

# Keratoakantoma: Tanı ve Tedavi Deneyimlerimiz

Ragip ONAT<sup>1</sup>, A.Cemal AYGIT<sup>1</sup>, Akın DEMIRALAY<sup>2</sup>, M.Semih AYHAN<sup>2</sup>, H.Nazmi BAYÇIN<sup>2</sup>

## ÖZET

**Amaç:** Keratoakantoma ile skuamöz hücreli karsinom arasındaki klinik görünüm ve histopatolojik incelemedeki benzerlikler dikkat çekicidir. Ayırıcı tanıyı koyabilmek için, iyi bir klinik değerlendirmenin yanı sıra, alınan biopsi materyalinin histopatolojik incelemesinin dikkatli yapılması gerekmektedir.

**Gereç ve yöntem:** Çalışmamızda, Kasım 93-Ocak 96 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Kliniğinde 13 keratoakantoma olgusunun cerrahi tedavisi yapılmış olup, tümörün kliniği, histopatolojik özellikleri ve tedavi yöntemleri tartışılmıştır.

**Bulgular:** Serimizdeki erkek / kadın oranı 1.6/1, yaş ortalaması 58.92 olarak saptandı. Olgularımızın tümü beyaz tenliydi. 12 olguda lezyon güneşe maruz kalan bölgelerde ortaya çıktıgı saptandı. Çalışmamızda aynı dönem içinde toplam 39 skuamöz hücreli karsinom olgusu gördük ve keratoakantoma / skuamöz hücreli karsinoma oranını 1/3 olarak saptadık. Lezyonların tümü vücutun kılık bölgelerinde ortaya çıktıgı saptandı. Bütün lezyonlar 1 mm. çevresinden, tam kat, total olarak eksize edildi. Olguların ameliyat sonrası 4-24 aylık zaman periyodunda 2'şer ay arayla yapılan takiplerde nüks saptanmadı.

**Sonuç:** Keratoakantoma'lar cerrahi dışı yöntemlerle tedavi edildiklerinde, histopatolojik inceleme yapılamamaktadır. Bu nedenle lezyonun total eksizyonunu önermekteyiz. Yine tanıya ilişkin olası hataları göz önüne alarak, eksizyon sonrası hastaların en az 1 yıl süreyle, lokal nüks ve metastaz yönünden takiplerinin uygun olduğunu düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Keratoakantoma, Deri tümörü, Cerrahi tedavi.

## SUMMARY

### KERATOACANTHOMA: DIAGNOSIS AND OUR EXPERIENCES OF TREATMENT

**Purpose:** Keratoacanthoma and squamous cell carcinoma have similar clinic features, and histopathologic appearance. Histopathologic investigation should be perform carefully addition to clinic evaluation for differential diagnosis.

**Method:** 13 patients who had keratoacanthoma were treated surgically at Trakya University Medical Faculty Plastic and Reconstructive Surgery Department between November 1993-January 1996. The clinical and histopathological features and treatment methods of the tumor were discussed.

**Results:** In our study, male to female ratio was 1.6/1 and average age was 58.92. All patients had fair skin. Tumor localized on the sun exposed skin in 12 patients. 39 patient who had squamous cell carcinoma were admitted in the same period. We determined keratoacanthoma to squamous cell carcinoma ratio as 1/3. All tumors were on the hairy skin of the body. All tumors excised full thickness and totally with 1 mm. normal skin. There was no recurrence within 4-24 month period postoperatively.

**Conclusion:** Histopathologic investigation of keratoacanthoma is not possible when the tumor treated by extra-surgical methods. Therefore we offer total excision, and to follow up at least 1 year postoperatively for the possibilities of recurrence or metastasis.

**Keywords:** Keratoacanthoma, Skin tumor, Surgical treatment

<sup>1</sup> Yrd.Doç.Dr., Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi., Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalı, EDİRNE

<sup>2</sup> Aras.Gör.Dr., Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalı, EDİRNE

Keratoakantoma, kıl folikülünden kaynaklandığı düşünülen, keratin ve skuamöz hücrelerden oluşan selim bir deri tümörüdür. Klasik soliter keratoakantoma tipi, eritematöz papül şeklinde ortaya çıkar, 2-8 hafta içerisinde hızla büyür ve 10-25 mm'ye ulaşır. Matür lezyon, kubbe biçiminde, gergin, parlak ve hafif kırmızımsı renkte olup, merkezi başlangıçta opak ve granüler görünümdedir. Lezyon gelişikçe çevre dokular kabararak ortası keratinle dolar ve bir krater şeklini alır. Altındaki dokulara yapışıklık göstermeyen bu lezyon, ortasındaki kuru keratin kitlesi ayrılmışca fincan biçimini alarak ülseri taklit eder (Resim I ve II). Hızlı büyümeye döneminden sonra 2-6 ay içerisinde yavaş bir gerileme dönemine girer. Bazen bu dönem 1 yıl kadar sürebilir. Lezyon tedavi edilmezse sonuç olarak geride atrofik bir skar bırakarak iyileşir (1-8).

Keratoakantomanın birçok klinik varyantı veya tipi bulunur (1,2,4,6,8):

1. Klasik soliter keratoakantoma (Resim I ve II),
2. Ferguson-Smith tipi kendiliğinden iyileşen multipl keratoakantoma: Multipl oluşu, adolesan veya erken adult dönemde görülmesi ile karakterizedir,
3. Grzybowski tipi eruptif keratoakantoma: Tipik olarak foliküler orijinli olup, 1-3 mm çapında yüzlerce papül şeklinde görülür. Bu lezyonların küçük oluşu ve Ferguson-Smith tipinden daha fazla sayıda görülmesi ile ayırt edilir,
4. Witten-Zak tipi keratoakantoma: Ferguson-Smith ve Grzybowski tiplerinin aynı anda görülmesi ile karakterizedir.
5. Dev yaygın keratoakantoma: Multipl lezyonların bir arada bulunması veya birbiriyle birleşmesi ile oluşur.
6. Keratoakantoma centrifugum marginatum: Periferik progresif büyümeye ve santral iyileşme ile karakterizedir. Bu tür el sırtını tercih eder, 20 cm gibi büyük boyutlara ulaşabilir. Bazen periferde yeni nodüller çıkar ki buna multinodüler keratoakantoma denir (Resim III).
7. İmmün supresyon ile oluşan keratoakantoma: İmmün supresyon, sadece tümörün oluşmasına neden olmakla kalmaz aynı zamanda keratoakantomanın agresif skuamöz hücreli karsinomaya dönüşümüne de neden olabilir.

Keratoakantomanın etyolojisi tam olarak bilinmemektedir, ancak sık görülen soliter tipin güneş gören vücut bölgelerinde çıkması, etyolojide güneş ışınlarının etkisini düşündürmektedir. Karsinojen ajan olan zift ve katrana maruz kalan endüstri çalışanlarında keratoakantomanın daha sık görüldüğü iyi bilinmektedir (1-4,6). Keratoakantoma sigara içenlerde daha sık görülmektedir, yapılan bir

çalışmada sigara içen ve içmeyenler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (1). Mekanik travmalar sonrası ve egzema, seboreik dermatit, psöriazis, herpes zoster, diskoid lupus eritematozus gibi dermatolojik hastalıklarda sekonder olarak keratoakantoma oluşumu bildirilmiştir. İmmün cevabının azlığı immün supresif tedavi görenlerde daha sık görülmüştür. Keratoakantomanın nadir görülen multipl tipinde genetik faktörler sorumlu tutulmuştur (1-4,6).

Keratoakantoma, sıklıkla beyaz tenli kişilerde görülür, zencilerde ise seyrekir. Erkeklerde kadınlardan 2-3 misli fazladır ve 50-65 yaşları arasında daha sık görülür. Çocuklarda görülebilmekte birlikte 20 yaşın altında nadirdir (1-4,6).

Keratoakantomaların çoğu güneşe maruz kalan killi deride gelişir (1-5). Oral kavite, konjunktiva ve subungal alanlarda da çıktıgı literatürde bildirilmiştir (1-3,6,9,10). Bu alanlardaki keratoakantomalar farklı olarak spontan regresyon göstermezler ve histolojik olarak da tipik keratoakantoma histolojisine benzemezler (1,6,9,10).

## MATERİYAL VE METOD

Materyalimizi, yaşları 38-80 arasında değişen 8'i erkek 5'i kadın toplam 13 keratoakantoma olgusu oluşturmaktadır. Olguların tümüne eksizyonel biopsi yapılarak, 9'u primer sütür, 2'si tam kalınlıklı deri grefti, 1'i kısmi kalınlıklı deri grefti ve 1'i lokal flap ile onarılmıştır. Olguların, ameliyat sonrası 4-24 aylık zaman periyodunda 2'şer ay arayla takipleri yapılmıştır.

## BULGULAR

Toplam 13 olgunun 8'i erkek, 5'i kadındır. Olgular 38-80 yaş arasında olup, yaş ortalaması 58.92 idi. Hastalığın en sık 5. ve 6. dekatlarda ( $n=10$ ) görüldüğü saptandı. Lezyonlar, 9 olguda yüzde, 3 olguda el sırtında ve 1 olguda bacakta lokalize idi. Lezyonların en büyüğü 10 cm, en küçüğü 0.5 cm çapında olup, 10'u klasik soliter tip keratoakantomaya, el sırtında lokalize olan büyük çaplı 3 lezyon ise keratoakantoma centrifugum marginatum tipine uymaktaydı. Doktora başvurana kadar geçen süre en erken 1.5 ay, en geç 1 yıl, ortalama 4.5 ay olarak saptandı. El sırtında lokalize 3 olguda spontan gerileme bulguları saptandı. Olguların tümü beyaz tenli olup Trakya Bölgesi'nde ikamet etmekteydi. 9'u çiftçi, 4'ü emekli memur ve 8'inde sigara kullanım öyküsü vardı.

Bütün lezyonlar 1 mm. çevresinden, tam kat, total olarak eksize edildi. Oluşan defektlerin 9'u primer sütür, 2'si tam kalınlıklı deri grefti, 1'i kısmi

kalınlıklı deri grefti ve 1'i de lokal flap ile kapatıldı. Olguların ameliyat sonrası 4-24 aylık zaman periyodunda 2'şer ay arayla yapılan takiplerde nüks saptanmadı. Olguların, yaş, cins, meslek, hastalık süresi, lezyon çapı, lezyon bölgesi, spontan regresyon ve tedavi şecline göre dağılımı Tablo I'de gösterilmiştir.

## TARTIŞMA

Serimizdeki erkek / kadın oranı 1.6/1, yaş ortalaması 58.92 olup, yaşıları 50-68 arasında 10 olgumuz bulunmaktadır. Bırçok seride bu tümörün erkeklerde kadınlardan 2-3 misli fazla görüldüğü, 5 ve 6. dekatlarda daha sık ortaya çıktığı bildirilmiştir (1-4,6).

Olgularımızın tümünün beyaz tenli oluşu, 9'unun çiftçi olması ve 12 olguda lezyonun güneşe maruz kalan bölgelerde ortaya çıkması, güneş işinlarının etyolojideki rolünü desteklemektedir (1-4,6).

Literatürde skuamöz hücreli karsinom ile orantı kurularak görülme sıklığına ilişkin fikir verilmiştir. Bu çalışmalarla keratoakantomanın skuamöz hücreli karsinomaya olan oranı 1/2 - 1/4.8 arasında değişmektedir (1-3,6). Çalışmamızda ise aynı dönemde toplam 39 skuamöz hücreli karsinom olgusu gördük ve keratoakantoma / skuamöz hücreli karsinoma oranını 1/3 olarak saptadık.

Keratoakantoma karakteristik olarak, 2-8 haftada 10-25 mm çapa ulaşacak kadar hızlı büyür ve 2-6 ay içerisinde yavaş bir spontan gerileme dönemine girer. Bazen bu gerileme dönemi 1 yıl kadar sürebilir (1,3,6). Bu arada eksize edilmelerinden dolayı bu gerileme dönemini saptamak zor olmakla birlikte Thomson (1), 48 keratoakantoma olgusunda ortalama gerileme dönemini 17 hafta olarak bildirmiştir. Serimizdeki spontan gerileme bulgularını, tümörün el sırtında lokalize olduğu 3 olgumuzda saptadık. Bunların 2'si 4 cm, 1'i 10 cm çapında büyük lezyonlardı ve keratoakantoma centrifugum marginatum tipine uymaktaydı. Hueston'a göre (6) 2 ay geçtiği halde spontan gerileme bulgularının görülmemesi tanıyı keratoakantomadan uzaklaştırır. Burada ayırcı tanı açısından basit bir yöntem uygulanabilir. Lezyon üzerindeki keratin tikaç bir penset yardımıyla kaldırıldığında, eğer santral keratin kitlesi altında papiller epitel yüzeyi görülmüyor ise keratoakantoma, kanama görülmüyor ise skuamöz hücreli karsinom olarak yorumlanmalıdır (6). Bununla birlikte kesin tanı histopatolojik inceleme sonrası konulabilir (1-6).

Histolojik çalışmalarda, tümörün kıl foliküllerinden kaynaklandığı görüşü yaygındır (1-6).

Serimizdeki lezyonların tümü vücutun killi bölgelerinde ortaya çıktığı saptandı.

Kıl büyümesi, periyodik evreler şeklinde birbirinden farklı süreçlerde seyretmektedir. Aktif büyümeye fazı olan anagen faz ile başlar, bunu hızlı gerileme fazı katagen faz ve duraklama fazı telogen faz takip eder (1). Keratoakantomada da buna benzer hızlı büyümeye ve gerileme fazları olmasından dolayı böyle bir teoriden yola çıkarak tümörün kıl folikülünden kaynaklandığı düşünülmektedir (1). Öte yandan keratoakantomanın seyrek de olsa el ayası, ayak tabanı, tırnak altı, oral mukoza ve konjunktiva gibi kilsiz alanlarda da ortaya çıktığı literatürde bildirilmiştir (1-3,6,9,10). Bir başka teoriye göre, tümördeki gerilemeimmünolojik mekanizmlarla açıklanmıştır (1-4,6,11). Ramselaar ve Van der Meer (1) tarafından hem insan hem de hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda ise, keratoakantomadaki gerileme, immün mekanizmaya bağlı olmadığı gösterilmiştir.

İki tip keratoakantoma bilinmektedir. Tomurcuk görünümülü yüzeyel yerleşen tip I keratoakantoma kıl folikülünün yüzeyel bölümünden kaynaklanırken, kubbe görünümülü tip II Keratoakantoma ise kıl folikülünün derin bölümü olan germinatif bölümünden kaynaklanır (1). Tip I ve Tip II keratoakantomanın oluşumu ve gelişimi Şekil I'de gösterilmiştir.

Kıl folikülünün derin bölümünden çıkan tip II keratoakantomada hücresel proliferasyon daha derinde olduğundan kubbe şeklini alır. Hücresel proliferasyonun merkezinde keratin tikaç bulunan çevresi kabarık bir lezyon oluşur. Gelişme evreleri tip I'deki gibidir. Gerileme döneminde tümör hücreleri fazla miktarda keratin oluşturmak üzere diferansiyel olur. Böylece tümör, merkezinde büyük keratin tikaç bulunan kadeh biçimini alır. Kural olarak tip II tümörler, hızlı gerileme sonucunda küçük skarlar bırakarak iyileşirler. Histopatolojik tanı açısından çok önemli olan bir özellik, psödokarsinomatöz infiltrasyonun varlığıdır (Şekil 1-d). Psödokarsinomatöz infiltrasyon, ana tümör kitlesinden stromaya doğru uzanan düzenli epitelyal hücre kolon ve adacıkları oluşturarak erken dönemdeki iyi diferansiyel karsinomu taklit eder (1).

Klinik tanı daima histopatolojik tanı ile desteklenmelidir. Bunun için lezyon çapı 2 cm.'ye kadar olan küçük çaplı lezyonlara eksizyonel biopsi, 2 cm.'den büyük olanlara ise sağlam kenarları içeren ve tümörün merkezinden geçecek şekilde fuziform tarzda insizyonel biyopsi yapılmalıdır. Bu sayede kabarık tümör kenarları ve merkezindeki keratin tikaçlarının görülmesi sağlanmış olur. Aksi takdirde

patolog tarafından skuamöz hücreli karsinom olarak yorumlanabilir (3,6).

Total eksizyon, keratoakantomaların en yaygın tedavi şeklidir (1,3,4,6,8,12). Küretaj, koterizasyon, kriyoterapi ve radyoterapi gibi yöntemler önerilse de, bunlarla kesin tanıya varılması için histopatolojik inceleme mümkün olmadıgından, lezyonun total eksizyonu daha uygundur (1,3,4,6). Multipl keratoakantomaların söz konusu olduğu Ferguson-Smith ve Grzybowski tipinde, oral isotretinoïn ve etretinate tedavisinin başarılı sonuçlar verdiği bildirilmiştir (1,2). Tümörün yerleşik olduğu nares, heliks veya dış kulak yolu gibi ameliyatı zor olan bölgelerde, intralezyonal veya topikal 5-fluorouracil ile tedavinin faydalı olduğu görülmüştür (1). Agresif, büyük çaplı veya multipl keratoakantoma türlerinin tedavisinde ise, sistemik methotrexate ile çok iyi sonuçlar alınmıştır (1,2).

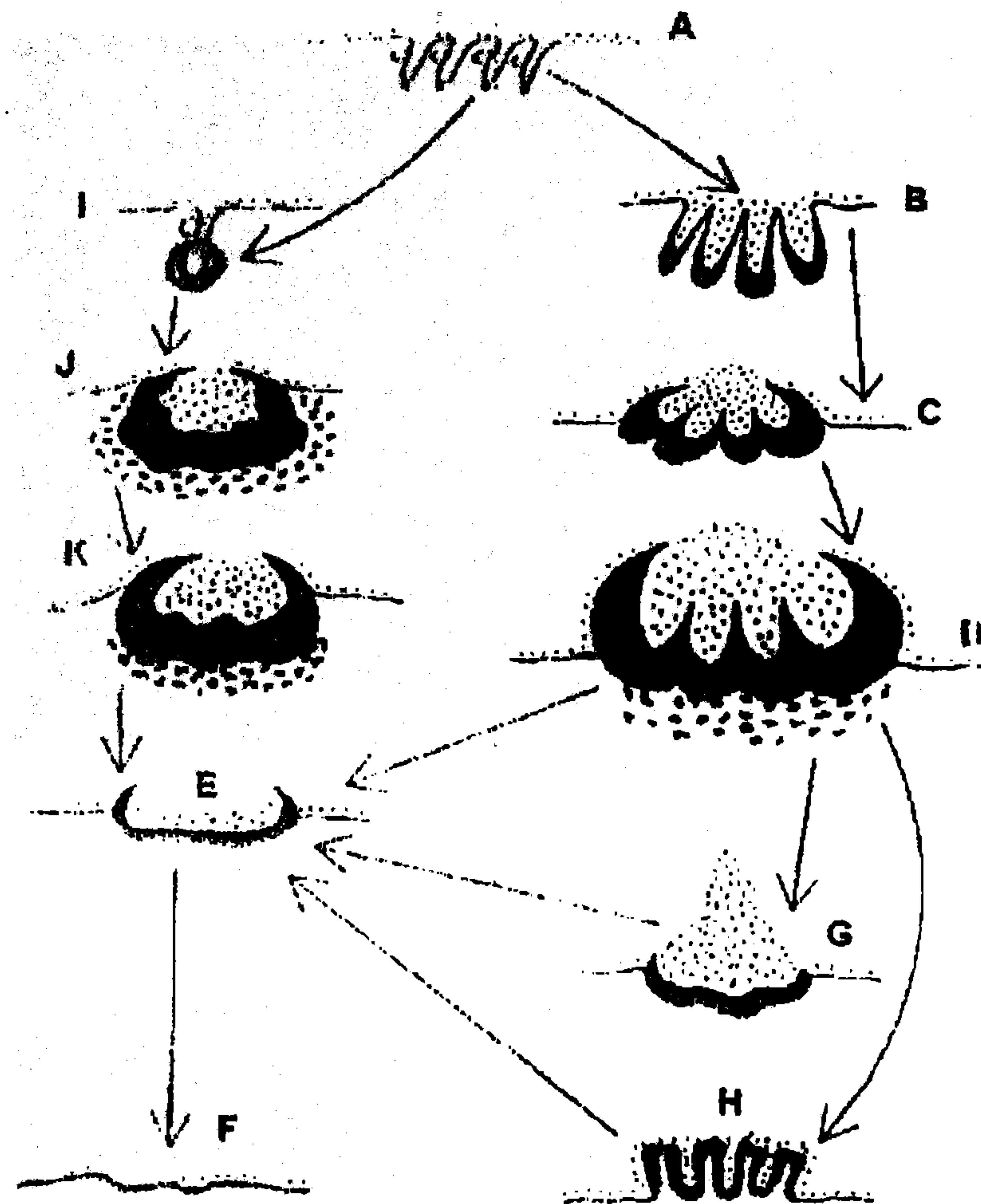
**Tablo I:** Oğularımızın dağılımı.

Olu No.	Yaş	Cins	Meslek	Hastalık Süresi	Lezyon Çapı	Lezyon Bölgesi	Spontan Regresyon	Tedavi
1	38	E	Çiftçi	4 Ay	1 cm	Alt Dudak	-	Eksizyon + Primer Sütür
2	48	E	Emekli Memur	1.5 Ay	0.8 cm	Nazolabial Sulkus	-	Eksizyon + Primer Sütür
3	50	K	Çiftçi	2 Ay	1 cm	Nazolabial Sulkus	-	Eksizyon + Lokal Flap
4	53	E	Çiftçi	3 Ay	4 cm	El Sırtı	+	Eksizyon + Tam Kalınlıklı Graft
5	54	K	Çiftçi	1.5 Ay	0.8 cm	Üst Dudak	-	Eksizyon + Primer Sütür
6	59	E	Çiftçi	3 Ay	1.3 cm	Bacak	-	Eksizyon + Primer Sütür
7	59	E	Emekli Memur	2 Ay	2 cm	Gastrokinemius Preauriküler Bölge	-	Eksizyon + Primer Sütür
8	61	K	Çiftçi	4.5 Ay	0.5 cm	Zigomatik Bölge	-	Eksizyon + Primer Sütür
9	62	E	Çiftçi	5 Ay	3.2 cm	Temporal Bölge	-	Eksizyon + Primer Sütür
10	66	K	Çiftçi	12 Ay	1 cm	Preauriküler Bölge	-	Eksizyon + Primer Sütür
11	68	K	Çiftçi	12 Ay	10 cm	El Sırtı	+	Eksizyon + Kısıtlı Kalınlıklı Graft
12	68	E	Emekli Memur	2 Ay	0.5 cm	Orbita Lateralı	-	Eksizyon + Primer Sütür
13	80	E	Emekli Memur	6 Ay	4 cm	El Sırtı	+	Eksizyon + Tam Kalınlıklı Graft

Biz oğularımızın tümüne lezyonun 1. mm. çevresinden, total eksizyon yaptık. 4 ay ile 2 yıllık zaman periyodunda 2'şer ay ara ile yaptığımız takiplerde nüks saptamadık.

### SONUÇ

Keratoakantoma ile skuamöz hücreli karsinom arasındaki klinik görünüm ve histopatolojik incelemedeki benzerlikler dikkat çekicidir. Ayırıcı tanıyı koyabilmek için, iyi bir klinik değerlendirmenin yanı sıra, alınan biopsi materyalinin histopatolojik incelemesinin dikkatli yapılması gerekmektedir. Tedavide ise, tümörün total eksizyonu önerilmektedir. Tanıya ilişkin olası hataları göz önüne alarak, eksizyon sonrası hastaların en az 1 yıl süreyle, lokal nüks ve metastaz yönünden takipleri yapılmalıdır.



Şekil I-A'da, bir grup kıl folikülü içeren deri kesiti görülmektedir. Şekil I-B'de gonca şeklindeki Tip I keratoakantoma kıl foliküllerinin duvar yüzeyinin kalınlaşması ve uzaması ile başlar. Daha sonra kıllar tıhrip olup dökülür. Neoplastik epitel keratinöz materyal üretecek tümörün merkezinde birikmesine sebep olur. Şekil I-D' de lezyon matür haldedir. Aktif büyümeye fazında proliferatif aktivite (mitoz artışı) diferansiyasyondan (keratinizasyon) daha güçlündür. Bunu az sayıda ya da hiç mitoz görülmeyen duraklama fazı izler. Gerileme fazında ise var olan epitelyal hücrelerin devamlı keratine diferansiyasyonuyla kitle küçülmeye başlar. Bu sırada stromada lenfosit, plazma hücreleri ve polimorf nüveli lökositlerin görüldüğü inflamatuar reaksiyonlar da gelişebilir. Bu değişikliklerin sonucunda lezyon cilt yüzeyine doğru giderek büyür. Daha sonra keratin tıkaçı tek parça halinde lezyondan ayrılp, tümör kadeh şeklini alır (Şekil I-E). Sonunda lezyon yerinde bülüşmiş bir skar bırakarak kaybolur (Şekil I-F). Bununla birlikte bütün lezyonlar bu şekilde gerilemez, bazen keratin artışına bağlı korn kütane oluşturup (Şekil I-G), bazen de lezyon ülserleşerek yassı papillomatöz kitle haline gelebilir (Şekil I-H). Tümörün gelişimi her ne şekilde olursa olsun sonuçta gerileyerek Şekil I-F'deki gibi sonuçlanır. Bazen tümör keratin boynuzu oluşturup, büyümeye veya gerileme olmadan uzun bir dönem bu halde kalabilir.



Resim I: 7 no'lu olgudaki soliter tipte keratoakantom.



Resim II: 11 no'lu olgudaki keratoakantoma centrifugum marginatum.



**Resim III:** 7 no'lu olgunun histopatalojik görünümü.

#### KAYNAKLAR

- 1- Ghadially R, Ghadially FN: Keratoacanthoma In Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF Eds. Dermatology In General Medicine (4<sup>th</sup> Edit.), New York: McGraw-Hill Inc., 1993; 1: Chapter 76, 851.
- 2- Koh HK, Bhawan J: Keratoacanthoma In Moschella SL, Hurley HJ, W.B. Dermatology (3<sup>rd</sup> Edit.), Philadelphia: Saunders Co., 1992; 2: Chapter 67, 1728-1729.
- 3- Popkin GL: Tumors of the skin: A dermatologist's viewpoint: Keratoacanthoma In. McCarthy JG. Plastic Surgery (1<sup>st</sup> Edit.), Philadelphia: WB Saunders Co., 1990; 5: Chapter 73, 3607-3608.
- 4- Cook B, Gass SD, Lichten MD, Marshall SF, Solomon LM: Benign Skin Tumors: Keratoacanthoma, In Cohen M. Mastery of Plastic and Reconstructive Surgery (1<sup>st</sup> Edit.), Boston: Little Brown & Co., 1994; 1: Chapter 19, 298.
- 5- Paletta FX: Premalignant and Malignant Lesions of the Skin: Keratoacanthoma In Stark RB. Plastic Surgery of the Head and Neck (1<sup>st</sup> Edit.). New York: Churchill Livingstone, 1987; 1: Chapter 10, 225-226.
- 6- Hueston JT : Keratoacanthoma In Emmett AJJ, O'Rourke MGE, Malignant Skin Tumours (1<sup>st</sup> Edit.). Edinburgh: Churchill Livingstone, 1982; 83-91.
- 7- Chuang TY, Reizner GT, Elpern DJ, Stone JL, Farmer ER: Keratoacanthoma in Kauai, Hawaii. Arch. Dermatol. 1993; 129:317-319.
- 8- McGregor IA, McGregor FM: Keratoacanthoma In McGregor IA, McGregor FM Cancer of the Face and Mouth. Edinburg, Churchill Livingstone. 1<sup>st</sup> Edit. 1986; Chapter 3, 77-80.
- 9- Shatkin BT, Hunter JG, Song IC: Familial Subungual Keratoacanthoma in Association With Ectodermal Dysplasia. Plastic and Reconstructive Surgery.. 92(3), September 1993: 528-531.
- 10- Munro S, Brownstein S, Liddy B: Conjunctival Keratoacanthoma. Am. J. Ophthalmol. November 1993;116(5): 654-655.
- 11- Dangoisse Ch, Meyvisch K, Ledoux M: Multiple Eruptive Keratoacanthoma and Immunity Disorders. Dermatology 1993; 186 :313-316.
- 12- DesPrez JD, Brownstein GM: Metastatic Disease of the Neck In: Plastic Surgery of the Head and Neck. Ed. Stark RB New York, Churchill Livingstone. 1<sup>st</sup> Edit. 1987; 2:, Chapter 59, 1420.