

Disqueratose congénita, uma doença enigmática

Marika Bini-Antunes¹, Cristina Gonçalves², Maria José Vale¹, Maria José Dinis¹, Conceição Rosário¹, Fernando Pereira¹, José Barbot¹

RESUMO

A disqueratose congénita é uma patologia rara, de hereditariedade heterogénea que envolve órgãos distintos de forma progressiva e não simultânea dificultando muitas vezes o seu diagnóstico tal como ocorreu no caso apresentado.

Jovem do sexo feminino, acompanhada em Consulta desde os cinco anos por mau desenvolvimento estaturponderal. A hipótese de disqueratose congénita foi colocada aos nove anos face ao aparecimento de leucoplaquia na cavidade oral, macula hiperpigmentada no dorso, pigmentação cutânea reticulada no pescoço e distrofia ungueal. Posteriormente surgiu disfagia por estenose esofágica do terço superior. A hipoplasia medular manifestou-se aos 18 anos confirmando o diagnóstico. A pesquisa de mutações nos genes DKC1 e hTR resultou negativa. Actualmente mantém um quadro hematológico estável, sem recurso a qualquer terapêutica. Necessita de dilatações esofágicas periódicas.

Palavras-chave: disqueratose congénita, telómero, leucoplaquia

Nascer e Crescer 2008; 17(2): 80-82

INTRODUÇÃO

A disqueratose congénita (DC) é um distúrbio hereditário que afecta os tecidos em rápida divisão, particularmente a pele e o sistema hematopoiético. Manifesta-se por pigmentação cutânea reticulada, leucoplaquia mucosa e distrofia ungueal^(1,2). A falência medular, que pode ocorrer em mais de 40% dos doentes até aos dez anos e em mais de 80% até aos 30, constitui a maior causa de mortalidade. Existe também um risco aumentado de desenvolvimento de neoplasias malignas⁽¹⁾.

Trata-se de uma patologia com grande heterogeneidade genética pois estão descritas formas de transmissão ligadas ao X, autossómicas dominantes e recessivas^(3,4,5).

O gene implicado na transmissão ligada ao X é o DKC1, localizado no braço longo do cromossoma 28. Este gene codifica uma proteína nucleolar multifuncional de 514 aminoácidos, a disquerina⁽¹⁾. Esta proteína apresenta homologia com as pseudouridina sintetases e desenvolve um importante papel na biogénese dos ribossomas, em particular a pseudouridilação de precursores do RNA ribossomal (rRNA). Associa-se, ainda, ao RNA da telomerase (hTR), complexo proteico importante na manutenção do comprimento do telómero e cujas alterações se reflectem na capacidade de correcta divisão celular. Quando os níveis de telomerase se encontram baixos ou ausentes os telómeros encurtam-se progressivamente em cada divisão celular até um limiar a partir do qual a célula deixa de dividir-se. Assim, o encurtamento do telómero afecta a capacidade replicativa da célula^(3,4,5,6).

Mutações no hTR ou na transcriptase reversa da telomerase (TERT) estão associadas às formas autossómicas dominantes da DC e têm sido também demonstradas em doentes com anemia aplástica⁽⁴⁾.

O gene ou os genes envolvidos nas formas recessivas da doença permanecem desconhecidos.

Do ponto de vista hematológico, a DC manifesta-se por pancitopenia de agravamento progressivo. A terapêutica deve ser ponderada face a valores de hemoglobina < 8 g/dL ou contagem de neutrófilos < 1000/mm³ ou de plaquetas < 30000/mm³ ⁽⁷⁾.

A terapêutica médica inclui o suporte transfusional, a administração de androgénios (oximetolona 2-5 mg/kg/dia) e/ou factor estimulador de colónias de granulócitos (G-CSF 5 ug/kg/dia). O transplante de progenitores hematopoiéticos é

uma opção que deve ser ponderada nas pancitopenias graves e/ou de aparecimento precoce⁽⁷⁾.

CASO CLÍNICO

Jovem do sexo feminino, caucasiana, actualmente com 25 anos de idade. Enviada à consulta de Pediatria aos cinco anos por mau desenvolvimento estaturponderal.

Tratava-se da primeira filha de pais saudáveis e não consanguíneos. Não havia história familiar de doenças hereditárias, nomeadamente anemias ou hipoplasias medulares congénitas. Foi efectuado um exaustivo estudo analítico que não mostrou alterações. Manteve-se em vigilância até 1990, altura em que teve alta da Consulta.

Foi novamente admitida em Julho de 1992 por apresentar úlceras extensas na língua, leucorreia e prurido vaginal. Mantinha um desenvolvimento estaturponderal no percentil 5. O estudo analítico permitiu documentar infecção por *Giardia lamblia*, sem outras alterações nomeadamente a nível hematológico. As úlceras na cavidade oral foram biopsiadas, sendo o resultado anatomo-patológico compatível com "glossite ulcerosa sem características de especificidade". Em Outubro de 1992 foi observada por Dermatologia tendo sido documentada a presença de leucoplaquia na cavidade oral (fig. 1) e de macula hiperpigmentada no dorso. Foram ainda observadas áreas de pigmentação cutânea reticulada no pescoço e distrofia ungueal com unhas finas, quebradiças, algumas delas fissuradas e com sulcos longitudinais. Colocou-se então, pela primeira vez, a hipótese de DC. O hemograma continuava a revelar-se normal e sem sinais de eritropoiese de stress (normocitose e hemoglobina fetal (Hb F) normal). O cariótipo realizado no sangue periférico revelava uma constituição cromossómica normal, sem quebras e rupturas espontâneas ou induzidas por diepoxibutano (DEB). Com base neste

¹ Hospital Maria Pia / CHPorto

² Hospital Santo António / CHPorto

resultado não se insistiu na altura na hipótese diagnóstica de um síndrome de insuficiência medular congénito.

Desenvolveu entretanto um quadro de disfagia para alimentos sólidos, tendo o estudo esófago-gástrico mostrado estenose esofágica do terço superior (fig. 2). A biópsia por endoscopia excluiu lesões de carácter neoplásico. Entre 1995 e 2002 foram realizadas múltiplas dilatações esofágicas por estenose alta sintomática.

Foi observada novamente na Consulta de Hematologia em 2000 por aparecimento de trombocitopenia ligeira (117000/uL) e macrocitose (VGM 102 fl) num hemograma de rotina. O doseamento de Hb F estava aumentado. A biópsia de medula óssea era compatível com hipoplasia medular. Foi então colocado o diagnóstico de DC.

A sequenciação das regiões codificadoras e da região promotora do gene *DKC1* assim como a pesquisa de mutações no gene *hTR* não revelaram qualquer alteração.

Presentemente é seguida nas Consultas de Hematologia, Gastroenterologia, Dermatologia, Estomatologia e Ginecologia.

O quadro hematológico é estável, sem necessidade de tratamento.

Mantém anéis esofágicos no terço superior condicionando estenose e necessitando ocasionalmente de procedimentos de dilatação endoscópica. Apresenta xerose e acne vulgar. Mantém as lesões na cavidade oral. Na avaliação ginecológica foi documentada hiperqueratose significativa com células de citoplasma claro, achado também relacionado com a doença.

DISCUSSÃO

A DC é uma entidade clínica que reúne algumas condições susceptíveis de a tornar subdiagnosticada: é uma patologia rara, de hereditariedade heterogénea e com penetrância variável; órgãos e sistemas distintos podem estar envolvidos de uma forma insidiosa, progressiva e não simultânea; não existe presentemente nenhum teste patognomónico de diagnóstico implementado na rotina.

O percurso desta criança traduz esta realidade. Efectivamente o motivo da primeira consulta aos 5 anos de idade estaria já relacionado com a morbilidade da doença. Só aos 9 anos a sintomatologia a nível da pele e mucosas constituiu motivo para o envio a uma consulta de Dermatologia. Nessa altura foi levantada a suspeita diagnóstica com base na simultaneidade das manifestações mucosas

com as alterações ungueais; no entanto não existiam no sangue periférico indicadores de hipoplasia medular.

O envolvimento hematológico só veio a ser demonstrado 8 anos depois, altura em que a biópsia óssea demonstrou de forma inequívoca a presença de um quadro de hipoplasia medular.

O esclarecimento da situação a nível molecular não foi possível, o que não constituirá uma raridade dada a heterogeneidade genética da doença. Outros genes, além do *DKC1* e *hTR*, poderão estar envolvidos, nomeadamente genes associados a formas recessivas de transmissão.

Nos indivíduos com DC a incapacidade das células se dividirem correctamente poderá ter implicações importantes para a investigação a outros níveis, particularmente no que respeita ao processo de envelhecimento precoce das células ou ao desenvolvimento de neoplasias⁽³⁾. As alterações no complexo da telomerase levam a uma instabilidade do telomero e/ou a perda de porções do telomero. O DNA da porção terminal do cromossoma torna-se assim “desprotegido”, susceptível a degradação exonucleolítica e a fusão termino-terminal com outros cromossomas. Estes eventos poderiam facilitar a aquisição de mutações genéticas que predispõem ao desenvolvimento de neoplasias malignas^(3,6).



Figura 1 - Extensa placa de leucoplaquia da língua

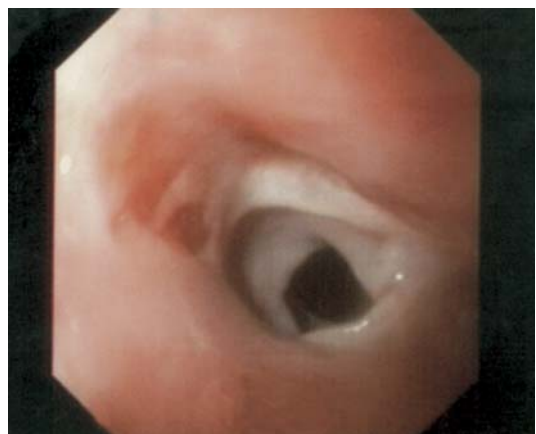


Figura 2 - Anéis de leucoplaquia do terço superior do esófago condicionando estenose sintomática

DYSKERATOSIS CONGENITA, AN ENIGMATIC DISEASE

ABSTRACT

Dyskeratosis congenita is a rare disorder characterized by a genetic heterogeneity and a progressive and not simultaneous organ involvement; this can make the diagnosis difficult as it happened in the presented case.

A young girl was referred due to deficient growth since the age of five. At age nine she developed oral leukoplakia, reticulate skin pigmentation and nail dystrophy and the hypothesis of a dyskeratosis congenita was proposed. Latter dysphagia related to a high oesophageic stenosis also appeared. When she was eighteen, the gradual appearance of bone-marrow hypoplasia confirmed the diagnosis. Screening for DKC1 and hTR gene mutations was negative.

Nowadays her haematological profile is stable, needing no treatment. However, periodic oesophageic dilatations are necessary to control the dysphagia.

Key-words: dyskeratosis congénita, telomere, leukoplakia

BIBLIOGRAFIA

1. Knight SW, Heiss NS, Vulliamy TJ, Greschner S, Stavrides G, Pai GS, *et al.* X-linked dyskeratosis congénita is predominantly caused by missense mutations in the DKC1 gene. *Am J Hum Genet* 1999;65:50-8.
2. Knight SW, Vulliamy TJ, Morgan B, Devriendt K, Mason PJ, Dokal I. Identification of novel DKC1 mutations in patients with dyskeratosis congenita: implications for pathophysiology and diagnosis. *Hum Genet* 2001;108:299-303.
3. Walne AJ, Marrone A, Dokal I. Dyskeratosis congenita: a disorder of defective telomere maintenance? *Int J Hematol* 2005;82(3):184-9.
4. Dokal I, Vulliamy T. Dyskeratosis congenital: its link to telomerase and aplastic anaemia. *Blood Rev* 2003;17:217-25.
5. Marrone A, Mason PJ. Dyskeratosis congenital. *Cell Mol Life Sci* 2003; 60:507-17.
6. Shimamura A, Young NS, Marsh J. Marrow Failure Syndromes. ASH 2006 Educational Program
7. Alter BP, Guinan EC, Maciejewski JP. Marrow Failure. ASH 2005 Educational Program.

8. Heiss NS, Knight SW, Vulliamy TJ, Klauck SM, Wiemann S, Mason PJ *et al.* X-linked dyskeratosis congénita is caused by mutations in a highly conserved gene with putative nucleolar functions. *Nat genet* 1998;19:32-8.

CORRESPONDÊNCIA

Marika Bini Antunes
Serviço de Hematologia
Hospital de Crianças Maria Pia
Rua da Boavista 827
4050-111 Porto
e-mail: marika.bini@email.it
tel. 966854700

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem, pela sua preciosa colaboração no estudo molecular do caso:
Tom Vulliamy, Hammersmith Hospital, London