

Um adulto Jovem com Anemia Aplásica e Cabelo Grisalho

Eva C. Guinan^{1,2,3,4,*} and Suneet Agarwal^{2,3,4,5}

Afiliação dos Autores

¹ *Departamentos de Radiation Oncology e*

² *Pediatric Oncology, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA;*

³ *Divisão de Hematology/Oncology, Boston Children's Hospital, Boston, MA;*

⁴ *Harvard Medical School, Boston, MA;*

⁵ *Harvard Stem Cell Institute, Harvard University, Cambridge, MA.*

* Endereço para correspondência do Autor: Dana-Farber Cancer Institute, 450 Brookline Ave., Boston, MA 02215. Fax 617-632-3770; e-mail eva_guinan@dfci.harvard.edu.

DESCRIÇÃO DO CASO

Um homem nos seus vinte anos se apresentou com hematúria e pancitopenia moderada [contagem de glóbulos brancos, $1,9 \times 10^9 / L$ (referência, $4,2 \times 10^9 / L$ para $9,9 \times 10^9 / L$); hemoglobina, 13,3 g / dL (referência, 13,0-17,4 g / dL); plaquetas, $61 \times 10^9 / L$ (de referência, de $140 \times 10^9 / L$ a $440 \times 10^9 / L$)]. O exame físico era normal, assim como os exames laboratoriais de rotina. O aspirado de medula óssea (BM) 6 e biópsia demonstraram hipocelularidade (20%), sem displasia. Resultados para citogenética da BM, hibridação in situ fluorescente (FISH), e um teste diepoxibutano para anemia de Fanconi eram normais. Achados de citometria de fluxo para sangue periférico não apresentaram nenhuma desordem linfo proliferativa ou distúrbio de maturação mielóide, nem qualquer defeito de proteína consistente com hemoglobinúria paroxística noturna. Ao longo dos próximos cinco anos, o paciente manteve-se assintomático e livre de transfusão, com contagens de sangue estáveis e uma histologia de BM inalterada.

Como parte de uma revisão de intervenções terapêuticas possíveis, ele procurou uma segunda opinião, momento em que o paciente relatou uma história de estenose uretral recorrentes em idades de 6 a 9 anos e de novo na idade de 22 anos. Seu cabelo tinha começado a se tornar grisalho aos 11 anos, e sua linha a diminuir aos 16 anos. Havia uma história familiar de resultados semelhantes. Ele descreveu suas unhas das mãos e dos pés como sempre "vergonhosamente" secas e rachadas. Ele contou ter tido excesso de lacrimejamento e que os amigos notavam que ele estava chorando, embora ele não tinha conhecimento da produção de lágrima.

No exame, o paciente teve queda de cabelo, envelhecimento, e leve calvície frontal. Ele tinha sutil pigmentação reticular ligeiramente marrom avermelhada, "nonblanching", sobre a parte de cima do tórax anterior e posterior. Todas as suas unhas eram marcadamente distróficas. Houve uma lesão plana branca de $1 \times 1,5$ centímetros no palato duro superior. O restante do seu exame foi normal. Suas contagens de sangue tinham sido bastante estáveis ao longo dos cinco anos antecedentes: contagem de glóbulos brancos, $1,4 \times 10^9 / L$ para $3,8 \times 10^9 / L$ (referência, $4,2 \times 10^9 / L$ para $9,9 \times 10^9 / L$); contagem absoluta de neutrófilos, $0,71 \times 10^9 / L$ para $2,7 \times 10^9 / L$ (referência, $2,4 \times 10^9 / L$ para $7,6 \times 10^9 / L$); hemoglobina, 12,9-14,5 g / dL (referência, 13,0-17,4 g / dL), com macrocitose marcada (volume corpuscular médio, 105-111 fL; referência, 82,0-100 FL); e plaquetas, $46 \times 10^9 / L$ a $71 \times 10^9 / L$ (de referência, de $140 \times 10^9 / L$ a $440 \times 10^9 / L$).

QUESTÕES A CONSIDERAR

1. Quas as causas da Anemia Aplásica (AA)?
2. Pelos sintomas do paciente, qual deve ser o diagnóstico?
3. Quais testes laboratoriais devem ser úteis ao diagnóstico?

DISCUSSÃO

O paciente apresentava-se como um adulto AA moderado, que é definido por BM hipocelular com diminuição da contagem de sangue periférico em > 1 linhagem celular. A maioria dos casos de AA é classificado como idiopático ou adquirido e parecem

ser devido à alteração no sistema imunológico, talvez devido a uma infecção viral. As exposições a uma dose substancial de radiação, certas drogas, e produtos químicos, bem como a ocorrência de algumas síndromes auto-imunes, também têm sido associadas com insuficiência de medula. Condições hematológicas, incluindo mielodisplasia, hemoglobinúria paroxística noturna, e, raramente, leucemia também pode se apresentar como AA. Alternativamente, uma avaliação cuidadosa da história do paciente, exame físico e história familiar pode sugerir um distúrbio hereditário de falha da BM (IBMFS) como a etiologia. Este paciente apresentou vários recursos de disceratose congênita (DC) em sua forma clássica (distrofia ungueal, leucoplasia das mucosas e alterações da pigmentação da pele) e em conjunto com outras anomalias, incluindo insuficiência da BM, estenose uretral, produção de lágrima excessiva (epífora), calvície prematura, cabelos grisalhos e doença pulmonar (1).

ACOMPANHAMENTO DO PACIENTE

Com base no diagnóstico clínico presuntivo de DC, realizamos medidas de comprimento dos telômeros (TL), que mostraram que seus linfócitos e granulócitos tinham a mediana do comprimento telomérico (MTL) marcadamente reduzida (<percentil 1) [4,1 kb vs 7,5 kb (50 percentil para a idade) e 4,5 kb vs 8,6 kb (percentil 50 para a idade), respectivamente], confirmando assim o diagnóstico (Fig. 1). Análise para mutações em genes conhecidos por estarem associados com DC incluindo sequenciamento de DKC17 (disceratose congênita 1, disquerina), TINF2 [TERF1 (TRF1) -fator de interação nuclear 2] éxon 6, e TERC (componente da telomerase RNA). Teste de supressão / duplicação do gene TERC também foi realizada. Não foram identificadas anormalidades. Os resultados da densitometria óssea (absortometria de raio-X de dupla energia) foram normais. Testes de função pulmonar, revelou uma capacidade de difusão de monóxido de carbono do valor do pulmão (ou DLCO) de 17,0 mL-1 mmHg · min-1 (45% do previsto). A biópsia da lesão do palato duro mostrou displasia epitelial leve e hiperqueratose.

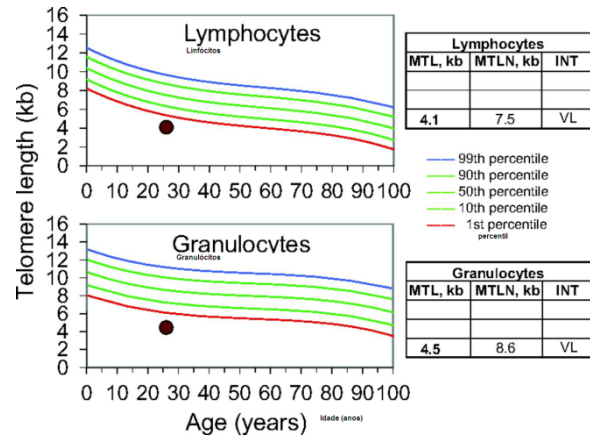


Fig. 1. Medição de MTL por fluxo por FISH em linfócitos e granulócitos, plotado como percentil dos valores normais ajustados pela idade.

O paciente mostrou um MTL muito baixo (<1º percentil) em ambos tipos de células sanguíneas. MTLN, normal MTL na idade (50º percentil); INT, TL interpretação; VL, muito baixo (<1º percentil).

A identificação de mutações genéticas de base IBMFSs ao longo dos últimos 20 anos tem revelado variação no aparecimento clínico e manifestações causadas por mutações semelhantes. Assim, ambos os hematologistas pediátricos e adultos devem manter um alto nível de suspeita de causas genéticas, ao avaliar pacientes com insuficiência BM. Vários padrões de herança (autossômica dominante e recessiva, ligada ao cromossomo X, esporádica), penetrância variável, pleiotropia e antecipação genética complicam o diagnóstico de DC (2). Pacientes com distúrbios relacionados com o DC podem apresentar ao longo de um espectro clínico que engloba doença grave sistêmica na infância (por exemplo, síndromes Hoyeraal-Hreidarsson e Révész) e, de início tardio, distúrbios restrito de tecidos, tais como fibrose pulmonar. Mutações em um dos oito genes envolvidos na biologia dos telômeros- DKC1, TINF2, TERC, TERT (telomerase transcriptase reversa), NHP2 [NHP2 homólogo da ribo nucleoproteína (levedura)], NOP10 [NOP10 homólogo da ribo nucleoproteína(levedura)], WRAP53 (WD repetição contendo, antisense para TP53; anteriormente TCAB1) e CTC1 (manutenção dos telômeros CTS componente complexo 1), pode ser identificada em cerca de 50% dos pacientes com características clínicas de DC clássico, sendo o restante ainda como descaracterizada (3, 4). Os telômeros ocorrem nas extremidades de cromossomos e consistem em centenas a milhares de repetições de hexa nucleotídeo [(TTAGGG) n], que se submetem a atrito

em cada divisão celular. Complexos multiprotéicos (por exemplo, incluindo componentes codificados por TINF2 CTC1) mantêm os telômeros e a ribonucleoproteína telomerase [composto pelos produtos da TERC, TERT, DKC1, TCAB1 (isto é, WRAP53), NHP2 e NOP10 genes] substitui repetições de hexanucleotídeos por transcriptase reversa para neutralizar o atrito dos telômeros. As lesões genéticas em DC comprometem a integridade dos telômeros, comprometendo a auto-renovação e a capacidade de regeneração das células, e presumivelmente explicam a falha prematura de múltiplos órgãos em indivíduos afetados (5).

Manutenção dos telômeros defeituosa é uma característica comum entre os genótipos CC que podem ser exploradas para o diagnóstico. Lansdorp e colegas desenvolveram uma citometria de fluxo certificada pela CLIA baseada em FISH (fluxo-FISH) abordagem para quantificar TL em células do sangue periférico (6). As sondas marcadas com fluorescência de péptidos de ácidos nucleicos (CCCTAA 3) são hibridizadas com os telômeros nas células sanguíneas periféricas permeabilizadas. O número de sondas ligadas aos telômeros é proporcional ao TL, e a intensidade total de fluorescência de sondas ligadas a todos as 92 extremidades dos telômeros dos 46 cromossomos é lido como o MTL por célula. Porque normalmente os telômeros encurtam em células sanguíneas com a idade, Lansdorp et al. estabeleceram normas ajustadas por idade para medida MTL pela análise de fluxo-FISH. Coloração simultânea de anticorpos para marcadores de superfície celular permite a medição da MTL em subconjuntos específicos de células de sangue periférico (por exemplo, linfócitos, granulócitos). Comparando a amostra do paciente com controles saudáveis permite uma contagem normalizada para a idade e tipo de célula a ser atribuído a MTL do paciente.

Alter et al. usaram fluxo-FISH para medir o MTL em subconjuntos de células do sangue periférico de 65 pacientes DC (definidos como aqueles com anormalidades clínicas clássicas ou com uma mutação patogênica conhecida) vs 127 membros da família clinicamente saudáveis (7). Usando dezenas de MTL percentil inferior a 1 ("muito baixo") como ponto de corte, Alter et al. mostraram que o fluxo-FISH fornece uma sensibilidade e uma especificidade para o diagnóstico de DC de 97% e 91%, respectivamente, com linfócitos totais, e 97% e 82% com granulócitos. A sensibilidade e especificidade para o diagnóstico

de DC com subpopulações de linfócitos foram investigados, mas as melhores características de desempenho de fluxo-FISH para uma única linhagem foram obtidos a partir da medição MTL em linfócitos totais. Estes estudos importantes validaram flow-FISH como um teste com o utilitário de diagnóstico de DC, e usamos este teste para apoiar o diagnóstico clínico da DC neste paciente (Fig. 1).

Diagnóstico genético definitivo de DC permanece limitado pela necessidade de sequenciar um conjunto grande, ainda incompleto dos genes e pela dificuldade em estabelecer a patogenicidade de sequências variantes. Mutações DKC1 estão presentes em 25% -30% dos casos de DC. DKC1 é ligada ao cromossomo X, e os homens são afetados, enquanto portadores do sexo feminino são geralmente clinicamente silenciosos. Mutações TINF2 são responsáveis por aproximadamente 15% dos casos de DC, são autossômica dominantes, e são frequentemente esporádicas. Mutações TERC (5% - 10% de todos os casos cada) são encontrados em DC autossômicos dominantes e recessivos e mostram antecipação doença, de modo que sucessivas gerações não só herdaram a lesão genética, mas também têm telômeros mais curtos, o que pode produzir um início mais precoce das manifestações clínicas (8). Reversão Somática do gene TERC, provavelmente impulsionada por um resultado de vantagem de crescimento seletivo em células-tronco hematopoiéticas, tem sido observada em DC e é um confundidor potencial do teste genético (9). Com a preocupação clínica, um resultado normal TERC por análise de DNA do sangue periférico deverão ser seguidos por testes de outras células somáticas. História do nosso paciente foi insuficiente para determinar o padrão de herança, e uma combinação de testes CLIA e laboratorial descartou mutações em DKC1, TINF2, TERC, e TERT. Análise dos pais e do irmão MTLs por flow-FISH pode esclarecer o padrão de herança, um gene candidato adicional e sequenciamento exon pode determinar a base genética da DC do paciente.

Estabelecer o diagnóstico de IBMFS vs AA adquirida tem implicações terapêuticas importantes. Como neste caso, apresentações leves e tardias devem ser consideradas em adultos com insuficiência da BM. A falha da medula óssea IBMFS geralmente responde mal a ciclosporina A e ao regime imunossupressor de globulina antitímocitos utilizada para AA adquirida na ausência de um doador irmão compatível para o transplante de células hematopoiéticas (HCT). Além disso, regimes

de preparação HCT utilizados para AA está associada a inaceitável toxicidade de órgão em pacientes DC, enquanto que resultados melhores e mais recentes, os regimes de preparação de doenças específicas de redução da intensidade produziram melhores desfechos. Quando qualquer IBMFS é suspeita, é imperativo para descartar doença subclínica em doadores familiares potenciais para HCT. Após falha BM, as principais causas de morte em DC incluem câncer de cabeça, pescoço e células escamosas ano genitais, fibrose pulmonar e cirrose (10). Embora a relação fisiopatológica da integridade dos telômeros com defeito para estas complicações permaneça especulativa, a gama de manifestações potencialmente fatais enfatiza a relevância de triagem familiar, até mesmo na ausência de considerações HCT. O diagnóstico da DC e outro IBMFSs portanto, não só tem um impacto sobre a terapêutica imediata, mas também exige cuidados coordenado multidisciplinar, a vigilância a longo prazo, orientação antecipatória, e familiar e aconselhamento genético.

PONTOS PARA LEMBRAR

- Anemia aplásica pode ocorrer como consequência de desregulação imunológica e exposição tóxica, e como manifestação de várias desordens hematológicas, incluindo mielodisplasia e IBMFS.
- Uma causa genética deve ser considerada em pacientes de todas as idades que apresentam AA. Avaliação básica para DC deve incluir um exame físico cuidadoso, história clínica e história familiar.
- Testes genéticos que devem ser considerados na avaliação para DC inclui medida do TL nas células do sangue periférico e análise de mutação genética para genes candidatos.
- Apesar de DC ser causada por lesões em muitos genes conhecidos em comprometer a manutenção dos telômeros, o(s) gene(s) responsáveis permanecem desconhecidos em 50% dos casos.
- Estabelecer um diagnóstico DC vs AA idiopática tem maiores implicações para o paciente e a família.

Agradecimentos

Somos gratos a Repeat Diagnostics Inc., North Vancouver, British Columbia, Canada, por fornecer

os dados do teste de comprimento dos Telômeros na Fig. 1.

Notas de Rodapé

⁶ Abreviaturas não padronizadas:

BM, medula óssea;
FISH, hibridização de fluorescência in situ;
AA, anemia aplásica;
IBMFS, distúrbios adquiridos da medula óssea;
DC, disceratose congênita;
TL, comprimento do telômero;
MTL, mediana de TL;
flow-FISH, citometria de fluxo –baseada em FISH;
HCT, transplante de células hematopoiéticas.

⁷ Genes humanos:

DKC1, disceratose congênita 1, discerina;
TINF2,
TERF1 (TRF1)-fator 2 de interação nuclear ;
TERC, RNA componente da telomerase;
TERT, telomerase transcriptase reversa;
NHP2, NHP2 homólogo da ribo nucleoproteína (levedura);
NOP10, NOP10 homólogo da ribo nucleoproteína (levedura);
WRAP53 (antigamente *TCAB1*), WD contendo repetição, antisense para TP53;
CTC1, CTS componente 1 do complexo de manutenção dos telômeros.

Contribuições Autor: Todos os autores confirmaram que têm contribuído para o conteúdo intelectual deste trabalho e que tenham cumprido os três requisitos seguintes: (a) contribuições significativas para a concepção e design, aquisição de dados, ou análise e interpretação dos dados; (b) elaboração ou revisão do artigo para o conteúdo intelectual; e (c) a aprovação final do artigo publicado.

Divulgação dos autores ou potenciais conflitos de interesse: Após o envio do manuscrito, todos os autores preencheram o formulário de divulgação autor. Divulgações e / ou potenciais conflitos de interesse

Emprego ou Liderança: Nenhum declarado.

Consultor ou papel consultivo: EC Guinan, Fanconi Anemia Foundation Research.

Da propriedade: Nenhum declarado.

Honorários: Nenhum declarado.

Financiamento de Pesquisa: Nenhum declarado.

Prova Pericial: EC Guinan, caso relacionado com diagnóstico equivocado de disqueratose congênita.

Patentes: Nenhum declarado.

Recebido para publicação 05 de julho de 2012.

Aceito para publicação em 03 de outubro de 2012.

© 2012 The American Association for Clinical Chemistry

Referências

1. Kirwan M, Dokal I. *Dyskeratosis congenita: a genetic disorder of many faces. Clin Genet* 2008;73:103–12.
2. Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens KSavage SA. *Dyskeratosis congenita. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, eds. GeneReviews™. Seattle: University of Washington; 2009 Nov 12 (updated 2012 Sep 13). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK22301> (Accessed October 2012).*
3. Keller RB, Gagne KE, Usmani GN, Asdourian GK, Williams DA, Hofmann I, Agarwal S. *CTC1 mutations in a patient with dyskeratosis congenita. Pediatr Blood Cancer* 2012;59:311–4.
4. Mason PJ, Bessler M. *The genetics of dyskeratosis congenita. Cancer Genet* 2011;204:635–45.
5. Calado RT, Young NS. *Telomere diseases. N Engl J Med* 2009;361:2353–65.
6. Baerlocher GM, Vulto I, de Jong G, Lansdorp PM. *Flow cytometry and FISH to measure the average length of telomeres (flow FISH). Nat Protoc* 2006;1:2365–76.
7. Alter BP, Rosenberg PS, Giri N, Baerlocher GM, Lansdorp PM, Savage SA. *Telomere length is associated with disease severity and declines with age in dyskeratosis congenita. Haematologica* 2012;97:353–9.
8. Vulliamy T, Marrone A, Szydlo R, Walne A, Mason PJ, Dokal I. *Disease anticipation is associated with progressive telomere shortening in families with dyskeratosis congenita due to mutations in TERC. Nat Genet* 2004;36:447–9.
9. Jongmans MC, Verwiel ET, Heijdra Y, Vulliamy T, Kamping EJ, Hehir-Kwa JY, et al. *Revertant somatic mosaicism by mitotic recombination in dyskeratosis congenita. Am J Hum Genet* 2012;90:426–33.
10. Alter BP, Giri N, Savage SA, Rosenberg PS. *Cancer in dyskeratosis congenita. Blood* 2009;113:6549–

57Comentários

Todd E. Druley*

Afiliação dos autores

Department of Pediatrics, Division of Hematology and Oncology, Washington University School of Medicine, St. Louis, MO.

* Address correspondence to the author at: Department of Pediatrics, Division of Hematology and Oncology, Washington University School of Medicine, 660 S. Euclid Ave., St. Louis, MO 63110. Fax 314-362-3245; e-mail druley_t@kids.wustl.edu.

variabilidade nos resultados clínicos e de diagnóstico em pacientes com distúrbios hereditários de falência da medula óssea (IBMFSs). Devido à disfunção de órgãos-alvo, aumento do risco de vários tipos de câncer, e a necessidade de aconselhamento genético apropriado, o diagnóstico preciso é essencial. Embora a paciente demonstra os achados clássicos da DC, muitos pacientes apresentam resultados mais sutis, fazendo a distinção entre os subtipos IBMFS e falência da medula óssea adquirido difíceis, ressaltando ainda mais a necessidade de combinar modalidades clínicas e de diagnóstico para o diagnóstico adequado.

Existe uma enorme heterogeneidade na apresentação clínica da IBMFSs, provavelmente por causa da diversidade comparável em causa genética e penetrância nos vários subtipos. Como este caso demonstra, uma causa genética é encontrada em apenas cerca de 50% dos indivíduos com DC. Porque as bases genéticas de DC permanecem incompletamente caracterizadas, variantes em genes associados com a manutenção dos telômeros são muitas vezes assumido como causador, quando, em alguns casos, eles podem ser de origem étnica ou privado e têm pouco efeito sobre a biologia dos telômeros, quando analisado funcionalmente, potencialmente levando a erros de diagnóstico (1).

Análise comprimento dos telômeros oferece alta sensibilidade, mas a especificidade limitada, para distinguir entre IBMFS e falência da medula óssea adquirida. Indivíduos não afetados – em particular familiares de indivíduos afetados- ou indivíduos com outras causas de insuficiência da medula óssea podem também demonstrar encurtamento dos telômeros. Alternativamente, as histórias naturais são pouco conhecidos para os indivíduos com achados clínicos semelhantes, mas o encurtamento dos telômeros menos grave (por exemplo, Clericuzio tipo poikiloderma). Num paciente com insuficiência de medula, no entanto, a descoberta de comprimento de telômeros normais evita o diagnóstico de DC (2). Assim, nenhuma abordagem clínica, sequenciamento, ou comprimento do telômero é adequado como um método autônomo. Como genômica de alto rendimento penetra diagnósticos clínicos, uma caracterização genética mais abrangente desses pacientes deve tornar-se prática padrão.

Os autores apresentam um caso clássico de disqueratose congênita (DC) e bem resumem a

Contribuições Autor: Todos os autores confirmaram que têm contribuído para o conteúdo intelectual deste trabalho e que tenham cumprido os três requisitos seguintes: (a) contribuições significativas para a concepção e design, aquisição de dados, ou análise e interpretação dos dados; (b) elaboração ou revisão do artigo para o conteúdo intelectual; e (c) a aprovação final do artigo publicado.

Divulgação dos autores ou potenciais conflitos de interesse: Após o envio do manuscrito, todos os autores preencheram o formulário de divulgação autor. Divulgações e / ou potenciais conflitos de interesse:

Emprego ou Liderança: Nenhum declarado.

Consultor ou papel consultivo: T.E. Druley, Guidepoint Global Advisors.

Da propriedade: Nenhum declarado.

Honorários: Nenhum declarado.

Financiamento de Pesquisa: Nenhum declarado.

Prova Pericial: Nenhum declarado.

Patentes: Nenhum declarado.

Recebido para publicação 16 de outubro de 2012.

Aceito para publicação em 17 de outubro de 2012.

© 2012 A Associação Americana de Química Clínica

Referências

1. Vogiatzi P, Perdignes N, Mason PJ, Wilson DB, Bessler M. A family with Hoyerall-Hreidarsson syndrome and four variants in two genes of the telomerase core complex. *Pediatr Blood Cancer*. Forthcoming 2012.
2. Du H-Y, Pumbo E, Ivanovich J, An P, Maziarz RT, Reiss UM, et al. TERC and TERT gene mutations in patients with bone marrow failure and significance of telomere length measurements. *Blood* 2009;113:309–16.

Comentários

Timothy S. Olson* and Monica Bessler

Afiliação dos Autores

Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA.

* Address correspondence to this author at:

Children's Hospital of Philadelphia, 3401 Civic Center Blvd., Philadelphia, PA 19104. Fax 215-590-3770; e-mail olsont@email.chop.edu.

Neste estudo de caso, Guinan e Agarwal apresentam um paciente adulto com insuficiência da medula óssea progressiva (BMF), exibindo muitas características clássicas de disqueratose congênita (DC), incluindo unhas distróficas, pigmentação reticular, e leucoplasia. Apesar da falta de um diagnóstico molecular, a presença de características clínicas clássicas, a história da família, e os os

telômeros curtos característicos em linfócitos de sangue periférico suporta o diagnóstico clínico de DC e sugerem que BMF do paciente é causada por os telômeros excessivamente curtos. Este caso destaca também que nem todos os pacientes apresentam características clássicas no momento da BMF se manifestar, ou que esses recursos podem ser sutis e facilmente perdidos. Além disso, mesmo para pacientes com características clínicas clássicas, um diagnóstico molecular pode ser obtido em apenas cerca dois terços dos pacientes. Os restantes pacientes podem não ter um diagnóstico molecular, porque (a) o teste genético clínico de genes individuais é caro, o que limita o número de testes genéticos sejam passíveis de ser realizados; (b) teste clínico atual perde certas aberrações genéticas, tais como grandes deleções ou mutações em sequências regulatórias dentro de conhecidos genes causadores de DC; ou (c) genes adicionais que levam a DC clínico ainda não foram descobertas.

Atualmente, as mutações em 8 genes foram associados com a DC. Estas mutações, todas participam na manutenção dos telômeros, mas caem em três vias distintas de manutenção dos telômeros: o complexo da telomerase, que alonga telômeros em células-tronco [genes de doenças TERC, TERT, DKC1, NOP10, NHP2 e WRAP53 (anteriormente TCAB1)]; o complexo shelterin, que protege as extremidades dos telômeros e da telomerase que regula o recrutamento (TINF2 gene da doença); e o complexo de CTS, que participa na replicação dos telômeros e regula a atividade da telomerase na extremidade do telômero (CTC1 gene da doença) (1). Mutações genéticas distintas causam padrões de DC clínico que, embora possuindo considerável sobreposição fenotípica, podem variar muito em termos de participação do sistema de órgãos, idade de início e gravidade da doença. Além disso, as características clínicas originais estão também associadas a mutações em genes específicos (2). Embora as mutações na telomerase e / ou complexos shelterin têm telômeros muito curtos no momento da BMF, se BMF causada por mutações CTC1 está sempre associada com telômeros muito curtos continua a ser visto (3).

Notas de Rodapé

Contribuições Autor: Todos os autores confirmaram que têm contribuído para o conteúdo intelectual deste trabalho e que tenham cumprido os três requisitos seguintes: (a) contribuições

significativas para a concepção e design, aquisição de dados, ou análise e interpretação dos dados; (b) elaboração ou revisão do artigo para o conteúdo intelectual; e (c) a aprovação final do artigo publicado.

Divulgação dos autores ou potenciais conflitos de interesse:

Após o envio do manuscrito, todos os autores preencheram o formulário de divulgação autor. Divulgações e / ou potenciais conflitos de interesse:

Emprego ou Liderança: Nenhum declarado.

Consultor ou papel consultivo: M. Bessler, Alexion Pharmaceuticals, Inc.

Da propriedade: Nenhum declarado.

Honorários: M. Bessler, Sociedade Americana de Hematologia.

Financiamento da investigação: M. Bessler, NIH / Instituto Nacional do Câncer concessão 2R01 CA105312.

Prova Pericial: Nenhum declarado.

Patentes: Nenhum declarado.

Recebido para publicação 11 de outubro de 2012.

Aceito para publicação em 17 de outubro de 2012.

© 2012 A Associação Americana de Química Clínica

Referências

1. Armanios M, Blackburn EH. *The telomere syndromes. Nat Rev Genet* 2012;13:693–704.
2. Mason PJ, Bessler M. *The genetics of dyskeratosis congenita. Cancer Genet* 2011;204:635–45.
3. Walne A, Bhagat T, Kirwan M, Gitiaux C, Desguerre I, Leonard N, et al. *Mutations in the telomere capping complex in bone marrow failure and related syndromes. Haematologica [Epub ahead of print 2012 Aug 16].*