

Poroqueratosis: actualización

Porokeratosis: an update.

Ehekatzin Arturo Carreño-Gayosso,¹ Marco Antonio Rodríguez-Castellanos²

Resumen

Las poroqueratosis son un grupo de enfermedades poco frecuentes, de causa desconocida, que se forman por la alteración en la queratinización, clínicamente se manifiestan como placas queratósicas anulares. Presentamos una revisión actualizada de los aspectos epidemiológicos, clínicos, diagnósticos y los tratamientos más eficaces contra esta enfermedad.

PALABRAS CLAVE: Poroqueratosis; poroqueratosis superficial diseminada; poroqueratosis actínica superficial diseminada; poroqueratosis de Mibelli; poroqueratosis lineal; poroqueratosis punctata.

Abstract

Porokeratosis is a group of rare diseases of unknown etiology, which are formed by an alteration in keratinization and which clinically presents as annular keratotic plaques. We present an update on the epidemiological, clinical aspects, diagnosis and most effective treatments of this disease.

KEYWORDS: Porokeratosis; Disseminated superficial porokeratosis; Disseminated superficial actinic porokeratosis; Porokeratosis of Mibelli; Linear porokeratosis; Punctate porokeratosis.

¹ Dermatólogo y residente de Cirugía Dermatológica.

² Dermatólogo adscrito a la Consulta Externa.

Instituto Dermatológico de Jalisco Dr. José Barba Rubio, Zapopan, Jalisco, México.

Recibido: marzo 2019

Aceptado: mayo 2019

Correspondencia

Ehekatzin Arturo Carreño Gayosso
ehekatzin.dermamd@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Carreño-Gayosso EA, Rodríguez-Castellanos MA. Poroqueratosis: actualización. Dermatol Rev Mex. 2019 julio-agosto;63(4):373-387.

ANTECEDENTES

Las poroqueratosis son un grupo de enfermedades poco frecuentes, genéticamente determinadas o adquiridas, de origen desconocido, caracterizadas por la alteración de la queratinización; en términos clínicos se manifiestan como placas anulares, con bordes queratósicos, que corresponden histológicamente a columnas compactas de células paraqueratósicas que se extienden a través del estrato córneo (laminilla cornoide).¹

Antecedentes históricos

Vittorio Mibelli acuñó el término poroqueratosis y en 1893 describió lo que ahora se considera la forma clásica. El mismo año Respighi reportó la forma superficial diseminada de la enfermedad; sin embargo, el término de poroqueratosis superficial diseminada lo introdujo George C Andrews en 1937. La manifestación lineal la describió Truffi en 1905. La poroqueratosis actínica superficial diseminada fue descrita por Chernosky en 1966. Guss, en 1971, reportó la poroqueratosis palmo-plantar diseminada y en 1977 Rahbari propuso que se agregara la poroqueratosis *punctata* a este grupo de enfermedades. En 1942 Paul Vigne y colaboradores comunicaron el primer informe de degeneración maligna. Asimismo, MacMillan y Roberts, en 1974, describieron la asociación de inmunosupresión con poroqueratosis.^{2,3}

Epidemiología

Las poroqueratosis son un grupo de dermatosis poco frecuentes cuya verdadera incidencia y prevalencia se desconocen. Pueden afectar a ambos sexos, con ligero predominio en uno u otro, según la variante clínica. La poroqueratosis actínica superficial diseminada es la forma más frecuente, representa 41.3% aproximadamente;⁴ se observa más en mujeres, entre la tercera y cuarta décadas de la vida.^{1,5} La poroqueratosis de

Mibelli es más común durante la niñez, tiende a afectar más al sexo masculino, es la segunda más frecuente,^{1,5} constituye 32.7% de los casos.⁴ La poroqueratosis lineal se observa hasta en 14.9%,² a menudo de forma congénita o excepcionalmente en la edad adulta, con ligero predominio en las mujeres.^{1,5} La poroqueratosis *punctata* y la poroqueratosis palmo-plantar diseminada son dos formas poco frecuentes, que constituyen 11.1% del total,⁴ principalmente aparecen en la edad adulta, sobre todo en hombres.^{1,5} En la serie de Sasson y colaboradores⁴ no hubo casos de poroqueratosis superficial diseminada; sin embargo, en el trabajo realizado por Tan y su grupo,⁶ ésta representó 11%; se ha observado que es más frecuente en mujeres y tiende a aparecer a la edad de 5 a 10 años.^{1,5}

Etiopatogenia

Se cree que las diferentes formas de poroqueratosis pueden ser distintos fenotipos de una misma alteración genética, esto por la predisposición que se ha visto en algunas familias con poroqueratosis. Se ha identificado un modo de transmisión autosómico dominante con penetrancia variable en poroqueratosis de Mibelli, palmo-plantar diseminada, actínica superficial diseminada y superficial diseminada. En la poroqueratosis actínica superficial diseminada es muy evidente la heterogeneidad genética, se han reconocido cuatro locus (DSAP1, DSAP2, DSAP3 y DSAP4), localizados en los cromosomas 1, 12, 15 y 16.⁷⁻¹² Existen dos genes asociados con poroqueratosis superficial diseminada en los cromosomas 12 y 18 (DSP1 y DSP2).^{13,14} Además, se han reconocido dos niñas portadoras de la mutación genética, pero asintomáticas, por lo que se cree que puede tener penetrancia relacionada con la edad.^{15,16} Varios tipos de poroqueratosis comparten los mismos locus que la poroqueratosis actínica superficial diseminada y la superficial diseminada, por lo que se cree que pueden ser causadas por la mis-

ma mutación genética con diferente expresión clínica.^{10,13,15,17}

La queratinización es un proceso de múltiples pasos, en donde el resultado biológico es la diferenciación terminal de los queratinocitos, que es controlada por varios genes que, según las necesidades, se expresan o suprimen.¹⁸ Se cree que genes como SART3, MVK, EMLIN2, SSH1 pueden estar vinculados con su patogenia, están implicados en múltiples procesos celulares vitales, como función de barrera de la piel, diferenciación de queratinocitos, así como la regulación de la proliferación y transformación de células epiteliales, también ayudan a proteger a los queratinocitos de apoptosis inducida por radiación ultravioleta A, por lo que el mal funcionamiento de los mismos puede contribuir a la aparición de queratinocitos disfuncionales.^{10,15,19-22}

La poroqueratosis lineal es un mosaicismo con distribución segmentaria, donde una clona de células anormales aparece durante la embriogénesis, distribuyéndose a lo largo de las líneas de Blaschko. La tipo 1 tiene forma lineal en una persona aparentemente sana, que puede explicarse por la mutación *de novo* heterocigótica postcigótica, limitada al segmento afectado, este tipo de mutación no puede heredarse, a menos que haya afección gonadal. La tipo 2 ocurre en individuos con enfermedad autosómica dominante en uno de sus genes, pero tienen una nueva mutación postcigótica durante el desarrollo embrionario, que inactiva el otro alelo que era normal, presentando pérdida de heterocigosidad; esto ocasiona una enfermedad más severa debido a homo-hemicigosidad del gen afectado. Estos pacientes muestran una enfermedad más severa que sigue las líneas de Blaschko, con manifestación más temprana de la poroqueratosis lineal, con poroqueratosis actínica superficial diseminada heterocigota de alivio espontáneo, no segmentaria, acompañada de mayor riesgo de transformación maligna.²³⁻²⁶

En personas genéticamente predispuestas por razones aún desconocidas, se genera una clona de queratinocitos anormales, con expansión periférica de forma local, algunos con características displásicas localizados en la base de la lámina corneide, similar a lo que ocurre con las queratosis actínicas, que en el corte histológico es evidente el cambio de queratinocitos con atipias celulares y aquéllos de características normales.²⁷ Esto apoyado por la presencia de ADN aneuploide, incremento en la proporción de queratinocitos en fase S y G2/M del ciclo celular, aumento en la expresión de oncoproteínas p53/Rb en las cercanías de la lámina corneide y negatividad a las mismas en piel sana adyacente o en controles sanos.²⁸⁻³¹ La expresión histológica de esto sería la paraqueratosis, que es la principal característica de la laminilla corneide, ésta puede producirse por la falta de maduración de los queratinocitos, aumento en el recambio de las células epidérmicas, o ambas situaciones, demostrado por la negatividad a MIB-1 en lesiones de poroqueratosis.^{27,32} Por debajo de la laminilla corneide hay apoptosis prematura de los queratinocitos, con disminución de la expresión de loricrina y sobreexpresión de involucrina, lo que refleja la alteración en la diferenciación terminal. Además, la expresión de loricrina y filagrina está interrumpida en la laminilla corneide, reflejado por la ausencia de capa granular a este nivel.^{18,33} La sobreexpresión de p53 también puede estar asociada con el daño celular que, combinado con cambios estructurales de los queratinocitos, los conduce a apoptosis prematura y queratinización anormal.^{18,34,35} Además, se han realizado estudios en los que se cree que la poroqueratosis comparte mecanismos fisiopatológicos con la psoriasis, esto por la sobreexpresión en ambas enfermedades de citoqueratinas 16, 6A, 6B y 17 en la laminilla corneide, que se expresan en estados hiperproliferativos, como el proceso de cicatrización normal; por lo anterior se piensa que la poroqueratosis puede ser un estado hiperproliferativo con potencial desarrollo de neoplasias malignas.³⁶⁻³⁸

Se han identificado algunas neoplasias malignas desencadenantes, las más asociadas son las hematológicas (enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple, leucemia, micosis fungoide, policitemia vera) y también cáncer en órgano sólido (esófago, colon, ovario, hígado, vías biliares y próstata), con un curso paralelo a la neoplasia, por lo que algunos autores la han llegado a considerar una enfermedad paraneoplásica.¹ La inducción o exacerbación de poroqueratosis se ha relacionado con la radiación ultravioleta (especialmente en poroqueratosis actínica superficial diseminada), ya sea luz natural o de una fuente artificial, pueden aparecer con la exposición a UVA o UVB, pero la combinación de ambas parece tener sinergia (**Figura 1**).^{33,39-41} Además, se ha relacionado con agentes infecciosos, traumatismo mecánico, fármacos (furosemida,

hidroclorotiazida, benzoclorotiazida, esteroides tópicos, inhibidores de TNF- α , antibióticos e hidroxiurea) e inmunosupresión.⁴²⁻⁴⁸

Clasificación y características clínicas

La lesión primaria de la poroqueratosis es una pápula queratósica de 1 a 3 mm de diámetro, que se expande de forma centrífuga, hasta formar una placa de características anulares, con centro atrófico y borde queratósico sobreelevado de varios tamaños o formas (**Figura 2**).¹

En la actualidad se reconocen seis formas clínicas de la enfermedad:^{1-3,5} poroqueratosis de Mibelli, superficial diseminada, actínica superficial diseminada, lineal, *punctata*, palmo-plantar diseminada.

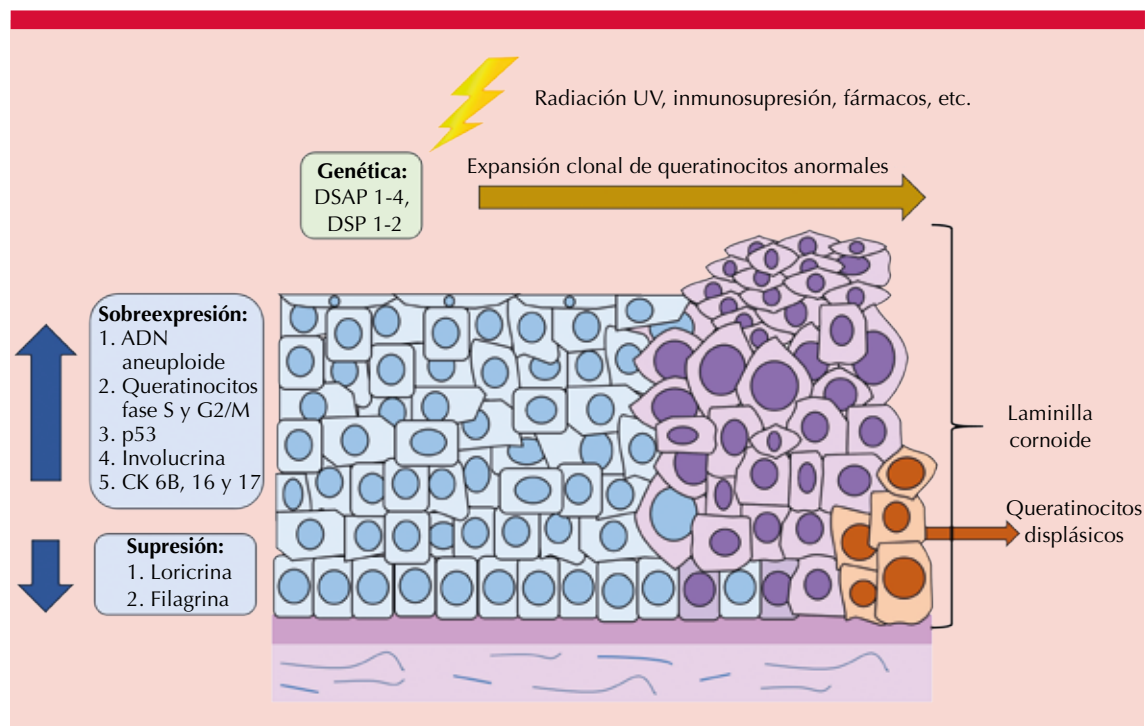


Figura 1. Etiopatogenia de la poroqueratosis: en personas genéticamente predispuestas factores endógenos y exógenos contribuyen a la aparición de poroqueratosis, que culmina en el desarrollo de cáncer de piel.



Figura 2. Dermatoscopia de placa anular queratósica de poroqueratosis.

La poroqueratosis de Mibelli, también conocida como poroqueratosis excéntrica o poroqueratosis *centrifugata atrophicans*, se distingue por una o escasas placas anulares, la piel en el centro puede ser atrófica o de características normales, por lo general alopecica, con hipo-hiperpigmentación, anhidrosis, de bordes irregulares, puede tener aspecto verrugoso o llegar a ulcerarse, de crecimiento lento, con tamaño variable, incluso puede observarse fenómeno de Koebner. Predomina en las extremidades, ocasionalmente afecta la cara, las palmas, las plantas, los genitales, la piel cabelluda o la mucosa oral, generalmente aparece de forma unilateral, con manifestación bilateral y simétrica en pocos casos (**Figura 3**).^{1-3,5} La poroqueratosis gigante se considera una variante morfológica de la poroqueratosis de Mibelli, las lesiones se califican gigantes a partir de 10 cm de diámetro, incluso se han reportado casos de hasta 60 cm, sus bordes queratósicos pueden llegar a alcanzar 1 cm de altura y al parecer esta variante tiene alto potencial de transformación maligna.⁴⁹⁻⁵¹ Las lesiones habitualmente son asintomáticas, pero pueden ser pruriginosas, especialmente en los pliegues cutáneos. Puede ser esporádica o transmitida de forma autosó-



Figura 3. Poroqueratosis de Mibelli en un niño de 10 años, acompañada de surcos de Beau en la primera lámina ungueal (cortesía del Dr. José Alfredo Soto Ortiz).

mica dominante.^{1-3,5} Puede afectar los genitales externos o zonas adyacentes, se observa casi exclusivamente en hombres y solo se han reportado casos esporádicos sin antecedentes familiares de poroqueratosis. Se ha vinculado incluso en 30% de los casos con diabetes mellitus, enfermedades de transmisión sexual y hasta la fecha no se han reportado casos de transformación maligna en esta localización.⁵²⁻⁵⁴

La poroqueratosis superficial diseminada y la actínica superficial diseminada muestran de forma temprana múltiples pápulas queratósicas (ocasionalmente cientos), pigmentadas, eritematosas, con centro atrófico, que van creciendo hasta tomar una forma anular, de menos de un centímetro, distribuidas de forma simétrica y bilateral. La poroqueratosis actínica superficial diseminada se localiza principalmente en zonas extensoras de las extremidades, V del escote y la cara (**Figura 4**). La poroqueratosis superficial diseminada es clínicamente similar a la actínica superficial diseminada, excepto que la luz UV no es un factor desencadenante, afecta zonas fotoexpuestas y no fotoexpuestas, como el tronco, los genitales, las palmas y las plantas. Un tercio de los pacientes en ambas formas experimenta prurito o sensación de ardor, no afectan las pal-



Figura 4. Paciente con poroqueratosis actínica superficial diseminada, con predominio en el tronco y el cuello.

mas ni las plantas y de ellas se ha descrito un modo de transmisión autosómico dominante. La poroqueratosis superficial diseminada se ha asociado con amiloidosis cutánea y es la forma que predomina en sujetos inmunosuprimidos.^{1-3,5}

En la poroqueratosis de Mibelli las lesiones son placas hiperqueratósicas, agrupadas en trayecto lineal siguiendo las líneas de Blaschko. Hay dos formas de manifestación, la primera afecta una sola extremidad, con predominio en su parte más distal; la segunda se caracteriza por múltiples lesiones, de forma generalizada, afecta más de una extremidad, el tronco o la cara. Puede ser concomitante con lesiones en la lámina ungueal como pterigión, fisuras longitudinales, etc. Se

sugiere que ésta es la forma segmentaria de un trastorno autosómico dominante y a menudo hay algún familiar con poroqueratosis actínica superficial diseminada.^{1-3,5}

En la poroqueratosis *punctata* o de Mantoux, las lesiones afectan las palmas o las plantas, en forma de hoyuelos o pápulas queratósicas de 1 a 2 mm de diámetro, induradas a la presión y con márgenes elevados, pueden manifestarse linealmente o agruparse en placas (**Figura 5**). Se ha descrito con forma de transmisión autosómica dominante, pero la mayoría de los casos, al parecer, son esporádicos. Sertznig y su grupo⁵ consideran a la poroqueratosis palmo-plantar diseminada una variante de la poroqueratosis *punctata*, las lesiones aparecen en las palmas y las plantas durante la adolescencia, con posterior desarrollo en cualquier parte del cuerpo, incluida la mucosa oral donde toman forma anular; puede acompañarse de prurito incapacitante o con menos frecuencia de dolor.^{1-3,5,55}

Se han reportado pocos casos con afectación del aparato ungueal, donde pueden ocasionar surcos transversales, crestas longitudinales, pterigión e incluso distrofia ungueal, a menudo relacionado con poroqueratosis de Mibelli (**Fi-**



Figura 5. Poroqueratosis punctata en la región palmar.

gura 3) y poroqueratosis lineal.⁵⁶⁻⁵⁸ La afección de la mucosa oral también es infrecuente, pero en esa localización conserva su aspecto anular característico, tiende a afectar más los labios y la lengua, pero de igual modo la mucosa oral en cualquier localización, es más frecuente en la poroqueratosis de Mibelli seguida de poroqueratosis actínica superficial diseminada.⁵⁹⁻⁶¹

También se ha descrito la coexistencia de dos o más formas de poroqueratosis. Se ha propuesto que la recombinación genética sea la causa de la coexistencia de dos o más formas clínicas, principalmente poroqueratosis lineal y actínica superficial diseminada, cuando la forma homocigota de la enfermedad ocurre, las manifestaciones pueden sobrevenir de forma más temprana y severa, con más hiperqueratosis o tomando un aspecto verrugoso.⁶²⁻⁶⁴

Si bien es cierto que se han descrito seis formas clásicas de esta dermatosis, la poroqueratosis *ptychotropica* la describieron recientemente Lucker y su grupo,⁶⁵ a partir de entonces se han descrito casi el mismo número de casos que la poroqueratosis palmo-plantar diseminada/poroqueratosis *punctata* que se describieron 20 años antes. El término *ptychotropica* proviene del vocablo griego *ptyche* (pliegue) y *tropé* (sobre), predomina en el sexo masculino y hasta el momento no se han reportado casos con transmisión familiar. En términos clínicos, puede manifestarse como máculas, pápulas o placas, algunas con aspecto verrugoso que característicamente afectan la región perianal y el pliegue interglúteo, aunque pueden extenderse a los genitales o los muslos (**Figura 6**), hasta el momento sólo se ha reportado un caso con transformación a carcinoma de células escamosas; el hallazgo histopatológico característico que distingue a esta enfermedad de la poroqueratosis clásica es que la laminilla cornoide se encuentra a lo largo de toda la lesión, a diferencia de los otros tipos de poro-



Figura 6. Poroqueratosis *ptychotropica* que afecta la región interglútea y las ingles con extensión a los muslos.

queratosis en los que la laminilla cornoide se encuentra en el borde queratósico.⁶⁵⁻⁶⁸ Por lo que consideramos que ésta debería agregarse a la clasificación de poroqueratosis. Otras variantes clínicas menos frecuentes se agrupan en el **Cuadro 1**.

Las poroqueratosis también se han vinculado con inmunosupresión, con mayor frecuencia en pacientes con trasplante de órgano sólido, principalmente en receptores de trasplante renal,^{5,69} esto tal vez debido a que el riñón es el órgano que más se trasplanta en todo el mundo;⁷⁰ sin embargo, también ha afectado a pacientes con VIH,⁴² neoplasias hematológicas, diabetes mellitus, así como cualquier enfermedad que requiera

Cuadro 1. Variantes clínicas poco frecuentes de poroqueratosis

Variante clínica	Edad de aparición	Relación hombre:mujer	Características
Poroqueratosis folicular ^{102,103}	20 a 60 años	3:2	En términos histológicos, la laminilla cornoide está confinada al folículo piloso
Poroqueratosis papular prurítica y eruptiva ^{104,105}	50 a 80 años	7:1	Aparece de forma súbita, acompañada de prurito intenso y remite de forma espontánea en algunos meses
Poroqueratosis pustulosa ^{106,107}	10 a 50 años	1:1	Pústulas concomitantes con las lesiones de poroqueratosis
Poroqueratosis ulcerativa ¹⁰⁸	50 años	1:0	Ulceración de lesiones preexistentes de poroqueratosis con infiltrado liquenoide
Poroqueratosis ampollosa ^{109,110}	70 años	2:0	Ampollas subepidérmicas sobre lesiones de poroqueratosis; se vincula con inmunosupresión

administración de fármacos inmunosupresores o citotóxicos para su tratamiento y las lesiones tienden a regresar después de la suspensión del tratamiento inmunosupresor.¹ Se especula que esto se debe a la inhibición del sistema inmunitario encargado de la eliminación de las clonas anormales de queratinocitos, lo que posiblemente promueva el desarrollo y expansión clonal de los mismos.^{1,71} Esto también apoya la teoría de la radiación UV como factor desencadenante, porque la radiación UV también puede inducir cierto grado de inmunosupresión local.¹ La poroqueratosis de Mibelli y la superficial diseminada son las formas más frecuentes en este grupo de pacientes. Se estima incidencia de 0.38 a 10.8% en pacientes con trasplante renal, con media del inicio de la inmunosupresión y la aparición de la enfermedad de 4 a 5 años.^{5,71} Hasta el momento, contrario a lo que se pensaría, no parece haber aumento en la incidencia de transformación a cáncer de piel en las lesiones de poroqueratosis en este grupo de pacientes.^{42,71,72}

En algunos reportes de casos se ha asociado con enfermedades genéticas, como los síndromes de Rothmund-Thompson, de Nijmegen, de Werner, de Bloom y de Gardner; además, se ha relacionado con enfermedades autoinmunitarias, como pénfigo vulgar, enfermedad de Crohn, policondritis recidivante, dermatomiositis y lupus eritematoso sistémico; estas enfermedades tienen

en común causar distintos grados de inmunosupresión, así como inducir cierta predisposición a diversos tipos de neoplasias malignas.^{4,6,73-76}

Diagnóstico

El diagnóstico se establece por correlación clínico-patológica, requiere la detección de la laminilla cornoide en la histopatología. Está constituida por tres características microscópicas: 1) una columna vertical de paraqueratosis en la epidermis, 2) pérdida o disminución de la capa granulosa en el área donde se encuentra la capa de células paraqueratóticas, 3) disqueratosis, vacuolización o ambas de las células por debajo del estrato espinoso (**Figura 7**). La laminilla cornoide puede variar en extensión, altura y distribución en cada lesión individual.⁷⁷

Los depósitos de amiloide se observan principalmente en la poroqueratosis actínica superficial diseminada, aunque se han descrito de forma ocasional en poroqueratosis superficial diseminada, poroqueratosis de Mibelli y poroqueratosis *ptychotropica*, más a menudo se hallan en la dermis papilar por debajo de la laminilla cornoide. El término amiloidosis se refiere a los depósitos anormales de material extracelular con propiedades físicas, químicas y tintoriales similares; este material es de naturaleza proteica, insoluble y resistente a la proteólisis. Estos depósitos re-

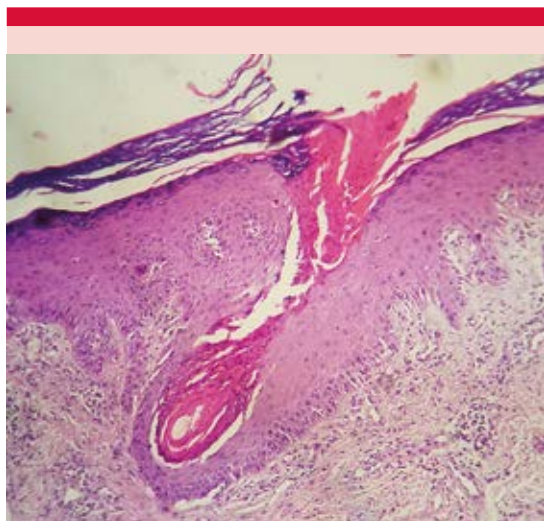


Figura 7. Hematoxilina y eosina (40X): laminilla corneíde de una lesión de poroqueratosis.

presentan una forma de amiloidosis secundaria localizada, que provienen de los queratinocitos degenerados. Pueden estar presentes incluso en 30% de los casos, generalmente en aquéllos con mayor tiempo de evolución.^{77,78}

La laminilla corneíde puede verse de forma ocasional en otras dermatosis, como las queratosis actínicas, queratosis seborreicas, cicatrices, verruga vulgar, liquen plano, nevo sebáceo, millium y carcinoma de células escamosas o carcinoma basocelular, por lo que, si bien es muy característica, no es patognomónica de poroqueratosis y debe hacerse la correlación clínico-patológica correcta.^{77,79}

Curso y pronóstico

Es una enfermedad con curso impredecible, que puede ir desde aumento progresivo y lento en el número y tamaño de las lesiones, hasta la involución espontánea de las mismas posterior a un brote inflamatorio. Cuando se relaciona con

inmunosupresión, la evolución de las lesiones es paralela a la misma, con involución de las lesiones al desaparecer la inmunosupresión.^{1,80,81}

Ahora se considera una condición patológica premaligna, las lesiones pueden tener transformación maligna en su mayor parte a carcinoma de células escamosas, seguido de carcinoma basocelular y más raramente a melanoma. Esta progresión se ha visto en aproximadamente 7.5% de los casos, mientras que en pacientes japoneses incluso en 11.6%, con un periodo de latencia que puede alcanzar 36 años. Las lesiones que pueden tener mayor riesgo son las más antiguas, de mayor tamaño, localizadas en las extremidades o el tronco, así como las asociadas con poroqueratosis lineal. Se calcula que la poroqueratosis lineal puede tener riesgo de transformación maligna de 16.7 a 19%, la poroqueratosis palmo-plantar diseminada de 9.5%, la poroqueratosis de Mibelli de 7.6 a 12.5% y la poroqueratosis actínica superficial diseminada de 3.4%. En un tercio de los casos llega a haber múltiples lesiones, con metástasis a ganglios linfáticos y en raras ocasiones pueden ser fatales. Todo esto apoyado por la existencia de la laminilla corneíde en el corte histológico adyacente a los tumores descritos.^{4,82-87}

En cultivos de queratinocitos epidérmicos y fibroblastos dérmicos derivados de lesiones de poroqueratosis, se han encontrado múltiples anomalías cromosómicas estructurales y numéricas, lo que ocasiona inestabilidad cromosómica en esas células, por lo que se cree que estas clonas de queratinocitos anormales son las responsables de la predisposición de estas lesiones a desarrollar neoplasias malignas.⁸⁸ Además, se ha demostrado que en los queratinocitos de pacientes con poroqueratosis o carcinoma de células escamosas coexiste el ADN euploide-poliploide con incremento en la proporción de células en fase S/G2/M del ciclo celular, lo que sugiere que estas clonas de queratinocitos anormales son

responsables de la actividad hiperproliferativa e irregular de esas lesiones. En lesiones precancerosas, como las queratosis arsenicales, displasia cervical uterina, pólipos de colon y en cáncer cervicouterino, ha habido hallazgos similares.⁸⁹ También en lesiones de poroqueratosis gigante se ha encontrado mayor número de queratinocitos displásicos acompañados de mayor cantidad de ADN poliploide, a diferencia de sus contrapartes no gigantes, lo que explicaría la alta predisposición de esta forma clínica de evolucionar a cáncer de piel.⁹⁰

Se ha propuesto pérdida de la heterocigosidad o pérdida alélica como mecanismos genéticos en la evolución a cáncer de la poroqueratosis. Las mutaciones en p53/pRb, al parecer, no son la principal causa de la poroqueratosis; sin embargo, parecen tener una estrecha asociación con la transformación maligna de estas lesiones, en especial su transformación a carcinoma de células escamosas. Además, se ha vinculado con otros agentes externos e internos, sin una relación tan clara, como es el caso de la radiación ionizante, la inmunosupresión y la radiación ultravioleta. Si bien es cierto que estas lesiones pueden llegar a tener transformación maligna, su pronóstico en general es bueno.^{4,83,85,91}

Tratamiento

En la actualidad no existen guías de tratamiento contra la poroqueratosis y debido a la rareza intrínseca de esta enfermedad no hay estudios controlados con distribución al azar, por lo que únicamente contamos con series de casos y reportes de casos, lo que tiene niveles de evidencia 4 y 5, respectivamente, de acuerdo con el Centro de Medicina Basada en Evidencia de Oxford (CEBM).^{92,93} Otras limitaciones de los estudios disponibles son la evaluación subjetiva de los resultados, tiempo de duración entre cada caso y a menudo contienen muchos tratamientos tópicos o sistémicos, con lo que es difícil discer-

nir cuál tuvo efecto en realidad. Entre la gama de opciones, están el tópico, sistémico, terapia láser y quirúrgico; sin embargo, hay que tener en mente que éste debe ser individualizado a cada paciente.⁹²

En el caso de la poroqueratosis de Mibelli, al parecer, el tratamiento más efectivo es con imiquimod, que es un agonista de los receptores tipo Toll 7 y 8, mismos que estimulan la respuesta inmunitaria innata, además de promover la liberación de citocinas proinflamatorias, como la interleucina 12, factor de necrosis tumoral alfa e interferón gamma, lo que activa el sistema inmunitario innato y adaptativo. Algunos efectos adversos del tratamiento pueden ser eritema, edema perilesional e incluso ulceración.^{92,94}

La poroqueratosis actínica superficial diseminada parece tener buena respuesta a análogos de la vitamina D, que, al parecer, modulan la diferenciación de queratinocitos, además de inhibir la proliferación de los mismos a través de la hidrólisis de esfingomielina y la modulación de la proteincinasa C; aparentemente hay mejores resultados en combinación con otros agentes tópicos, como retinoides o esteroides de alta potencia, ambas combinaciones con pocos efectos adversos y buena tolerancia.^{92,95,96} En los casos en que no haya mejoría, puede considerarse la administración de láser Erbium:YAG o rubí Q-switched, con buenos resultados clínicos.^{92,97}

En la poroqueratosis lineal se ha observado alivio completo de la dermatosis con criocirugía, dermoabrasión y cirugía convencional, pero éstos tienden a dejar malos resultados estéticos, hay mayor número de casos tratados con retinoides tópicos o sistémicos, con buenos resultados estéticos y pocos efectos adversos, en especial en los que han fallado a otras opciones de tratamiento. Éstos se unen a receptores nucleares RAR/RXR, que normalizan la diferenciación celular, disminuyen la proliferación de queratinocitos

epidérmicos, regularizan la diferenciación del epitelio folicular y reorganizan la queratinización aberrante.^{92,98,99}

Debido al tamaño y distribución de la mayor parte de las lesiones de poroqueratosis, normalmente no se puede practicar escisión quirúrgica, pero cuando ésta puede realizarse, al parecer, es el único tratamiento definitivo, sin recidiva de las lesiones; sin embargo, éste solo puede hacerse en lesiones pequeñas, únicas o en poca cantidad.^{52,53,92} Otra opción de tratamiento es la criocirugía en lesiones pequeñas y cuando la terapia tópica o sistémica esté contraindicada, así como aquéllas donde sea difícil su aplicación por el sitio anatómico afectado. En estos casos puede optarse por esta técnica con buenos resultados, puede darse un solo ciclo de 20 a 30 segundos; sin embargo, hay que tener en cuenta los efectos adversos, como edema y formación de ampollas de forma temprana, además de curación con hipopigmentación de forma permanente o temporal.^{92,100,101}

El **Cuadro 2** recoge distintas opciones de tratamiento y las variantes clínicas con mejor respuesta a los mismos.

Agradecimientos

Al Maestro en Ciencias Jorge Arturo Mayorga Rodríguez y al Dr. José Alfredo Soto Ortiz por sus enseñanzas e incansable labor.

REFERENCIAS

1. Kanitakis J. Porokeratosis: an update of clinical, aetiopathogenic and therapeutic features. *Eur J Dermatol* 2014;24:533-544.
2. Requena L, Requena C, Cockerell CJ. Porokeratosis. In Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV, editors. *Dermatology* 3ª ed. China: Elsevier, 2012:1801-1803.
3. López GL, Lammoglia L, Asz SD, Vega MME, Toussaint CS, Arenas R. Poroqueratosis: ¿Un mismo trastorno genético con diferente expresividad clínica? *Derma Cosmética y Quirúrgica* 2007;5:239-248.
4. Sasson M, Krain AD. Porokeratosis and cutaneous malignancy. A review. *Dermatol Surg* 1996;22:339-342.
5. Sertznig P, von Feibert V, Megahed M. Porokeratosis: present concepts. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2012;26:404-412.
6. Tan LS, Chong WS. Porokeratosis in Singapore: an Asian perspective. *Australas J Dermatol* 2012;53:40-44.
7. Xia JH, Yang YF, Deng H, Tang BS, Tang DS, He YG, et al. Identification of a locus for disseminated superficial actinic porokeratosis at chromosome 12q23.2-24.1. *J Invest Dermatol* 2000;114:1071-1074.
8. Xia K, Deng H, Xia JH, Zheng D, Zhang HL, Lu CY, et al. A novel locus (DSAP2) for disseminated superficial actinic porokeratosis maps to chromosome 15q25.1-26.1. *Br J Dermatol* 2002;147:650-654.
9. Wu LQ, Yang YF, Zheng D, Deng H, Pan Q, Zhao TL, et al. Confirmation and refinement of a genetic locus for disseminated superficial actinic porokeratosis (DSAP1) at 12q23.2-24.1. *Br J Dermatol* 2004;150:999-1004.
10. Zhang ZH, Niu ZM, Yuan WT, Zhao JJ, Jiang FX, Zhang J, et al. A mutation in START3 gene in a Chinese pedigree with disseminated superficial actinic porokeratosis. *Br J Dermatol* 2005;152:658-663.
11. Liu P, Zhang S, Yao Q, Liu X, Wang X, Huang C, et al. Identification of a genetic locus for autosomal dominant disseminated superficial actinic porokeratosis on chromosome 1p31.3-p31.1. *Hum Genet* 2008;123:507-513.

Cuadro 2. Opciones de tratamiento en poroqueratosis

Tratamiento	Variantes clínicas de poroqueratosis con mejor respuesta
Imiquimod tópico ^{92,94}	De Mibelli, lineal
Retinoides tópicos ^{92,95}	Actínica superficial diseminada, lineal, de Mibelli
5-fluorouracilo tópico ⁹²	De Mibelli
Análogos de la vitamina D ^{92,95,96}	Actínica superficial diseminada
Retinoides sistémicos ^{92,99}	Actínica superficial diseminada, superficial diseminada, lineal, <i>ptychotropica</i>
Criocirugía ^{92,100}	De Mibelli, lineal
Cirugía convencional ^{52,53,92}	De Mibelli, lineal

12. Luan J, Niu Z, Zhang J, Crosby ME, Zhang Z, Chu X, et al. A novel locus for disseminated superficial actinic porokeratosis maps to chromosome 16q24.1-24.3. *Hum Genet* 2011;129:329-334.
13. Cao HM, Wang ZY, Zhang GW, Liu CF, Pan CM, Zhao SX, et al. Identification of a locus (DSP2) for disseminated superficial porokeratosis at chromosome 12q21.2-24.21. *Clin Exp Dermatol* 2012;37:672-676.
14. Wei S, Yang S, Lin D, Li M, Zhang X, Bu L, et al. A novel locus for disseminated superficial porokeratosis maps to chromosome 18p11.3. *J Invest Dermatol* 2004;123:872-875.
15. Occella C, Bleidl D, Nozza P, Mascelli S, Rasó A, Gimelli G, et al. Identification of an interstitial 18p11.32-p11.31. Duplication including the EMILING2 gene in a family with porokeratosis of Mibelli. *PLoS One* 2013;8:1-5.
16. Zhou MS, Xie HF, Chen ML, Jian D, Liu FF, Chen X, et al. A novel mutation for disseminated superficial actinic porokeratosis in the MVK gene. *Br J Dermatol* 2014;171:427-429.
17. Wei SC, Yang S, Li M, Song YX, Zhang XQ, Bu L, et al. Identification of a locus for porokeratosis palmaris et plantaris disseminate to 6.9-cM region at chromosome 12q24.1-24.2. *Br J Dermatol* 2003;149:261-267.
18. Shen CS, Tabata K, Matsuki M, Goto T, Yokochi T, Yamanishi K. Premature apoptosis of keratinocytes and the dysregulation of keratinization in porokeratosis. *Br J Dermatol* 2002;147:498-502.
19. Zhang SQ, Jiang T, Li M, Zhang X, Ren YQ, Wei SC, et al. Exome sequencing identifies MVK mutations in disseminated superficial actinic porokeratosis. *Nat Genet* 2012;44:1156-1160.
20. Zhou Y, Liu J, Fu X, Yu Y, Shi B, Yu G, et al. Identification of three novel frameshift mutations of the MVK gene in four Chinese families with disseminated superficial actinic porokeratosis. *Br J Dermatol* 2013;193-195.
21. Zeng K, Zhang QG, Li L, Duan Y, Liang YH. Splicing mutation in MVK is a cause of porokeratosis of Mibelli. *Arch Dermatol Res* 2014;306:749-755.
22. Zhang Z, Niu Z, Yuan W, Liu W, Xiang L, Zhang J, et al. Fine mapping and identification of a candidate gene SSH1 in disseminated superficial actinic porokeratosis. *Hum Mutat* 2004;24:1-7.
23. Freyschmidt-Paul P, Hoffmann R, König A, Happle R. Linear porokeratosis superimposed on disseminated superficial actinic porokeratosis: report of two cases exemplifying the concept of type 2 segmental manifestation of autosomal dominant skin disorders. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:644-647.
24. Happle R. Loss of heterozygosity in human skin. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:143-164.
25. Kouzak SS, Mendes MS, Costa IM. Cutaneous mosaicisms: concepts, patterns and classifications. *An Bras Dermatol* 2013;88:507-517.
26. Happle R. Mibelli revisited: a case of type 2 segmental porokeratosis from 1893. *J Am Acad Dermatol* 2010;62:136-138.
27. Reed RJ, Leone P. Porokeratosis – a mutant clonal keratosis of the epidermis. I. Histogenesis. *Arch Dermatol* 101:340-347.
28. Otsuka F, Chi HI, Shima A, Ishibashi Y. Cytological demonstration of abnormal DNA ploidy in the epidermis of porokeratosis. *Arch Dermatol Res* 1988;280:61-63.
29. Ninomiya Y, Urano Y, Yoshimoto K, Iwahana H, Sasaki S, Arase S, et al. p53 gene mutation analysis in porokeratosis and porokeratosis-associated squamous cell carcinoma. *J Dermatol Sci* 1997;14:173-178.
30. Chang SE, Lim YS, Lee HJ, Choi JH, Sung KJ. Expression of p53, pRb, p16 and proliferating cell nuclear antigen in squamous cell carcinomas arising on a giant porokeratosis. *Br J Dermatol* 1999;141:573-609.
31. Arranz-Sala I, Sanz-Trelles A, Bautista-Ojeda D. p53 alterations in porokeratosis. *J Cutan Pathol* 2003;30:455-458.
32. Fernandez-Flores A. Small lesions of porokeratosis show a normal proliferation rate with MIB-1. *Acta Dermatovenereol Alp Adriat* 2008;17:22-25.
33. D'errico MD, Teson M, Calcagnile A, Corona R, Didona B, Meschini R, et al. Characterization of the ultraviolet B and X-ray response of primary cultured epidermal cells from patients with disseminated superficial actinic porokeratosis. *Br J Dermatol* 2004;150:47-55.
34. Mann PR, Cort DF, Fairburn EA, Abdel-Aziz A. Ultrastructural studies on two cases of porokeratosis on Mibelli. *Br J Dermatol* 1974;90:607-617.
35. Ma AS, Bell DJ, Dinneen AM. Aberrant proliferation of lumen-forming cells in stratified epithelium of porokeratosis. *J Invest Dermatol* 1990;95:388-392.
36. Hivnor C, Williams N, Singh F, VanVoorhees A, Dzubow L, Baldwin D, et al. Gene expression profiling of porokeratosis demonstrates similarities with psoriasis. *J Cutan Pathol* 2004;31:657-664.
37. Zhang ZH, Wang ZM, Crosby ME, Wang HF, Xiang LH, Luan J, et al. Gene expression profiling of porokeratosis. *J Cutan Pathol* 2008;35:1058-1062.
38. Zhang ZH, Wang ZM, Crosby ME, Kang KF, Luan J, Huang W, et al. Reassessment of microarray expression data of porokeratosis by quantitative real-time polymerase chain reaction. *J Cutan Pathol* 2010;37:371-375.
39. Neumann RA, Knobler RM, Jurecka W, Gebhart W. Disseminated superficial actinic porokeratosis: experimental induction and exacerbation of skin lesions. *J Am Acad Dermatol* 1989;21:1182-1188.
40. Cockerell C. Induction of disseminated superficial actinic porokeratosis by phototherapy for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:301-302.
41. Allen AL, Glaser DA. Disseminated superficial actinic porokeratosis associated with topical PUVA. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:720-722.
42. Ottoni LQ, Kakizaki P, Pinheiro RR, Sittart JA, Valente NY. Porokeratosis of Mibelli in a HIV-positive patient. *An Bras Dermatol* 2016;91:131-133.

43. Parekh V, Kabihting FD, Junkins-Hopkins JM. Hyperkeratotic variant of porokeratosis in a patient with hepatitis C virus infection and a concomitant immunosuppressed state. *Dermatol Online J* 2015;21(11).
44. Caseiro Silverio P, Pham XC, Kaya G. Porokeratoma: a posible association with human papillomavirus infection. *Dermatopathol* 2015;2:43-45.
45. Trcka J, Pettke-Rank CV, Brocker EB, Hamm H. Genitoanocrural porokeratosis following chronic exposure to benzene. *Clin Exp Dermatol* 1998;23:28-31.
46. Kroiss MM, Stolz W, Hohenleutner U, Landthaler M. Disseminated superficial porokeratosis induced by furosemide. *Acta Derm Venereol* 2000;80:52-53.
47. Yazkan F, Turk BG, Dereli T, Kazandi AC. Porokeratosis of Mibelli induced by topical corticosteroid. *J Cutan Pathol* 2006;33:516-518.
48. Frew JW, Parsi K. Adalimumab-induced porokeratosis. *Australas J Dermatol* 2015;56:80-81.
49. Raychaudhury T, Valsamma DP. Giant porokeratosis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2011;77:601-602.
50. Ehsani AH, Shakoei S, Ranjbar M. Giant porokeratosis of Mibelli with squamous cell carcinoma. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2014;80:96-97.
51. Vani T, Ramamohan CH, Nageswaramma S, Swarnakumari G, Sivaramakrishna T, Rajunaidu DS, et al. Giant porokeratosis of Mibelli with squamous cell carcinomas. *J Dent Med Sci* 2015;14:44-46.
52. Chen TJ, Chou YC, Chen CH, Kuo TT, Hong HS. Genital porokeratosis: a series of 10 patients and review of the literature. *Br J Dermatol* 2006;155:35-329.
53. Khanna U, D'Souza P, Dhali TK. Genital porokeratosis: a distinct clinical variant? *Indian J Dermatol* 2015;60:314-315.
54. Ahmed A, Hivnor C. A case of genital porokeratosis and review of literature. *Indian J Dermatol* 2015;60:217.
55. Lanka P, Lanka LR, Manivachagam D. Punctate porokeratosis palmaris et plantaris. *Indian J Dermatol* 2015;60:284-286.
56. Chen HH, Liao YH. Onychodystrophy in congenital linear porokeratosis. *Br J Dermatol* 2002;147:1272-1273.
57. Karthikeyan K, Thappa DM, Udayashankar C. Porokeratosis of Mibelli with nail dystrophy. *J Dermatol* 2003;30:420-422.
58. Kim DS, Roh MR, Lee JH, Lee KH. Pterygium unguis formation in porokeratosis of Mibelli. *Br J Dermatol* 2007;156:1384-1385.
59. Rosón E, García-Doval I, De la Torre C, Losada A, Rodríguez T, Ocampo C, et al. Disseminated superficial porokeratosis with mucosal involvement. *Acta Derm Venereol* 2001;81:64-65.
60. Hernández-Bel P, Sanmartín-Jimenez O, Sorni-Broker S, Guillén-Barona CG. Labial porokeratosis. *Am J Dermatopathol* 2010;32:638-639.
61. Bhatia R, Gupta V, Khanna N. Oral involvement in disseminated superficial porokeratosis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2017;83:244-246.
62. Murase J, Gilliam AC. Disseminated superficial actinic porokeratosis co-existing with linear and verrucous porokeratosis in an elderly woman: update on the genetics and clinical expression of porokeratosis. *J Am Acad Dermatol* 2010;63:886-891.
63. Cho E, Lee YB, Park HJ, Cho BK. Coexistence of congenital linear porokeratosis and disseminated superficial porokeratosis. *Australas J Dermatol* 2012;53:30-31.
64. Guo H, Gao XH, Chen HD, Li JH. Coexistence of multiple variants of porokeratosis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2015;81:402-403.
65. Lucker GPH, Happle R, Steijlen PM. An unusual case of porokeratosis involving the natal cleft: porokeratosis ptychotropica? *Br J Dermatol* 1995;132:150-151.
66. McGuigan K, Shurman D, Campanelli C, Lee JB. Porokeratosis ptychotropica: a clinically distinct variant of porokeratosis. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:501-503.
67. Yeo J, Winhoven S, Tallon B. Porokeratosis ptychotropica: a rare and evolving variant of porokeratosis. *J Cutan Pathol* 2013;40:1042-1047.
68. Mazori DR, Shvartsbeyn M, Meehan SA, Tarsis SL. Transformation of porokeratosis ptychotropica into invasive squamous cell carcinoma. *Int J Dermatol* 2017;56:679-680.
69. Ponticelli C, Bencini PL. Disseminated porokeratosis in immunosuppressed patients. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:2353-2354.
70. Keller CA. Solid organ transplantation overview and selection criteria. *Am J Manag Care* 2015;21:4-11.
71. Han YW, Kim YJ, Kim HO, Park YM. Clinical study of porokeratosis associated with immunosuppressive therapy in renal transplant recipients. *Ann Dermatol* 2008;20:167-171.
72. Herranz P, Pizarro A, De Lucas R, Robayna MG, Rubio FA, Sanz A, et al. High incidence of porokeratosis in renal transplant recipients. *Br J Dermatol* 1997;136:176-179.
73. Morton CA, Shuttleworth D, Douglas WS. Porokeratosis and Crohn's disease. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:894-897.
74. Mak RK, Griffiths WA, Mellerio JE. An unusual patient with Rothmund-Thomson syndrome, porokeratosis and bilateral iris dysgenesis. *Clin Exp Dermatol* 2006;31:401-403.
75. Wolf EK, Shwayder TA. Nijmegen breakage syndrome associated with porokeratosis. *Pediatr Dermatol* 2009;26:106-108.
76. Ali SY, Prabhat S, Ramanamurthy ChV, Salma M, Hussain S, Murtaza AS. Coexistence of porokeratosis of Mibelli with Gardner's syndrome: a rare case report. *Indian Dermatol Online J* 2011;2:94-96.
77. Biswas A. Cornoid lamellation revisited: apropos of porokeratosis with emphasis on unusual clinicopathological variants. *Am J Dermatopathol* 2015;37:145-155.
78. Ramírez-Santos A, Suárez-Amor O, Pérez-Pérez L, Loureiro M, Peteiro C, Toribio J. Localized cutaneous amyloidosis secondary to porokeratosis. A retrospective histopathologic study of 30 patients. *Actas Dermosifiliogr* 2008;99:639-643.

79. Batalla A, Rosón E, De la Torre C. Porokeratoma: a different entity or a variant of verrucous (hyperkeratotic) porokeratosis? *Indian J Dermatol* 2013;58:158.
80. Gilead L, Guberman D, Zlotogorski A, Vardy DA, Klaus SN. Immunosuppression-induced porokeratosis of Mibelli: complete regression of lesions upon cessation of immunosuppressive therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1995;5:170-172.
81. Tanaka M, Terui T, Kudo K, Tagami H. Inflammatory disseminated superficial porokeratosis followed by regression. *Br J Dermatol* 1995;132:153-155.
82. Otsuka F, Someya T, Ishibashi Y. Porokeratosis and malignant skin tumors. *J Cancer Res Clin Oncol* 1991;117:55-60.
83. Maubec E, Duviard P, Margulis A, Bachollet B, Degois G, Avril MF. Common skin cancers in porokeratosis. *Br J Dermatol* 2005;152:1389-1391.
84. Lin JH, Hsu MM, Sheu HM, Lee JY. Coexistence of three variants of porokeratosis with multiple squamous cell carcinomas arising from lesions of giant hyperkeratotic porokeratosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;18:621-623.
85. Nessa M, Khondker L, Bari MA, Khan MSI, Rahman M, Moni SY. Porokeratosis with an invasive squamous cell carcinoma: a case report and review of literature. *J Bangladesh Coll Phy Surg* 2014;32:31-36.
86. Rongioletti F, Rebora A. Disseminated porokeratosis with fatal metastatic squamous cell carcinoma: an additional case of "malignant disseminated porokeratosis". *Am J Dermatopathol* 2002;24:144-148.
87. Al-Haseni A, Chitgopeker P, Ho JD, Goldberg LJ, Sahni D. Amelanotic melanoma arising within a lesion of disseminated superficial actinic porokeratosis: an unusual presentation leading to a novel therapeutic approach. *Dermatol Ther* 2018;31:1-4.
88. Otsuka F, Nashiro K, Kobayashi K, Ishibashi Y. Chromosome abnormalities of porokeratosis cultured epidermal keratinocytes. *Cancer Genet Cytogenet* 1991;56:163-169.
89. Otsuka F, Shima A, Ishibashi Y. Porokeratosis has neoplastic clones in the epidermis: microfluorometric analysis of DNA content of epidermal cell nuclei. *J Invest Dermatol* 1989;92:231-233.
90. Otsuka F, Umebayashi Y, Watanabe S, Kawashima M, Hamanaka S. Porokeratosis large skin lesions are susceptible to skin cancer development: histological and cytological explanation for the susceptibility. *J Cancer Res Clin Oncol* 1993;119:395-400.
91. Riyaz N. Porokeratosis and malignancy: incidental or causal association? *Indian Dermatol Online J* 2015;6:452-453.
92. Weidner T, Illing T, Miguel D, Elsner P. Treatment of porokeratosis: a systematic review. *Am J Clin Dermatol* 2017;18:435-449.
93. Primo J. Niveles de evidencia y grados de recomendación (I/II). *Enfer Informat Intest* 2003;2:39-42.
94. Gajic B, Tang K, Whitfield M. Porokeratosis of Mibelli: involution and resolution with 5% imiquimod cream. *Australas J Dermatol* 2011;52:301-303.
95. Nakamura Y, Yamaguchi M, Nakamura A, Muto M. Calcipotriol and adapalene therapy for disseminated superficial actinic porokeratosis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2014;80:373-374.
96. Tchernev G, Chokoeva AA, Ivanova B, Mangarov H, Vidolova NG. Disseminated superficial actinic porokeratosis (DSAP): significant improvement after local administration of calcipotriol/betamethasone gel? *Wien Med Wochenschr* 2017;167:85-88.
97. Aird GA, Sitenga JL, Nguyen AH, Vaudreuil A, Huerter CJ. Light and laser treatment modalities for disseminated superficial actinic porokeratosis: a systematic review. *Lasers Med Sci* 2017;32:945-952.
98. Grover C, Goel A, Nanda S, Khurana N, Reddy BS. A case of extensive linear porokeratosis with evaluation of topical tretinoin *versus* 5-fluorouracil as treatment modalities. *J Dermatol* 2005;32:1000-1004.
99. Hong JB, Hsiao CH, Chu CY. Systematized linear porokeratosis: a rare variant of diffuse porokeratosis with good response to systemic acitretin. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:713-715.
100. Dereli T, Ozyurt S, Ozturk G. Porokeratosis of Mibelli: successful treatment with cryosurgery. *J Dermatol* 2004;31:223-227.
101. Schmook T, Kraft J, Ulrich C. Disseminated superficial actinic porokeratosis: report of 7 patients successfully treated with cryotherapy. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:159.
102. Sud A, Shipman AR, Odeke M, Varma K, Read-Jones M, Carr RA. Follicular porokeratosis: four new cases. *Clin Exp Dermatol* 2017;42:881-886.
103. Sun R, Chen H, Lian S, Zhu W. Follicular porokeratosis: a case study and literature review. *Eur J Dermatol* 2017;27:332-334.
104. Kanzaki T, Miwa N, Kobayashi T, Ogawa S. Eruptive pruritic papular porokeratosis. *J Dermatol* 1992;19:109-112.
105. Kanekura T, Yoshii N. Eruptive pruritic papular porokeratosis: a pruritic variant of porokeratosis. *J Dermatol* 2006;33:813-816.
106. Deki S, Jidoi J. Disseminated superficial actinic porokeratosis with sterile spongiform pustular dermatitis. *J Dermatol* 1988;15:527.
107. Miller DD, Ruben BS. Pustular porokeratosis. *J Cutan Pathol* 2009;36:1191-1193.
108. Watanabe T, Murakami T, Okochi H, Kikuchi K, Furue M. Ulcerative porokeratosis. *Dermatology* 1998;196:256-259.
109. Ricci C, Rosset A, Panizzon RG. Bullous and pruritic variant of disseminated superficial actinic porokeratosis: successful treatment with Grenz Rays. *Dermatology* 1999;199:328-331.
110. Rigo RS, Finnin CY, Schneiderman PI, Niedt GW. A case of bullous eruptive disseminated porokeratosis. *J Cutan Pathol* 2018;45:968-969.

EVALUACIÓN

1. ¿Cuál es la variante clínica más frecuente de poroqueratosis?
 - a) de Mibelli
 - b) poroqueratosis superficial diseminada
 - c) lineal
 - d) actínica superficial diseminada
2. ¿Qué variante clínica se manifiesta más a menudo de forma congénita?
 - a) poroqueratosis de Mibelli
 - b) poroqueratosis superficial diseminada
 - c) poroqueratosis lineal
 - d) poroqueratosis actínica superficial diseminada
3. ¿Cuál es la variante clínica que se manifiesta como una placa anular que afecta generalmente las extremidades?
 - a) poroqueratosis de Mibelli
 - b) poroqueratosis superficial diseminada
 - c) poroqueratosis lineal
 - d) poroqueratosis actínica superficial diseminada
4. Variante clínica que se manifiesta con decenas a cientos de lesiones anulares que afectan zonas fotoexpuestas:
 - a) poroqueratosis de Mibelli
 - b) poroqueratosis superficial diseminada
 - c) poroqueratosis lineal
 - d) poroqueratosis actínica superficial diseminada
5. Forma clínica más frecuente en pacientes inmunosuprimidos:
 - a) poroqueratosis de Mibelli
 - b) poroqueratosis superficial diseminada
 - c) poroqueratosis lineal
 - d) poroqueratosis actínica superficial diseminada
6. Componentes histopatológicos de la lamina cornoide:
 - a) ortoqueratosis, espongirosis, exocitosis
 - b) paraqueratosis, espongirosis, disminución o ausencia de la capa granulosa
 - c) paraqueratosis, disminución o ausencia de la capa granulosa, exocitosis
 - d) paraqueratosis, disminución o ausencia de la capa granulosa, disqueratosis, vacuolización o ambas de las células por debajo del estrato espinoso
7. ¿Cuál es la neoplasia maligna cutánea con la que más se asocian las lesiones de poroqueratosis?
 - a) carcinoma de células escamosas
 - b) carcinoma de células basales
 - c) melanoma
 - d) leiomioma
8. Variante clínica con mayor riesgo de transformación maligna:
 - a) poroqueratosis de Mibelli
 - b) poroqueratosis superficial diseminada
 - c) poroqueratosis lineal
 - d) poroqueratosis actínica superficial diseminada
9. Tratamiento tópico más efectivo en poroqueratosis de Mibelli:
 - a) retinoides
 - b) imiquimod
 - c) análogos de la vitamina D
 - d) esteroides
10. Tratamiento tópico más efectivo en poroqueratosis actínica superficial diseminada:
 - a) retinoides
 - b) imiquimod
 - c) análogos de la vitamina D
 - d) a + c