

# Cheratoacantoma centrifugo marginato: su di un raro caso clinico

F. D'ANDREA - G.A. FERRARO - A. LO SCHIAVO\* - S. BRONGO - A.M. DELLA CIOPPA - F. PINTO\*

*Seconda Università degli Studi di Napoli*

*Cattedra di Chirurgia Plastica e Ricostruttiva - Titolare: Prof. F. D'Andrea*

*\* Istituto di Clinica Dermosifilopatica - Direttore: Prof. V. Ruocco*

## SUMMARY

### **Keratoacanthoma centrifugum marginatum; upon a rare clinical case**

CCM is a rare variety of keratoacanthoma which typically shows progressive peripheral progression and central atrophic regression.

It is a benign tumor whose etiology is unknown, more frequently seen in males, usually in the lower limbs. Histology, conducted on several biopsy specimens (four from the margin and two from the centre of the lesion) has shown crateral epithelial proliferation, with orthokeratotic hyperkeratosis and no karyodysplasia. Histology conducted with Polymerase Chain Reaction for some subgroups of HPV, seems to indicate a common etiology but a different progression for CCM, verrucous and spinocellular carcinomas.

Our patient had already been treated at the Dermatological Clinic with etretinate and topic micronized silver which had achieved reduction of the lesion size. After a period of 6 months the lesion had not disappeared and surgical treatment was recommended. The operation was carried out with excision of about 1 cm of normal tissue around the lesion; the residual defect was covered with dermo-epidermal grafts from the other limb.

The patient was followed -up, after the wound had healed, every two months and 18 months after surgery there is no sign of recurrence.

## RIASSUNTO

Il Cheratoacantoma Centrifugo Marginato (CCM) è una varietà rara di cheratoacantoma, caratterizzata da una espansione periferica e progressiva regressione atrofica centrale. È una neoplasia benigna ad etiologia ignota, più

frequente nel sesso maschile, con localizzazione preferenziale agli arti inferiori. Nel caso clinico trattato, una pz di 65 anni di età, era presente nel terzo antero inferiore tibiale una neoformazione verrucoide, di colorito rosa-giallastro, che era andata espandendosi nel tempo. L'esame istologico, eseguito su varie biopsie (quattro sul bordo della placca e due sull'area centrale) ha mostrato una proliferazione epiteliale crateriforme, con ipercheratosi ortocheratosica e assenza di displasia cariologica. Lo studio istologico dei frammenti eseguito con P.C.R. (Polymerase-Chain-Reaction) per la ricerca di alcuni ceppi di HPV (Papilloma virus) ha autorizzato a supporre una etiologia comune tra il CCM, il carcinoma Verrucoso e quello Spinocellulare, con una differente evolutività che potrebbe essere dovuta a particolari ed aspecifiche interazioni tra fattori endogeni ed esogeni. La paziente giunta alla nostra osservazione era già stata trattata con terapia farmacologica presso l'Istituto di Clinica Dermosifilopatica con etretinato e impiego locale di argento metallico micronizzato che avevano ridotto l'ampiezza della lesione. Dopo circa sei mesi di trattamento si prospettò l'escissione chirurgica. Oggi, a 18 mesi dall'intervento chirurgico, la paziente si può definire clinicamente guarita non presentando segni di recidiva.

## INTRODUZIONE

Il Cheratoacantoma Centrifugo Marginato (CCM) è una varietà rara di cheratoacantoma, caratterizzata da una espansione periferica progressiva e regressione atrofica centrale (16). È una neoplasia benigna ad etiologia ignota, più frequente nel sesso maschile (con un rapporto M:F 2/1) e in età avanzata, con sede di predilezione agli arti inferiori. La notevole estensione che di

Giunto in Redazione: 21-4-1997

solito il tumore raggiunge in fase conclamata (10-30 cm) rende di solito problematica la scelta terapeutica (1,2).

In questo lavoro presentiamo un caso clinico di CCM recentemente trattato in collaborazione con la Clinica Dermosifilopatica del II Ateneo di Napoli, che riteniamo interessante sia per l'estrema rarità di riscontro, sia per la possibile correlazione con la presenza del HPV<sup>20</sup> (Papillomavirus).

## CASO CLINICO

### Storia ed obiettività clinica

Casalinga di 65 anni, in buone condizioni di salute, riferiva la comparsa, circa cinque anni prima, a carico del III° anteroinferiore tibiale (8) di dx, di un elemento nodulare duro, verrucoide, di colore rosa-giallastro, della dimensione di un pisello, ben delimitato e asintomatico, che era andato progressivamente espandendosi nel tempo.

All'anamnesi remota figurava circa 15 anni prima, la comparsa, nella stessa sede, di una infezione non ben precisata, conseguente ad un trauma, e risolta con terapia antibiotica per via sistemica (6,12). Nel corso degli anni, il nodulo si espandeva centrifugamente, divenendo una placca che raggiungeva grandi dimensioni e contemporaneamente, nella zona centrale della lesione, si assisteva ad una progressiva e spontanea regressione dei fenomeni proliferativi con successivo esito cicatriziale. Giunta alla nostra osservazione, all'esame obiettivo, si rilevava che una vasta area della regione anteriore della gamba destra era interessata da una placca vegetante irregolare, a tratti crateriforme, di colorito grigio-giallastro, delimitata da un bordo più rilevato, serpiginoso, ipercheratosico, cordoniforme, di consistenza



Fig. 1. - Cheratoacantoma Centrifugo Marginato in regione tibiale dx.

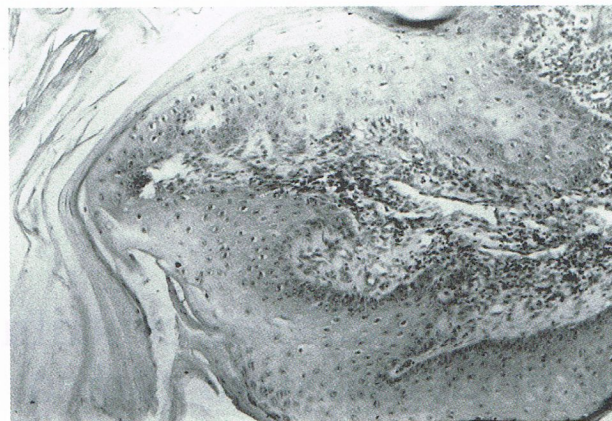


Fig. 2. - Esame Istologico: Epitelio fortemente iperplastico con aree di cheratinizzazione vitrea. Presenza di alcuni coilociti ed assenza di fenomeni di displasia cariologica.

dura delle dimensioni di 10x20 cm. L'area centrale della lesione si presentava piuttosto appianata, in qualche zona repressa, con aspetto atrofico-cicatriziale. La cute perilesionale mostrava un eritema cianotico ed un aspetto distrofico, che aveva dissuasato i sanitari, precedentemente interpellati, da qualsiasi approccio terapeutico di tipo chirurgico per cui veniva instaurato un preventivo trattamento farmacologico (2,3,10,11) con etretinato (Tigason®) ad un dosaggio di 1mg./Kg./die per os, coadiuvato dall'impiego locale di argento metallico micronizzato (Katoxyn®) per la disinfezione e per favorire la ripitelizzazione della lesione. Dopo circa sei settimane si osservava una parziale regressione della neoformazione, con una evidente riduzione della ipercheratosi ed un appiattimento del bordo periferico.

Il quadro clinico suggeriva la diagnosi di CCM (6).

Venivano eseguite 6 biopsie (4 sul bordo della placca, 2 sull'area centrale) per lo studio istologico e per la ricerca del genoma di alcuni ceppi di HPV mediante sonde genetiche con tecnica di ibridizzazione specifica, amplificata con PCR (9) (Polymerase-ChainReaction).

L'esame istologico dei prelievi praticati sul bordo evidenziava, in tutti i preparati, una proliferazione epiteliale crateriforme con ipercheratosi ortocheratosica, aree di scarsa tingibilità citoplasmatica dei cheratinociti (5,9) (cheratinizzazione vitrea), aumento dell'indice mitotico, assenza di displasia cariologica. Nelle sezioni di due di questi prelievi, alcuni cheratinociti degli strati superiori apparivano leggermente ipertrofici e presentavano nucleo piccolo, picnotico, ipercromico, eccentrico, circondato da aloni chiari e citoplasma privo di granuli di cheratoialina, modificazioni nel complesso riferibili a *coilociti*. Il reperto delle biopsie praticate sull'area centrale era quello di atrofia epidermica e di fibroplasia connettivale dermica.



Fig. 3. – Risultato post-operatorio a distanza.

La diagnosi clinica di CCM veniva quindi confermata dall'esame istologico e si procedeva al trattamento chirurgico della neoformazione.

L'asportazione chirurgica della lesione includeva tessuto sano perilesionale per circa 1 cm. e si estendeva in profondità alla fascia. L'area cruenta residua all'escissione, veniva ricoperta da innesti dermo epidermici, prelevati dalla superficie mediale della coscia omolaterale. Applicato un pacchetto compressivo, quest'ultimo veniva rimosso in sesta giornata; l'attecchimento degli innesti risultava essere ottimale per il 95% della superficie trattata. Il restante 5% guariva per rigenerazione dei margini perilesionali in ulteriori 3 settimane.

Il quadro definitivo che risultava dall'esame istologico della lesione asportata in toto mostrava un epitelio fortemente iperplastico con aree di cheratinizzazione vitrea la presenza di alcuni coilociti negli strati alti e non si osservavano fenomeni di displasia cariologica. Nel derma si rilevavano densi infiltrati linfocitari, frammenti a macrofagi. Il reperto risultava compatibile con la diagnosi di Cheratoacantoma Centrifugo Marginato e confermava l'escissione completa della neoplasia. La paziente veniva controllata nel tempo, dopo la guarigione chirurgica delle ferite, ad intervalli di due mesi ed oggi, a 18 mesi dall'intervento chirurgico, non presenta segni di ripresa della malattia e può essere considerata clinicamente guarita.

## DISCUSSIONI E CONCLUSIONI

Il CCM presenta molte somiglianze istologiche e cliniche con il Ca verrucoso (14, 15, 17) e il Ca spinocellulare (18); questo autorizza a supporre una comune eziologia tra le tre forme, con una diversa evolutività e prognosi in relazione al differente grado di dedifferenziazione cellulare.

La differente evolutività potrebbe essere dovuta a particolari ed aspecifiche interazioni tra fattori endogeni all'ospite (immunità loco-regionale) e fattori esogeni (agenti virali del tipo HPV gruppo D tipo 5, 6, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 16, 17, 19, 25 (4, 9), traumatismi, radiazioni, ecc.). In altri termini, il virus avrebbe il ruolo di indurre la proliferazione cellulare e la possibile trasformazione neoplastica su un particolare assetto del sistema immunitario che perderebbe il controllo sul sistema di riconoscimento di cloni cellulari atipici proliferanti. La risposta immunitaria loco-regionale sarebbe più efficace nel CCM che nel carcinoma verrucoso e spinocellulare.

Nel CCM l'agente virale non è stato mai dimostrato probabilmente per l'estrema rarità della patologia, seppur sono state dimostrate sequenze geniche di DNA virale appartenenti all'HPV nei cheratinociti prelevati in sede lesionale.

Nel caso da noi osservato la presenza del virus è stata confermata dalla ricerca, con metodi di amplificazione, del genoma virale (polimerase chain reaction-PCR) che ha dato risultati positivi per HPV 6/11, ceppi a basso rischio.

Dal punto di vista terapeutico, nonostante le somiglianze con il Ca Spinocellulare e Verrucoso, vista la crescita estremamente lenta e la scarsa malignità del CCM è sufficiente una asportazione chirurgica con almeno 1 cm di tessuto perilesionale sano ed estensione alla fascia in profondità.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Heid E., Grosshans E., Lazrak B. et al.: «Keratoacanthoma centrifugum marginatum». *Ann. Dermatol. Venereol.*, 106, 367, 1979.
- 2) Chiaffai M., Houman M.H., Haouet S. et al.: «Keratoacanthome centrifuge marginé». *Ann. Dermatol. Venereol.*, 121, 731, 1994.
- 3) Heid E.: «Keratoacanthome (KA): indications thérapeutiques». *Ann. Dermatol. Venereol.*, 119, 778, 1992.
- 4) Bender E.M.: «The protean manifestation of HP infection. New Faces of an old foe: a clinical perspective». *Arch. Dermatol.*, 130, 1429, 1994.
- 5) Magee K.L., Rapini R.P., Duvic M.: «Human papillomavirus associated with keratoacanthoma». *Arch. Dermatol.*, 125, 1587, 1989.
- 6) Lo Schiavo A., Pinto F., Degener A.M. et al.: «Keratoacanthome centrifuge marginé: rôle étiologique du HPV et réponse thérapeutique à l'étrétinate. First International Conference on Epidemiology, Causes and prevention of skin diseases». Marseille 25-27 May, 1995.
- 7) Levine N., Miller R.C., Meyskens F.L. Jr.: «Oral isotretinoin therapy. Use in a patient with multiple cutaneous squamous cell carcinomas and Keratoacanthomas». *Arch. Dermatol.*, 120, 1215, 1984.

- 8) Benest L., Kaplan R.P., Salit R. et al.: «Keratoacanthoma centrifugum marginatum of the lower extremity treated with Mohs micrographic surgery». *J. Am. Acad. Dermatol.*, 31, 501, 1994.
- 9) Pilatti A., Filippi E., Lunetta Q.: «Papillomavirus e Carcinoma. Biologia, storia naturale e diagnosi clinica». *Pandora*, anno 4, n. 3.
- 10) Benoldi D., Alinovi A.: «Multiple persistent keratoacanthomas: treatment with oral etretinate». *J. Am. Acad. Dermatol.*, 10, 1035, 1984.
- 11) Cristofolini M., Pisciole F., Zumiani G. et al.: «The role of etretinate in the management of keratoacanthoma». *J. Am. Acad. Dermatol.*, 12, 633, 1985.
- 12) Yoshikawa K., Hirano S., Kato T. et al.: «A case of eruptive keratoacanthoma treated by oral etretinate». *Br. J. Dermatol.*, 112, 579, 1985.
- 13) Heid E.: «Kératoacanthome. Nouvelles possibilités thérapeutiques». *Ann. Dermatol. Vénéreol.*, 114, 407, 1987.
- 14) Achermann B.: «Keratoacanthoma vs. squamous-cell carcinoma». In: Achermann B.: «Differential diagnosis in dermatopathology». Philadelphia: Lea & Febiger, 122, 1982.
- 15) Fernández-Figueras M.T., Ariza A., Ferrándiz C.: «Demonstration of Human Papillomavirus type 31, 33, 35 in a verrucous carcinoma of the foot». *Br. J. Dermatol.*, 131 (suppl. 44), 65, 1994.
- 16) Patel A., Halliday G.M., Cooke B.E. et al.: «Evidence that regression in keratoacanthoma is immunologically mediated: a comparison with squamous cell carcinoma». *Br. J. Dermatol.*, 131, 789, 1994.
- 17) Schwartz R.A.: «Verrucous carcinoma of the skin and mucosa». *J. Am. Acad. Dermatol.*, 32, 1, 1995.
- 18) Peteiro M.C., Caeiro J.L., Toribio J.: «Keratoacanthoma centrifugum marginatum versus low-grade squamous cell carcinoma». *Dermatologica*, 170, 221, 1985.
- 19) Berretti B., Grupper Ch.: «Les rétinoïdes dans le traitement des tumeurs épithéliales cutanées». *Therapeutische Umschau*, 43, 703, 1986.
- 20) Bernard H.-U., Apt D.: «Transcriptional control and cell type specificity of Hpv gene expression». *Arch. Dermatol.*, 130, 210, 1994.
- 21) Lippman S.M., Shimm D.S., Meyskens F.L. Jr.: «Nonsurgical treatments for skin cancer retinoids and alpha-interferon». *J. Dermatol. Surg. Oncol.*, 14, 862, 1988.
- 22) Street M.L., White J.W., Gibson L.E.: «Multiple keratoacanthomas treated with oral retinoids». *J. Am. Acad. Dermatol.*, 23, 862, 1990.
- 23) Lippman S.M., Kessler J.F., Meyskens F.L. Jr.: «Retinoids as preventive and therapeutic anticancer agents (part I)». *Cancer Treatment Reports*, 71, 391, 1987.

*Per richiesta estratti:*

Dott. Antonio Maria DELLA CIOPPA  
via Marconi, 48  
80046 San Giorgio a Cremano (NA)