

# QUERATOSIS ACTÍNICA Y PRESENCIA DE P53: HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS

*Actinic keratosis and P 53. Histopathologic findings*

Fernando Arévalo-Suárez<sup>1</sup>, Alejandro Alfaro-Lozano<sup>2</sup>

## RESUMEN

La queratosis actínica es una lesión premaligna cuyo riesgo de degeneración neoplásica se calcula en 10 a 20%, algunos autores han señalado que la presencia de un fondo inflamatorio facilitaría la progresión a cáncer y por lo tanto la alteraciones de genes involucrados en el control del ciclo celular como p53 y bcl-2. Realizamos un trabajo transversal descriptivo en todos los casos diagnosticados como queratosis actínica durante los años 2000 a 2005 y medimos la positividad para p53, mediante técnicas de inmunohistoquímica, en 5 casos con infiltrado inflamatorio severo y en 5 casos con infiltrado inflamatorio leve. El tipo histológico de queratosis actínica más frecuente fue el atrófico (50%), se observó elastosis en 46,15% de la queratosis actínica tipo atrófico y en 25% de la queratosis tipo hipertrófico, la inmunorreactividad para p53 se encontró en 80% de los casos con infiltrado inflamatorio severo y en ninguno de los casos con infiltrado inflamatorio leve. Nuestros hallazgos se corresponden con la teoría que sostiene que la respuesta inflamatoria facilitaría alteraciones en el control del ciclo celular que son la base molecular para el posterior desarrollo de una neoplasia.

**Palabras clave:** Queratosis actínica, p53, inflamación, elastosis.

*Dermatol Peru 2006;16(2):139-42*

## ABSTRACT

Actinic keratosis is a premalignant lesion whose risk of malignant degeneration is calculated in 10 to 20%, some authors have pointed out that presence of inflammation is associated with progression of actinic keratosis to carcinoma, and therefore with mutations of genes involved in cellular cycle as p53 and bcl-2. We carried out a descriptive transversal study in all cases of actinic keratosis whose diagnosis was made in Hospital Dos de Mayo during the period 2000-2005, the presence of p53 was measured with immunohistochemistry in 5 cases with severe inflammatory response and in 5 cases with mild inflammatory response. Atrophic actinic keratosis was the most frequent type (50%), elastosis was found in 46,5% of atrophic actinic keratosis and in 25% of hypertrophic; 80% of cases with severe inflammatory response showed immunoreactive p53 and none of cases with mild inflammatory were immunoreactive. These findings agree with the theory which maintains that inflammatory response would promote alterations in cell cycle, which is the first step in the development of neoplasia.

**Key words:** Actinic keratosis, p53, inflammation, elastosis.

1. Médico Residente 3º año. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Nacional Dos de Mayo.

2. Médico asistente patólogo. Servicio Anatomía Patológica. Hospital Nacional Dos Mayo

Fecha de recepción: 15 de agosto de 2006. Fecha de aceptación: 25 de agosto de 2006.

## INTRODUCCIÓN

Las neoplasias epidérmicas ocupan el cuarto lugar en frecuencia de los tumores en nuestro país<sup>(1)</sup>, siendo el carcinoma basocelular y el carcinoma epidermoide los tipos más comunes dentro de este grupo de neoplasias<sup>(1,2)</sup>. La queratosis actínica es reconocida como una lesión preneoplásica epidérmica, cuyo riesgo de degeneración maligna se estima en 10 a 20%, en aquellos pacientes que no reciben tratamiento<sup>(3)</sup>, estando habitualmente asociada al desarrollo de carcinoma epidermoide, pero recientemente algunos autores han planteado su posible participación en la aparición del carcinoma basocelular<sup>(2,4)</sup>.

La queratosis actínica es clasificada histológicamente en cinco grupos: hipertrófica, atrófica, pigmentada, bowenoides y acantolítica<sup>(5)</sup>. La forma hipertrófica se caracteriza por presentar una marcada ortoqueratosis alternando con paraqueratosis, mostrando generalmente una epidermis con hiperplasia tipo psoriasiforme y leve papiloma-



tosis. La queratosis solar tipo atrófica presenta una epidermis adelgazada y carece de red de crestas, las atipias predominan en la capa basal, siendo la hiperqueratosis usualmente leve. La queratosis tipo bowenoide es casi indistinguible de la enfermedad de Bowen, la de tipo acantolítico presenta lagunas por encima de las células atípicas de la capa basal similar a lo encontrado en la enfermedad de Darier, pudiendo contener algunas células acantolíticas; en la queratosis tipo pigmentada la melamina es excesiva en la capa basal, y ocasionalmente los queratinocitos atípicos también están melanizados.

Aproximadamente el 50% de las queratosis actínicas muestran sobreexpresión de la ciclina D y positividad para p53<sup>(6)</sup>. El gen p53 es la diana más frecuente de las alteraciones genéticas en el cáncer humano. Algo más del 50% de todos los tumores humanos contienen mutaciones de este gen<sup>(7)</sup>; es un supresor tumoral que participa en la apoptosis, control de la proliferación celular y en la respuesta de la piel al daño solar, si el ADN en una célula epidérmica tiene un daño irreparable, la proteína p53 puede inducir la muerte celular. Sin embargo, si la luz UV causa una mutación en el gen p53 volviéndolo no funcional, la célula dañada puede seguir reproduciéndose y degenerar en una neoplasia. Las técnicas de inmunohistoquímica detectan acumulaciones de p53 que indican indirectamente presencia de mutaciones del p53<sup>(7,8)</sup>, aunque la correlación entre acumulación de p53 y mutaciones en el gen medidos con otras técnicas puede variar. Según Carpenter y col. la positividad inmunohistoquímica para p53 se incrementa a medida que las lesiones neoplásicas epidérmicas van progresando e incluso puede detectarse antes que la atipia nuclear sea evidente<sup>(9)</sup>, algunos autores han señalado que la presencia de un fondo inflamatorio facilitaría la progresión a cáncer y por lo tanto las alteraciones de genes involucrados en el control del ciclo celular como p53 y bcl-2.

Teniendo en cuenta que el fototipo de piel de nuestra población es diferente a la occidental, se entiende que el comportamiento biológico de los tumores epidérmicos, como la queratosis actínica, en nuestra población puede presentar características biológicas propias y quizás diferentes a lo reportado en otros países, por lo que es necesario que sean estudiadas.

El objetivo del presente trabajo es describir las características histológicas de las queratosis actínicas diagnosticadas en el Hospital Nacional Dos de Mayo, durante el periodo 2001-2005 y comparar la presencia del p53 en un grupo de pacientes con queratosis actínica con leve o con severo infiltrado inflamatorio.

## MATERIALES Y MÉTODOS

El presente es un trabajo transversal descriptivo realizado en 26 casos diagnosticados como queratosis actínica, durante los años 2001 al 2005, en el servicio de Anatomía Patológica del Hospital Nacional Dos de Mayo. Se definió como queratosis actínica a aquella biopsia de piel que presentara cambios displásicos en la capa basal de la epidermis sin antecedente conocido de exposición a psoralenos, radiación UV o arsénico, los casos de queilitis actínica no fueron incluidos, las siguientes variables fueron tomadas en consideración: edad, sexo, localización, tipo de lesión clínica, tipo histológico de queratosis actínica, elastosis, grado de reacción inflamatoria e inmunorreactividad para p53.

El tipo de lesión clínica se catalogó en pápula, mácula, placa, erosión, según la descripción encontrada en la solicitud enviada al servicio; el tipo histológico se clasificó en hipertrófico, atrófico, pigmentado, bowenoide y acantolítico; la intensidad de la actividad de inflamatoria se catalogó como leve, moderada y severa según la densidad del infiltrado inflamatorio encontrado en la dermis; la presencia de elastosis fue clasificada como ausente, focal o extensa, según se encontrase fibras elásticas degeneradas en toda la extensión de la lámina (elastosis extensa) o solo en algunos campos (focal), la presencia de p53 alterado fue medida mediante técnicas de inmunohistoquímica en 5 casos con inflamación leve y en 5 casos con severo infiltrado infamatorio. La medición se realizó con anticuerpos monoclonales, considerándose como positivo aquellas células con tinción nuclear dorada.

La información clínica fue extraída del banco de datos del sistema del servicio de Anatomía Patológica y archivo de historias clínicas del Hospital Nacional Dos de Mayo (HN2M); los cortes histológicos fueron revisados, a fin de precisar las variables histológicas descritas. Los resultados se evaluaron con estadística descriptiva, y para medir la significancia estadística de la diferencia en la presencia de p53, se usó la prueba de Fisher, con ayuda del programa SPSS 13.0.

Tabla 1. Tipos histológicos de queratosis actínica. HN2M 2001-2005

	N	%
• Bowenoide	2	7,6
• Atrófica	13	50,0
• Hipertrófica	8	30,7
• Pigmentada	3	11,5
• Acantolítica	0	0,0
Total	26	100,0

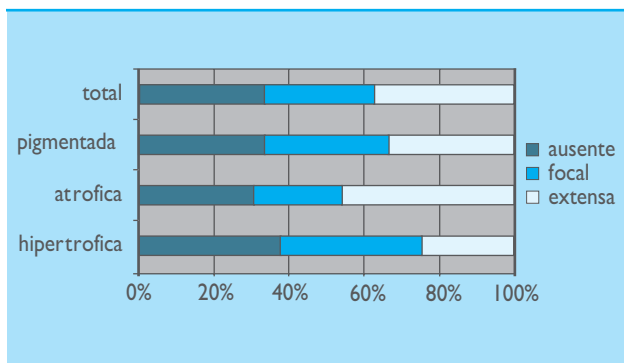


Figura 1. Proporción de grados de elastosis según los tipos histológicos de queratosis actínica. HN2M 2001-2005.

## RESULTADOS

La edad promedio fue de 60,5 años y la relación mujer/varón, de 1,8 a 1. La frecuencia de la localización de la lesión fue como sigue: cara, 76,9% (20); manos, 11,5% (3); cuero cabelludo, 7,6% (2); otras regiones, 7,6% (2). Cabe resaltar que las algunas lesiones presentaron más de una localización. Por ejemplo, todas las lesiones encontradas en las manos presentaban simultáneamente lesiones en cara.

El tipo histológico más frecuentemente hallado fue el tipo atrófico (50%). Tabla 1.

Cuando se relacionó el grado de elastosis con el tipo de patrón histológico, se encontró presencia de elastosis extensa en 46,5% de la queratosis actínica tipo atrófico, en 25% de queratosis actínica hipertrófica y en 33,3% de la tipo pigmentada (Figura 1).

Se midió la expresión de p53 en 5 casos con reacción inflamatoria severa y en 5 casos con respuesta inflamatoria leve, la proteína p53 se expresó con mayor frecuencia cuando el compromiso inflamatorio fue severo, siendo esta diferencia significativa según la prueba no paramétrica de Fisher (Tabla 2, Figura 2).

Tabla 2. Expresión de p53 según el compromiso inflamatorio leve o severo. HN2M 2001-2005.

	p53+		p53-		Total
	N	%	N	%	
• Severa	4	80	1	20	5
• Leve	0	0	5	100	5

P= 0,048 Prueba de Fisher

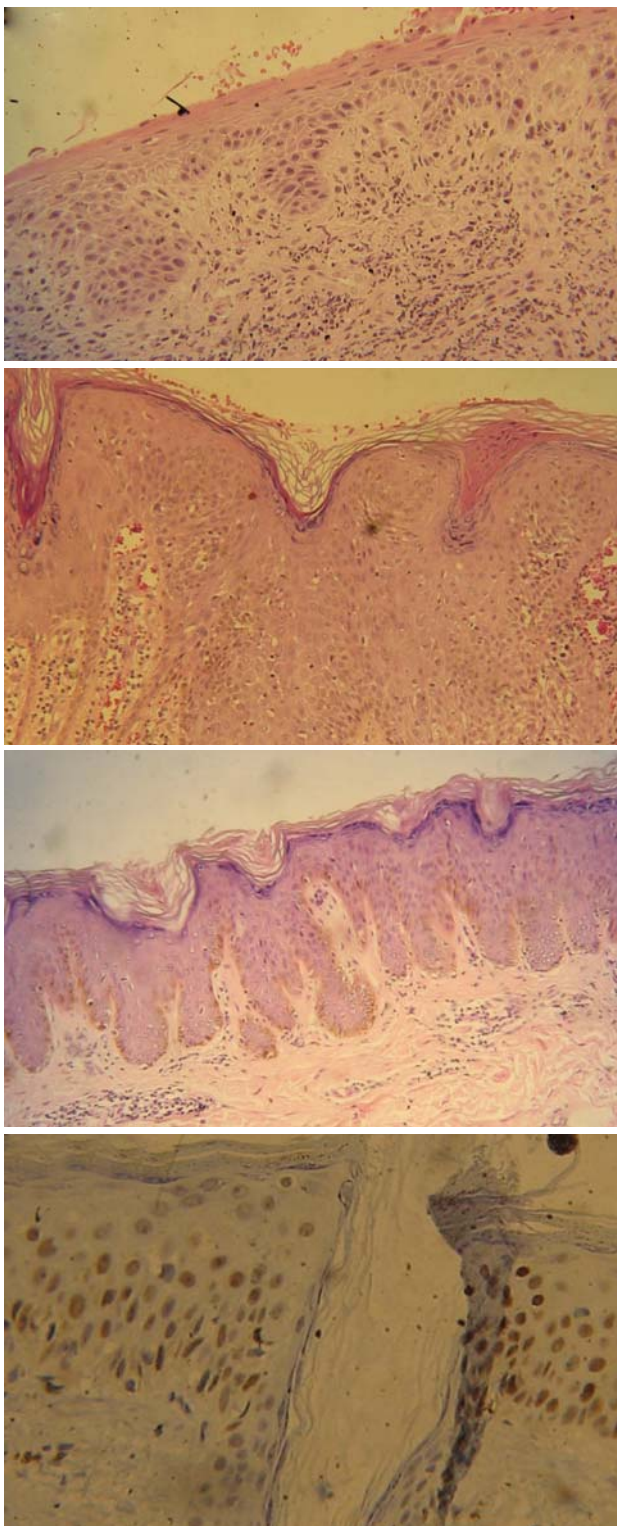


Figura 2. 05-3671: Hiperqueratosis actínica tipo atrófica, HE 200X; 03-1377: Queratosis actínica hipertrófica, HE 200X; 02-3200: Patrón pigmentado, HE 200X. 04-4284: Respuesta inflamatoria severa e inmunorreactividad para p53 positiva, obsérvese la coloración dorada nuclear que indica la positividad, 200X.



## DISCUSIÓN

La edad promedio hallada fue de 60,8 años, Navarro y col.<sup>(2)</sup> reportaron también una mayor incidencia de queratosis actínica en el grupo etáreo de 60 a 69 años, mientras que en Australia las queratosis actínicas afectan al 60% de la población de más de 40 años<sup>(11)</sup>; la relación hombre/mujer encontrada fue de casi 2 a 1, sorprendentemente una mayor frecuencia en el género femenino, a diferencia de lo reportado por Navarro y col.<sup>(2)</sup>, quienes encontraron una relación hombre/mujer de 3 a 2 aproximadamente, consideramos que dado que las lesiones propias de la queratosis actínica no son generalmente dolorosas y suelen manifestarse en el área facial, las mujeres tenderían a darles más importancia que los varones, particularmente en el tipo de población que atiende el Hospital Nacional Dos de Mayo.

La queratosis actínica se presentan clínicamente como lesiones eritematoescamosas circunscritas en piel expuesta, siendo la cara, cuero cabelludo, manos y antebrazos las localizaciones de predilección<sup>(12)</sup>, en nuestro trabajo encontramos una mayor frecuencia de casos en la región facial (76,9%), y fueron descritos como pápulas o como placas. Los cambios dérmicos de la queratosis actínica incluyen elastosis y un, generalmente, leve infiltrado inflamatorio crónico; la elastosis es un cambio degenerativo que indirectamente mide el daño que ejercen los rayos UVA y UVB a través de la activación de metaloproteasas<sup>(13,14)</sup>, la elastosis se presentó en diferentes proporciones en los diferentes tipos histológicos, siendo de 46,15% en la queratosis actínica tipo atrófica y de 25% en la queratosis tipo hipertrófica, es posible que la intensidad del daño solar se relacione con la aparición de un determinado tipo histológico de queratosis actínica, pero son necesarios trabajos de mayor alcance estadístico para probar este supuesto. La queratosis actínica atrófica fue el tipo histológico reportado con más frecuencia, seguido de la hipertrófica, este hallazgo también fue observado por Navarro, quien además propone una relación de la queratosis atrófica con el carcinoma basocelular<sup>(2)</sup>.

Encontramos una mayor inmunorreactividad de p53 en aquellos casos con infiltrado inflamatorio severo, el infiltrado inflamatorio crónico se ha asociado a un mayor riesgo de progresión maligna. Al respecto Okada y col. demostraron en células tumorales de ratones una mayor capacidad de progresión maligna en presencia de radicales de oxígeno liberados durante un proceso inflamatorio<sup>(15)</sup>. Berhane y col. midieron la expresión de p53 y bcl-2 en un grupo de casos de queratosis actínica<sup>(16)</sup>, encontrando una mayor expresión de ambos marcadores tumorales en aquellos casos con un mayor compromiso inflamatorio, y sostienen que ciertas citoquinas liberadas durante el proceso inflamatorio promueven el crecimiento de células tumorales y la neovascularización,

facilitando de esta manera el desarrollo del tumor. Sin embargo es importante tener en cuenta que el incremento de la proteína p53 detectado por inmunohistoquímica, puede deberse a una acumulación de copias mutantes del mismo, pero también puede existir una sobre expresión de la proteína p53 nativa como respuesta a la presencia de otros genes alterados por el daño lumínico del ADN, lo que igualmente se interpreta como evidencia de trastornos a nivel del ciclo celular<sup>(6)</sup>. En conclusión nuestros hallazgos se explicarían con la teoría que sostiene que la respuesta inflamatoria facilita alteraciones en el control del ciclo celular que son la base molecular para el posterior desarrollo de una neoplasia, pero hacen falta trabajos de mayor alcance estadístico para corroborar esta afirmación.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kumakawa Z, Peching G. Prevalencia de neoplasias cutáneas en el Hospital Nacional Dos de Mayo. Período enero 2002- diciembre 2003. *Folia Dermatol.* 2004;15(3):161-6.
2. Navarro F, Beltrán G, Saettone A. Lesiones displásicas y neoplásicas de la epidermis y su relación con las radiaciones actínicas. Estudio clínico-patológico multicéntrico. Lima julio 97-junio 99. *Dermatol Peru.* 2002; 12:16-20.
3. Pinkus H, Mehregan AH. Premalignant skin lesions. *Clin Plastic Surg.* 1980; 7:289-300.
4. Bariani RL, Nahas FX, Barbosa MV, et al. Basal cell carcinoma: an updated epidemiological and therapeutically profile of an urban population. *Act Cir Bras.* 2006;21(2):66-73.
5. Weedon, *Skin Pathology ed. London: Harcourt Health Sciences.* 1998:643-644.
6. Mc Nutt NS, Saenz-Santa María C, Volkenadt M. Abnormalities of p53 protein expression in cutaneous disorders. *Arch Dermatol.* 1995;131:796-800.
7. Cotran RS, Kumar V, Collins T. *Patología Estructural y Funcional de Robbins SL.* Sexta Edición. Madrid: Ed. McGraw Hill. 1999:308-309.
8. Bartek J, Iggo R, Gannon J, Lane DP. Genetic and immunochemical analysis of mutant p53 in human breast cancer cell lines. *Oncogene.* 1990; 5:893-9.
9. Finlay CA, Hinds PW, Tan TH, Elyah D, Oren M, Levine AJ. Activating mutations for transformation by p53 produce a gene product that forms an hsc70-p53 complex with an altered half-life. *Mol Cell Biol.* 1988;8:531-9.
10. Carpenter PM, Linden KG, McLaren CE. Nuclear Morphometry and molecular biomarkers of actinic keratosis, sun-damaged, and nonexposed skin, cancer. *Epidemiol Biomark Prev.* 2004;13(12):1996-2002.
11. Frost CA, Green AC. Epidemiology of solar keratoses. *Br J Dermatol.* 1994; 131:455-64.
12. Lever. *Histopathology of the Skin.* 8ª ed. Philadelphia: Lippincott-Raven. 1997 pp.701-705.
13. Cavarra E, Fimiani M, Lungarella G, Andreassi L. UVA light stimulates the production of cathepsin G and elastase-like enzymes by dermal fibroblasts: a possible contribution to the remodeling of elastotic areas in sun-damaged skin. *Biol Chem.* 2002;383(1):199-206.
14. Ohnishi Y, Tajima S, Akiyama M. Expression of elastin-related proteins and matrix metalloproteinases in actinic elastosis of sun-damaged skin. *Arch Dermatol Res.* 2000;292(1):27-30
15. Okada F, Nakai K, Kobayashi T, et al. Inflammatory cell-mediated tumor progression and minisatellite mutation correlate with the decrease of antioxidative enzymes in murine fibrosarcoma cells. *Br J Cancer.* 1999; 79:377-85.
16. Berhane T, Halliday GM, Cooke B, Barnetson RS. Inflammation is associated with progression of actinic keratoses to squamous cell carcinomas in humans. *Br J Dermatol.* 2002;146(5):810-5.