Caso clínico

Disqueratosis congénita

Dulce Nazar Díaz Mirón,* Gisela Navarrete Franco**

RESUMEN

La disqueratosis congénita –un trastorno multisistémico, hereditario y poco frecuente– se distingue por hiperpigmentación reticulada de la piel, leucoplaquia oral y distrofia ungueal y se acompaña de pancitopenia y aplasia medular. Se comunica el caso de un hombre de 24 años de edad con disqueratosis congénita.

Palabras clave: disqueratosis congénita, hiperpigmentación reticulada, anemia aplásica.

ABSTRACT

Dyskeratosis congenita is a multisystem hereditary disorder, characterized by reticulade hyperpigmentation of the skin, oral leukoplakia and nail dystrophy which is associated with pancytopenia and aplastic anemia. We report the case of a 24-year-old man with dyskeratosis congenita.

Key words: dyskeratosis congenita, reticulate hyperpigmentation, aplastic anemia.

a disqueratosis congénita –un infrecuente trastorno hereditario– se distingue por hiperpigmentación reticulada de la piel, leucoplaquia oral y distrofia ungueal; la disqueratosis congénita se asocia a menudo con alteraciones hematológicas y expresiones multisistémicas; también ha recibido los nombres de síndrome de Zinsser-Cole-Engman y síndrome de Cole-Rauschkolb-Toomey; en 1906 Zinsser describió por primera vez la disqueratosis congénita, en la publicación conocida como "Atrofia reticular y pigmentaria, distrofia ungueal y leucoplaquia". ¹⁻³ En 1926 el Dr. Martin Engman publicó el caso de un paciente de 32 años de edad con pigmentación reticular con atrofia y en 1930 Cole, Rauschkolb y Toomey le dieron a este padecimiento los

nombres de "disqueratosis congénita con pigmentación", "distrofia ungueal" y "leucoqueratosis oral".¹⁻⁵

La disqueratosis congénita, que predomina en el sexo masculino, se trasmite por un patrón de herencia recesivo ligado al cromosoma X y se produce por una mutación en una ribonucleoproteína nuclear pequeña asociada con la telomerasa llamada "disquerina", ⁶⁻⁸ que interviene en la biosíntesis del ARN ribosomal y en el ensamblaje de las subunidades de los ribosomas; la alteración de este proceso fisiológico ocasiona insufiencia regenerativa de la piel, uñas y médula ósea y aumenta el riesgo de padecer cáncer; también se han reportado casos de herencia autosómica recesiva y dominante. ⁶⁻¹³

Catedrática de la Escuela de Medicina, Universidad Cristóbal Colón, Veracruz, México.

Correspondencia: Dra. Dulce Nazar Díaz Mirón. Universidad Cristóbal Colón Campus Calasanz, Carretera Veracruz-Medellín s/n, colonia Puente Moreno, CP 94271, Boca del Río, Veracruz, México. Correo electrónico: dulcenazar@yahoo.com.mx Recibido: junio, 2011. Aceptado: agosto, 2011.

Este artículo debe citarse como: Nazar-Díaz-Mirón D, Navarrete-Franco G. Disqueratosis congénita. Dermatol Rev Mex 2011;55(5):296-300.

Epidemiología

En la bibliografía se han comunicado cerca de 180 casos con esta enfermedad, cuya prevalencia es menor a un caso por cada millón de personas; su edad de inicio es entre 5 y 12 años.¹⁴

Cuadro clínico

La disqueratosis congénita suele afectar la cara, el cuello, los hombros, el tórax, las axilas y los muslos; inicia con la manifestación de uñas delgadas y distróficas, así como discromía; ambas alteraciones pueden manifestarse de modo simultáneo, con pigmentación fina, reticular

^{**} Jefa del Laboratorio de Dermatopatología, Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua, México, DF.

y de color marrón grisáceo, con zonas de atrofia y -en ocasiones- con telangiectasias, que originan un aspecto poiquilodérmico. El aplanamiento de los dermatoglifos produce una apariencia brillosa de los dedos.

En la cara la pigmentación es irregular y en el dorso de las manos y pies la piel es atrófica, transparente y brillante; hay leucoplaquia, que usualmente afecta la cavidad oral, con predominio en la lengua, los carrillos y el paladar; también se ha observado en el aparato gastrointestinal y genitourinario. 15-18

Es frecuente notar pelo escaso y fino, así como encanecimiento prematuro; en ocasiones también es frecuente notar alopecia en la piel cabelluda, las cejas y las pestañas. En las dos primeras décadas de la vida de aproximadamente 50% de los pacientes se produce pancitopenia progresiva; la trombocitopenia constituye la manifestación inicial, seguida de anemia normocítica normocrómica. La médula ósea se vuelve hipocelular. ¹⁸⁻²³ Se han reportado alteraciones oftalmológicas, con obliteración del canal lagrimal, queratinización conjuntival, ectropión y blefaritis, entre otras. En el aparato gastrointestinal se han encontrado cirrosis y carcinomas en evolución en las zonas de leucoplaquia, manifestados por disfagia debida a estenosis.

También se han descrito testículos hipoplásicos, hipospadias y estenosis uretral; puede haber deterioro pulmonar con fibrosis y alteraciones en la vasculatura pulmonar. También se han observado –entre otros cambios– alteraciones odontológicas, con pérdida prematura de los dientes y anomalías en los mismos, así como alteraciones óseas, manifestadas por osteoporosis, necrosis avascular e hipoplasia maxilar. La pancitopenia en estado tardío favorece la susceptibilidad a infecciones. 15,17-19,24-28

Pronóstico

El pronóstico está condicionado por la insuficiencia de la médula ósea, complicaciones pulmonares y aparición de tumores malignos; los pacientes raramente sobreviven después de los 50 años de edad. Como no existe tratamiento específico contra la disqueratosis congénita, se han prescrito esteroides, andrógenos y trasplante de médula ósea para mejorar las condiciones del paciente.

COMUNICACIÓN DEL CASO

Paciente masculino de 24 años de edad, electricista y originario y residente de Tecolapan, Veracruz; desde los ocho

años padecía una dermatosis diseminada con tendencia a generalizarse y con predominio en el tronco y las extremidades; la dermatosis era bilateral y simétrica y estaba constituida por manchas hipercrómicas finas y numerosas, que confluían en zonas lenticulares atróficas, lo que daba a algunas áreas de la piel un aspecto reticulado poco evidente, que se acentuaba uniformemente en las palmas y las plantas (Figura 1). Las uñas de las manos y los pies mostraban engrosamiento, cambio de coloración y estrías (Figura 2), y además de las alteraciones pigmentarias –que eran evidentes en las palmas y las plantas (Figura 3)-, también se observaba hiperqueratosis e hiperhidrosis. El pelo mostraba encanecimiento con predominio en la región parietal (Figura 4). En la mucosa de la lengua se observaba leucoplaquia, que prácticamente abarcaba toda la superficie de la lengua (Figura 5), ya que había pequeñas zonas de aspecto normal; esta manifestación apareció a partir de los 14 años de edad. La evolución fue crónica y asintomática.

En el resto de la piel y los anexos se observaban lesiones de acné conglobata.

En la valoración urológica se encontraron testículos pequeños, con bolsa escrotal izquierda aumentada de tamaño; el paciente refirió que tenía dificultades para eyacular. La ultrasonografía testicular mostró una probable hipotrofia del testículo izquierdo y la espermatobioscopia reveló oligospermia.

El paciente refirió sangrado de las encías por mínimo cepillado dental. El reporte de los exámenes de laboratorio fue: Hb 9.7, con leucocitos normales, cinco reticulocitos y 50,000 plaquetas. El paciente se envió al Servicio de Hematología, donde por el diagnóstico de anemia grado



Figura 1. Numerosas manchas hipercrómicas.





Figura 2. Alteraciones unqueales.



Figura 3. Zonas lenticulares de atrofia con aspecto reticulado.

II y trombocitopenia se le efectuó un aspirado de médula ósea, que reveló médula ósea hipoplásica, celularidad menor de 10%, relación mielo-eritroide de 8.5, ausencia de megacariocitos y trabéculas óseas delgadas; también se le efectuó una biopsia de hueso —en la que se obtuvo una celularidad de 5% y ausencia de megacariocitos—, un gammagrama hepatoesplénico—que reveló una serie ósea normal— y un estudio genético—que reportó cariotipo 46 XY, sin alteraciones numéricas ni estructurales.



Figura 4. Encanecimiento del pelo.



Figura 5. Leucoplaquia en la lengua.

El estudio histopatológico de la piel reportó: epidermis atrófica e hiperpigmentación de la capa basal; en la dermis superficial se observaron discretos infiltrados linfocitarios perivasculares y caída del pigmento, aislado y englobado por melanófagos (Figura 6).

Se estableció el diagnóstico integral de disqueratosis congénita, con anemia aplásica, hidrocele izquierdo y acné conglobata.

Por no contar con un donador de médula ósea, se inició tratamiento con danazol a 200 mg diarios. En la actualidad se desconoce la evolución del paciente, ya que no acudió a sus citas de control.

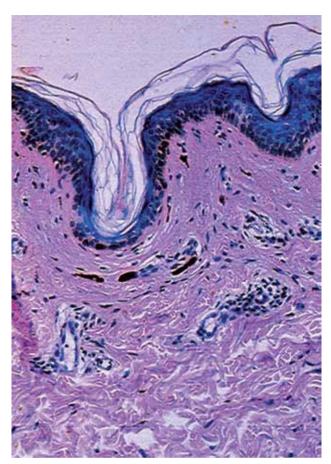


Figura 6. Piel con cambios pigmentarios (H y E 20x).

COMENTARIO

Consideramos de mucha importancia dar a conocer este caso, por su baja frecuencia con que ocurre. La disqueratosis congénita es un padecimiento que se distingue por alteraciones mucocutáneas y disfunción de la médula ósea, que pese a ser característico en sus manifestaciones, necesitamos realizar un estudio acucioso para determinar con precisión su diagnóstico, que podemos pasar por alto si no conocemos las manifestaciones de la enfermedad.

Las características descritas del padecimiento se cumplen en el caso que exponemos.

Consideramos que la principal causa de mortalidad por disqueratosis congénita es el defecto hematológico.

El tratamiento contra la disqueratosis congénita es motivo de controversia y generalmente se circunscribe a medidas paliativas, ya que recursos avanzados –como la administración del factor estimulante de colonias granulocíticas-macrofágicas o el trasplante de médula ósea- ofrecen resultados poco alentadores.

REFERENCIAS

- Costello MJ, Buncke CM. Dyskeratosis congenita. Arch Dermatol 1956;73:123-132.
- Bazek A, Dupre A. [Congenital dyskeratosis, type Zinsser-Cole-Engman, associated with a constitutional myelopathy (thrombopenic purpura & neutropenia)]. Ann Dermatol Syphiligr (Paris) 1957;84(5):497-513.
- Cole HN, Cole HN Jr, Lascheid WP. Dyskeratosis congenita; relationship to poikiloderma atrophicans vasculare and to aplastic anemia of Fanconi. AMA Arch Derm 1957;76(6):712-719.
- Garb J. Dyskeratosis congenita with pigmentation, dystrophia unguium, and leucoplakia oris; a follow-up report of two brothers. AMA Arch Derm 1958;77:704-712.
- Bodalski J, Defencinska AL, Judkiewicz L, Pacanowska M. Fanconi's anemia and diskeratosis congenita as a syndrome. Dermatologica 1963;127:330-342.
- Walne AJ, Dokal I. Advances in the understanding of dyskeratosis congenita. Br J Haematol 2009;145(2):164-172.
- Kirwan M, Dokal I. Dyskeratosis congenita, stem cells and telomeres. Biochim Biophys Acta 2009;1792(4):371-379.
- Hoareau-Aveilla C, Henry Y, Leblanc T. Dyskeratosis congenita, a disease caused by defective telomere maintenance. Med Sci (Paris) 2008;24(4):390-398.
- Ninomiya IS, Castagnino N, Mavromatópulos E, Rivas M y col. Disqueratosis congénita: presentación de un caso clínico. Arch Argent Pediatr 2006;104(5):441-444.
- Sirinavin C, Trowbridge AA. Dyskeratosis congenita: clinical features and genetic aspects. J Med Genet 1975;12:339-354.
- Burgdorf W, Kurvink K, Cervenka J. Sister chromatid exchange in dyskeratosis congenita lymphocytes. J Med Genet 1977;14:256-257.
- Pai S, Morgan S, Whetsell C. Etiologic heterogeneity in dyskeratosis congenita. Am J Med Genet 1989;32:63-66.
- Tchou PK, Kohn T. Dyskeratosis congenital: an autosomal dominant disorder. J Am Acad Dermatol 1982;6:1034-1039.
- Smoje PG, Dal BA, Cuevas PM, Núñez TL y col. Disqueratosis congénita ligada al cromosoma X. Rev Chil Pediatr 2004;75:547-550.
- Ogden GR, Connor E, Chisholm DM. Dyskeratosis congenita: report of a case and review of the literature. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1988;65:586-591.
- Herrera M, Duran C, Tamayo L, Ruiz-Maldonado R. Disqueratosis congénita: un padecimiento premaligno. Comunicación de cuatro casos con alteraciones sistémicas. Med Cutan Ibero Lat Am 1995;23:61-64.
- Womer R, Clark JE, Wood P, Sabio H, Kelly TE. Dyskeratosis congenita: two examples of this multisystem disorder. Pediatrics 1983;71:603-609.
- Ortega JA, Swanson VL, Landing BH, Hammond GD. Congenital dyskeratosis: Zinsser-Engman-Cole syndrome with thymic dysplasia and aplastic anemia. Am J Dis Child 1972;124:701-704.
- Inoue S, Mekanik G, Mahallati M, Zuelzer W. Dyskeratosis congenita with pancytopenia. Am J Dis Child 1973;126:389-396.

- Gutman A, Frumkin A, Adam A, Bloch-Shtacher N, Rozenszajn LA. X-linked dyskeratosis congenita with pancytopenia. Arch Dermatol 1978;114:1667-1671.
- De Boeck K, Degreef H, Verwilghen R, Corbeel L, Casteels-Van Daele M. Thrombocytopenia: first symptom in a patient with dyskeratosis congenita. Pediatrics 1981;67:898-903.
- 22. Benítez-Aranda H, Farfán-Canto JM, Velázquez E. Disqueratosis congénita con anemia aplásica. Bol Med Hosp Infant Mex 1988;45:846-849.
- Del Ángel GO, Dorantes MS, Redón TA. Anemia aplásica en disqueratosis congénita. Bol Med Hosp Infant Mex 1986;43:176-180.
- Woog JJ, Dortzbach RK, Wexler SA, Shahidi NT. The role of aminocaproic acid in lacrimal surgery in dyskeratosis congenita. Am J Ophtalmol 1985;100:728-732.
- 25. Kalb RE, Grossman ME, Hutt C. Avascular necrosis of bone in dyskeratosis congenita. Am J Med 1986;80:511-513.
- Mills SE, Cooper PH, Beacham BE, Greer KE. Intracranial calcifications and dyskeratosis congenita. Arch Dermatol 1979;115:1437-1439.
- Kelly TE, Stelling CB. Dyskeratosis congenita: radiologic features. Pediatr Radiol 1982;12:31-36.
- Duprey PA, Steger JW. An unusual case of dyskeratosis congenita with intracranial calcifications. J Am Acad Dermatol 1988;19(4):760-762.