

Poroqueratosis superficial diseminada no actínica en una paciente con miocardiopatía dilatada

Caren Jocelyn Aquino-Farrera¹
Fernando López-Vázquez¹
Ana García-Gil²
Sonia Toussaint-Care²
Rosa María Lacy-Niebla²

¹ Residente de Dermatología.

² Departamento de Dermatología.

Hospital General Dr. Manuel Gea González, México, DF.

RESUMEN

La poroqueratosis es una genodermatosis de herencia autosómica dominante con penetrancia variable. Es un trastorno de la queratinización, que se manifiesta como placas bien delimitadas con centro atrófico y borde queratósico. La característica histológica patognomónica es la laminilla cornoide, que representa una invaginación epidérmica que contiene una columna de paraqueratosis descrita de manera informal como "pila de platos". Comunicamos el caso de una paciente de 53 años de edad con poroqueratosis diseminada superficial no actínica y múltiples comorbilidades.

Palabras clave: poroqueratosis, laminilla cornoide, miocardiopatía dilatada.

Disseminated superficial actinic porokeratosis in a patient with dilated cardiomyopathy

ABSTRACT

Porokeratosis is a genodermatosis of autosomal dominance with variable penetrance. This is a disorder of keratinization, which presents morphologically as an enlarging well-defined plaque with an atrophic center and hyperkeratotic border. The pathognomonic histologic finding of porokeratosis is the cornoid lamella, which represents an epidermal invagination containing a column of parakeratosis, informally described as a "stack of dishes". This paper reports the case of a 53-year-old female with multiple comorbidities and non-actinic disseminated superficial porokeratosis.

Key words: porokeratosis, cornoid lamella, dilated myocardopathy.

Recibido: 14 de abril 2015

Aceptado: 21 de julio 2015

Correspondencia: Dra. Caren Jocelyn Aquino Farrera
Calzada de Tlalpan 4800
14080 México, DF
aquino.caren@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Aquino-Farrera CJ, López-Vázquez F, García-Gil A, Toussaint-Care S, Lacy-Niebla RM. Poroqueratosis superficial diseminada no actínica en una paciente con miocardiopatía dilatada. Dermatol Rev Mex 2015;59:564-569.

ANTECEDENTES

La poroqueratosis es un trastorno genético de queratinización con herencia autosómica dominante de morfología clínica variable.¹⁻³ Mibelli la describió en 1893.^{4,5} Puede afectar cualquier raza y sexo con predominio en niños y adultos jóvenes. Se han descrito pocos casos en la bibliografía mundial.²⁻⁴ Se comunica el caso de una mujer con múltiples comorbilidades cardiovasculares y metabólicas con poroqueratosis de tipo diseminada superficial no actínica.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 53 años de edad con una dermatosis diseminada al tronco y las extremidades superiores que afectaba de manera bilateral y asimétrica el tórax, el abdomen, la espalda, las caras externas de los brazos, los antebrazos y el dorso de las manos (Figuras 1 y 2). No afectaba las palmas. Se caracterizaba por múltiples pápulas queratósicas de 1 a 2 mm de diámetro, aisladas entre sí, bien delimitadas, color marrón, algunas de ellas eran ligeramente más amplias formando pequeñas placas con el centro atrófico y cuyo borde era discretamente elevado y pigmentado. La dermatoscopia mostró una lesión no melanocítica, color marrón, queratósica, con borde regular acentuado. El resto de la piel tenía múltiples nevos rubí. Refirió la aparición de las lesiones un año previo, que inició en los brazos con extensión posterior al tronco, con evolución asintomática. No había tenido tratamiento previo. La paciente estaba hospitalizada por una miocardiopatía restrictiva, lesión aórtica doble (estenosis e insuficiencia), hipertensión arterial pulmonar e insuficiencia renal aguda. No tenía antecedentes familiares de relevancia. Tenía antecedentes de diabetes mellitus controlada y psoriasis referida por la paciente sin evidencia clínica de lesiones. La biopsia de una lesión del antebrazo izquierdo mostró en ambos extremos paraqueratosis columnar en "pila de platos" con queratinocitos disqueratósicos en la base (Figura



Figura 1. Pápulas queratósicas en el tronco y la extremidad superior derecha (flechas).



Figura 2. Pápulas queratósicas en el antebrazo izquierdo (flechas) y dermatoscopia que muestra la lesión con borde bien delimitado y puntos blanquecinos en el centro.

3). La epidermis mostraba aplanamiento de los procesos interpapilares y leve hiperpigmentación de la capa basal. En la dermis papilar y reticular superficial se observó caída de pigmento, colágena laxa, telangiectasias y discreto infiltrado inflamatorio linfocitario. Establecimos el diagnóstico clínico e histopatológico de poroqueratosis diseminada superficial no actínica. La paciente evolucionó de manera tórpida debido a las comorbilidades mencionadas y falleció una semana después de nuestra primera valoración.

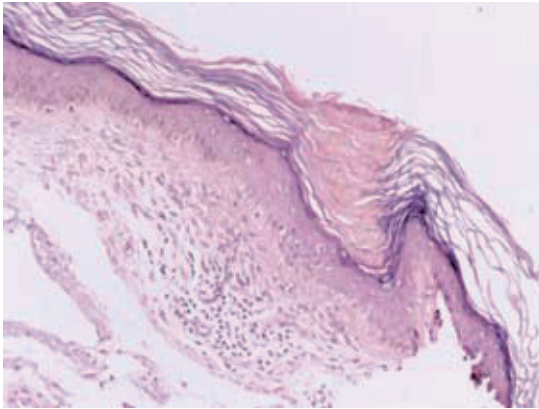


Figura 3. Estudio histopatológico que muestra paraqueratosis columnar en “pila de platos” con queratinocitos disqueratóticos en la base.

DISCUSIÓN

La poroqueratosis es una genodermatosis con patrón de herencia autosómico dominante y penetrancia variable, aunque hay casos que resultan de mutaciones espontáneas, así como de múltiples reordenamientos y proliferación anormal de origen clonal de los queratinocitos.²⁻¹⁰ Los factores que juegan un papel en la génesis de las lesiones poroqueratósicas son: genético, a la fecha se han demostrado múltiples anomalías genéticas para cada una de las formas clínicas de poroqueratosis³ y aun es controvertido el aumento en la expresión del gen de factor de supresión p53;¹¹⁻¹³ exposición a radiación, aunque estudios *in vitro* sólo han podido demostrar hipersensibilidad de los fibroblastos a la radiación X, pero no a la ultravioleta (UV),^{14,15} en especial en las formas actínicas; traumático, por la presencia del fenómeno isomórfico de Koebner, demostrado en la poroqueratosis clásica de Mibelli y en la lineal; de inmunosupresión, que aumenta en 7.5 a 10% la frecuencia de poroqueratosis en pacientes postrasplantados o con linfomas, neoplasias hematológicas, infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y

enfermedades inflamatorias o autoinmunitarias que requieren tratamiento inmunosupresor^{3,7} y, finalmente, enfermedad hepática. El diagnóstico de poroqueratosis realizado simultáneamente a la aparición de una neoplasia maligna se ha reportado en la bibliografía, lo que sugiere un origen paraneoplásico.¹⁶ Se ha reportado que el periodo de latencia entre el inicio de la inmunosupresión y la instalación de la poroqueratosis puede variar de una semana a 16 años.^{11,14-21} Existen estudios que demuestran baja expresión de ARN mensajero regulador de hiperproliferación de queratinocitos que comparten similitudes en la poroqueratosis y la psoriasis, que podrían explicar asociación entre ambas. La psoriasis que la paciente mencionó padecer no pudo corroborarse ante la ausencia de lesiones. La exposición a la luz solar y la inmunosupresión alteran la expresión de los antígenos HLA-DR en la superficie de las células de Langerhans; esto determina una falla de la inmunovigilancia, con la consiguiente proliferación de queratinocitos anormales.^{20,21} La única comorbilidad presente en esta paciente con una posible relación con la poroqueratosis es la diabetes mellitus que causa inmunosupresión debido a alteración vascular, neuropatía, retraso en la cicatrización y específicamente por reducción de linfocitos CD4, disminución de la actividad de linfocitos citotóxicos, deficiencias de subtipos de IgG y alteración de la función de complemento C3,²² algunas de éstas compartidas con los estados de inmunodeficiencia mencionados.

Las diferentes formas de poroqueratosis son trastornos con queratinización defectuosa que en general se distinguen morfológicamente por múltiples placas que incrementan su tamaño con el tiempo, tienen centro atrófico y un borde queratósico elevado bien definido, aisladas o confluentes.^{1,5,23} Las lesiones generalmente aparecen en las piernas y en los brazos, aunque el tronco también puede estar afectado; de manera aislada se describió un caso localizado en los genitales.^{6,24}

Las poroqueratosis se clasifican generalmente en función de su apariencia clínica.²⁻⁵ Las diferencias entre unas formas y otras se establece según la edad de inicio, la morfología y la distribución de las lesiones (Cuadro 1).

Aun sin establecerse patrones específicos, se ha reportado que la dermatoscopia de una lesión muestra un borde blanquecino que rodea múltiples vasos irregulares puntiformes, lineales o ambos y, a su vez, la microscopia confocal de reflectancia revela una lesión bien delimitada con un borde hiperreflectivo distintivo en la capa córnea, un patrón de panal atípico y trastorno arquitectónico de los queratinocitos.²⁸

A pesar de la gran variedad clínica de las poroqueratosis, todas las variantes tienen una característica histopatológica común que les otorga el sello distintivo: la laminilla cornioide, que es una columna de paraqueratosis en "pila de platos" ubicada sobre una invaginación epidérmica, que se extiende a través de todo el espesor del estrato córneo rodeada de ortoqueratosis. Para visualizarla, la biopsia debe

tomarse del límite del borde periférico. En las formas reticulada y lineal pueden observarse laminillas cornoides múltiples.¹⁷ La epidermis en el centro de la lesión puede ser normal o atrófica, mostrar hiperqueratosis y a veces acantosis. La capa granulosa está disminuida o ausente, con frecuencia se evidencian queratinocitos disqueratósicos con licuefacción y degeneración de la capa basal. En la dermis subyacente pueden encontrarse capilares dilatados y un infiltrado inflamatorio perivascular superficial, leve a moderado, compuesto por linfocitos e histiocitos. Ocasionalmente se ha descrito depósito de amiloide en las lesiones crónicas y en pacientes de edad avanzada, que se explica por el prurito y la cronicidad, sin que pueda descartarse una implicación racial o genética, dada la gran frecuencia de esta característica en pacientes asiáticos.²⁹

La poroqueratosis superficial diseminada no actínica es una forma poco frecuente que no se relaciona con la exposición a radiación solar. Se ha descrito únicamente un gen relacionado específico para esta forma clínica localizado en el cromosoma 18p11.3.³⁰ Afecta a mujeres en la tercera o cuarta década de la vida. Las manifestaciones clínicas son similares a las formas actínicas, pero con afección bilateral y asimétrica en zonas no fotoexpuestas,^{1,2} como el tronco y las extremidades. Se distingue por placas queratósicas, pequeñas de 1 a 3 mm de diámetro con el borde acentuado y pueden ser hipo o hiperpigmentadas. No muestran fenómeno de Köebner.^{1,2,4}

El tratamiento de las poroqueratosis constituye uno de los principales motivos de su estudio porque no se ha descrito un tratamiento completamente eficaz contra ningún tipo de poroqueratosis; además de que ningún tratamiento tiene algún nivel de evidencia elevado, por lo que esta enfermedad aún representa un desafío para los médicos dermatólogos. La elección del tratamiento depende del tamaño, de la topografía

Cuadro 1. Variantes clínicas de poroqueratosis

Poroqueratosis clásica de Mibelli
Poroqueratosis superficial diseminada
Actínica
No actínica
Eruptiva (inmunosuprimidos, paraneoplásica o inflamatoria)
Poroqueratosis <i>punctata palmaris et plantaris</i>
Poroqueratosis palmoplantar diseminada
Poroqueratosis lineal
Variantes segmentarias tipo II
Coexistencia de poroqueratosis superficial diseminada actínica y poroqueratosis lineal
Coexistencia de poroqueratosis superficial diseminada actínica y poroqueratosis verrugosa
Formas menos frecuentes
Verrugosa, ^{3,7} facial atípica, ⁴ reticulada, ²⁵ minuta digitada, ²⁶ eruptiva papulosa y pruriginosa, ^{24,27} facial actínica, zosteriforme ³¹ y síndrome CAP (craneosinostosis, anomalías anales y poroqueratosis) ^{4,17,21}

Modificado de la referencia 3.

Quimara[®] Locoid[®]

y de la extensión de las lesiones según sus diferentes formas clínicas.¹ En primer lugar, deben indicarse medidas generales, como lubricación, queratolíticos y protectores solares. En las formas localizadas se recomiendan tratamientos tópicos con respuesta variable; los glucocorticoides no han proporcionado resultados muy satisfactorios; en reportes de caso, 5-fluorouracilo resultó benéfico, al igual que tretinoína, pero con recurrencia luego de suspender el tratamiento.^{16,23,31} Imiquimod en crema a 5% también se ha probado con éxito en el tratamiento de la poroqueratosis; su probable mecanismo de acción parece ser el estímulo de la respuesta inmunitaria local.¹ Los análogos de la vitamina D3, como calcipotriol y tacalcitol, han resultado eficaces para el tratamiento de la poroqueratosis superficial actínica diseminada.³² Otras opciones terapéuticas descritas de manera aislada son: antralina, inhibidores de calcineurina y diclofenaco en gel.^{1,3} Para las formas diseminadas se ha descrito buena respuesta al tratamiento sistémico con retinoides, como isotretinoína y acitretín,^{1,13-16} con los que se observó un efecto supresor de la carcinogénesis, al desaparecer la atipia citológica hallada en algunas lesiones de poroqueratosis lineal, pero al igual que con la aplicación tópica, hay recurrencia de las lesiones luego de suspender el tratamiento.¹⁷ En los casos secundarios a tratamiento inmunosupresor se ha descrito remisión completa después del cese del mismo.⁸ Los antihistamínicos otorgan beneficio sintomático en los casos con prurito. La escisión quirúrgica puede realizarse en lesiones pequeñas y circunscritas, sola o combinada con injertos de piel para optimizar los resultados estéticos.¹ Otras alternativas incluyen procedimientos como curetaje, electrocoagulación, criocirugía, dermoabrasión y láser ablativo de CO₂. En reportes de caso no se ha encontrado beneficio con terapia fotodinámica, además de que induce hiperpigmentación secundaria.⁵ Conviene evitar la exposición a radiaciones ionizantes o UV, sobre todo en formas actínicas.

La transformación maligna de las lesiones hacia carcinoma espinocelular y carcinoma basocelular documentada en todas las variantes se estima en 7%.²¹ En una revisión de 281 individuos con poroqueratosis desde 1964 a 1994, la incidencia más alta de carcinomas cutáneos fue en pacientes con poroqueratosis lineal (19%). La incidencia de carcinoma en las otras formas es la siguiente: poroqueratosis de Mibelli (8%), poroqueratosis superficial actínica diseminada (3%), poroqueratosis palmar y plantar (9%) y poroqueratosis punctata (0%). Ninguno de los individuos con carcinoma originado de poroqueratosis estaba iatrogénicamente inmunosuprimido. Un paciente tenía síndrome de Bloom y otro, síndrome de Werner. Los carcinomas afectaron a individuos de mediana edad con lesiones grandes y enfermedad de larga duración.³³

Existen múltiples factores asociados con esta entidad; en este caso que comunicamos la única relación entre las comorbilidades de la paciente y la poroqueratosis era la diabetes mellitus que causa inmunosupresión de manera multifactorial, aunque hasta la fecha no se ha descrito una correlación directa entre ambas enfermedades. En este caso no fue posible sustentar la asociación con psoriasis. Hasta el momento no hay reportes de cardiopatía asociada con poroqueratosis. En todas las formas el riesgo de malignización se considera bajo, por lo que es importante reconocerlas para establecer conductas de protección, tratamiento y seguimiento continuo de la enfermedad, con insistencia en los pacientes inmunodeprimidos. En este caso, por la evolución fatal secundaria a la cardiopatía, no se prescribió ningún tratamiento contra la dermatosis.

REFERENCIAS

1. Deane L. Poroqueratosis. Revisión. *Rev Argent Dermatol* (online) 2012;93(4):0-0. Disponible en: <http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1851-300X2012000400010&lng=es&nrm=iso>. ISSN 1851-300X.

2. Medina C, Ramos G, Cantú C. Poroqueratosis actínica superficial. Presentación de un caso. *Rev Cent Dermatol Pascua* 2005;14:81-86.
3. Murase J, Gilliam A. 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.
4. Arenas R. Poroqueratosis en: *Dermatología. Atlas, diagnóstico y tratamiento*. 5ª ed. México, DF: McGraw-Hill Interamericana, 2013;605-608.
5. Boiy A, De Witte P, Roelandts R. Topical treatment of disseminated superficial actinic porokeratosis with hypericin photodynamic therapy: A case report. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2010;7:123-125.
6. Valdivielso Ramos M. Genital porokeratosis. *Actas Dermosifiliogr* 2008;99:217-220.
7. Monteagudo S, Ginarte M, Durana C, Labandeira J, et al. Poroqueratosis en una paciente con dermatomiositis. *Actas Dermosifiliogr* 2006;97:650-652.
8. Gilead L, Guberman D, Zlotogorski A, Vardy D, Klaus S. Immunosuppression induced porokeratosis of Mibelli: complete regression of lesions upon cessation of immunosuppressive therapy. *Eur Acad Dermatol Venereol* 1995;5:170-172.
9. Peyri J, Herrero C, Piñol J. Linear porokeratosis. *Actas Dermosifiliogr* 1973;64:607-616.
10. De Simone C, Paradisi A, Massi G, Proietti I, et al. Giant verrucous porokeratosis of Mibelli mimicking psoriasis in a patient with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:665-668.
11. Wei S, Yang S, Lin D, Li M, et al. A novel locus for disseminated superficial porokeratosis maps to chromosome 18p11.3. *J Invest Dermatol* 2004;123:872-875.
12. Happle R. Mibelli revisited: A case of type 2 segmental porokeratosis from 1893. *J Am Acad Dermatol* 2010;62:136-138.
13. Magee J, McCalmont T, LeBoit P. Overexpression of p53 tumor suppressor protein in porokeratosis. *Arch Dermatol* 1994;130:187-90.
14. Zhang-Hua Z, Huang W, Zhen-Min N, Wei-Da L, et al. Two closely linked variations in actin cytoskeleton pathway in a Chinese pedigree with disseminated superficial actinic porokeratosis. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:972-976.
15. Watanabe R, Ishibashi Y, Otsu-ka F. Chromosomal instability and cellular hypersensitivity to X-ray irradiation of cultured fibroblast derived from porokeratosis patient's skin. *Mutat Res* 1990;230:273-278.
16. Cannavo S, Borgia F, Adamo B, Guarneri B. Simultaneous development and parallel course of disseminated superficial porokeratosis and ovarian cancer: Coincidental association or true paraneoplastic syndrome? *J Am Acad Dermatol* 2008;58:657-660.
17. Chouery E, Guissart C, Mégarbané H, Aral B, et al. Craniostynosis, anal anomalies, and porokeratosis (CDAGS syndrome): Case report and literature review. *Eur J Med Genet* 2013;56:674-677.
18. Touthou I, Milharet F, Cuisset L. Response to Li and Zhang: Infevers, a human gene mutation database for autoinflammatory diseases including disseminated superficial actinic porokeratosis. *J Dermatol Sci* 2014;75:208-209.
19. Hivnor C, Williams N, Singh F, VanVoorhees A, et al. Gene expression profiling of porokeratosis demonstrates similarities with psoriasis. *J Cutan Pathol* 2004;31:657-664.
20. Ninomiya Y, Urano Y, Yoshimoto K, Iwahana H, et al. p53 gene mutation analysis in porokeratosis and porokeratosis associated squamous cell carcinoma. *J Dermatol Sci* 1997;14:173-178.
21. Morh Y, Gusso S, Dancziger E. Poroqueratosis. *Dermatol Arg* 2005;11:79-83.
22. Daoud A, Tayyar M, Fouda I, Harfeil N. Effects of diabetes mellitus vs *in vitro* hyperglycemia on select immune cell functions. *J Immunotoxicol* 2009;6:36-41.
23. Valiente R, Rodríguez L, Martínez B, Di Martino O, et al. Poroqueratosis. Reporte de tres casos. *Our Dermatol Online* 2014;5:163-168.
24. Shoimer I, Robertson L, Storwick G, Haber R. Eruptive disseminated porokeratosis: A new classification system. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:398-400.
25. Helfman R, Poulos E. Reticulated porokeratosis. A unique variant of porokeratosis. *Arch Dermatol* 1985;121:1542-1543.
26. Aloï FG, Pippione M, Molinero A. Poroqueratotic minute digitate hyperkeratosis. In: *World Congress of Dermatology CMD Case Collection*. Stuttgart. Schattauer 1987;184-185.
27. Kanzaki T, Miwa N, Kobayashi T, Orgawa S. Eruptive pruritic papular porokeratosis. *J Dermatol* 1992;19:109-112.
28. Moscarella E, Longo C, Zalaudek I, Argenziano G, et al. Dermoscopy and confocal microscopy clues in the diagnosis of psoriasis and porokeratosis. *J Am Acad Dermatol* 2013;69:e231-233.
29. Ramirez S, Suarez A, Pérez P, Loureiro C, Toribio J. Localized cutaneous amyloidosis secondary to porokeratosis: a retrospective histopathologic study of 30 patients. *Actas Dermosifiliogr* 2008;99:639-643.
30. Knoell K, Patterson J, Wilson B. Sudden onset of disseminated porokeratosis of Mibelli in a renal transplant patient. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:830-832.
31. Agrawal S, Gandhi V, Madan V, Bhattacharya S. Topical tretinoin in Indian male with zosteriform porokeratosis. *Int J Dermatol* 2003;42:919-920.
32. Böhm M, Luger T, Bonsmann G. Disseminated superficial actinic porokeratosis: treatment with topical tacalcitol. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:479-480.
33. Sasson M, Krain A. Poroqueratosis and cutaneous malignancy. A review. *Dermatol Surg* 1996;22:339-342.