

## ASPECTE CLINICE, EPIDEMIOLOGICE, ETIOPATOGENICE ȘI HISTOPATOLOGICE ALE KERATOACANTOMULUI

## CLINICAL, EPIDEMIOLOGICAL, PHISIOPATHOLOGICAL AND HISTOPATHOLOGICAL ASPECTS OF KERATOACANTHOMA

CARMEN MITRACHE\*, V. BENEĂ\*\*, MIHAELA ȚOVARU\*\*,  
SIMONA ROXANA GEORGESCU\*\*, IRINA TUDOSE\*\*

### Rezumat

Keratoacantomul este o tumoră cu grad redus de malignitate, rapid evolutivă, cu punct de plecare la nivelul foliculului pilosebaceu.

Afecțiunea este răspândită pe întreaga suprafață a globului dar cu mari variații geografice; se întâlnește mai frecvent la persoanele de sex masculin (bărbați/femei = 2:1) și rasă albă, având o incidență crescută la cei cu vârsta de peste 50 de ani și expunere prelungită la soare.

Clinic se prezintă ca un nodul exofitic, nedureros, cu ulcerare centrală crateriformă, umplută cu keratină; marginile tumorale prezintă pe suprafață numeroase telangiectazii.

Histologic se observă tumora cu aspect crateriform, cu mase de keratină care formează miezul central al keratoacantomului; tumora este formată din celule scuamoase, uneori cu pleomorfism nucleo-citoplasmatic, celule diskeratozice, globi de keratină intratumorali; epidermul peritumoral are aspect de pinten sau streășină.

**Cuvinte cheie:** keratoacantom, ulcerare crateriformă, celule scuamoase.

### Summary

Keratoacanthoma is a low-grade malignant tumor, rapidly evolving, that originates in the pilosebaceous glands. The disease is spread across the surface of the globe but with large geographical variations; it is more frequently in males (male / female = 2:1) and Caucasians, with an increased incidence in those over 50 years and prolonged sun exposure.

Clinically, it presents as an exophytic nodule, painless, with a central crateriform ulceration or keratin plug; the tumor margins have many telangiectatic areas.

Histologically examination revealed a crateriform tumor with masses of keratin that constitute the central core of keratoacanthoma. The tumor is composed of squamous epithelium with mild degree of pleomorphism; on top, peritumoral epidermis looks spur or eave.

**Keywords:** keratoacanthoma, core of keratoacanthoma, squamous epithelium.

DermatoVenerol. (Buc.), 56: 209-215

### Introducere

Keratoacantomul este o tumoră cutanată benignă, dar cu trăsături clinice și histopatologice asemănătoare carcinomului spinocelular.

### Introduction

Keratoacanthoma is a benign cutaneous neoplasm, but clinically and histopathologically similar to squamous cell carcinoma.

\* Centrul Medical "Humanitas", București/Medical Center "Humanitas", Bucharest.

\*\* Spitalul Clinic de Dermatologie "Scarlat Longhin", București/Clinical Dermatology Hospital "Scarlat Longhin", Bucharest.

Date despre keratoacantom au apărut prima dată în literatura de specialitate în anul 1889 când Jonathan Hutchinson a descris leziunea ca un "ulcer crateriform al feței"[1]. În 1934, Ferguson Smith a descris keratoacantoamele multiple după ce le observase la familii înrudite din Scoția [2]. Mai târziu, în 1950, Grybowsky se confrunta cu un pacient cu leziuni cutanate similare pacientului lui Ferguson Smith, dar acestea erau mult mai numeroase și implicau și mucoasa orală [3]. Keratoacantomul subunghial a fost raportat prima dată în 1961 de către Fischer ca "boală digitală distructivă, distinctă " [4]. În 1962 Miedzinski și Kozakiewicz au atras atenția asupra unei tumori pe care au denumit-o keratoacantom centrifug datorită creșterii periferice extensive, iar Belisario a comunicat alte șapte cazuri cu tumori similare, stabilind astfel termenul de keratoacantom centrifug marginat [5,6].

Deși prezintă similitudini histopatologice cu carcinomul spinocelular, keratoacantomul posedă capacitatea de regresie spontană în majoritatea cazurilor și numai rareori evoluează către un carcinom invaziv. Histopatologic, literatura recentă de specialitate face referiri la keratoacantom drept un "carcinom spinocelular de tip keratoacantom" [7].

## Epidemiologie și etiopatogenie

Keratoacantomul se întâlnește mai frecvent la persoanele de sex masculin (bărbați/ femei =2:1) și rasă albă, având o incidență crescută la cei cu vârsta de peste 50 de ani și expunere prelungită la soare. Afectează mai ales zonele fotoexpuse, cu precădere extremitatea cefalică și fața dorsală a mâinilor.

Etiologia keratoacantomului nu este încă bine precizată. O serie de factori intervin în creșterea riscului de apariție a tumorii: expunerea prelungită și repetată la radiațiile ultraviolete, carcinogenii chimici (rășini, gudroane, gaze industriale etc.), factorii genetici, supresia imunologică prelungită, expunerea la radiații X în cadrul terapiei pentru neoplasme ale organelor interne, ulcerele cutanate cronice, traumatismele locale repetate, fumatul de țigarete, papiloma virusurile umane (mai ales tipurile 9, 11, 13, 16, 18, 24, 25, 33, 37, 57) unele medicamente (sorafenib – utilizat în terapia cancerului renal, cu perspective de utilizare și în cancerul hepatic și melanom [8]).

Keratoacanthoma was first described in 1889 by Jonathan Hutchinson like "carteriform ulcer of the face" [1]. In 1934, Ferguson Smith described multiple keratoacantomas after he observed at related families from Scotland [2]. Later in 1950, Grybowsky dealt with a patient with similar lesions like Ferguson Smith's patient but more numerous and involved the oral mucosa [3]. Subungual keratoacanthoma was reported in 1961 by Fischer like "distinctive, destructive, digital disease" [4]. In 1962 Miedzinski și Kozakiewicz called attention to a tumor they named keratoacanthoma centrifugum because it grew outward steadily and Belisario communicated another seven cases with similar tumours, setting the name keratoacanthoma centrifugum marginatum [5,6].

Even there are histopathological similarities with squamous cell carcinoma, keratoacanthoma possess the capacity to regress in the majority of cases and rarely evolve into an aggressive carcinoma. Histopathologically, recent related literature name it "squamous cell carcinoma – keratoacanthoma type" [7].

## Epidemiology and Etiopathogeny

Keratoacanthoma is more frequently in males (male / female = 2:1) and Caucasians, with an increased incidence in those over 50 years and prolonged sun exposure. Mainly affects sun exposed areas, especially head and the dorsum of the hand.

The etiology is not clear yet. A number of factors are involved in tumor risk: prolonged exposure to ultraviolet radiations, chemical carcinogens (resin, tars, industrial gases), genetic factors, prolonged immunological suppression, X radiation exposure for treatment of internal malignancies, chronic skin ulcers, repeated local trauma, cigarettes smoking, human papilloma viruses (specifically types 9, 11, 13, 16, 18, 24, 25, 33, 37, and 57), some medication ( sorafenib- used in kidney cancer therapy, with prospects of use in liver cancer and melanoma [8]).

There are similar epidemiological features between keratoacanthoma and squamous cell

Se observă trăsături epidemiologice comune între keratoacantom, carcinomul spinocelular și boala Bowen, ceea ce sugerează o posibilă patologie comună.

### Aspecte clinice

Keratoacantomul se caracterizează în general, printr-o creștere rapidă, atingând 1-2 cm în câteva săptămâni, urmată de o perioadă de involuție lentă de până la un an, lăsând în urmă o cicatrice atrofică dacă nu este excizat.

Leziunea tipică debutează sub forma unei papule ferme de culoarea pielii sau roșietică, rotundă, rapid evolutivă către un nodul "en dome" cu suprafață netedă și o ulceratie centrală crateriformă umplută cu keratină. Pe suprafața tumorală se observă numeroase telangiectazii. Dopul de keratină se poate detașa spontan sau la presiune. Nodulul are de obicei dimensiuni cuprinse între 1 și 2 cm și prezintă o margine bine delimitată. Leziunea este nedureroasă. Keratoacantoamele se împart în două clase: solitare (tabelul 1) și multiple (tabelul 2).

**Diagnosticul pozitiv** al leziunii se bazează pe suspiciunea clinică ce este apoi confirmată prin examen histopatologic.

**Diagnosticul diferențial** ia în discuție carcinomul spinocelular, cornul cutanat, sindromul Muir-Torre, keratoza actinică, *molluscum contagiosum*, veruca vulgară, carcinomul metastatic cutanat, prurigo nodular etc.

### Aspecte histopatologice

Arhitectura keratoacantomului este la fel de importantă pentru diagnostic ca și tipul celulelor componente.

Astfel, pentru stabilirea diagnosticului este necesară examinarea histopatologică a leziunii în întregime. Biopsia tangențială nu este recomandată deoarece modificările de la baza leziunii sunt de mare importanță în diferențierea de un carcinom spinocelular; excizia chirurgicală completă sau biopsia incizională profundă sunt de preferat. Dacă leziunea nu poate fi excizată în întregime, se recomandă prelevarea unei piese fusiforme din centrul leziunii care să cuprindă cel puțin o margine.

Tumora complet dezvoltată prezintă central un crater umplut cu mase de keratină orto- sau parakeratozică; în partea superioară, epidermul

carcinoma, suggesting a possible common pathogeny.

### Clinical aspects

Keratoacanthoma is generally characterized by a rapid increase, reaching 1-2 cm in a few weeks, followed by a slow involution up to one year, leaving behind an atrophic scar if not excised.

Typical lesion begins as firm, skin-colored or reddish round papule, rapidly evolving to "en dome" nodule with a smooth surface and central crateriform ulceration filled with keratin. On the tumour surface there are numerous telangiectatic areas. The keratin plug can detach spontaneously or under pressure. Nodule size is usually within 1-2 cm and has a well defined edge. The lesion is painless.

Keratoacanthomas are two types: solitary (table 1) and multiple (table 2).

**Positive diagnosis** is based on the clinical suspicion confirmed by histological exam.

**Differential diagnosis** take in consideration squamous cell carcinoma, cutaneous horn, Muir-Torre syndrome, actinic keratosis, *molluscum contagiosum*, verruca vulgaris, metastatic carcinoma of the skin, prurigo nodularis.

### Histologic findings

Keratoacanthoma architecture is as important for the diagnostic as the type of cell components. For a right diagnosis, a full lesion examination is necessary. Shave biopsy results from a keratoacanthoma is not recommended because changes in the deep part of the lesion are indistinguishable from invasive squamous cell carcinoma (SCC); therefore, excisional or deep incisional biopsy of the lesion is preferred [12]. If the lesion cannot be excised completely we recommend taking a spindle piece in the center of the lesion, including at least one edge.

A fully developed lesion show in its center a large crater filled with orto- or parakeratotic masses of keratin; on top, the epidermis extend like a spur or eave over the sides of the crater; pseudoepitheliomatous hyperplasia is found around end at the base of the crater (fig.1).

*Tabelul 1. Keratoacantoame solitare*

Forma clinică	Descriere
<b>Keratoacantomul solitar</b>	Este leziunea tipică și cea mai frecventă.
<b>Keratoacantomul gigant</b>	Are dimensiuni de câțiva centimetri și se formează prin confluarea unor leziuni tumorale vecine; se localizează la nivelul nasului, pleoapelor și pe dosul mâinilor. Lanivelul mâinilor, diferențierea de carcinomul spinocelular poate fi foarte dificilă; tumora poate fi distructivă și chiar să meta-stazeze.
<b>Keratoacantomul centrifug marginat</b>	Descris de Belisario în 1962, este o formă foarte rară cu tendință redusă sau absentă de regresie spontană[6]; poate atinge dimensiuni de până la 20 de cm; prezintă central atrofie și periferia supradenivelată cu tendință de extensie centrifugă; se localizează mai frecvent pe dosul mâinilor și picioarelor.

*Tabelul 2. Keratoacantoame multiple*

Forma clinică	Descriere
<b>Keratoacantoame eruptive generalizate (Grybowski)</b>	Descrise în 1950 de către Grybowski, reprezintă o formă rară de keratoacantoame multiple, cu foarte puține cazuri raportate până astăzi în literatura de specialitate; afectează persoanele în decadele 5 și 7 de viață și se prezintă sub forma unei erupții generalizate de sute, uneori mii, de papule foliculare pruriginoase, de 1-3 mm, diseminate pe față și trunchi; afectarea feței este caracteristică și poate duce la ectropion; macroscopic, leziunile au centrul keratozic iar microscopic, trăsăturile keratoacantomului; evoluția bolii este cronică, iar răspunsul la tratament slab [3,9].
<b>Keratoacantoame familiale multiple (Ferguson – Smith)</b>	Descrise prima dată în 1934, reprezintă cea mai comună formă de keratoacantoame multiple. Este o afecțiune cu transmitere autozomal dominantă (rareori au fost citate cazuri sporadice) care debutează în copilărie sau adolescență pe ariile fotoexpuse; leziunile apar brusc și involuează lent lăsând în urmă cicatrice deprimite apoi reapar după mai mulți ani [10].
<b>Sindromul Muir-Torre (1967)</b>	Reprezintă cea de a doua formă familială de keratoacantoame multiple, este o afecțiune cu transmitere autozomal dominantă, cu grad înalt de penetranță și expresie variabilă, caracterizată prin dezvoltarea de multiple neoplasme cutanate (keratoacantoame, adenoame sebacee) precum și neoplasme viscerale (tractul gastrointestinal, genitourinar); sindromul Muir Torre combină cel puțin un neoplasm sebaceu (adenom sebaceu, epiteliom sebaceu, carcinom sebaceu) cu cel puțin un neoplasm visceral. Când un pacient este diagnosticat cu sindromul Muir Torre este obligatorie căutarea unui neoplasm asociat vârstei acestuia. Deși neoplasmul visceral sunt puțin agresive, un diagnostic precoce este indicat [11]. Având în vedere frecvența crescută a neoplasmelor de colon ascendent în apropierea flexurii hepatice, colonoscopia este de preferat sigmoidoscopiei.

*Table 1. Solitary keratoacanthoma*

Clinical type	Description
<b>Solitary keratoacanthoma</b>	Is the typical and most frequent lesion.
<b>Giant keratoacanthoma</b>	Formed by the confluence of neighboring lesions, with few cm in size is located on the nose, eyelids and dorsum of the hand. On the hands the differentiation to squamous cell carcinoma can be very difficult; the tumor is destructive and even metastasis.
<b>Keratoacanthoma centrifugum marginatum</b>	Described by Belisario in 1962, is a very rare variant of keratoacanthoma with slow or no spontaneously remission [6]; it can reach 20 cm in size; the lesion present atrophic center and prominent edges with continuous centrifugal spread; locate more frequently on the back of hands and feet.

Table 2. Multiple keratoacanthomas

Clinical type	Description
<b>Generalized eruptive Keratoacanthoma (Grybowski variant)</b>	Described by Grybowski in 1950 is a rare variant of multiple keratoacanthoma with very few cases reported in related literature until today; it affects patients during the fifth and seventh decades of life and appears as a generalized eruption of hundred, sometimes thousand of pruriginous follicular papules, 1-3 mm in size, disseminated on the face and trunk; facial involvement is characteristic and can lead to ectropion; the lesions have keratotic center and show microscopic features of keratoacanthoma; the course of the disease is chronic with poor response to therapy [3, 9].
<b>Ferguson Smith type multiple keratoacanthomas</b>	Described in 1934, are the most common variant of multiple keratoacanthomas. The disease is inherited in an autosomally dominant pattern with few sporadic cases reported and begins in childhood or adolescence on the sun exposed areas; the lesions suddenly appear and slowly involute leaving behind depressed scars and reappear after many years [10].
<b>Muir Torre syndrome (1967)</b>	The second familial type of multiple keratoacanthomas, is a disease inherited in an autosomally dominant pattern with high level of penetrance and variable expression. The disease is characterized by numerous skin neoplasms (keratoacanthomas, sebaceous adenomas) and internal malignancies (gastrointestinal and genitourinary carcinomas); Muir Torre syndrome is a disease that combine at least one sebaceous neoplasm (sebaceous adenoma, sebaceous epithelioma, or sebaceous carcinoma) and at least one visceral malignancies. When Muir-Torre syndrome is diagnosed, an age-appropriate cancer screening workup is indicated. These internal malignancies tend to be low grade, but early diagnosis is important [11]. Colonoscopy, rather than flexible sigmoidoscopy, is recommended, since the colon cancer frequently is found in the right ascending colon, proximal to the hepatic flexure.

se prelungeste puțin peste marginile craterului luând aspect de „pinten” sau „streașină”; în jurul și la baza craterului se observă o hiperplazie pseudoepiteliomatoasă. (fig.1)

Epiteliul scuamos care tapetează craterul este format din celule spinoase foarte bine diferențiate cu grad redus de pleomorfism; se întâlnesc mulți globi cornoși, rare celule diskeratozice, celule atipice, cu nuclei mari, pleomorfi, hiperchromatici, vacuolizați (fig. 2). Marginea leziunii este regulată, bine delimitată iar baza nu se întinde dincolo de nivelul glandelor sudoripare [12]. Periferia tumorii este înconjurată de un infiltrat inflamator dens.

Termenul de CSC tipul keratoacantom a fost introdus pentru keratoacantoamele clasice care prezintă într-o zonă periferică celule spinoase cu mitoze atipice, nuclei hiperchromatici care penetrează agresiv în țesutul înconjurător. (fig. 3). Clasificarea drept CSC tipul KA arată dificultățile de diferențiere histopatologică precum și natura agresivă a keratoacantomului în unele cazuri foarte rare, cu potențial de distrugere locală și mai rar, de metastazare. De aceea, tratamentul chirurgical agresiv este adesea de preferat [7, 12, 13].

Squamous epithelium lining the crater is composed by well-differentiated squamous cells low degree of pleomorphism; there are many horn pearls, rare dyskeratotic cells, atypical mitotic figures with large, hyperchromatic and vacuolated nuclei (fig.2). The base of a fully developed keratoacanthoma appears regular and well demarcated and usually does not extend below the level of the sweat glands [12]. A dense inflammatory infiltrate is present at the base of the lesion.

The term SCC-KA type has been introduced for classic keratoacanthomas that reveal peripheral zone formed by squamous cells with atypical mitotic figures, hyperchromatic nuclei that penetrate in the surrounding tissue in a more aggressive pattern (fig.3). Clasificarea de keratoacantom ca un carcinom celular scuamos tip keratoacantom arată dificultățile de diferențiere histologică și natura agresivă a tumorii în unele cazuri foarte rare, dar și potențialul de distrugere locală și, mai rar, de metastazare. Prin urmare, tratamentul chirurgical agresiv este adesea de preferat [7, 12, 13].

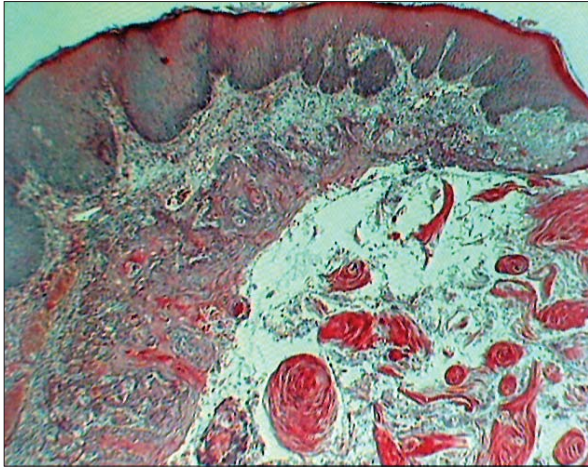


Figura 1. Aspectul histopatologic al keratoacantomului-craterul central și pintenul alăturat

Figure 1. Histopathological aspect of keratoacanthoma-central crater and the adjacent spur

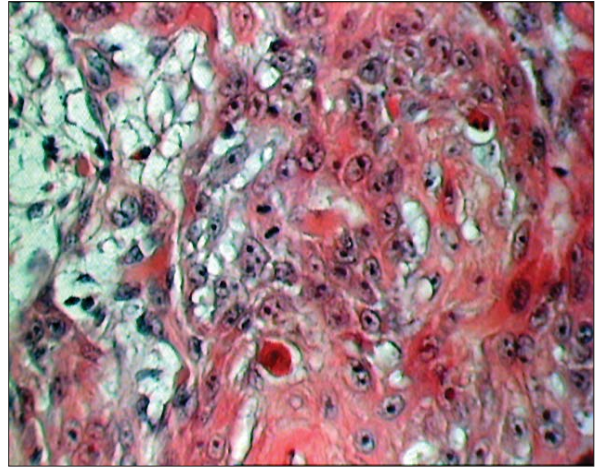


Figura 2. Aspect histopatologic

Figure 2. Histopathological appearance

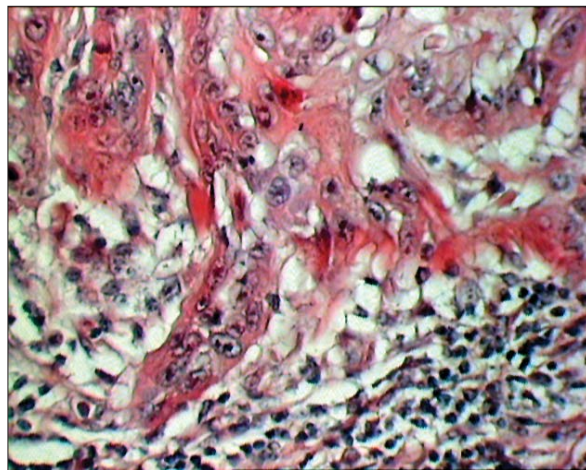


Figura 3. Carcinom spinocelular

Figure 3. Squamous cell carcinoma

## Concluzii

Keratoacantomul este o tumoră cu grad redus de malignitate, cu punct de plecare la nivelul foliculului pilos. Se caracterizează printr-o creștere rapidă în câteva săptămâni urmată de o perioadă de involuție de la câteva luni până la un an. Deși posedă capacitate de regresie spontană în majoritatea cazurilor, au fost raportate cazuri de evoluție agresivă cu distrucție locală și

## Conclusions

Keratoacanthoma is a low-grade malignant tumor that originates in the hair follicle. It is characterized by rapid growth within weeks followed by involution in month to one year. Even though spontaneous regression develops in the most cases, aggressive tumors with local destruction and metastasis were reported; in recent related literature most of dermato-

metastaze; în literatura recentă de specialitate, majoritatea medicilor anatomopatologi fac referire la keratoacantom drept un "carcinom spinocelular de tip keratoacantom".

Pentru diagnosticul final al keratoacantomului este importantă excluderea carcinomului spinocelular deoarece tratamentul prea agresiv sau insuficient al acestei tumori poate avea urmări nedorite, cu implicații estetice și funcționale.

*Intrat în redacție: 11.04.2011*

pathologist refer to keratoacanthoma as a "squamous cell carcinoma – keratoacanthoma type". It is important to exclude squamous cell carcinoma for a final diagnosis of keratoacanthoma; treatment too aggressive or inadequate can lead to unpleasant effects with functional and aesthetic implications.

*Received: 11.04.2011*

### Bibliografie/Bibliography

1. Hutchinson J. The crateriform ulcer of the face: A form of acute epithelial cancer. *Trans Pathol Soc London* 1889; 40: 275–81.
2. Ferguson-Smith J. A case of multiple primary squamous-celled carcinomata of the skin in a young man, with spontaneous healing. *Br J Dermatol* 1934; 46: 267–72.
3. Grybowski M. A case of peculiar generalized epithelial tumours of the skin. *Br J Dermatol Syphilol* 1950; 62: 310-13.
4. Fisher AA. A distinctive destructive digital disease. *Arch Dermatol* 1961; 83: 1030–1.
5. Miedzinski F, Kozakiewicz J. Das Keratoakanthoma centrifugum – eine besondere Varietät des Keratoakanthoms. *Hautarzt* 1962; 13: 348–52.
6. Belisario JC. Brief review of keratoacanthomas and description of keratoacanthoma centrifugum marginatum, another variety of keratoacanthoma. *Aust J Dermatol* 1965; 8: 65–72.
7. Charoen Choonhakarn, M.D., Bernard Ackerman, M.D. New Concept: Keratoacanthomas: A New Classification Based on Morphologic Findings and on Anatomic Site. *Dermatopathology* Practical & Conceptual January – March 2001.
8. Kwon EJ, Kish LS, Jaworsky C. The histologic spectrum of epithelial neoplasms induced by sorafenib. *J Am Acad Dermatol*. 2009 Sept; 61 (3): 522-7
9. Jaber PW, Cooper PH, Greer KD. Generalized eruptive keratoacanthoma of Grybowski. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29: 299-304.
10. Gonul M, Cakmak SK, Kilic A et al. A case of multiple keratoacanthomas associated with keratoacanthoma centrifugum marginatum. *Acta Derm Venereol* 2006; 86: 169–70.
11. Barana D, van der Klift H, Wijnen J, et al. Spectrum of genetic alterations in Muir-Torre syndrome is the same as in HNPCC. *Am J Med Genet A*. Mar 15 2004; 125A (3): 318-9.
12. <http://emedicine.medscape.com/article/1100471-workup#a0722>.
13. Cribier B, Asch P, Grosshans E. Differentiating squamous cell carcinoma from keratoacanthoma using histopathological criteria. Is it possible? A study of 296 cases. *Dermatology*. 1999; 199 (3): 208-12.

*Adresă de corespondență:*  
Correspondence adress:

Carmen Mitrache  
Centrul Medical "Humanitas", București  
Medical Center "Humanitas", Bucharest.