite curar el tumor o bien disminuir su tamaño previamente a la extirpación.

### Bleomicina

Sus resultados han sido constatados en menos ocasiones. La bleomicina produce la resolución completa de algunos QA e incluso en tumores grandes<sup>18</sup>. La infiltración intralesional de bleomicina es muy dolorosa, y precisa de anestesia local previa<sup>19,20</sup>.

### Interferón

Se ha publicado la eficacia del interferón alfa en 6 pacientes con infiltración intralesional de 3 millones de unidades a la semana, con tiempos de curación desde 6 hasta 15 semanas<sup>21</sup>.

### CONCLUSIÓN

El QA es subsidiario, en algunas ocasiones, de tratamiento con quimioterapia intralesional, preferiblemente con metotrexato. Como el diagnóstico de presunción de QA puede ser erróneo, y emascarar un CE habrá que proceder con suma prudencia, si en dos o tres infiltraciones el tumor no ha regresado, debe extirparse para diagnóstico anatopatológico, y curación definitiva del mismo.

### BIBLIOGRAFÍA

- Sánchez Yus E, Simón P, Requena L, Ambrojo P, Eusebio E. Solitary keratoacanthoma. A self-healing proliferation that frequently becomes malignant. *Am J Dermatopathol* 2000;22:305-10.
- Hodak E, Jones RE, Ackerman AB. Solitary Keratoacanthoma is a squamous-cell carcinoma: three examples with metastases. *Am J Dermatopathol* 1993; 15:332-42.
- Behan A, Regauer S, Soyer HP, Beham-Schmid C. Keratoacanthoma: a clinically distinct variant of well differentiated squamous cell carcinoma. *Adv Anat Pathol* 1998; 5:269-80.
- Cribier B, Asch PH, Grosshans E. Differentiating squamous cell carcinoma from Keratoacanthoma using histopathological criteria. *Dermatology* 1999; 199:208-12.
- Schaller 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* 1996;76:40-2.
- Grine RC, Hendrix JD, Greer KE. Generalized eruptive keratoacanthoma of Grzybowski: reponse to cyclophosphamide. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:786-7.
- Agarwal M, Chander R, Karmakar S, Walia R. Multiple familial keratoacanthoma of Witten and Zak: a report of three siblings. *Dermatology* 1999;198:396-9.
- Goette DK, Odom RB. Successful treatment of keratoacanthoma with intralesional 5-fluorouracil. *J Am Acad Dermatol* 1980;2:212-6.
- Gray RJ, Bradley M. Topical 5-fluorouracil as primary therapy for keratoacanthoma. *Ann Plast Surg* 2000;44:82-5.
- Heenen M, Laporte M, Noel JC, De Graef Ch. Metotrexate induces apoptotic cell death in human keratinocytes. *Arch Dermatol Res* 1998;290:240-5.
- Melton JL, Nelson BR, Stough DB, et al. Treatment of keratoacanthomas with intralesional methotrexate. *J Am Acad Dermatol* 1991;25:1017-23.
- Hurst NL, Gan BS. Intralesional methotrexate in keratoacanthoma of the nose. *Br J Plast Surg* 1995;48:243-6.
- Cuesta-Romero C, De Grado-Pena J. Intralesional methotrexate in solitary keratoacanthomas. *Arch Dermatol* 1998;134:513-4.
- Richard MA, Gachon J, Choux R, Laurans R, Folchetti G, Grob JJ. Traitement des kératoacanthomes par injections intralésionnelles de méthotrexate. *Ann Dermatol Venereol* 2000;127:1097-8.
- Spieth K, Gille J, Kaufmann R. Intralesional methotrexate as effective treatment in solitary giant keratoacanthoma of the lower lip. *Dermatology* 2000;200:317-29.
- Remling R, Mempel M, Schnopp N, Abeck D, Ring J. Intraläsionale Methotrexat-Injektio. *Hautarzt* 2000;51:612-4.
- Goebeler M, Lurz C, Kolve-Goebeler ME, Bröcker EB. Pancycopenie after treatment of keratoacanthoma by single lesional methotrexate infiltration. *Arch Dermatol* 2001;137:1104-5.
- Camarasa JG. Tratamiento médico del queratoacantoma gigante. *Actas Derm-Sif*. 1987;78:671-3.
- De la Torre C, Losada A, Cruces M. Keratoacanthoma centrifugum marginatum: Treatment with intralesional bleomycin. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:1010-1.
- Andreassi A, Pianigiani E, Taddeucci P, Lorenzini G, Fimiani M, Biagioli M. Guess what! Keratoacanthoma treated with intralesional bleomycin. *Eur J Dermatol* 1999;9:403-5.
- Somlai B, Holló P. Die Anwendung von Interferon alpha (IFN- $\alpha$ ) in der Keratoakanthombehandlung. *Hautartz* 2000;51:173-5.