

## DISQUERATOSIS CONGENITA. Síndrome de Zinsser-Cole-Engman

Dres. S. Berbari\*, A. B. Cervini\*, J. L. Braier\*\*, M. Oleastro\*\*\*, S. Rosenzweig\*\*\*, M. Torrado\*\*\*\*, E. Guastavino\*\*\*\*\*, A. M. Pierini\*

### INTRODUCCION

La Disqueratosis Congénita (DC) es una rara genodermatosis, descrita por primera vez por Zinsser en 1910<sup>1</sup> y luego por Engman en 1926 y Cole en 1930, por lo que también se la conoce como Síndrome de Zinsser-Cole-Engman<sup>2,3</sup>.

Se trata de una displasia mesoectodérmica, caracterizada clínicamente por una tríada diagnóstica constituida por pigmentación reticulada cutánea, distrofia ungueal y leucoplasias de mucosas. Las primeras dos manifestaciones aparecen durante la primera década de la vida, mientras que las leucoplasias suelen hacerlo durante el transcurso de la segunda<sup>2,3</sup>.

Este síndrome puede presentar además una gran variedad de manifestaciones cutáneas y sistémicas, entre las que se destacan las alteraciones hematológicas, presentes en el 50% de los pacientes, la predisposición al desarrollo de neoplasias, particularmente en sitios de leucoplasia y el aumento de la susceptibilidad a infecciones<sup>2,3,4</sup>.

### CASO CLINICO

Paciente de sexo masculino, de 16 años de edad, procedente de la provincia de Santa Fé, en seguimiento desde los 10 años de edad en el Servicio de Hemato-Oncología del Hospital de Niños de Rosario por mielodisplasia, tratado con gammaglobulina endovenosa y corticoides, el cual fue derivado al Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan por un episodio de hemorragia digestiva baja para su diagnóstico y tratamiento.

Al examen físico presentaba lesiones hipo e hiperpigmentadas, algunas de ellas atróficas con telangiectasias, de aspecto poiquilodérmico, localizadas en tronco y extremidades superiores e inferiores, acompañadas de queratodermia palmo-plantar. (Figura 1).



Figura 1: Lesiones hipo e hiperpigmentadas, de aspecto poiquilodérmico en extremidades inferiores.

También se observaba alopecia difusa, con cabello ralo y seco y distrofia de las 20 uñas, las cuales presentaban surcos longitudinales y escotaduras en V en el borde distal de las mismas, siendo algunas de ellas rudimentarias. En la cara ventral de la lengua presentaba una placa blanquecina de aspecto verrugoso, compatible con leucoplasia. (Figuras 2, 3 y 4).

En los exámenes de laboratorio se detectó una trombocitopenia, la cual requirió transfusiones de plaquetas en reiteradas ocasiones durante su internación.

Servicios de \*Dermatología, \*\*Hemato-oncología, \*\*\*Inmunología, \*\*\*\*Genética y \*\*\*\*\*Gastroenterología  
Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan



Figura 2: Placa blanquecina de aspecto verrugoso (leucoplasia).



Figura 3 y 4: Distrofias ungueales: uñas rudimentarias y surcos longitudinales.

De acuerdo a los hallazgos cutáneo-mucosos y hematológicos, se realizó el diagnóstico presuntivo

de Disqueratosis Congénita, el cual se confirmó por estudios de biología molecular, que informaron: "diferencias en la estructura del DNA del paciente en la zona del cromosoma X que mapea para el gen DKC" (gen afectado en la forma ligada al sexo de la DC).

Se solicitaron, además, los siguientes exámenes complementarios:

- Endoscopia digestiva alta y baja y tomas biopsias para anatomía patológica cuyo diagnóstico fue: gastritis aguda, erosiva en cuerpo, antro y techo de estómago, responsable de la hemorragia digestiva descartándose proceso neoplásico.
- Ecografía abdominal: discreta hepatomegalia.
- TAC de cabeza, cuello y tóraco-abdomino-pelvis: normal.

El paciente fue dado de alta luego de resuelto su cuadro digestivo y derivado para su seguimiento a su lugar de origen.

## DISCUSION

La Disqueratosis Congénita es una enfermedad multisistémica que cursa con múltiples alteraciones cutáneas y sistémicas (hematológicas, oculares, neurológicas, dentarias, esqueléticas, inmunológicas, gastrointestinales y urogenitales), con grado variable de frecuencia y aparición progresiva de las mismas<sup>2,3</sup>.

En la actualidad hay publicados aproximadamente 200 casos de esta enfermedad.

El 90% de los casos ocurre en varones, describiéndose alteraciones en la zona q28 del cromosoma X, compatible con una herencia recesiva ligada al X, si bien se han hallado casos con herencia autosómica dominante y autosómica recesiva, esta última con manifestaciones clínicas más severas<sup>5,6</sup>.

La forma recesiva ligada al X de esta enfermedad es debida a mutaciones en el gen DKC1 en banda 2, sub-banda 8 del brazo largo del cromosoma X. La proteína afectada es nucleolar y se llama *disquerina* y está asociada al complejo RNA telomerasa, el cual es esencial para el mantenimiento de los telómeros de los cromosomas<sup>7</sup>.

Presenta una gran variedad de manifestaciones clínicas tanto cutáneas como sistémicas.

La pigmentación reticulada de la piel se encuentra en todos los enfermos pero se hace evidente entre los 5 y 15 años de vida. Más tardíamente pueden desarrollarse atrofia y telangiectasias dando un cuadro sugestivo de una poiquilodermia.

La anomalía pigmentaria se presenta en forma gradual y progresiva, con la aparición de máculas pardas, grisáceas o rojizas, menores de 1 cm. de diámetro, sobre una base atrófica e hipopigmentada, alternando con telangiectasias. Generalmente existe una clara demarcación entre las zonas sanas y las afectadas. Compromete inicialmente cuello, tórax y miembros superiores, pudiendo extenderse

luego a cara, ingles, dorso de manos y pies y ocasionalmente a toda la superficie cutánea<sup>3,8</sup>.

Otras manifestaciones cutáneas que pueden presentarse en estos pacientes son: piel atrófica y arrugada en dorso de manos y pies, codos, rodillas y genitales (93%); ampollas en manos y pies secundarias a traumatismos (78%); hiperqueratosis palmo-plantar con eritema e hiperhidrosis; pérdida de dermatoglifos evidenciada por el aspecto brillante en la punta de los dedos y ausencia de surcos palmares (72%); alopecia difusa, no cicatrizal, del cabello, cejas y pestañas (50%) y acrocianosis (55%)<sup>2</sup>.

Otro hallazgo característico de la enfermedad es la distrofia ungueal que suele ser la primera manifestación de la DC, apareciendo a los 4-5 años de vida aproximadamente. Las alteraciones ungueales son múltiples e incluyen: estrías longitudinales, resquebrajamiento distal, uñas pequeñas e hipoplásicas, uñas en cuchara y formación de pterigion. Estos cambios son progresivos con la edad y más severos en las uñas de las manos, pudiendo conducir a ausencia total de las mismas<sup>2,3,5</sup>.

Las leucoplasias se observan en el 87% de los pacientes, apareciendo entre la segunda y tercera década de la vida. La localización más frecuente es la cavidad oral, en especial en la mucosa yugal y lingual pero también se han observado en las mucosas conjuntival, gastrointestinal, urogenital y anorectal. Con frecuencia pueden degenerar en un carcinoma de células escamosas<sup>2,3,5,8</sup>.

Las alteraciones hematológicas generalmente aparecen en la segunda década de la vida, siendo progresivas en su severidad. La médula ósea está comprometida en aproximadamente el 50% de los casos. Lo más frecuente es la presencia de pancitopenia, aunque también puede hallarse compromiso de una sola línea celular, con anemia o trombocitopenia aislada<sup>3</sup>.

Clínicamente los enfermos pueden manifestar hemorragias (generalmente gastrointestinales), infecciones y síndrome anémico<sup>2,3</sup>.

Los pacientes con DC presentan múltiples alteraciones inmunológicas, tanto de la inmunidad humoral como celular. Debido al compromiso de la inmunidad celular estos pacientes desarrollan infecciones respiratorias a repetición e infecciones oportunistas fatales por Citomegalovirus y Pneumocistis carinii. También se produce un aumento en la incidencia de neoplasias<sup>2,3</sup>.

En cuanto a la inmunidad humoral abarca un amplio rango de anomalías de las inmunoglobulinas, incluyendo hipogammaglobulinemia global, disminución de IgG e IgM con IgA normal, leve descenso de IgM con IgG e IgA normales, y un incremento de la IgG<sup>2,3</sup>.

Los defectos inmunológicos se desarrollan tardíamente en el curso de la enfermedad<sup>3</sup>.

En cuanto al compromiso ocular (46-78%), lo

más frecuente es la presencia de epífora secundaria a obstrucción del conducto lacrimal. También puede observarse blefaritis, ectropión, conjuntivitis, pérdida de pestañas, cataratas congénitas, glaucoma, estrabismo, alteraciones retinianas (fibrosis preretinal con anemia subyacente, hemorragias retinianas, exudados algodonosos y edema de mácula en casos con pancitopenia)<sup>2,3,5</sup>.

Las alteraciones esqueléticas (28%) más frecuentemente halladas son osteoporosis, necrosis aséptica de cadera, atrofia muscular de manos y pies y escoliosis<sup>2,3,5,8</sup>.

En cuanto al compromiso neurológico (42%) el hallazgo más frecuente es el retraso madurativo con retraso mental leve a moderado. En forma excepcional se han descrito sordera, microcefalia, calcificaciones intracraneales, e hipoplasia cerebelosa moderada<sup>3</sup>.

Los trastornos gastrointestinales están frecuentemente relacionados a la presencia de leucoplasias. Pueden presentar disfagia por estenosis o divertículos esofágicos. También se han descrito diarrea, dolor abdominal, vómitos, hemorragias digestivas, cirrosis hepática y ascitis<sup>3,8</sup>.

Otros hallazgos frecuentes en estos pacientes son la presencia de testículos y escroto pequeños, infecciones urinarias y hematuria. Las alteraciones dentarias que se pueden observar son: gingivitis, gingivorragias, periodontitis, distrofia del esmalte dental, caries y caída temprana de piezas dentarias<sup>3,5</sup>.

Los pacientes con DC tienen un riesgo mayor de desarrollar enfermedades malignas comparados con controles de la misma edad. La mayoría de ellas a punto de partida de las leucoplasias de mucosas. Pueden originar carcinomas espinocelulares en cavidad oral, faringe, esófago, estómago, cuello uterino y recto, por expresión del antioncogen mutado p53. También se han descrito carcinomas espinocelulares cutáneos, linfoma de Hodgkin, adenocarcinoma de páncreas y bronquios, y leucemia mieloide aguda. Las neoplasias cutáneo-mucosas aparecen generalmente en la tercera década de la vida<sup>3,5</sup>.

Los diagnósticos diferenciales a considerar son múltiples; y difieren según la etapa de la enfermedad; entre ellos destacamos: la epidermólisis ampollar distrófica en las fases iniciales de la DC donde las ampollas de las mucosas y extremidades pueden ser los únicos síntomas; la anemia de Fanconi, es difícil de diferenciar cuando la enfermedad comienza con las alteraciones hematológicas; la displasia ectodérmica anhidrótica, de herencia recesiva ligada al X, con facies distintiva, anodoncia, pelo escaso e hipertermia. El Síndrome de Rothmund-Thompson o poiquilodermia congénita, de herencia autosómica recesiva, caracterizado por inicio precoz, marcada fotosensibilidad, placas eri-

tematosas y edematosas que evolucionan hacia lesiones poiquilodérmicas en zonas expuestas<sup>3,4</sup>.

Otras enfermedades a tener en cuenta son: enfermedad injerto versus huésped crónica, la poiquilodermia vascular atrófica de Jacobi, paquioniquia congénita y otras enfermedades con leucoplasias, incluyendo el líquen plano erosivo de mucosas y el líquen escleroso y atrófico<sup>3,6</sup>.

El pronóstico de esta enfermedad es malo, el promedio de supervivencia es de 33 años; rara vez viven más allá de los 50 años de edad.

La causa primaria de muerte de estos pacientes son los trastornos hematológicos, siendo responsables de más del 70% de la misma. Las neoplasias representan la segunda causa de mortalidad.

No hay un tratamiento específico para la disqueratosis congénita; las posibilidades terapéuticas son limitadas<sup>2,8</sup>.

El trasplante alogénico de médula ósea parece ser la única posibilidad terapéutica útil para las manifestaciones hematológicas importantes, pero presenta una alta morbilidad y mortalidad tanto inmediata como retardada; además si bien corrige las alteraciones hematológicas no modifica ninguna de las otras manifestaciones mucosas, cutáneas o viscerales de la enfermedad y como consecuencia no modificaría el riesgo de neoplasias malignas que presentan estos pacientes<sup>3,9,10</sup>.

Trabajos *in vitro* sugieren un posible rol terapéutico para los factores de crecimiento. El factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos

(GM-CSF) fue utilizado exitosamente en pacientes con severa neutropenia<sup>3,9</sup>.

Los retinoides tópicos solos o asociados a retinoides orales producen remisión parcial de las leucoplasias orales. Se realizan transfusiones sanguíneas para la anemia aplásica como terapia de soporte cuando es clínicamente necesario<sup>3</sup>.

## REFERENCIAS

1. Zinsser F. "Atrophia cutis reticularis cum pigmentation, dystrophia unguiu et leukoplakia oris" *Ikonogr. Dermatol. (Kyoto)*. 1910; 5: 219-223.
2. Micali G; Guitart J; Bene-Bain MA; Solomon LM. *Dyskeratosis Congenita* in Schachner LA, Hansen RC. *Pediatric Dermatology*, 2nd Edit.; Churchill Livingstone. New York. 1995: 357-61.
3. Pierini AM, Abruzzese M. *Dyskeratosis Congenita (Síndrome de Zinsser-Cole-Ergmar)*, *Monogr Dermatol*. 1997; 6: 363-77.
4. Cambiaghi S; Grimalt R; Tadini G; Cavalli R; Millefiorini A; Caputo R. *Síndrome de Zinsser-Cole-Ergman (Dyskeratosis Congenita)*. *Med Cut ILA*. 1994; 22: 155-58.
5. Zegpi MS; Krämer D; González S. "Dyskeratosis Congenita: presentación de un caso clínico y revisión de la literatura". *Rev Chil Dermatol*. 1999; 15: 126-128.
6. Schnur RE. *Reticulate Hyperpigmentation*. *Sem Cut Med Surg*. 1997; 16: 72-80.
7. Vulliamy T; Marrone A; Goldman F; Dearlove A; Bessler M; Mason P; Dokal I. *The RNA component of telomerase is mutated in autosomal dominant dyskeratosis congenita*. *Nature*. 2001; 413: 432-435.
8. Jones KL. *Dyskeratosis Congenita Syndrome in Smith's Recognizable Patterns of human malformation*. 5th Edit. WB Saunders. Philadelphia. 1997: 538-9.
9. Drachtman AR; Alter BP. *Dyskeratosis Congenita: Clinical and Genetic Heterogeneity. Report of a new case and review of the literature*. *Am J Pediatr Hematol Oncol*. 1992; 14: 297-304.
10. Herrera-Navarro M; Durand C; Tamayo L; Ruiz Maldonado R. "Dyskeratosis Congenita: un padecimiento premaligno. Comunicación de cuatro casos con alteraciones sistémicas". *Med Cut ILA*. 1995; 23: 61-64.