

Disqueratosis congénita y tumor neuroendocrino

Dyskeratosis congenita and neuroendocrine tumor

B. Rodrigo Nicolás, V. Pont Sanjuán, M. Armengot Carbó, P. Molés Poveda, E. Gimeno Carpio, F. Millán Parrilla
Servicio de Dermatología. Hospital Arnau de Vilanova de Valencia

Correspondencia:
Beatriz Rodrigo Nicolás
e-mail: beatriz.rodrigo@comv.es

Resumen

La disqueratosis congénita (DC) es una genodermatosis multisistémica con un riesgo importante de padecer neoplasias malignas. Presentamos la evolución y complicaciones de un varón de 37 años que en la infancia fue diagnosticado de DC. El paciente desarrolló un tumor gástrico neuroendocrino y falleció. Revisamos las características clínicas de la enfermedad y destacamos la importancia de realizar un exhaustivo seguimiento de estos pacientes ante el riesgo potencial de presentar neoplasias.

(B. Rodrigo Nicolás, V. Pont Sanjuán, M. Armengot Carbó, P. Molés Poveda, E. Gimeno Carpio, F. Millán Parrilla. Disqueratosis congénita y tumor neuroendocrino. *Med Cutan Iber Lat Am* 2012;40(5):158-161)

Palabras clave: disqueratosis congénita, tumor neuroendocrino gástrico, telomerasa.

Summary

Dyskeratosis congenita (DC) is a genodermatosis with multisystem, life-threatening complications such as malignancies. We present the case of a 37-year-old male diagnosed of DC in his infancy that developed a neuroendocrine gastric tumor and died. We also review the clinical features of the disease and emphasize the importance of performing a close surveillance of these patients due to the significant risk of malignancies.

Key words: *Dyskeratosis congenita, neuroendocrine gastric tumor, telomerase.*

La disqueratosis congénita (DC) o síndrome de Zinsser-Engman-Cole, es una genodermatosis infrecuente caracterizada por presentar una triada característica compuesta por hiperpigmentación cutánea reticulada, distrofia ungueal y leucoplasia de mucosas. Asocia, además, disfunción de la médula ósea y mayor predisposición al desarrollo de neoplasias malignas.

Caso clínico

Presentamos el caso de un varón de 37 años diagnosticado a los 8 años de edad de DC que desde los 31 años es controlado en nuestro hospital.

La exploración física del paciente revelaba las características cutáneas típicas de esta enfermedad. Se apreciaba una piel de aspecto atrófico con una pigmentación reticulada formada por áreas hipocrómicas combinadas con telangiectasias, afectando principalmente a mejillas, caras laterales del

cuello y antebrazos (Figura 1). Asociaba alopecia difusa en cuero cabelludo, pérdida de pestañas y de cola de cejas. La afectación ungueal se había iniciado a los cinco años, produciendo una abolición de todas las uñas de los dedos de la mano (Figura 2). El paciente presentaba una hiperhidrosis más acusada en las palmas de las manos.

A nivel de paladar duro y mucosas yugales se apreciaban placas atróficas con telangiectasias y pequeñas laceraciones (Figura 3) que en los últimos años se habían biopsiado en tres ocasiones con el resultado anatopatológico de hiperplasias epiteliales con papilomatosis en ausencia de atipia celular.

Los controles analíticos, efectuados cada 4 meses, nunca evidenciaron alteraciones en los parámetros hematológicos.

El paciente no presentaba antecedentes familiares patológicos. Se le realizó estudio genético, que detectó la mutación 1150C>T en el gen DKC1 que se traducía en un cambio de alanina a valina en posición 353 de la proteína disquerat-



Figura 1. Áreas hipocrómicas con telangiectasias afectando cara lateral izquierda de cuello, dando imagen de pigmentación reticulada.



Figura 2. Desaparición íntegra de las uñas de los dedos segundo a cuarto de la mano izquierda, lo cual se generalizó a las dos manos.

na. Ningún miembro de la familia, incluida su madre, era portador de esta mutación.

Desde el inicio del control por nuestro equipo, con 31 años el paciente, presentó una obstrucción de los conductos



Figura 3. Áreas de leucoplasia con pequeñas laceraciones en superficie. Importante pérdida de piezas dentarias, característico también de la disqueratosis congénita.

lagrimales con la consecuente epífora y xerostomía lo que llevó a realizar por el servicio de oftalmología puntoplastias del lagrimal. A los tres años, se inició un cuadro clínico de disfagia a sólidos. El tránsito baritado demostró una estenosis esofágica alta que precisó dilataciones periódicas endoscópicas con sonda de Savary (sonda de menor tamaño que se utiliza en pediatría) con toma de muestras de mucosa esofágica que nunca evidenciaron transformación maligna. Trascurridos dos años más, padeció una retención urinaria aguda por estenosis del meato uretral que se resolvió satisfactoriamente con una sonda bujía.

A comienzos del siguiente año (ya con 37 años), nuestro paciente nos consultó por dolor abdominal difuso, más acusado en zona retroesternal que empeoraba con la ingesta junto con diarrea líquida, picos febriles de hasta 38,5º C, y pérdida de peso de 10 kg en un mes. A la exploración física se apreciaba afectación del estado general y delgadez extrema. El abdomen estaba distendido y timpánico, pudiéndose apreciar una masa palpable en epigastrio. Se practicó una analítica completa con hemograma y bioquímica que tan solo demostró un aumento de GGT de 206 mU/ml y de LDH de 1489 mU/ml. Se procedió a la realización de una gastroscopia, que fue difícil incluso empleando un gastroscopio pediátrico dada la estenosis esofágica existente. Se apreció una gran lesión mameilonada, dura pero friable en cuerpo y curvatura mayor gástrica. Dadas las dificultades de la prueba, el estudio anatopatológico sólo pudo demostrar una proliferación difusa en el tercio inferior de la mucosa, sin más conclusiones debido a la escasa muestra obtenida.

Se realizó un TAC abdominal (Figura 4) que informó de múltiples nódulos en el parénquima hepático cuya biopsia mostró una proliferación cordonal formada por células gran-

des de citoplasma mal definido, con gran pleomorfismo nuclear y numerosas mitosis; separadas por un estroma vascular y hialinizado (Figura 5). Las técnicas de inmunohistoquímica fueron positivas para citoqueratina, cromogranina, enolasa y sinaptofisina. En sangre periférica, los marcadores tumorales cromogranina A y enolasa específica neuronal estaban elevados, con cifras de 1.040 ng/ml y 416 ng/ml respectivamente. Se concluyó con el diagnóstico de carcinoma gástrico neuroendocrino con metástasis hepáticas. Se inició tratamiento quimioterápico con cisplatino y etopósido, con gran toxicidad gastrointestinal y hematológica requiriendo soporte nutricional, terapia transfusional, y administración de factor de crecimiento de granulocitos y eritropoyetina. El paciente falleció a los dos meses del diagnóstico, a la edad de 37 años.

Comentario

La disqueratosis congénita (DC) es una genodermatosis en la que existe un aumento de la sensibilidad a la lesión celular cuyo defecto molecular reside en la alteración funcional de la telomerasa. Ésta es una enzima que participa en la replicación y mantenimiento de una estructura cromatínica situada en los extremos de los cromosomas: los telómeros. Se ha visto que los telómeros tienen funciones tan importantes como mantener la estabilidad cromosómica o regular el número de divisiones celulares en función de su propia longitud. El acortamiento que sufren éstos con cada división podría eliminar genes indispensables para la vida o silenciar genes cercanos por el efecto de posición del telómero[1]. Por ello, si la actividad de la telomerasa se altera (como ocurre en la DC) se producen anormalidades tanto en la síntesis proteica como en la división celular, lo que explica que se afecten principalmente los tejidos de más alto recambio celular, y su mayor predisposición al desarrollo de neoplasias[2].



Figura 4. TAC: Múltiples nódulos en el parénquima hepático.

Asociadas a DC, se han descrito principalmente mutaciones en siete genes, todas ellas relacionadas con la actividad telomerasa[1, 3]. La forma más frecuente resulta de la mutación del gen DCK1 localizado en la región q28 del cromosoma X que codifica la proteína disqueratina, que interviene tanto en la actividad ribosomal como en la de la telomerasa. De ahí que el 75% de los afectados sean varones[4].

De las otras seis mutaciones descritas de momento, cinco de ellas afectan directamente a la telomerasa (hTR en formas autosómicas dominantes, TCAB1, NOP10 y NHP2 en recesivas, TERT en ambas) y la sexta (TINF2) que codifica un complejo de unión de los telómeros (siendo la segunda mutación en frecuencia tras la del gen DCK1[3]).

Las manifestaciones clínicas más frecuentes son la mucocutáneas. Es en la primera década de la vida cuando se manifiesta una poiquilodermia reticulada en áreas expuestas, junto a una distrofia ungueal[2, 5-7]. Las uñas, inicialmente las de las manos, se fragmentan con facilidad, presentando surcos longitudinales hasta que llegan a desaparecer por completo. Puede también aparecer hiperhidrosis, alopecia, hiperqueratosis palmoplantar y desaparición de los dermatoglifos.

La leucoplasia, presente en el 80% de los casos[4-5], puede manifestarse en cualquier mucosa, siendo la mucosa oral la que con mayor frecuencia se afecta. Además del riesgo incrementado de sufrir transformación maligna, la afectación de las mucosas puede llegar a convertirlas en estenóticas y constrictivas con su consiguiente manifestación. Así la ob-

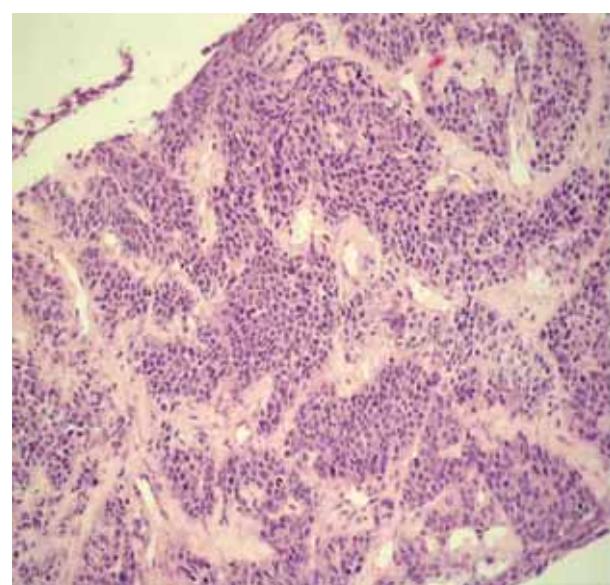


Figura 5. Imagen histológica correspondiente a la biopsia hepática. Se aprecia una proliferación cordonal formada por células grandes de citoplasma mal definido separadas por un estroma vascular y hialinizado con numerosas mitosis.

trucción del conducto lagrimal da lugar a problemas de epífora, xerostomía, dacriocistitis crónica y blefaroconjuntivitis, la obstrucción del esófago problemas de disfagia, la de la uretra disuria y retención urinaria. Un 20% de los afectos de DC desarrollarán complicaciones pulmonares (p.ej. fibrosis pulmonar), siendo la causa de muerte en un 10-15% de los casos[2, 4, 5].

En la cavidad oral pueden detectarse importantes alteraciones dentarias: pérdida del hueso alveolar, inflamación gingival y pérdida de piezas dentarias[4] (Figura 3).

Los trastornos hematológicos se manifiestan más tarde, en la segunda o tercera década de la vida[2, 4]. Son la consecuencia de una médula ósea hipocelular, desarrollando anemia, leucopenia y trombocitopenia. Muchos suelen presentar linfopenia desde el diagnóstico e incluso hipogammaglobulinemia[5, 8], teniendo una mayor afectación inmunológica y somática cuanto más precozmente debuta la enfermedad. Jyonouchi et al. sugieren que este déficit inmunológico se establece tiempo antes del fallo medular y que por tanto éste, por sí mismo, ya condiciona el pronóstico de la enfermedad[8]. Los pacientes con DC tienden a sufrir infecciones múltiples.

Existe un aumento en la incidencia de neoplasias en la tercera y cuarta década de la vida. Los cánceres más comunes son los del tracto digestivo superior (el más frecuente el de lengua[9]) y el tipo histológico más común es el de células escamosas[7, 9]. En la literatura se recogen casos de: carcinomas escamosos orales, carcinomas de recto, carcinomas de páncreas, adenocarcinomas gástricos y enfermedad de Hodgkin[4-7, 9]; sin embargo no hemos encontrado ningún caso de DC que desarrolle un carcinoma neuroendocrino gástrico. Los carcinomas de este tipo derivan del sistema neuroendocrino difuso formado por una amplia variedad de células que se pueden encontrar en el sistema nervioso central y periférico así como en muchos órganos

endocrinos y viscerales. Sus células han sido denominadas paraneuronas por su capacidad de producir aminas biológicamente activas, péptidos y otras sustancias que son capaces de actuar como neurotransmisores, como verdaderas hormonas o como reguladores paracrinos. Morfológicamente los tumores neuroendocrinos bien diferenciados son fácilmente reconocibles con técnicas rutinarias, por el crecimiento organoide de una población tumoral de células pequeñas y monomorfas, siendo en los poco diferenciados cuando se recurre a las técnicas de inmunohistoquímica, con positividad a enolasa, cromogranina y sinaptotifisina[10].

Además del incremento de neoplasias e infecciones, cerca de la mitad de los pacientes presentan un retraso mental, pudiendo aparecer también dificultades de aprendizaje, microcefalia, sordera y calcificaciones intracraneales[4-5, 11-12].

El pronóstico de los pacientes con DC es infiusto. La principal causa de muerte en un 70% de los casos es a consecuencia del fallo medular y sus complicaciones, seguido en un 11% de las alteraciones pulmonares, y en un 7% de la aparición de neoplasias[2, 5].

Conclusiones

Se sugiere que el despistaje de la DC debería hacerse en aquellos pacientes varones que presentan dos de las siguientes características: alteraciones de la pigmentación, distrofia ungueal, leucoplasia o fallo medular[11], e incluso en niños con inmunodeficiencia combinada severa o agammaglobulinemia[8]. Una vez realizado el diagnóstico, es fundamental practicar un seguimiento exhaustivo para detectar precozmente tanto alteraciones hematológicas o pulmonares, como procesos infecciosos o neoplásicos, con el objetivo de disminuir así la morbilidad de estos pacientes[2, 13].

Bibliografía

1. Hernández Fernández RA. Telómeros y telomerasas. *Rev Cubana Invest Biomed* 1999; 18: 121-9.
2. Escutia B, Esparcia A, Marí JI, Sánchez JM, Sánchez Carazo JL, Aliaga Boniche A. Cutaneous alterations, lacrimal duct atresia and pancytopenia in a young man. *Rev Clin Esp* 2001; 201: 545-7.
3. Nelson ND, Bertuch AA. Dyskeratosis congenita as a disorder of telomere maintenance. *Mutat Res.: Fundam Mol Mech Mutagen* doi: 10.1016/j.mrfmmm.2011.06.008.
4. Baran I, Nalcaci R, Kocak M. Dyskeratosis congenital: clinical report and review of the literature. *Int J Dental Hyg* 8, 2010; 68-74.
5. Dokal I. Dyskeratosis congenita in all its forms. *Br J Haematol* 2000; 110: 768-79
6. Karalis A, Tischkowitz M, Millington GWM. Dermatological manifestations of inherited cancer syndromes in children. *Br J Dermatol* 2011; 164: 245-56.
7. Baykal C, Kavak A, Gülcen P, Büyükbabani N. Dyskeratosis congenita associated with three malignancies. *JEADV* 2003; 17: 216-8.
8. Jyonouchi S, Forbes L, Ruchelli E, Sullivan KE. Dyskeratosis congenita: a combined immunodeficiency with broad clinical spectrum- a single-center pediatric experience. *Pediatr Allergy Immunol* 2011; 22: 313-9.
9. Alter BP, Giri N, Savage SA, Rosenberg PS. Cancer in dyskeratosis congenita. *Blood* 2009; 113: 6549-57.
10. Wick MR. Neuroendocrine neoplasia: current concepts. *Am J Clin Pathol* 2000; 113: 331-5.
11. Handley TPB, McCaul JA, Ogden GR. Dyskeratosis congenita. *Oral Oncology* 2006; 42: 331-6.
12. Mahiques L, Febrer I, Vilata JJ, Fortea JM. A case of dyskeratosis congenita associated with schizophrenia and two malignancies. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20: 1159-61.
13. Bruna Esteban M, Montalvá Orón E, López Delgado A, Galindo Jara P, Vázquez Prado A, Fabra Ramis R. Gastric adenocarcinoma in Zinsser-Cole-Engman syndrome. *Cir Esp* 2006; 80: 176-7.