

CASOS CLÍNICOS

Carcinoma espinocelular de la mucosa oral y pancitopenia en paciente con disqueratosis congénita no diagnosticada previamente

Resumen.—La disqueratosis congénita o síndrome de Zinsser-Cole-Engman se caracteriza por la tríada pigmentación cutánea reticular, distrofia ungueal y leucoqueratosis, aunque, con menor frecuencia, se pueden asociar otras alteraciones.

Presentamos el caso de un varón de 33 años, pastor de profesión, que fue diagnosticado de disqueratosis congénita a esa edad al consultar por una tumoración oral que resultó ser un carcinoma espinocelular. Además de la tríada citada presentaba talla corta, hipotricosis, canicie precoz, caries dentales, inestabilidad cromosómica e hipoplasia medular.

Se comenta la alta frecuencia de la aplasia o hipoplasia medular en la disqueratosis congénita, la cual a veces induce al diagnóstico, por lo que debe considerarse, junto con la tríada clásica, como otra manifestación esencial para el diagnóstico de disqueratosis congénita.

Palabras clave: Disqueratosis congénita. Distrofia ungueal. Leucoqueratosis. Pigmentación cutánea. Hipoplasia medular. Carcinoma espinocelular oral.

P. UNAMUNO
M. E. GIMÉNEZ CORTÉS
E. FERNÁNDEZ LÓPEZ
*Servicio de Dermatología.
Hospital Clínico de Salamanca.*

Correspondencia:

PABLO DE UNAMUNO PÉREZ. Servicio de Dermatología. Hospital Clínico de Salamanca. Paseo de San Vicente, s/n. 37007 Salamanca.

Aceptado el 8 de mayo de 2000.

INTRODUCCIÓN

La disqueratosis congénita se caracteriza por pigmentación cutánea reticular, distrofia ungueal y leucoqueratosis (1-3). Sin embargo, tan frecuente como esta tríada clásica es la hipoplasia de la médula ósea, que puede afectar a una o a varias series celulares y es la principal causa de muerte (2, 4, 5). Relacionadas con la disqueratosis congénita, se han ido describiendo numerosas alteraciones, algunas de las cuales, aunque con menor incidencia que las cuatro citadas, se asocian también frecuentemente: retraso mental, talla corta, epífora, caries dentales, estenosis esofágica, fibrosis pulmonar e inestabilidad cromosómica (2, 3, 6). La mayor parte de los casos de disqueratosis congénita responden a un patrón de herencia recesiva ligada al cromosoma X, aunque hay casos de herencia autosómica recesiva y otros de herencia autosómica dominante.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Varón de 33 años que nunca había consultado por las diversas manifestaciones que presentaba. Sus padres no

eran consanguíneos; su madre tenía hipotricosis desde la infancia y canicie precoz; un primo del paciente, hijo de una tía materna, presentaba, en opinión de la familia, las mismas lesiones cutáneas que el paciente. No había otros antecedentes familiares salvo una alta mortalidad infantil sin causa conocida entre los hermanos de la madre.

Entre los antecedentes personales únicamente cabía destacar una moderada disfagia que los padres relacionaban con la amigdalectomía realizada al paciente en su niñez.

El motivo de su consulta en el Hospital Clínico de Salamanca fue la presencia de una tumoración en la parte posterior de la hemilengua izquierda con infiltración de la base de la lengua y del suelo de la boca (Fig. 1).

En la exploración dermatológica observamos pigmentación reticulada generalizada mucho más marcada en las raíces de los miembros superiores e inferiores y especialmente llamativa en el cuello (Fig. 2). En muchas localizaciones la pigmentación respetaba pequeñas zonas redondeadas. Todas las uñas presen-



FIG. 1.—Leucoplasia y carcinoma espinocelular en cara ventral de lengua y base de la lengua. Ausencia de piezas dentarias.

taban distrofia de mayor o menor intensidad (Fig. 3). En alguna uña de los pies la distrofia era más llamativa e incluso había anoniquia. No fue posible precisar la cronología exacta de las lesiones cutáneas y ungueales, pero el paciente las recordaba desde la infancia. El aislamiento social y familiar del paciente por razones laborales (pastor) y el escaso nivel cultural de la familia hacía difícil precisar estos datos.

El paciente presentaba además talla corta, numerosas caries dentales, pérdida de la mayoría de las pie-

zas dentarias, hipotricosis y canicie precoz moderada desde los 10 años de edad aproximadamente.

En la sangre periférica se detectó pancitopenia moderada. La médula ósea era hipoplásica y mediante cultivo de la serie mieloide se comprobó un cariotipo hipodiploide con células con 40-42 cromosomas. En el cultivo de linfocitos T de la sangre periférica se detectaron roturas del tipo *gap* en el cromosoma 18.

El estudio histológico de la piel pigmentada en la cara externa de muslo aportó escasos datos. Presentaba hiperqueratosis moderada en cestilla de mimbre, atrofia malpighiana y melanófagos en la dermis superficial.

Los datos histológicos del tumor de la mucosa oral correspondieron a un carcinoma espinocelular bien diferenciado. Este tumor (T4 N1 M0) fue tratado inicialmente con quimioterapia y ante la falta de respuesta se decidió intervenir quirúrgicamente, realizándose pelviglosectomía total y colgajo miocutáneo del pectoral mayor.

DISCUSIÓN

La disqueratosis congénita es un claro ejemplo de heterogeneidad genética, pues se puede transmitir de forma recesiva ligada al cromosoma X, autosómica dominante y autosómica recesiva (1). La mayoría de los enfermos son varones que obedecen a un patrón de herencia recesiva ligada al cromosoma X. En éste, el gen identificado como *DKC1* (3, 10, 11) se ha loca-



FIG. 2.—Pigmentación reticular en lateral del cuello. Quedan respetadas pequeñas áreas.

o con complicaciones pulmonares (2, 3). El tumor maligno más frecuente es el carcinoma espinocelular derivado de la leucoplasia de la mucosa oral (15, 23, 30), como en nuestro paciente, aunque se han referido otras posibilidades como la enfermedad de Hodgkin (31), el carcinoma de pulmón (13), de páncreas, de estómago, de esófago, de riñón y otros (1, 32).

En resumen, presentamos un paciente de 33 años con la tríada característica: hiperpigmentación cutánea, distrofia ungueal y leucoqueratosis y otras alteraciones menos frecuentes de la disqueratosis congénita. El motivo de su consulta fue un carcinoma espinocelular de cavidad oral. Sin embargo, tan frecuente como los tres signos clásicos es la aplasia o la hipoplasia medular, lo que justifica la aceptación de esta alteración como otro pilar del diagnóstico del síndrome.

Abstract.—Congenital dyskeratosis, or Zinsser-Cole-Engman syndrome, is characterised by the triad of features: reticular skin pigmentation, onychodystrophy and leukokeratosis, although other alterations may occasionally also be present.

The patient was a 33-year-old man, a shepherd, who was diagnosed of congenital dyskeratosis at that age, when consulted for an oral tumor which proved to be a squamous cell carcinoma. He was also of short stature, suffered from hypotrichosis, premature greying, caries, chromosomal instability and medullary hypoplasia.

We comment the high frequency of medullary aplasia or hypoplasia in congenital dyskeratosis, which is sometimes the key of the diagnosis and is, aside the classic triad of features, another main manifestation for a diagnosis of congenital dyskeratosis.

Unamuno P, Giménez Cortés ME, Fernández López E. Squamous cell carcinoma of the oral mucosa and pancytopenia in a patient with previously undiagnosed congenital dyskeratosis. Actas Dermosifiliogr 2000;91:337-341.

Key words: Congenital dyskeratosis. Onychodystrophy. Leukokeratosis. Skin pigmentation. Medullary hypoplasia. Oral squamous cell carcinoma.

BIBLIOGRAFÍA

1. Drachtman RA, 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
2. Knight S, Vulliamy T, Coppstone A, Gluckman E, Mason P, Dokal I. Dyskeratosis congenita (DC) registry: identification of new features of DC. *Br J Hematol* 1998;103:990-8
3. Dokal Y. Dyskeratosis congenita. *Br J Haematol* 1999;105 (Supl. 1):11-5.
4. Herrera Navarro M, Durán C, Tamayo L, Ruíz Maldonado R. Disqueratosis congénita: un padecimiento premaligno. Comunicación de cuatro casos con alteración sistémica. *Med Cutan-Ibero-Lat-Am* 1995;23:61-4
5. Rocha V, Devergie A, Socié G, y cols.. Unusual complications after bone marrow transplantation for dyskeratosis congenita. *Br J Hematol* 1998;103:243-8.
6. McGrath JA. Dyskeratosis congenita: a new clinical and molecular insights ribosome function. *Lancet* 1999;353: 1204-5
7. Knight SW, Vulliamy T, Forni GL, Oscier D, Mason PJ, Dokal I. Fine mapping of the dyskeratosis congenita locus in Xq28. *J Med Genet* 1996;33:993-5.
8. Knight SW, Vulliamy TJ, Heiss NS, y cols. 1,4 Mb candidate gene region for X linked dyskeratosis congenita defined by combined haplotype and X chromosome inactivation analysis. *J Med Genet* 1998;35:993-6.
9. Hassock S, Vetrie D, Giannelli F. Mapping and characterization of the x-linked dyskeratosis congenita (DKC) gene. *Genomics* 1999;55:21-7.
10. Luzzatto L, Karadimitris A. Dyskeratosis and ribosomal rebellion. *Nature Genet* 1998;19:6-7.
11. Heiss NS, Knight SW, Vulliamy TJ, y cols. X-linked dyskeratosis congenita is caused by mutations in a highly conserved gene with putative nucleolar functions. *Nature Genet* 1998;19:32-8
12. Vulliamy TJ, Knight SW, Dokal I, Mason PJ. Skewed X-inactivation in carriers of X-linked dyskeratosis congenita. *Blood* 1997;90:2213-6
13. Devriendt K, Matthijs G, Legius E, y cols. Skewed X-chromosome inactivation in female carriers of dyskeratosis congenita. *Am J Hum Genet* 1997;60:581-7.
14. Ferraris AM, Forni GL, Mangerini R, Gaetani GF. Non-random X-chromosome inactivation in hemopoietic cells from carriers of dyskeratosis congenita. *Am J Hum Genet* 1997;61:458-61
15. Lespinasse J, Bourrain JL, Blanc M. Dyskératose congénitale ou dyskératose de Zinsser-Cole-Engman. Un case féminin probable. *La Presse Médicale* 1995;24:1047.
16. Elliott AM, Graham GE, Bernstein M, Mazer B, Teebi AS. Dyskeratosis congenita: an autosomal recessive variant. *Am J Med Genet* 1999;83:178-82.
17. Aguilar-Martínez A, Lautre-Ecenarro MJ, Urbina-González F, Cristóbal-Gil MC, Guerra-Rodríguez P, García-Pérez A. Cytogenetic abnormalities in dyskeratosis congenita: report of five cases. *Clin Exp Dermatol* 1988;13: 100-4.
18. Forni GL, Melevendi C, Jappelli S, Rasore-Quartino A. Dyskeratosis congenita: unusual presenting features within a kindred. *Pediatric Hematol Oncol* 1993;10:145-9.
19. Navarro JT, Ribera JM, Millá F, y cols. Hipoplasia medular asociada a disqueratosis congénita. *Sangre* 1994; 39:207-9.
20. Dokal I, Bungey J, Williamson P, Oscier D, Hows J, Luzzatto L. Dyskeratosis congenita fibroblasts are abnormal and have unbalanced chromosomal rearrangements. *Blood* 1992;80:3090-3096
21. Suárez Hernández J, López Corrocherr B, Suárez Hernández ME, Villalba Caballero R, García Talavera J. Síndrome de Zinsser-Egman-Cole (disqueratosis congénita): un caso clínico. *Rev Esp Pediatr* 1993;49:378-381.