

Rozsiana powierzchowna porokeratoza – skuteczne leczenie miejscowe retinoidami

Disseminated superficial porokeratosis – successful treatment with topical retinoids

Dominika Roziewska, Aneta Szczerkowska-Dobosz, Olivia Komorowska

Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Jadwiga Roszkiewicz

Przeegl Dermatol 2010, 97, 191–195

SŁOWA KLUCZOWE:

blaszka rogowa, porokeratoza, retinoidy.

KEY WORDS:

cornoid lamella, porokeratosis, retinoids.

STRESZCZENIE

Wprowadzenie. Porokeratozy (PK) stanowią rzadką grupę schorzeń, których istotą jest zaburzenie procesu rogowacenia. Klinicznie choroby te charakteryzują się występowaniem obrączkowatych ognisk z hiperkeratocyczną obwódka, natomiast histopatologicznie obecnością w naskórku blaszek rogowych. Etiologia PK nie jest dotąd w pełni poznana. W około 50% przypadków wystąpienie zmian wiąże się z nabytym upośledzeniem odporności. Brak optymalnego leczenia PK powoduje, że podejmowane są próby terapii za pomocą różnych metod.

Cel pracy. Przedstawienie chorej z rozsianą, powierzchowną PK, leczonej z dobrym efektem retinoidami stosowanymi miejscowo.

Opis przypadku. Opisano przypadek dotyczący 74-letniej chorej z rozsianą powierzchowną PK, współistniejącą z zapaleniem wątroby typu C. Rozpoznanie ustalono na podstawie badania histopatologicznego, w którym stwierdzono obecność charakterystycznych blaszek rogowych. W leczeniu zastosowano retinoidy miejscowo i uzyskano całkowitą remisję zmian skórnych.

Wniosek. Retinoidy stosowane miejscowo mogą stanowić skuteczną metodę terapii rozsianej powierzchownej PK.

ABSTRACT

Introduction. Porokeratoses (PKs) comprise a rare group of skin disorders with disturbed keratinization. Clinically PKs present as annular lesions with a hyperkeratotic ridge. A histopathological hallmark of PKs is called cornoid lamella. Aetiology of porokeratoses is unknown; in 50% of cases PKs are associated with acquired immune deficiency. There is no fully effective treatment of this diseases and different methods of therapy have been tried.

Objective. To present a case of disseminated superficial porokeratosis successfully treated with topical retinoids.

Case report. We present a 74-year old woman with disseminated superficial porokeratosis associated with HCV infection. The diagnosis was established based on histopathological examination, which revealed typical cornoid lamella. The patient was treated with topical retinoids with complete remission of skin lesions.

Conclusion. Topical retinoids may be an effective method of treatment of disseminated superficial porokeratosis.

ADRES DO KORESPONDENCJI:

lek. Dominika Roziewska
Katedra i Klinika Dermatologii,
Wenerologii i Alergologii
Gdański Uniwersytet
Medyczny
ul. Dębinki 7
80-211 Gdańsk
e-mail:
dominikaroz@gmail.com

WPROWADZENIE

Porokeratozy (PK) to grupa rzadkich dziedzicznych lub nabytych zaburzeń keratynizacji, manifestujących się klinicznie występowaniem brązowych, pojedynczych lub licznych, obrączkowatych ognisk z lekko złuszczącą się obwódką. W obrazie histopatologicznym charakterystyczne jest nadmierne rogowacenie z obecnością blaszek rogowych (ang. *cornoid lamella*), czyli kolumn komórek parakeratocytów, wychodzących z ognisk o ściężałej lub nieprawidłowej warstwie ziarnistej [1]. Etiologia schorzenia nie jest dokładnie poznana. W patogenezie PK rozważa się predyspozycję genetyczną z autosomalnie dominującym modelem dziedziczenia [2]. W około połowie przypadków choroba ma charakter nabyty, najczęściej związany z upośledzeniem odporności [3]. Do stanów i schorzeń, w których występują PK, należą: transplantacje narządów, choroby rozrostowe szpiku, przewlekła niewydolność nerek, ziarniniak grzybiasty, infekcja ludzkim wirusem niedoboru odporności (ang. *human immunodeficiency virus* – HIV), stwardnienie rozsiane, miaśnienia, leczenie immunosupresyjne, a także choroby wątroby [4–6].

Dotychczas nie opisano w pełni skutecznej metody leczenia PK. Najczęściej stosuje się krioterapię, miejscowe retinoidy, 5-fluorouracyl, imikwimod, elektrokoagulację, laseroterapię, dermabrazję, a nawet chirurgiczne wycięcie pojedynczych ognisk chorobowych [7].

CEL PRACY

Przedstawienie bardzo dobrego wyniku leczenia rozsianej powierzchownej PK za pomocą miejscowo stosowanych retinoidów.



Ryc. 1. Dobrze odgraniczone, mnogie zmiany z rogowaciejącym brzegiem i lekko zanikową częścią środkową na skórze grzbietu i ramion

Fig. 1. Well demarcated, multiple lesions with hyperkeratotic border and atrophic centre on back and arms

OPIS PRZYPADKU

Chora, lat 74, z rozpoznaniem rozsianej powierzchownej PK pozostaje pod opieką Poradni Dermatologicznej Kliniki Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego w Gdańsku od 2006 roku. Choroba rozpoczęła się w 2003 roku występowaniem wyraźnie odgraniczonych, obrączkowatych ognisk o średnicy od 0,5 do 1 cm, z widoczną, lekko uniesioną, łuszczącą się, hiperkeratocytową obwódką i niewielkim centralnym zanikiem (ryc. 1., 2.). Zmiany zajmowały skórę grzbietu, ramion, ud i podudzi. Nie towarzyszyły im dolegliwości podmiotowe. Wywiad rodzinny w kierunku chorób skóry był ujemny. Chora negowała nadmierną ekspozycję na słońce. W 2001 roku pacjentka była hospitalizowana na Oddziale Chorób Zakaźnych Szpitala w Elblągu, gdzie rozpoznano wirusowe zapalenie wątroby typu C.

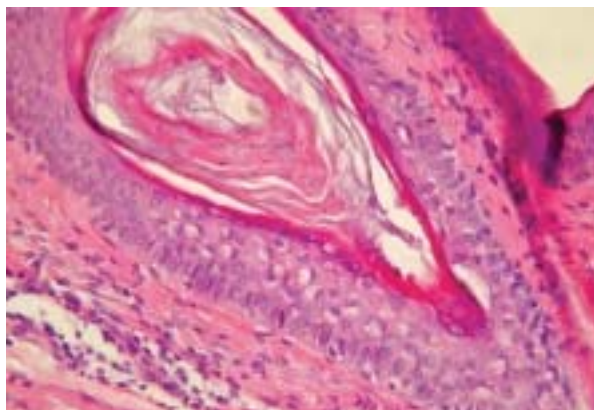
W badaniu histopatologicznym wycinka ze zmian wykazano obecność blaszek rogowych (ryc. 3.), potwierdzając kliniczne rozpoznanie PK.

U pacjentki dwukrotnie, w odstępach 3-miesięcznych, zastosowano krioterapię podtlenkiem azotu na pojedyncze ogniska, uzyskując po pół roku jedynie niewielką poprawę stanu miejscowego. Od listopada 2006 roku chora stosowała miejscowo retinoidy, początkowo izotretynoinę w żelu, następnie tretynoinę w płynie i kremie. Po półtorarocznej terapii obserwowano zdecydowaną poprawę stanu miejscowego – zmiany wyraźnie przybladły, a w większości ognisk ustąpiła hiperkeratocytowa obwódka. Leczenie kontynuowano, stosując tretynoinę w kremie, a od marca 2009 roku adapalen w kremie. Podczas badania kontrolnego przeprowadzonego we wrześniu 2009 roku stwierdzono całkowitą remisję zmian chorobowych (ryc. 4.). Przez całe



Ryc. 2. Zmiany w przybliżeniu – wyraźnie widoczny, lekko uniesiony hiperkeratocytowy brzeg wykwitów

Fig. 2. Enlarged lesions – marked, slightly elevated hyperkeratotic border



Ryc. 3. Czop rogowy z kolumnową porokeratozą, wklinowujący się w warstwę kolczystą, widoczne ściężczenie warstwy ziarnistej (barwienie hematoksyliną, eozyną)

Fig. 3. Cornoid lamella with parakeratotic column which invaginates into spinous layer, thinning of granular layer (haematoxylin and eosin)



Ryc. 4. Całkowite ustąpienie zmian skórnych po zastosowaniu terapii miejscowymi retinoidami

Fig. 4. Complete resolution of lesions after local therapy with retinoids

leczenie nie obserwowano żadnych działań niepożądanych związanych ze stosowanymi miejscowo retinoidami.

Ze względu na łagodny przebieg zapalenia wątroby, chora pozostaje pod opieką ambulatoryjną poradni hepatologicznej, z zaleceniem przyjmowania leków osłaniających wątrobę i stosowania odpowiedniej diety.

OMÓWIENIE

Parokeratozy to grupa chorób, których istotę stanowi zaburzenie keratynizacji. Pierwsze dwa doniesienia na temat tego schorzenia, opublikowane niezależnie, pochodzą z 1893 roku [8, 9]. W kolejnych latach opisano liczne, różniące się obrazem klinicznym i umiejscowieniem ognisk odmiany PK: *porokeratosis linearis*, *porokeratosis punctata*, *porokeratosis superficialis disseminata*, *porokeratosis superficialis actinica disseminata* i *porokeratosis plantaris, palmaris et disseminata* [10].

Wykwity mogą pojawiać się w każdym wieku, często są mnogie, najczęściej zajmują kończyny i tułów, rzadziej twarz. Pierwotnym wykwitem jest czerwono-brązowa grudka z czopem rogowym w środku. Zmiana ta szerzy się odśrodkowo, tworząc obrączkowate, nieregularne ogniska z zanikiem w centrum i uniesionym, hiperkeratocycznym brzegiem [11].

Każdą z odmian PK charakteryzują pewne odmienne cechy kliniczne, wszystkie jednak łączą podobny obraz histopatologiczny, immunohistochemiczny i ultrastrukturalny [12].

Cechą diagnostyczną obrazu histopatologicznego jest występowanie wąskich kolumn ciasno ułożonych parakeratocytów, tzw. blaszek rogowych, które wklinowują się w postaci czopu do

warstwy kolczystej naskórka. Warstwa ziarnista poniżej blaszki rogowej jest ściężcza lub zanika, natomiast komórki niższych warstw naskórka ulegają wakuolizacji. W skórze właściwej mogą występować nieswoiste nacieki limfocytarne [10].

Rozsiany i powierzchowny charakter zmian u przedstawianej chorej, ich typowa morfologia oraz umiejscowienie odpowiadają obrazowi *porokeratosis superficialis disseminata*. Jest to postać PK zwykle indukowana przez immunosupresję, w której bardzo liczne wykwity pojawiają się w późniejszych dekadach życia, częściej u kobiet niż u mężczyzn [10]. U opisywanej chorej zmiany skórne zaczęły pojawiać się stopniowo po około 2 latach od rozpoznania zapalenia wątroby, wywołanego wirusem typu C. Wykwity zajmowały zarówno skórę odsłoniętą, jak i miejsca nienarażone na działanie światła słonecznego, m.in. skórę grzbietu i ud.

Patogeneza PK nie jest poznana. Rozważa się różne mechanizmy prowadzące do zaburzeń keratynizacji, będących istotą tego schorzenia. Zgodnie z jedną z hipotez wykwity skórne w przebiegu PK są wynikiem obwodowego rozrostu klonu nieprawidłowych keratynocytów, prowokowanego przez światło UV, uraz, infekcje lub immunosupresję [13].

Do stanów immunosupresyjnych skojarzonych z PK należą: transplantacje narządów (nerek, wątroby, serca, płuc, szpiku kostnego), choroba Hodgkina, białaczki, szpiczak mnogi, zespół mielodysplastyczny, ziarniniak grzybiasty, infekcja HIV, stwardnienie rozsiane, miastenia, choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, pęcherzyca zwykła i liściasta, zapalenie skórno-mięśniowe, toczeń rumieniowaty, reumatoidalne zapalenie stawów, leczenie immunosupresyjne z powodu schorzeń o podłożu immunologicznym oraz bielactwo. Opisano występowanie PK w schorzeniach wątroby

– marskości, raku i wirusowym zapaleniu typu C. Porokeratoza może wystąpić również u chorych przewlekłe leczonych metodą fotochemoterapii, a także u osób nadmiernie korzystających z solariumów [4–6, 13, 14].

Porokeratoza nie stanowi jedynie defektu estetycznego, niesie także ryzyko złośliwej transformacji, które szacuje się na 7,5–11,6%. W obrębie zmian chorobowych mogą powstawać: rak kolczystokomórkowy, rak podstawnokomórkowy i choroba Bowena [15, 16]. Ten względnie duży odsetek zachorowań na nowotwory skóry osób z PK uzasadnia uznanie jej za stan przednowotworowy, a więc wymagający leczenia i ścisłej obserwacji [10].

Wybór optymalnej metody terapii PK jest trudny. Zależy on od wielkości, liczby i umiejscowienia wykwitów, a także towarzyszących schorzeń. Nie opisano w pełni skutecznych i satysfakcjonujących metod leczenia PK. Najczęściej stosuje się: krioterapię, miejscowo retinoidy, 5-fluorouracyl, 5% imikwimodu w kremie, laseroterapię, elektrokoagulację, dermabrazję oraz, sporadycznie, chirurgiczne wycięcie zmian [7]. Stosowanie tej ostatniej metody w wielu przypadkach nie jest możliwe ze względu na rozsiany charakter wykwitów [17].

Niedrogą i często skuteczną opcję leczniczą stanowi krioterapia. Bhushan i wsp. [18] opisali metodę stosowania pojedynczych, 20-sekundowych cykli mrożenia zmian ciekłym azotem. Leczenie było dobrze tolerowane i nie wymagało miejscowej anestezji. Zmiany ustępowały z pozostawieniem atroficznych blizn, z utratą mieszków włosowych, mimo to efekt kosmetyczny był zadowalający. Według innych autorów metoda ta jest jednak obciążona dużym ryzykiem wystąpienia nawrotów i bliznowacenia. Z tego też względu krioterapia wydaje się mieć zastosowanie jedynie w ograniczonych, pojedynczych zmianach PK [19].

Dobre wyniki leczenia preparatami zawierającymi 5-fluorouracyl różnych schorzeń przebiegających z hiperkeratozą zasugerowały możliwość ich zastosowania u pacjentów z PK. Goncalves [20] opisał schemat leczenia, zgodnie z którym lek był aplikowany 3 razy dziennie. U wszystkich pacjentów po 1–3 tygodniach w obrębie ognisk chorobowych pojawiał się niewielki stan zapalny, mimo to terapię kontynuowano przez kolejne 8–10 dni, aż do wywołania silnego odczynu zapalnego. Efektem niepożądanym leczenia była utrzymująca się przez kilka tygodni hipopigmentacja lub hiperpigmentacja w miejscach aplikacji leku. Nie obserwowano nawrotów. Inni autorzy [21] podejmowali także próby leczenia PK za pomocą maści z 5-fluorouracylem pod opatrunkiem okluzyjnym. Również i w tej metodzie do uzyskania remisji zmian skórnych konieczne było uzyskanie silnej miejscowej reakcji zapalnej.

Stosunkowo wiele badań dotyczy leczenia PK 5-procentowym imikwimodem w kremie [22–25]. Skuteczność leku można tłumaczyć jego immunomodulującym działaniem i immunozależnym mechanizmem PK. Preparat aplikowano według różnych schematów, najczęściej raz dziennie przez 3–5 dni w tygodniu. Przy przewadze zmian hiperkeratotycznych lek stosowano pod opatrunkiem okluzyjnym. Leczenie było dobrze tolerowane i prowadzone zwykle przez 5–6 tygodni, aż do uzyskania miejscowego stanu zapalnego. Wykwity skórne ustępowały z pozostawieniem zanikowej blizny i resztkowych przebarwień lub odbarwień skóry.

W odmianie powierzchniowej, rozsianej, związanej z działaniem światła słonecznego, dobry efekt terapeutyczny uzyskano, stosując miejscową terapię 0,0004% takalcitolem [26].

W przypadkach linijnej PK najbardziej skutecznym leczeniem wydaje się dermabrazja z użyciem diamentowego frezu. W celu uzyskania dobrego efektu terapeutycznego konieczne jest, aby wywołane uszkodzenie sięgało połowy grubości warstwy siateczkowatej skóry. Gojenie wiąże się z występowaniem tylko nieznacznej hiperpigmentacji i hipertrofii naskórka. Autorzy pracy uważają, że dermabrazja zapewnia skuteczne i bezpieczne leczenie PK Mibellego i linijnej PK [27]. W piśmiennictwie istnieją ponadto pojedyncze doniesienia dotyczące zastosowania lasera CO₂, których autorzy są zdania, że jest to leczenie skuteczne, chociaż obciążone ryzykiem wystąpienia bliznowacenia i odbarwienia skóry [28, 29].

Retinoidy są lekami wprowadzonymi do lecznictwa dermatologicznego w 1976 roku. Do tej grupy zalicza się retinol (witaminę A) oraz jego naturalne i syntetyczne analogi. W organizmie człowieka witamina A stanowi niezbędny czynnik wpływający przede wszystkim na wzrost i prawidłowy stan komórek nabłonka. Poprzez działanie na swoiste receptory, retinoidy wykazują zdolność regulowania procesów rogowacenia i różnicowania keratynocytów, zmniejszają przyleganie i ułatwiają złuszczenie martwych komórek naskórka, pobudzają także syntezę kolagenu i angiogenezę. Ponadto leki te, hamując zależne od lipooksygenazy przemiany kwasu arachidonowego, zmniejszają stan zapalny [30]. Skuteczność retinoidów w schorzeniach z zaburzeniami keratynizacji uzasadnia ich stosowanie w PK. Hong i wsp. [31] opisali przypadek dotyczący chorego z linijną PK obejmującą lewą stronę ciała, u którego zastosowano acytretynę w dawce 30 mg/dobę. Po 7 miesiącach terapii uzyskano zmniejszenie się zmian, a w badaniu histopatologicznym nie stwierdzono obecności blaszek rogowych. Inni autorzy opisywali również przypadki leczenia PK etretinatem w dawce 50–75 mg/dobę przez 3 tygodnie [32, 33]. Doustne retinoidy zalecane

są w rozległych, rozsianych postaciach PK, nie tylko jako metoda lecznicza, ale także jako profilaktyka przeciwnowotworowa [32]. Jedną z opcji terapeutycznych PK wymienianą w piśmiennictwie są retinoidy stosowane miejscowo. Autorzy niniejszej publikacji nie spotkali się jednak z pracami zajmującymi się tym tematem bardziej szczegółowo. Do uzyskania efektów terapeutycznych retinoidów aplikowanych miejscowo konieczne jest ich długotrwałe stosowanie. W opisywanym przypadku do uzyskania zadowalającej poprawy konieczna była półtoraroczna terapia, natomiast dopiero po 2,5 roku uzyskano całkowitą remisję zmian chorobowych. Leczenie było całkowicie pozbawione działań niepożądanych oraz w pełni akceptowane przez pacjentkę.

Podsumowując, należy stwierdzić, że nie istnieją optymalne, pozbawione ryzyka wystąpienia miejscowych powikłań, sposoby leczenia PK. Żadna z metod nie jest uniwersalna i w pełni skuteczna we wszystkich klinicznych odmianach choroby. Stosowanie miejscowe retinoidów wydaje się dobrą alternatywą terapii rozsianej powierzchownej PK, jednak, o czym świadczy opisany przypadek, w celu uzyskania pełnego efektu terapeutycznego konieczna jest długotrwałe, nawet kilkuletnie leczenie.

Piśmiennictwo

- Braun-Falco O., Plewig G., Wolff H.H., Burgdorf W.: Dermatologia. Wydawnictwo Czelej, Lublin, 2002, 699.
- Xia J.H., Yang Y.F., Deng H., Tang B.S., Tang D.S., He Y.G. i inni: Identification of a locus for disseminated superficial actinic porokeratosis at chromosome 12q23.2-24.1. *J Invest Dermatol* 2000, 114, 1071-1074.
- Raychaudhuri S.P., Smoller B.R.: Porokeratosis in immunosuppressed and nonimmunosuppressed patients. *Int J Dermatol* 1992, 31, 781-782.
- Kanitakis J., Euvrard S., Faure M., Claudy A.: Porokeratosis and immunosuppression. *Eur J Dermatol* 1998, 8, 459-465.
- Lederman J.S., Sober A.J., Lederman G.S.: Immunosuppression: a cause of porokeratosis? *J Am Acad Dermatol* 1985, 13, 75-79.
- Macmillan A.L., Roberts S.O.: Porokeratosis of Mibelli after renal transplantation. *Br J Dermatol* 1974, 90, 45-51.
- Adriaans B., Salisbury J.R.: Recurrent porokeratosis. *Br J Dermatol* 1991, 124, 383-386.
- Mibelli V.: Contributo allo studio della ipercheratosi dei anali sudoriferi (porokeratosis). *G Ital Mal Veneree Pelle* 1893, 28, 313-335.
- Respighi E.: Di una ipercheratosi non ancora descritta. *G Ital Mal Veneree Pelle* 1893, 28, 356-386.
- Szczerkowska-Dobosz A., Sobjanek M., Lange M., Jasiel-Walikowska E., Barańska-Rybak W.: Rozsiana powierzchowna porokeratoza współistniejąca z zapaleniem wątroby wywołanym wirusem HCV. Opis przypadku. *Przeegl Dermatol* 2007, 94, 229-232.
- Chemosky M.E.: Porokeratosis. *Arch Dermatol* 1986, 122, 869-870.
- Jurecka W., Neumann R., Knobler R.: Porokeratosis: immunohistochemical, light and electron microscopic evaluation. *Dermatopathology* 1991, 24, 96-101.
- Lee H.W., Oh S.H., Choi J.C., Chang S.E., Lee M.W., Choi J.H. i inni: Disseminated superficial porokeratosis in a patient with cholangiocarcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2006, 54 (Suppl. 2), 56-58.
- Bencini P.L., Crosti C., Sala F.: Porokeratosis: immunosuppression and exposure to sunlight. *Br J Dermatol* 1987, 116, 113-116.
- Shrum J.R., Cooper P.H., Greer K.E., Landes H.B.: Squamous cell carcinoma in disseminated superficial actinic porokeratosis. *J Am Acad Dermatol* 1982, 6, 58-62.
- Maubec E., Duveillard P., Margulis A., Bachollet B., De-gois G., Avril M.F.: Common skin cancers in porokeratosis. *Br J Dermatol* 2005, 152, 1389-1391.
- Schamroth J.M., Zlotogorski A., Gilead L.: Porokeratosis of Mibelli: overview and review of the literature. *Acta Derm Venereol* 1997, 77, 207-213.
- Bhushan M., Craven N.M., Beck M.H., Chalmers R.: Linear porokeratosis of Mibelli: successful treatment with cryotherapy. *Br J Dermatol* 1999, 141, 389-90.
- Eyre W.G., Carson W.E.: Linear porokeratosis of Mibelli. *Arch Dermatol* 1972, 105, 426-429.
- Goncalves J.C.: Fluorouracil ointment treatment of porokeratosis of Mibelli. *Arch Dermatol* 1973, 108, 131-132.
- McDonald S.G., Peterka E.S.: Porokeratosis (Mibelli): treatment with topical 5-fluorouracil. *J Am Acad Dermatol* 1983, 8, 107-110.
- Harrison S., Sinclair R.: Porokeratosis of Mibelli: successful treatment with topical 5% imiquimod cream. *Australas J Dermatol* 2003, 44, 281-283.
- Sanchez G., Sanchez A., Ramirez V.: Porokeratosis of Mibelli of the axillae: treatment with topical imiquimod. *J Dermatol Treat* 2006, 17, 319-320.
- Ahn S.J., Lee H.J., Chang S.E., Lee M.W., Choi J.H., Moon K.C. i inni: Case of linear porokeratosis: successful treatment with topical 5% imiquimod cream. *J Dermatol* 2007, 34, 146-147.
- Agarwal S., Berth-Jones J.: Porokeratosis of Mibelli: successful treatment with 5% imiquimod cream. *Br J Dermatol* 2002, 146, 338-339.
- Bohm M., Luger T.A., Bonsmann G.: Disseminated superficial actinic porokeratosis: treatment with topical tacalcitol. *J Am Acad Dermatol* 1999, 40, 479-480.
- Spencer J., Katz B.: Successful treatment of porokeratosis of Mibelli with diamond fraise dermabrasion. *Arch Dermatol* 1992, 128, 1187-1188.
- Barnett J.H.: Linear porokeratosis: treatment with the carbon dioxide laser. *J Am Acad Dermatol* 1986, 14, 902-904.
- Groot D.W., Johnston P.A.: Carbon dioxide laser treatment of porokeratosis of Mibelli. *Lasers Surg Med* 1985, 5, 603-606.
- Zasady postępowania w łuszczycy. Consensus PTD. *Przeegl Dermatol* 2000, 87, 465-471.
- Hong J.B., Hsiao C.H., Chu C.Y.: Systematized linear porokeratosis: a rare variant of diffuse porokeratosis with good response to systemic acitretin. *J Am Acad Dermatol* 2009, 60, 713-715.
- Bundino S., Zina A.M.: Disseminated porokeratosis of Mibelli treated with RO 10-9359. A study of two cases with ultrastructural remarks. *Dermatologica* 1980, 160, 328-336.
- Hacham-Zadeh S., Holubar K.: Etretinate in the treatment of disseminated porokeratosis of Mibelli. *Int J Dermatol* 1985, 24, 258-260.

Otrzymano: 19 I 2010 r.

Zaakceptowano: 9 IV 2010 r.