

## CAPÍTULO

## 2.2

## Tumores epidérmicos benignos y premalignos

*Diego Losada Bayo, Elisa Pérez Ramos, Francisco Javier Vicente Martín*

A pesar de ser un órgano de pequeño tamaño, los párpados contienen numerosos elementos histológicos que pueden dar lugar a lesiones benignas o malignas. Los párpados están compuestos por 4 capas: piel, músculo estriado (músculo orbicular) tarso y conjuntiva. La piel está formada por un epitelio estratificado escamoso queratinizado con melanocitos repartidos por la capa basal. La mayor parte de los tumores palpebrales se originan en el tejido epidérmico, los cuales, se dividen en lesiones epiteliales y lesiones melanocíticas. Las lesiones epiteliales benignas, el carcinoma de células basales, las lesiones quísticas y las lesiones melanóticas, representan el 85% de todos los tumores palpebrales (1-4).

Los tumores epiteliales, en función de su comportamiento clínico y sus características histológicas, se dividen en tres grupos: benignos, precancerosos y malignos.

**TUMORES EPITELIALES BENIGNOS****Papiloma escamoso** (fig. 1)

También llamado acrocordón o pólipo fibroepitelial, es una de las neoplasias epiteliales más frecuentes, sobre todo en mediana y avanzada edad.

Se trata de una lesión pediculada y una superficie polipoide queratinizada, que generalmente se presenta de forma múltiple, y en zonas de piel sometidas a continua fricción (2).

Histológicamente consiste en crecimientos digitiformes de epitelio escamoso con diferentes grados de acantosis e hiperqueratosis, en torno a un núcleo fibrovascular (1,4).

**Verruga vulgar** (fig. 2)

La verruga vulgar afecta a un 10 % de la población mundial, siendo más frecuente en la primera y segunda década de la vida, alcanzando el 20% en este grupo de edad, y siendo el 3% de las lesiones palpebrales benignas. Las verrugas son causadas por el virus del papiloma humano 6 y 11, y se contagian mediante el contacto directo, por lo que ciertos comportamientos y prácticas dentro de ciertas poblaciones (como los niños) afectan a la prevalencia (2).

Se trata de una lesión papilomatosa e hiperqueratósica, no pigmentada, con proyecciones filiformes en la superficie que le da ese aspecto verrugoso.

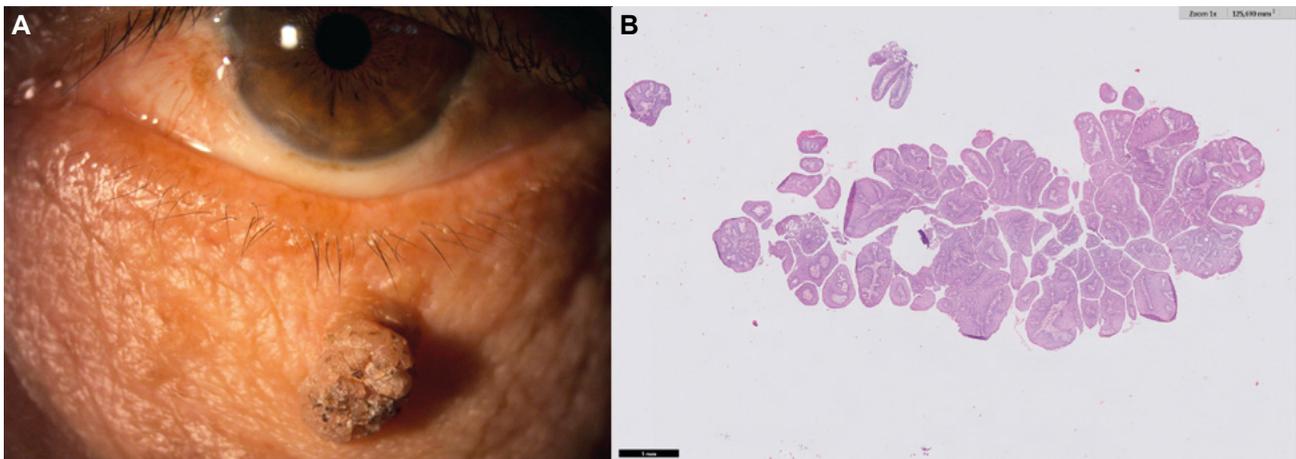
Histológicamente se caracteriza por una gran cantidad de papilomatosis, acantosis con hiperqueratosis que da lugar a una paraqueratosis apical (2).

**Queratosis seborreica** (fig. 3)

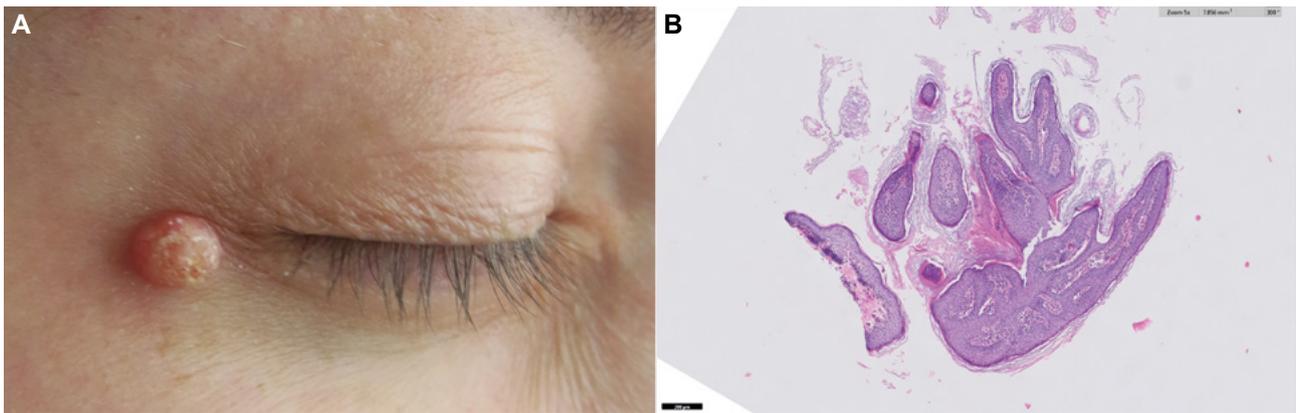
También llamado papiloma de células basales, es otro de los tumores epiteliales más frecuentes, alcanzando, según las series, el 24,6% de los tumores epiteliales, y el 11,9% del total de los tumores palpebrales; con un aumento de la prevalencia a partir de los 50 años y una historia extensa de exposición solar (3).

La lesión se presenta en forma de placa marrónácea bien delimitada, de superficie áspera, escamosa y sobreelevada, con diferentes grados de pigmentación, siendo característica su localización en áreas fotoexpuestas (1,2).

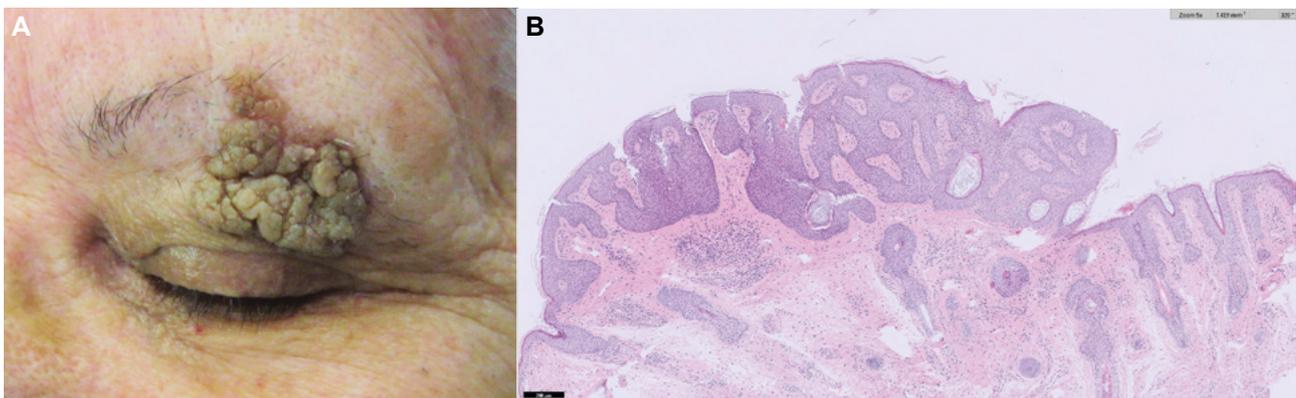
Histológicamente presenta proliferación de células basales con quistes córneos (inclusiones llenas de queratina) y diferentes grados de hiperqueratosis (2,4).



**Fig. 1:** Papiloma escamoso. **A.** Imagen clínica, en donde vemos una lesión pediculada, queratinizada con superficie polipoide. **B.** Anatomía patológica. Crecimientos digitiformes de epitelio escamoso con diferentes grados de acantosis e hiperqueratosis, en torno a un núcleo fibrovascular.



**Fig. 2:** Verruga vulgar. **A.** Imagen clínica, en donde vemos una lesión papilomatosa, hiperqueratósica y típicamente con proyecciones filiformes. **B.** Anatomía Patológica. Las verrugas vulgares se caracterizan por proyecciones filiformes con gran cantidad de papilomatosis y acantosis con hiperqueratosis. La mayoría muestran en las puntas de las proyecciones vasos dilatados.



**Fig. 3:** Queratosis seborreica. **A.** Imagen clínica, en donde vemos la gran queratosis seborreica que presenta el paciente. En este caso se trata de una lesión bastante pigmentada, aunque no siempre es así. **B.** Anatomía patológica. Se observa proliferación de células basales con quistes córneos (inclusiones llenas de queratina) y diferentes grados de hiperqueratosis.

### **Hiperplasia pseudoepiteliomatosa**

Son lesiones que aparecen de forma reactiva en respuesta a traumatismos, heridas, medicamentos tópicos, quemaduras, radioterapia... y puede simular, por el aspecto clínico e histopatológico, un carcinoma de células basales o de células escamosas.

Son lesiones de aspecto sobreelevado e irregular, que pueden llegar a presentar ulceración o formación de costras en la superficie (1,4).

Histológicamente esta lesión muestra procesos alargados de epitelio hiperplásico, que pueden llegar a anastomosarse entre sí, y, frecuentemente, se encuentra infiltrada por células inflamatorias. En ocasiones, las células epiteliales pueden mostrar algún grado de atipia, y, en estos casos, puede llegar a confundirse con un carcinoma de células escamosas (4).

### **Queratosis folicular invertida**

Es una lesión poco frecuente, siendo más habitual en personas por encima de 60 años y con historia de exposición solar.

Se presenta como una lesión nodular o papilar solitaria, queratósica, que puede llegar a tener algo de pigmentación en la superficie, y que con frecuencia se presenta en el margen palpebral. Su aspecto puede simular un carcinoma de células escamosas.

Se trata de una lesión subdérmica que muestra remolinos escamosos, así como papilomatosis y acantosis. Para algunos autores se considera una variante de la queratosis seborreica (2).

### **Cuerno cutáneo**

El cuerno cutáneo es más frecuente en individuos entre los 60-80 años, pudiendo ser una lesión de carácter benigno o premaligno. Las lesiones benignas se presentan en personas unos 9 años más jóvenes que las premalignas, y ésta últimas son más frecuentes en individuos varones.

Es una lesión de aspecto hiperqueratósico, bien delimitada, que es, al menos, dos veces más alta que ancha en la base. Las lesiones de carácter benigno tienen un crecimiento lento a lo largo de meses o años, mientras que el carácter maligno se asocia con dolor y con una mayor velocidad de crecimiento.

No hay ningún hallazgo histopatológico característico salvo la hiperqueratosis (2,4).

### **Diagnóstico**

Las lesiones epiteliales palpebrales se diagnostican en función de su aspecto clínico, tanto mediante observación directa como a través del uso de un dermatoscopio, pero siempre es necesaria una biopsia y un estudio histopatológico, para poder establecer un diagnóstico definitivo.

El control observacional mediante fotografías es útil en aquellas lesiones que no son extirpadas para poder realizar un correcto seguimiento en el tiempo (1,2).

### **Tratamiento**

El manejo conservador mediante observación es una opción en este tipo de lesiones. En aquellas lesiones que causen irritación o tengan repercusión cosmética, el tratamiento de elección consiste en la escisión quirúrgica local mediante extirpación simple, electrocauterización o tratamiento con láser (1,2).

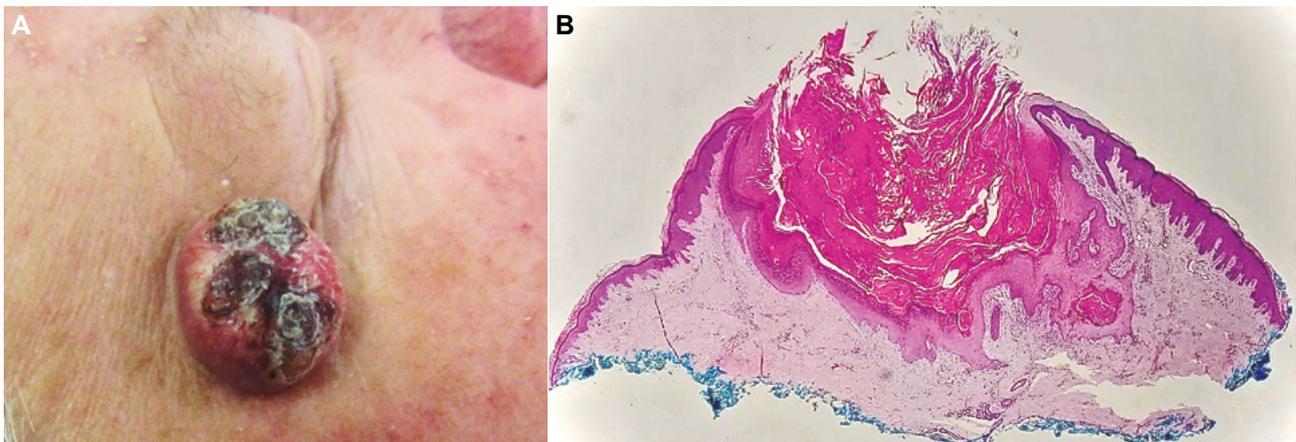
## **TUMORES EPITELIALES PREMALIGNOS**

### **Queratoacantoma** (fig. 4)

El queratoacantoma (QA) es un tumor relativamente frecuente, descrito por primera vez por Hutchinson en 1888. Se trata de una entidad controvertida por ocupar un espacio entre las lesiones benignas y malignas, ya que involuciona espontáneamente por un lado y se confunde anatomopatológicamente en muchos aspectos con el carcinoma de células escamosas.

### **Epidemiología**

La incidencia del QA se estima que está entre 100-150 casos por cada 100.000 habitantes; aunque probablemente estas series están infraestimadas debido a la falta de notificación de algunos casos, ya que muchos de ellos se confunden con



**Fig. 4:** Queratoacantoma. **A.** Imagen clínica, en donde se evidencia una lesión de gran tamaño, con su aspecto nodular, y con un cráter central en el que se acumula queratina. **B.** Anatomía Patológica. La imagen histológica muestra a bajo aumento un huso de piel con una proliferación escamosa endofítica bien diferenciada con patrón de crecimiento expansivo y presencia de un cráter central conteniendo abundante queratina de aspecto laminado.

carcinomas de células escamosas y otros tantos involucionan antes de poder hacer un diagnóstico.

Los factores de riesgo para el desarrollo del queratoacantoma son: la edad, y la piel clara con daño actínico. También daño cutáneo por radiación ultravioleta o de otro tipo, inmunosupresión, heridas crónicas, traumas cutáneos (por ejemplo quirúrgico), o infección por el virus del papiloma humano.

No se ha encontrado mortalidad por queratoacantoma mientras que por carcinoma de células escamosas la mortalidad varía entre un 1 y un 5% (5).

### Clínica

Se trata de una lesión que se manifiesta típicamente como un nódulo redondeado cupuliforme, con un cráter central relleno de queratina.

Suele desarrollarse en un periodo de tiempo corto, en cuestión de semanas o unos pocos meses y típicamente involuciona espontáneamente dejando o no cicatriz, en un periodo de hasta 6 meses (5).

A nivel anatomopatológico se trata de lesiones que presentan una epidermis gruesa y que contiene islas de epitelio escamoso bien diferenciado. Puede contener infiltrados de neutrófilos alrededor de masas de queratina. En muchas ocasiones estas lesiones están bien separadas de la dermis adyacente por reacción inflamatoria (4).

Existen variantes de queratoacantoma menos frecuentes como serían:

- QA *centrifugum et marginatum*. Placas anulares que crecen periféricamente con bordes sobre-elevados.

- QA gigante, de más de 2-3 cm (hasta más de 20 cm). Afectan frecuentemente nariz y párpados.

- QA múltiples como en los síndromes de Grzybowski, Ferguson Smith o QA familiar múltiple de Witten y Zak.

El **diagnóstico** de Queratoacantoma se basa en 3 factores clave:

1. Presentación clínica característica. Nódulo con cráter central con queratina que se desarrolla rápidamente en cuestión de unas semanas/pocos meses.

2. Evolución en 3 fases: crecimiento, estabilización y regresión (en el caso de no ser tratados).

3. Estudio histopatológico. El diagnóstico diferencial en este caso del carcinoma de células escamosas es complicado y se trata a continuación (5 y 6).

### Diagnóstico diferencial

Las características en cuanto a celularidad en el QA y en el carcinoma de células escamosas son similares. Existen diferencias en cuanto a su arquitectura, por lo que es importante que la biopsia abarque tejido celular subcutáneo para poder evaluarla. Aun así, estas diferencias en cuanto a arquitectura no han demostrado ser suficiente para realizar un diagnóstico de certeza.

También existen diferencias en cuanto a marcadores inmunohistoquímicos y citogenéticos en ambas entidades. Desafortunadamente ninguno de ellos es definitivo.

### Tratamiento

Al tratamiento del queratoacantoma es controvertido. Algunos autores defienden la actitud conservadora frente a este tipo de tumores argumentando que en la mayoría de los casos involucionan espontáneamente. Pero la dificultad para predecir el tamaño final que alcanzarán, el grado de cicatrización tras su involución y la dificultad para asegurar que no se trata de un carcinoma de células escamosas hacen que la mayoría de los autores defiendan su tratamiento de una u otra forma.

El tratamiento estándar sería la extirpación de la lesión con márgenes libres de infiltración, aunque en ocasiones en función de la edad, de la comorbilidad del paciente, el tamaño de la lesión y la zona a tratar podamos plantearnos otras alternativas como las descritas a continuación (5):

- Electrodissección y curetaje (con o sin crioterapia asociada) (7).
- Inyección de metotrexato intralesional (8).
- Inyección de 5 fluorouracilo intralesional (9).
- Otros: 5 fluorouracilo tópico, Imiquimod tópico, bleomicina intralesional, terapia fotodinámica con MAL (ácido metilaminolevulinico).

### Queratosis Actínica (fig. 5)

#### Definición

A pesar de ser una patología muy común, no existe una definición universalmente aceptada de la queratosis actínica. Se considera que es una neoplasia intraepidérmica de bajo potencial agresivo consecuencia de la exposición crónica a la radiación ultravioleta y que tiene la capacidad de progresión a carcinoma de células escamosas cutáneo invasivo.

Algunos autores consideran a la queratosis actínica como una lesión premaligna distinta del carcinoma escamoso cutáneo, ya que muchas involucionan de forma espontánea y nunca son invasivas. Para otros, por el contrario, es una forma *in situ* de carcinoma de células escamosas, debido a que los queratinocitos



**Fig. 5:** Queratosis actínica. Paciente con placas de queratosis actínica en nariz y párpados. Se observan placas eritematosas, rugosas al tacto. Se trata de un paciente con daño actínico generalizado en zonas foto expuestas.

displásicos de la queratosis actínica son similares a los del carcinoma de células escamosas (10).

La prevalencia de las queratosis actínicas es muy alta siendo el motivo de consulta dermatológico en un 30% de los pacientes adultos. Los factores de riesgo para su desarrollo son fenotipos de piel clara, exposición acumulada a radiación ultravioleta, varones y edad avanzada. La inmunosupresión es otro factor importante, con lesiones a una edad más temprana y el riesgo de evolución a carcinoma de células escamosas es superior. Respecto a las queratosis actínicas palpebrales, son por el contrario poco frecuentes, la mayoría se localizan en el párpado superior. Los varones se afectan con mayor frecuencia y tiene lesiones de mayor tamaño y con mayor probabilidad afecta al borde libre palpebral (10).

#### Patogenia

La radiación ultravioleta crónica causa alteraciones moleculares en los queratinocitos basales, induciendo la formación de dímeros de pirimidina de ciclobutano que modifican la estructura del ADN (fotomutagénesis). Tempranamente se producen mutaciones inactivadoras del gen de supresión tumoral p53. Si el gen está inactivo, los queratinocitos mutantes muestran un crecimiento celular sin restricciones y adquieren atipia celular y morfológica. Estas mutaciones en el gen supresor p53 están presentes en el 50% de las queratosis actínicas y carcinomas de células escamosas cutáneos. Otras mutaciones inducidas por la radiación ultravioleta afectan a los genes H-ras, p16, K-ras, telomerasa,

CDKN2A y factor de necrosis tumoral. Los queratinocitos transformados evitan la apoptosis e inmunovigilancia y proliferan en lesiones premalignas histológicamente.

### *Clínica, diagnóstico y diagnóstico diferencial*

Las queratosis actínicas aparecen en piel dañada por el sol. Normalmente las observamos en pacientes con fototipo de piel y ojos claros, con antecedentes de exposición solar intensa y piel adyacente fotoenvejecida con léntigos solares.

Con frecuencia se palpan con mayor facilidad que se ven. Su textura es rugosa al tacto y la coloración varía desde el color piel a eritematoparduzcas. El tamaño de las lesiones oscila entre 2 a 6 mm, aunque pueden llegar a medir más de un centímetro. En superficie pueden engrosarse formando una costra queratósica e incluso un cuerno cutáneo. Por el contrario, la base no está infiltrada. Habitualmente son asintomáticas, pero algunas pueden ser pruriginosas e incluso dolorosas. Es frecuente la existencia de múltiples lesiones en un mismo paciente, incluyendo lesiones subclínicas, lo que se denomina en la actualidad campo de cancerización.

Las queratosis actínicas hipertróficas se presentan como pápulas, en menos ocasiones placas, descamativas. Hablaremos de cuerno cutáneo cuando se produzca una protuberancia cónica y queratósica; no es presentación clínica exclusiva de la queratosis actínica, teniendo que diferenciarla de otras entidades (11). Otra variante de queratosis actínica que plantea, en ocasiones, dificultad diagnóstica es la pigmentada.

La evolución de las queratosis actínicas sin tratamiento es variable, algunas involucionan de forma espontánea (aunque con frecuencia recurren en la misma zona), otras persisten a nivel intraepidérmico y un porcentaje pequeño evoluciona a carcinoma de células escamoso invasivo.

El diagnóstico de las queratosis actínicas en la mayoría de los casos se realiza clínicamente mediante la exploración física y la palpación confirmando las características clínicas habituales. En aquellos casos en los cuales no se pueda descartar clínicamente un carcinoma de células escamosas o el diagnóstico clínico no sea evidente es mandatorio realizar un estudio histológico. La biopsia siempre debe incluir la parte más profunda que se palpa

en la lesión y, en profundidad, alcanzar al menos la dermis reticular para poder analizar el nivel de invasión de la lesión.

Los motivos más frecuentes para realizar una biopsia de una lesión sospechosa son la induración de la base, aumento de tamaño, ulceración, inflamación, sangrado, lesiones con un tamaño superior a 1 cm y mala respuesta a los tratamientos habituales.

Los cuernos cutáneos se pueden producir, no solo sobre queratosis actínicas, sino también sobre verrugas víricas, carcinomas escamosos, queratoacantomas, triquilemomas o queratosis seborreicas (12).

Para su diferenciación será necesario realizar extirpación y estudio histológico.

En las queratosis actínicas pigmentadas en las que clínica y dermatoscópicamente no se pueda distinguir de un lentigo solar o un melanoma *in situ* tipo lentigo maligno también deberemos realizar confirmación histopatológica.

En el estudio histopatológico, por definición, la lesión está limitada a la epidermis. En la dermis subyacente puede existir elastosis e inflamación. A nivel de la epidermis observamos queratinocitos atípicos basales y suprabasales con núcleos pleomórficos e hiper cromáticos. También pueden estar presentes figuras mitóticas atípicas, células apoptóticas y disqueratósicas. En las capas basales se pierde la arquitectura, pero no afecta al grosor total de la epidermis. Existen variantes histopatológicas de las queratosis actínicas como las liquenoides, bowenoides y, más infrecuentemente, acantolíticas.

### *Tratamiento*

Las queratosis actínicas de la región periorbitaria y palpebral en ocasiones pueden ser difíciles de tratar. La extirpación quirúrgica es el tratamiento más habitual; sin embargo, se deben evitar complicaciones funcionales, cosméticas y recurrencias locales postoperatorias (13). Se han investigado otras opciones tópicas como el diclofenaco, 5-fluorouracilo, imiquimod (14) y terapia fotodinámica (15). En pequeños estudios observacionales se ha demostrado que estos tratamientos no invasivos son efectivos y seguros en el tratamiento de las queratosis actínicas de la región periorbitaria y palpebral, pero son necesarias más investigaciones que aseguren su papel y seguridad en esta localización anatómica.

### MENSAJES CLAVE A RECORDAR

- Las lesiones epiteliales del párpado pueden ser malignas o benignas, y su correcto manejo comienza por un diagnóstico temprano, el cual nos determinará un manejo precoz en este tipo de lesiones.
- El queratoacantoma es una lesión benigna con tendencia a la involución espontánea. La dificultad de diferenciarlo del carcinoma de células escamosas de bajo grado y la imposibilidad de predecir el tamaño que alcanzará y la cicatrización que dejará hace que en muchas ocasiones lo tratemos. El tratamiento clásico es la cirugía, aunque hay otras alternativas.
- La Queratosis actínica es una lesión precursora del carcinoma de células escamosas cutáneo:
  - El factor etiológico más importante en el desarrollo de las queratosis actínicas es la radiación ultravioleta (UV) prolongada y acumulada, pero también la piel clara, edad, e inmunosupresión.
  - El objetivo del tratamiento de la queratosis actínica es reducir el riesgo de desarrollo de carcinoma de células escamosas cutáneo y mejorar la calidad de vida del paciente.
  - Las modalidades terapéuticas incluyen la cirugía y tratamientos tópicos (diclofenaco, 5-fluorouracilo, imiquimod y terapia fotodinámica).

### BIBLIOGRAFÍA

1. Cochran ML, Czyz CN. Eyelid Papilloma. 2022 Jul 4. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022
2. Thomas J, Stokkermans, Mark Prendes. Benign Eyelid Lesions. 2022 May 31. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022
3. Sha-Sha Yu , Yun Zhao , Hong Zhao , Jin-Yong Lin , Xin Tang. A retrospective study of 2228 cases with eyelid tumors. *Int J Ophthalmol* 2018 Nov 18; 11(11): 1835-1841.
4. Jacob Pe'er. Pathology of eyelid tumors. *Indian J Ophthalmol*. 2016 Mar; 64(3): 177-90
5. Tisack A., Fotouhi A., Fidai C, Friedman BJ, Ozog D, Veenstra J. A Clinical and Biologic Review of Keratoacanthoma. *Br J Dermatol*. 2021 Sep; 185(3): 487-498.
6. Kwiek B, Scharz R A. Keratoacanthoma (KA) An update and review. *J AM Acad Dermatol*. 2016 ; 74(6): 1220-33
7. Panagiotopoulos A, Kyriazis N, Polychronaki E, Leotsakos GD, Vassis P, Rigopoulos D. The Effectiveness of Cryosurgery Combined with Curettage and Electrodesiccation in the Treatment of Keratoacanthoma: A Retrospective Analysis of 90 Cases. *Indian J Dermatol* 2020; 65: 406-408
8. Seger EW, Tarantino IS, Neill BC, Wang T. Relative Efficacy of Nonoperative Treatment of Keratoacanthomas. *J Cutan Med Surg* 2020; 24: 41-46
9. Seger EW, Tarantino IS, Neill BC, Wang T. Relative Efficacy of Nonoperative Treatment of Keratoacanthomas. *J Cutan Med Surg* 2020; 24: 41-46
10. López-Tizón E, Mencía-Gutiérrez E, Garrido-Ruiz M, Gutiérrez-Díaz E, López-Ríos F. Clinicopathological study of 21 cases of eyelid actinic keratosis. *Int Ophthalmol*; 2009 29: 379-384
11. Mencía-Gutiérrez E, Esperanza Gutiérrez-Díaz E, Redondo-Marcos I, Rico JR, Juan P. García-Torre JP. Cutaneous horns of the eyelid: a clinicopathological study of 48 cases. *J Cutan Pathol* 2004; 31: 539-543
12. Pointdujour-Lim R, Marous MR, Satija CE, Douglass AM, Eagle RC et al. Cutaneous Horn of the Eyelid in 13 Cases. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 2017; 33: 233-236.
13. Richard MA, Amici JM, Basset-Seguín N, Claudel JP, Cribier B et al. Management of actinic keratosis at specific body sites in patients at high risk of carcinoma lesions: expert consensus from the AKTeam™ of expert clinicians. *JEADV* 2018, 32, 339-346
14. Karabulut GO, Fazil K, Ozturker C, Basarir B, Taskapili M. Imiquimod 5% Cream for Treatment of Actinic Keratosis of the Eyelid. *Beyoglu Eye J* 2017; 1: 29-32
15. Toledo-Alberola F, Belinchón-Romero I, Guijarro-Llorca J, Albares-Tendero P. Terapia fotodinámica como respuesta al reto de tratar una queratosis actínica en el área palpebral. *Actas Dermosifiliogr*. 2012; 103: 938-939