

Disceratose congênita - Relato de caso e revisão da literatura*

*Dyskeratosis Congenita - Case Report and Literature Review**

Sílvia Pimenta de Carvalho¹

Cláudia Márcia de Resende Silva³

Bernardo Gontijo⁵

Luciana Baptista Pereira²

Everton Siviero do Vale⁴

Resumo: A disceratose congênita é doença hereditária rara, caracterizada pela tríade de pigmentação reticulada da pele, distrofia ungueal e leucoceratose 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 uma criança do sexo masculino, que apresentava a tríade clássica das lesões sem antecedentes familiares. Faz-se revisão da literatura com o objetivo de enfatizar a necessidade do acompanhamento médico multidisciplinar, de modo a permitir diagnóstico precoce das possíveis complicações.

Palavras-chave: disceratose congênita; doenças da unha; hiperpigmentação; leucoplasia bucal; pigmentação da pele.

Summary: *Dyskeratosis congenita is an inherited disease characterised by the triad of abnormal skin pigmentation, nail dystrophy and mucosal leukoplakia. Non-cutaneous abnormalities (dental, gastrointestinal, genitourinary, neurological, ophthalmic, pulmonary and skeletal) have also been reported. Bone marrow failure is the main cause of early mortality, with an additional predisposition to malignancy. Men are more affected than women and X-linked recessive, autosomal dominant and autosomal recessive forms of the disease are recognised. We report a case of a male child who presented the classic triad of lesions, without familial cases. A review of the literature is also made, emphasizing the importance of a multidisciplinary approach, which is fundamental for an early diagnosis of the complications.*

Key words: *dyskeratosis congenita; nail diseases; hyperpigmentation; leukoplakia, oral; skin pigmentation.*

INTRODUÇÃO

A disceratose congênita é genodermatose multissistêmica rara, que apresenta manifestações mucocutâneas características: hiperpigmentação reticulada da pele, unhas distróficas e leucoceratose em mucosas.¹⁻³ Afeta predominantemente

INTRODUCTION

Dyskeratosis congenita is a rare multisystemic genodermatosis, which presents characteristic mucocutaneous manifestations: reticulate hyperpigmentation of the skin, nail dystrophy and mucosal leukoplakia.¹⁻³ It predomi-

Recebido em 17.07.2002. / Received in July, 17th of 2002.

Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 11.02.2003. / Approved by the Consultive Council and accepted for publication in February, 11th of 2003.

* Trabalho realizado no Serviço de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). / Work done at Dermatology Service, "Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)".

¹ Médica Residente de Dermatologia do HC-UFMG. / Resident Dermatologist, HC-UFMG.

² Professora Assistente de Dermatologia; Docente do Ambulatório de Dermatologia Pediátrica; Mestre em Medicina pela UFMG. / Assistant Professor of Dermatology; Lecturer at the Paediatric Dermatology Outpatient Clinic.

⁴ Médica do Ambulatório de Dermatologia Pediátrica; Mestre em Medicina pela UFMG. / M.D. at the Paediatric Dermatology Outpatient Clinic; Master's Degree in Medicine from UFMG.

⁴ Professor Assistente de Dermatologia; Mestre em Medicina pela UFMG. / Assistant Professor of Dermatology; Master's Degree in Medicine from UFMG.

⁵ Professor Adjunto de Dermatologia; Doutor em Medicina pela UFMG; Coordenador do Ambulatório de Dermatologia Pediátrica. / Adjunct Professor of Dermatology; Ph.D. in Medicine from UFMG; Coordinator of the Paediatric Dermatology Outpatient Clinic.

homens, mas existem casos descritos no sexo feminino. A principal forma de herança é a recessiva ligada ao X, podendo também ser transmitida de forma autossômica dominante ou recessiva.^{1,2} Em geral as alterações não estão presentes ao nascimento, mas desenvolvem-se progressivamente com o decorrer dos anos, na maioria dos casos entre cinco e 10 anos de idade.^{1,2}

Relata-se o caso de um paciente atendido no Ambulatório de Dermatologia Pediátrica com a tríade clássica das lesões e discute-se o acometimento sistêmico com suas possíveis complicações.

RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino, com 10 anos de idade, pardo, natural e procedente de Belo Horizonte, com hiperpigmentação reticulada associada a lesões hipocrômicas e atróficas na região cervical (Figura 1), axilas, região inguinal (Figura 2) e palma das mãos (Figura 3). As lesões cutâneas iniciaram-se aos sete anos de idade com acentuação lenta e progressiva. Exibia também ceratose pontuada nas palmas, coiloníquia, estrias longitudinais e distrofia das unhas dos pododáctilos (Figura 4), além de placas leucoceratóticas no dorso da língua (Figura 5). Apresentava ainda microcefalia (<percentil 2,5), dolicocefalia, ptose palpebral unilateral, ponte nasal alta e implantação baixa dos cabelos (Figura 6). Encontrava-se no percentil 10 para altura e 25 para peso, e não se observou retardo mental. Na história pregressa havia relato de criptorquidia unilateral corrigida cirurgicamente. Não apresentava queixas respiratórias. Os pais não eram consangüíneos e não havia casos semelhantes na família (duas únicas irmãs não acometidas).

O exame histopatológico revelou hiperqueratose ortoceratótica e pigmentação irregular da camada basal em biópsia realizada na axila e hiperqueratose ortoceratótica-

nantly affects men, but there have been cases described in females. The main form of inheritance is X-linked recessive, though it may also be transmitted as an autosomal dominant or recessive trait.^{1,2} The alterations are not usually present at birth, but develop progressively in time. Most cases occur between the ages of 5 and 10 years.^{1,2}

The case is reported of a patient who sought assistance at the Paediatric Dermatology Outpatient Clinic presenting with the classic lesion triad. This paper discusses the systemic involvement and its possible complications.

CASE REPORT

This paper deals with a 10-year-old pardo male patient, born and raised in Belo Horizonte, with reticulate hyperpigmentation in association with hypochromic and atrophic lesions in the cervical region (Figure 1), the axillae, the inguinal region (Figure 2) and the palms of hands (Figure 3). The onset of the cutaneous lesions was at seven years of age with slow and progressive accentuation. Punctuated keratosis was also exhibited in the palms, as were koilonychia, longitudinal streaks and toenail dystrophy (Figure 4) in addition to leukokeratosis plaques on the dorsal aspect of the tongue (Figure 5). The patient also showed microcephalia (< 2.5 percentile), dolicocephalia, unilateral palpebral ptosis, a high nasal bridge and low hair implantation (Figure 6). The patient was at the 10th percentile for height and 25th for weight. Mental retardation was not observed. In the patient's previous history, there was a report of surgically corrected unilateral cryptorchidism. The patient did not present with respiratory complaints. His parents were not consanguine and there were no similar cases in the family (i.e. neither of his two sisters were afflicted).

The histopathologic examination revealed orthokeratotic hyperkeratosis and irregular pigmentation of the basal layer in a biopsy performed on the axilla. Meanwhile ortho-



Figura 1: Detalhe da hiperpigmentação reticulada, mais acentuada na região cervical / *Figure 1: Detail of reticulate hyperpigmentation accentuated at the cervical region*



Figura 2: Hiperpigmentação reticulada alternando com lesões hipocrômicas e atróficas na região abdominal inferior, região inguinal e genitália / *Figure 2: Reticulate hyperpigmentation alternating with hypochromic and atrophic lesions at the lower abdominal region, inguinal region and genitalia.*



Figura 3: Hiperchromia e hiperkeratose pontuada nas palmas
 Figure 3: Hyperchromia and punctuated hyperkeratosis on the palms



Figura 4: Distrofia ungueal
 Figure 4: Nail dystrophy

ca, hipergranulose e acantose, com incontinência pigmentar na derme papilar, em biópsia realizada na região palmar. O hemograma e a pesquisa de quebras cromossômicas no sangue, induzidas e espontâneas, estavam dentro dos valores e padrões da normalidade para a idade. A ultra-sonografia abdominal não mostrou anormalidades. A endoscopia digestiva alta diagnosticou hérnia hiatal por deslizamento, sem evidência de alterações na mucosa esofágica.

O diagnóstico de disqueratose congênita é clínico. O paciente em estudo apresentava todos os componentes da tríade, além de criptorquidia e alterações esqueléticas (microcefalia, dolicocefalia) também descritas nessa síndrome. Atualmente encontra-se em acompanhamento nos ambulatórios de Dermatologia, Hematologia e Gastroenterologia pediátricas.

DISCUSSÃO

A disqueratose congênita é uma forma rara de displasia ectodérmica hereditária descrita inicialmente por Zinsser, em 1906 e, posteriormente, caracterizada por Cole e Engman, por isso recebendo a denominação de síndrome de Zinsser-Cole-Engman. Caracteriza-se pela tríade de hiperpigmentação reticulada da pele, distrofia ungueal e leucoceratose das mucosas.¹⁻⁶ Em geral as anormalidades

keratotic hyperkeratosis, hypergranulosis and acanthosis, with incontinencia pigmenti on the papillary dermis were revealed in a biopsy performed on the palmar region. The hemogram and search for chromosomal breaks in the blood, either induced or spontaneous, were within normal values and patterns for the patient's age. The abdominal ultrasonography did not show abnormalities. The high digestive endoscopy gave a diagnosis of sliding hiatal hernia, without any evidence of alterations in the esophagic mucosa.

The diagnosis of dyskeratosis congenita is clinical. The patient in this study presented all the components of the triad, in addition to the cryptorchidism and skeletal alterations (microcephalia, dolicocephalia) also described as part of the syndrome. The patient is currently undergoing outpatient treatment at the Paediatric Dermatology, Hematology and Gastroenterology Outpatient Clinics.

DISCUSSION

Dyskeratosis congenita is a rare form of hereditary ectodermic dysplasia. It was initially described by Zinsser in 1906 and later characterized by Cole and Engman, thus explaining the name of Zinsser-Cole-Engman syndrome. It is characterized by the triad of reticulate hyperpigmentation of the skin, nail dystrophy and mucosal leukoplakia.¹⁻⁶ The abnormalities are usually

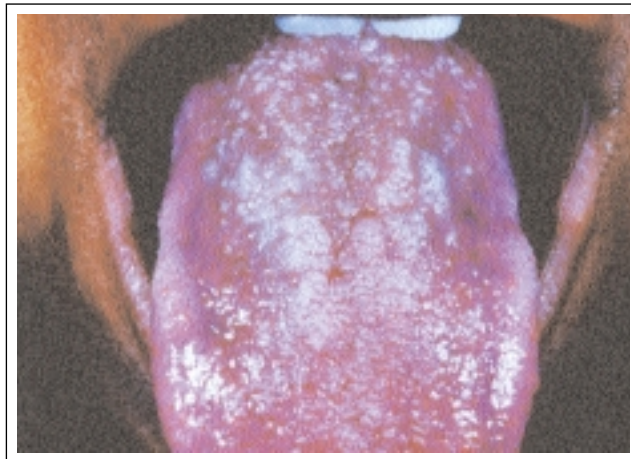


Figura 5:
 Leucoceratose no dorso da língua

Figure 5: Leukokeratosis plaques on the dorsal aspect of the tongue

Figura 6: Microcefalia, dolicocefalia, implantação baixa dos cabelos, hiperpigmentação reticulada



Figure 6: Microcephalia, dolicocephalia, low hair implantation and reticulate hyperpigmentation.

não estão presentes ao nascimento, mas surgem progressivamente com o decorrer dos anos. A pigmentação cutânea e a distrofia ungueal manifestam-se tipicamente durante a primeira década de vida, enquanto a leucoplasia, mais comumente na segunda.^{2,4,7,8} Há relato na literatura de início precoce, já nos primeiros meses de vida.⁹ O paciente descrito apresenta hiperpigmentação reticulada da pele, que se iniciou aos sete anos de idade, distrofia ungueal nos pododáctilos e leucoceratose no dorso da língua; portanto, os três componentes da tríade clássica.

A idade de surgimento dos sinais e sintomas varia em função do grupo genético do paciente: herança recessiva ligada ao X, autossômica dominante ou recessiva.^{4,7,8} A doença afeta predominantemente o sexo masculino, e isso sugere que a principal forma de transmissão seja a recessiva ligada ao X. As famílias com mulheres acometidas provavelmente representam formas autossômicas da doença.^{2,10} Sua expressividade parece estar relacionada com o modo de transmissão.^{4,7,8} Recentemente, o gene *DKC1*, responsável pela disceratose congênita ligada ao X foi mapeado no cromossomo Xq28.^{1,11-13} A disceratose congênita, assim como a anemia de Fanconi, pode ser classificada como uma doença com instabilidade cromossômica. Na disceratose congênita há predisposição para rearranjos cromossômicos e não para quebras cromossômicas, como vistas na anemia de Fanconi. As células de tecidos com proliferação celular intensa, como a medula óssea, a pele e o trato gastrointestinal, podem acumular danos no DNA, o que poderia, em parte, ser responsável pela falência medular e pelas alterações epiteliais vistas nesses pacientes.^{1,2,12}

A hiperpigmentação reticulada é observada no pescoço, face, ombros, tronco e parte proximal das coxas, sendo comumente confundida com sujeira.³ O grau da pigmentação frequentemente aumenta com a idade, podendo evoluir com envolvimento de toda a pele, que adquire tonalidade acastanhada, variando entre cinza e vermelho-escuro. Hipopigmentação também pode ocorrer de forma alternada com as áreas de hiperpigmentação.^{4,7,8} A poiquilodermia surge posteriormente, com atrofia e telangiectasias nas áreas expostas ao sol.³ Outros achados dermatológicos incluem ceratose e hiper-hidrose palmoplantar, assim como

not present at birth, but arise progressively. Cutaneous pigmentation and nail dystrophy are manifested typically during the first decade of life, while the leukoplakia is more common to the second.^{2,4,7,8} There is a report in the literature on premature onset already during the first months of life.⁹ The patient described in this paper showed reticulate hyperpigmentation of the skin with onset in

the seventh year of life, nail dystrophy on the toes and leukokeratosis on the dorsal aspect of the tongue - that is, the three components of the classic triad.

The age at which the signs and symptoms appear varies according to the patient's genetic group: X-linked recessive inheritance, autosomal dominant or recessive.^{4,7,8} The disease predominantly affects males, therefore suggesting that the main form of transmission is X-linked recessive. Families with afflicted females probably represent autosomal forms of the disease.^{2,10} Its expressivity seems to be related to the mode of transmission.^{4,7,8} Recently, the *DKC1* gene, responsible for X-linked dyskeratosis congenita was mapped onto chromosome Xq28.^{1,11-13} Dyskeratosis congenita, as well as Fanconi's anemia, may be classified as a disease with chromosomal instability. With dyskeratosis congenita, there is a predisposition to chromosomal rearrangements, but not for chromosomal breaks as seen in Fanconi's anemia. Tissue cells with intense cellular proliferation, like the bone marrow, skin and gastrointestinal tract, may accumulate damage to the DNA. This might be partly responsible for the bone marrow failure and epithelial alterations seen in patients with the disorder.^{1,2,12}

Reticulate hyperpigmentation is observed in the throat, face, shoulders, trunk and proximal part of the thighs. They are often mistaken for dirt.³ The degree of pigmentation frequently increases with age, and may progress to involve the skin entirely when it acquires a brownish hue varying from grey to dark-red. Hypopigmentation may also occur in altered form on the areas of hyperpigmentation.^{4,7,8} The poikiloderma arises later with atrophy and telangiectasia on sun-exposed areas.³ Other dermatological findings include keratosis and palmoplantar hyperhidrosis, as in hemorrhagic blister formations on the palms and plantar aspect of the foot induced by trauma.³ The disappearance

formação de bolhas hemorrágicas nas palmas e plantas induzidas por trauma.³ Pode ocorrer ainda desaparecimento das linhas cutâneas nas palmas.³

As unhas das mãos e dos pés mostram distrofia com adelgaçamento, estrias longitudinais, coiloníquia e formação de pterígeos.³ Podem ainda mostrar-se translúcidas, desaparecer com a idade ou mesmo estar completamente ausentes ao nascimento.^{4,5}

A leucoplasia, o terceiro componente da tríade, embora seja mais freqüente na mucosa bucal, pode ainda ser encontrada na conjuntiva e nas mucosas dos tratos gastrintestinal e geniturinário.^{3,5} Líquen plano e mucosite inepécífica também podem ser observados.^{4,7,8} As mucosas do esôfago, uretra e ducto lacrimal podem estar estenosadas ou apresentar constrição parcial, levando à disfagia, disúria e epífora, respectivamente.⁵ Na mucosa bucal, observam-se ainda vesículas, úlceras e áreas de atrofia.⁵

Numerosos 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.⁴ Esse paciente apresenta microcefalia importante (percentil < 2,5) e baixa estatura (percentil 10), podendo o último achado não estar relacionado com a síndrome, mas com a baixa estatura e as precárias condições socioeconômicas dos progenitores. Retardo do crescimento intra-uterino, úlcera péptica gastroduodenal, adenomas e cirrose hepática, fimose, hipogonadismo e criptorquidia também podem ocorrer.^{1,2} Essa criança nasceu com criptorquidia unilateral, que foi corrigida cirurgicamente aos 10 anos de idade. Alterações oculares são descritas em 46% dos casos e incluem blefarite, conjuntivite, ectrópio e catarata congênita.^{3,4} No paciente relatado verificou-se ptose palpebral, achado não descrito na literatura consultada, apesar da descrição de várias outras manifestações neurológicas e oftalmológicas. Alguns pacientes apresentam retardo mental e ataxia, embora o desenvolvimento neurológico normal seja o mais comum.^{2,3} Foram relatadas alterações do esmalte dentário, propiciando a formação excessiva de cárie, perda do osso alveolar, gengivite e perda precoce dos dentes.^{1,3} Cabelos finos e esparsos, alopecia, canície precoce e dermatite seborréica podem ocorrer.⁴ Aproximadamente 19% dos pacientes desenvolvem complicações pulmonares com defeito restritivo, com ou sem redução da capacidade de difusão.^{1,2} Ocorrem ainda alterações na microvasculatura pulmonar e fibrose pulmonar em graus variados.²

A falência medular é a principal causa de mortalidade precoce.² 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).² A falência da medula óssea pode ser o achado inicial, podendo passar despercebido o diagnóstico da disceratose congênita, até que as outras manifestações

of cutaneous lines on the palms may also occur.³

The finger and toenails show dystrophy with thinning, longitudinal streaks, koilonychia and pterygium formations.³ They may also present as translucent, disappearing with age or even being completely absent at birth.^{4,5}

Leukoplakia, the third component of the triad, while being most frequent in the buccal mucosa, may still be found in the conjunctiva and in the mucosae of the gastrointestinal and genitourinary tracts.^{3,5} Lichen plano and non-specific mucositis may also be observed.^{4,7,8} The mucosae of the esophagus, urethra and lacrimal duct may be stenosed or show partial constriction leading to dysphagia, dysuria and epiphora, respectively.⁵ In the buccal mucosa, ulcerous vesicles and atrophic areas could also be observed.⁵

Numerous findings in diverse organs and systems were described in association with the classic triad. Skeletal manifestations occur in 28% of cases, which includes bone fragility, osteoporosis, intracranial calcifications, microcephalia, hypoplasia of the mandibula, aseptic necrosis of the head of the femur, low stature and scoliosis.⁴ This patient presented with significant microcephalia (< 2.5 percentile) and low stature (at the 10 percentile). The scoliosis finding may not be related to the syndrome, but to his low stature and the precarious socio-economic conditions of his progenitors. Intra-uterine growth retardation, gastroduodenal peptic ulcer, adenomas and hepatic cirrhosis, phimosis, hypogonadism and cryptorchidism may also occur.^{1,2} The child in this report was born with unilateral cryptorchidism, which was surgically corrected at age 10. Ocular alterations are described in 46% of cases and include blepharitis, conjunctivitis, ectropia and congenital cataract.^{3,4} With the patient described, palpebral ptosis was verified. This latter finding was not described in the literature consulted, in spite of the description of various other neurological and ophthalmologic manifestations. Some patients present mental retardation and ataxia, though normal neurological development is most common.^{2,3} Also reported were alterations of the dental enamel, which propitiates excessive cavity formation, alveolar bone loss, gengivitis and premature tooth loss.^{1,3} Fine and sparse hairs, alopecia, premature canicie, seborrheic dermatitis may occur.⁴ Approximately 19% of patients develop pulmonary complications with restrictive defects, and with or without a reduction of diffusion capacity.^{1,2} Alterations in pulmonary microvasculature and pulmonary fibrosis also occur in varying degrees.²

Bone marrow failure is the main cause of premature mortality.² Approximately 90% of patients show peripheral cytopenia of one of more lineages, given that 85% develop cytopenia prior to age 20 (with the average age being 10 years).² Bone marrow failure may be an initial finding possibly preventing a diagnosis of dyskeratosis congenita until other manifestations arise. Aplastic anemia is rare in autosomal dominant cases.⁴ Immunologic alterations have been reported with a reduction of cellular and humoral immu-

surjam. A anemia aplástica é rara nos casos autossômicos dominantes.⁴ São relatadas alterações imunológicas, como diminuição da imunidade celular e humoral, o que gera maior susceptibilidade a infecções.^{1,2,5} Alguns pacientes possuem níveis elevados do fator de von Willebrand, sugerindo predisposição para dano endotelial.² É necessário o acompanhamento com hematologista, sendo indicada a biópsia da medula óssea quando se verificar alteração no sangue periférico. Essa criança não apresenta até o momento alterações hematológicas.

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).^{1,2} As neoplasias da pele e de mucosas geralmente ocorrem entre 20 e 50 anos.³ Carcinoma de células escamosas podem surgir nas áreas de leucoplasia da língua, boca, faringe, esôfago, estômago, ânus e reto.^{3,4,5,14} Casos de carcinoma de células escamosas na região plantar têm sido descritos.⁴

O tratamento é sintomático e paliativo, sendo ainda insatisfatório o que se refere à falência medular. Para isso têm sido utilizados andrógenos como a oximetolona, fatores estimulantes de colônias de macrófagos e granulócitos, eritropoietina, transfusões sanguíneas e transplante alogênico de medula.^{1,2,5,15} Nos casos de transplante de medula óssea relatados na literatura foram altas as taxas de mortalidade e morbidade. Foram comuns complicações como reação do enxerto-*versus*-hospedeiro, vasculite, insuficiência hepática e fibrose pulmonar. Nos pacientes que sobrevivem ao transplante há maior risco para o desenvolvimento de malignidades devido à necessidade do uso de imunossuppressores.⁴ O emprego de retinóides oral e tópico pode causar remissão parcial da leucoplasia bucal.³ Nesse paciente optou-se pela observação da leucoceratose da língua.

A média de vida dos pacientes com disceratose congênita autossômica recessiva ou recessiva ligada ao X é de 33 anos, sendo a maioria das mortes associada a complicações hematológicas ou malignidades. Na forma autossômica dominante, a sobrevida média é maior, acima de 50 anos, sendo a maioria das mortes não relacionada diretamente à disceratose congênita.⁴

A disceratose congênita tem sido ocasionalmente confundida com a anemia de Fanconi. Ambas as síndromes apresentam falência da medula óssea, envolvimento cutâneo e predisposição para o desenvolvimento de malignidades. Anomalias ortopédicas, como aplasia ou hipoplasia dos polegares e número reduzido dos ossos do carpo, e alterações estruturais renais, como agenesia renal e rins ectópicos, são comuns na anemia de Fanconi e raras na disceratose congênita.^{4,15} Na anemia de Fanconi a hiper melanose tende a ser mais generalizada e de surgimento mais precoce, quando comparada com a da disceratose congênita. Manchas café com leite são mais comuns na anemia de Fanconi. A presença dessas manchas torna o diagnóstico de disceratose congênita improvável para alguns autores⁴ e

nity, which generates greater susceptibility to infections.^{1,2,5} Some patients possess high levels of von Willebrand's factor, suggesting a predisposition for endothelial damage.² Follow-up with a hematologist is required, and a bone marrow biopsy must be indicated when any alteration in the peripheral blood has been verified. The child described in the present paper did not show any haematological alterations until the present moment.

A greater risk is recognized for malignant diseases, with cases of myelodysplasia, leukaemia, Hodgkin's lymphoma, carcinomas and adenocarcinomas in various organs (pancreas, lung and mucosae of the gastrointestinal tract).^{1,2} Neoplasias of the skin and mucosae usually occur between age 20 and 50 years.³ Squamous cell carcinoma may arise on the areas of tongue leukoplakia, the mouth, pharynx, oesophagus, stomach, anus and kidney.^{3,4,5,14} Cases of squamous cell carcinoma in the plantar aspect of the foot have been described.⁴

Treatment is symptomatic and palliative, though regarding bone marrow failure it is still unsatisfactory. For the latter, androgens have been used, such as oxymetholone, which are stimulating factors of macrophage and granulocyte colonies, erythropoietin, blood transfusions and allogenic bone transplant. In the cases of bone marrow transplant reported in the literature, mortality and morbidity rates were high. Complications were common, such as graft-versus-host reaction, vasculitis, hepatic insufficiency and pulmonary fibrosis. In patients who survived the transplant there was a higher risk of developing malignancies owing to the necessary use of immunosuppressants. The use of oral and topical retinoids may cause partial remission of oral leukoplakia. With the patient at hand leukokeratosis of the tongue was determined as the result of the observation.

In as much as the lives of patients with dyskeratosis congenita autosomal recessive or X-link recessive is 33 years, most deaths have been in association with haematological or malignant complications. In the autosomal dominant form, the average survival rate is greater, passing 50 years. Most deaths have been related directly to dyskeratosis congenita.⁴

Dyskeratosis congenita has occasionally been mistaken for Fanconi's anemia. Both syndromes show bone marrow failure, cutaneous involvement and a predisposition to developing malignancies. Orthopedic anomalies, such as aplasia or hypoplasia of the thumbs and a reduced number of carpal bones, as well as renal structure alterations, such as renal agenesis and ectopic kidneys, are common in Fanconi's anemia, but rare in dyskeratosis congenita.^{4,15} In Fanconi's anemia, hypermelanosis tends to be the most generalized, which also arises most prematurely, when compared with dyskeratosis congenita. Café au lait spots are more common in Fanconi's anemia. The presence of these spots makes the diagnosis of dyskeratosis congenita improbable for some authors⁴ but possible for others.⁵

possível para outros.⁵ Quebras cromossômicas induzidas por diepoxibutano, mitomicina ou bleomicina estão aumentadas em todos os casos de anemia de Fanconi e apenas raramente na disceratose congênita.⁴ Outras dermatoses com pigmentação reticulada, com ou sem acometimento freqüente da região cervical, como a doença de Kitamura, a acropigmentação reticulada de Dohi, a síndrome de Dowling-Degos, a dermatite atópica, a síndrome de Werner, a doença de Darier, as ictioses e a discromatose universal, devem ser lembradas no diagnóstico diferencial.¹⁷

No caso em questão foram encontrados múltiplos achados compatíveis com os descritos na literatura (hiperpigmentação reticulada da pele, unhas distróficas, leucoceratose no dorso da língua, microcefalia, criptorquidia. O paciente tem duas irmãs que não são afetadas pela doença, o que sugere tratar-se de uma forma recessiva ligada ao X. 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.

É fundamental o diagnóstico precoce da doença e o pronto tratamento das complicações malignas e hematológicas, assim como o aconselhamento genético.^{4,7,8} Pacientes com anemia aplástica inexplicada ou imunodeficiência abaixo dos 10 anos de idade devem ser investigados para disceratose congênita.¹ É possível o diagnóstico pré-natal em famílias de pacientes com história da doença ligada ao X, por meio da análise do DNA, que permite a identificação de mulheres portadoras.^{1,11,12} Existe um Registro Internacional de Casos de Disceratose Congênita na Grã-Bretanha (Hammersmith Hospital, Londres),⁶ que conta atualmente com cerca de 200 pacientes, o que tem sido essencial para a identificação de novos aspectos da doença e para onde já foi enviada a solicitação de inclusão do presente caso. Na literatura consultada encontrou-se o relato de seis pacientes brasileiros com disceratose congênita: cinco do sexo masculino¹⁸⁻²² e uma do sexo feminino.²³ No Registro de Disceratose Congênita do Hospital Hammersmith havia oito casos brasileiros inscritos até o ano de 2000.¹ □

Chromosomal breaks induced by diepoxibutane, mitomycin or bleomycin are augmented in all cases of Fanconi's anemia, but rarely in dyskeratosis congenita.⁴ Other skin diseases with reticulate pigmentation, with or without a frequent affliction of the cervical region, such as Kitamura's disease, reticulate acropigmentation of Dohi, Dowling-Degos's syndrome, atypical dermatitis, Werner's syndrome, Darier's disease, ichthyoses and universal dyschromatosis, have to be recalled in the differential diagnosis.¹⁷

In the present case report, multiple findings were compatible with those described in the literature (reticulate hyperpigmentation of the skin, nail dystrophy, leukokeratosis plaques on the dorsal aspect of the tongue, microcephalia, cryptorchidism. The patient has two sisters who are not affected by this disease. This suggests that we are dealing with an X-linked recessive form. Up to the present time, none of the possible complications that were described have been observed. However, a rigorous multidisciplinary follow-up of the patient is planned, with a view to early detection of any abnormalities.

Early diagnosis of the disease is fundamental, as is the prompt treatment of malignant and hematologic complications, such as genetic consulting.^{4,7,8} Patients with unexplained aplastic anemia or immunodeficiency occurring at less than 10 years of age must be investigated for dyskeratosis congenita.¹ A pre-natal diagnosis is possible for families of patients with a history of X-linked disease, by means of a DNA analysis allowing the identification of female carriers.^{1,11,12} There exists an International Registry of Dyskeratosis Congenita Cases in Great Britain (Hammersmith Hospital, London),⁶ which currently gathers about 200 patients. It has been essential for the identification of new aspects of the disease. A request to include the patient reported in this study at Hammersmith Hospital has already been made. In the literature consulted, we found a report of six Brazilian patients with dyskeratosis congenita: five male,¹⁸⁻²² and one female.²³ In the Hammersmith Hospital Dyskeratosis Congenita Registry there have been eight Brazilian cases reported since the year 2000.¹ □

REFERÊNCIAS / REFERENCES

1. Dokal I. Dyskeratosis congenita in all its forms. *Br J Haematol* 2000;110(4):768-79.
2. Dokal I. Dyskeratosis congenita. *Br J Haematol* 1999;105(Suppl 1):11-5.
3. Mallory SB, Krafchik BR. What syndrome is this characteristic of? *Pediatr Dermatol* 1991;8(1): 81-3.
4. Drachtman RA, Alter BP. Dyskeratosis congenita. *Dermatol Clin* 1995;13(1):33-9.
5. Kraemer KH. Heritable diseases with increased sensitivity to cellular injury. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K et al., eds. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. New York: McGraw-Hill, 1999:1848-62.
6. Knight S, Vulliamy T, Copplestone A et al. Dyskeratosis congenita (DC) registry: identification of new features of DC. *Br J Haematol* 1998;103(4):990-6.
7. Sölder B, Weiss M, Jager A. Dyskeratosis congenita: multisystemic disorder with special consideration of immunologic aspects. *Clin Pediatr* 1998;37(9):521-30.
8. Dokal I. Dyskeratosis congenita: recent advances and future directions. *J Pediatr Hematol Oncol* 1999;21(5):344-55.
9. Longo F, Di Leo G, Tamaro P et al. Dyskeratosis congenita: a case with early onset. *Pediatr Dermatol* 1997;14(5):411-3.
10. Joshi RK, Atukorala DN, Abanmi A et al. Dyskeratosis congenita in a female. *Br J Dermatol* 1994;130(4):520-2.
11. McGrath JA. Dyskeratosis congenita: new clinical and molecular insights into ribosome function. *Lancet* 1999; 353:1204-5.
12. Coulthard S, Chase A, Pickard J et al. Chromosomal breakage analysis in dyskeratosis congenita peripheral blood lymphocytes. *Br J Haematol* 1998;102(5):1162-4.
13. Limmer RL, Zurowski SM, Swinfard RW et al. Abnormal nails in a patient with severe anemia. *Arch Dermatol* 1997;133(1):97-8,101.
14. Moretti S, Spallanzani A, Chiarugi A et al. Oral carcinoma in a young man: a case of dyskeratosis congenita. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000;14(2):123-5.
15. Sybert VP. *Genetic skin disorders*. New York: Oxford University Press, 1997:264-70.
16. Ganguly S. Dyskeratosis congenita (Zinsser-Engman-Cole syndrome). *Indian J Pediatr* 1996;63(6):823-6.
17. Itin PH, Lautenschlager S. Genodermatosis with reticulate, patchy and mottled pigmentation of the neck - a clue to rare dermatologic disorders. *Dermatology* 1998;197(3):281-90.
18. Santos IB, Sabino JR, Silva RE. Disceratose congênita - síndrome de Zinsser, Engman e Cole. *An bras Dermatol* 1987;62(2):115-6.
19. Kszan MS, Azeka TN, Santamaria JR. Disceratose congênita: relato de caso. *An bras Dermatol* 1997; 72(2) : 159-62.
20. Lôbo J, Barreto SP, Jardim ML. Doença de Zinsser, Engman e Cole. *An bras Dermatol* 1964;39:33-8.
21. Miranda MF, Neves CD, Caputo E, et al. Poikilodermie. *Ann Dermatol Venereol* 2001;128:551-2.
22. Ramos e Silva J. Syndrome de Zinsser-Fanconi. *Ann Dermatol Syphiligr* 1966;93:497-502.
23. Almeida Jr HL, D'Elia PB, Roth MGM et al. Spontaneous chromosomal instability in a female child with dyskeratosis congenita. *An bras Dermatol* 1998;73(1):57-60.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA: / MAILING ADDRESS:

Sílvia Pimenta de Carvalho

Rua São Paulo, 2198 /601

Belo Horizonte MG 30170-132

Tel.: (31) 3335-6590

E-mail: silviapimenta@hotmail.com