SINDROME DE ZINSSER-ENGMAN-COLE (DISQUERATOSIS CONGENITA CON ALTERACIONES OCULARES)

por

J. ALIÓ, M. MARTINEZ, J. CASTRO y V. LOPEZ BARRANTES

(Publicado en «Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología»
Tomo XXXVIII, N.º 2)

MADRID
1978

CLINICA DE LA CONCEPCION. «FUNDACION JIMENEZ DIAZ» MADRID
DEPARTAMENTO DE OFTALMOLOGIA
DR. G. LEOZ DE LA FUENTE

Arch. Soc. Esp. Oftal., 38, 2, 139-148 (1978)

SINDROME DE ZINSSER-ENGMAN-COLE (DISQUERATOSIS CONGENITA CON ALTERACIONES OCULARES)

por

J. ALIÓ, M. MARTINEZ, J. CASTRO (*) y V. LOPEZ BARRANTES (*)

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Zinsser-Engman-Cole es una rara entidad Clínica que fue descrita separadamente por estos tres autores en 1906, 1926 y 1930, respectivamente. También ha sido conocida bajo otros epónimos, que hoy están en desuso (Atrophia cutis reticularis cum pigmentatione, Dystrophia unguium et leucoplakia oris, Disqueratosis congénita con pigmentación, Distrofia ungueal y leucoqueratosis oral; Atrofia congénita de la piel con pigmentación reticular; Pingentatio parvoreticularis cum leucoplakia et dystrophia unguium; Disqueratosis congénita con atrofia de puntos lagrimales; Polidisplasia ectodérmica tipo Cole-Rauschkolb-Toomey, etc.).

Es un síndrome caracterizado por la existencia, a nivel de la piel y mucosas, de una serie de alteraciones encuadrables dentro del contexto de una disqueratosis congénita, un síndrome ocular asociado que aparece con intensidad diversa según lo casos, y una serie de alteraciones generales de presentación inconstante. Su base es genética, heredándose al parecer con carácter recesivo ligado al sexo.

En este artículo se presenta el primer caso completo de este síndrome descrito en nuestro país, y el primer caso de la literatura que cursa con ceguera secundaria a las lesiones oculares.

CLÍNICA

El síndrome se caracteriza, según las descripciones clásicas, por la existencia a nivel de la piel de una disqueratosis congénita, con pigmentación cutánea de tipo marmóreo, áreas atróficas y teleangectasias. Es característica la presencia de una distrofia ungueal, y de lesiones en la mucosa de la cavidad bucal, consistentes en la aparición, en los primeros estadios de la

(*) Departamento de Dermatología (Prof. Orbaneja).

enfermedad, de lesiones ampollosas que posteriormente se ulceran, atrofia mucosa y formación de leucoplasias. Son muy típicas también las distrofias dentarias. En el transcurso de su evolución se desarrolla un síndrome ocular consistente en una blefaritis eritemato-edematosa, obliteración de los puntos lagrimales con epífora, y conjuntivitis crónica con queratinización conjuntival. En los comienzos de la enfermedad pueden aparecer ulceras corneales de repetición, secundarias a la aparición de lesiones ampollosas a nivel córneo-conjuntival. Todo el cuadro evoluciona tórpidamente de manera crónica y progresiva, conduciendo a una atrofia cutáneo-mucosa generalizada sobre la cual se desarrollan con gran frecuencia, en fases tardías de la enfermedad, lesiones de tipo canceroso. El cuadro ocular termina, en los casos floridos, como el descrito en este artículo, por provocar un lagoftalmos por simblefaron total, xerosis córneo-conjuntival, y opacificación corneal.

En la evolución del síndrome pueden aperecer en ocasiones otras manifestaciones, tales como acrocianosis de miembros superiores y/o inferiores, hiperhidrosis palmoplantar, y disfagia de tipo orgánico. Se han publicado varios casos con aplasia o hipoplasia mieloide, y anemia idiopática con púrpura y hemorragia, leucopenia y trombopenia. En ocasiones puede demostrarse esplenomegalia e hiperesplenismo. Estos datos corresponden a los que se encuentran en la anemia de tipo Fanconi, existiendo, según algunos autores, similaridades entre los dos síndromes. Se han descrito también algunos casos en los que se asociaba retraso mental y diverticulosis esofágica.

La enfermedad suele aparecer alrededor de la pubertad. Su transmisión genética se realiza, al parecer, de manera recesiva ligada al sexo, padeciéndole pues los varones. Hay, sin embargo, dos casos en la literatura descritos en mujer. Son frecuentes los antecedentes de consanguinidad. Se ha descrito la observación en el cariotipo de rupturas cromosómicas.

Anatomopatológicamente puede encontrarse a nivel de las lesiones cutáneas una atrofia epidérmica con aplanamiento de los procesos interpapilares. El estrato córneo se encuentra engrosado, observándose con frecuencia diversas alteraciones de la queratinización. En las zonas de pigmentación reticular, las células de la basal y el estrato mucoso presentan acúmulos de melanina. La porción superior de la dermis es algo más densa que lo normal, y en algún punto se encuentran acúmulos de melanóforos y linfocitos.

Caso clínico

A. L. M., varón, treinta y nueve años.

Antecedentes familiares

Antecedentes de consanguinidad. Al parecer han existido tres casos similares en su familia, aunque mucho menos floridos. No se puede precisar árbol genealógico. Padre muerto de ictus. Madre y cuatro hermanos viven sanos.

Anamnesis

El paciente refiere haber padecido desde su infancia lesiones cutáneas provocadas por traumatismos mínimos a nivel de brazos y piernas, consistentes en la formación de lesiones cutáneas de contenido líquido (vesículo-ampollosas), levantamiento epidérmico, erosiones, y tórpida cicatrización de las heridas. A los dieciocho años comienza a presentar en labio inferior lesiones ulcerosas recidivantes. A los diecinueve, y estando asintomático salvo por

sus alteraciones cutáneas, presentó un episodio súbito de disfagia para sólidos, que en poco tiempo se hizo también para líquidos. Fue entonces diagnosticado de estenosis esofágica y tratado con dilatación forzada del esófago, remitiendo con este tratamiento la clínica de disfagia. Un año más tarde aparecen episodios de gingivitis y gingivorragias de repetición, con ennegrecimiento progresivo de los dientes, que obligan a realizarle una exodoncia total. Concomitantemente hicieron aparición transtornos tróficos ungueales y epífora crónica, apareciendo una pigmentación peculiar en las zonas expuestas de la piel.

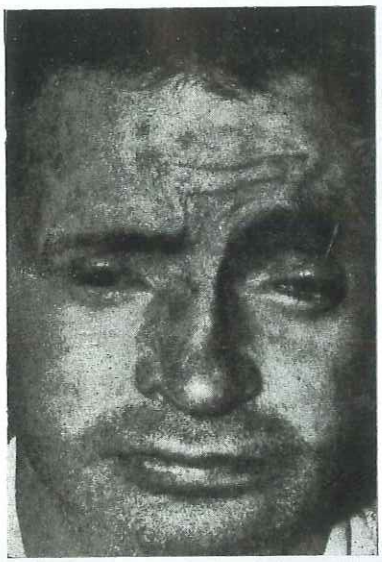

Fig. 1.

A los treinta y cuatro años padece por primera vez un cuadro de enrojecimiento ocular izquierdo, dolores en región frontal y fotofobia, siendo diagnosticado de úlceras corneales en ese ojo. Fue sometido a tratamiento médico, y a raspado de epitelio corneal, con los que no mejoró, efectuándose entonces, ante el riesgo de perforación, un injerto de mucosa bucal en ese ojo. Un año más tarde presenta un cuadro similar en ojo derecho, que responde bien al tratamiento médico. Desde entonces ha presentado episodios de enrojecimiento ocular, dolor e inflamación palpebral, seguidos de temporadas de mejoría relativa, y que han sido controlados médicamente. La epífora ha sido siempre constante. Hace cinco años comenzó a presentar una hipoacusia izquierda. El paciente ha observado desde el comienzo del cuadro ocular, un lento, pero progresivo, empequeñecimiento de la hendidura palpebral de ambos ojos, así como una progresiva pérdida de visión.

Historia actual

El paciente es ingresado en nuestro Hospital el 21 de septiembre de 1976 por presentar desde hacía seis meses una disfagia progresiva de tipo orgánico, que en el momento de su ingreso era incluso para líquidos, y un déficit grande de la visión, la cual se encontraba reducida entonces a la percepción luminosa.

Exploración

General.—La exploración general externa era, a su ingreso normal, a excepción de la existencia de una discreta microcefalia, con micrognatismo, microstomía y microglosia, y los hallazgos oftalmológicos y dermatológicos que se describen más adelante.

Analítica.—Sistemático de sangre normal en las tres series. Velocidad sangre normal. Glucemia, urea, ácido úrico, creatinina, colesterol total, proteínas totales, bilirrubina, fosfatasa alcalina, LDH, SGOT, GPT, calcio y fósforo, pruebas serológicas, reumáticas, función hepática, fenómeno L. E., electrolitos, proteinograma y lipidograma, normales. Aminoaciduria, y anticuerpos antinucleares, negativos.

Fig. 2.—«Ojos de estatua».

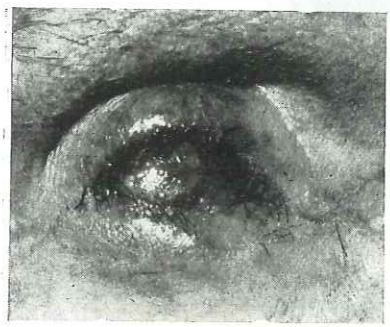

Fig. 3.—Detalle del O. D. Lagoftalmos, xerosis y epidermización conjuntival. Madarosis. Simbléfaron total.

Fig. 4.—Detalle del O. I. Semejante al anterior. Edema palpebral.

Estudios especiales:

O. R. L.—Hipoacusia conductiva izquierda, por obstrucción turbárica.

Estomatología.—Exodoncia total. Extensas áreas de leucoqueratosis, localizadas en labio inferior derecho, labio superior izquierdo y mucosa yugal de ambos lados.

Radiología.—Extensa estenosis esofágica de tercio superior.

Genética.—Cariotipo normal. No se observan rupturas cromosómicas.

Fig. 5.—Detalle de las manos. Obsérvese las lesiones ungueales, características del síndrome. Atrofia cutánea, poiquilodermia y pigmentación reticular.

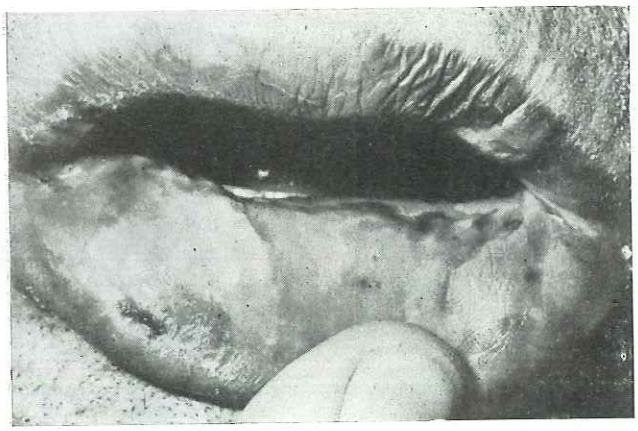

Fig. 6.—Lesión leucoplásica del labio inferior

Estudio dermatológico

Presenta a nivel del dorso de las manos, brazos, regiones malares, frente y parte superior del tórax, una piel poiquilodérmica, con un retículo marmóreo de pigmentación pardo-grisácea con algunas teleangiectasias. En todas las uñas de manos y pies existe una estriación longitudinal. A nivel de la mucosa geniana y del labio inferior, lesión úlcerovegetante, costrosa, correspondiente a una leucoplasia. Canicie. Hiperhidrosis palmoplantar. Signo de Nikolsky, negativo. La piel de las zonas expuestas del cuerpo, presenta un aspecto francamente atrófico.

Estudio oftalmológico

Oftalmoestatometría.—«Ojos de estatua». Marcado empequeñecimiento de la hendidura palpebral de ambos ojos.

Visión.—Percepción y proyección luminosa de ambos ojos.

Anejos oculares.—Párpados edematosos y ligeramente hiperémicos. Simblefaron total, más acentuado en el ojo izquierdo. Lagoftalmos. Madarosis, más acentuada en ambos párpados inferiores. Atresia total de los puntos lagrimales. Epífora.

Polo anterior.—Xerosis córneo-conjuntival bilateral. Vascularización corneal superficial. En el ojo izquierdo la epidermización conjuntival es prácticamente total. En el ojo derecho persisten a nivel de los cantos interno y externo, unas pequeñas áreas de conjuntiva, la cual aparece marcadamente hiperémica.

Motilidad ocular.—Conservadas las acciones de los distintos grupos musculares en todas las posiciones de mirada, aunque existe un bloqueo casi total de la motilidad ocular, secundario al simbléfaron existente.

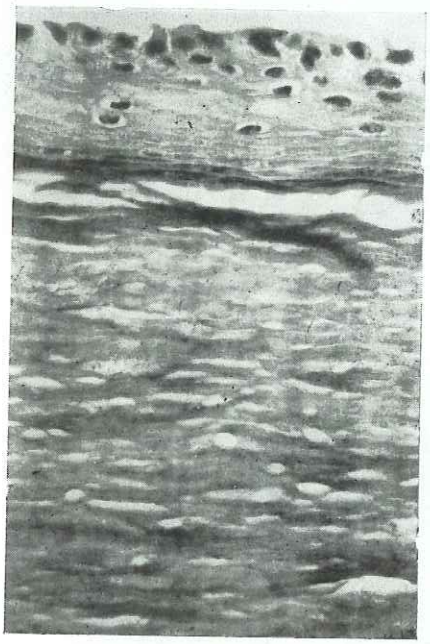

Fig. 7.—Piel del dorso de la mano.

Pupilas.—Visibles por transparencia, aunque no es posible constatar la existencia de reflejos.

Fondo de ojo.—No se perciben por la opacidad corneal existente.

Ecografía A.—Ecogramas normales en ambos ojos.

Estudio anatomopatológico de las lesiones

Lesión atrófica del dorso de la mano (fig. 7).—Desprendimiento epidérmico que es total en algunas zonas, y deja una o dos capas de células en otras. La epidermis muestra aplanamiento y atrofia con hiperqueratosis. La dermis superficial presenta ausencia de papilas, degeneración focal de la colágena y discreta fibrosis. Vasos discretamente dilatados con endotelio prominente. Disminución de glándulas sudoríparas, estando dilatadas las que persisten, y ausencia de folículos pilosebáceos.

Lesión leucoplásica del labio inferior.—El estrato córneo es de carácter paraqueratósico, y está muy engrosado. Por debajo de él existe granulosa en algunas zonas, pero esta capa falta en la mayor parte de la extensión de la pieza. El epitelio poliestratificado muestra frecuentes atipias celulares y desorden de sus elementos. El corión subyacente presenta un intenso infiltrado inflamatorio linfohistiocitario, con dilatación y congestión capilar. Se observan áreas de paraqueratosis.

Lesión de piel de antebrazo izquierdo (fig. 8).—Atrofia epidérmica. Aplanamiento de los procesos interpapilares. Existen acúmulos de melanina en la capa basal. Moderada infiltración

linfocítica en algunos puntos de la dermis. Existe obliteración y degeneración de las fibras colágenas, tapones de queratina y ausencia de fibras elásticas en la dermis superficial.

Conjuntiva tarsal inferior de ojo izquierdo (fig. 9).—La pieza se halla revestida en superficie por epitelio plano poliestratificado y queratinizado, con estrato lúcido muy ostensible y capa granulosa. Subyacente a dicho epitelio existe un tejido conectivo fibroso con infiltrado de células redondas, macrófagos cargados de hemosiderina y congestión vascular.

Diagnóstico histológico.—Disqueratosis con alteraciones inespecíficas de la queratinización. Paraqueratosis. Atrofia cutánea. Leucoplasia. Conjuntivitis crónica con epidermización conjuntival total.

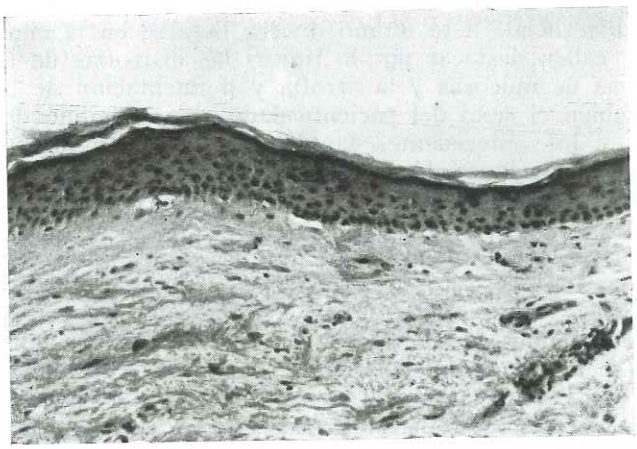

Fig. 8.—Piel antebrazo izquierdo.

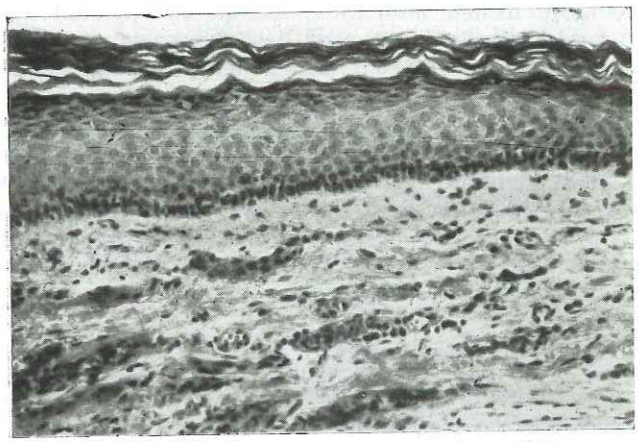

Fig. 9.—Conjuntiva tarsal O. I. Epidermización total.

Discusión

El caso expuesto corresponde al de un síndrome completo de Zinsser-Engman-Cole, presentando la práctica totalidad de las manifestaciones cutáneo-mucosas descritas como típicas de esta enfermedad, así como un florido síndrome ocular acompañante. La sintomatología ocular es semejante a la que aparece en estados avanzados en otra serie de dermatopatías ampollosas (Pénfigo verdadero, Penfigoide de Lever o dermatosis ampollar mucosinequiente y atrofiante de Lortat-Jacob), con las cuales deberá realizarse el diagnóstico diferencial. Este último deberá basarse en la clínica del paciente, de la que caben destacar por lo típicas las distrofias de uñas y dientes, las leucoplasias de mucosas y la atrofia y pigmentación de la piel. Deberá valorarse también el sexo del paciente dado el predominio del síndrome en los varones, y los antecedentes familiares de consanguinidad. El estudio histológico de las lesiones dérmicas servirá para confirmar la existencia de las alteraciones de la queratinización que aparecen la disqueratosis congénita.

La incidencia de este síndrome es muy escasa. Miglrom, Stoll y Crissey encontraron en 1964 descritos catorce casos en la literatura mundial. En 1969 Gómez-Orbaneja e Iglesias, encuentran en una revisión 23 casos. En la actualidad existen descritos en el mundo un total aproximado de 30. En España hasta la fecha se han descrito 3 casos: 1 por Robledo Aguilar y 2 por Gómez-Orbaneja y cols.

Con respecto a la sintomatología ocular, el síntoma que aparece más precozmente y con mayor frecuencia es la epífora crónica por obliteración y atresia de los puntos lagrimales, siendo relativamente frecuente el ectropión, la madarosis y la blefaroconjuntivitis crónica. Es constante la existencia de una hiperplasia epitelial de la conjuntiva. Este síndrome ocular suele cursar con intensidad moderada, siendo excepcional que conduzca a la ceguera. Asi Milgrom no encontró descrito hasta 1964 ningún caso de ceguera. Gómez-Orbaneja y Reich no encuentran tampoco en sus revisiones sobre el tema de 1969 y 1972, respectivamente, ningún caso de ceguera secundaria a las lesiones que aparecen en esta enfermedad.

El caso descrito constituye, pues, el cuarto de este síndrome descrito en España, el 31 de la literatura mundial, y desde el punto de vista oftalmológico, el caso de síndrome de Zinsser-Engman-Cole con manifestaciones oculares más floridas descrito hasta la fecha, constituyendo el primer caso de la literatura en el cual estas lesiones conducen a la ceguera del paciente.

Resumen

En este artículo se informa del primer caso de Síndrome de Zinsser-Engman-Cole descrito en la literatura que cursa con ceguera. En este raro síndrome (30 casos en la literatura mundial) el cuadro ocular aparece dentro del contexto de una disqueratosis congénita cutáneo-mucosa, apareciendo en algunos casos complejas alteraciones del sistema hematopoyético. El caso que se presenta ha sido estudiado desde el punto de vista oftalmológico, dermatológico y anatomopatológico, discutiéndose su clínica, histología y diagnóstico diferencial.

BIBLIOGRAFÍA

BRYAN, NIXON: *Dyskeratosis Congénita and familial pancytopenia.* «JAMA» (1965), Vol. 192, p. 203.

CALMETTES, DEODATI, DARAUX: *Dyskeratosis congenitale avec atresie des points Lacrymaux (Maladie de Zinsser-Engman-Cole).* «Arch. Ophtal.», París (1957), núm. 517, p. 250.

COLE, RAUSCH KOLB, TOOMEY: *Dyskeratosis Congénita with pigmentation, dystrophya unguis and leukokeratosis oris.* «Arch. Dermat. Syph.» (1955), Vol. 71, p. 451.

COLE, COLE JR., LASCHEID: *Dyskeratosis Congénita.* «AMA Archives of Dermatology» (1957), Vol. 76, p. 712.

COSTELLO, BUNKE: *Dyskeratosis Congénita.* «Arch. of Dermat. and Syph.» (1956), Vol. 73, p. 123.

ENGMAN: *Congenital atrophy of the skin, with reticular pigmentation.* «JAMA» (1935), Vol. 105, p. 1252.

FITZPATRICK, ARNDT, CLARCK: *Dermatology in Internal Medicine.* «Mc. Graw Hill Co.» (1971), pp. 1109-111.

GARB: *Dyskeratosis Congénita with pigmentation, dystrophia unguium and leukoplakia oris.* «Arch. Dermatology» (1958), Vol. 77, p. 704.

GAY PRIETO: *Dermatología.* 8.ª Edición (1976). Ed. Científico-Médica, p. 755.

GEERAETS: *Ocular Syndroms*, p. 469, Ed. Lea-Febigre, 3ª edición.

GÓMEZ ORBANEJA, L., IGLESIAS DÍEZ: *Disqueratosis Congénita tipo Zinsser-Engman-Cole.* «Medicina Cutánea» (1969), nov., p. 247.

GREKIN, SCHWARTZ: *Dyskeratosis Congénita.* «Arch. Dermat.» (1962), Vol. 85, p. 124.

MILGROM, STOLL, CRISSEY: *Dyskeratosis Congénita.* «Arch. Dermatology» (1964), Vol. 89, p. 345.

REICH: *Augenbeteiligung bei Dyskeratosis Congénita (Zinsser-Engman-Cole Syndrom).* «Klinische Monatsblätter fur Augenheil.» (1972), Vol. 161, p. 288.

ROBLEDO-AGUILAR, GÓMEZ, TOJO: *Dyskeratosis congénita Zinsser-Engman-Cole form with abnormal karyotype.* «Dermatológica», (1974), vol 148, p. 98.

ROOK, WILKINSON: *Textbook of Dermatology.* «Blackwell Sci. Pub.» (1972), pp. 117-118.

SORROW, HILL, HITCH: *Dyskeratosis Congénita.* «Arch. Dermatology» (1963), Vol. 88, p. 156.

Departamento de Oftalmología
Clínica de la Concepción
Avda. Reyes Católicos, 2, Madrid-3