

Dyskeratosis congenita: molekuláris diagnosztika és terápiás lehetőségek

REIGER ZSOLT DR.^{1, 2*} ■ VARGA GERGELY DR.^{3*} ■ TÓTH BEÁTA¹
MARÓDI LÁSZLÓ DR.¹ ■ ERDŐS MELINDA DR.¹

¹Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum,
Infektológiai és Gyermekimmunológiai Tanszék, Debrecen

²Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Gyermekgyógyászati Klinika
és Gyermekegészségügyi Központ, Szeged

³Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, III. Belgyógyászati Klinika, Budapest

A dyskeratosis congenita különböző öröklődésmenetet mutató ritka kórkép, amelyre csontvelő-elégtelenség és korai öregedés jellemző. A közleményben, egy felnőttkorban diagnosztizált beteg esete kapcsán, a szerzők áttekintést nyújtanak a betegség klinikumáról, patomechanizmusáról, genetikai hátteréről és a diagnosztikai, illetve terápiás lehetőségekről. A beteg esetében a dyskerin kódozó gén mutációanalízis-vizsgálata során a c.IVS2-5C>G splice site mutáció volt kimutatható. Az esetismertetéssel a szerzők felhívják a figyelmet a korai diagnózis jelentőségére, amely lehetővé teszi a súlyos, invazív fertőzések és noninfekciós szövődmények kialakulásának megelőzését, és a beteg idejekorán történő csontvelő-transzplantációs programba vételét. A genetikai vizsgálatok segítségével lehetőség nyílik az érintett családokban a hordozóállapot kiszűrésére, így a génszintű diagnosztika pótolhatatlan segítséget nyújt a családtervezésben és a prae-natalis diagnosztikában is.

Kulcsszavak: dyskeratosis congenita, aplasztikus anémia, telomer, telomeráz, dyskerin

Molecular diagnosis and therapeutic measures in patients with dyskeratosis congenita

Dyskeratosis congenita is a rare genetically heterogeneous disorder characterized by bone marrow failure and premature ageing. Current knowledge on clinical manifestations, molecular pathomechanisms, diagnostic criteria and therapeutic possibilities of patients with dyskeratosis congenita are described. Mutation analysis of the gene encoding for dyskerin revealed the c.IVS2-5C>G splice site mutation. The importance of early diagnosis in order to prevent severe invasive infections and non-infectious complications is emphasized. Family screening is important to identify carriers as prenatal genetic diagnosis conveys great benefits for family planning.

Keywords: dyskeratosis congenita, aplastic anemia, telomere, telomerase, dyskerin

(Beérkezett: 2010. január 6.; elfogadva: 2010. január 18.)

Rövidítések

AA = aplasztikus anémia; AD = autoszomális domináns; AR = autoszomális recesszív; DC = dyskeratosis congenita; DKC1 = dyskeratosis congenita 1 gén; EPO = eritropoetin; ET = esszenciális thrombocytopenia; HgbF = foetalis hemoglobin; HH = Hoyeraal-Hreidarsson; HR-CT = (high resolution computer tomography) nagy felbontóképességű komputertomográfia; MDS = myelodysplasiás szindróma;

PCR = (polimerase chain reaction) polimeráz láncreakció; PF = pulmonális fibrosis; PNH = paroxysmalis nocturnalis haemoglobinuria; RS = Révész-szindróma; S-DC = sporadikus DC; TERC = (telomerase RNA component) telomeráz RNS-komponens; TERT = (telomerase reverse transcriptase) telomeráz reverz transzkriptáz; TIN = telomeric-repeat binding factor-interacting nuclear protein; TINP = telomeric-repeat binding factor-interacting nuclear factor gén; TSH = thyroideastimuláló hormon

*Megosztott első szerzőség.

A csontvelő-elégtelenséggel járó progeria szindrómák közé sorolt dyskeratosis congenita (DC) vagy más néven Zinsser–Engmann–Cole-szindróma egy ritka, több szervet érintő örökletes szindróma, amelyet jellegzetes klinikai tünetegyüttes és genetikai heterogenitás jellemez [1]. A kórkép további elnevezései a poikiloderma atrophicum vasculare és a polydysplasia ectodermica. A betegség incidenciája körülbelül 1:1 millió [2]. A leggyakoribb klinikai tünetek a gyorsan megújuló szöveteket, elsősorban a csontvelőt és a kültakarót érintik. Az úgynevezett mucocutan triász (abnormális bőrpigmentáció, körömdystrophia, leukoplakia) és az aplasztikus anémia (AA) mellett más szerveket érintő ritka manifesztációk is ismertek [3]. A mortalitás szempontjából a csontvelő-elégtelenség, a tüdőérintettség és az átlagosnál gyakrabban előforduló malignus betegségek jelentősek.

A kórkép patomechanizmusában a sejtek öregedéséért felelős telomerek játszanak szerepet. DC-szindrómában szenvedő betegekben a progeriás tünetek kialakulásáért az életkornak megfelelőnél rövidebb telomerek felelősek [4]. A betegség hátterében a telomerek, illetve a telomeráz enzim strukturális felépítésében és funkciójában fontos szerepet játszó fehérjéket kódoló gének mutációi állnak. Az öröklődésment alapján a kórkép három különböző formáját különböztetjük meg, ezek az X-kromoszómához kötött recesszív, az autoszomális domináns és az autoszomális recesszív formák.

A betegség kezelésében a deprimált csontvelői működés serkentésére alkalmazott anabolikus szteroid (oxymetholon) -készítmények, az eritropoetin (EPO), valamint a kolóniastimuláló faktorok csak átmeneti javulást eredményeznek. Végleges megoldást az allogén őssejtátültetés jelenthet, amelynek azonban ennél a betegcsoportnál az átlagosnál nagyobb kockázata van [5].

Patomechanizmus

A betegség patomechanizmusának megértéséhez alapvetően hozzájárult *Elizabeth Blackburn, Carol Greider és Jack Szostak* kutatómunkája, akiket 2009-ben a telomerek, illetve a telomeráz enzim funkciójának és szerkezetének megismerését lehetővé tevő felfedezéseikért orvosi-életteni Nobel-díjjal tüntettek ki [6]. A kromoszómák végein található telomerek fontos szerepet játszanak a sejtek öregedési folyamataiban azáltal, hogy a sejtosztódások során egyre rövidülnek, így egyre kevésbé nyújtanak védelmet a DNS-károsodással szemben (1. ábra). Humán lymphocytákban végzett vizsgálatok alapján megállapították, hogy a telomerek hossza az emberi élet kezdetén körülbelül tízezer bázispár [7]. A kromoszómavégeken sapkaszerűen elhelyezkedő telomereket funkciójuk miatt találóan a kromoszómák védősapkáinak, védősisakjainak is nevezik. A hat nukleotid (gerincesekben: TTAGGG) ismétlődéséből álló telomerek szintéziséért egy reverz transzkriptázként működő ribonukleoprotein, a telomeráz enzim felelős [8]. Az enzim két alegységből épül fel: fehérjekomponense a

TERT (telomeráz reverz transzkriptáz), RNS-komponense pedig a TERC (telomeráz RNS-komponens), amelyekhez további, a telomeráz aktivitását szabályozó fehérjék kapcsolódnak (2. ábra). DC-szindrómában a telomerázkomplex egyes egységeit kódoló génekben bekövetkező mutációk miatt nem képződnek újabb telomerek, így a kromoszómák folyamatosan károsodnak, amely a sejtek idő előtti pusztulásához vezet. Ez a káros folyamat elsősorban a fiziológiásan is jelentős osztódási képességgel bíró sejtípusokban, így a haemopoieticus sejtekben és a kültakaró sejtjeiben lesz kifejezett (1. táblázat), amely megmagyarázza, hogy DC-ben miért a mucocutan és csontvelői érintettség dominál [4].

Molekuláris genetika

Eddig összesen hat génen írtak le mutációkat, amelyek összefüggésbe voltak hozhatók a DC-szindrómával (2. táblázat) [5]. A betegek közel felében a molekuláris genetikai ok azonban tisztázatlan maradt. Az alábbiakban az öröklődésment szerint elkülönített különböző kórfarmákban ismertetjük a lehetséges genetikai eltéréseket.

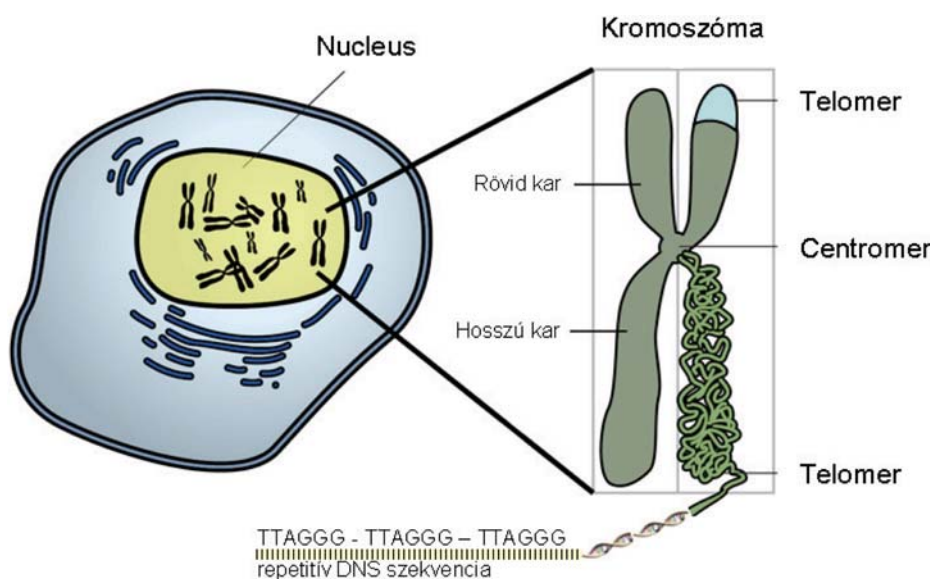
X-kromoszómához kötött dyskeratosis congenita

Az X-kromoszóma hosszú karjára (Xq28) lokalizált, 15 exont tartalmazó DKC1 (dyskeratosis congenita 1) gén a dyskerin nevű protein kódolásáért felelős. A dyskerin egy 514 aminosav hosszúságú fehérje, a telomeráz enzimkomplex része, és két doménből épül fel. A TruB katalitikus domén pseudouridinázként működik, míg a PUA domén RNS-kötő helyként (például TERC-kötő hely) funkcionál. A DKC1 génen több mint 50 mutációt írtak le, amelyek csak a hemizigóta fiúkban okoznak tüneteket, a hordozó nők egészségesek. A klinikai kép rendszerint súlyosabb, mint az autoszomális dominánsan öröklődő kórfarmákban [9].

A DC egyik legsúlyosabb formája, az X-kromoszómához kötött öröklődő Hoyeraal–Hreidarsson- (HH-) szindróma, amelyre intrauterin növekedési retardáció, microcephalia, kisagyi hypoplasia, immundeficientia, illetve aplasztikus anémia jellemző [10, 11]. Ennek a szindrómának a hátterében is a DKC1 gén mutációját találták [12].

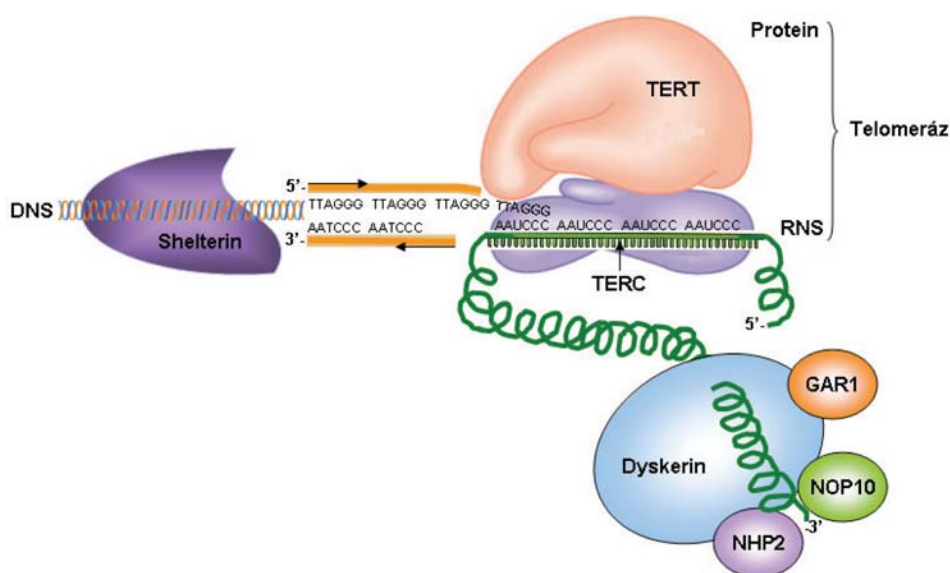
Autoszomális domináns dyskeratosis congenita

A telomeráz enzimkomplex két fő alegysége a katalitikus funkciót ellátó TERT és a telomerszintézishez nukleotid templátot biztosító TERC (2. ábra). Az alegységeket kódoló géneken (TERT: 5p15.33 és TERC: 3q26.2) eddig egyenként több mint 30 mutációt azonosítottak. Heterozigóta állapotban csak az egyik allélon



1. ábra

Kromoszómatelomerek. A kromoszómákba rendeződő DNS számára a kromoszómavégeken elhelyezkedő telomerek biztosítanak védelmet. A telomerek hat nukleotidból (TTAGGG) álló ismétlődő szekvenciákból épülnek fel, amelyek a sejtosztódások során egyre inkább rövidülnek. A telomereket úgy is elképzelhetjük, mint a cipőfűzők végeinek felrostozódását megakadályozó kis műanyag borítást



2. ábra

A telomeráz enzimkomplex szerkezete. A telomeráz enzimkomplex egy ribonukleoprotein, amely két fő részből épül fel. A TERT (telomeráz reverz transzkriptáz) protein komponens átíró enzimként funkcionál, míg a TERC (telomeráz RNS-komponens) RNS-templátul szolgál a DNS-szintézisben. A komplexhez további úgynevezett kis ribonukleoprotein-komponensek kapcsolódnak, mint a GAR1, a NOP10, az NHP2 és a dyskerin. A telomerek szintézisének szabályozásában a shelterinnek is fontos szerepe van

lévő (a vad típusú) gén funkcionál, amelynek következtében a fiziológiásnál kevesebb géntermék szintetizálódik. A telomerek csak fokozatosan károsodnak, amely a klinikai tünetek későbbi megjelenéséhez vezet [13]. Az autoszomális domináns kórformákra az anticipáció jellemző, amely azt jelenti, hogy az egymást követő generációkban a betegség egyre súlyosabb klinikai képet mutat [14]. A TERT és TERC géneken más kórképekben, így például aplasztikus anémia, myelodysplasia-szindróma, esszenciális thrombocytopenia, tüdőfibrosis, paroxysmalis nocturnal haemoglobinuria eseteiben is azonosítottak mutációkat [15].

Autoszomális recesszív dyskeratosis congenita

Az autoszomális recesszív öröklődésmentet mutató kórformában csak néhány esetben sikerült a molekuláris genetikai hátteret tisztázni. Eddig három gént azonosítottak, amelyek mutációja felelős lehet a recesszív forma kialakulásáért. A már korábban említett TERT gén mellett, egy szaudi családban a NOP10 fehérjét kódoló Nola3 génen, három további betegben pedig az NHP2 génen azonosítottak mutációt [16, 17]. A NOP10 és az NHP2 gének által kódolt fehérjék a ribonukleoprotein-

1. táblázat | A dyskeratosis congenitában érintett telomerázt expresszáló sejtek és a következményes klinikai tünetek és manifesztációk (DC: dyskeratosis congenita)

Szerv, szövet	Telomerázt expresszáló sejtek	DC-tünet, manifesztáció
Haj	Hajfolliculus sejtjei	Alopecia
Szájüreg	Squamosus epithelium	Leukoplakia (praecancerosus laesiók)
Bőr	Epidermis basalis rétege	Abnormális pigmentáció, körömdystrophia
Tüdő	2-es típusú alveolaris epithelsejtek	Fibrosis
Máj	?	Cirrhosis
Béltraktus	Intestinalis crypta sejtek	Béltbetegség
Testis	Spermatogoniumok	Hypogonadismus
Csontvelő	Progenitor stem sejt	Csontvelő-elégtelenség

komplex részei a dyskerinnel és a GAR1 proteinnel együtt (2. ábra). A GAR1 nincs közvetlen kapcsolatban az RNS-komponenssel, és a kódoló génjén sem találtak a DC-vel kapcsolatba hozható mutációt [18]. Recesszíven öröklődő TERT-mutációk esetén – a dominánshoz viszonyítva – rövidebb telomereket és csökkent telomerázaktivitást találtak [19].

A shelterin proteinkomplex

2008-ban a telomerázkomplextől megkülönböztetett shelterin proteinkomplexet is összefüggésbe hozták a DC patomechanizmusával. A shelterin meghatározza a telomervégek szerkezetét, valamint kontrollálja a telomert felépítő DNS-szakaszok szintézisét. Védőhatása nélkül a DNS repair mechanizmusok a kromoszómavégek DNS-ét hibásan alakítják ki. A shelterin proteinkomplex 6 fehérjéből áll [20], amelyek közül a TIN2-t (telomeric-repeat binding protein-1-interacting nuclear factor 2) kódoló génen (TINF2) írtak le AD- és sporadikus mutációkat azon betegeken, akiknél klinikailag DC-, illetve HH-szindróma, aplasztikus anémia vagy Révész-szindróma volt észlelhető [21, 22]. A Révész-szindróma, amelynek első két esetét magyar orvosok közölték, a DC egy ritka, súlyos altípusa [23, 24]. A betegséget kétoldali exudatív retinopathia, csontvelő-hypoplasia, körömdystrophia, vékony hajsálak, kisagyi hypoplasia és növekedési retardáció tünetegyüttese jellemzi. A TINF2-mutációt hordozó betegeknél a súlyos kórlefolyás a DC-szindrómák között is szokatlanul rövid telomerhosszúsággal magyarázható [22].

Klinikai tünetek – laboratóriumi eltérések

A DC heterogén, multisztémás betegség, amely különböző életkorban manifesztálódhat. A betegségben elsősorban a nagy sejturnovert mutató, telomerázt expresszáló szövetek érintettek (1. táblázat). A betegség

2. táblázat | Dyskeratosis congenitában (DC) és DC-szerű szindrómákban érintett gének (Ref. 5 alapján)

Gén	Ismert mutációk száma	Százalékos arány	Mutáció típusa	Kórkép
TERC	32	5–10%	Heterozigóta	AA, AD-DC, ET, MDS, PNH, PF
TERT	32	5%	Heterozigóta	AA, AD-DC, HH, PF
			Összetett heterozigóta	AR-DC, HH
DKC1	54	30%	Hemizigóta	X-DC, HH
NHP2	3	1–2%	Összetett heterozigóta	AR-DC
NOP10	1	<1%	Homozigóta	AR-DC
TINF2	18	10–15%	Heterozigóta	AA, AD-DC, HH, RS, S-DC

AA = aplasztikus anémia; AD-DC = autoszomális domináns DC; AR-DC = autoszomális recesszív DC; DC = dyskeratosis congenita; DKC1 = dyskeratosis congenita 1 gén; ET = esszenciális thrombocytopenia; HH = Hoyeraal-Hreidarsson; MDS = myelodysplasia szindróma; NHP2, NOP10 = NHP2 és NOP10 nevű ribonukleoproteinek; PF = pulmonalis fibrosis; PNH = paroxysmalis nocturnalis haemoglobinuria; RS = Révész-szindróma; S-DC = sporadikus DC; TERT = (telomerase reverse transcriptase) telomeráz reverz transzkriptáz; TERC = (telomerase RNA component) telomeráz RNS-komponens; TINF = telomeric-repeat binding factor-interacting nuclear factor

major és minor tüneteit a gyakoriság sorrendjében a 3. táblázatban foglaltuk össze. A kórképre a bőr- és nyálkahártya-eltérések a legjellemzőbbek. Az úgynevezett mucocutan triász, vagyis az abnormális bőrpigmentáció, a körömdystrophia és a leukoplakia a betegek több mint 75%-ában észlelhető. A bőr- és körömelváltozások rendszerint az első dekád végére megjelennek, míg a leukoplakia általában csak a 2. vagy 3. évtizedben jelentkezik először. A csontvelő-érintettség leginkább a 2. vagy 3. dekádban aplasztikus anémia vagy myelodysplasia formájában manifesztálódik [5].

A betegség legelfogadottabb kritériumrendszerét Vulliamy és munkatársai 2006-ban dolgozták ki [25]. Ennek alapján a DC diagnózisa kimondható a három mucocutan tünet fennállásakor, illetve ha a hypoplasias csontvelőműködés mellett legalább egy mucocutan tünet és legalább két minor tünet is észlelhető. A mortalitás szempontjából a legfontosabbak a csontvelőelégtelenség következtében kialakuló opportunista fertőzések, a főként 3. évtized után megjelenő malignus tumorok (leukémiák, epithelsejtes tumorok) és a tüdőfibrosis. Utóbbi ebben a betegcsoportban a csontvelő-transzplantáció az egyik sikertelenségének is leggyakoribb oka [9]. Ritkábban észlelt manifesztációk a következők: epiphora, tanulási nehézség, mentális retardáció, tüdő-érintettség (általában tüdőfibrosis), alacsony növekedés, kifejezett fogszuvasodás vagy fogvesztés, nyelőcsőszűkület, ősz haj, kopaszodás, gyér szempillák, hyperhidrosis,

3. táblázat | A dyskeratosis congenita (DC) major és minor tünetei. A DC diagnózisa kimondható a három mucocutan fennállásakor, illetve ha a hypoplasziás csontvelői működés mellett legalább egy mucocutan tünet és legalább kettő minor tünet észlelhető (Ref. 9 alapján)

Klinikai tünet	Gyakoriság (%)
<i>Major tünetek</i>	
Csontvelő-elégtelenség	85,5
Mucocutan triász	
Abnormális bőrpigmentáció	89
Körömdystrophia	88
Leukoplakia	78
<i>Minor tünetek</i>	
Epiphora	30,5
Mentális retardáció	25,4
Tüdőbetegség	20,3
Alacsony növés	19,5
Kifejezett fogszuvasodás, fogvesztés	16,9
Nyelőcsőszűkület	16,9
Korai őszülés, hajhullás	16,1
Izzadákonyság	15,3
Malignitás	9,8
Intrauterin növekedési retardáció	7,6
Májbetegség, peptikus ulcus, enteropathia	7,3
Ataxia, cerebellaris hypoplasia	6,8
Hypogonadismus, maldescensus testis	5,9
Microcephalia	5,9
Urethra strictura, phimosis	5,1
Osteoporosis, aszeptikus necrosis, scoliosis	5,1
Halláscsökkenés	0,8

malignus tumor, májérintettség, gastrointestinalis tünetek, cerebellaris hypoplasia és ataxia, hypogonadismus, maldescensus testis, microcephalia, urethraszűkület, illetve phimosis, osteoporosis, aszeptikus csontnecrosis, scoliosis és halláscsökkenés.

A laboratóriumi vizsgálatok során csontvelő-érintettség esetén a vérképben anémia, leukopenia és thrombocytopenia látható. A vörösvértestindexek (MCV, MCH) és a reticulocytaszám általában emelkedett. A HgbF-koncentráció rendszerint a felnőttkorra jellemző fiziológiai tartomány felett mérhető [26].

Terápia és gondozás

Jelenleg oki kezelés nem áll rendelkezésre. Az eddig alkalmazott terápiák az elégtelen csontvelői működés serkentését célozzák. Átmeneti megoldást jelenthet az anabolikus szteroid oxymetholon és a haemopoeticus faktorok (például EPO, GM-CSF, G-CSF) alkalmazása. Végleges terápiás megoldást az allogén őssejtátültetés je-

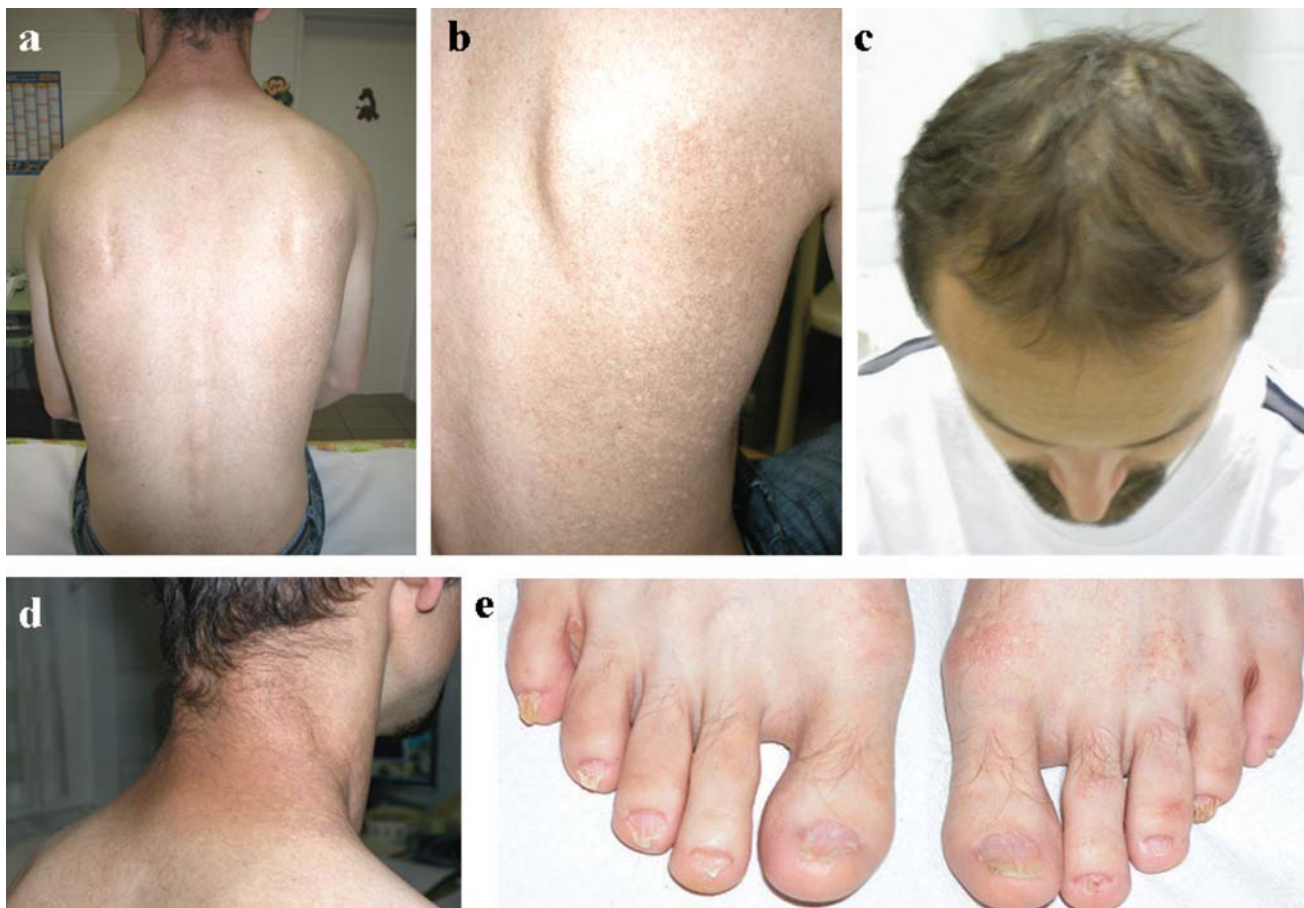
lenthet, bár a beavatkozás mortalitása ennél a betegcsoportnál az átlagosnál nagyobb. A fokozott kockázat elsősorban a gyakori tüdő- és érrendszeri szövődményekkel magyarázható. Az utóbbi években a nem myeloablatív fludarabinalapú protokollok használatával kevesebb szövődményt, kisebb toxicitást és magasabb túlélési arányt tapasztaltak [27].

A megfelelő donor megtalálásáig fontos a betegek rendszeres hematológiai-immunológiai gondozása. A betegek körülbelül ötödében kialakuló tüdőfibrosis miatt a diagnózis felállításakor javasolt légzésfunkciós vizsgálat, mellkasi HR-CT végzése, illetve a későbbiekben is a tüdőszövet állapotának és a légzésfunkciós paraméterek alakulásának rendszeres követése. A körülbelül hasonló gyakorisággal társuló nyelőcsőszűkület miatt a nyelőcsőstátus felmérésére nyeléses röntgenvizsgálat végzése szükséges. A betegség patomechanizmusából adódó krónikus enteropathia miatt fontos a roboráló étrend, kúraszerűen multivitaminok és probiotikumok fogyasztása, valamint antioxidánsok rendszeres szedése. A betegségben gyakran észlelt leukoplakia és praecancerosus szájnyalakhártya-laesiók miatt különös figyelmet kell fordítani a betegek rendszeres fogászati ellenőrzésére. A központi idegrendszeri státus felmérésére koponya-MR-vizsgálat és hallásvizsgálat javasolt. Fontos továbbá az osteoporosis, az aszeptikus csontnecrosis és a scoliosis fokozott veszélye miatt a csontizületi rendszer állapotának rendszeres felmérése.

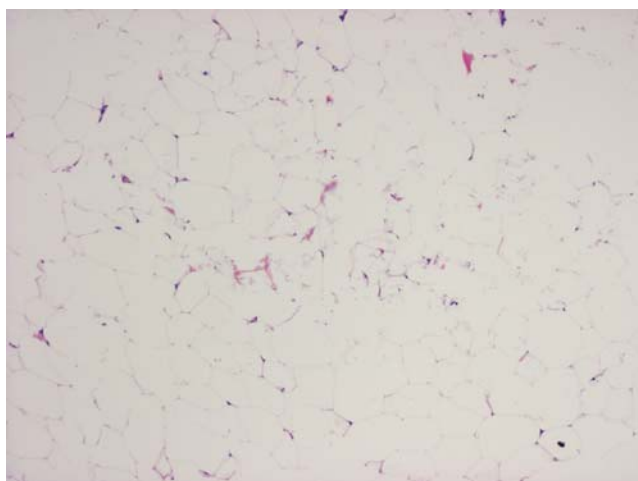
Módszerek

DNS-szekvenálás

A genomiális DNS kivonása EDTA-val alvadást gátló perifériás vérből GenElute Blood Genomic DNA kit (Sigma-Aldrich GmbH, Budapest) felhasználásával történt. A DKC1 gén exonjainak sokszorosítását polimeráz láncreakcióval (PCR, polimerase chain reaction) végeztük. Az exonok sokszorosítására használt oligonukleotidok szekvenciája és az alkalmazott PCR-kondíciók a szerzőktől beszerezhetők. A PCR reakciós elegy a következőket tartalmazta: 12,5 µL JumpStart REDTaq ReadyMix PCR Reaction Mix (Sigma-Aldrich GmbH, Budapest), 100 ng genomiális DNS, 0,5 µL 10 pmol/µL forward primer, 0,5 µL 10 pmol/µL reverse primer és 25 µL végtérfogatot kitevő desztillált víz. A PCR sikerességét és a felszaporított DNS-fragmentumok méretét agaróz gélelektroforézissel ellenőriztük. A PCR-termékek tisztítása Microcon YM-100 (Millipore Co., Bedford) tisztítóoszloppal történt. A szekvenálási PCR-reakció 20 µL összterfogatban a következőket tartalmazta: 4 µL 5X szekvenáló puffer, 2,5 µL BigDye Terminator v3.1, 8,5 µL desztillált víz, 1 µL 3.3 pmol/µL primer és 4 µL PCR-termék. A szekvenálási PCR-termékek tisztítása SigmaSpin Post-Reaction Clean-Up Columns (Sigma-Aldrich GmbH, Budapest) tisztítóoszlopon történt. A PCR-termékek szekvenciáját



3. ábra | Dyskeratosis congenitában szenvedő 30 éves betegről készült fotók. a–b) Hyperpigmentatio és reticularis rajzolatfokozódás a hát bőrén. c) Ritkás hajzat, vékony hajsálak. d) Feltűnő hyperpigmentatio a nyakon. e) Körömdystrophia



4. ábra | Dyskeratosis congenitában szenvedő beteg csontvelőképe. A csontvelő aplasztikus anémiának megfelelő képet mutat (HE festés)

BigDye Terminator Cycle sequencing kit (Applied Biosystems, Foster City, CA) felhasználásával ABI PRISM 3130 Genetic Analyzer (Applied Biosystems, Foster City, CA) automata szekvenálókészülékkel határoztuk meg.

Esetismertetés

A 30 éves férfi beteg gyermekkori anamnézisében pitvari septumzáródási defektus miatti kardiológiai gondozás, féldoldali maldescensus testis miatt végzett orchidopexia, illetve szövődménymentesen lezajlott varicella és parotitis epidemica szerepel. A beteg elmondása szerint körülbelül tízéves kora óta észlelhető hyperpigmentációval és reticularis rajzolatfokozódással járó bőrtünete, valamint a körömlemezek dystrophiája. Szájnyálkahártya-tünetet, illetve genitális laesiót eddig nem észlelt. 1997-től több alkalommal kezelték vesekövesség miatt. 2003-ban pneumonia miatt antibiotikum-kezelésben részesült. Évek óta visszatérően jelentkező hasmenése miatt 2009-ben gastroenterológiai kivizsgálás történt; a felső panendoszkópia krónikus antrumgastritist igazolt. 2009. szeptemberben rossz közérzet, 6 kg-os testsúlycsökkenés miatt hasi ultrahangvizsgálatra került sor, amely jobb oldali ureterolithiasist, a jobb vesében közepes fokú üregrendszeri tágulatot és tágult proximális jobb ureterszakaszt igazolt. A beteg pyelonephritis gyanúja miatt antibiotikum-kezelésben részesült. Az urológiai vizsgálat során testishypotrophiára is fény derült, a normális nagyságú prostata fájdalmas tapintatú volt; a beteg urográfias vizsgálatát jelenleg tervezik.

Az urológiai kivizsgálás során észlelt pancytopenia miatt 2009. szeptemberben hematológiai kivizsgálás kezdődött. A fizikális vizsgálat során a koránál idősebbnek tűnő, vékony, aszténiás testalkatú (Ts: 54,5 kg, Tm: 178 cm, BMI: 17,2 kg/m²), hypogonad küllemű betegnél enyhe microcephaliát, meglassult pszichomotoriumot és csökkent turgorú, vékonyabb, száraz bőrt észleltünk. Elsősorban a felső testfélén, kifejezetten a scapulák magasságában, valamint a nyakon hyperpigmentatio és reticularis rajzolatfokozódás volt látható (3. ábra a–b, d). A ritkás hajzat mellett, axillárisan hypotrichosis és az átlagosnál gyérbb szempillasor volt észlelhető (3. ábra c). Valamennyi ujjon feltűnő volt a körmök dystrophiája, a sárga színű körömlemezek feltöredezettek, szélük felrostozódott volt (3. ábra e). A beteg rákérdezésre elmondta, hogy körmöt egyáltalán nem vág, és hajvágásra is ritkán volt szüksége. A metatarsophalangealis ízületek felett erythemás, lichenoid plakkok voltak láthatók. A has vizsgálatakor kifejezetten élénk bélhangokat észleltünk. A beteg panaszként említette az évek óta észlelt gyakori könnyezést és izzadákonyságot. Elmondása szerint az iskolában nem volt jó tanuló. A beteg 31 éves nővére és 25 éves öccse egészségesek, az apai nagypapa 70 éves korában bőrrákban halt meg.

A vérvérvizsgálatok pancytopeniát igazoltak (Fvs: 2,6 G/l, Vvt: 3,43 T/l, Thr: 57 G/l), reticulocytosis-sal (Reti: 68 G/l; Reti%: 2,1%). A csontvelővizsgálat aplasztikus anémiának megfelelő képet igazolt 10%-os cellularitással, illetve felmerült hypocellularis myelodysplasia lehetősége is (4. ábra). Az erythropoeticus és myelopoeticus elemek jelentős dysplasiát mutattak, megakaryocyták a készítményben nem volt kimutatható; malignitásra utaló eltérés nem volt látható. A Westerngreen-érték gyulladásra nem utalt. A máj-, vese- és pancreasfunkció fiziológiás volt. A vasanyagcserére vonatkozó paraméterek hiányállapotra nem utaltak. A szérum immunglobulin-izotípus szintek (IgA, IgM és IgG) a korspecifikus normáltartományban voltak. A pajzsmirigyfunkciós vizsgálatok csökkent sTSH-szintet igazoltak. A HgbF-szint (HgbF: 2,4%) a felnőttkorra jellemző értéket meghaladta. A szemészeti vizsgálat során astigmatismust vélelmeztek. Fogászati vizsgálat során krónikus gingivitis volt észlelhető, leukoplakia vagy praecancerosus állapotra utaló eltérés nem volt látható. A mellkas-röntgenvizsgálat kórosat nem mutatott. A kétirányú lumbalis gerinc-röntgenvizsgálat során a lordosis kiegyenesedett, a sacrum dőlésszöge fokozott volt. A lumbosacralis porcrés dorsal felé ék alakban kissé szűkebb, az SI hátsó íve körülbelül ujjnyi szélességben nyitott volt. A sacrumon és a coccygeumon kóros eltérés nem volt látható. Az EKG-vizsgálat kórosat nem mutatott.

Az anamnesztikus adatok, a klinikai kép és a kórlefolys, valamint a laboratórium eltérések (pancytopenia) dyskeratosis congenitának megfeleltek. A diagnosztikus kritériumok közül 3 major és 8 minor tünet állt fenn,

amely alapján a klinikai diagnózis egyértelműen kimondható volt. Tekintettel a beteg nemére és negatív családi anamnézisére, a tanszék molekuláris genetikai laboratóriumában először az X-kromoszómához kötött örök-lődő DKC1 gént vizsgáltuk. A dyskerint kódoló gén mutációanalízis vizsgálata során a 2. intronban, a mínusz 5. pozícióban egy korábban már egy alkalommal, egy spanyol betegben leírt splice site mutációt eredményező C>G (cisztein>guanin) cserét (c.IVS2-5C>G) találtunk [28]. A beteg édesanyja a mutációra nézve heterozigótának bizonyult. A beteg gyermekvállalás előtt álló nővérenek és anyai ágon további családtagjainak vizsgálata folyamatban van. A beteg transzplantációs programba vétele megtörtént, a donorkeresést elindították. A családtagok között egyelőre HLA-identikus donort nem találtak.

Következtetések

A DC egy ritka, több szervet érintő progeria szindróma, amelyre a korai öregedés klinikai jelei mellett a csontvelő-elégtelenséggel magyarázható pancytopenia miatt visszatérő fertőzések és a malignus tumorok gyakoribb előfordulása jellemző. A Magyarországon genetikailag elsőként diagnosztizált betegben a DNS-végek védelmét biztosító telomerek szintézisében fontos szerepet játszó dyskerin fehérjét kódoló génen volt mutáció kimutatható. A 30 éves korban diagnosztizált beteg esetének ismertetése kapcsán arra hívjuk fel a figyelmet, hogy a karakterisztikus fenotípusos jegyek alapján már gyermekkorban fel kell hogy merüljön a betegség gyanúja, amelynek molekuláris genetikai vizsgálatára Magyarországon is lehetőség van. Az idejekorán felállított diagnózis fontos a csontvelő-elégtelenségből fakadó súlyos szövődmények megelőzésében [29]. A molekuláris genetikai vizsgálatok nemcsak megerősítik a feltételezett diagnózist, de lehetővé teszik a családtagok szűrővizsgálatát és várandós hordozó nők esetében a praenatalis genetikai szűrést, amelynek óriási jelentőségét nem kell hangsúlyozni [30, 31].

Köszönetnyilvánítás

A munka az OTKA PD 72445 (EM) támogatásával készült.

Irodalom

- [1] Marrone, A., Dokal, I.: Dyskeratosis congenita: molecular insights into telomerase function, ageing and cancer. *Exp. Rev. Mol. Med.*, 2004, 6, 1–23.
- [2] Amarasena, T. S. D., Hapuarachchi, G. K., de Silva M. H. A. D.: A female with dyskeratosis congenita. *Sri-Lanka J. Child Health*, 2005, 34, 130–131.
- [3] Zinsser, E.: Atrophia cutis reticularis cum pigmentationis, dystrophia unguium et leukoplakia oris (poikiloderma atrophicum vasculare jacobii). *Iconographia Dermatologica*, 1910, 5, 219–223.

- [4] Mitchell, J. R., Wood, E., Collins, K.: A telomerase component is defective in the human disease dyskeratosis congenita. *Nature*, 1999, 402, 551–555.
- [5] Walne, A. J., Dokal, I.: Advances in the understanding of dyskeratosis congenita. *Br. J. Haematol.*, 2009, 145, 164–172.
- [6] Blackburn E. H., Greider C. W., Szostak, J. W.: Telomeres and telomerase: The path from maize, Tetrahymena and yeast to human cancer and aging. *Nature Med.*, 2006, 12, 1133–1138.
- [7] Weng, N.: Telomere and adaptive immunity. *Mech. Aging Dev.*, 2008, 129, 60–66.
- [8] Collins, K., Mitchell, J. R.: Telomerase in the human organism. *Oncogene*, 2002, 21, 564–579.
- [9] Kirwan, M., Dokal, I.: Dyskeratosis congenita: a genetic disorder of many faces. *Clin. Genet.*, 2008, 73, 103–112.
- [10] Hoyerlaal, H. M., Lamvik, J., Moe, P. J.: Congenital hypoplastic thrombocytopenia and cerebral malformations in two brothers. *Acta Paediatr. Scand.*, 1970, 59, 185–191.
- [11] Hreidarsson, S., Kristjansson, K., Johannesson, G. és mtsai: A syndrome of progressive pancytopenia with microcephaly, cerebellar hypoplasia and growth failure. *Acta Paediatr. Scand.*, 1988, 77, 773–775.
- [12] Knight, S. W., Heiss, N. S., Vulliamy, T. J. és mtsai: Unexplained aplastic anaemia, immunodeficiency, and cerebellar hypoplasia (Hoyerlaal–Hreidarsson syndrome) due to mutations in the dyskeratosis congenita gene, DKC1. *Br. J. Haematol.*, 1999, 107, 335–339.
- [13] Marrone, A., Stevens, D., Vulliamy, T. és mtsai: Heterozygous telomerase RNA mutations found in dyskeratosis congenita and aplastic anaemia reduce telomerase activity via haploinsufficiency. *Blood*, 2004, 104, 3936–3942.
- [14] Armanios, M., Chen, J. L., Chang, Y. P. és mtsai: Haploinsufficiency of telomerase reverse transcriptase leads to anticipation in autosomal dominant dyskeratosis congenita. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2005, 102, 15960–15964.
- [15] Vulliamy, T., Dokal, I.: Dyskeratosis congenita: The diverse clinical presentation of mutations in the telomerase complex. *Biochimie*, 2008, 90, 122–130.
- [16] Walne, A. J., Vulliamy, T., Marrone, A. és mtsai: Genetic heterogeneity in autosomal recessive dyskeratosis congenita with one subtype due to mutations in the telomerase-associated protein NOP10. *Hum. Mol. Genet.*, 2007, 16, 1619–1629.
- [17] Vulliamy, T., Beswick, R., Kirwan, M. és mtsai: Mutations in the telomerase component NHP2 cause the premature ageing syndrome dyskeratosis congenita. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 2008, 105, 8073–8078.
- [18] Meier, U. T.: How a single protein complex accommodates many different H/ACA RNAs. *Trends Biochem. Sci.*, 2006, 31, 311–315.
- [19] Marrone, A., Walne, A., Tamary, H. és mtsai: Telomerase reverse-transcriptase homozygous mutations in autosomal recessive dyskeratosis congenita and Hoyerlaal–Hreidarsson syndrome. *Blood*, 2007, 110, 4198–4205.
- [20] de Lange, T.: Shelterin: The protein complex that shapes and safeguards human telomeres. *Genes Dev.*, 2005, 19, 2100–2110.
- [21] Walne, A. J., Vulliamy, T., Beswick, R. és mtsai: 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, 3594–3600.
- [22] Savage, S. A., Giri, N., Baerlocher, G. M. és mtsai: TINF2, a component of the shelterin telomere protection complex, is mutated in dyskeratosis congenita. *Am. J. Hum. Genet.*, 2008, 82, 501–509.
- [23] Révész, T., Fletcher, S., Al-Gazali, L. I. és mtsai: Bilateral retinopathy, aplastic anaemia, and central nervous system abnormalities: a new syndrome? *J. Med. Genet.*, 1992, 29, 673–675.
- [24] Kajtár, P., Méhes, K.: Bilateral coats retinopathy associated with aplastic anaemia and mild dyskeratotic signs. *Am. J. Med. Genet.*, 1994, 49, 374–377.
- [25] Vulliamy, T., Marrone, A., Knight, S. W. és mtsai: Mutations in dyskeratosis congenita: their impact on telomere length and the diversity of clinical presentation. *Blood*, 2006, 107, 2680–2685.
- [26] Reichel, M., Grix, A. C., Isseroff, R. R.: Dyskeratosis congenita associated with elevated fetal hemoglobin, X-linked ocular albinism, and juvenile-onset diabetes mellitus. *Pediatr. Dermatol.*, 1992, 9, 103–106.
- [27] De la Fuente, J., Dokal, I.: Dyskeratosis congenita: advances in the understanding of the telomerase defect and the role of stem cell transplantation. *Pediatr. Transplant.*, 2007, 11, 584–594.
- [28] Knight, S. W., Heiss, N. S., Vulliamy, T.: X-linked dyskeratosis congenita is predominantly caused by missense mutations in the DKC1 gene. *Am. J. Hum. Genet.*, 1999, 65, 50–58.
- [29] Yamaguchi, H.: Mutations of telomerase complex genes linked to bone marrow failures. *J. Nippon Med. Sch.*, 2007, 74, 202–209.
- [30] Alapi, K., Erdős, M., Török, O., és mtsai: Prenatal diagnosis of the WAS R86H sequence variation in heterozygous twins. *Clin. Chem.* 2006, 52, 901–903.
- [31] Erdős, M., Alapi, K., Maródi, L.: Retrospective diagnosis of X-linked hyper-IgM syndrome in a family with multiple deaths of affected males. *Haematologica* 2007, 92, 281–282.

(Erdős Melinda dr.,
Debrecen, Nagyerdei krt. 98. Pf. 73, 4012
e-mail: melinda.erdos@yahoo.com)

Az Orvosi Hetilap 2010, 151, 40. oldalán megjelent OH-Kvízre (2010. 1. szám)
helyes megfejtés nem érkezett.