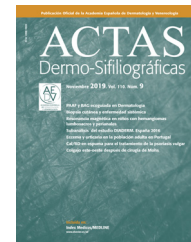




ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



REVISIÓN

Poroqueratosis. Revisión de su etiopatogenia, manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento



P. Vargas-Mora^a, D. Morgado-Carrasco^{b,*} y X. Fustà-Novell^c

^a Departamento de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile

^b Servicio de Dermatología, Hospital Clínic de Barcelona, Universitat de Barcelona, España

^c Servicio de Dermatología, Althaia, Xarxa Assistencial Universitària de Manresa, España

Recibido el 18 de septiembre de 2019; aceptado el 30 de marzo de 2020

Disponible en Internet el 13 de mayo de 2020

PALABRAS CLAVE

Poroqueratosis;
Poroqueratosis de
Mibelli;
Poroqueratosis lineal;
Poroqueratosis
eruptiva;
Neoplasias;
Cáncer cutáneo

KEYWORDS

Porokeratosis;
Porokeratosis of
Mibelli;
Linear porokeratosis;
Eruptive
porokeratosis;
Neoplasms;
Skin cancer

Resumen Las poroqueratosis son un grupo heterogéneo e infrecuente de dermatosis adquiridas o heredadas de etiología desconocida, caracterizadas por un trastorno de la queratinización secundario a una expansión clonal anormal de los queratinocitos. Se han descrito múltiples mutaciones genéticas potencialmente implicadas. Histológicamente, se caracterizan por la presencia de la lamela corneida. Su presentación clínica es variable con formas localizadas, diseminadas e incluso eruptivas. Las poroqueratosis se han asociado con inmunosupresión, radiación ultravioleta, enfermedades sistémicas, infecciosas y neoplásicas. Muchos autores las consideran como entidades premalignas dada su potencial degeneración neoplásica a carcinoma escamoso o basocelular. Por ello, el seguimiento a largo plazo es uno de los pilares de su tratamiento, el que suele ser complejo y a menudo insatisfactorio. En la presente revisión se discuten los últimos avances en su etiopatogenia, diagnóstico y terapéutica, y se propone un algoritmo de tratamiento.

© 2020 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Porokeratosis: A Review of Its Pathophysiology, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Treatment

Abstract Porokeratosis comprises a group of heterogeneous and uncommon acquired or congenital skin diseases of unknown origin characterized by a keratinization disorder resulting from abnormal clonal expansion of keratinocytes. Numerous genetic mutations are thought to be involved. These conditions are characterized histologically by the presence of a cornoid lamella. Clinical manifestations are variable, with localized, disseminated, and even eruptive forms. Porokeratosis has been associated with immunosuppression, ultraviolet radiation, and

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: danielmorgado@yahoo.com.ar (D. Morgado-Carrasco).

systemic, infectious, and neoplastic diseases. Many authors consider it to be a premalignant condition because of the potential for malignant transformation to squamous cell or basal cell carcinoma. Therefore, long-term follow-up is a key component of treatment, which is usually complex and often unsatisfactory. We review the latest advances in our understanding of the pathogenesis, diagnosis, and treatment and propose a treatment algorithm.

© 2020 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Las poroqueratosis son un grupo muy infrecuente de dermatosis adquiridas o heredadas de etiología desconocida, caracterizadas por un trastorno de la queratinización. Se han descrito múltiples variantes clínicas, con unas características específicas de morfología, distribución y curso clínico. Muchos autores las consideran entidades premalignas dada la potencial degeneración neoplásica a un carcinoma escamoso o basocelular^{1,2}. A continuación, se revisan diversos aspectos generales de las poroqueratosis, poniendo énfasis en las distintas formas clínicas: poroqueratosis actínica superficial diseminada (PASD), poroqueratosis superficial diseminada (PSD), poroqueratosis de Mibelli (PM), poroqueratosis lineal (PL), poroqueratosis diseminada eruptiva (PDE), poroqueratosis palmo-plantar y diseminada (PPPD) y poroqueratosis *punctata* (PP), así como algunas variantes descritas recientemente. Además, se resume la evidencia disponible de las opciones terapéuticas.

Epidemiología

Son trastornos muy infrecuentes de los que se desconoce su incidencia y prevalencia exacta. En general, afectan a adultos. Sin embargo, algunas formas se pueden iniciar en la infancia, como la PM y la PSD^{1,2}. No se han descrito diferencias étnicas o raciales¹. Algunas series sugieren que predominan en hombres^{3,4}, en especial la PM y la PPPD. Sin embargo, la PL y PASD serían más frecuentes en mujeres¹. La PASD tiene una relación directa con la radiación ultravioleta (RUV), afecta principalmente a caucásicos y, consecuentemente, se observa una alta prevalencia en países como Australia¹.

Etiopatogenia

Si bien se cree que las poroqueratosis se deben a una expansión focal clonal anormal de los queratinocitos, su etiopatogenia es desconocida². La paraqueratosis podría ser secundaria a una maduración defectuosa de queratinocitos o a una epidermopoyesis acelerada. Se ha evidenciado una apoptosis prematura de los queratinocitos de la lamela corneida, con una ausencia de la capa granulosa y una expresión defectuosa de loricrina y filagrina⁵.

Se han descrito múltiples factores involucrados:

a. Factores genéticos

Existe un número importante de casos familiares, con un patrón de herencia autosómico dominante de penetrancia variable. Esto ha sido descrito en PM, PL, PASD, PSD y PPPD^{1,2}. Algunos casos esporádicos se asume que son debido a mutaciones somáticas. Se ha sugerido que las diversas formas de poroqueratosis serían fenotipos diferentes de una alteración genética común². Se han descrito múltiples *loci* genéticos, siendo la PASD una de las más estudiadas, con cinco *loci* identificados en los cromosomas 1, 12, 15, 16 y 18; algunos cerca del gen de la enfermedad de Darier (12q23.2-24.1) y otros en un mismo locus de susceptibilidad a psoriasis (18p11)⁶⁻¹⁰. Un sexto *loci* ubicado en el cromosoma 12 ha sido descrito en la PPPD¹¹, sin embargo, algunos autores creen que estos casos en realidad corresponderían a PM¹².

Se ha relacionado la mutación de genes de la vía del mevalonato con la PASD, puesto que tiene un rol en la diferenciación queratinocitaria y en la protección de la apoptosis inducida por RUV¹³. La alteración de esta vía se ha identificado en el 33% de los casos familiares y en el 16% de los casos esporádicos con PASD¹⁴. Otros genes involucrados en la diferenciación epidérmica potencialmente implicados son: SSH1, SART3 y SLC17A9¹⁵. Formas localizadas como la PM y PL pueden ser secundarias a un mosaicismo, por una pérdida focal de la heterocigosidad a partir de mutaciones somáticas. Esto explicaría la asociación de formas localizadas y PASD en algunos pacientes¹⁶.

b. Radiación ultravioleta

La RUV ha sido relacionada principalmente con la PASD a partir de estudios experimentales y observaciones clínicas que muestran la presencia de las lesiones cutáneas en las áreas fotoexpuestas, una exacerbación estival, una mayor incidencia en áreas geográficas con una exposición solar alta y por casos inducidos por la fototerapia^{1,17}. En contrapartida, hay casos que mejoran con la fototerapia y la PASD no suele afectar el rostro¹.

c. Inmunosupresión

Se han descrito casos asociados con una inmunosupresión, en especial en los trasplantados de órganos sólidos y de médula ósea^{1,18}, a neoplasias hematológicas, VIH, fármacos, y enfermedades inflamatorias y/o autoinmunitarias. En los trasplantados renales se ha descrito una incidencia de

poroqueratosis de hasta un 10%, con un período de latencia entre el trasplante y el inicio de la enfermedad de cuatro meses a 14 años (promedio de 4-5 años)¹⁹. Las formas clínicas más frecuentes en inmunosuprimidos son la PASD y PM, o un patrón mixto entre ambas variantes¹⁸.

El mecanismo que vincula la inmunosupresión y el desarrollo de una poroqueratosis es incierto. Algunos estudios muestran un aumento de la expresión de antígenos HLA-DR en las células de Langerhans epidérmicas en las lesiones de poroqueratosis¹⁹. Esto podría indicar una alteración de la inmunovigilancia que permitiría la proliferación clonal de unos queratinocitos anormales.

d. Otros

Se han descrito casos aislados asociados con fármacos (suramina, hidroclorotiazida, furosemida, hidroxiurea, gentamicina, exemestano y flucloxacilina)^{20,21}, incluidos algunos agentes biológicos como etanercept, certolizumab y trastuzumab²¹⁻²³.

Existen asociaciones con infecciones (virus del papiloma humano, virus herpes simple, virus hepatitis c [VHC] y leishmaniasis)^{1,24} y con algunas enfermedades sistémicas como la enfermedad de Crohn, la hepatopatía crónica, la insuficiencia renal crónica, la amiloidosis cardíaca primaria, la pancreatitis aguda, el síndrome de Sjögren, la artritis reumatoide, la miastenia *gravis*, la espondilitis anquilosante y la diabetes mellitus, esta última asociada principalmente con la PSD²⁵⁻²⁷. Las poroqueratosis también se han relacionado con algunas genopatías: la trisomía 16, el síndrome CAM (*Craniosynostosis-anal anomalies-poroqueratosis syndrome*), el síndrome de rotura de Nijmegen, la fibrosis quística, el síndrome de Werner, la protoporfiria eritropoyética, el síndrome de Rothmund-Thomson y el síndrome de Bardet-Biedl^{1,28}. Es posible encontrar asociaciones con otras dermatosis como el liquen plano, la psoriasis, los pénfigos, la hidradenitis supurativa, la alopecia *areata*, el pioderma gangrenoso, el lupus discoide, el vitiligo y el liquen escleroso^{1,29}.

Una asociación de gran relevancia es con las neoplasias hematológicas y de órganos sólidos, descritas fundamentalmente en las poroqueratosis diseminadas eruptivas (PDE) (hasta en un tercio de los casos de PDE, muchos de ellos con criterios para considerarla una dermatosis paraneoplásica)^{30,31}. Se ha sugerido que esta relación se debería a una inmunosupresión paraneoplásica, además de la coexistencia de infecciones virales como el VHC, relacionado con la inducción de mutaciones del supresor tumoral p53³⁰.

Algunas descripciones de casos también han vinculado el desarrollo de una poroqueratosis con factores traumáticos como en el acceso vascular para hemodiálisis o quemaduras^{32,33}. La electronterapia y la radiación ionizante también se han sugerido como desencadenantes³⁴.

Poroqueratosis y transformación maligna

Los queratinocitos de la lamela corneal pueden exhibir diversos grados de displasia^{2,35}. El mecanismo inicial para la malignización sería una pérdida alélica asociada con una sobre-expresión de p53^{36,37}. Se ha sugerido la participación de otras proteínas, tales como la psi-3, la citoqueratina,

la filagrina y la involucrina. La RUV puede actuar como un desencadenante al inducir mutaciones de p53².

La poroqueratosis se considera una alteración premaligna, ya que todas sus variantes tienen un potencial de malignización (más frecuentemente a un carcinoma escamoso y, en segundo lugar, a un carcinoma basocelular)³⁵. Las lesiones malignas suelen ser únicas en dos de cada tres casos y se ubican frecuentemente en la piel no expuesta al sol de las extremidades, con un período de latencia de hasta 36 años². La incidencia de malignización sería del 7,5-11%^{38,39} (tabla 1). El riesgo aumenta en las lesiones de mayor tamaño, pues se presentan con una epidermis hipertrófica y más alteraciones en la ploidía del ADN⁴⁰.

Presentación clínica

Las poroqueratosis se manifiestan como unas pápulas o placas eritematomarrónáceas bien delimitadas, de crecimiento centrífugo, y de tamaño y forma variables. Su borde está formado por una lámina queratósica fina, que apunta hacia el centro de la lesión, el cual puede ser deprimido o ligeramente atrófico y, con menor frecuencia, hiperqueratósico e hiperpigmentado^{1,2}.

De acuerdo con el número, el tamaño, la forma y la distribución de las lesiones, se han descrito las siguientes variantes (tabla 1):

a. Poroqueratosis actínica superficial diseminada

La PASD es la forma más común de poroqueratosis (56% de todas las variantes clínicas)⁴ y se relaciona directamente con la fotoexposición. Se inicia generalmente en la tercera y cuarta década de la vida, con un predominio en mujeres (1,8:1). Se manifiesta con múltiples pápulas anulares pequeñas, que pueden llegar a ser cientos, y pueden confluir en placas policíclicas. Se distribuyen de forma simétrica en la espalda y la cara extensora de las extremidades^{1,2} (fig. 1A-B). Curiosamente, afecta al rostro sólo en el 15% de los casos⁴¹. Suelen ser asintomáticas, pero pueden ser pruriginosas hasta en un tercio de los pacientes¹. Más de la mitad de los pacientes afectados refieren exacerbaciones durante el verano o tras la fototerapia⁴².

b. Poroqueratosis superficial diseminada

Es una forma similar a la PASD, pero en la que la RUV no puede considerarse como un desencadenante. Tiene un inicio precoz, entre los 5 y 10 años^{1,2}. Existen casos de PSD coexistiendo con PL congénita en un lactante y un preescolar^{43,44}.

Las lesiones se distribuyen en la piel, tanto fotoexpuesta como no fotoexpuesta, principalmente del tronco, los genitales y las regiones acrales (fig 1C-D), y puede afectar la boca^{2,45}.

c. Poroqueratosis de Mibelli

Es la segunda forma clínica más frecuente³. Suele presentarse desde la infancia o adolescencia, aunque puede iniciarse en adultos, describiéndose un predominio en hombres (2-3:1)⁴⁶. Se manifiesta con una o varias placas

Tabla 1 Características clínicas y epidemiológicas de los distintos subtipos de poroqueratosis

	Frecuencia	Epidemiología	Factores desencadenantes	Manifestaciones clínicas	Asociaciones	Asociación con cáncer cutáneo
PASD	42% (subtipo más frecuente)	3°-4° década F >M (1,8:1)	Radiación UV	Pápulas anulares eritematosas, color piel o hiperpigmentadas, de borde queratósico, distribuidas simétricamente en brazos, piernas, hombros y espalda. Generalmente asintomáticas.		Rara (3%)
PSD	Rara	Infancia (entre los 5 y 10 años)	Inmunosupresión	Misma clínica que PASD, pero aparece tanto en áreas no fotoexpuestas como expuestas	Neoplasias de órgano sólido*	Rara
Poroqueratosis de Mibelli	35% (segunda en frecuencia)	Infancia M >F (2-3:1)	Inmunosupresión en adultos	Pápulas pequeñas, asintomáticas o levemente pruriginosas. Evolución lentamente progresiva a placas solitarias o escasas de varios centímetros de diámetro, usualmente en el tronco y/o las extremidades.		8%
Poroqueratosis lineal	13%	Infancia, ocasionalmente en adultos. F >M (1,6:1)		Similares a la PASD, pero de distribución lineal, siguiendo las líneas de Blaschko. Pueden ser segmentarias o generalizadas.		19%
PDE	Muy rara (alrededor de 30 casos descritos)	Edad media M >F	Virus hepatotropos, neoplasias	Erupción abrupta de pápulas eritematosas de bordes queratósicos y evolución progresiva. Intensamente pruriginosas.	Neoplasias hepáticas-digestivas y hematológicas (1/3 casos)	Rara
Poroqueratosis palmoplantar y diseminada	Muy rara (< 20 casos reportados)	Adolescencia o adultez temprana	Radiación UV	Pápulas queratósicas de 1-2 mm, bilaterales y simétricas en palmas y/o plantas. Pueden generalizarse con lesiones tipo PASD en el tronco y las extremidades o afectar mucosas.		10%
Poroqueratosis <i>punctata</i>	Muy rara	Adolescencia o adultez temprana		Pápulas queratósicas de 1-2 mm en las palmas y plantas, similares a una semilla, espiculadas o deprimidas (<i>pits</i>).		Rara

Tabla 1 (continuación)

	Frecuencia	Epidemiología	Factores desencadenantes	Manifestaciones clínicas	Asociaciones	Asociación con cáncer cutáneo
Poroqueratosis <i>ptychotropica</i>	Muy rara	Edad media 90% hombres	Trauma, rascado	Placas hiperqueratósicas verrucosas de evolución progresiva, en los glúteos (en forma de «alas de mariposa») y zonas perianal. Muy pruriginosas.		Rara
Poroqueratosis penescrotal	Muy rara	3º década	Trauma, rascado	Parches y placas granulares en el cuerpo del pene y el escroto anterior. Pruriginosas.		Rara
Poroqueratosis folicular	Muy rara (11 casos notificados)	Todas las edades M > F		Máculas, pápulas o placas anulares, con bordes eritematosos, principalmente faciales.		Rara

PSD, poroqueratosis superficial diseminada; PASD, poroqueratosis actínica superficial diseminada; PDE poroqueratosis diseminada eruptiva; F, femenino; M, masculino; UV, ultravioleta.

* Dadas las descripciones clínicas y fotografías, los casos de PSD asociados con neoplasias podrían corresponder en realidad a la variante PDE.

Fuente: Kanitakis et al.¹, Sertznig et al.², Williams et al.⁵⁰.

anulares con un centro atrófico o, con menos frecuencia, hiperqueratósico, de afectación unilateral y de crecimiento progresivo. El subtipo gigante puede superar los 20 cm y tiene un potencial de malignización alto^{1,47} (fig. 3A). Se distribuye generalmente en el tronco o las extremidades, aunque ha sido descrito el compromiso acral, facial, genital, del cuero cabelludo y de la mucosa oral^{1,2}. Se han comunicado casos aislados con una posible variante hiperqueratósica, en la que las lesiones son verrucosas, múltiples y afectan a las extremidades⁴⁸.

d. Poroqueratosis lineal

Es una forma infrecuente de poroqueratosis de predominio femenino (1,63:1)². Para algunos autores no representaría una forma distinta de poroqueratosis, sino más bien una PM o PASD con una distribución lineal⁴⁹. Se caracteriza por la presencia en las extremidades de múltiples pápulas o placas hiperqueratósicas agrupadas linealmente (fig. 2A-B). Suelen seguir un patrón Blaschkoides, aunque excepcionalmente pueden presentarse de forma segmentaria o generalizada, como una manifestación de mosaicismo genético⁵⁰. Suelen presentarse de forma congénita, sin embargo, existen casos con un inicio en la adultez. Puede coexistir con la PASD, probablemente por mutaciones postcigóticas que causan una pérdida de la heterocigosidad (mosaicismo tipo 2)^{49,51}.

e. Poroqueratosis diseminada eruptiva

La PDE incluye a la poroqueratosis papular pruriginosa eruptiva y a la forma inflamatoria de poroqueratosis superficial diseminada. Es una variante muy infrecuente de poroqueratosis caracterizada por una erupción abrupta de lesiones cutáneas eritematosas e intensamente pruriginosas (fig. 2C-D). Pese a no estar claramente definida, algunos autores la subdividen en formas paraneoplásicas, asociadas con una inmunosupresión, inflamatorias u otras. Las asociadas con neoplasias pueden remitir tras el tratamiento de éstas y las variantes inflamatorias, tener resolución espontánea^{52,53}. Hemos encontrado en la literatura 30 casos de PDE, la mayoría en hombres de mediana edad (13-84 años). Más del 50% de los pacientes había presentado previamente otras formas de poroqueratosis, con mayor frecuencia una PSD. En la histología, lo más característico es la presencia de una lamela corneida y de un infiltrado inflamatorio dérmico (en nueve casos de predominio linfocitario y en ocho, eosinofílico). Algunos autores han descrito un infiltrado inflamatorio compuesto por linfocitos T CD8+ (en la PSD lo habitual son los CD4+) y sugieren que la PDE sería una respuesta inmunológica mediada por linfocitos CD8+ contra los clones de queratinocitos anormales^{54,55}. Lo más relevante desde el punto de vista clínico es la asociación en casi un tercio de los individuos con diversas neoplasias, principalmente hepatobiliares y hematológicas^{18,21,31,56-60},



Figura 1 A-B. Poroqueratosis actínica superficial diseminada. Múltiples placas marronáceas anulares bien delimitadas con borde solevantado en las piernas. C-D. Poroqueratosis superficial diseminada. Placas marronáceas bien delimitadas con borde solevantado en el muslo derecho.

por lo que debería considerarse el cribado de éstas (tabla 2). Casi el 20% de los casos de PDE pueden presentar una infección vírica asociada (virus herpes simple recurrente, virus hepatitis C⁵⁷ y virus hepatitis B), y existen casos relacionados con inmunosupresión⁶¹ y fármacos²¹. En cuanto al tratamiento, en la gran mayoría de los pacientes (75%) el cuadro se resuelve de forma espontánea en alrededor de seis meses (aunque en algunos puede tardar hasta dos años), y la respuesta al tratamiento tópico o sistémico es muy variable (nula o escasa en la mayoría de los casos).

f. Poroqueratosis palmo-plantar y diseminada

La PPPD es una variante rara de la que existen menos de 20 casos descritos, en su mayoría familiares con un patrón de herencia autosómico dominante. Suele comenzar durante la adolescencia y afecta predominantemente a los hombres (2:1)⁶². Clínicamente, cursa con unas lesiones similares a PSD, con unas pápulas queratósicas de 1-2 mm, bilaterales y simétricas. En la mayoría de los casos se inicia en las áreas palmo-plantares y, tras meses o años, se extienden al resto del cuerpo^{62,63}. Hay casos anecdóticos que se inician en el tronco y las extremidades con un compromiso palmo-plantar posterior⁶⁴. Puede exacerbarse durante el periodo estival.

g. Poroqueratosis *punctata*

Para algunos autores es un subtipo de PPPD⁶⁵. Debuta en la adolescencia y adultez joven, con múltiples pápulas queratósicas de 1-2 mm en las palmas y las plantas, similares a una semilla, deprimidas (hoyuelos o *pits*) o sobreelevadas como espículas. Suele asociarse con PM o PL^{65,66}.

h. Poroqueratosis genitoglútea

Cualquier forma de poroqueratosis generalizada puede afectar a los genitales y la región glútea, sin embargo, son pocos los casos en los que se presenta exclusivamente en esta región⁶⁷. Se describen tres variantes clínicas:

1. Poroqueratosis clásica de la región genital. Afecta a adultos de mediana edad, con un predominio en hombres. Se ha sugerido una mayor incidencia en la población asiática y afroamericana^{68,69}. La fricción y el rascado podrían ser un factor determinante. Se manifiesta con unas placas anulares atróficas en el centro, muy pruriginosas, distribuidas en el escroto, el pene, los glúteos y la porción proximal de los muslos⁶⁸.
2. Poroqueratosis *ptychotropica*. Denominada a partir del griego *ptyhce* (pliegue) y *trope* (torneado)⁷⁰. Es una variante muy poco frecuente de poroqueratosis, con menos de 30 casos descritos en la literatura. Afecta a adultos de edad media (90% hombres)⁷¹. Se caracteriza por unas placas verrucosas gruesas eritemato-marronáceas y pruriginosas, de crecimiento lentamente progresivo, localizadas en la zona perianal, los glúteos y el pliegue interglútea con patrón «en alas de mariposa» y la presencia de lesiones satélite (fig. 3B). También puede afectar a los genitales⁶⁸. Es frecuente el retraso diagnóstico por confundirse con eccemas, condilomas acuminados o micosis⁷¹. En la microscopía se diferencia por presentar múltiples lamelas cornoides distribuidas en toda la lesión (no sólo en el borde). Puede existir un depósito de amiloide en la dermis papilar⁷². No se ha demostrado la presencia de agentes infecciosos en las lesiones y no parece haber una relación con una infección por el virus del papiloma humano⁷³.
3. Poroqueratosis pene-escrotal. Se ha descrito durante la tercera década, con placas granulares en el cuerpo del pene y escroto anterior, asociadas con un prurito

Tabla 2 Casos descritos en la literatura de poroqueratosis diseminada eruptiva asociada con neoplasias

	Sexo/edad (años)	Neoplasia asociada	PoroqueratosisHistología previa	Tratamiento	Evolución	
Levin et al., 1999 ⁶⁰	M/70	Síndrome mielodisplásico	ND	Lamela cornoide	Sin tratamiento ND	
Kono et al., 2000 ⁵⁷	M/67	CHC asociado con VHC (2 meses después de PPPE)	No	Lamela cornoide	Inyección percutánea de etanol (CHC)	Buena respuesta del CHC y de las lesiones cutáneas
	M/62	CHC asociado con VHC (6 meses después de PPPE)	No	Diagnóstico de PSD*	Inyección percutánea de etanol (CHC)	Buena respuesta del CHC y de las lesiones cutáneas
	F/58	CHC asociado con VHC (después de PPPE)	No	Diagnóstico de PSD*	Sin tratamiento	ND
Lee et al., 2006 ⁵⁸	F/73	Colangiocarcinoma	No	Lamela cornoide, disqueratosis	Sin tratamiento	Las lesiones cutáneas aumentaron durante los siguientes 6 meses
Cannavó et al., 2008 ³¹	F/54	Adenocarcinoma ovárico	No	Lamela cornoide	Sin tratamiento.	Remisión de las lesiones luego de 6 ciclos de quimioterapia (con buena respuesta del adenocarcinoma ovárico)
Choi et al., 2009 ⁵⁹	M/84	Carcinoma colorrectal (6 años de evolución)	Sí, PSD	Lamela cornoide, infiltrado dérmico con eosinófilos y linfocitos	CS tópicos y AH	Buena respuesta al mes Regresión espontánea tras 4 meses
Schena et al., 2010 ⁵⁶	F/77	Carcinoma pancreático	No	Lamela cornoide, disqueratosis, infiltrado linfocitario	ND	Fallece a las 2 semanas
Pini et al., 2012 ¹⁸	M/13	Leucemia linfoblástica aguda (trasplante alogénico 1 año antes de la PPPE)	ND	Lamela cornoide, infiltrado linfocítico en dermis	Urea tópica	Sin respuesta Resolución espontánea al suspender la inmunosupresión
Mangas et al., 2018 ²¹	F/62	Cáncer de mama metastásico (tratamiento con trastuzumab y exemestano)	ND	Lamela cornoide, hipogranulosis	Betametasona y ácido salicílico tópicos	Mejoría sintomática Persistencia de lesiones cutáneas

PSD, poroqueratosis superficial diseminada; PPPE, poroqueratosis papular pruriginosa eruptiva; CS, glucocorticoides; AH, antihistamínicos; VHC, virus hepatitis C; CHC, carcinoma hepatocelular; ND, no descrito.

* No se especifican las características histológicas en la descripción original.

intenso^{68,74}. Al igual que en la variante *ptychotropica*, presenta múltiples lamelas cornoides⁷⁴.

En la microscopía se caracteriza por presentar la lamela cornoide sobre unos folículos dilatados^{75,76}.

i. Poroqueratosis folicular

Descrita hace sólo una década⁷⁵, hay 11 casos descritos de esta variante. Puede afectar a todas las edades, con un ligero predominio en hombres⁷⁶. Se presenta como unas maculo-pápulas o placas anulares con unos bordes queratósicos, en la mayoría de los casos afectando al rostro, pero puede comprometer también el tronco y las extremidades⁷⁷.

j. Otras variantes

Se han publicado casos aislados de poroqueratosis pustular⁷⁸, ulcerativa⁷⁹, ampollosa⁸⁰, reticulada⁸¹, tipo prurigo nodular⁸² y tipo queratosis seborreica⁸³.

Recientemente se ha descrito el poroqueratoma, que corresponde a un acantoma con múltiples lamelas cornoides. Se manifiesta como una o escasas lesiones verrucosas en las extremidades, el tronco o los glúteos⁸⁴.

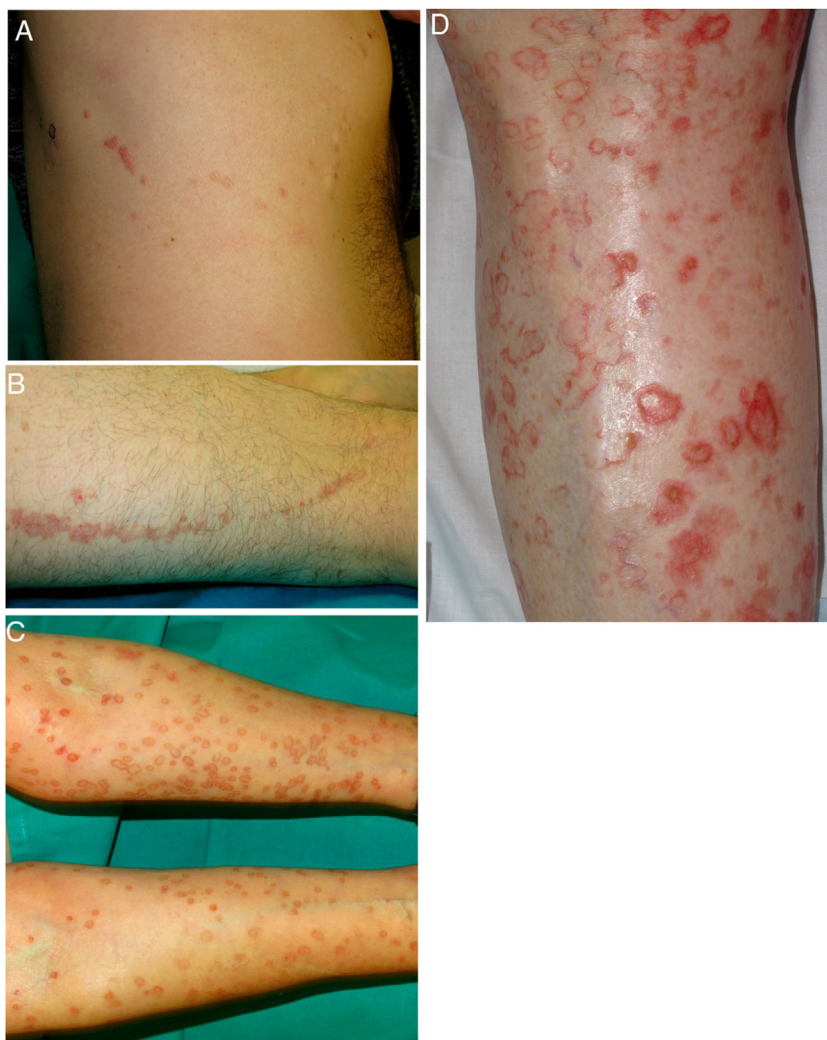


Figura 2 A-B. Poroqueratosis lineal. Placas eritematomarrónceas de borde descamativo y trayecto lineal en el costado derecho (A) y muslo izquierdo (B). C-D. Poroqueratosis diseminada eruptiva. Múltiples placas de borde anular eritematoso e hiperqueratósico en ambos brazos (C) y en la pierna izquierda (D), las lesiones eran intensamente pruriginosas.

Para algunos autores representa una variante de poroqueratosis hiperqueratósica y para otros una entidad distinta⁸⁵.

Diagnóstico

a. Clínico

A menudo el diagnóstico de poroqueratosis se basa sólo en el examen clínico, reservándose la biopsia cutánea para los casos atípicos o dudosos.

b. Dermatoscopia y otras pruebas de imagen

En las distintas formas clínicas se observa un borde periférico hiperqueratósico blanco, amarillo o parduzco, «en doble riel»; un área central homogénea que puede tener un aspecto cicatricial, presentar puntos o glóbulos marrones y algunas estructuras vasculares como vasos globulares y lineales irregulares que cruzan la lesión^{86,87} (fig. 4A-B). El

uso de marcadores de tinta puede ser útil, ya que, al limpiarla con alcohol 70%, se mantiene en el borde de la lamela corneide, diferenciándola de otras dermatosis⁸⁸.

Al utilizar la microscopía confocal de reflectancia la lamela corneide se observa como una estructura paraqueratósica brillante, sin capa granular subyacente⁸⁷. También es posible observar la lamela corneide con tomografía de coherencia óptica².

c. Histología

Al hacer una biopsia el borde de una lesión de poroqueratosis, se puede observar una columna de células paraqueratósicas bien delimitada (lamela corneide). En esta zona hay hipo/agranulosis y, ocasionalmente, unas células disqueratósicas o queratinocitos vacuolados (fig. 4C-D). Se ha descrito la presencia de una espongirosis eosinofílica en algunos casos aislados. En la dermis se puede observar un escaso infiltrado inflamatorio perivascular, compuesto principalmente por linfocitos CD4+^{1,2}. En la PDE se ha observado



Figura 3 A. Poroqueratosis de Mibelli. Placa redondeada eritematosa de 4 cm con borde elevado e hiperqueratósico en la rodilla izquierda. El estudio histológico confirmó el diagnóstico. B. Poroqueratosis *ptychotropica*. Múltiples placas eritemato-descamativas confluyentes de borde hiperqueratósico en zona perianal y glúteo derecho.

un infiltrado de linfocitos CD8+⁵⁵. En la zona central de las lesiones existe una hiperqueratosis ortoqueratósica leve¹.

Diagnóstico diferencial

La **tabla 3** resume los múltiples diagnósticos diferenciales que hay considerar en las distintas variables de la poroqueratosis^{1,2,46,66,89}. La principal característica histopatológica de la poroqueratosis es la presencia de la lamela corneíde. Sin embargo, existen varias patologías en las que ésta se puede observar, tales como las verrugas vulgares, las queratosis actínicas, algunas ictiosis y la hiperqueratosis nevoide. En la poroqueratosis suele estar ausente la capa granulosa bajo la paraqueratosis². También es posible observar la lamela corneíde en la queratosis *punctata* hereditaria y la queratodermia espinulosa, siendo difícil diferenciarlas

Tabla 3 Diagnóstico diferencial de la poroqueratosis

Subtipo de poroqueratosis	Diagnóstico diferencial
PSD y PASD	Queratosis actínicas, queratosis seborreicas, liquen plano, tiña <i>corporis</i> , psoriasis, eccema numular y pitiriasis rosada.
PM	Enfermedad de Bowen, granuloma anular, hipoqueratosis palmar/plantar circunscrita, liquen simple crónico, tiña <i>corporis</i> , sarcoidosis
PL	Verrugas lineales, liquen estriado, <i>nevus</i> epidérmico verrucoso lineal, enfermedad de Darier lineal y <i>nevus</i> poroqueratósico del <i>ostium</i> y conducto dérmico ecinos.
PPPD y PP	Queratosis <i>punctata</i> hereditaria, queratodermia espinulosa, síndrome de Gorlin, enfermedad de Darier, queratosis arsenical y liquen <i>nitidus</i> palmo-plantar.
Poroqueratosis <i>ptychotropica</i>	Psoriasis, acrodermatitis enteropática y eritema necrolítico migratorio

PSD, poroqueratosis actínica superficial diseminada; PASD, poroqueratosis actínica superficial diseminada; PM, poroqueratosis de Mibelli; PL, poroqueratosis lineal; PPPD, poroqueratosis palmo-plantar y diseminada; PP, poroqueratosis *punctata*. Fuente: Kanitakis et al.¹, Sertznig et al.², Ferreira et al.⁴⁶, Teixeira et al.⁶⁶, Elfatoiki et al.⁸⁹.

de la PPPD y la PP. Una clave diagnóstica es que en estas variantes de poroqueratosis suelen observarse disqueratocitos o vacuolización de algunos queratinocitos⁶⁶. Además, se observan múltiples lamelas corneídes en el poroqueratoma y la poroqueratosis genitoglútea^{71,84}.

Tratamiento

La poroqueratosis tiende a tener un curso crónico y a ser refractaria al tratamiento, reemplazar por "refractaria al tratamiento, y sólo un 16% de los casos muestran una respuesta completa⁴. Por esto, una opción válida en pacientes asintomáticos o con lesiones limitadas es la conducta expectante, que incluye la recomendación de realizar una fotoprotección adecuada, el uso de emolientes y la realización de controles regulares durante un tiempo prolongado (fig. 5). Esto último es muy importante dado el riesgo de malignización (especialmente en PM, PL y PPPD), en especial en las lesiones de gran tamaño¹. En el caso de la PDE, es recomendable la búsqueda exhaustiva de una neoplasia subyacente⁵², principalmente de origen hepatobiliopancreático o hematológico.

En el caso de las lesiones sintomáticas, no existen ensayos clínicos controlados que avalen la eficacia de las distintas opciones terapéuticas. Las recomendaciones están basadas principalmente en descripciones de casos, series pequeñas con menos de 20 pacientes y dos revisiones sistemáticas de la literatura^{90,91}. La **tabla 4** resume las opciones terapéuticas tópicas, sistémicas y físicas, y su grado de evidencia. En las lesiones de menor tamaño

Tabla 4 Tratamiento de la poroqueratosis y su respuesta clínica

Vía de administración	Fármaco	Tipo de estudios	Tipos de poroqueratosis	Respuesta a tratamiento
Tópica	Ácido salicílico	3 casos descritos	2 casos poroqueratosis genitoglútea y 1 PP plantar	Respuesta completa. En formas genitoglúteas asociado con corticoides tópicos y en PP con 5-fluorouracilo tópico
	Corticoides	4 casos descritos	1 caso de PDE, 1 PM y 2 casos de Poroqueratosis genitoglútea	Respuesta parcial en PDE (asociado con antihistamínicos), sin respuesta en PM y control sintomático en casos genitoglúteos (asociado con ácido salicílico)
	5-fluorouracilo	6 casos descritos	3 casos de PM, 1 PASD, 1 PP y 1 poroqueratosis tipo queratosis seborreica	Respuesta completa en un caso de PM (asociado con imiquimod) y respuesta parcial en los otros 5 pacientes
	Imiquimod 5%	11 casos descritos	9 casos de PM, 1 PASD y 1 PL	Resolución completa en todos los individuos
	Análogos de vitamina D3 (calcipotriol, tacalcitol)	8 casos descritos 1 serie de casos (n=2)	8 casos de PASD, 1 PL y 1 poroqueratosis tipo queratosis seborreica	3 pacientes con respuesta completa, 6 con mejoría parcial, uno sin respuesta
	Diclofenaco 3%	Estudio prospectivo multicéntrico (n = 17) 1 serie de 8 casos Un caso descrito	25 pacientes con PASD, uno con poroqueratosis genitoglútea	Mejoría parcial en el 46% de los individuos
	Retinoides	5 casos descritos 1 serie de casos (n = 3)	2 casos de PL, 2 PM, 1 PASD y PL, 1 PASD, 1 PF y 1 poroqueratosis "zosteriforme"	4 casos respuesta completa, 4 casos mejoría leve
	Ingenolmebutato 0,05%	1 caso descrito	PM	Respuesta parcial
	Cantaridina	1 serie de casos (n = 2)	2 casos de PM	Respuesta completa
	Tacrolimus 0,1%	1 caso descrito	PL	Respuesta completa (asociado con betametasona pomada)
Sistémica	Retinoides (acitetrino, etretinato, isotretinoína)	10 casos descritos 1 serie de casos (n = 3)	3 casos de PL, 3 poroqueratosis faciales, 2 PPPD, 1 Poroqueratosis hiperqueratósica, 1 poroqueratosis genitoglútea. 1 PSD, 1 poroqueratosis <i>ptychotropica</i> , 1 PM.	6 individuos con respuesta completa y 7 con respuesta parcial.
	Palifermina	1 caso descrito	PASD	Respuesta completa
	Corticoides (prednisolona, dexametasona)	2 casos descritos	1 caso de PSD y 1 de PM	Un paciente con respuesta completa y otro, parcial
Física	Ciclosporina	1 caso descrito	PDE	Respuesta casi completa
	Crioterapia	3 casos descritos 2 series de casos (2 y 8 pacientes, respectivamente)	10 casos de PM, 1 de PASD y 1 de PL y 1 de poroqueratosis genitoglútea	Respuesta completa en todos los individuos
	Afeitado, electrodesecación, curetaje	2 casos descritos	1 caso de PM y 1 de poroqueratosis <i>ptychotropica</i>	Respuesta completa en los 2 pacientes

Tabla 4 (continuación)

Vía de administración	Fármaco	Tipo de estudios	Tipos de poroqueratosis	Respuesta a tratamiento
	Dermoabrasión	2 casos descritos	Un caso de PM y 1 de PL	Respuesta completa en los 2 individuos
	Aspiración quirúrgica con ultrasonido	1 caso descrito	Poroqueratosis vulvar	Respuesta parcial
	TFD convencional (metilaminolevulinato, ácido aminolevulínico, hipericina) y con luz de día	7 casos descritos 1 estudio retrospectivo multicéntrico (n = 16) 7 series de casos (una con 6 pacientes, otra con 3, y 5 series con 2 individuos*)	31 casos de PASD*, 5 PM, 4 PL, 2 poroqueratosis <i>ptychotrópica</i> ⁹³	Respuesta completa en el 31 y parcial en el 35% de los pacientes
	Terapia láser: CO ₂ , Q-switched, Er:YAG, Nd:YAG, fototermólisis fraccional, LDP	10 casos descritos 1 serie de casos (n = 3)	7 casos de PASD, 3 de PM, 1 poroqueratosis <i>ptychotrópica</i> , 1 poroqueratosis facial y 1 poroqueratosis reticular	7 casos con respuesta completa, 4 casos con respuesta parcial y 2 sin respuesta.
	Luz pulsada intensa	1 serie de casos (n = 10)	PL	Sólo 1 caso con mejoría parcial
	Rayos Grenz	1 caso descrito 1 estudio retrospectivo (n = 8) ¹⁰¹	PASD ampollosa PASD	Respuesta completa en todos los casos

PM, poroqueratosis de Mibelli; PASD, poroqueratosis actínica superficial diseminada; PP, poroqueratosis *punctata*; PDE, poroqueratosis diseminada eruptiva; PF, poroqueratosis folicular; TFD, terapia fotodinámica; LPD, láser decolorante pulsado; Er:YAG, láser de erbio Yag; Nd:Yag, láser de neodimio Yag

* Dos de los casos corresponden a Ferrer et al.⁹⁹ y fueron tratados con TFD con luz de día con buena respuesta.
Fuente: Weidner et al.⁹⁰, Aird et al.⁹¹, Ferrer et al.⁹⁹, Fustà-Novell et al.⁹³, Ramelyte et al.¹⁰¹

y sintomáticas, se puede realizar crioterapia⁹², curetaje, electrocirugía, terapia fotodinámica o exéresis quirúrgica, con el riesgo de hiperpigmentación postinflamatoria o formación de cicatrices^{90,93}. En las lesiones de mayor tamaño o múltiples, pero localizadas, se pueden indicar análogos tópicos de vitamina D, retinoides tópicos, 5-fluoruracilo o imiquimod 5%^{90,94}. En la PM pareciera que el imiquimod puede ser la mejor opción⁹⁰. En la PL se podrían utilizar retinoides tópicos u orales como primera opción terapéutica⁹⁰. La TFD podría recomendarse en primera o segunda línea en las formas localizadas de poroqueratosis.

En el caso de una enfermedad diseminada como la PASD o PSD, existen múltiples descripciones de casos aislados con unas respuestas buenas con los análogos de la vitamina D (AVD), con muy escasos o nulos efectos adversos⁹⁵. Por esta razón, algunos autores lo recomiendan como una opción de primera línea en estos casos⁹⁰. En un estudio prospectivo de 17 adultos con PASD, el mayor realizado en pacientes con poroqueratosis, se utilizó el diclofenaco tópico al 3% durante 3-6 meses y se evitó la progresión de las lesiones en más del 50% de los casos⁹⁶. Sin embargo, en otra serie de ocho pacientes tratados con diclofenaco 3%, sólo se observó

una respuesta parcial en dos individuos⁹⁷. En cuanto a las terapias físicas, la terapia fotodinámica, tanto convencional como con luz de día, es una de las opciones para la que existe un mayor número de casos descritos (alrededor de 42), con unas tasas de respuesta completa o parcial del 31 y 35% de los individuos, respectivamente (sobre todo en PASD)^{90,91,98,99}, pero puede ocasionar considerables efectos adversos⁹¹. Diversas formas de terapia láser han sido utilizadas en un número muy limitado de pacientes (alrededor de 13 individuos) con resultados prometedores, con buenas tasas de respuesta y escasos efectos adversos⁹¹. La luz pulsada intensa, pese a ser útil en múltiples dermatosis, no demostró ser beneficiosa en una serie de 10 pacientes (uno de ellos con respuesta completa) con PSD¹⁰⁰. Otra forma de terapia física utilizada ha sido la radioterapia con rayos Grenz (RTG). En un estudio retrospectivo de ocho pacientes con RTG (6 a 10 sesiones, dosis total de 28 a 52 Gy), todos alcanzaron una respuesta completa. Sólo un individuo debió suspender la RTG por efectos adversos, y sólo un paciente recidivó. Ninguno presentó un carcinoma cutáneo en la superficie irradiada durante el seguimiento clínico¹⁰¹. En cuanto a la terapia sistémica, se han utilizado retinoides orales en 13 pacientes con una respuesta completa en seis

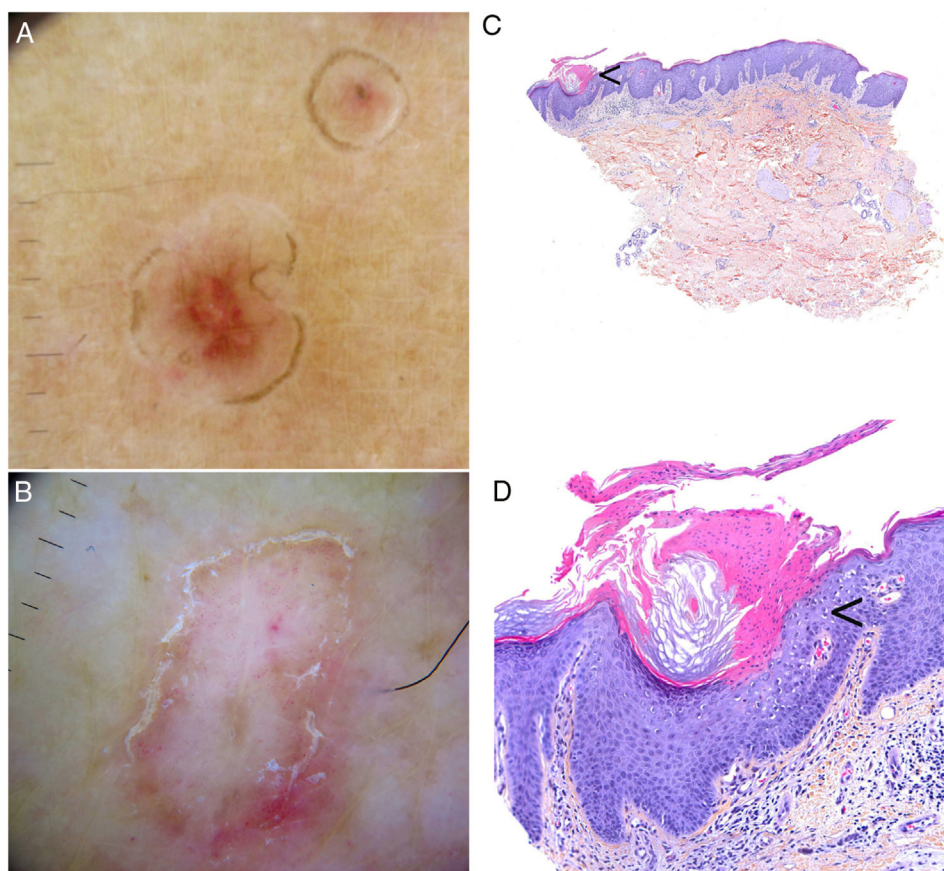


Figura 4 Poroqueratosis. A-B. Dermatoscopia. Lesión eritematomarróncea sin estructuras claramente definidas con borde anular marrónceo (A). Lesión con zonas blancas sin estructura y vasos puntiformes, con borde anular hiperqueratósico. Se puede observar el signo del «doble riel» (B) (3 Gen Dermlite DL200, x8). C-D. Histología. C. Invaginación epidérmica y presencia de columna de paraqueratosis (lamela cornoide) (flecha) (H-E, x40). D. Lamela cornoide. Nótese la ausencia de la capa granulosa en la base de la columna paraqueratósica (flecha), junto a la presencia de queratinocitos disqueratósicos en el estrato espinoso (H-E, x200). Lamela cornoide (flecha) (H-E, x100).

de ellos y respuesta parcial en siete¹⁰². Se han usado los glucocorticoides sistémicos en dos individuos, uno de ellos con respuesta completa^{2,90}, y la ciclosporina en un caso con una respuesta casi completa¹⁰³.

Conclusión

Las poroqueratosis son dermatosis infrecuentes, con un amplio espectro de variantes clínicas que se deben conocer

para evitar errores y retraso diagnóstico. Cobra relevancia el seguimiento a largo plazo para la detección precoz de malignización cutánea, un riesgo presente en todas las variantes de poroqueratosis. En las formas eruptivas se debe descartar la asociación con neoplasias viscerales o hematológicas. El tratamiento de las poroqueratosis es complejo y, a menudo, insatisfactorio, y la conducta expectante puede ser una opción para tener en cuenta.

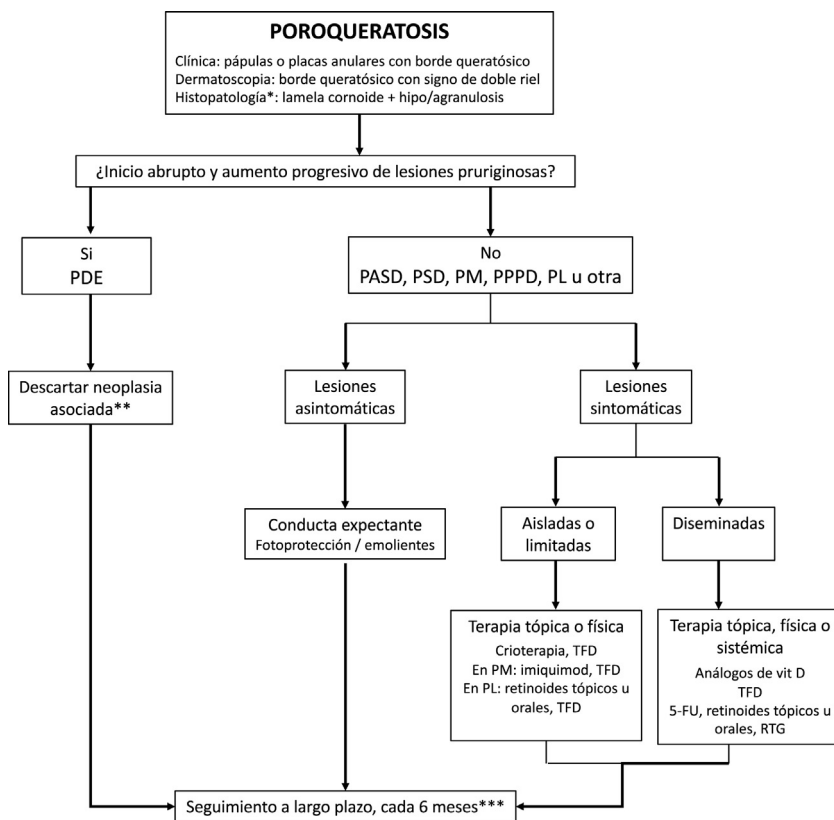


Figura 5 Algoritmo de tratamiento de las poroqueratosis.

PDE, poroqueratosis diseminada eruptiva; PSD, poroqueratosis superficial diseminada; PASD, poroqueratosis actínica superficial diseminada; PM, poroqueratosis de Mibelli; PPPD, poroqueratosis palmo-plantar y diseminada; PL, poroqueratosis lineal; TFD terapia fotodinámica; vit, vitamina; 5-FU, 5-fluorouracilo al 5%; RTG, radioterapia con rayos Grenz.

*Estudio histopatológico sólo en casos atípicos o dudosos.

**Principalmente biliohepatopancreáticas y hematológicas. Solicitar hemograma, pruebas hepáticas, LDH, tomografía tóraco-abdominal.

***Descartar malignización cutánea (carcinoma escamoso y carcinoma basocelular).

Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses

Bibliografía

- Kanitakis J. Porokeratoses: An Update of Clinical, Aetiopathogenic and Therapeutic Features. *Eur J Dermatol.* 2014;24:533–44, <http://dx.doi.org/10.1684/ejd.2014.2402>.
- Sertznig P, von Felbert V, Megahed M. Porokeratosis: Present Concepts. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26:404–12, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-3083.2011.04275.x>.
- Leow YH, Soon YH, Tham SN. A Report of 31 Cases of Porokeratosis at the National Skin Centre. *Ann Acad Med Singapore.* 1996;25:837–41.
- Tan LS, Chong WS. Porokeratosis in Singapore: An Asian perspective. *Australas J Dermatol.* 2012;53:e40–4, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-0960.2011.00856.x>.
- 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, <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2133.2002.04853.x>.
- 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;114:1071–4, <http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1747.2000.00978.x>.
- 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;147:650–4, <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2133.2002.05058.x>.
- 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;123:872–5, <http://dx.doi.org/10.1111/j.0022-202X.2004.23455.x>.
- 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;123:507–13, <http://dx.doi.org/10.1007/s00439-008-0504-x>.

10. 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;129:329-34, <http://dx.doi.org/10.1007/s00439-010-0929-x>.
11. Wei SC, Yang S, Li M, Song YX, Zhang XQ, Bu L, et al. Identification of a Locus for Porokeratosis Palmaris Et Plantaris Disseminata to a 6.9-cM Region at Chromosome 12q24.1-24.2. *Br J Dermatol.* 2003;149:261-7, <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2133.2003.05461.x>.
12. Happle R. Porokeratosis Palmaris, Plantaris Et Disseminata vs. Porokeratosis of Mibelli. *Br J Dermatol.* 2012;166:681-2, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.2011.10626.x>.
13. Leng Y, Yan L, Feng H, Chen C, Wang S, Luo Y, et al. Mutations in Mevalonate Pathway Genes in Patients With Familial or Sporadic Porokeratosis. *J Dermatol.* 2018;45:862-6, <http://dx.doi.org/10.1111/1346-8138.14343>.
14. 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;44:1156-60, <http://dx.doi.org/10.1038/ng.2409>.
15. Fu X, Liu T, Wang Z, Zhou G, Yu M, Lu X, et al. Two Novel SSH1 Mutations in Chinese Patients With Disseminated Superficial Actinic Porokeratosis and Immunohistochemical Analysis of anti-Slingshot Homolog 1 Antibody in One Typical Patient. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33:e486-8, <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.15810>.
16. 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;63:886-91, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2009.07.038>.
17. Marque M, Meunier L. [Porokeratosis]. *Ann Dermatol Venereol.* 2012;139:668-76, <http://dx.doi.org/10.1016/j.annder.2012.05.026>.
18. Pini M, Balice Y, Tavecchio S, Crippa D. Eruptive Disseminated Porokeratosis Following Bone Marrow Transplantation for Acute Lymphoblastic Leukemia in a Child. *J Dermatol.* 2012;39:403-4, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1346-8138.2011.01332.x>.
19. Han YW, Kim YJ, Kim HO, Park YM. Clinical Study of Porokeratosis Associated with Immunosuppressive Therapy in Renal Transplant Recipients. *Ann Dermatol.* 2008;20:167-71, <http://dx.doi.org/10.5021/ad.2008.20.4.167>.
20. Goulding JMR, Teoh JK, Carr RA, Humphreys F, Gee BC. Eruptive Disseminated Superficial Porokeratosis With Rapid Resolution: A Drug-Induced Phenomenon? *Clin Exp Dermatol.* 2009;34:895-7, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2230.2008.03119.x>.
21. Mangas C, Espeli V, Blum R. A Case of Eruptive Disseminated Porokeratosis in a Cancer Patient after Trastuzumab and Exemestane Treatment: Cancer Related or Drug Induced Phenomenon? *Actas Dermosifiliogr.* 2018;109:559-60, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2017.07.021>.
22. Stewart L, Howat A, Coulson I. Disseminated superficial porokeratosis secondary to immunosuppression induced by etanercept for extensive psoriasis. *Arch Dermatol.* 2010;146:1193-4, <http://dx.doi.org/10.1001/archdermatol.2010.298>.
23. Brauer JA, Mandal R, Walters R, Solomon G, Kundu RV, Strober BE. Disseminated superficial porokeratosis. *Dermatol Online J.* 2010;16:20.
24. Esser AC, Pittelkow MR, Randle HW. Human papillomavirus isolated from transplant-associated porokeratoses of mibelli responsive to topical 5% imiquimod cream. *Dermatol Surg.* 2006;32:858-61, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1524-4725.2006.32176.x>.
25. Morton CA, Shuttleworth D, Douglas WS. Porokeratosis and Crohn's disease. *J Am Acad Dermatol.* 1995;32:894-7, [http://dx.doi.org/10.1016/0190-9622\(95\)91556-7](http://dx.doi.org/10.1016/0190-9622(95)91556-7).
26. Dippel E, Haas N, Czarnetzki BM. Porokeratosis of Mibelli associated with active chronic hepatitis and vitiligo. *Acta Derm Venereol.* 1994;74:463-4.
27. Rao AG, Lakshmi TS, Haritha S. Disseminated superficial porokeratosis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2002;68:284-5.
28. Tappel AC, Tiwari N, Zlotoff B. Linear porokeratosis associated with Bardet-Biedl syndrome: A case report. *Pediatr Dermatol.* 2019;36:346-8, <http://dx.doi.org/10.1111/pde.13776>.
29. Ghosh SK, Bandyopadhyay D, Chatterjee G, Ghosh AP. Co-localization of lichen planus and porokeratosis of Mibelli. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2009;75:532-4, <http://dx.doi.org/10.4103/0378-6323.55418>.
30. Schena D, Papagrigraki A, Frigo A, Girolomoni G. Eruptive disseminated porokeratosis associated with internal malignancies: a case report. *Cutis.* 2010;85:156-9.
31. Cannavó SP, 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;58:657-60, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2007.12.030>.
32. Nakazawa A, Matsuo I, Ohkido M. Porokeratosis localized to the access region for hemodialysis. *J Am Acad Dermatol.* 1991;25:338-40, [http://dx.doi.org/10.1016/s0190-9622\(08\)80480-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0190-9622(08)80480-x).
33. Nova MP, Goldberg LJ, Mattison T, Halperin A. Porokeratosis arising in a burn scar. *J Am Acad Dermatol.* 1991;25:354-6, [http://dx.doi.org/10.1016/0190-9622\(91\)70203-e](http://dx.doi.org/10.1016/0190-9622(91)70203-e).
34. James AJ, Clarke LE, Elenitsas R, Katz K. Segmental porokeratosis after radiation therapy for follicular lymphoma. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58:549-50, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2006.05.033>.
35. Schierbeck J, Vestergaard T, Bygum A. Skin Cancer Associated Genodermatoses: A Literature Review. *Acta Derm Venereol.* 2019;99:360-9, <http://dx.doi.org/10.2340/00015555-3123>.
36. Happle R. Cancer Proneness of Linear Porokeratosis May Be Explained by Allelic Loss. *Dermatol.* 1997;195:20-5, <http://dx.doi.org/10.1159/000245678>.
37. Arranz-Salas I, Sanz-Trelles A, Ojeda DB. p53 alterations in porokeratosis. *J Cutan Pathol.* 2003;30:455-8, <http://dx.doi.org/10.1034/j.1600-0560.2003.00097.x>.
38. Otsuka F, Someya T, Ishibashi Y. Porokeratosis and malignant skin tumors. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1991;117:55-60, <http://dx.doi.org/10.1007/BF01613197>.
39. Sasson M, Krain AD. Porokeratosis and cutaneous malignancy. A review. *Dermatol Surg.* 1996;22:339-42, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1524-4725.1996.tb00327.x>.
40. 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, <http://dx.doi.org/10.1007/BF01218420>.
41. Riad H, Mansour K, Sada HA, Shaika SA, Ansari HA, Mohanadi HA. Disseminated superficial actinic porokeratosis on the face treated with imiquimod 5% cream. *Case Rep Dermatol.* 2013;5:283-9, <http://dx.doi.org/10.1159/000355180>.
42. Allen AL, Glaser DA. Disseminated superficial actinic porokeratosis associated with topical PUVA. *J Am Acad Dermatol.* 2000;43:720-2, <http://dx.doi.org/10.1067/mjd.2000.107941>.
43. Cho E, Lee YB, Park HJ, Cho BK. Coexistence of congenital linear porokeratosis and disseminated superficial porokeratosis. *Australas J Dermatol.* 2012;53:e30-1, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-0960.2011.00787.x>.

44. Suh DH, Lee HS, Kim SD, Cho KH, Kim KH, Park KC. Coexistence of disseminated superficial porokeratosis in childhood with congenital linear porokeratosis. *Pediatr Dermatol.* 2000;17:466–8, <http://dx.doi.org/10.1046/j.1525-1470.2000.01823.x>.
45. Bhatia R, Gupta V, Khanna N. Oral involvement in disseminated superficial porokeratosis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2017;83:244–6, <http://dx.doi.org/10.4103/0378-6323.197386>.
46. Ferreira FR, Nogueira Santos LD, Nogueira Mendes Tagliarini FA, de Alvarenga Lira ML. Porokeratosis of Mibelli-literature Review and a Case Report. *An Bras Dermatol.* 2013;88:179–82, <http://dx.doi.org/10.1590/abd1806-4841.20132721>.
47. Vence L, Thompson CB, Callen JP, Brown TS. Giant Porokeratosis With Malignant Transformation to Squamous Cell Carcinoma. *Dermatol Surg.* 2018;44:580–1, <http://dx.doi.org/10.1097/DSS.0000000000001339>.
48. Yu HJ, Park KT, Oh DH, Kim JS, Park YW. A case of the hyperkeratotic variant of porokeratosis Mibelli. *J Dermatol.* 2006;33:291–4, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1346-8138.2006.00070.x>.
49. Schwarz N, Stadie V, Kreft B, Happle R, Marsch WC, Fiedler E. Systematized linear porokeratosis: concept of type 2 segmental manifestation implies an increased cancer risk. *J Dermatol.* 2012;39:953–4, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1346-8138.2012.01607.x>.
50. Williams GM, Fillman EP. *Porokeratosis.* Florida: StatPearls Publishing; 2018.
51. 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;41:644–7.
52. Shoimer I, Robertson LH, Storwick G, Haber RM. Eruptive disseminated porokeratosis: a new classification system. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71:398–400, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2014.04.034>.
53. Kanzaki T, Miwa N, Kobayashi T, Ogawa S. Eruptive pruritic papular porokeratosis. *J Dermatol.* 1992;19:109–12, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1346-8138.1992.tb03190.x>.
54. Tanaka M, Terui T, Kudo K, Tagami H. Inflammatory disseminated superficial porokeratosis followed by regression. *Br J Dermatol.* 1995;132:153–5, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.1995.tb08646.x>.
55. Kanekura T, Yoshii N. Eruptive pruritic papular porokeratosis: a pruritic variant of porokeratosis. *J Dermatol.* 2006;33:813–6, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1346-8138.2006.00185.x>.
56. Schena D, Papagrigoraki A, Frigo A, Girolomoni G. Eruptive disseminated porokeratosis associated with internal malignancies: a case report. *Cutis.* 2010;85:156–9.
57. Kono T, Kobayashi H, Ishii M, Nishiguchi S, Taniguchi S. Synchronous development of disseminated superficial porokeratosis and hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 2000;43:966–8, <http://dx.doi.org/10.1067/mjd.2000.103265>.
58. Lee HW, Oh SH, Choi JC, Chang SE, Lee MW, Choi JH, et al. Disseminated superficial porokeratosis in a patient with cholangiocarcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54:S56–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2005.07.035>.
59. Choi KH, Kim TY. A case of inflammatory disseminated superficial porokeratosis in a colon cancer patient. *Ann Dermatol.* 2009;21:150–3, <http://dx.doi.org/10.5021/ad.2009.21.2.150>.
60. Levin RM, Heymann WR. Superficial disseminate porokeratosis in a patient with myelodysplastic syndrome. *Int J Dermatol.* 1999;38:138–9, <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-4362.1999.00504.x>.
61. Pini M, Balice Y, Tavecchio S, Crippa D. Eruptive disseminated porokeratosis following bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukemia in a child. *J Dermatol.* 2012;39:403–4, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1346-8138.2011.01332.x>.
62. Irisawa R, Yamazaki M, Yamamoto T, Tsuboi R. A case of porokeratosis plantaris palmaris et disseminata and literature review. *Dermatol Online J.* 2012;18:5.
63. Hartman R, Mandal R, Sanchez M, Stein JA. Porokeratosis plantaris, palmaris, et disseminata. *Dermatol Online J.* 2010;16:22.
64. Chinmay K, Prodig S, Sabyasachi B, Rabindranath B, Pallab D. Porokeratosis palmaris et plantaris disseminata - A rare entity. *J Pak Assoc Dermatol.* 2017;26:371–4.
65. Lanka P, Lanka LR, Manivachagam D. Punctate Porokeratosis Palmaris et Plantaris. *Indian J Dermatol.* 2015;60:284–6, <http://dx.doi.org/10.4103/0019-5154.156382>.
66. Teixeira VB, Reis JP, Vieira R, Tellechea Ó, Figueiredo A. Unilateral punctate porokeratosis - case report. *An Bras Dermatol.* 2013;88:441–3, <http://dx.doi.org/10.1590/abd1806-4841.20131809>.
67. Kumar SS, Lee S. Genitogluteal porokeratosis: an unusual clinical presentation. *Australas J Dermatol.* 2012;53:e36–9, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-0960.2011.00784.x>.
68. Joshi R, Minni K. Genitogluteal porokeratosis: a clinical review. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2018;11:219–29, <http://dx.doi.org/10.2147/CCID.S143085>.
69. 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;155:325–9, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.2006.07295.x>.
70. Lucker GP, Happle R, Steijlen PM. An unusual case of porokeratosis involving the natal cleft: porokeratosis ptychotropica? *Br J Dermatol.* 1995;132:150–1, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.1995.tb08643.x>.
71. Takiguchi RH, White KP, White CR Jr, Simpson EL. Verrucous porokeratosis of the gluteal cleft (porokeratosis ptychotropica): a rare disorder easily misdiagnosed. *J Cutan Pathol.* 2010;37:802–7, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0560.2009.01387.x>.
72. Uenishi T, Teramura K, Kitamura M, Fujii N, Nakanishi G, Tanaka T, et al. Hyperkeratotic variant of porokeratosis Mibelli with dermal amyloid deposits. *J Dermatol.* 2010;37:475–9, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1346-8138.2010.00803.x>.
73. Contreras-Ruiz J, Toussaint-Caire S, Torres-Camacho P, Villa-Castro VB. Porokeratosis ptychotropica: a diagnostic and therapeutic challenge. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32:e114–5, <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.14600>.
74. Joshi R, Jadhav Y. Penoscrotal porokeratosis: A distinct entity. *Indian Dermatol Online J.* 2015;6:339–41, <http://dx.doi.org/10.4103/2229-5178.164487>.
75. Pongpudpunth M, Farber J, Mahalingam M. Follicular porokeratosis: distinct clinical entity or histologic variant? *J Cutan Pathol.* 2009;36:1195–9, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0560.2009.01266.x>.
76. Sun R, Chen H, Lian S, Zhu W. Follicular porokeratosis: a case study and literature review. *Eur J Dermatol.* 2017;27:332–4, <http://dx.doi.org/10.1684/ejd.2016.2895>.
77. Kim J, Wood BA, Harvey NT. Follicular porokeratosis of the nose: two further cases of an emerging variant of porokeratosis. *Pathology.* 2015;47:482–5, <http://dx.doi.org/10.1097/PAT.0000000000000285>.
78. Miller DD, Ruben BS. Pustular porokeratosis. *J Cutan Pathol.* 2009;36:1191–3, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0560.2009.01251.x>.
79. Watanabe T, Murakami T, Okochi H, Kikuchi K, Furue M. Ulcerative porokeratosis. *Dermatology.* 1998;196:256–9, <http://dx.doi.org/10.1159/000017887>.
80. Ricci C, Rosset A, Panizzon RG. Bullous and pruritic variant of disseminated superficial actinic porokeratosis: successful

- treatment with grenz rays. *Dermatology*. 1999;199:328–31, <http://dx.doi.org/10.1159/000018284>.
81. Helfman RJ, Poulos EG. Reticulated porokeratosis. A unique variant of porokeratosis. *Arch Dermatol*. 1985;121:1542–3.
 82. Kang BD, Kye YC, Kim SN. Disseminated superficial actinic porokeratosis with both typical and prurigo nodularis-like lesions. *J Dermatol*. 2001;28:81–5, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1346-8138.2001.tb00094.x>.
 83. Asawanonda P, Noppakun N, Huiprasert P. Seborrheic keratosis-like porokeratosis: a case report. *Dermatol Online J*. 2005;11:18.
 84. Caseiro Silverio P, Pham XC, Kaya G. Porokeratoma: A Possible Association with Human Papillomavirus Infection. *Dermatopathology (Basel)*. 2015;2:43–5, <http://dx.doi.org/10.1159/000379745>.
 85. 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, <http://dx.doi.org/10.4103/0019-5154.108073>.
 86. Nicola A, Magliano J. Dermoscopy of Disseminated Superficial Actinic Porokeratosis. *Actas Dermosifiliogr*. 2017;108:e33–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2015.09.025>.
 87. Moscarella E, Longo C, Zalaudek I, Argenziano G, Piana S, Lallas A. Dermoscopy and confocal microscopy clues in the diagnosis of psoriasis and porokeratosis. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69:e231–3, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2013.06.008>.
 88. Navarrete-Dechent C, Uribe P, Marghoob A. Ink-enhanced dermoscopy is a useful tool to differentiate acquired solitary plaque porokeratosis from other scaly lesions. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80:e137–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2017.11.052>.
 89. Elfatoiki FZ, Soussi W, Chiheb S, Jabri L, Benchikhi H. Cutaneous sarcoidosis simulating porokeratosis of Mibelli. *Pan Afr Med J*. 2015;20:195, <http://dx.doi.org/10.11604/pamj.2015.20.195.5003>.
 90. Weidner T, Illing T, Miguel D, Elsner P. Treatment of Porokeratosis: A Systematic Review. *Am J Clin Dermatol*. 2017;18:435–49, <http://dx.doi.org/10.1007/s40257-017-0271-3>.
 91. 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;32:945–52, <http://dx.doi.org/10.1007/s10103-017-2179-9>.
 92. Dereli T, Ozyurt S, Ozturk G. Porokeratosis of Mibelli: successful treatment with cryosurgery. *J Dermatol*. 2004;31:223–7, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1346-8138.2004.tb00659.x>.
 93. Fustà-Novell X, Podlipnik S, Combalia A, Morgado-Carrasco D, Ferrando J, Mascaró JM Jr, et al. Porokeratosis ptychotropica responding to photodynamic therapy: An alternative treatment for a refractory disease. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2017;33:271–4, <http://dx.doi.org/10.1111/phpp.12319>.
 94. Gajic B, Tang K, Whitfeld M. Porokeratosis of Mibelli: Involution and resolution with 5% imiquimod cream. *Australas J Dermatol*. 2011;52:301–3, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-0960.2010.00712.x>.
 95. Harrison PV, Stollery N. Disseminated superficial actinic porokeratosis responding to calcipotriol. *Clin Exp Dermatol*. 1994;19:95, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2230.1994.tb01131.x>.
 96. Marks S, Varma R, Cantrell W, Chen SC, Gold M, Muellenhoff M, et al. Diclofenac sodium 3% gel as a potential treatment for disseminated superficial actinic porokeratosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23:42–5, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-3083.2008.02943.x>.
 97. Vlachou C, Kanelleas AI, Martin-Clavijo A, Berth-Jones J. Treatment of disseminated superficial actinic porokeratosis with topical diclofenac gel: a case series. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008;22:1343–5, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-3083.2008.02842.x>.
 98. Calzavara-Pinton PG, Rossi MT, Aronson E, Sala R, Italian Group For Photodynamic Therapy. A retrospective analysis of real-life practice of off-label photodynamic therapy using methyl aminolevulinate (MAL-PDT) in 20 Italian dermatology departments. Part 1: inflammatory and aesthetic indications. *Photochem Photobiol Sci*. 2013;12:148–57, <http://dx.doi.org/10.1039/c2pp25124h>.
 99. Ferrer Guillén B, Giácaman MM, Pérez Ferriols A. Improved effect on 2 cases of disseminated superficial actinic porokeratosis with daylight photodynamic therapy. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2018;23:365–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pdpdt.2018.07.013>.
 100. Piccolo D, Di Marcantonio D, Crisman G, Cannarozzo G, Sannino M, Chiricozzi A, et al. Unconventional use of intense pulsed light. *Biomed Res Int*. 2014;2014:618206, <http://dx.doi.org/10.1155/2014/618206>.
 101. Ramelyte E, Bylaite-Bucinskiene M, Dummer R, Imhof L. Successful Use of Grenz Rays for Disseminated Superficial Actinic Porokeratosis: Report of 8 Cases. *Dermatology*. 2017;233:217–22, <http://dx.doi.org/10.1159/000478855>.
 102. Gutierrez EL, Galarza C, Ramos W, Tello M, De Paz PC, Bobbio L, et al. Facial porokeratosis: A series of six patients. *Australas J Dermatol*. 2010;51:191–4, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-0960.2009.00616.x>.
 103. Montes-Torres A, Camarero-Mulas C, de Argila D, Gordillo C, Daudén E. Inflammatory Disseminated Pruritic Porokeratosis With a Good Response to Ciclosporin. *Actas Dermosifiliogr*. 2016;107:261–2, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2015.07.014>.