

## Disqueratosis congénita: presentación de un caso clínico

Dras. Inés Silvia Ninomiya\*, Norma Castagnino\*, Elizabeth Mavromatópulos\*, María Rivas\*\*, Nora Basack\*\*\* y Andrea Gómez Raccio\*\*

### RESUMEN

La disqueratosis congénita o síndrome de Zinsser Egman-Cole es una forma muy poco frecuente de dermatosis que se caracteriza por hiperpigmentación reticulada cutánea, distrofia de faneras, leucoplasia premaligna de la mucosa oral y pancitopenia progresiva.

El objetivo de este trabajo fue la presentación de un paciente de sexo masculino, actualmente de 8 años, que consultó por anemia ferropénica, trastornos tróficos de piel y mucosas, leucoplasia severa de lengua y disfagia para sólidos-semisólidos, a quien se hizo diagnóstico inicial de síndrome de Plummer-Vinson por la presencia de membranas esofágicas altas. La persistencia de la clínica con la aparición de hiperpigmentación reticulada en cuello y tronco y leucopenia progresiva hizo sospechar esta patología que fue confirmada por el estudio genético correspondiente.

**Palabras clave:** disqueratosis, leucoplasia, gen *DKC1*, hiperpigmentación.

### SUMMARY

Congenital dyskeratosis or Zinsser Egman-Cole syndrome is an infrequent dermatosis, characterized by reticulate hyperpigmentation, dystrophia of skin appendages, premalignant leukoplakia of the oral mucosa, and progressive pancytopenia. The purpose of this paper is to present an 8 year old male patient who consulted because of ferropenic anemia, trophic disorders in skin and mucosae, severe tongue leukoplakia, and dysphagia for solid and semisolid foods. The initial diagnosis was Plummer-Vinson syndrome due to the presence of high esophageal webs. The persistent symptomatology in spite of medical treatment, the appearance of reticulated hyperpigmentation in neck and trunk, and the progressive leucopenia led to the suspicion of this diagnosis, which was confirmed by an appropriate genetic examination.

**Key words:** diskeratosis, leukoplakia, *DKC1* gene, hyperpigmentation.

### INTRODUCCIÓN

Zinsser describió por primera vez la disqueratosis congénita en 1906 y luego, en 1927, lo hizo Cole.<sup>1</sup> En 1964, Milgrom y colaboradores destacaron el desarrollo de lesiones premalignas y la alta incidencia de cánceres en estos pacientes.<sup>1-4</sup> Es una enfermedad genética, poco frecuente; hasta la actualidad sólo se informaron cerca de 180 casos en la

literatura mundial.<sup>4</sup> Hay dos formas de herencia: una autosómica recesiva y otra recesiva ligada al cromosoma X, que es la más frecuente y la que corresponde a nuestro paciente. Estos pacientes suelen presentar trastornos tróficos graves en piel y mucosas; hiperpigmentación reticulada cutánea, leucoplasia de lengua y pancitopenia progresiva. La edad habitual de inicio de la sintomatología es entre los 4 y los 15 años y entre los 8 y los 10 años aparecen las citopenias. Estos pacientes también suelen presentar dificultades en el aprendizaje, baja talla, testículos no descendidos, estenosis esofágicas e intestinales por presencia de membranas parciales, fimosis, hiperhidrosis, hiperqueratosis palmar y alopecia del cuero cabelludo y cejas. El gen *DKC1* codifica una proteína multifuncional llamada disquerina, que interviene en la biosíntesis del ARN ribosomal, el ensamblaje de las subunidades de los ribosomas o de centrómeros y microtúbulos, por lo cual está comprometido el ciclo celular y la función nucleolar. Estas alteraciones explican el compromiso multiorgánico de esta forma de disqueratosis congénita y el elevado riesgo de padecer enfermedades malignas por afectar las características citogenéticas de las células, comportándose como un síndrome de inestabilidad cromosómica.

### HISTORIA CLÍNICA

Paciente de sexo masculino, 8 años, hijo de padres no cosanguíneos, sin antecedentes familiares, dos hermanos sanos: uno mayor de sexo masculino y una menor de sexo femenino. Buen crecimiento, sin antecedentes patológicos a destacar hasta los 18 meses de vida, cuando comenzó con lesiones en mucosa bucal, glositis y trastornos tróficos leves en uñas de manos y pies (uñas con surcos longitudinales), por lo cual recibió diferentes tratamientos sin mejoría. A los 4 años consultó por anemia, úlceras en mucosa yugal y glositis grave (*Figura 1*), dentición alterada, pelo seco y ralo, uñas de manos y pies distróficas (*Figura 2*), con episodios recurrentes de panadizos. Refería disfagia para sólidos, inapetencia, estacionamiento en el peso y diarrea crónica de características no esteatorreicas; dolor abdominal y trastornos en el aprendizaje. Al ingreso presentaba el siguiente laboratorio: hemograma con anemia hipocrómica-microcítica (hemoglobina [Hb] 9,9 g/dl), proteinograma con hipergammaglobulinemia

\* Servicio de Gastroenterología Infantil.

\*\* Servicio de Inmunología.

\*\*\* Servicio de Hematología.

Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez".

Correspondencia:

Dra. Inés Ninomiya. [inesninomiya@hotmail.com](mailto:inesninomiya@hotmail.com)

(1,8 g/dl), anticuerpos antiendomiso y ANCA (anticuerpo anticitoplasma de neutrófilo) negativos, serologías para virus de inmunodeficiencia humana (HIV), citomegalovirus (CMV) y virus de Epstein-Barr (VEB) negativos. La biopsia de lengua mostró inflamación inespecífica y la de uñas, líquen plano. Por los antecedentes de disfagia se realizó un esofagograma (Figura 3) que mostró una muesca en la cara posterior del esófago cervical y en una endoscopia alta se visualizó una membrana mucosa esofágica parcial alta que se rompió con el paso de la fibra óptica. Por la anemia ferropénica, los trastornos tróficos de mucosas y la disfagia se diagnosticó síndrome de Plummer-Vinson e inició tratamiento con hierro, minerales, polivitamínicos y dieta hipofermentativa e hipercalórica. El paciente mejoró clínicamente pero persistió la distrofia de las uñas. A partir de los 6 años comenzó a presentar episodios recurrentes de neumonías y bronquitis y desde los 7

años, hiperpigmentación reticulada en cara, cuello (Figura 4), tronco y miembros. Desde 6 meses antes, en los controles hematológicos se detectó leucopenia con valores de 2.800 leucocitos. Ante la evolución de este paciente se replanteó el diagnóstico inicial, efectuándose estudios inmunológicos para descartar inmunodeficiencia (Tablas 1 y 2); se realizó una punción de médula ósea que detectó hipoplasia mieloide. Ante un probable diagnóstico de disqueratosis congénita se realizó el estudio de biología molecular en el Servicio de Biología Molecular del Hospital "Prof. Dr. P. Juan Garrahan", que confirmó la presencia de la mutación del gen *DKC1* en el exón 3. Actualmente el paciente se encuentra clínicamen-

FIGURA 1. Leucoplasia de lengua



FIGURA 2. Distrofia severa de uñas



FIGURA 3. Esofagograma: presencia de muesca, por membrana esofágica cervical



FIGURA 4. Hiperpigmentación lineal del cuello



te estable y ante la probabilidad de un trasplante de médula ósea en el futuro, se han iniciado los estudios de histocompatibilidad.

## DISCUSIÓN

Se ha demostrado que esta enfermedad se puede transmitir en forma recesiva, tanto ligada al cromosoma X como autosómica. En la primera se han detectado mutaciones del gen DKC1 (Xq28), que codifica una proteína de 514 aminoácidos llamada disquerina, implicada en la producción de ARN ribosómico y en el mantenimiento de los telómeros; la alteración de este proceso fisiológico de recambio celular afecta principalmente a tejidos con rápida proliferación como la piel, la mucosa digestiva y las células hematopoyéticas y del sistema inmunológico. La portadora femenina de DKC puede presentar alguna característica clínica sutil. En un estudio reciente se demostró que 3 de cada 20 portadoras podrían presentar sólo una característica clínica como un tipo de distrofia o sólo hiperpigmentación o leucoplasia leve.<sup>3,5</sup> Las alteraciones hematológicas e inmunológicas definen la evolución y el pronóstico de la enfermedad. El 85% de los pacientes desarrollan una citopenia periférica de 2 series o más (promedio de aparición a los 8-9 años).<sup>6-9</sup> El compromiso del sistema inmunológico puede involucrar la respuesta humoral, celular o ambas. Tanto la citopenia como los defectos de la respuesta inmunológica favorecen la aparición de graves infecciones que representan la principal causa de muerte. En tal sentido, la indicación del trasplante de médula ósea es

para corregir el fallo de la hematopoyesis y restaurar las funciones inmunológicas. Lamentablemente, esta medida terapéutica no resuelve el riesgo elevado de padecer múltiples tumores malignos por las alteraciones citogenéticas de las células somáticas. En un análisis reciente de pacientes con DKC, aproximadamente el 70% muere por aplasia medular,<sup>9-11</sup> por sus complicaciones propias o postrasplante, con una edad media de 16 años y el resto, por complicaciones pulmonares o por tumores malignos. El progresivo deterioro de la respuesta inmunológica y la falla medular,<sup>12</sup> juntamente con la incidencia aumentada de cánceres epiteliales y hematológicos, hace necesario mantener en este tipo de pacientes un seguimiento clínico estricto y continuo para la detección precoz de estas graves alteraciones. En nuestro paciente, las infecciones recurrentes, especialmente respiratorias, motivaron la evaluación con pruebas de laboratorio inmunológico para descartar inmunodeficiencia. Con estos datos se observó aumento de inmunoglobulinas A y G con IgM normal; disminución de los linfocitos B (CD 20+) y de la subpoblación de linfocitos T (CD4+). Estas alteraciones cuantitativas, que se mantuvieron en las dos determinaciones, no se correspondieron con cambios en los aspectos funcionales evaluados, a saber, el nivel de anticuerpos específicos a antígenos polisacáridos testeados como respuesta a la vacuna polivalente antineumococo fue normal y lo mismo ocurrió con el cultivo de sus linfocitos y la respuesta proliferativa a diferentes mitógenos *in vitro*. Con respecto a su compromiso hematológico, hubo descensos transitorios y ascensos espontáneos de leucocitos y glóbu-

TABLA 1. Datos de evaluación inmunológica

	Año 2003	Año 2004
<i>Dosajes de inmunoglobulinas</i>		
Ig G	1.400	2.020
Ig A	353	468
Ig M	88	62
<i>Poblaciones linfocitarias</i>		
CD 3	85	85
CD 4	18	17
CD 8	65	67
CD 20	1	1
CD 56	11	12

Valores de referencia:

Dosaje de inmunoglobulinas: Método de nefelometría

Ig G: 1.136 ± 236 mg%; Ig A: 152 ± 74 mg%;

Ig M: 128 ± 45 mg%.

Poblaciones linfocitarias: Método de citometría de flujo  
CD: 65-85%; CD 4: 36-46%; CD 8: 19-40%; CD 20: 6-16%;  
CD 56: 7-23%.

TABLA 2. Evaluación inmunológica complementaria

<i>Anticuerpos antineumocócicos posvacuna:</i>	238
<i>Respuesta proliferativa a mitógenos:</i>	
Fitohemaglutinina (PMA)	103.000
Concanavalina (ConA)	80.000
Ionofpro/PMA (forbol-miristato acetato)	137.000

Valores de referencia:

Anticuerpos antineumocócicos posvacuna: método ELISA.

Se convalidan títulos adecuados de respuesta valores mayores de 113 mg/l (criterio del grupo de trabajo de Inmunología de SAP).

Respuesta proliferativa a mitógenos: cultivo de linfocitos.

PMA: 74.000-195.000 cpm (cuentas por minuto).

ConA: 54.000-104.000 cpm.

I/PMA: 61.000-149.000 cpm.

los rojos y el análisis de la médula ósea en el momento del estudio mostró hipoplasia mieloide.

Como comentario final, queremos resaltar la importancia de considerar las alteraciones cutáneo mucosas ya descritas como síntomas precoces de enfermedades evolutivas graves que demoran varios años hasta completar el cuadro clínico característico y que su sospecha inicial puede acelerar la búsqueda del diagnóstico de certeza. ■

## BIBLIOGRAFÍA

1. Smoje G, Dal Borgo P, Cuevas M, Nuñez L, Bolte C, Martínez M. Disqueratosis congénita ligada al cromosoma X. Rev Chil Pediatr 2004; 75(6):547-550.
2. Rocha V, Devergie A, Socie G. Unusual complications after bone marrow transplantation for dyskeratosis congenital. Br J Haematol 1998; 103:243-8.
3. Davidson HR, Connor JM. Dyskeratosis congenita. J Med Genet 1988; 25:843-6.
4. Drachtman RA, Alter BP. Dyskeratosis congenita. Dermatol Clin 1995; 13(1):33-39.
5. Tchou PK, Kohn T. Dyskeratosis congenital: an autosomal dominant disorder. J Am Acad Dermatol 1982; 6:1034-9.
6. Erduran E, Hacisalihoghi S, Ozoran Y. Treatment of dyskeratosis congenital with granulocytemacrophage colony-stimulating factor and erythropoietin. J Pediatr Hematol Oncol 2003; 25:333-5.
7. Kagoura M, Morohashi M. Dyskeratosis congenital: a light microscopic and ultrastructural study. Eur J Dermatol 1998; 8:307-9.
8. Arca E, Tuzün A, Tastan B, Akar A. Dyskeratosis congenital with esophageal and anal stricture. Int J Dermatol 2003; 42:555-7.
9. Heiss NS, Knight SW, Vulliamy TJ. X-linked dyskeratosis congenital is caused by mutations in a highly conserved gene with putative nucleolar functions. Nat Genet 1998; 19(1):32-38.
10. Messadi V, Waibel J, Mirowski G. White lesions of the oral cavity. Dermatol Clin 2003; 21:63-78.
11. Elliot AM, Graham GE, Bemstein M. Dyskeratosis congenital: an autosomal recessive variant. Am J Med Genet 1999; 83(3):178-182.
12. Dokal I. Dyskeratosis congenital in all its forms. Br J Haematol 2000; 110(4):768-779. Review.

## Convulsiones por hipocalcemia en un paciente portador de deficiencia de vitamina D, secundaria a déficit materno

Dres. Oscar Brunetto\*, Ana C. Arias Cau\* y Claudia Insúa\*

### RESUMEN

Describimos un paciente de 5 meses de edad que presentó un cuadro de hipocalcemia aguda secundario a un déficit de vitamina D.

Como antecedente familiar de significación cabe decir que era el menor de doce hermanos. Su madre también presentaba déficit de vitamina D.

Con el tratamiento con calcio y vitamina D presentó adecuada respuesta clínica y bioquímica.

Es importante destacar que el diagnóstico oportuno mediante la clínica, el laboratorio y la radiología son esenciales para el inicio del tratamiento con vitamina D y para el seguimiento. La prevención, es una herramienta importante para evitar el aumento de casos de esta patología.

**Palabras clave:** hipocalcemia, déficit vitamina D materno, prevención.

### SUMMARY

A patient is described with hypocalcemic seizures secondary to vitamin D deficiency. The patient was the youngest child of the family (twelve siblings). His mother was deficient in vitamin D, too.

The treatment with calcium and vitamin D normalized the clinical and biochemical parameters.

An early diagnosis by means of physical examination, laboratory and X ray not only is essential at the beginning of the treatment with vitamin D, but throughout the follow-up.

Prevention is an important tool for avoiding the increasing number of cases of this pathology.

**Key words:** hypocalcemia, maternal vitamin D deficit, prevention.

### INTRODUCCIÓN

El raquitismo por déficit de vitamina D, es una afección que ocurre especialmente en niños menores de 2 años. En los últimos años se observó aumento de su incidencia en varios países del mundo. Se la ha relacionado, entre otros factores, con la lactancia exclusiva por períodos prolongados, sin la adecuada suplementación con vitamina D y a la falta de exposición a la luz solar.

Puede presentarse en forma subclínica o aguda, ya sea en forma de fracturas, tetania o convulsiones por hipocalcemia.

Nuestro objetivo fue presentar un paciente de 5 meses, que presentó convulsiones por hipocalcemia secundaria a un déficit de vitamina D.

\* División Endocrinología. Unidad de Metabolismo Fosfocálcico. Hospital General "Dr. Pedro de Elizalde". Buenos Aires. Argentina.