

先天性角化不全症診療の参照ガイド

厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業
先天性角化不全症の効果的診断法の確立と
治療ガイドラインの作成に関する研究班

研究代表者 小島勢二

先天性角化不全症診療の参照ガイド作成のための
ワーキンググループ

小島勢二、高橋義行、西尾信博（名古屋大学 小児科）

目 次

1. 緒 言
2. 診 断
 - 1) 疾患概念
 - 2) 診断基準
 - 3) 診断のフローチャート
 - 4) 鑑別診断
3. 疫 学
 - 1) 発生頻度
 - 2) 自然歴・予後
4. 病因・病態
5. 臨床症状、検査所見
6. 治療法・治療指針
 - 1) 薬物療法
 - 2) 輸血療法
 - 3) 造血幹細胞移植
7. 問題点・将来展望

1. 緒言

先天性角化不全症 (Dyskeratosis congenita; DC) は、爪の萎縮、口腔内白斑、皮膚色素沈着を 3 徴とする先天性造血不全症候群である。DC 患者ではこれらの古典的症状を併せ持つ典型例以外にも、多彩な全身症状を呈する例から血球減少のみの例まで多彩な臨床像を示すため、しばしば臨床診断は困難である (1)。近年の遺伝子診断の進歩により独立した疾患概念として考えられてきた Hoyeraal-Hreidarsson 症候群 (HHS) (子宮内発育遅延、小頭症、小脳低形成、精神遅滞、免疫不全、骨髄不全)、Revesz 症候群 (両側滲出性網膜症、頭蓋内石灰化、子宮内発育遅延、小脳低形成、成長障害、骨髄不全)、Coats plus 症候群 (cerebroretinal microangiopathy with calcifications and cysts) は DC の臨床異型に分類され、さらに再生不良性貧血や家族性肺線維症の中に DC の不全型と考えられる症例が存在することが明らかにされてきた。これらの疾患は病像が異なるものの、テロメア長の短縮や、共通のテロメア関連遺伝子の変異がみられることから、一連の疾患、いわゆる“テロメア病”と考えられるようになった。

本症における死亡原因としては造血不全が最も高く、60-70%を占める (2, 3)。重症な骨髄不全に対する治療として唯一治癒が期待できるのは造血幹細胞移植である。DC 患者では治療関連毒性が強く、従来 of 骨髄破壊的前処置を用いた治療成績は非常に不良であったが、近年の骨髄非破壊的前処置を用いた移植では、治療関連毒性を軽減しつつ良好な生着が得られたとする報告が相次いでいる。しかしながら、造血幹細胞移植が DC 患者の長期生存にどれだけ寄与できるかのデータはまだ限定的である。

このような事から、海外のデータをもとに我が国の DC 患者に対し現時点で最も推奨されると思われる診療ガイドラインを作成した。

2. 診断

1) 疾患概念 (図 1)

テロメア長の維持機能の障害を背景とし、主に皮膚、爪、口腔粘膜に特徴的な所見を有する遺伝性骨髄不全症候群である。DC は古典的な DC の他に図に示すような最重症型である Hoyeraal-Hreidarsson 症候群、Revesz 症候群の他、不全型である再生不良性貧血や家族性肺線維症などが存在する。これらの疾患は病像が異なるものの、共通してテロメ

ア長の短縮や、テロメア関連遺伝子の変異がみられることから、一連の疾患と考えられている。

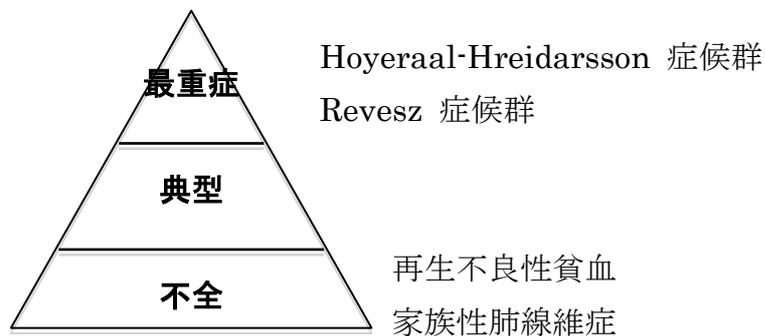


図1 先天性角化不全症の病型

2) 診断基準

爪の萎縮、口腔内白斑、皮膚色素沈着などの身体的特徴、汎血球減少がそろっている場合には臨床症状は比較的容易であろうと思われる。しかし、実際にはこれらの身体的特徴がそろわない場合も多く、また症状は多彩かつ重度のものから軽微なものまでであるため、そのような患者での診断は臨床症状のみからでは困難である。血球減少、悪性疾患、肺線維症、肝疾患、免疫不全、若年の白髪などの家族歴にも注意すべきである。現在提唱されている診断基準を表1に示す(4, 5)。診断補助のための検査として、末梢血を用いた flow-FISH またはサザンブロッティングによるテロメア長測定は、簡便で有用である。他の骨髄不全症候群でも時にテロメア長短縮をきたすことがあるため注意が必要であるが、DC 患者のテロメア長は他の骨髄不全症候群より特に短縮していることが特徴である(6, 7)。しかしながら、テロメア長短縮がないからといって必ずしも DC の診断が否定されるわけではないことも念頭におくべきである。多くの DC 患者の遺伝子解析とテロメア長測定により、ほとんどの患者ではテロメア長が短縮していることが明らかになった一方で、同一の遺伝子異常を持つにもかかわらずテロメア長の短縮が非常に軽微な DC 患者の存在も明らかにされている(8)。

表1 先天性角化不全症の診断基準（案）

-
- A. 骨髄不全症
一系統以上の血球減少と骨髄低形成を認める
- B. 大症状（皮膚、粘膜所見）
1. 網状色素沈着
 2. 爪の萎縮
 3. 口腔粘膜白斑症
- C. 小症状（その他の身体所見）
1. 頭髪の喪失、白髪
 2. 歯芽の異常
 3. 肺病変
 4. 低身長、発育遅延
 5. 肝障害
 6. 食道狭窄
 7. 悪性腫瘍
 8. 小頭症
 9. 小脳失調
 10. 骨粗鬆症
- D. 原因となる遺伝子変異を有する
DKC1、*TERT*、*TERC*、*RTEL1*、*NOP10*、*TINF2*、*CTC1*、*NHP2*、*WRAP53*、*ACD*、*PARN*
-

狭義な意味での先天性角化不全症は以下のいずれかの場合に診断する。

1. 骨髄不全および1つ以上の大症状と2つ以上の小症状を満たす
2. 原因となる遺伝子変異を有しており、骨髄不全あるいは1つ以上の大症状あるいは2つ以上の小症状を満たす。

先天性角化不全症の亜型である *Hoyeraal-Hreidarsson syndrome* や *Revesz syndrome*、上記の大症状や小症状を伴わない再生不良性貧血、肺線維症は“テロメア病”として広義の意味では先天性角化不全症の

類縁疾患であるが、上記の診断基準は適用されない。

3) 重症度基準

疾患の重症度としては、概念図を参照されたい。骨髄不全の重症度としては、再生不良性貧血の重症度分類（表2）に準じる。

表2 重症度基準（平成16年度修正）

stage 1	軽症	下記以外
stage 2	中等症	以下の2項目以上を満たす 網赤血球 60,000/ μ l 未満 好中球 1,000/ μ l 未満 血小板 50,000/ μ l 未満
stage 3	やや重症	以下の2項目以上を満たし、定期的な赤血球輸血を必要とする 網赤血球 60,000/ μ l 未満 好中球 1,000/ μ l 未満 血小板 50,000/ μ l 未満
stage 4	重症	以下の2項目以上を満たす 網赤血球 20,000/ μ l 未満 好中球 500/ μ l 未満 血小板 20,000/ μ l 未満
stage 5	最重症	好中球 200/ μ l 未満に加えて、以下の1項目以上を満たす 網赤血球 20,000/ μ l 未満 血小板 20,000/ μ l 未満

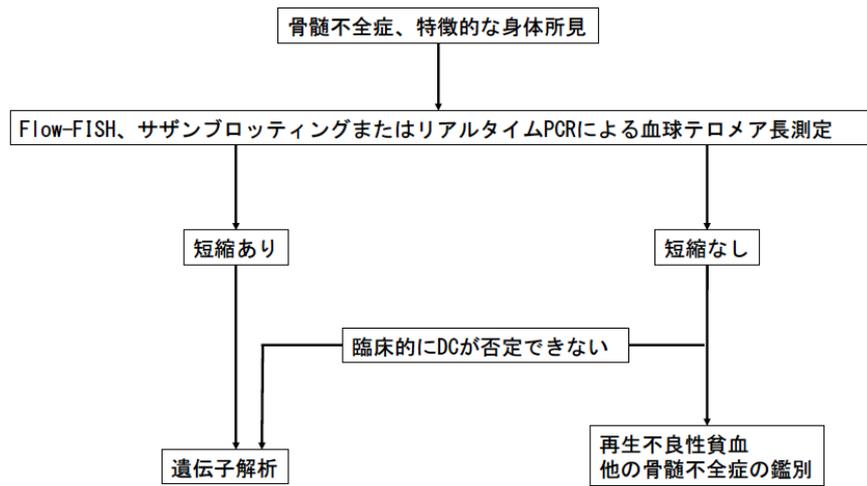
注1 定期的な赤血球輸血とは毎月2単位以上の輸血が必要なときを指す。

注2 この基準は平成10(1998)年度に設定された5段階基準を修正したものである。

4) 診断のフローチャート (図2)

特徴的な身体的異常、骨髄不全、家族歴などから DC が疑われる場合には、末梢血を用いて flow-FISH、サザンブロット法、または定量 PCR による血球テロメア長測定を行う。テロメア長の著明な短縮が認められれば診断価値が高い。しかしながら、身体的特徴を有さない再生不良性貧血患者のなかにも、テロメア長の短縮とテロメア関連遺伝子の異常を有する患者がいることが明らかになっているため、再生不良性貧血患者に対しては、診断時にテロメア長測定を行う事が望ましい。我が国では検査会社でこのような検査は行っていないため、検査が行える施設に問い合わせた検査を依頼する。特徴的な身体所見があり、テロメア長の著明な短縮が証明できれば診断が確定する。テロメア長が短縮している患者はもちろんのこと、そうでなくても臨床症状から DC が疑われる患者では、DC に関連する遺伝子解析が推奨される。現在までに DC の原因遺伝子としてテロメア長維持に関わる 11 遺伝子 (*DKC1*, *TERT*, *TERC*, *RTEL1*, *NOP10*, *TINF2*, *CTC1*, *NHP2*, *WRAP53*, *ACD*, *PARP1*) の異常が見いだされている。従来遺伝子診断については個々の遺伝子について Sanger 法で検索していたが、非常にコストも労力もかかる検査であり、すべての遺伝子変異を網羅することは困難であった。近年、次世代シーケンサーを用いたターゲットシーケンスによる遺伝子診断が臨床応用されてきている (9, 10)。ターゲットシーケンスを用いれば、既知の DC の原因遺伝子だけでなく、血球減少をきたす他の遺伝性血液疾患の遺伝子診断も同時に可能であり、疾患の鑑別にも有用である。DC を含む遺伝性血液疾患の診断のためには、ターゲットシーケンスは必須の検査であろう。一方で、現在でも約半数の DC 症例では原因遺伝子が不明であるため、既知の遺伝子変異が同定されなくても DC の診断を否定することはできない。ターゲットシーケンスで既知の原因遺伝子に異常がみられない場合には、全エクソーム解析や全ゲノム解析による新規原因遺伝子の検索も可能である。

図2 診断のフローチャート



5) 鑑別診断

身体的異常を伴う骨髄不全症として、Fanconi 貧血、Schwachman-Diamond 症候群、先天性無巨核芽球性血小板減少症、

Pearson 症候群などの疾患を鑑別する必要がある。それぞれ特徴的な臨床像があるのでまず臨床像から鑑別していくが、疾患特異的な検査所見や、遺伝子診断も重要である。ターゲットシーケンスを用いれば、血球減少をきたす他の遺伝性血液疾患の遺伝子診断も同時に可能であり、鑑別に極めて有用である。

3. 疫学

1) 発生頻度

我が国における患者数について publish されたものはないが、海外の登録事業からすると、発症頻度は 100 万人に 1 人とされる(11)。

2) 自然歴・予後

典型例では身体的異常は幼少期から出現する。爪の萎縮と皮膚色素沈着が 10 才までに出現し、20 才までに骨髄不全が出現し、30 才までには 90%の症例が骨髄不全を発症する(12)。しかし、症状の種類や、発症時期については患者間で異なり、骨髄不全が初発症状であったり、爪の変化や皮膚色素沈着が重度であっても骨髄不全をきたさないような症例もある。死因としては骨髄不全／免疫不全が 60-70%、肺線維症が 10-15%、悪性疾患が 10%とされている(13)。最近の報告では、生存年齢の中央値は 49 才とされている(1)。

4. 病因・病態

ほとんどの DC 患者細胞のテロメア長は著明に短縮しており、テロメア長の維持機能の障害が疾患の病因であると考えられている。テロメアは染色体末端の TTAGGG 繰り返し配列で、細胞分裂時に起こる染色体の融合や再構成を防いでいる。テロメアの摩耗した細胞では染色体の不安定性が惹起され、アポトーシスに陥る。そのために細胞増殖が盛んな皮膚、骨髄などの組織が高率に犯されるものと考えられている(14-17)。図 3 に示すように、テロメラーゼ複合体、shelterin という 2 つの重要なコンポーネントが、正常なテロメア長の維持の役割を担っている。テロメラーゼ複合体は RNA コンポーネントである TERC を鋳型とし、TERT の逆転写酵素活性によりテロメアを伸長する。shelterin は 6 つの蛋白で構成され、物理的にテロメアを安定させ、またテロメラーゼを制御しているとも考えられている(18)。

現在までにテロメラーゼ複合体をコードする遺伝子のうち、*DKC1*(19)、*TERC*(16)、*TERT*(4, 20, 21)、*NOP10*(22)、*NHP2*(23)の変異が報告されている。また Shelterin 複合体を構成する蛋白群においては、その重要なコンポーネントである TIN2 をコードする *TINF2* 遺伝子の異常が明らかにされていたが(24, 25)、近年 TPP1 をコードする *ACD* 遺伝子の変異が DC の古典的 3 徴のない骨髄不全症の家系で同定されている(26)。その他、テロメラーゼ複合体と shelterin を構成するコンポーネント以外の遺伝子変異も同定されている。*TCAB1* は *WRAP53* 遺伝子にコードされる、核内蛋白複合体の組み換えを行う場所である Cajal bodies への核内蛋白の移行を促進するホロ酵素である。*WRAP53* 遺伝子の compound heterozygous mutation により、テロメラーゼの Cajal bodies への移行が障害され、テロメア長短縮をきたすとされる(27)。*CTC1* は *CTC1* 遺伝子にコードされる蛋白で、*STN1*、*TEN1* とともに複合体を形成し、テロメア末端の単鎖 DNA に結合してテロメアを保護していると考えられている。*CTC1* 変異は DC の亜型である Coats plus 症候群の原因遺伝子として報告されたが(28)、DC 患者にも同定されている(29)。*RTEL1* は DNA ヘリカーゼで、テロメア伸長に必要なテロメア末端の T-ループ構造の DNA 巻き戻し (unwinding) を担っており、*RTEL1* 遺伝子変異が、DC の重症型である HHS の患者で同定された(30)。さらに最近になって、重度 DC 患者の 3 家系に対する全ゲノムシーケンスによって、両アリの *PARN* 変異が同定された。*PARN* は、mRNA の安定性をコントロールする脱アデニル化活性を持つエキソヌクラーゼであり、多くの遺伝子発現を制御している。患者細胞では脱アデニル化活性が低下しており、DNA 損傷反応の低下、*TERC*、*DKC1*、*RTEL1*、*TERF1* 等のテロメア関連遺伝子の発現低下、さらには著明なテロメア長短縮が見られたため、DC の原因遺伝子として報告された(31)。

図3 テロメラーゼ複合体の構造 (文献(32)より一部改変し抜粋)

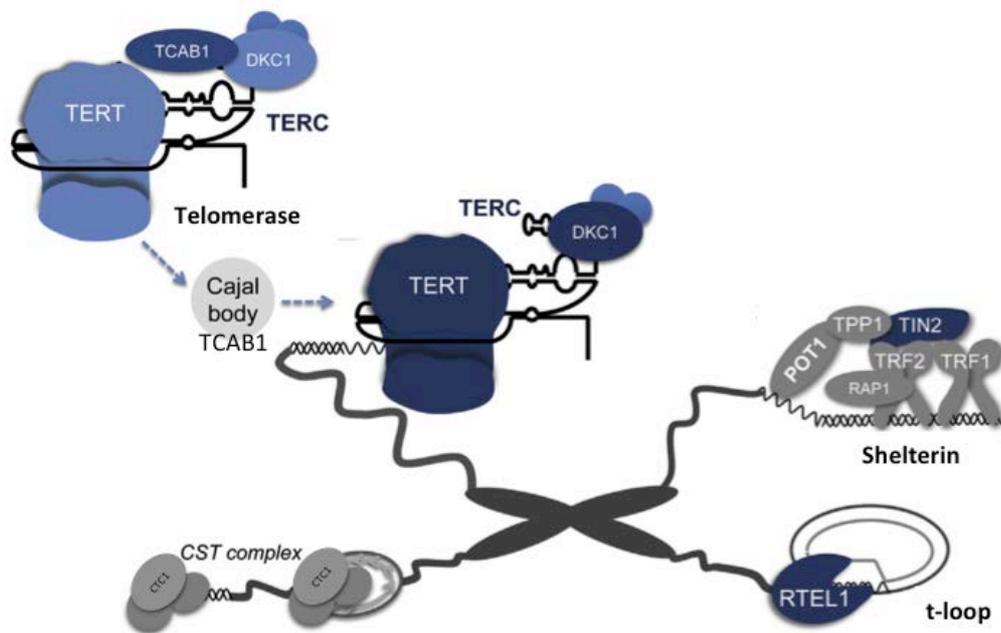


表 3 先天性角化不全症の原因遺伝子

遺伝子名	染色体上の位置	遺伝子産物	テロメア長維持機能	遺伝形式	頻度
<i>DKC1</i>	Xq28	dyskerin	リボソーム生合成 テロメラーゼ複合体の安定化 TERT の発現抑制	X R	30%
<i>TERC</i>	3q26	TERC	テロメア複製の鋳型	A D	~ 5 %
<i>TERT</i>	5p15.33	TERT	テロメア DNA の合成酵素	A D > A R	~ 5 %
<i>NHP2</i>	5q35.3	NHP2	テロメラーゼ複合体の安定化 リボソーム生合成	A R	稀
<i>NOP10</i>	15q14-q15	NOP10	テロメラーゼ複合体の安定化	A R	稀
<i>TINF2</i>	14q11	TIN2	Shelterin 複合体コンポーネント	A D	~11%
<i>WRAP53</i>	17p13.1	TCAB1	Cajal bodies へのテロメラーゼ蛋白の移行	A R	稀
<i>ACD</i>	16q22.1	TPP1	Shelterin 複合体コンポーネント	A R	稀
<i>CTC1</i>	17p13.1	CTC1	テロメア単鎖の保護	A R	稀
<i>RTEL1</i>	20q13.3	RTEL1	テロメア末端 DNA 巻き戻し	A R	稀

<i>PARN</i>	16p13	PARN	テロメア関連遺伝子群 mRNA の安定化	AR	稀
-------------	-------	------	----------------------	----	---

5. 臨床症状

爪の萎縮、口腔内白斑、皮膚色素沈着が3徴であるが、その他にも診断基準に示すように全身性に異常をきたす。これらの症状の出現時期は年齢に依存し、出現後は通常年齢をおって重症度が増していく。悪性疾患は通常20-40才台に出現する。DC患者では健常人に比較して11倍の罹患率とされる(33)。扁平上皮癌、骨髄異形成症候群、骨髄性白血病の頻度が高い。

6. 治療法・治療指針

DCに対する根本的な治療法はないため、DC患者に生じる種々の症状に対する支持療法が中心となる。骨髄不全に対する治療としては、再生不良性貧血の重症度分類による中等症の症例に対してはダナゾールなどの蛋白同化ホルモンを投与する。蛋白同化ホルモンの投与により、約半数の患者で一時的な血液学的反応がみられることがある。DC患者の細胞を用いた実験で、*in vitro*で蛋白同化ホルモンがテロメラゼの発現を増強し、テロメラゼ活性を高めることが示されており、作用機序の一つと考えられている(34)。血液学的反応がみられるまでに2-3ヶ月を要する事もあるが、輸血依存の患者でも50-70%で血液学的な反応が見られる(35)。副作用としては、肝障害、男性化、気分の変容などがあり、これらの症状が出ないように投与量を調節する。また肝臓のadenomaの出現も念頭におく必要がある。脾紫斑病や脾破裂の報告があるため、蛋白同化ホルモン投与中はG-CSFやエリスロポエチンなどのgrowth factorは使用すべきでないとされている(36)。

重症と判断される場合には、現時点では造血幹細胞移植が唯一の治療であるが、前処置の全身放射線やブスルファン、サイクロホスファミドなど大量化学療法によると考えられる重篤な臓器障害がおこることが知られている(37)。過去の報告から、骨髄破壊的前処置の治療成績は極めて不良で、21例中14例が死亡しており、特に非血縁ドナーからの移植での生存者はない(13, 38)。Alterらの過去の文献を含めたすべての前処置を含む65症例のreviewによると、血縁者間移植では5年生存率71%に対し、非血縁者間移植では2年生存率は31%であった(33)。近年、骨髄非破壊的前処置が行われるようになってきており、少ない合併症で血液学的回復を得る事が可能となってきている(39-41)。表4に推奨される前処置を示す。国際血液骨髄

移植研究センター (CIBMTR; Center of International Blood and Marrow Transplant Research) から、1981年から2009年までに同種造血幹細胞移植を受けた34例のDC患者に関する治療成績と長期フォローアップの結果が報告された(42)。34例中20例が死亡しており、5年全生存率は57%、10年全生存率は30%であった。10例が移植後4ヶ月以内に死亡し、うち6例が生着不全であった(一次性と二次性を合わせて)。移植後4ヶ月以降に死亡した10例については、6例が移植後5年以上経過したのちに死亡していた。5例が肺合併症で死亡し、死亡時期は移植後2、7、9、10、12年であった。本報告においても強い前処置は毒性の増加、早期死亡と関連していたと報告されている。しかしながら、強度を弱めた前処置によって早期死亡を減らすことはできても、DC患者においては、移植後も肺障害の有無を含めた注意深いフォローアップが必要である。移植ドナーはHLA一致同胞が第一選択であるが、潜在的な患者である事を除外するため、家族内のテロメア長スクリーニングを行うべきである。

表4 先天性角化不全症に対する治療方針(案)

1. 軽症

経過観察

2. 中等症

酢酸メテノロンまたはダナゾールの投与

3. やや重症型、重症、最重症

- ・40歳未満で臓器障害（肝臓、肺等）がなければ、HLA一致血縁あるいは非血縁ドナーからの同種骨髄移植*
- ・40歳以上あるいは臓器障害があれば酢酸メテノロンまたはダナゾールの投与

移植前治療はリン酸フルダラピンを含む骨髄非破壊的前治療が望ましい。

- 例) ・HLA一致血縁ドナー Flu : 25mg/m²×4日、CY : 750mg/m²×4日
 ・HLA一座不一致血縁ドナー Flu : 25mg/m²×4日、CY : 750mg/m²×4日、ATG : 2.5mg/kg×4日
 ・HLA一致非血縁ドナー TBI : 3 Gy

Flu : fludarabine、CY : cyclophosphamide、ATG : antithymocytoglobuline、TBI : Total body irradiation

7. 問題点・将来展望

我が国の DC 患者は、小児血液がん学会の再生不良性貧血委員会において患者数の把握や追跡調査がされている。しかし、DC は小児に特有の疾患ではなく、成人で診断される場合も多い。特に、悪性腫瘍、肺線維症の合併や、自然歴の把握のためには、皮膚科、呼吸器内科、耳鼻咽喉科などを含めた疾患登録システムが望まれる。次世代シーケンサーを用いたターゲットシーケンスは、臨床的に DC が疑われる症例の診断のみならず、他の遺伝性血液疾患の鑑別にも必須の検査であり、今後の保険収載が望まれる。また、ターゲットシーケンスで遺伝子異常のない症例における次世代シーケンサーでの網羅的な遺伝子解析は、新規原因遺伝子の探索にも有用である。

骨髄非破壊的前処置を用いた移植により短期的な予後に関しては改善が見られているが、移植が DC の自然歴に及ぼす長期的な影響、予後に関しては不明であり、小児から成人への受け渡しなど、長期的なフォローアップシステムが必要である。

参考文献

1. Shimamura A, Alter BP. Pathophysiology and management of inherited bone marrow failure syndromes. *Blood Rev.* 2010 May;24(3):101-22.
2. Knight S, Vulliamy T, Copplestone A, Gluckman E, Mason P, Dokal I. Dyskeratosis Congenita (DC) Registry: identification of new features of DC. *Br J Haematol.* 1998 Dec;103(4):990-6.
3. Dokal I. Dyskeratosis congenita: recent advances and future directions. *J Pediatr Hematol Oncol.* 1999 Sep-Oct;21(5):344-50.
4. Vulliamy TJ, Marrone A, Knight SW, Walne A, Mason PJ, Dokal I. Mutations in dyskeratosis congenita: their impact on telomere length and the diversity of clinical presentation. *Blood.* 2006 Apr 1;107(7):2680-5.
5. Dokal I. Dyskeratosis congenita in all its forms. *Br J Haematol.* 2000 Sep;110(4):768-79.
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(5):2365-76.
7. Savage SA, Dokal I, Armanios M, Aubert G, Cowen EW, Domingo DL, et al. Dyskeratosis congenita: The first NIH clinical research workshop. *Pediatr Blood Cancer.* 2009 May 4.
8. Alter BP, Baerlocher GM, Savage SA, Chanock SJ, Weksler BB, Willner JP, et al. Very short telomere length by flow fluorescence in situ hybridization identifies patients with dyskeratosis congenita. *Blood.* 2007 Sep 1;110(5):1439-47.
9. Ng SB, Turner EH, Robertson PD, Flygare SD, Bigham AW, Lee C, et al. Targeted capture and massively parallel sequencing of 12 human exomes. *Nature.* 2009 Sep 10;461(7261):272-6.
10. Muramatsu H, Okuno Y, Yoshida K, Shiraishi Y, Doisaki S, Narita A, et al. Clinical utility of next-generation sequencing for inherited bone marrow failure syndromes. *Genet Med.* 2017 Jan 19.
11. Walne AJ, Marrone A, Dokal I. Dyskeratosis congenita: a disorder of defective telomere maintenance? *Int J Hematol.* 2005 Oct;82(3):184-9.
12. Kirwan M, Dokal I. Dyskeratosis congenita: a genetic disorder of

many faces. *Clin Genet.* 2008 Feb;73(2):103-12.

13. Walne AJ, Dokal I. Advances in the understanding of dyskeratosis congenita. *British journal of haematology.* 2009 Feb 4.

14. Mitchell JR, Wood E, Collins K. A telomerase component is defective in the human disease dyskeratosis congenita. *Nature.* 1999 Dec 2;402(6761):551-5.

15. Allsopp RC, Morin GB, DePinho R, Harley CB, Weissman IL. Telomerase is required to slow telomere shortening and extend replicative lifespan of HSCs during serial transplantation. *Blood.* 2003 Jul 15;102(2):517-20.

16. 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 May;36(5):447-9.

17. Goldman FD, Aubert G, Klingelutz AJ, Hills M, Cooper SR, Hamilton WS, et al. Characterization of primitive hematopoietic cells from patients with dyskeratosis congenita. *Blood.* 2008 Feb 29.

18. Martinez P, Blasco MA. Telomeric and extra-telomeric roles for telomerase and the telomere-binding proteins. *Nat Rev Cancer.* 2011 Mar;11(3):161-76.

19. Heiss NS, Knight SW, Vulliamy TJ, Klauck SM, Wiemann S, Mason PJ, et al. X-linked dyskeratosis congenita is caused by mutations in a highly conserved gene with putative nucleolar functions. *Nat Genet.* 1998 May;19(1):32-8.

20. Marrone A, Walne A, Tamary H, Masunari Y, Kirwan M, Beswick R, et al. Telomerase reverse-transcriptase homozygous mutations in autosomal recessive dyskeratosis congenita and Hoyeraal-Hreidarsson syndrome. *Blood.* 2007 Dec 15;110(13):4198-205.

21. Armanios M, Chen JL, Chang YP, Brodsky RA, Hawkins A, Griffin CA, et al. Haploinsufficiency of telomerase reverse transcriptase leads to anticipation in autosomal dominant dyskeratosis congenita. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005 Nov 1;102(44):15960-4.

22. Walne AJ, Vulliamy T, Marrone A, Beswick R, Kirwan M, Masunari

Y, et al. Genetic heterogeneity in autosomal recessive dyskeratosis congenita with one subtype due to mutations in the telomerase-associated protein NOP10. *Hum Mol Genet.* 2007 Jul 1;16(13):1619-29.

23. Vulliamy T, Beswick R, Kirwan M, Marrone A, Digweed M, Walne A, et al. Mutations in the telomerase component NHP2 cause the premature ageing syndrome dyskeratosis congenita. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008 Jun 10;105(23):8073-8.

24. Walne AJ, Vulliamy TJ, 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 Jul 30.

25. Savage SA, Giri N, Baerlocher GM, Orr N, Lansdorp PM, Alter BP. TINF2, a component of the shelterin telomere protection complex, is mutated in dyskeratosis congenita. *Am J Hum Genet.* 2008 Feb;82(2):501-9.

26. Guo Y, Kartawinata M, Li J, Pickett HA, Teo J, Kilo T, et al. Inherited bone marrow failure associated with germline mutation of ACD, the gene encoding telomere protein TPP1. *Blood.* 2014 Oct 30;124(18):2767-74.

27. Zhong F, Savage SA, Shkreli M, Giri N, Jessop L, Myers T, et al. Disruption of telomerase trafficking by TCAB1 mutation causes dyskeratosis congenita. *Genes Dev.* 2011 Jan 1;25(1):11-6.

28. Anderson BH, Kasher PR, Mayer J, Szykiewicz M, Jenkinson EM, Bhaskar SS, et al. Mutations in CTC1, encoding conserved telomere maintenance component 1, cause Coats plus. *Nat Genet.* 2012 Mar;44(3):338-42.

29. Keller RB, Gagne KE, Usmani GN, Asdourian GK, Williams DA, Hofmann I, et al. CTC1 Mutations in a patient with dyskeratosis congenita. *Pediatr Blood Cancer.* 2012 Aug;59(2):311-4.

30. Faure G, Revy P, Schertzer M, Londono-Vallejo A, Callebaut I. The C-terminal extension of human RTEL1, mutated in Hoyeraal-Hreidarsson syndrome, contains harmonin-N-like domains. *Proteins.* 2014 Jun;82(6):897-903.

31. Tummala H, Walne A, Collopy L, Cardoso S, de la Fuente J, Lawson

S, et al. Poly(A)-specific ribonuclease deficiency impacts telomere biology and causes dyskeratosis congenita. *J Clin Invest*. 2015 May;125(5):2151-60.

32. Gramatges MM, Bertuch AA. Short telomeres: from dyskeratosis congenita to sporadic aplastic anemia and malignancy. *Transl Res*. 2013 Dec;162(6):353-63.

33. Alter BP, Giri N, Savage SA, Rosenberg PS. Cancer in dyskeratosis congenita. *Blood*. 2009 Jun 25;113(26):6549-57.

34. Calado RT, Yewdell WT, Wilkerson KL, Regal JA, Kajigaya S, Stratakis CA, et al. Sex hormones, acting on the TERT gene, increase telomerase activity in human primary hematopoietic cells. *Blood*. 2009 Sep 10;114(11):2236-43.

35. Khincha PP, Wentzensen IM, Giri N, Alter BP, Savage SA. Response to androgen therapy in patients with dyskeratosis congenita. *Br J Haematol*. 2014 May;165(3):349-57.

36. Dokal I, Vulliamy T, Mason P, Bessler M. Clinical utility gene card for: dyskeratosis congenita. *Eur J Hum Genet*. 2011 Nov;19(11).

37. Elmahadi S, Muramatsu H, Kojima S. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for dyskeratosis congenita. *Curr Opin Hematol*. 2016 Nov;23(6):501-7.

38. 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 Sep;11(6):584-94.

39. Dietz AC, Orchard PJ, Baker KS, Giller RH, Savage SA, Alter BP, et al. Disease-specific hematopoietic cell transplantation: nonmyeloablative conditioning regimen for dyskeratosis congenita. *Bone Marrow Transplant*. 2010 Apr 12.

40. Ostronoff F, Ostronoff M, Calixto R, Florencio R, Domingues MC, Souto Maior AP, et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and antithymocyte globulin for a patient with dyskeratosis congenita and severe bone marrow failure. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007 Mar;13(3):366-8.

41. Nobili B, Rossi G, De Stefano P, Zecca M, Giorgiani G, Perrotta S, et al. Successful umbilical cord blood transplantation in a child with dyskeratosis congenita after a fludarabine-based reduced-intensity

conditioning regimen. *Br J Haematol.* 2002 Nov;119(2):573-4.

42. Gadalla SM, Sales-Bonfim C, Carreras J, Alter BP, Antin JH, Ayas M, et al. Outcomes of allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with dyskeratosis congenita. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013 Aug;19(8):1238-43.