

## CASO CLÍNICO

### *Multiple keratoacanthoma: a diagnostic and therapeutic challenge*

Patricia Giglio<sup>1</sup>, Francisco Bravo<sup>2,3</sup>, Manuel del Solar<sup>4</sup>, Martín Salomón<sup>2</sup>, Lucie Puell<sup>2</sup>, Karina Feria<sup>2</sup>, César Ramos<sup>2</sup>, Karen Paucar<sup>1</sup>

#### RESUMEN

El queratoacantoma (QA) es una neoplasia cutánea que por lo usual remite espontáneamente. Muchos queratoacantomas son solitarios pero también se conocen las formas múltiples: del tipo Ferguson Smith, QA eruptivos, QA múltiples persistentes, QA en el síndrome de Muir-Torre y QA centrifugum marginatum, entre otros. Se reporta el caso de una estudiante mujer de 20 años, sin antecedentes patológicos de importancia, que presentó lesiones nodulares de base eritematosa y centro costroso en ambas piernas, de tres meses de evolución. Dada la clínica e histopatología compatible se realizó el diagnóstico de queratoacantomas múltiples recibiendo diferentes tratamientos sin éxito, para finalmente responder a acitretin en una dosis de 0.5mg/kg/día, con involución de las lesiones después de cuatro semanas.

**Palabras claves:** Queratoacantomas múltiples, Acitretin.

#### SUMMARY

Keratoacanthoma (KA) is a cutaneous neoplasm that usually heals spontaneously. Most KA lesions are unique, but there can also occur as multiple lesions: Ferguson Smith type KA, eruptive KA, multiple persistent KA, KA in Muir-Torre syndrome, and KA centrifugum marginatum, among others. We report the case of a 20 year-old female student, with no significant previous medical history, who presented nodular lesions with erythematous base and crusted center in both legs, for the past three months. Given both the clinical and histological evidence, a diagnosis of multiple keratoacanthomas was made. The patient received different treatments without success until acitretin was administered at a dose of 0.5mg/kg/day, with involution of lesions after four weeks.

**Key words:** Multiple keratoacanthoma, Acitretin.

#### INTRODUCCIÓN

El queratoacantoma (QA) es un tumor epitelial único caracterizado por su rápido crecimiento y espontánea resolución, con su clásica presentación en la edad adulta media, en personas de piel clara y en áreas expuestas a la luz<sup>1</sup>.

Los queratoacantomas múltiples (QAM) representan un grupo heterogéneo de desordenes poco frecuentes, heredados o adquiridos, con lesiones que varían en número y tamaño, y que puede ser localizadas o generalizadas; a veces involucra la mucosa y ocasionalmente está asociado a malignidad o inmunosupresión.

Se reporta el caso de una estudiante mujer de 20 años de edad que presentó lesiones nodulares de base eritematosa y centro costroso en ambas piernas, de tres meses de evolución, y las cuales fueron clínica e histopatológicamente compatibles con QAM. La paciente recibió retinoides orales (acitretin) con involución de las lesiones después de cuatro semanas.

#### CASO CLÍNICO

Paciente mujer de 20 años, natural de Ayacucho y procedente de Lima, estudiante de quinto año de medicina

<sup>1</sup> Residente de dermatología. Hospital Nacional Cayetano Heredia. Lima-Perú.

<sup>2</sup> Médico dermatólogo del Servicio de Dermatología. Hospital Nacional Cayetano Heredia. Lima-Perú.

<sup>3</sup> Médico dermatopatólogo del Servicio de Dermatología. Hospital Nacional Cayetano Heredia. Lima-Perú.

<sup>4</sup> Médico jefe del Servicio de Dermatología. Hospital Nacional Cayetano Heredia. Lima-Perú.

Correspondencia: Patricia Giglio a [dra.patriciagiglio@gmail.com](mailto:dra.patriciagiglio@gmail.com)

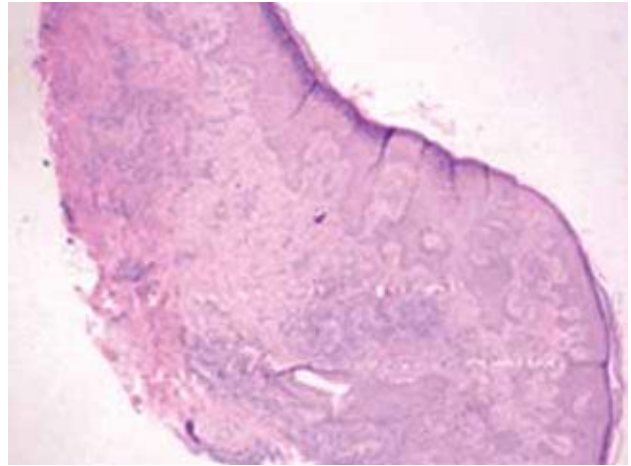
humana, inicia su enfermedad presentando una lesión papular eritematosa que progresa a una placa exofítica de 2cm de diámetro, indolora y localizada en cara posterior de pierna izquierda (**Fotografía 1**). La paciente refería viaje a Huancavelica como parte de sus prácticas universitarias, realizando actividades de campo tres semanas antes. No presentaba antecedentes personales o familiares de enfermedad. Acudió a consultorio de dermatología y de acuerdo a la anamnesis y al antecedente epidemiológico se planteó la posibilidad de una placa verrucosa de etiología infecciosa a descartar leishmaniasis cutánea, esporotricosis e infección por micobacterias, entre otros. Se solicitó biopsia cutánea así como estudios microbiológicos correspondientes.



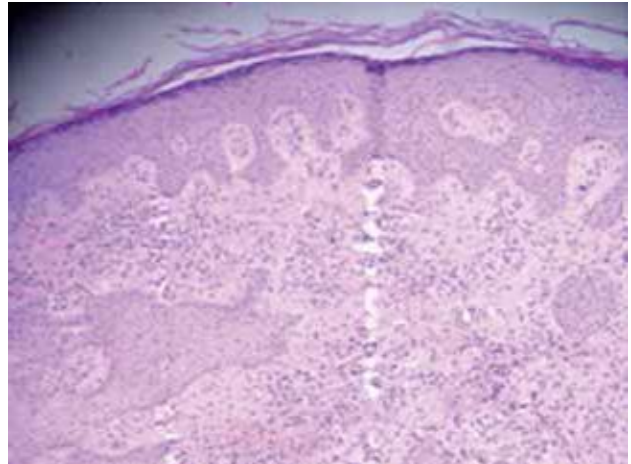
**Fotografía 1.** Placa exofítica de 2cm de diámetro en cara posterior de pierna izquierda, con base eritematosa y centro costroso elevado.

La biopsia de piel reveló principalmente cambios epidérmicos con una evidente hiperplasia pseudoepiteliomatosa así como un infiltrado difuso de neutrofilos en dermis (**Fotografías 2 y 3**). Los exámenes para descartar leishmaniasis cutánea (examen directo, PCR y cultivo) fueron negativos, el cultivo para hongos también fue negativo, sin embargo la coloración para bacilos ácido-alcohol resistentes fue positiva (1+) por lo cual se inició tratamiento con ciprofloxacino a dosis de 500mg cada 12 horas y claritromicina 500mg cada 12 horas por una infección por micobacterias atípicas y en espera de los cultivos correspondientes pendientes. Al mes de tratamiento la lesión se aplanó pero creció 1cm de diámetro y apareció una nueva lesión de 3.5cm en cara posterior de la otra pierna (**Fotografía 4**).

Se reevaluó el caso concluyéndose que la paciente presentaba una falla terapéutica al tratamiento específico y se planteó una biopsia excisional de la segunda lesión. Se optó por realizar un colgajo de trasposición tomando en consideración el tamaño de la lesión. El abordaje y la técnica quirúrgica se ilustran en las **Fotografías 5 a 7**.



**Fotografía 2.** Vista panorámica de biopsia de piel. Se aprecia hiperplasia pseudoepiteliomatosa así como infiltrados difusos en dermis. HE 40X.



**Fotografía 3.** Evidente hiperplasia pseudoepiteliomatosa e infiltrado difuso de células que intentan formar granulomas en dermis. El infiltrado está compuesto por neutrófilos en su mayoría. HE 100X.



**Fotografía 4.** Nueva lesión de 3.5cm en cara posterior de pierna derecha.



Fotografía 5. Abordaje de la segunda biopsia de tipo excisional, marcado de límites de la lesión y márgenes quirúrgicos.

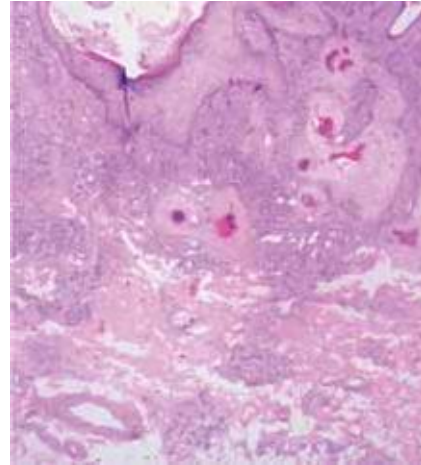


Fotografía 6. Excisión de la lesión, visualización del defecto de continuidad y proyección del cierre a través de colgajo de trasposición.

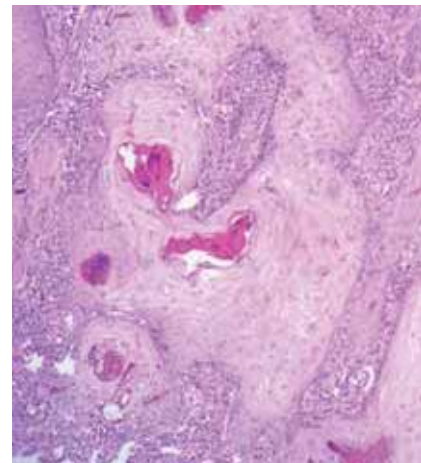


Fotografía 7. Se puede apreciar la aproximación de los bordes de la herida al realizar el colgajo de trasposición, de esta manera disminuye la tensión de la sutura.

En la segunda biopsia se observó una lesión crateriforme con marcada hiperplasia pseudoepiteliomatosa (**Fotografía 8**), con orientación vertical y constituida mayormente por tapones de queratina rodeados de células de estirpe epitelial con atipia (**Fotografía 9**). Los hallazgos fueron compatibles con el diagnóstico de queratoacantoma. Se realizó la exéresis total de la lesión inicial la cual presentó la misma histología.



Fotografía 8. Lesión crateriforme con hiperplasia pseudoepiteliomatosa de bordes bien definidos. HE 40X.



Fotografía 9. Lesión de orientación vertical constituida por múltiples tapones de queratina rodeados de agregados de queratinocitos con atipia. HE 100X.

Tres meses después de la aparición de la primera lesión la paciente presentó tres nuevas lesiones papulares de iguales características, de 0.3–0.5cm de diámetro en ambas piernas. (**Fotografía 10**) diagnosticándose: queratoacantomas múltiples.

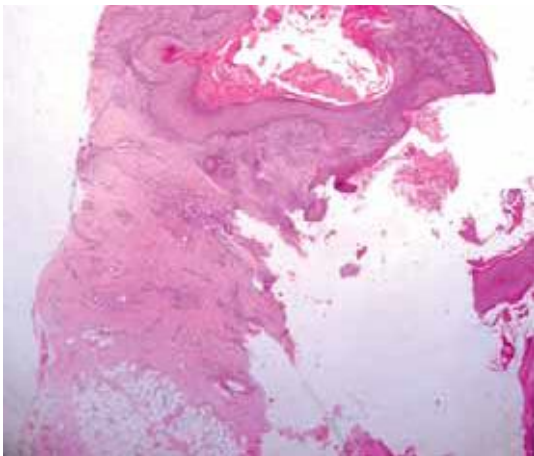
La paciente presentó una nueva lesión en el lugar de la cicatriz de la escisión a cuatro semanas del procedimiento (**Fotografía 11**), la cual fue confirmada histopatológicamente como QA (**Fotografía 12**).



Fotografía 10. Aparición de nueva lesión papular de 0.5cm de diámetro en pierna derecha y de iguales características a las lesiones previas.



Fotografía 11. Aparición de nueva lesión en el lugar de la cicatriz a las cuatro semanas del procedimiento.



Fotografía 12. Histopatología compatible con un queratoacantoma. Lesión exo y endofítica con tapón de queratina en la superficie. HE 10X.

La paciente recibió tratamiento intralesional con metotrexate en las dos siguientes lesiones que presentó, con éxito en sólo una de ellas; debido a la progresión

de las lesiones (Fotografía 13) se optó por ofrecerle un tratamiento sistémico con retinoides orales.



Fotografía 13. Progresión de las lesiones predominantemente en miembros inferiores.

## DISCUSIÓN

El queratoacantoma es un tumor epitelial único caracterizado por su rápido crecimiento y espontánea resolución, con una clásica presentación en la edad adulta media, en personas de piel clara y en áreas expuestas a la luz<sup>1</sup>.

Los queratoacantomas múltiples representan un grupo heterogéneo de desórdenes poco frecuentes, pueden ser heredados o adquiridos, variar en número y tamaño, y ser localizados o generalizados. A veces involucran la mucosa y ocasionalmente están asociados a malignidad o inmunosupresión.

El QA presenta un estadio inicial de rápida proliferación en el cual el tumor incrementa su tamaño y alcanza los 10-25mm de diámetro en seis a ocho semanas. Inicialmente es una pápula que luego adopta la forma de un volcán con un tapón de queratina que cierra el cráter central. El segundo estadio es el QA maduro, donde la lesión detiene su crecimiento y luce como un nódulo crateriforme; finalmente el estadio de involución donde 50% de los QA resuelven espontáneamente en cuatro a seis semanas, dejando una cicatriz hipopigmentada y atrófica.

La etiología de los QA es desconocida. Se presume que las lesiones derivan del folículo piloso. La característica localización del tumor en zonas fotoexpuestas y el incremento en su incidencia en las temporadas de verano, en comparación con la temporada de otoño, y la co-ocurrencia con otras fotodermatosis hace que la radiación ultravioleta sea el mayor factor de riesgo. Se conocen muchos otros factores involucrados en la aparición de QA como carcinógenos químicos (alquitrán), aceites minerales,

tabaco y trauma (exfoliaciones químicas y mecánicas, laser con dióxido de carbón, radiación y crioterapia)<sup>2</sup>.

Los QAM asociados al síndrome de Muir-Torre se deben a herencia autosómica dominante; se caracterizan por la erupción cutánea de uno o más queratoacantomas asociados a neoplasias sebáceas y uno o más cánceres viscerales gastrointestinales o urogenitales de bajo grado<sup>1</sup>. Todo paciente con QAM debe evaluarse por la presencia de neoplasias sebáceas o malignidades; la paciente no presentaba asociación con este síndrome.

Existen reportes en la literatura de ocurrencia de QA en lugares de cicatriz de procedimientos quirúrgicos<sup>3</sup>. En el caso que reportamos, la paciente recibió tratamiento quirúrgico de las dos lesiones de mayor tamaño, una de ellas presentó una nueva lesión en el lugar de la cicatriz de la escisión a cuatro semanas del procedimiento.

La verdadera incidencia de los QA es desconocida principalmente porque las lesiones regresionan espontáneamente, no son tratadas por los médicos y además muchas al ser evaluadas por los médicos son tratadas como carcinomas epiteliales y registradas como tal. Los queratoacantomas múltiples tienen una incidencia muy baja en relación a los QA solitarios e históricamente se ha intentado clasificarlos, pero cada vez son mayores los reportes de casos que no encajan dentro de los grandes grupos reportados en la literatura desde los años 30.

En 1934 Ferguson Smith describió el caso de un paciente varón joven con carcinoma escamoso primario múltiple de curación espontánea<sup>4</sup>. La entidad como queratoacantoma no se había establecido aún<sup>5</sup>. El mismo año Dunn y Ferguson Smith<sup>6</sup> reportaron el caso de un varón de 42 años con un tumor solitario de resolución espontánea con características clínicas semejantes al caso anterior, por lo cual sugirieron que algunas de estas lesiones diagnosticadas y tratadas como epitelomas primarios podían corresponder a lesiones de evolución autolimitada. Por otro lado Mac-Cormac y Scarff en 1936 describieron, bajo la denominación de molusco sebáceo, una lesión ahora reconocida como queratoacantoma<sup>7</sup>. Observaron en diez casos tumores faciales de rápido crecimiento que curaban en cuatro a seis semanas y con una apariencia que podía confundirse con epiteloma basocelular, describiéndolas en la macroscopía y microscopía como lesiones que recordaban al molusco contagioso; no señalaron la posibilidad de ser carcinomas epidermoides de resolución espontánea y propusieron que podría tratarse de cambios hipertróficos e inflamatorios en un quiste sebáceo.

Otro caso de la variedad múltiple fue reportado por Smith en 1948<sup>8</sup>. En 1950, Sommerville y Milne<sup>9</sup> y posteriormente Charteris<sup>10</sup>, Currie y Smith<sup>11</sup> reportaron el carácter familiar de la condición. Los dos últimos acuñaron el término queratoacantoma tipo Ferguson Smith, posteriormente adoptada por otros autores.

En 1950 Grzybowski<sup>12</sup> reportó el caso de un varón de 57 años quien a partir de los 50 años presentaba múltiples tumores, semejantes al tipo Ferguson Smith en su aspecto epiteliomatoso y su curación espontánea, pero diferentes en relación al número de lesiones que se presentaban en cientos, con tamaños variables desde un diámetro poco visible hasta el tamaño de una cereza, y presentes en cuero cabelludo, cara y tronco comprometiendo también la mucosa oral y el paladar. Witten y Zak en 1952 describieron un caso similar de un varón cuyos tumores iniciaron a los 48 años en toda la superficie corporal, con lesiones que iban desde el tamaño de una cabeza de alfiler hasta el de una cereza, asociados además a prurito. Las lesiones también se presentaban en las palmas y plantas. En 1963 Baer y Kopf<sup>13</sup> propusieron separar este grupo de los QA tipo Ferguson Smith y acuñaron el término queratoacantoma eruptivo; otros casos fueron reportados posteriormente<sup>14-16</sup>.

Dichos reportes describieron las características peculiares del tipo eruptivo, como el compromiso de palmas, plantas y mucosa oral (incluida la laringe), la presencia de lesiones lineales impresionando reacción tipo Koebner, ectropion y la ulceración corneal, además del prurito severo y la ausencia de antecedente familiar.

Posteriormente se reportaron casos donde se podía evidenciar características tanto del tipo Ferguson Smith como del tipo eruptivo, considerándoseles QA mixtos<sup>17</sup>. Existen también casos limitados a regiones anatómicas circunscritas sugiriendo una condición nevoide<sup>18,19</sup>. Existen también los tipos subungueales múltiples, algunos presentes únicamente a este nivel<sup>20-23</sup>; usualmente se asocian con dolor severo y destrucción del aparato ungueal. Los queratoacantomas asociados a síndromes con malignidad interna, como adenomas sebáceos y carcinomas múltiples internos, representan otras variedades<sup>24-27</sup>.

Por otro lado, existen reportes de la asociación entre los desórdenes linfoproliferativos CD30+ y desórdenes con proliferaciones epidérmicas, como los QAs y los carcinomas epidermoides. Esta relación no es clara y se postula que el QA representa una lesión reactiva en la cual los linfocitos infiltran el epitelio escamoso hiperplásico. Ante esta posibilidad, se realizó el estudio inmunohistoquímico en la biopsia de piel de la paciente, siendo CD30 negativo, descartándose la asociación<sup>28</sup>.

Así como la clasificación de los QAM es un reto, la decisión terapéutica y su éxito es un desafío para el dermatólogo. La escisión quirúrgica<sup>29-31</sup>, el curetaje, la electrodisecación<sup>32</sup>, la cirugía Mohs<sup>31,33</sup>, crioterapia y la cirugía laser<sup>34</sup> se han utilizado con éxito para el tratamiento de los queratoacantomas. Las tasas de recurrencia post excisión de las lesiones están reportadas entre 2.4<sup>33</sup> y 80%<sup>35</sup>, siendo los tumores recurrentes por lo general más agresivos y difíciles de tratar<sup>33,35</sup>.

Los queratoacantomas múltiples y solitarios han sido tratados efectivamente con 5-fluoruracilo (5-FU) intralesional.

Goette y Odom reportaron 70 casos de QA tratados con 5-FU a dosis de 50mg/ml en inyecciones de 0.2–0.3ml, con la resolución de la lesión en un promedio de 3.4 semanas<sup>35</sup>.

Otras terapias intralesionales incluyen el uso de bleomicina<sup>36</sup> a 0.25–0.4mg en dosis única o semanal con resolución de la lesión en 2–6 semanas; metotrexate<sup>37</sup> a dosis de 12.5–25mg/ml en 1–2 inyecciones de 0.4–1.5ml, con regresión en tres semanas; y alfa-interferon<sup>38</sup> a dosis de 0.9UI inyectado tres veces semanal por tres semanas.

La paciente recibió tratamiento intralesional con metotrexate y ante la progresión de las lesiones se inició tratamiento sistémico con retinoides orales. El primero en reportar los beneficios de los retinoides fue Haydey et al<sup>39</sup>, quien describió el tratamiento de un paciente con QAM con isotretinoína (a dosis de 2mg/kg/día incrementando 2mg/semana hasta una dosis final de 6mg/kg/d para la semana tres), notando regresión total de las lesiones nuevas en un periodo de 16 semanas. Otros estudios reportan dosis entre 1–2mg/kg/d<sup>40–44</sup> de retinoides orales, los cuales han demostrado ser tratamientos efectivos y regímenes supresivos para pacientes con QAM.

Aydin et al<sup>43</sup> reportaron el caso de un paciente varón de 46 años con QAM tipo Ferguson Smith y QA centrifugum marginatum tratado con acitretin 0.7mg/kg/día con freno del crecimiento de la lesión a las cinco semanas; el tratamiento se mantuvo por cinco meses con regresión total de las lesiones.

A pesar de que el exacto mecanismo del efecto de etretinato e isotretinoína se desconoce, la modulación en la diferenciación terminal de las células epidérmicas sugiere una inducción de la inhibición de la queratinización y/o la presencia de un efecto antiqueratina en el QA que se presenta como un tumor severamente queratinizante<sup>44</sup>.

El metotrexate y la ciclofosfamida han dado buenos resultados siendo una alternativa terapéutica en casos de resistencia al tratamiento usual<sup>45,46</sup>.

## CONCLUSIÓN

Nuestra paciente presentó una forma de queratoacantomas múltiples con lesiones predominantemente en piernas y de distribución folicular cuyo tratamiento quirúrgico en las dos lesiones grandes trajo recurrencia en una de ellas; igualmente el tratamiento en dos lesiones pequeñas con metotrexate intralesional fue parcial. Dado el mayor número de lesiones que desarrolló se optó por un tratamiento sistémico con retinoides orales, con lo cual se consiguió la resolución de las lesiones.

Se reporta este caso por la poca frecuencia de síndromes de queratoacantomas múltiples y para la revisión de las opciones terapéuticas que encontramos en la literatura.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. SCHWARTZ RA. Keratoacanthoma. *J Am Acad Dermatol*. 1994;30(1):1-19.
2. KARAA A, KHACHEMOUNE A. Keratoacanthoma: a tumor in search of a classification. *Int J Dermatol*. 2007;46(7):671-8.
3. WATANABE D, TACHI N, TOMITA Y. Keratoacanthoma centrifugum marginatum arising from a scar after skin injury. *J Dermatol*. 1999;26(8):541-3.
4. 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(6):267-72.
5. HJORTH N. Keratoacanthoma: a historical note. *Br J Dermatol*. 1960;72(8-9):292-5.
6. DUNN J, SMITH J. Self-healing primary squamous carcinoma of the skin. *Br J Derm*. 1934;46(12):519-23.
7. MACCORMAC H. Molluscum sebaceum. *Proc R Soc Med*. 1937;30(9):1053-4.
8. SMITH J. Multiple primary, self-healing squamous epithelioma of the skin. *Br J Dermatol Syph*. 1948;60(1):315-8.
10. SOMMERVILLE J, MILNE JA. Familial primary self-healing squamous epithelioma of the skin. *Br J Dermatol*. 1950;62(12):485-90.
11. CHARTERIS AA. Self-healing epithelioma of the skin. *Am J Roentgenol Radium Ther*. 1951;65(3):459-64.
12. CURRIE AR, SMITH JF. Multiple primary spontaneous-healing squamous-cell carcinomata of the skin. *J Pathol Bacteriol*. 1952;64(4):827-39.
13. GRZYBOWSKI M. A case of peculiar generalized epithelial tumours of the skin. *Br J Derm* 1950;62(7-8):310-3.
14. BAER RL, KOPF AW. Keratoacanthoma. In: BAER RL, WITTEN VH Yearbook of Dermatology, Chicago: Year Book Medical Publishers; 1962-63. p.7
15. ROSSMAN RE, FREEMAN RG, KNOX JM. Multiple keratoacanthomas. A case study of the eruptive type with observations on pathogenesis. *Arch Dermatol*. 1964;89: 374-81.
16. JOLLY HW Jr, CARPENTER CL Jr. Multiple keratoacanthomata. A report of two cases. *Arch Dermatol*. 1966;93(3):348-53.
17. WINKELMANN RK, BROWN J. Generalized eruptive keratoacanthoma. *Arch Dermatol*. 1968;97(6):615-23.
18. REID BJ, CHEESHROUGH MJ. Multiple keratoacanthomata. A unique case and review of the current classification. *Acta Derm Venereol*. 1978;58(2):169-73.
19. MARSHALL J, PEPLER WJ. Mollusca pseudocarcinomatosa; discussion of a case of the Ferguson Smith type of unilateral distribution. *Br J Cancer*. 1954;8(2):251-4.
20. GREEN WS, UNDERWOOD LJ, GREEN R. Multiple keratoacanthomas on upper extremities [proceedings]. *Arch Dermatol*. 1977;113(4):512-3.
21. MACAULAY WL. Subungual keratoacanthoma. *Arch Dermatol*. 1976;112(7):1004-5.
22. KOPF AW. Multiple keratoacanthomas. *Arch Dermatol*. 1971;103(5):543-4.
23. TORRE D. Multiple sebaceous tumours. *Arch Dermatol*. 1967;98(5):549-51.
24. POLEKSIC S. Keratoacanthoma and multiple carcinomas. *Br J Derm*. 1974;91(4):461-3.
25. MUIR EG, BELL AJ, BARLOW KA. Multiple primary carcinomata of the colon, duodenum, and larynx associated with kerato-acanthomata of the face. *Br J Surg*. 1966;54(3):191-5.
26. BAKKER PM, TJON A, JOE SS. Multiple sebaceous gland tumours, with multiple tumours of internal organs. A new syndrome? *Dermatologica*. 1971;142(1):50-7.
27. EDELMAN BA, JACOBS JB, ROTTERDAM H, AUERHACH R. Giant keratoacanthoma: an atypical presentation. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1990;103(3):472-5.
28. REQUENA L, ROMERO E, SÁNCHEZ M, AMBROJO P, SÁNCHEZ YUS E. Aggressive keratoacanthoma of the eyelid: «malignant» keratoacanthoma or squamous cell carcinoma? *J Dermatol Surg Oncol*. 1990;16(6):564-8.
29. CESPEDES YP, ROCKLEY PF, FLORES F, RUIZ P, KAISER MR, ELGART GW. Is there a special relationship between CD30-positive lymphoproliferative disorders and epidermal proliferation? *J Cutan Pathol* 2000; 27(6):271-5.
30. BOYNTON JR, SEARL SS, GOLDWELL EH. Large periocular keratoacanthoma: the case for definitive treatment. *Ophthalmic Surg*. 1986;17(9):565-9.
31. NEDWICH JA. Evaluation of curettage and electrodesiccation in treatment of keratoacanthoma. *Australas J Dermatol*. 1991;32(3):137-41.
32. LARSON PO. Keratoacanthomas treated with Mohs' micrographic surgery (chemosurgery). A review of forty-three cases. *J Am Acad Dermatol*. 1987;16(5 Pt 1):1040-4.
33. NEUMANN RA, KNOBLER RM. Argon laser treatment of small keratoacanthomas in difficult locations. *Int J Dermatol*. 1990;29(10):733-6.
34. KINGMAN J, CALLEN JP. Keratoacanthoma. A clinical study. *Arch Dermatol*. 1984;120(6):736-40.
35. EUBANKS SW, GENTRY RH, PATTERSON JW, MAY DL. Treatment of multiple keratoacanthomas with intralesional fluorouracil. *J Am Acad Dermatol*. 1982;7(1):126-9.

36. GOETTE DK, ODOM RB. Successful treatment of keratoacanthomas with intralesional fluorouracil. *J Am Acad Dermatol.* 1980;2(3):212-6.
37. SAYAMA S, TAGAMI H. Treatment of keratoacanthoma with intralesional bleomycin. *Br J Dermatol.* 1983;109(4):449-52.
38. MELTON JL, NELSON BR, STOUGH DB, BROWN MD, SWANSON NA, JOHNSON TM. Treatment of keratoacanthomas with intralesional methotrexate. *J Am Acad Dermatol.* 1991;25(6 Pt 1):1017-23.
39. WICKRAMASINGHE L, HINDSON TC, WACKS H. Treatment of neoplastic skin lesions with intralesional interferon. *J Am Acad Dermatol.* 1989;20(1):71-4.
40. HAYDEY RP, REED ML, DZUBOW LM, SHUPACK JL. Treatment of keratoacanthomas with oral 13-cis-retinoic acid. *N Engl J Med.* 1980;303(10):560-2.
41. LEVINE N, MILLER RC, MEYSKENS FL Jr. Oral isotretinoin therapy. Use in a patient with multiple cutaneous squamous cell carcinomas and keratoacanthomas. *Arch Dermatol.* 1984;120(9):1215-7.
42. SHAW JG, WHITE GR Jr. Treatment of multiple keratoacanthomas with oral isotretinoin. *J Am Acad Dermatol.* 1986;15(5 Pt 2):1079-82.
43. BENOLDI D, ALINOVI A. Multiple persistent keratoacanthomas: treatment with oral etretinate. *J Am Acad Dermatol.* 1984;10(6):1035-8.
44. 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.
45. STREET ML, WHITE JW Jr, GIBSON LE. Multiple keratoacanthomas treated with oral retinoids. *J Am Acad Dermatol.* 1990;23(5 Pt 1):862-6.
46. KESTEL JL Jr, BLAIR DS. Letters to the editor: Keratoacanthoma treated with methotrexate. *Arch Dermatol.* 1973;108(5):723-4.
47. GRINE CR, HENDRIX JD, GREER KE. Generalized eruptive keratoacanthoma of Grzybowski: response to cyclophosphamide. *J Am Acad Dermatol.* 1997;36(5 Pt 1):786-7.