

Mujer de 29 años con placa exulcerada eritematoso de la frente, resistente al tratamiento con estibogluconato de sodio (Glucantime®)

A 29 year-old woman with an erythematous exulcerated lesion of the forehead, resistant to treatment with sodium stibogluconate (Glucantime®)

Gerzaín Rodríguez

1. Profesor, Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Chía, Cundinamarca

Respuesta: B, carcinoma escamocelular muy superficial

Comentario

Se trata de una lesión en placa, exulcerada, con atipia basal notoria, aparente en todas las imágenes, especialmente en la **FIGURA 3**. Hay proyecciones de queratocitos atípicos hacia la dermis papilar en las figuras 2 y 3, que permiten hacer el diagnóstico de queratosis actínica exulcerada, un sinónimo de carcinoma escamocelular muy superficial, incipiente o *in situ*^{1,2}.

La inflamación dérmica es frecuente en la entidad, así como la abundancia de plasmocitos, cuya fragmentación real o en la toma y proceso de la biopsia origina los corpúsculos vistos en la **FIGURA 4**, que el patólogo puede confundir con hongos³ o leishmanias. En este caso originaron el diagnóstico de leishmaniasis cutánea y la paciente recibió tratamiento con estibogluconato de sodio (Glucantime®) durante 28 días, sin mejoría, por lo cual se envió la biopsia para consulta y se diagnosticó como queratosis actínica. La paciente curó con tratamiento local con 5-fluoracilo. Es una mujer blanca que no ha salido de Barranquilla ni del Atlántico, área en la que no se presenta la leishmaniasis.

El diagnóstico de carcinoma escamocelular superficial para esta entidad tan común, genera controversia porque muchos dermatólogos y patólogos no aceptan su carácter maligno. La llaman “precancerosis” o “proliferación atípica de queratinocitos”, “neoplasia intraepidérmica de queratinocitos”, “neoplasia escamosa intraepidérmica” y “neoplasia cutánea intraepitelial”¹⁻⁴. La realidad es que así comienza el carcinoma escamocelular de las áreas expuestas al sol, que los cambios genéticos de este tumor ya están presentes en estos

queratocitos atípicos intraepidérmicos⁵ y que la lesión se puede reconocer bien por clínica, histopatología y biología molecular¹⁻⁵. No es premaligna, sino maligna².

El dermatólogo tiende a considerar la queratosis actínica como inocua por ser tan frecuente, pues 80 % de las personas blancas entre los 60 y los 70 años de edad tienen en promedio ocho lesiones, porque algunas pueden involucionar espontáneamente, y porque su evolución a carcinoma escamocelular invasivo, infiltrante, ocurre en 10 a 20 % de las lesiones luego de 5 a 10 años de evolución¹. Además, las puede curar con tratamientos locales sencillos. También omite identificarlas como una forma de cáncer para no atemorizar al paciente, lo cual puede evitar informándolo y educándolo⁴. Prefiere llamarlas “precancerosis”, permaneciendo en el concepto del siglo XIX y comienzos del siglo XX, cuando para considerar como cáncer a una lesión debía infiltrar el tejido conjuntivo, producir metástasis y aun matar al paciente².

Se sabe que tumores como el carcinoma escamocelular y el melanoma comienzan con la transformación genética de una o pocas células que modifican su entorno para persistir y crecer, y que con el transcurso del tiempo serán capaces de invadir, destruir y matar^{2,4}. El médico puede hoy identificar muy temprano esas modificaciones, en fases moleculares y celulares, aun sin cambios histológicos o clínicos y así evita el progreso del tumor canceroso^{5,6}.

El carcinoma escamocelular de la piel comienza con mutaciones genéticas de queratocitos, usualmente inducidas por la luz ultravioleta, las cuales les permiten persistir porque están dirigidas a fomentar su proliferación y a evitar la apoptosis⁵. Las primeras mutaciones son la de p53 y la sobreproducción de ciclina D1, que propician la repetición del ciclo celular e inhiben la muerte celular de las células tumorales⁵. Estas muta-

ciones y otros cambios mediados por interleucinas producidos por las células mutadas, junto con numerosos cambios biomoleculares^{5,7}, actúan también para:

1. Modificar el estroma dérmico y bloquear las defensas naturales del huésped mediante la inducción de metaloproteínasas de la matriz extracelular.
2. El estroma así modificado desarrolla nuevos vasos sanguíneos, esenciales para el crecimiento tumoral intradérmico futuro, inducido por las células tumorales y por otras células mediante el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF).
3. Las células tumorales y otras, como los mastocitos y los macrófagos, estimulados por interleucinas producidas por las células mutadas, propician la infiltración dérmica por células inflamatorias, como se ve en las figuras.

Esta inflamación puede ser notoria y mientras más lo sea, más pronta será la invasión tumoral a la dermis⁵, como se ve en la **FIGURAS 2 Y 3**. La inflamación es la estrategia de estos queratocitos atípicos tumorales para crearse un nicho dérmico futuro de persistencia e invasión.

El patólogo puede confundir esta inflamación con dermatitis infecciosas, como en este caso, y con linfoma cutáneo. Periódicamente recibimos consultas de queratosis actínicas para tipificar el infiltrado por inmunohistoquímica, para "clasificar o identificar el linfoma". Esta inflamación puede tener células defensoras del huésped, pero su acción principal es la de proteger las células tumorales, inhibiendo la identificación de sus antígenos o la migración de células dendríticas al ganglio linfático para presentar antígenos y originar una respuesta neutralizadora del tumor mediante anticuerpos⁵. La proteína CD200, producida por el endotelio neiformado, es un eficiente promotor del crecimiento tumoral⁷.

El conocimiento preciso de estas fases moleculares y morfológicas de los tumores ha permitido identificar sus vías metabólicas, con buena neutralización de su progreso en estudios experimentales con anticuerpos monoclonales que, llevados a la práctica clínica, han resultado ser muy efectivos^{5,7}.

En la queratosis actínica, la identificación de los cam-

bios celulares de atipia, usualmente en la capa basal, que incluyen mitosis frecuentes, nucléolos prominentes, disqueratosis, hendiduras acantolíticas suprabasales, proyecciones hacia la dermis papilar y extensión a la basal del epitelio pilar infundibular, aclaran la naturaleza tumoral y superficial de la lesión. La proliferación celular acelerada se traduce también en paraqueratosis. El cambio actínico del colágeno es evidente y se observa por debajo del infiltrado inflamatorio. La infiltración tumoral a la dermis no es fácil de determinar, porque el tumor sigue unido a la epidermis. Si llega a la dermis reticular, se considera infiltrante².

En conclusión, las queratosis actínicas son la fase inicial del carcinoma escamocelular; no son premalignas sino malignas, porque dejadas a su evolución natural tienen el potencial de invadir, destruir, dar metástasis y causar la muerte. Cursan con cambios epidérmicos característicos y con inflamación dérmica notable, que el patólogo puede confundir con lesiones inflamatorias y con tumores linfoides. La identificación de los cambios de atipia de los queratocitos, principalmente basales, es clave para hacer un diagnóstico preciso.

Referencias

4. Cockerell CJ. Histopathology of incipient intraepidermal squamous cell carcinoma ("actinic keratosis"). J Am Acad Dermatol. 2000;42:S11-7.
5. Weyers W. The fallacy of the concept of invasion – Critique in historical perspective with implications for diagnosis of early malignant neoplasms. Am J Dermatopathol. 2012;34:91-102.
6. Patterson JW. An extracellular body of plasma cell origin in inflammatory infiltrates within the dermis. Am J Dermatopathol. 1986;8:117-23.
7. Flaxman AB. Actinic keratosis – malignant or not? With response by AB. Ackerman. J Am Acad Dermatol. 2001;45:466-9.
8. Chisholm C, Greene Jr JF. Progression from atypical/dysplastic intraepidermal proliferations and carcinoma *in situ* to invasive tumors: A pathway based on current knowledge. Am J Dermatopathol. 2011;33:803-10.
9. Steffen C. How subtle is too subtle? The histopathologic diagnosis of "early" malignancies of the skin. Am J Dermatopathol. 1997;19:441-2.
10. Belkin DA, Mitsui H, Wang CQF, González J, Zhang S, Shah KR, et al. CD200 upregulation in vascular endothelium surrounding cutaneous squamous cell carcinoma . JAMA Dermatol. 2013;149:178-86.