

CARTAS - CASO CLÍNICO

Disqueratose congênita segmentar – Um desafio diagnóstico ☆☆☆



Prezado Editor,

A disqueratose congênita (DC) é uma telomeropatia com tríade clássica: unhas distróficas, leucoplasia oral e pigmentação reticular cutânea.¹⁻³ Ocorre majoritariamente em homens, podendo ser autossômica recessiva ou dominante; ou ligada a X recessiva. Inicialmente foi descoberta mutação no gene da disquerina/*DKC1* no cromossoma X, com redução da atividade da telomerase, e consequente encurtamento telomérico, sendo a primeira ligação entre telômeros e doença em humanos.¹

Mutações nos genes *ACD*, *CTC1*, *NAF1*, *NHP2*, *NOP10*, *PARN*, *POT1*, *RTEL1*, *STN1*, *TERC*, *TERT*, *TINF2*, *WRAP53* e *ZCHC8* também são descritas,² aumentando a complexidade da enfermidade. Os genes *TINF2* (12,5%), *RTEL1* (14,5% – AD e 7,5% – AR), *TERT* (23,5%) e *DKC1* (16% do total e 22% se forem masculinos) são os mais comumente afetados.¹

Examinamos uma paciente de 40 anos, branca, que apresentava alterações palmoplantares, ungueais e manchas no tronco, assintomáticas, iniciadas aos 4 anos.

Ao exame físico, encontramos hiperqueratose com descamação lamelar em toda a planta direita, calcanhar esquerdo e focalmente na palma direita (fig. 1A-B). O acometimento ungueal era heterogêneo: do segundo ao quarto pododáctilos, observou-se microníquia à direita (fig. 1C), onde a região plantar era mais afetada; apresentava também anoníquia do segundo e quarto quirodáctilos direitos; à esquerda, apresentava diminuição da largura da lâmina ungueal do terceiro, pterígio do segundo e distrofia canalicular do quarto quirodáctilos (fig. 2).

A paciente apresentava manchas hiperocrômicas irregulares reticuladas, com limite na linha média no abdome (fig. 3A). No dorso da mão direita observou-se alteração

pigmentar segmentar com hiper e hipocromia (fig. 3B). A mucosa oral não apresentava alterações.

Os exames laboratoriais resultaram sem alterações; o exame micológico das plantas foi negativo. O anátomo-patológico de lesão hiperqueratótica da palma direita demonstrou importante retificação da epiderme com orto-hiperqueratose; na derme, foram observadas fibrose e proliferação de pequenos vasos (fig. 4A), e da hiperpigmentação no abdome evidenciaram-se focos de degeneração vacuolar de células basais com leve derrame pigmentar (fig. 4B). A coloração de Fontana-Masson da área hiperpigmentada demonstrou distribuição irregular da melanina na epiderme e derrame pigmentar (fig. 4C).

O único filho da paciente apresentava hiperqueratose palmoplantar bilateral, microníquias e leucoplasia na língua. Ele foi submetido a transplante de medula em virtude de aplasia de medula aos 4 anos, causando trombocitopenia importante. Seu sequenciamento evidenciou mutação no gene *TINF2* – p.Arg282His (c.845G>A), descrita em casos autossômicos dominantes.

Telômeros consistem em repetições idênticas de aminoácidos, com efeito protetor aos cromossomos, e vão encurtando no decorrer da vida. Mutações nas proteínas envolvidas nesse processo levam ao envelhecimento celular precoce.^{1,2}

A disqueratose congênita é telomeropatia multissistêmica rara,^{3,4} com manifestações mucocutâneas características: hiperpigmentação reticulada da pele e unhas distróficas, ambas presentes no quadro da paciente em questão, e leucoqueratose em mucosas,^{3,4} presente apenas no filho da paciente relatada.

O quadro clínico segmentar dessa paciente deve-se provavelmente a mosaicismo, por mutação mais tardia, chamada de mutação pós-zigótica, levando duas populações de células, carreadoras ou não da mutação, com a repercussão clínica de alterações seguindo linhas embrionárias, visto aqui no acometimento ungueal e na alteração pigmentar. Isso também ocorre nas gônadas, havendo nelas também duas populações de células, o chamado mosaicismo gonadal. A fecundação de óvulo carreador da mutação leva a quadro mais intenso, como visto no filho da paciente, com todas as unhas afetadas, leucoplasia e aplasia de medula, interessantemente sem alteração pigmentar.

As unhas são mais comumente afetadas, e podem desaparecer ou podem estar ausentes no nascimento, levando a uma aparência afilada dos dedos. A variedade de alterações vista em nossa paciente levam à dificuldade diagnóstica.

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501226>

☆ Como citar este artigo: Almeida Jr HL, Facchini CM, Colpo CU, Maciel MS, Custódio AJB, Paganelli A. Segmental dyskeratosis congenita – A diagnostic challenge. An Bras Dermatol. 2025;100:501226.

☆☆ Trabalho realizado no Serviço de Dermatologia, Santa Casa de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil.

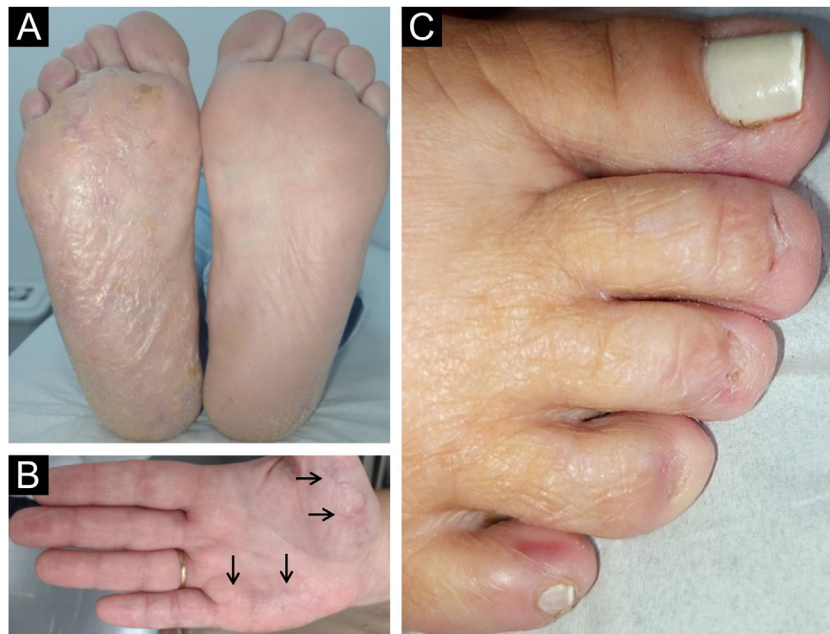


Figura 1 (A) Hiperqueratose difusa na planta direita. (B) Hiperqueratose focal na palma direita (setas). (C) Microníquia do segundo ao quarto pododáctilos direitos.

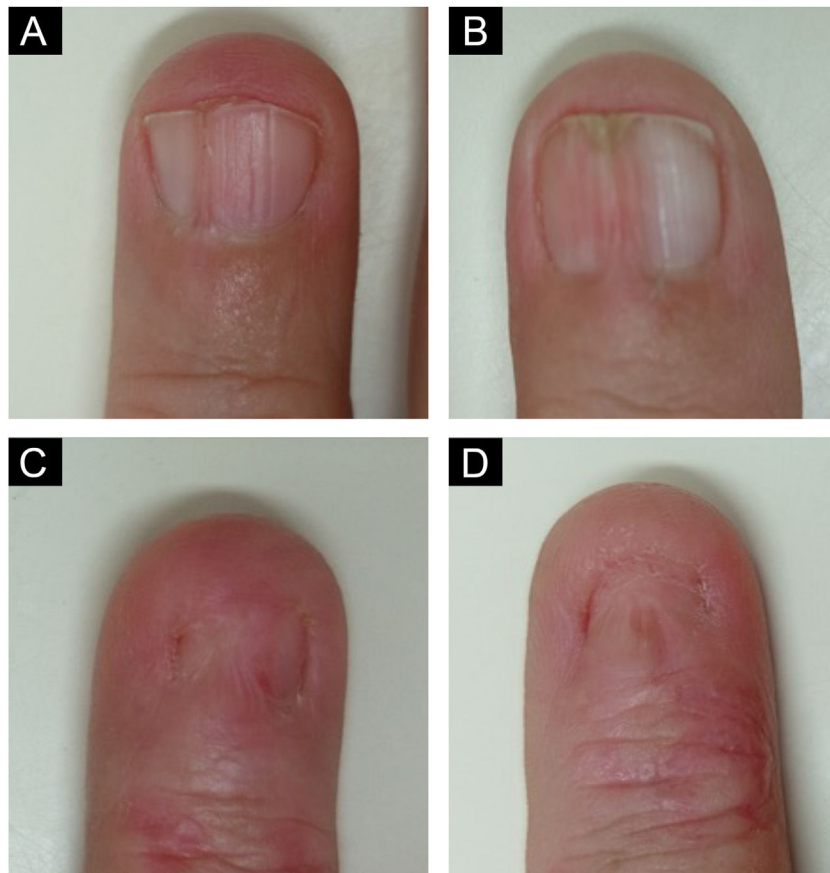


Figura 2 Variabilidade do envolvimento ungueal. (A) Sulcos longitudinais. (B) Pterígio leve. (C) Pterígio intenso. (D) Anoníquia. A pele das falanges distais das unhas mais afetadas (C-D) apresenta leve eritema e descamação.

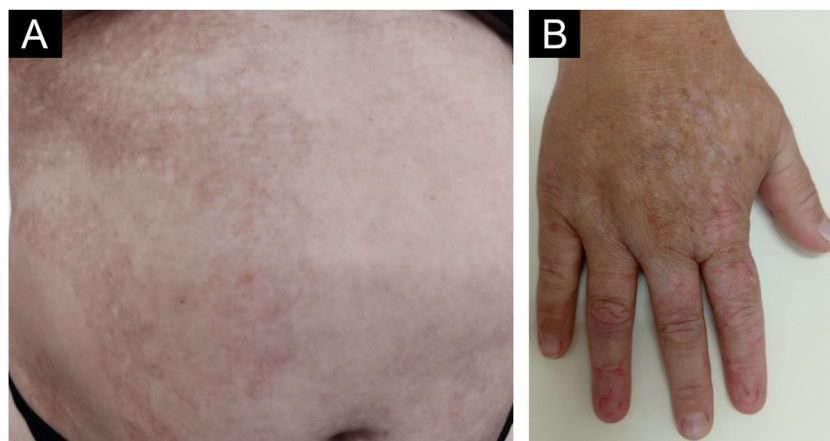


Figura 3 (A) Máculas hiper pigmentadas segmentares no abdome à direita. (B) Hipo e hiperpigmentação segmentar localizada no dorso da mão direita.

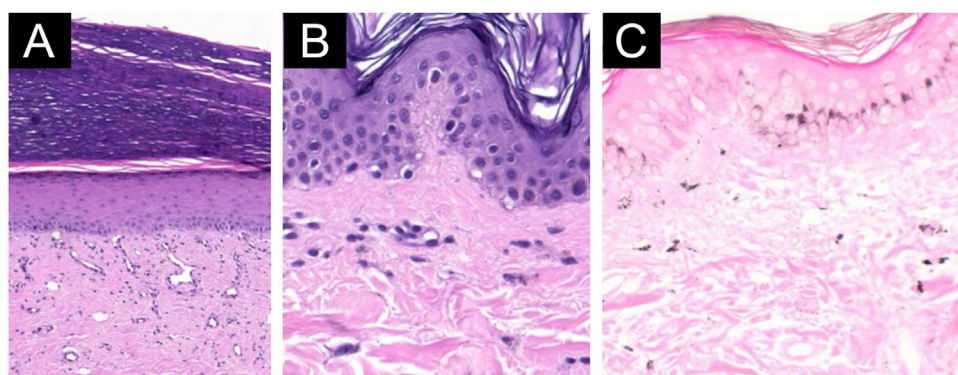


Figura 4 Microscopia óptica com achados inespecíficos. (A) Lesão hiperqueratótica da palma direita com importante retificação da epiderme com orto-hiperqueratose e na derme observam-se fibrose e proliferação de pequenos vasos (Hematoxilina & eosina, 200 x). (B) Hiperpigmentação no abdome com focos de degeneração vacuolar de células basais com leve derrame pigmentar (Hematoxilina & eosina, 400 x). (C) Coloração de Fontana-Masson demonstrando distribuição irregular de melanina na epiderme e derrame pigmentar (x200).

Anoníquia, onicosquiza, estrias ou fraturas longitudinais, traquioníquia, coiloníquia, pterígio, leuco e melanoníquia já foram descritas.^{1,2}

A mutação encontrada já foi descrita anteriormente,⁴⁻⁶ afetando não a telomerase, mas um complexo chamado de telossoma, que tem a finalidade de proteger os telômeros e regular a telomerase,⁷ levando a encurtamento precoce dos telômeros.^{5,6}

Em uma coorte de 175 pacientes com DC,⁵ demonstrou-se afecção do gene *TINF2* em 33 (18,8%, um pouco acima de outros relatos).¹ Desses, 32 tiveram anemia aplástica. Como controle, utilizaram 244 pacientes com falência medular e três indivíduos tinham mutação nesse gene, exemplificando a complexidade do assunto.⁵ As mutações no *TINF2* podem cursar com retinopatia, também chamada de síndrome de Revesz.⁸

Os homens são mais afetados do que as mulheres,¹ o que mostra a importância do padrão de herança recessivo ligado ao X. As mulheres com DC ligada ao X costumam apresentar fenótipos mais brandos, com clínica menos grave. Isso ocorre em virtude do fenômeno de lionização,⁷ processo que inativa um dos dois cromossomos X em células femininas,

gerando atividade transcricional reduzida. Nesses casos, a manifestação dos sintomas estará presente sempre em idade mais avançada.⁷

O diagnóstico tardio da DC é decorrente do amplo espectro de apresentações clínicas, da falta de testes laboratoriais específicos e da ausência de histopatologia conclusiva,^{3,4} como visto neste caso. Dermatologistas devem estar atentos, uma vez que a doença pode cursar com complicações hematológicas graves e malignidades, como leucemia, carcinoma espinocelular a partir das leucoceratoses e linfoma não Hodgkin.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Hiram Larangeira de Almeida Jr.: Aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e

interpretação dos dados; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Cecília Mazzoleni Facchini: Aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Camila Urach Colpo: Aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Manuela Sallaberry Maciel: Aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Ana Júlia Baschiroto Custódio: Aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Aline Paganelli: Aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Disponibilidade de dados de pesquisa

Não se aplica.

Conflito de interesses

Nenhum.

Editor

Ana Maria Roselino

Referências

1. Savage SA. Dyskeratosis congenita and telomere biology disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2022;2022:637–48.
2. Neri Morales C, Cuestas D, Ángel F, Illetaty Urbano FA, Rodríguez PA, Brito JA, et al. Dyskeratosis congenita associated with a novel missense variant in TERT: approach for the dermatologists. *Arch Dermatol Res*. 2024;316:438.
3. Carvalho SP, Silva CMR, Gontijo B, Pereira LB, do Vale ES. Dyskeratosis congenita – case report and literature review. *An Bras Dermatol*. 2003;78:579–86.
4. Roake CM, Juntilla M, Agarwal-Hashmi R, Artandi S, Kuo CS. Tissue-specific telomere shortening and degenerative changes in a patient with TINF2 mutation and dyskeratosis congenita. *Hum Pathol (N Y)*. 2021;25:200517.
5. Walne AJ, Vulliamy T, Beswick R, Kirwan M, Dokal I. TINF2 mutations result in very short telomeres: analysis of a large cohort of patients with dyskeratosis congenita and related bone marrow failure syndromes. *Blood*. 2008;112:3594–600.
6. Callea M, Martinelli D, Cammarata-Scalisi F, Grimaldi C, Jilani H, Grimaldi P, et al. Multisystemic manifestations in rare diseases: the experience of dyskeratosis congenita. *Genes (Basel)*. 2022;13:496.
7. Gupta V, Kumar A. Dyskeratosis congenita. *Adv Exp Med Biol*. 2010;685:215–9.
8. Lin MH, Chou PC, Lee IC, Yang SF, Yu HS, Yu S. Inherited reticulate pigmentary disorders. *Genes (Basel)*. 2023;14:1300.

Hiram Larangeira de Almeida Junior ^{a,*},
Cecília Mazzoleni Facchini ^b, Camila Urach Colpo ^b,
Manuela Sallaberry Maciel ^c,
Ana Júlia Baschiroto Custódio ^c e Aline Paganelli ^d

^a Pós-Graduação em Saúde e Comportamento, Universidade Católica de Pelotas, Pelotas, RS, Brasil

^b Serviço de Dermatologia, Santa Casa de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil

^c Faculdade de Medicina, Universidade Católica de Pelotas, Pelotas, RS, Brasil

^d Centro de Anatomia Patológica, Pelotas, RS, Brasil

* Autor para correspondência.

E-mail: hiramalmeidajr@hotmail.com (H.L. Junior).

Recebido em 22 de abril de 2025; aceito em 4 de junho de 2025