

## **KERATOACANTOAME MULTIPLE ÎN ASOCIERE CU LUPUS ERITEMATOS CRONIC – PREZENTARE DE CAZ**

## **MULTIPLE KERATOACANTHOMAS ASSOCIATED WITH CHRONIC LUPUS ERYTHEMATOSUS – CASE PRESENTATION**

VASILE BENE<sup>A\*</sup>, MIRCEA TAMPA<sup>A\*\*,\*</sup>, DIANA LEAHU<sup>A\*</sup>, ALICE RUSU<sup>A\*</sup>, CRISTINA RĂILEANU<sup>A\*</sup>,  
MIHAELA ANCA BENE<sup>A\*</sup>, SIMONA ROXANA GEORGESCU<sup>A\*\*,\*</sup>

### **Rezumat**

*Keratoacantomul este o tumoră cutanată caracterizată prin creștere rapidă și involuție spontană, ce apare mai frecvent pe zonele fotoexpuse ale persoanelor de vârstă mijlocie și bătrâni.*

*Keratoacantoamele multiple au fost descrise ca parte a sindroamelor genetice (keratoacantoame eruptive generalizate tip Grzybowski, keratoacantoame multiple diseminate tip Ferguson-Smith, keratoacantoame tip Witten-Zak), ca urmare a diferitelor tipuri de traumatisme, expunerii îndelungate la carcinogeni chimici (gudroane, rășini) sau secundar altor dermatoze (post herpes zoster, lupus eritematos discoid, psoriazis, pemfigus foliaceu, lichen plan, dermatită atopică, acnee conglobată, vitiligo etc.).*

*Prezentăm cazul unei paciente în vârstă de 36 de ani care s-a prezentat în clinică pentru multiple leziuni cu suprafața exofitică, verucoasă, asociate cu plăci și placarde eritematoase și hipopigmentate, localizate pe zone fotoexpuse, debutate în urmă cu aproximativ 18 luni.*

*S-au efectuat biopsii din ambele tipuri de leziuni care au pus în evidență modificări de tip keratoacantom, respectiv lupus discoid.*

*Sub tratament cu dermatocorticoizi de potență medie (pentru lupus), creme keratolitice și crioterapie (pentru*

### **Summary**

*Keratoacanthoma is a cutaneous lesion, characterised by rapid growth and spontaneous involution, occurring most commonly on the sun-exposed skin areas of middle-aged and elderly people.*

*Multiple keratoacanthomas were described as part of genetic syndromes (generalised eruptive keratoacanthomas of Grzybowski, disseminated multiple keratoacanthomas of the Ferguson-Smith type, keratoacanthomas of Witten and Zak) as a result of different types of traumas, prolonged exposure to chemical carcinogens (tars, resins) or secondary to other dermatoses (post-herpes zoster, discoid lupus erythematosus, psoriasis, pemphigus foliaceus, lichen planus, atopic dermatitis, acne conglobata, vitiligo etc.).*

*We present the case of a 36-year-old female patient, who came to the clinic for multiple lesions with an exophytic verrucous surface, associated with erythematous and hypopigmented plaques located on the sun-exposed areas, which had started approximately 18 months before.*

*Biopsies were performed for both types of lesions that evidenced keratoacanthoma-type changes and respectively discoid lupus.*

*Under treatment with medium potency dermo-corticoids (for lupus), and keratolytic creams and*

\* Clinica de Dermatologie, Spitalul clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Victor Babeș” București.  
Dermatology Clinic, „Victor Babeș” Clinical Hospital of Infectious and Tropical Diseases, Bucharest.

\*\* Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București.  
„Carol Davila” University of Medicine and Pharmacy, Bucharest.

*keratoacantoame), evoluția a fost favorabilă, cu remisiunea parțială a leziunilor.*

**Cuvinte cheie:** *keratoacantoame multiple, lupus discoid.*

Intrat în redacție: 16.10.2013

Acceptat: 11.11.2013

*cryotherapy (for keratoacanthomas), the evolution was favourable, with partial remission of lesions.*

**Keywords:** *multiple keratoacanthomas, discoid lupus.*

Received: 16.10.2013

Accepted: 11.11.2013

## Introducere

Keratoacantomul reprezintă o neoplazie a celulelor spinoase keratinizante, cu originea probabilă la nivelul foliculului pilosebaceu, caracterizată prin creștere rapidă și regresie spontană.(1)A fost descris pentru prima dată de Sir Jonathan Hutchinson în anul 1889, ca ulcer crateriform al feței (2) și de atunci continuă să fie o sursă de controverse în ceea ce privește patogeneza și opțiunile terapeutice.(3)Termenul de keratoacantom a fost introdus de Freudenthal of Wroclaw la sfârșitul anilor 1940, datorită acantozei considerabile observată în tumoră.(2,4)

Deși cauza acestor leziuni este necunoscută, există cazuri de keratoacantoame apărute după diverse tipuri de traumatisme sau secundar altor dermatoze.(5)

## Prezentare de caz

Prezentăm cazul unei paciente în vârstă de 36 ani care s-a prezentat în clinică pentru multiple leziuni keratozice extensive însoțite de plăci și placcarde eritematoase și/sau hipopigmentate, localizate la nivelul zonelor fotoexpuse (mâini, față, membre superioare), cu evoluție de aproximativ 18 luni.

Istoricul familial a fost negativ pentru boli dermatologice. De asemenea, pacienta a negat contactul cu substanțe chimice.

Examenul clinic a evidențiat retromandibular un nodul hemisferic, bine delimitat, cu ulcerăție centrală crateriformă, înconjurat de o zonă eritematoasă, la nivelul buzelor cheilită, iar la nivelul feței dorsale a mâinilor și feței anterioare a antebrațului drept plăci și placcarde bine delimitate, cu margini neregulate, de mărimi variate (câțiva milimetri până la 6 cm) cu suprafața exofitică, verucoasă (fig. 1-3). Presternal (fig. 4) și la nivelul membrelor superioare au fost puse în evidență plăci și placcarde eritematoase și/sau hipopigmentate, cu margini neregulate, neuniform colorate, cu zone atrofile.

## Introduction

Keratoacanthoma is a neoplasia of the keratin-producing squamous cells, likely to originate from the pilosebaceous follicle, characterised by rapid growth and spontaneous regression. (1) It was first described by Sir Jonathan Hutchinson in 1889 as a crateriform ulcer of the face (2) and it has been a source of controversy ever since with respect to the pathogenesis and therapeutic options. (3) The term keratoacanthoma was coined by Freudenthal of Wroclaw in the late 1940s due to the considerable acanthosis observed in the tumour. (2, 4)

Although the cause of these lesions is unknown, there are cases of keratoacanthomas occurring after various types of trauma or secondary to other dermatoses. (5)

## Case presentation

We present the case of a 36-year-old female patient who came to the clinic for multiple extensive keratotic lesions accompanied by erythematous and/or hypopigmented plaques located on the sun-exposed areas (hands, face, upper limbs), with an evolution of approximately 18 months.

The family history was negative for skin diseases. The patient also denied any contact with chemicals.

The clinical examination revealed a hemispherical nodule in the retromandibular region, which was well-defined with a central crateriform ulceration, surrounded by an erythematous area. The patient also presented cheilitis and some well-defined plaques on the dorsal side of the hands and the anterior side of the right forearm, with irregular borders and various sizes (few millimetres to 6 cm) with an exophytic verrucous surface (Fig. 1-3). Erythematous and/or hypopigmented plaques, with irregular borders and uneven colour, with



*Fig. 1. Plăci și placarde verucoase și hipopigmentate pe fața dorsală a mâinii drepte*  
*Fig. 1. Plates and plaques and hypopigmented warty on the back of the right hand*



*Fig. 2. Plăci și placarde verucoase și hipopigmentate pe fața dorsală a mâinii stângi*  
*Fig. 2. Plates and plaques and hypopigmented warty on the back of the left hand*



*Fig. 3. Plăci și placarde verucoase și hipopigmentate la nivelul mâinii și articulației radiocarpene drepte*  
*Fig. 3. Plates and plaques and hypopigmented warty hand and of the right radiocarpal joint*



*Fig. 4. Plăci hipopigmentate și eritematoase situate presternal*  
*Fig. 4. Hypopigmented and erythematous plates located presternal*

Nu a fost observată prezența altor leziuni cutanate, mucoase sau unghiale.

Investigațiile de laborator efectuate au fost în limite normale iar serologia pentru HIV a fost negativă.

**Examenul histopatologic** din leziunile de la nivelul feței dorsale a mâinii stângi a relevat

atrophic areas, were evidenced on the presternal area (Fig. 4) and the upper limbs.

The presence of other cutaneous, mucosal or unguinal lesions was not observed.

The laboratory investigation results were within the normal limits and the HIV serology was negative.

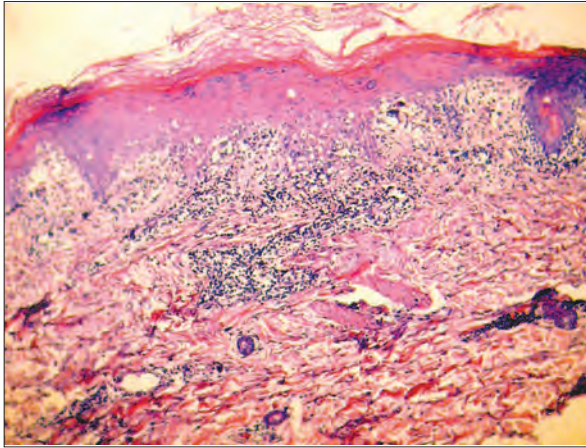


Fig. 5. Examen histopatologic - lupus eritematos cronic  
Fig. 5. Histopathology - chronic lupus erythematosus

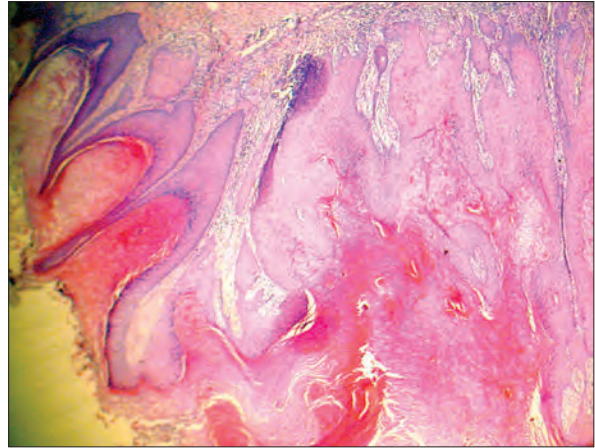


Fig. 6. Examen histopatologic - keratoacantom  
Fig. 6. Histopathology - keratoacanthoma

modificări caracteristice lupusului eritematos discoid: îngroșarea membranei bazale cu afectare vacuolară în stratul celular bazal, dopuri keratozice foliculare, hiperkeratoza și atrofia epidermului și infiltrat limfocitar perivascular (fig. 5). Modificările histopatologice ale nodulului (fig. 6) au inclus o arhitectură crateriformă, cu hiperkeratoză marcată, acantoză și papilomatoză. Celulele epiteliale atipice mari ce prezintă o citoplasmă eozinofilică caracteristică lucioasă, înconjoară centrul umplut cu material cornificat.

Datele clinice coroborate cu cele de laborator au stabilit diagnosticul de keratoacantoame verucoase multiple asociate cu lupus eritematos cronic discoid.

Sub tratament cu dermatocorticoizi de potență medie (pentru lupus), creme keratolitice și crioterapie (pentru keratoacantoame), evoluția a fost lent favorabilă (fig. 7), cu regresie parțială a leziunilor după două luni.

Ulterior, pacienta nu s-a mai prezentat în clinică pentru reevaluare și continuarea tratamentului.

## Discuții

### *Epidemiologie*

Deși a fost raportat la toate grupele de vârstă, keratoacantomul solitar apare rareori la pacienții sub 20 de ani, vârful incidenței fiind între 50 și 69 de ani. Studiile au arătat că distribuția pe sexe este aproximativ egală, cu o ușoară preponderență la sexul masculin. Adevărata incidență a

The **histopathological examination** of the lesions on the dorsal side of the left hand revealed changes characteristic of discoid lupus erythematosus: basement membrane thickening with vacuolar alteration of the basal cell layer, follicular keratotic plugs, hyperkeratosis and atrophy of the epidermis and perivascular lymphocytic infiltrate (Fig. 5). The histopathological changes in the nodule (Figure 6) included a crateriform architecture, with marked hyperkeratosis, acanthosis and papillomatosis. Large atypical epithelial cells showing typical glassy eosinophilic cytoplasm surrounded the core filled with cornified material.

The clinical data in conjunction with the laboratory data led to the diagnosis of multiple verrucous keratoacanthomas associated with chronic discoid lupus erythematosus.

The evolution was slowly favourable (Fig. 7) under treatment with medium potency dermocorticoids (for lupus), and keratolytic creams and cryotherapy (for keratoacanthomas), with partial regression of the lesions after two months.

The patient did not come back later to the clinic for re-evaluation and further treatment.

## Discussions

### *Epidemiology*

Although reported in all age groups, the solitary keratoacanthoma is rare in patients less than 20 years old, as the peak incidence is



Fig. 7. Aspect clinic după o săptămână de tratament

Fig. 7. Clinical aspect after one week of treatment

keratoacantoamelor nu este însă cunoscută, în principal din cauză că unele leziuni regresează spontan, și, prin urmare, nu mai ajung să fie tratate de medici.

Incidența formelor multiple și particulare de keratoacantoame rămâne scăzută. Tipul familial de keratoacantoame multiple, eruptive, Ferguson Smith poate debuta în adolescență sau chiar mai devreme, cu o incidență pe sexe de B:F = 3:1, spre deosebire de keratoacantoamele eruptive tip Grzybowski care au o distribuție egală pe sexe (B:F = 1:1).(2,4,6).

#### *Etiopatogenie*

Etiologia keratoacantoamelor rămâne necunoscută. Au fost descriși multipli factori implicați în patogeneza keratoacantomului. Apariția leziunilor cu predilecție pe zonele fotoexpuse, în xeroderma pigmentosum și la cei care au urmat tratament PUVA sau fototerapie cu UVB (7,8) sugerează că *expunerea cronică la raze UV* poate reprezenta un factor de risc important în apariția keratoacantoamelor. Se pare că PUVA accelerează dezvoltarea leziunilor, dar s-a demonstrat că riscul de a dezvolta keratoacantoame după tratamentul PUVA este mai mic decât cel de a dezvolta carcinoame spinocelulare.

Aparenta *derivație* a keratoacantoamelor *din foliculii piloși* nu poate explica apariția acestor leziuni la nivelul mucoaselor. S-a speculat că leziunile de la nivelul mucoasei bucale se dezvoltă din glande sebacee ectopice sau din stratul epitelial superficial.(9)

S-a bănuțit de mult timp implicarea *carcinogenilor chimici* (gudroane, rășini, insecticide,

between 50 and 69 years old. Studies have shown that the gender distribution is approximately equal, with a slight predominance in males. But the true incidence of keratoacanthomas is unknown, mainly because some lesions regress spontaneously and therefore do not get to be treated by doctors.

The incidence of the multiple and particular forms of keratoacanthomas remains low. The Ferguson-Smith familial type of multiple eruptive keratoacanthomas may begin in adolescence or even earlier, with a gender incidence of M:F = 3:1, unlike eruptive keratoacanthomas of Grzybowski that have equal gender distribution (M:F = 1:1). (2, 4, 6)

#### *Etiopathogeny*

The etiology of keratoacanthomas remains unknown. Multiple factors involved in the pathogenesis of keratoacanthomas have been described. The occurrence of lesions especially in sun-exposed areas, in xeroderma pigmentosum and in people who received PUVA treatment or UVB phototherapy (7, 8) suggests that *chronic exposure to UV rays* may be an important risk factor in the development of keratoacanthomas. It seems that PUVA accelerates the development of lesions, but it has been demonstrated that the risk of developing keratoacanthomas after PUVA treatment is lower than that of developing squamous cell carcinomas.

The apparent *derivation* of keratoacanthomas *from hair follicles* cannot explain the occurrence of these lesions in the mucous membranes. It has been speculated that oral mucosal lesions

uleiuri minerale și *fumatul*) în dezvoltarea keratoacantoamelor. Această ipoteză a fost susținută de inducerea keratoacantoamelor la șoareci prin aplicații de derivați de gudron dar și prin incidența crescută a acestor leziuni la persoanele care lucrează cu petrol și la mineri.(9)

De asemenea, atât *traumatismele* (grefele de piele, vaccinurile, tatuajele, peelingul, arsurile termice, radioterapia, crioterapia, fototerapia, punșiunile arteriale etc.) (5), cât și alte *dermatoze* (dermatita de stază, lupus eritematos discoid, lichenul plan, vitiligo, herpes zoster, erupții post-medicamentoase, eritem polimorf, psoriazis, dermatita seboreică, radiodermita, xeroderma pigmentosum, foliculita, acnea conglobată, miliaria etc) au fost asociate cu apariția keratoacantoamelor solitare sau multiple (10,11).

Rolul *imunosupresiei* în patogeniza keratoacantoamelor nu este pe deplin cunoscut. Există comunicări ce menționează rolul transplantului de măduvă, tratamentelor cu ciclosporină, infliximab sau sorafenib (12) și a infecției HIV/SIDA ca promotori.(13)

*Factorii genetici* se pare că joacă un rol important în tipurile familiale de keratoacantoame (în keratoacantoamele multiple tip Ferguson Smith gena responsabilă a fost localizată pe cromozomul 9q22-q23, iar în sindromul Muir-Torre genele afectate sunt MLH1, MSH2 și MSH 6 ); (2,4,6, 14) Rolul HPV în dezvoltarea keratoacantoamelor nu a fost pe deplin stabilit. S-au găsit asocieri în special cu tipurile 9,11,13,16,18,24,25,33,37 și 57 iar la pacienții infectați HIV/SIDA s-a găsit o asociere a keratoacantoamelor cu HPV tipurile 25, 19 și 48; (15).

Au fost descrise cazuri de keratoacantoame eruptive și după tratamentul cu imiquimod. Mecanismul nu este cunoscut cu exactitate dar pot fi implicate iritația locală (similar fenomenului Köbner ) sau activarea NF-KB cu inițierea oncogenezei. (16)

În concluzie, se pare că patogeniza keratoacantoamelor este multifactorială, cu o interacțiune complexă a susceptibilității genetice, inflamației și modificărilor imunității sistemice și locale.(16)

develop from ectopic sebaceous glands or the superficial epithelial layer. (9)

It has long been suspected that *chemical carcinogens* (tars, resins, insecticides, mineral oils and *smoking*) are involved in the development of keratoacanthomas. This hypothesis is supported by the induction of keratoacanthomas in mice by application of tar derivatives, but also by the increased incidence of these lesions in petroleum workers and miners. (9)

Both *traumas* (skin grafts, vaccinations, tattoos, peeling, thermal burns, radiotherapy, cryotherapy, phototherapy, arterial punctures, etc.) (5) and other *dermatoses* (stasis dermatitis, discoid lupus erythematosus, lichen planus, vitiligo, herpes zoster, rashes after taking medication, erythema multiforme, psoriasis, seborrheic dermatitis, radiodermatitis, xeroderma pigmentosum, folliculitis, acne con-globata, miliaria, etc.) have been associated with the occurrence of solitary or multiple keratoacanthomas (10, 11).

The role of *immunosuppression* in the pathogenesis of keratoacanthomas is not fully known. There are reports that mention the role of bone marrow transplantation, treatments with cyclosporine, infliximab or sorafenib (12) and HIV/AIDS infection as promoters. (13)

The *genetic factors* seem to play an important role in familial types of keratoacanthomas (in the multiple keratoacanthomas of the Ferguson-Smith type the responsible gene is located on chromosome 9q22-q23, and in Muir-Torre syndrome the affected genes are MLH1, MSH2 and MSH 6); (2, 4, 6, 14). The role of HPV in the development of keratoacanthomas has not been fully established. Associations have been found especially with types 9, 11, 13, 16, 18, 24, 25, 33, 37 and 57 and in HIV/AIDS patients an association of keratoacanthomas with HPV types 25, 19 and 48 (15) has been detected.

Cases of eruptive keratoacanthomas have also been reported after treatment with imiquimod. The mechanism is not known exactly, but local irritation (similar to Köbner's phenomenon) or activation of NF-KB with the onset of oncogenesis may be involved. (16)

In conclusion, it appears that the pathogenesis of keratoacanthomas is multifactorial, with a complex interaction of genetic susceptibility, inflammation and changes in systemic and local immunity. (16)

Tabelul I

Keratoacantoame solitare	Keratoacantoame multiple	Keratoacantoame sindromice
Keratoacantomul solitar tipic	Keratoacantoame tip Ferguson Smith	Sindromul Muir-Torre
Keratoacantoame ale mucoaselor	Keratoacantoame tip Grzybowski	Sindromul KAVCS
Keratoacantoame subunghiale	Keratoacantoame tip Witten-Zak	
Keratoacantoame atipice: Keratoacantomul centrifug marginat Keratoacantomul gigant Keratoacantomul verucos	Keratoacantoame multiple asociate cu alte afecțiuni cutanate, cu imunodepresia sau induse	

Table I

Solitary keratoacanthomas	Multiple keratoacanthomas	Syndromic keratoacanthomas
Typical solitary keratoacanthoma	Ferguson-Smith type of keratoacanthomas	Muir-Torre syndrome
Mucosal keratoacanthomas	Keratoacanthomas of Grzybowski	KAVCS syndrome
Subungual keratoacanthomas	Keratoacanthomas of Witten and Zak	
Atypical keratoacanthomas: Keratoacanthoma centrifugum marginatum Giant keratoacanthoma Verrucous keratoacanthoma	Multiple keratoacanthomas associated with other cutaneous disorders, with immuno depression or induced	

#### Aspecte clinice

Există mai multe tipuri de keratoacantoame descrise în literatură. (Tabelul I)

*Keratoacantomul solitar tipic* rămâne cea mai întâlnită formă și se dezvoltă de obicei pe zonele fotoexpușe (extremitatea cefalică, gât și membre) evoluând în 3 faze: o fază proliferativă (în care leziunea își mărește dimensiunile ajungând la 10-25 mm diametru în 6-8 săptămâni), faza de keratoacantom matur (leziunea nu mai crește, menținându-și forma crateriformă) urmată de faza de involuție în care aproximativ 50% din keratoacantoame involuează spontan (în 4-6 săptămâni), lăsând o cicatrice atrofică și hipopigmentată. (4)

*Keratoacantoamele mucoaselor* sunt rare și dificil de diagnosticat. Mai frecvent este interesată mucoasa bucală iar originea probabilă se află în stratul epitelial superficial (17)

*Keratoacantoamele subunghiale* nu au tendință de regresie spontană și pot evolua cu erodarea falangei distale.

*Keratoacantomul centrifug marginat* reprezintă o formă rară de keratoacantom caracterizată prin

#### Clinical aspects

The literature describes several types of keratoacanthomas. (Table I)

The *typical solitary keratoacanthoma* remains the most common form and usually develops on sun-exposed areas (cephalic extremity, neck and limbs) and evolves in 3 phases: the proliferative phase (in which the lesion increases in size to 10-25 mm in diameter in 6-8 weeks), the mature keratoacanthoma phase (the lesion no longer grows, maintaining its crateriform appearance), followed by the involution phase in which approximately 50% of the keratoacanthomas regress spontaneously (in 4-6 weeks), leaving an atrophic and hypopigmented scar. (4)

*Mucosal keratoacanthomas* are rare and difficult to diagnose. The buccal mucosa is affected more often and the probable origin is in the superficial epithelial layer (17).

*Subungual keratoacanthomas* do not tend to regress spontaneously and may evolve with erosion of the distal phalanx.

*Keratoacanthoma centrifugum marginatum* is a rare form of keratoacanthoma characterised by

extindere periferică progresivă și vindecare centrală concomitentă. (18)

*Keratoacantomul gigant* a fost descris mai frecvent la indivizi imunodeprimați, apărând cu predilecție la nivelul nasului și pleoapelor.

*Keratoacantoamele multiple tip Ferguson-Smith* (keratoacantoame multiple autovindecabile) reprezintă o formă rară, descrisă pentru prima dată în anul 1934. Este o boală autozomal dominantă cu debutul în copilărie sau adolescență, caracterizată prin apariția bruscă a multiple keratoacantoame, urmată de involuție spontană și reapariție periodică. Distribuția leziunilor predominant pe zonele fotoexpușe arată rolul major al radiațiilor solare în dezvoltarea acestei boli la pacienții cu predispoziție genetică. Deși majoritatea leziunilor involuează spontan, tratamentul grăbește vindecarea și îmbunătățește rezultatul cosmetic. (19)

*Keratoacantoamele multiple tip Grzybowski* (keratoacantoame eruptive generalizate) reprezintă o boală foarte rară, ce apare la adulții de vârstă medie (între a 5-a și a 7-a decadă) caracterizată prin apariția a sute până la mii de papule keratotice foliculare pruriginoase ce se dezvoltă rapid, având tendința la confluare mai ales la nivelul feței, gâtului și regiunilor intertriginoase. Afectarea extinsă a feței este frecvent asociată cu ectropion, ceea ce duce la xeroftalmie, conjunctivite repetate și keratopatii ce pot necesita corecție chirurgicală. Evoluția bolii este cronică și, deși au fost utilizate diferite opțiuni terapeutice, nu există o terapie standard, diagnosticul și tratamentul acestei boli rămânând în continuare o provocare. (9)

*Keratoacantoamele tip Witten-Zak* reprezintă o formă de keratoacantoame familiale multiple care combină caracteristicile tipurilor Grzybowski și Ferguson-Smith. (21)

*Keratoacantoamele multiple se pot asocia cu alte afecțiuni cutanate* (xeroderma pigmentosum, nev sebaceu Jadassohn, lichen plan hipertrofic, prurigo nodularis, papilomatoza cutanată floridă etc.) (4,9), *cu imunodepresia* (după transplantul medular, tratamentul cu ciclosporină, infecția HIV/SIDA) (13) *sau pot fi induse de medicamente* (sorafenib), de traumatisme, sau de agenți chimici (gudron). (9)

progressive peripheral expansion and concomitant central healing. (18)

*Giant keratoacanthoma* has been more frequently reported in immunodepressed individuals, occurring mainly at the level of the nose and eyelids.

*Multiple keratoacanthomas of the Ferguson-Smith type* (multiple self-healing keratoacanthomas) are rare and they were first described in 1934. It is an autosomal dominant disorder with onset in childhood or adolescence and characterised by the sudden appearance of multiple keratoacanthomas, followed by spontaneous involution and periodical recurrence. The distribution of the lesions mainly on sun-exposed areas shows the major role of solar radiation in the development of this condition in patients with genetic predisposition. Although the majority of lesions regresses spontaneously, the treatment speeds up the healing process and improves the cosmetic outcome. (19)

*Multiple keratoacanthomas of Grzybowski* (generalised eruptive keratoacanthoma) is a very rare disease occurring in middle-aged adults (between the 5<sup>th</sup> and 7<sup>th</sup> decade), characterised by the appearance of hundreds to thousands of pruritic follicular keratotic papules that develop rapidly, with a tendency to fuse in particular on the face, neck and intertriginous regions. An extensive involvement of the face is frequently associated with ectropion, which leads to xerophthalmia, recurring conjunctivitis and keratopathy that may require surgical correction. The evolution of the disease is chronic and, although different therapeutic options have been used, there is no standard therapy and the diagnosis and treatment of this disease continue to be challenging. (9)

*Keratoacanthomas of the Witten and Zak type* are a form of multiple familial keratoacanthomas that combine the characteristics of Grzybowski and Ferguson-Smith types. (21)

*Multiple keratoacanthomas may associate with other cutaneous disorders* (xeroderma pigmentosum, Jadassohn's nevus sebaceous, hypertrophic lichen planus, prurigo nodularis, florid cutaneous papillomatosis, etc.) (4, 9), *with immunodepression* (after bone marrow transplant, treatment with cyclosporine, HIV/AIDS infection) (13) *or may be induced by medication* (sorafenib), traumas or chemical agents (tar). (9)



*Sindromul Muir-Torre* asociază tumori cutanate (tumori ale glandelor sebacee, keratoacantoame) cu neoplazii viscerale, în special cancer colorectal. (22)

*Sindromul KAVCS* (keratoacanthoma visceral carcinoma syndrome) presupune keratoacantoame multiple asociate cu neoplazii ale tractului genito-urinar. (22)

#### *Diagnosticul pozitiv*

Clinic, keratoacantoamele reprezintă formațiuni tumorale nedureroase rapid evolutive cu tendință spre regresie spontană în 4-6 luni, ce se dezvoltă cu predilecție pe zonele fotoexpușe (față, gât și extremități).

Keratoacantoamele tipice se prezintă sub forma unor papule exofitice sau a unor noduli cu centrul deprimat, crateriform, ocupat de un dop keratozic, cu mărimi ce variază de la câțiva milimetri până la câțiva centimetri. (23)

Examenul histopatologic rămâne standardul de aur în diagnosticul keratoacantoamelor. Este de preferat ca leziunea să fie excizată în întregime, cu margini de siguranță, modificările histopatologice ale bazei tumorii fiind de mare importanță în realizarea diagnosticului diferențial cu carcinomul spinocelular. (4)

Histopatologic, keratoacantomul se prezintă sub forma unei proliferări scuamoase exoendofitice, cu o depresiune crateriformă centrală umplută cu mase de keratină. Epidermul supraiacent se prelungește peste marginile craterului formând "pinteni". Keratinocitele subiacente prezintă frecvent citoplasmă eozinofilică sau sticloasă, ocazional putând fi prezente abcese intraepiteliale. Baza leziunii este bine delimitată și, de regulă, nu depășește nivelul glandelor sudoripare, fiind înconjurată de infiltrat inflamator marcat format din limfocite, histiocite, eozinofile și plasmocite. (24)

Totuși, chiar și cu o biopsie corect realizată, diagnosticul keratoacantomului rămâne o provocare, ca urmare a lipsei unor caracteristici histopatologice suficient de sensibile sau specifice pentru a-l distinge clar de carcinomul scuamocelular. Ulcerațiile, mitozele numeroase și pleomorfismul/anaplazia marcate pledează pentru diagnosticul de carcinomul spinocelular. (4,23)

*Muir-Torre syndrome* associates cutaneous tumours (tumours of the sebaceous glands, keratoacanthomas) with visceral neoplasia, especially colorectal cancer. (22)

*KAVCS syndrome* (keratoacanthoma visceral carcinoma syndrome) involves multiple keratoacanthomas associated with genitourinary tract neoplasms. (22)

#### *Positive diagnosis*

In clinical terms, keratoacanthomas are rapidly progressing painless tumour formations with a tendency to regress spontaneously in 4-6 months, which develop mainly on sun-exposed areas (face, neck and extremities).

Typical keratoacanthomas are in the form of exophytic papules or nodules with a depressed crateriform centre, occupied by a keratotic plug, with sizes ranging from a few millimetres to a few centimetres. (23)

The histopathological examination remains the gold standard in the diagnosis of keratoacanthomas. It is preferred that the entire lesion is excised, with safety margins, as the histopathological changes of the tumour base are of great importance in the differential diagnosis with squamous-cell carcinoma. (4)

From a histopathological point of view, a keratoacanthoma appears as an exo-endophytic squamous proliferation, with a central crateriform depression filled with keratin. The overlying epidermis extends over the borders of the crater forming "spurs". Underlying keratinocytes often have eosinophilic or glassy cytoplasm and intraepithelial abscesses may be present occasionally. The base of the lesion is well defined and usually does not exceed the level of the sweat glands, being surrounded by marked inflammatory infiltrate composed of lymphocytes, histiocytes, eosinophils and plasma cells. (24)

However, even with a properly performed biopsy, the diagnosis of keratoacanthoma remains a challenge due to the lack of histopathological characteristics sensitive or specific enough to clearly distinguish it from the squamous cell carcinoma. Ulceration, numerous mitoses and marked pleomorphism/anaplasia advocate for the diagnosis of squamous-cell carcinoma. (4, 23)

Au fost descrise cazuri de keratoacantoame cu evoluție agresivă sau metastazante ridicând problema dacă nu cumva keratoacantomul este o variantă de carcinom spinocelular. (25). Unii autori au sugerat că această evoluție neașteptată a keratoacantomului este consecința diagnosticului greșit al unui carcinom spinocelular inițial. (26)

Câteva studii au încercat să găsească metode alternative pentru o diferențiere mai precisă a celor două entități. O varietate de studii au investigat expresia diversilor markeri celulari în keratoacantom, incluzând: molecula de adeziune celulară vasculară (VCAM)(CD106), molecula de adeziune intercelulară (ICAM)(CD54), receptorul de angiotensină tip 1, p53, antigenul celular nuclear proliferativ (PCNA), telomeraza, ciclooxigenaza-2 (COX-2), bcl-2, Ki-67, E-caderina, p16, keratina, filagrina, IMP-3, etc. Din păcate, nici una dintre aceste metode nu s-a dovedit a fi specifică și sigură în diferențierea keratoacantomului de carcinomul spinocelular. (4,27, 28,29,30,31)

Evaluarea expresiei TGF alfa în celulele tumorale din keratoacantom și carcinomul spinocelular a evidențiat o colorație TGF alfa în principal difuză și fără colorarea periferiei celulelor în 1-2 straturi în keratoacantom spre deosebire de carcinom spinocelular care a prezentat o colorație "în pete" și colorarea periferiei celulelor în 1-2 straturi. (32)

Un studiu recent care a comparat celulele imunosupresoare și imunomodulatoare implicate în keratoacantom și carcinomul spinocelular a arătat că un număr mai mare de celule CD3<sup>+</sup> Foxp3<sup>+</sup> Tregs au fost observate în carcinoamele spinocelulare comparativ cu cele observate în keratoacantoame. De asemenea, un număr mai mare de macrofage CD163<sup>+</sup> și celule MMP-9<sup>+</sup> au fost detectate în carcinoamele spinocelulare iar prezența celulelor producătoare de IL-27 a fost crescută în keratoacantoame. În plus, expresia pSTAT1 în celulele tumorale a fost observată numai în keratoacantoame. Aceste constatări sugerează că inducția celulelor imunosupresoare și imunomodulatorii diferă între keratoacantom și carcinomul spinocelular. (33).

Cases of aggressively progressing or metastatic keratoacanthomas have been reported, raising the issue of whether keratoacanthoma is a variant of squamous-cell carcinoma. (25). Some authors have suggested that this unexpected evolution of keratoacanthoma is the consequence of an initial misdiagnosed squamous-cell carcinoma. (26)

A few studies have attempted to find alternative methods for a more accurate differentiation of the two entities. A variety of studies have investigated the expression of various cellular markers in keratoacanthomas, including: vascular cell adhesion molecule (VCAM) (CD106), intercellular adhesion molecule (ICAM) (CD54), angiotensin receptor type 1, p53, proliferating cell nuclear antigen (PCNA), telomerase, cyclooxygenase-2 (COX-2), bcl-2, Ki-67, E-cadherin, p16, keratin, filaggrin, IMP-3, etc. Unfortunately, none of these methods has proved to be specific and reliable in differentiating keratoacanthoma from squamous-cell carcinoma. (4, 27, 28, 29, 30, 31)

The assessment of TGF-alpha expression in tumour cells in keratoacanthomas and squamous-cell carcinomas has showed TGF-alpha staining mainly diffusely and without peripheral staining of cells in 1-2 layers of the keratoacanthoma unlike the squamous-cell carcinoma that had a mostly "patchy" staining and peripheral staining of cells in 1-2 layers. (32)

A recent study comparing the immunosuppressive and immunomodulatory cells involved in keratoacanthoma and squamous-cell carcinoma has showed that a greater number of CD3<sup>+</sup> Foxp3<sup>+</sup> Treg cells are observed in squamous-cell carcinomas compared to that observed in keratoacanthomas. Also, a greater number of CD163<sup>+</sup> macrophages and MMP-9<sup>+</sup> cells are detected in squamous-cell carcinomas and the presence of IL-27-producing cells is higher in keratoacanthomas. Moreover, the pSTAT1 expression in tumour cells is observed only in keratoacanthomas. These findings suggest that the induction of immunosuppressive and immunomodulatory cells differs between keratoacanthoma and squamous-cell carcinoma. (33).

*Diagnosticul diferențial*

Diagnosticul diferențial al keratoacantomului se face, în primul rând, cu *carcinomul spinocelular* datorită caracteristicilor clinice și histopatologice asemănătoare. De obicei, diferențierea clinică a acestor leziuni poate fi făcută relativ ușor datorită creșterii rapide și a aspectului caracteristic al keratoacantomului. Keratoacantomul se prezintă sub forma unui nodul de formă molluscoidă cu un dop keratozic central, în timp ce carcinomul spinocelular se prezintă sub forma unui nodul sau a unei ulceratii care nu se vindecă spontan. (32)

Alte leziuni cutanate luate în discuție pentru diagnosticul diferențial al keratoacantoamelor sunt reprezentate de: *carcinomul bazocelular nodular* (tumoră nodulară cu margini perlate și telangiectazii pe suprafață ce prezintă frecvent ulceratie centrală), *verucile vulgare* (papule hiperkeratozice, cu sângerări punctiforme vizibile pe suprafață), *molluscum contagiosum* (multiple papule ombilicate central, de culoarea pielii), *prurigo nodular* (noduli hiperkeratozici de culoare rosie-brună, intens pruriginoși), *metastaze cutanate* (greu de diagnosticat, examenul histopatologic, imunohistochimic și istoricul personal de neoplazii orientează diagnosticul), *melanomul acromic* (nodul moale, ușor sângerând sau ulcerat, frecvent greu de diagnosticat), *papuloza limfomatoidă* (erupție recurentă formată din papule și noduli brun-eritematoși, uneori papulonecrotici, care se vindecă spontan cu formare de cicatrice atrofice), *keratoze actinice și seboreice*, *cornul cutanat*, *chiste sebacee și epiteliale*, *carcinoame verucoase*, *șancrul de sporotricoză*, *infecții atipice cu micobacterii* etc. (34,35,36)

*Tratamentul*

**Tratamentul profilactic** presupune evitarea factorilor predispozanți și/sau favorizanți (evitarea expunerii la raze UV, carcinogeni chimici, traumatisme, factori termici etc.)

Prevenția și diagnosticul precoce al neoplaziilor viscerale trebuie luate în considerare în cazul pacienților cu sindrom Muir-Torre și a rudelor lor. Frecvența crescută a cancerului colorectal la acești pacienți justifică recomandarea de a se efectua colonoscopie anual, începând cu vârsta de 25 de ani. (37)

*Differential diagnosis*

The differential diagnosis of keratoacanthoma is performed primarily with the *squamous-cell carcinoma* due to the similar clinical and histopathological characteristics. The clinical differentiation of these lesions is usually relatively easily accomplished thanks to the rapid growth and the specific appearance of keratoacanthoma. A keratoacanthoma presents in the shape of a molluscoid nodule with a central keratotic plug, while a squamous-cell carcinoma presents in the shape of a nodule or ulcer that does not heal spontaneously. (32)

Other cutaneous lesions considered for the differential diagnosis of keratoacanthomas are: *nodular basal cell carcinoma* (nodular tumour with pearly-appearing borders and telangiectasias on the surface showing frequent central ulceration), *verruca vulgaris* (hyperkeratotic papules with pinpoint bleeding visible on the surface), *molluscum contagiosum* (multiple skin-coloured papules with central umbilication), *prurigo nodularis* (intensely pruritic red-brown hyperkeratotic nodules), *cutaneous metastases* (difficult to diagnose, histopathological, immunohistochemical examination and personal history of neoplasia guide the diagnosis), *achromic melanoma* (soft nodule, slightly bleeding or ulcerated, often difficult to diagnose), *lymphomatoid papulosis* (recurrent rash consisting of papules and brown erythematous sometimes papulonecrotic nodules, which heal spontaneously with atrophic scar formation), *actinic and seborrheic keratoses*, *cutaneous horn*, *sebaceous and epithelial cysts*, *verrucous carcinomas*, *sporotrichosis chancre*, *atypical mycobacterial infections*, etc. (34, 35, 36)

*Treatment*

The **prophylactic treatment** involves the avoidance of predisposing and/or contributing factors (avoidance of exposure to UV rays, chemical carcinogens, traumas, thermal factors, etc.).

The prevention and early diagnosis of visceral neoplasia should be considered in patients with Muir-Torre syndrome and their relatives. The high frequency of colorectal cancer in these patients justifies the recommendation to conduct annual colonoscopies from the age of 25. (37)

Tabelul II

Tratamentul ablativ	Tratamentul intralezional	Tratamentul topic	Tratamentul sistemic
Excizia chirurgicală	Metotrexat	Imiquimod	Retinoizi
Chirurgia micrografică Mohs	5-fluorouracil	5-fluorouracil	Metotrexat
Crioterapia	Inteferon alfa-2a/2b	Podofilină	Ciclofosamidă
Chiuretajul	Bleomicină		5-fluorouracil
Electroterapia	Corticosteroizi		Interferon alfa-2a
Terapia laser			Erlotinib

Table II

Ablative treatment	Intralesional treatment	Topical treatment	Systemic treatment
Surgical excision	Methotrexate	Imiquimod	Retinoids
Mohs micrographic surgery	5-fluorouracil	5-fluorouracil	Methotrexate
Cryotherapy	Interferon alpha 2a/2b	Podophyllin	Cyclophosphamide
Curettage	Bleomycin		5-fluorouracil
Electrotherapy	Corticosteroids		Interferon alpha-2a
Laser therapy			Erlotinib

**Tratamentul curativ.** Au fost descrise multiple modalități terapeutice pentru keratoacantoamele multiple. (Tabel II)

*Tratamentul chirurgical*

Excizia chirurgicală cu margini de siguranță reprezintă tratamentul standard al keratoacantoamelor solitare relativ mici. Chirurgia micrografică Mohs poate reprezenta tratamentul de elecție pentru leziunile agresive, cu creștere rapidă, localizate la nivelul feței. (4,22,23) Recidivele pot apărea în 4-8% din cazuri la câteva săptămâni după intervenție, și pot fi rezultatul unei excizii incomplete. (2,4)

Crioterapia, chiuretajul (+/- electrocauterizarea bazei), terapia laser (argon, YAG sau CO2) au fost utilizate cu succes în tratamentul leziunilor mici, solitare. (4)

Radioterapia este utilă în tratamentul keratoacantoamelor recidivante, pentru leziunile agresive sau în cazul pacienților în vârstă la care nu se poate realiza excizia chirurgicală. (14,23)

*Tratamentul intralezional și topic*

Terapia intralezională la fiecare 2 săptămâni cu metotrexat 12.5mg/ml, 5-fluorouracil 50 mg/ml sau interferon alfa-2a s-au dovedit eficiente în tratamentul leziunilor mari, izolate în aproximativ 4-6 săptămâni. (22,23). Interferonul alfa-2b intralezional, în doza de 3x1 milion UI/săptămână până la 3x3 milioane UI/săptămână s-a dovedit util în tratamentul keratoacantoamelor mari, cu localizare care nu permite excizia sau în cazurile în care a fost

**Curative treatment.** Many therapeutic approaches have been described for multiple keratoacanthomas. (Table II)

*Surgical treatment*

The surgical excision with safety margins is the standard treatment for relatively small solitary keratoacanthomas. Mohs micrographic surgery may be the treatment of choice for aggressive fast-growing lesions, located on the face. (4, 22, 23) Relapses can occur in 4-8% of cases in a few weeks after intervention and may be the result of an incomplete excision. (2, 4)

Cryotherapy, curettage (+/-electrocauterisation of the base), laser therapy (argon, YAG or CO2) have been used successfully in the treatment of small solitary lesions. (4)

Radiotherapy is useful in the treatment of recurrent keratoacanthomas, of aggressive lesions or in elderly patients who cannot undergo surgical excision. (14, 23)

*Intralesional and topical treatment*

Intralesional therapy every 2 weeks with methotrexate 12.5 mg/ml, 5-fluorouracil 50 mg/ml or interferon alpha-2a has proved to be effective in treating large isolated lesions in approximately 4-6 weeks. (22, 23). Intralesional interferon alpha-2b in doses of 3x1 million IU/week to 3x3 million IU/week has proved to be useful in the treatment of large keratoacanthomas whose location prevents excision or in cases where surgical intervention was refused, showing favourable results in 7-12

refuzată intervenția chirurgicală cu rezultate favorabile în 7-12 săptămâni. (38) Se pare că terapia intralezională cu metotrexat necesită mai puține ședințe decât terapia intralezională cu 5-fluorouracil. Bleomicina intralezională, deși eficientă, a fost evitată din cauza durerii asociate tratamentului. Triamcinolonul utilizat intralezional 5-10 mg/ml diluat în 2% lidocaină a prezentat o rată de regresie de 70% după 2-3 ședințe. Totuși, ratele de regresie raportate după administrarea de corticoizi intralezional nu sunt la fel de mari ca și cele induse de alți agenți, ca 5-fluorouracilul. (39)

Tratamentele topice cu imiquimod cremă 5% sau cu 5-fluorouracil pot de asemenea să fie eficiente. (2) Podofilina topic și-a dovedit eficiența, singură sau asociată chiuretării, electroterapiei sau radioterapiei. (40)

#### *Terapia sistemică*

Terapia sistemică a fost utilizată pentru tratamentul formelor multiple. Retinoizii (etretinat 1mg/kg/zi timp de 2 luni) pot fi eficienți în tratamentul keratoacantoamelor multiple eruptive tip Ferguson Smith, a formei eruptive generalizate tip Grzybowski și a keratoacantoamelor centrifuge marginale. (2,4)

Unele studii au descris utilizarea metotrexatului sistemic, care este mai puțin costisitor decât alte medicamente, dar au fost raportate cazuri de pancitopenie, toxicitate hepatică și toxicitate pulmonară manifestată prin tuse seacă, nereproductivă. Ciclofosfamida și 5-fluorouracilul intravenos precum și terapia fotodinamică reprezintă alte alternative. (4,14,41)

Combi-națiunile de imiquimod cu chimioterapia sistemică sau intralezională cu metotrexat, 5-fluorouracil, ciclofosfamidă, alfa-interferon-2a s-au dovedit utile dar cu asumarea riscurilor toxicității. S-a mai raportat utilizarea imiquimodului 5% în asociere cu doze mici de retinoizi (acitretin 25mg po/zi) pentru tratamentul keratoacantoamelor multiple, cu rezoluția completă a leziunilor după 2 luni. (42)

Au mai fost prezentate cazuri de keratoacantoame multiple sau keratoacantoame centrifuge marginale nerezecabile, care au avut răspuns bun la terapia cu erlotinib (inhibitor de tirozin-kinază) 150 mg/zi. (36,43)

weeks. (38) It appears that intralesional therapy with methotrexate requires fewer sessions than intralesional therapy with 5-fluorouracil. Intralesional bleomycin, although effective, has been avoided because of the pain associated with the treatment. Intralesional triamcinolone 5-10 mg/ml diluted in 2% lidocaine has showed a regression rate of 70% after 2-3 sessions. However, the regression rates reported after the administration of intralesional corticoids are not as high as those induced by other agents, such as 5-fluorouracil. (39)

Topical treatments with imiquimod cream 5% or 5-fluorouracil may also be effective. (2) Topical podophyllin has proved its effectiveness used alone or in combination with curettage, electrotherapy or radiotherapy. (40)

#### *Systemic therapy*

Systemic therapy has been used to treat multiple forms. Retinoids (etretinate 1mg/kg/day for 2 months) may be effective in the treatment of the Ferguson-Smith type of multiple eruptive keratoacanthomas, of the generalised eruptive keratoacanthomas of Grzybowski and of keratoacanthoma cen-trifugum marginatum. (2, 4)

Some studies have described the use of systemic methotrexate, which is less expensive than other medicines, but there have been cases of pancytopenia, hepatic toxicity and pulmonary toxicity evidenced by dry unproductive cough. Intravenous cyclophosphamide and 5-fluorouracil, as well as photodynamic therapy are further alternatives. (4, 14, 41)

The combinations of imiquimod with systemic chemotherapy or intralesional methotrexate, 5-fluorouracil, cyclophosphamide, interferon-alpha-2a have proved to be useful, but with risks of toxicity. The use of imiquimod 5% in combination with small doses of retinoids (acitretin 25mg po/day) has also been reported for the treatment of multiple keratoacanthomas, with complete resolution of the lesions after 2 months. (42)

There have also been cases of multiple keratoacanthomas or unresectable keratoacanthoma centrifugum marginatum that have shown good response to therapy with erlotinib (tyrosine-kinase inhibitor) 150 mg/day. (36,43)

### *Evoluție clinică și prognostic*

Prognosticul pentru keratoacantoamele solitare este foarte bun după excizia chirurgicală. Leziunile recidivante pot necesita tratament mai agresiv (6,23)

Pacienții necesită urmărire atentă și de durată în vederea diagnosticării precoce a cancerelor de piele non-melanotice, cum ar fi carcinomul spinocelular. (23)

Deși de obicei evoluția keratoacantoamelor este benignă, cu vindecare spontană, uneori pot persista mai mult timp sau pot progresa spre un carcinom spinocelular motiv pentru care un tratament aplicat precoce și corect poate scădea riscul prejudiciilor funcționale și estetice.

### **Concluzii**

Keratoacantoamele multiple au fost descrise în asocieri cu alte afecțiuni dermatologice, inclusiv lupusul eritematos discoid, procesul inflamator putând reprezenta triggerul în dezvoltarea keratoacantoamelor. Un alt factor predispozant și/sau favorizant este reprezentat de expunerea la raze ultraviolete, atât leziunile de lupus eritematos discoid cât și keratoacantoamele fiind prezente pe zonele fotoexpuse.

Tratamentul keratoacantoamelor multiple asociate cu alte leziuni inflamatorii rămâne în continuare o provocare, chirurgia fiind greu practicabilă pe de o parte din cauza leziunilor extinse, pe de altă parte din cauza substratului inflamator.

### **Bibliografie / Bibliography**

1. Kluger N, Minier-Thoumin C, Plantier F. Keratoacanthoma occurring within the red dye of a tattoo. *J Cutan Pathol.* 2008; 35(5):504-7.
2. Schwartz RA. Keratoacanthoma: A ClinicoPathologic Enigma. *Dermatol Surg* 2004; 30:326-333.
3. Leibovitch I, Huilgol SC, James CL, Hsuan JD, Davis G, Selva D. Periocular keratoacanthoma: can we always rely on the clinical diagnosis?. *Br J Ophthalmol.* 2005; 89(9): 1201-4.
4. Karaa A, Khachemoune A. Keratoacanthoma: a tumor in search of a classification. *Int J Dermatol.* 2007; 46(7):671-8.
5. Kaptanoglu AF, Kutluay L. Keratoacanthoma developing in previous cryotherapy site for solar keratosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006; 20(2):197-8.
6. Chuang Tsu-Yi, Brashear R. Keratoacanthoma. *Medscape Reference.* N.p., 18 May 2011.
7. Weinstock MA, Coulter S, Bates J, et al. Human papillomavirus and widespread cutaneous carcinoma after PUVA photochemotherapy. *Arch Dermatol.* 1995; 131:701-4.
8. Craddock KJ, Lauzon GJ, Tron VA. Multiple keratoacanthomas arising post – UVB therapy. *J Cut Med Surg.* 2004; 8:239-43.

### *Clinical course and prognosis*

The prognosis for solitary keratoacanthomas is very good after surgical excision. Recurrent lesions may require a more aggressive treatment (6, 23).

Patients need careful and long-lasting monitoring in order to achieve early diagnosis of non-melanoma skin cancers, such as squamous-cell carcinoma. (23)

Although the evolution of keratoacanthomas is usually benign, with spontaneous healing, sometimes they may persist for a longer time or may progress to squamous-cell carcinoma, which is why an early and correct treatment can decrease the risk of functional and aesthetic damage.

### **Conclusions**

Multiple keratoacanthomas have been described in association with other dermatological disorders, including discoid lupus erythematosus, as the inflammatory process may be the trigger in the development of keratoacanthomas. Another predisposing and/or contributory factor is the exposure to UV rays, given that both discoid lupus erythematosus lesions and keratoacanthomas are present on sun-exposed areas.

The treatment of multiple keratoacanthomas associated with other inflammatory lesions continues to be challenging, considering that surgery is difficult to perform on the one hand due to the extensive lesions, and on the other hand due to the inflammatory substrate.

9. Nofal A, Assaf M, Nofal E, Alradi M. Generalized eruptive keratoacanthoma: proposed diagnostic criteria and therapeutic evaluation. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014; 28(4):397-404.
10. Kopf AW, Bart RS. Development of more keratoacanthomas following skin testing with nitrogen mustard in a patient with the multiple keratoacanthoma syndrome. *J Dermatol Surg Oncol.* 1979; 5(6):450-1.
11. Goldenberg G, Patel S, Patel MJ, Williford P, Sanguenza O. Eruptive squamous cell carcinomas, keratoacanthoma type, arising in a multicolor tattoo. *J Cutan Pathol.* 2008; 35(1):62-4.
12. Smith KJ, Haley H, Hamza S, Skelton HG. Eruptive keratoacanthoma-type squamous cell carcinomas in patients taking sorafenib for the treatment of solid tumors. *Dermatol Surg.* 2009; 35(11):1766-70.
13. Kar HK, Sabhnani ST, Gautam RK, Sharma PK, Solanki K, Bhardwaj M. Non-familial multiple keratoacanthomas in a 70 year-old long-term non-progressor HIV-seropositive man. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2008; 74 (2): 136-8.
14. Kurien A, Henderson C, Lee S. Recurrent keratoacanthoma with vascular invasion: a diagnostic and management dilemma. *Australas J Dermatol.* 2009; 50(3):194-7.
15. Payne D, Newman C, Tyring S. Human papillomavirus DNA in nonanogenital keratoacanthoma and squamous cell carcinoma of patients with HIV infection. *J Am Acad Dermatol.* 1995; 33(6):1047-9.
16. Foxton G, Delaney T. Eruptive keratoacanthoma and squamous cell carcinoma complicating imiquimod therapy: response to oral acitretin. *Australas J Dermatol.* 2009; 50(3):194-7.
17. Eversole LR, Leider AS, Alexander G. Intraoral and labial keratoacanthoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1982; 54(6):663-7.
18. Mangas C, Bielsa I, Ribera M, Fernández-Figueras MT, Ferrándiz C. A case of multiple keratoacanthoma centrifugum marginatum. *Dermatol Surg.* 2004; 30(5):803-6.
19. Aydin F, Senturk N, Sabanciler E, Canturk MT, Turanli AY. A case of Ferguson-Smith type multiple keratoacanthomas associated with keratoacanthoma centrifugum marginatum: response to oral acitretin. *Clin Exp Dermatol.* 2007; 32(6):683-6.
20. Katoulis AC, Bozi E. Multiple Keratoacanthoma, Ferguson Smith Type. Orphanet Encyclopedia. August 2005 <http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-Keratoacanthoma.pdf>.
21. Miller JJ. Multiple Keratoacanthomas, Ferguson-Smith Variant. Medscape [www.medscape.com/viewarticle/714022\\_2](http://www.medscape.com/viewarticle/714022_2).
22. Feldman RJ, Maize JC. Multiple keratoacanthomas in a young woman: report of a case emphasizing medical management and a review of the spectrum of multiple keratoacanthomas. *Int J Dermatol.* 2007; 46(1):77-9.
23. Khashayar S, Abdulhafe, Amor K. Sporadic and Syndromic Keratoacanthomas: Diagnosis and Management. *Dermatology Nursing.* 2007; 19(2):166.
24. Sleater JP, Beers BB, Stephens CA, Hendricks JB. Keratoacanthoma: a deficient squamous cell carcinoma? Study of bcl-2 expression. *J Cutan Pathol.* 1994; 21(6):514-9.
25. Li J, Wang K, Gao F, Jensen TD, Li ST, DeAngelis PM, Kølvrå S, Proby C, Forslund O, Bolund L, Clausen F. Array Comparative Genomic Hybridization of Keratoacanthomas and Squamous Cell Carcinomas: Different Patterns of Genetic Aberrations Suggest Two Distinct Entities. *Journal of Investigative Dermatology* 2012; 132: 2060-6.
26. Annest NM, VanBeek MJ, Arpey CJ, Whitaker DC. Intralesional methotrexate treatment for keratoacanthoma tumors: a retrospective study and review of the literature. *J Am Acad Dermatol.* 2007; 56(6):989-93.
27. Kaabipour E, Haupt HM, Stern JB, Kanetsky PA, Podolski VF, Martin AM. p16 expression in keratoacanthomas and squamous cell carcinomas of the skin: an immunohistochemical study. *Arch Pathol Lab Med.* 2006; 130(1):69-73.
28. Papadavid E, Pignatelli M, Zakynthinos S, Krausz T, Chu AC. The potential role of abnormal E-cadherin and alpha-, beta- and gamma-catenin immunoreactivity in the determination of the biological behaviour of keratoacanthoma. *Br J Dermatol.* 2001; 145(4):582-9.
29. Ito Y, Kurokawa I, Nishimura K, Hakamada A, Isoda K, Yamanaka K, Tsubura A, Mizutani H. Keratin and filaggrin expression in keratoacanthoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008; 22(3):353-5.
30. Connolly M, Narayan S, Oxley J, de Berker DA. Immunohistochemical staining for the differentiation of subungual keratoacanthoma from subungual squamous cell carcinoma. *Clin Exp Dermatol.* 2008; 33(5):625-8.
31. Soddu S, Di Felice E, Cabras S, Castellanos ME, Atzori L, Faa G, Piloni L. IMP-3 expression in keratoacanthomas and squamous cell carcinomas of the skin: an immunohistochemical study. *Eur J Histochem.* 2013; 57(1):e6.
32. Cabrijan L, Lipozenciæ J, Batinac T, Lenkoviæ M, Zgombiæ ZS. Differences between keratoacanthoma and squamous cell carcinoma using TGF-alpha. *Coll Antropol.* 2013; 37(1):147-50.
33. Kambayashi Y, Fujimura T, Aiba S. Comparison of immunosuppressive and immunomodulatory cells in keratoacanthoma and cutaneous squamous cell carcinoma. *Acta Derm Venereol.* 2013; 93(6):663-8.

34. Muniz Tinoco AP, Gaia B, Kawa Kac B, Paes de Oliveira Neto M, Sporotrichosis chancre simulating keratoacanthoma followed by Sweet's-like syndrome. *J Am Acad Dermatol.* 2007; 56(2):128.
35. Vlckova-Laskoska MT, Laskoski DS. Keratoacanthoma centrifugum marginatum: a rare atypical variant of keratoacanthoma. *Clin Exp Dermatol.* 2008; 33(3):259-61.
36. Bulj TK, Kronic AL, Cetner AS, Villano JL. Refractory aggressive keratoacanthoma centrifugum marginatum of the scalp controlled with the epidermal growth factor receptor inhibitor erlotinib. *Br J Dermatol.* 2010; 163(3):633-7.
37. Schwartz RA, Torre DP. The Muir-Torre syndrome: a 25-year retrospect. *J Am Acad Dermatol.* 1995; 33(1):90-104.
38. Anadolu R, Akay BN, Bodamyali P, Akyol A. Giant keratoacanthoma-type low-grade squamous cell carcinoma of the upper lip: Response to intralesional interferon alpha-2B. *J Dermatolog Treat.* 2011; 22(4):239-40.
39. Sanders S, Busam KJ, Halpern AC, Nehal KS. Intralesional corticosteroid treatment of multiple eruptive keratoacanthomas: case report and review of a controversial therapy. *Dermatol Surg.* 2002; 28(10):954-8.
40. Cipollaro VA. The use of podophyllin in the treatment of keratoacanthoma. *Int J Dermatol.* 1983; 22(7):436-40.
41. Leonard AL, Hanke CW. Treatment of giant keratoacanthoma with intralesional 5-fluorouracil. *J Drugs Dermatol* 2006; 5: 454-456.
42. Barysch MJ, Kamarashev J, Lockwood LL, Dummer R. Successful treatment of multiple keratoacanthoma with topical imiquimod and low-dose acitretin. *J Dermatol.* 2011; 38(4): 390-2.
43. Reid DC, Guitart J, Agulnik M, Lacouture ME. Treatment of multiple keratoacanthomas with erlotinib. *Int J Clin Oncol.* 2010; 15(4): 413-5.

Conflict de interese  
NEDECLARATE

Conflict of interest  
NONE DECLARED

Adresa de corespondență: tampa\_mircea@yahoo.com

Correspondance address: tampa\_mircea@yahoo.com