

# Disceratose congênita - relato de caso e revisão de literatura

## *Dyskeratosis congenita - case report and literature review*

Antonio Carlos de Souza Corrêa<sup>1</sup>, João Carlos Pina Saraiva Filho<sup>1</sup>, Victor de Bulhões Uliana Sechin<sup>1</sup>, André dos Santos Brandão<sup>1</sup>, Maria do Socorro de Oliveira Cardoso<sup>2</sup>

Recebido da Universidade do Estado do Pará (UEPA).

### RESUMO

A Disceratose Congênita (DC) é uma síndrome hereditária rara que exibe marcada heterogeneidade clínica e genética, constituindo-se em anormalidades cutaneomucosas, falência medular e predisposição ao câncer. Esta é caracterizada pela tríade de pigmentação reticulada da pele, distrofia ungueal e leucoplasia em mucosas. Alterações dentárias, gastrintestinais, geniturinárias, neurológicas, oftalmológicas, pulmonares e esqueléticas associadas têm sido relatadas. A falência medular é a principal causa de morte precoce e também é descrita predisposição para doenças malignas. Afeta principalmente homens e, reconhecem-se formas recessivas ligadas ao X, autossômicas dominantes e recessivas. Relata-se o caso de um paciente de 40 anos, sexo masculino, que há 7 evolui com quadro de anemia e necessidades transfusionais (sanguíneas). Investigadas causas hemofílica e carencial sem êxito. Mielograma com normocelularidade das linhagens; solicitada biópsia de medula óssea por suspeita de Disceratose Congênita, tendo em vista sintomatologia com presença da tríade da Disceratose Congênita: leucoplasia mucosa, distrofia ungueal, e áreas de hiperpigmentação reticular. Paciente progride sob acompanhamento no serviço hematológico do Hemocentro do Pará. Em função da raridade da doença, pouco mais de 500 casos relatados no mundo, da dificuldade de se chegar ao seu diagnóstico, e de sua gravidade, é de fundamental importância a difusão do conhecimento e ratifica-se a necessidade do acompanhamento médico multidisciplinar, de modo a permitir diagnóstico e tratamento precoce das possíveis complicações.

**Descritores:** Disceratose congênita/diagnóstico; Disceratose congênita/imunologia; Disceratose congênita/terapia; Diagnóstico diferencial; Humanos; Masculino; Adulto; Relatos de casos

1. Discente de Medicina, Universidade do Estado do Pará (UEPA), Belém, PA, Brasil.

2. Médica Hematologista da Fundação Hemocentro do Pará (HEMOPA), Belém, PA, Brasil.

Data de submissão: 20/06/2011 – Data de aceite: 15/09/2011

Conflito de interesse: não há.

#### Endereço para correspondência:

João Carlos Pina Saraiva Filho

Rua dos Caripunas, 3459

CEP: 66063-040 – Belém, PA, Brasil

Tel.: (91) 8413-1570 – E-mail: jsaraiva@hotmail.com

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

### ABSTRACT

Dyskeratosis Congenita (DC) is a rare hereditary syndrome that shows marked clinical and genetic heterogeneity, like mucocutaneous abnormalities, bone marrow failure and predisposition to cancer. Dyskeratosis congenita triad is: abnormal skin pigmentation, nail dystrophy and mucosal leukoplakia. Dental, gastrointestinal, genitourinary, neurological, ophthalmic, pulmonary and skeletal disorders have been reported. The leading cause of early death and an additional predisposition to malignancy is bone marrow failure. Dyskeratosis congenita mainly affects men and recessive X-linked, autosomal dominant and recessive forms are recognized. We report the case of a 40-year-old male, 7 years evolving symptoms of anemia and transfusion requirements. Unsuccessfully research by deficiency causes and hemophilia were done. Normal cellular lineages myelogram. Patient progresses under supervision of Hemocenter of Pará (HEMOPA). Depending on the rarity of the disease, little more than 500 cases reported worldwide, the difficulty of arriving at a diagnosis, and its severity, is crucial to spreading knowledge and it confirms the need for a multidisciplinary approach, the to enable early diagnosis and treatment of possible complications.

**Keywords:** Dyskeratosis congenita/diagnosis; Dyskeratosis congenita/immunology; Dyskeratosis congenita/therapy; Diagnosis, differential; Humans; Male; Adult; Case reports.

### INTRODUÇÃO

A Disceratose Congênita (DC) é uma síndrome hereditária rara que exibe marcada heterogeneidade clínica e genética,<sup>(1)</sup> constituindo-se em anormalidades cutaneomucosas, falência medular (com evolução para anemia aplásica) e predisposição ao câncer<sup>(2)</sup>. A clínica da DC clássica se apresenta pela tríade: distrofia ungueal, pigmentação reticular difusa, e leucoplasia de mucosas<sup>(1,3)</sup>.

Descrita pela primeira vez em 1910<sup>(4)</sup> e depois em 1926,<sup>(5)</sup> caracteriza-se por uma doença cujas alterações, ausentes ao nascimento, evoluem progressivamente com o decorrer dos anos, com a idade de aparecimento dos sinais e sintomas variando em função do grupo genético do paciente<sup>(6)</sup> herança recessiva ligada ao X ou autossômica dominante ou recessiva. A pigmentação cutânea e a distrofia ungueal manifestam-se tipicamente durante a primeira década de vida, enquanto a leucoplasia, mais comumente na segunda<sup>(7-9)</sup>.

Existem pouco mais de 500 casos de DC relatados na literatura de 1910 a 2008 e mais alguns 50 casos em estudos de coorte, sobre disceratose, organizados pelo *National Cancer Institute* (NCI - USA) de 2002 a 2007,<sup>(10)</sup> configurando esta como uma

síndrome rara que requer atenção pela fraca ocorrência e relevante sintomatologia conforme exibido neste relato de caso.

O objetivo é descrever um caso raro de disceratose congênita, apresentando todos os aspectos clínicos observados e todos os exames que puderam ser realizados, e discutir suas implicações com informações descritas na literatura vigente.

## RELATO DE CASO

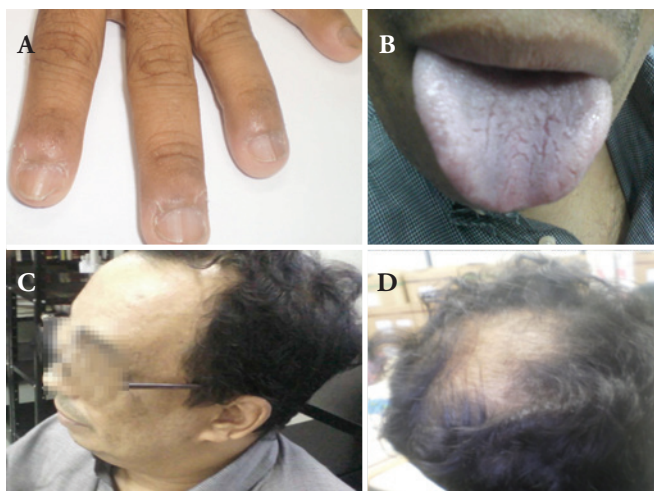
O estudo de relato de caso teve realização a partir das informações obtidas nos prontuários do Hemocentro do Estado do Pará e artigos científicos oriundos da base PUBMED, com extensão abrangente das datas de publicação pela raridade do caso. Os achados clínicos e laboratoriais foram discutidos com a literatura e expostos os mecanismos patogênicos para o desenvolvimento da doença.

W.S.M.V., masculino, 40 anos de idade, faioderma; solteiro e sem filhos; natural e residente de Belém. Compareceu ao serviço de Hematologia do Hemocentro do Pará (HEMOPA) com quadro de anemia e astenia a esclarecer.

Evolui há aproximadamente 7 anos, sem diagnóstico em outros serviços, com quadro de anemia e necessidades transfusionais regulares de intervalo semestrais e atualmente a cada 3-4 meses, concorrendo com crises que se pronunciam por astenia, sonolência, mialgias - especialmente em região dos gastrocnêmios (bilateral) - e fadiga intensa, culminando em desaceleração no ritmo das atividades realizadas. Permanece assintomático entre as crises. Sem histórico familiar de doença Hematológica e/ou Dermatológica. Sem comorbidades, nega uso de drogas (lícitas ou ilícitas).

Ao exame físico paciente apresenta-se consciente e orientado em tempo e espaço, acianótico, afebril, anictérico, mucosas hipocoradas durante crises assim como taquipneia e taquicardia, ausência de linfonodomegalias, baixa estatura e dolicocefalia. Semiologia cardíaca e pulmonar normais.

Ao exame dermatológico nota-se hiperkeratose palmar e calvície precoce, assim como leucoplasia mucosa, distrofia ungueal em quirodáctilos e pododáctilos, e áreas de hiperpigmentação reticular em região cervical e face (Figura 1).



**Figura 1.** Alterações ao exame físico. (A) Distrofia Ungueal. (B) Leucoplasia mucosa. (C) Hiperpigmentação facial e Dolicocefalia. (D) Calvície Precoce.

Durante o curso clínico, foram investigadas causa hemofílica e carêncial, ambas sem êxito. Hemogramas realizados exibindo anemia grave (Hb <6mg/dL durante crises) com hipocromia (++/++++), macrocitose(+/++++) e anisocitose(+/++++). Paciente foi submetido à mielograma, resultando no achado de normocelularidade das linhagens. Solicitada biópsia de medula óssea por suspeita de DC, tendo em vista a presença dos três componentes da tríade da doença: leucoplasia mucosa, distrofia ungueal, e áreas de hiperpigmentação reticular em região cervical e face. Testes sorológicos de rotina foram realizados para exclusão de outras possíveis patologias (HIV, HTLV 1 e 2, Hepatites B e C, VDRL (em inglês *Veneral Disease Research Laboratory*), Chagas e Sorologia para Parvovírus B19 negativas) sendo descartados pelos inúmeros resultados negativos. THS (em inglês *Hormonal Therapy of Substitution*), T3 e T4 dentro dos limites de normalidade, desidrogenase láctica (DHL) elevada, Enzimas hepáticas TGO e TGP normais.

A biópsia de medula óssea foi inconclusiva por escassez de tecido mielóide, sendo esta repetida, e constando novo resultado inconclusivo, pelas mesmas causas. Também realizada biologia molecular para tipificação do HLA (em inglês *human leukocyte antigen*) do paciente de seus irmãos, visando um possível transplante de medula óssea futuro. Evidenciou-se a compatibilidade com irmão mais novo.

Levando em consideração os aspectos clínicos do paciente, este foi classificado, em 2009, como um portador de DC e permanece sendo acompanhado pelo serviço de atendimento hematológico do Hemocentro do Pará (HEMOPA).

Paciente vem recebendo medicação sintomática e suporte, bem como complexos vitamínicos, ácido fólico, transfusões quando necessárias. Realizou, por duas vezes, Eritropoetina Humana 2000U, 3 doses, EV.

## DISCUSSÃO

A DC é uma das síndromes hereditárias que culminam com a falência da medula óssea. As outras síndromes nesta família de patologias incluem a anemia de Fanconi, a anemia de Diamond-Blackfan, a síndrome de Shwachman-Diamond, Neutropenia Congênita Grave e Trombocitopenia Amegacariocítica. Todas estas síndromes têm um risco aumentado de leucemia mielóide aguda (LMA) e tanto a anemia de Falconi, Disceratose Congênita, e anemia de Diamond-Blackfan parecem apresentar grande risco quanto ao aparecimento de tumores sólidos<sup>(11)</sup>.

O estudo realizado por Goldman et al.,<sup>(12)</sup> sugere que a falência medular na DC é causada por uma redução na capacidade das células-tronco hematopoiéticas em sustentar seus números devido à insuficiência dos telômeros; em vez de um defeito qualitativo na capacidade dos descendentes de linhagens específicas (neste caso: a restrição) ao executar programas de diferenciação normal.

Aproximadamente 50% dos pacientes portadores de Disceratose Congênita possuem uma mutação em pelo menos um dos seis genes que regulam a função da telomerase, como por exemplo, o caso da DKC1, um gene associado à Disceratose congênita ligado ao X<sup>(13)</sup>. A disfunção desta enzima leva a um acentuado encurtamento dos telômeros<sup>(14,15)</sup>.

Na DC, a ligação entre as alterações hematológicas e alterações muco cutâneas é puramente de desenvolvimento, com defeitos no tecido epidérmico, sugerindo um defeito na mesoderme e ectoderma primitivo. Como as células hematopoiéticas, células do estroma da medula, as células endoteliais e derme originam-se da mesoderme primitiva é fácil ver como as mutações que afetam as células primitivas podem levar a dois aspectos diferentes em uma mesma doença<sup>(2)</sup>.

Estudos como o de Gourronc et al.,<sup>(16)</sup> mostram que os queratinócitos de indivíduos portadores de DC possuem telômeros mais curtos e, além disso, tempo de vida reduzido e defeitos mensurável na capacidade de formação de colônias e de migração. Quanto às alterações imunológicas já descritas (na DC ligada ao X), estas incluem hipogamaglobulinemia (destaque aos níveis baixos de IgM), grave linfopenia de células B, baixo número de células T, aumento da taxa de apoptose e redução acentuada proliferação celular em culturas de curta duração<sup>(17,18)</sup>. A disceratose congênita pode ocasionalmente apresentar-se como uma imunodeficiência combinada de células T, linfócitos B e NK severa (ausência completa de Linfócitos B e células NK), na forma mais grave, denominada síndrome Hoyeraal-Hreidarsson<sup>(19)</sup>.

Embora a DC seja pensada principalmente como uma desordem recessiva ligada ao X, o estudo de Vulliamy et al.,<sup>(20)</sup> mostrou que das 228 famílias com história de disceratose congênita estudadas, apenas 22 delas mostram verdadeiramente a herança ligada ao X. Em 19 famílias há pelo menos dois irmãos afetados, mas na maioria das famílias (123) de pacientes afetados do sexo masculino estes são um caso esporádico. No restante, 64 famílias, há ou mais mulheres afetadas. Novamente, na maioria destes (35) há apenas um caso esporádico feminino, enquanto 18 famílias mostram herança autossômica recessiva e 11 mostram a herança autossômica dominante.

Dentre os mais de 500 casos de DC relatados na literatura de 1910 a 2008 e mais 50 casos em estudos de coorte organizados pelo NCI sobre disceratose de 2002 a 2007, sessenta cânceres foram relatados em 52 casos da literatura enquanto que apenas 7 pacientes do estudo de coorte organizado pelo NCI desenvolveram neoplasias. Os tumores sólidos mais frequentes são: carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço (40% dos pacientes em cada grupo), seguido pelo carcinoma escamoso de pele e o câncer anorretal. A frequência e os tipos de câncer na DC são superados apenas por aqueles que acometam a anemia de Fanconi (FA), indicando que a esta e a Disceratose têm igualmente um elevado risco de eventos adversos hematológicos e neoplásicos, e os pacientes com essas doenças devem ser orientados e monitorados da mesma forma, dando destaque à atenção que deve ser dispensada nesta patologia<sup>(10)</sup>.

Na DC a hiperpigmentação reticulada pode ser observada no pescoço, face, ombros, tronco e parte proximal das coxas, sendo comumente confundida com sujeira. O grau da pigmentação frequentemente aumenta com a idade, podendo evoluir com envolvimento de toda a pele, o que não ocorreu neste paciente, onde a hiperpigmentação limitou-se a região cervical e face. Outros achados dermatológicos comuns na DC incluem hiperkeratose e hiperhidrose palmo plantar, estando presente nesta apresentação somente a hiperkeratose nas palmas. Pode ainda haver formação

de bolhas hemorrágicas nas palmas e plantas induzidas por trauma, e desaparecimento das linhas cutâneas nas palmas<sup>(21)</sup>.

Estes pacientes possuem a possibilidade apresentar nas unhas das mãos e dos pés distrofia com adelgaçamento, estrias longitudinais e coilôníquia - somente a última não se faz presente no quadro em questão<sup>(21)</sup>. As unhas podem ainda mostrar-se translúcidas, desaparecer com a idade ou mesmo estar completamente ausentes ao nascimento<sup>(7,22)</sup>.

A leucoplasia, o terceiro componente da tríade na DC, embora seja mais frequente na mucosa bucal, correspondendo ao caso do paciente localizada no dorso da língua, pode ainda ser encontrada na conjuntiva e nas mucosas dos trato gastrintestinal e geniturinário<sup>(21,22)</sup>. Em alguns casos relatados, líquen plano e mucosite inespecífica são observados<sup>(7-9)</sup>. Outras apresentações incluem estenose ou constrição parcial das mucosas do esôfago, uretra e ducto lacrimal, levando à disfagia, disúria e epífora, respectivamente<sup>(22)</sup>.

Numerosos outros achados em diversos órgãos e sistemas foram descritos em associação com a tríade clássica. Manifestações esqueléticas ocorrem em 28% dos casos, incluindo fragilidade óssea, osteoporose, calcificações intracranianas, microcefalia, hipoplasia da mandíbula, necrose asséptica da cabeça do fêmur, baixa estatura e escoliose<sup>(7)</sup>. Retardo do crescimento intrauterino, úlcera péptica gastroduodenal, adenomas e cirrose hepática, fimose, hipogonadismo e criptorquidia também podem ocorrer. Alterações oculares são descritas em 46% dos casos e incluem blefarite, conjuntivite, ectrópio e catarata congênita<sup>(7,21)</sup>. Alguns pacientes evoluem com retardo mental e ataxia, embora o desenvolvimento neurológico normal seja o mais comum, correspondendo ao quadro apresentado<sup>(1,7)</sup>.

Foram relatadas alterações do esmalte dentário, propiciando a formação excessiva de cárie, perda do osso alveolar, gengivite e perda precoce dos dentes<sup>(1,21)</sup>. Cabelos finos e esparsos, alopecia, calvície precoce e dermatite seborréica podem ocorrer<sup>(7)</sup>. O paciente em questão apresenta cabelos finos e esparsos e calvície precoce.

Aproximadamente 19% dos pacientes desenvolvem complicações pulmonares com defeito restritivo, com ou sem redução da capacidade de difusão<sup>(1,23)</sup>. Ocorrem ainda alterações na microvasculatura pulmonar e fibrose pulmonar em graus variados, sendo nenhum desses achados observados no paciente<sup>(23)</sup>.

A falência medular é a principal causa de mortalidade precoce nos pacientes com DC. Aproximadamente 90% dos pacientes mostram citopenia periférica de uma ou mais linhagens, sendo que 85% desenvolvem citopenia antes dos 20 anos de idade (média de 10 anos)<sup>(23)</sup>. A falência da medula óssea pode ser o achado inicial, podendo passar despercebido o diagnóstico da DC, até que as outras manifestações surjam. Devido às duas biópsias inconclusivas não pode se registrar se há ou não falência medular no paciente. A anemia aplástica é rara nos casos autossômicos dominantes<sup>(22)</sup>. São relatadas alterações imunológicas, como diminuição da imunidade celular e humoral, o que gera maior susceptibilidade a infecções. Alguns pacientes possuem níveis elevados do fator de von Willebrand, sugerindo predisposição para dano endotelial<sup>(23)</sup>. É necessário o acompanhamento com hematologista, sendo indicada a biópsia da medula óssea quando se verificar alteração no sangue periférico.

Reconhece-se maior risco para doenças malignas, com casos de mielodisplasia, leucemia, linfoma de Hodgkin, carcinomas e adenocarcinomas em vários órgãos (pâncreas, pulmão e mucosa do trato gastrointestinal)<sup>(1,23)</sup>. As neoplasias da pele e de mucosas geralmente ocorrem entre 20 e 50 anos<sup>(21)</sup>. Carcinoma de células escamosas pode surgir nas áreas de leucoplasia da língua, boca, faringe, esôfago, estômago, ânus e reto<sup>(7,21,22)</sup>. Casos de carcinoma de células escamosas na região plantar têm sido descritos<sup>(7)</sup>. Não foi encontrando nenhum sinal de doença maligna até o devido momento.

No caso em questão encontraram-se múltiplos achados compatíveis com os descritos na literatura. Até o presente momento, não se observou nenhuma das possíveis complicações descritas na doença, porém, planeja-se manter acompanhamento multidisciplinar rigoroso do paciente, com vistas à detecção precoce de qualquer anormalidade.

Atualmente não há tratamento curativo para a DC. A variação na apresentação torna difícil de tratar, com falência medular sendo a principal causa de mortalidade<sup>(2)</sup>. O uso do esteroide anabólico, oximetolona e fatores de crescimento hematopoiéticos (como eritropoetina, fator estimulante de colônias de macrófagos e fator estimulante de colônias de granulócitos) podem produzir melhora da função hematopoiética<sup>(24)</sup>. Embora o mecanismo de ação da oximetolona não seja bem compreendido, acredita-se que promove o crescimento de células progenitoras hematopoiéticas indiretamente através do efeito da produção de citocinas e apoia a produção em momentos de estresse<sup>(25,26)</sup>. Verificou-se que aproximadamente dois terços dos pacientes com DC irá responder a oximetolona, em alguns casos, as respostas podem durar vários anos e envolvem todas as linhagens. Pacientes com DC podem responder a uma dose de oximetolona de 0,5mg/kg por dia, isto pode ser aumentado, se necessário, para 2 a 5mg/kg por dia. É importante monitorar os efeitos colaterais como a hepatotoxicidade. É possível manter a contagem de sangue razoável por esta abordagem em muitos pacientes<sup>(2)</sup>.

O tratamento da insuficiência da medula óssea segue o modelo dos consensos para Anemia de Fanconi. É recomendado o início da terapêutica caso a hemoglobina se apresente constantemente abaixo de 8g/dl, nível de plaquetas inferior a 30.000/mm<sup>3</sup> e neutrófilia inferior a 1000/mm<sup>3</sup><sup>(27)</sup>. Se houver doador compatível, que comprovadamente não seja portador de Disceratose Congênita através de exames físicos e laboratoriais, teste de mutação e/ou teste de comprimento dos telômeros, deve ser cogitada a possibilidade de transplante de medula óssea, sendo este o único tratamento definitivo para a insuficiência medular<sup>(28)</sup>.

Em função da raridade da doença, pouco mais de 500 casos relatados no mundo, da dificuldade de se chegar ao seu diagnóstico, e de sua gravidade, é de fundamental importância a difusão do conhecimento, visando com isso estimular a produção científica e a capacitação dos profissionais de saúde no que tange o reconhecimento da tríade clássica da doença, composta por hiperpigmentação reticular da pele, leucoplasia oral e distrofia ungueal. Tendo este como o ponto de partida para o diagnóstico precoce da DC, moléstia até o momento incurável e de prognóstico reservado.

## REFERÊNCIAS

1. Dokal I. Dyskeratosis congenita in all its forms. *Br J Haematol*. 2000;110(4):768-79.
2. Walne AJ, Dokal I. Advances in the understanding of dyskeratosis congenita. *Br J Haematol*. 2009;145(2):164-72.
3. 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(4):297-304.
4. Zinsser F. Atrophia cutis reticularis cum pigmentations, dystrophia unguium et leukoplakis oris (Poikiodermia atrophicans vascularis Jacobi). *Ikonographia Dermatologica*. 1910;5:219-23.
5. Zinsser-Engman MF. A unique case of reticular pigmentation of the skin with atrophy. *Arch Dermatol Syphiligraphie*. 1926;13:685-7.
6. Carvalho SP, Silva CM, Gontijo B, Pereira LB, Vale ES. Disceratose congênita: relato de caso e revisão da literatura. *An Bras Dermatol*. 2003;78(5):579-86.
7. Drachtman RA, Alter BP. Dyskeratosis congenita. *Dermatol Clin*. 1995;13(1):33-9.
8. Sölder B, Weiss M, Jager A, Belohradsky BH. Dyskeratosis congenita: multisystemic disorder with special consideration of immunologic aspects. *Clin Pediatr (Phila)*. 1998;37(9):521-30.
9. Dokal I. Dyskeratosis congenita: recent advances and future directions. *J Pediatr Hematol Oncol*. 1999;21(5):344-55.
10. Alter BP, Giri N, Savage SA, Rosenberg PS. Cancer in dyskeratosis congenita. *Blood*. 2009;113(26):6549-57. Comment in: *Blood*. 2009;113(26):6502-3.
11. Alter BP. Diagnosis, genetics, and management of inherited bone marrow failure syndromes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2007;29-39.
12. Goldman FD, Aubert G, Klingelutz AL, Hills M, Cooper SR, Hamilton WS, et al. Characterization of primitive hematopoietic cells from patients with dyskeratosis congenita. *Blood*. 2008;111(9):4523-31.
13. Heiss NS, Knight SW, Vulliamy TJ, Klauk SM, Wiemann S, Mason PJ, et al. X-linked dyskeratosis congenita is caused by mutations in a highly conserved gene with putative nucleolar functions. *Nat Genet*. 1998;19(1):3238. Comment in: *Nat Genet*. 1998;19(1):6-7.
14. Mitchell JR, Wood E, Collins K. A telomerase component is defective in the human disease dyskeratosis congenita. *Nature*. 1999;402(6761):551-5.
15. Vulliamy TJ, Knight SW, Mason PJ, Dokal I. Very short telomeres in the peripheral blood of patients with X-linked and autosomal dyskeratosis congenita. *Blood Cells Mol Dis*. 2001;27(2):353-7.
16. Gourronc FA, Robertson MM, Herrig AK, Peter M, Lansdorp PM, Goldman FD, et al. Proliferative defects in dyskeratosis congenita skin keratinocytes are corrected by expression of the telomerase reverse transcriptase, TERT, or by activation of endogenous telomerase through expression of papillomavirus E6/E7 or the telomerase RNA component, TERC. *Exp Dermatol*. 2010;19(3):279-88.
17. Knudson M, Kulkarni S, Ballas ZK, Bessler M, Goldman F. Association of immune abnormalities with telomere shortening in autosomal-dominant dyskeratosis congenita. *Blood*. 2005;105(2):682-8.
18. Lee BW, Yap HK, Quah TC, Chong A, Seah CC. T cell immunodeficiency in dyskeratosis congenita. *Arch Dis Child*. 1992;67(4):524-6.
19. Cossu F, Vulliamy TJ, Marrone A, Badiali M, Cao A, Dokal I. A novel DKC1 mutation, severe combined immunodeficiency (T+B-NK-SCID) and bone marrow transplantation in an infant with Hoyeraal-Hreidarsson syndrome. *Br J Haematol*. 2002;119(3):765-8.

20. Vulliamy TJ, Marrone A, Knight SW, Walne A, Mason PJ, Dokal I. Mutations in dyskeratosis congenita: their impact on telomere length and the diversity of clinical presentation. *Blood*. 2006;107(7):2680-5.
21. Mallory SB, Krafchik BR. What syndrome is this characteristic of? *Pediatr Dermatol*. 1991;8(1):81-3.
22. Kraemer KH. Heritable diseases with increased sensitivity to cellular injury. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, editors. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. New York: McGraw-Hill; 1999. p.1848-62.
23. Dokal I. Dyskeratosis congenita. *Br J Haematol*. 1999;105(1):11-5.
24. Erduran E, Hacisalihoglu S, Ozoran Y. Treatment of dyskeratosis congenita with granulocytemacrophage colony-stimulating factor and erythropoietin. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2003;25(4):333-5.
25. Kim SW, Hwang JH, Cheon JM, Park NS, Park SE, Park SJ, et al. Direct and indirect effects of androgens on survival of hematopoietic progenitor cells in vitro. *J Korean Med Sci*. 2005;20(3):409-16.
26. Hosseinimehr SJ, Zakaryae V, Froughizadeh M. Oral oxymetholone reduces mortality induced by gamma irradiation in mice through stimulation of hematopoietic cells. *Mol Cell Biochem*. 2006; 287(1-2):193-9.
27. Owen J. Fanconi anemia, Standards for clinical care [Internet]. Oregon: Fanconi Anemia Research Foundation Incorporation; 1999. [cited 2010 Jul 27]. Available from: <http://www.redfanconi.org/publicaciones/docu/standards%20for%20clinical%20care.pdf>
28. Savage SA, Dokal I, Armanios M, Aubert G, Cowen EW, Domingo DL, et al. Dyskeratosis Congenita: The First NIH Clinical Research. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;53(3):520-3.