

Síndrome de Rothmund-Thomson tipo i: comunicación de un caso en población colombiana y revisión de la literatura

ROTHMUND-THOMSON TYPE I SYNDROME: A CASE REPORT IN COLOMBIAN POBLATION AND REVIEW
OF THE LITERATURE



Oct - Dic 2013 | Vol. 94 N°4

Autores | Contacto

AM Zarante *, F Suárez-Obando * y JC Acosta **

* Instituto de Genética Humana. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá D.C. Colombia.

** Instituto de nutrición, genética y metabolismo. Facultad de Medicina. Universidad El Bosque. Bogotá D.C. Colombia.

Instituto de Ortopedia Infantil Roosevelt. Bogotá. Colombia.

Autor encargado de la correspondencia: Dra. Ana María Zarante Bahamón.

Pontificia Universidad Javeriana.

Carrera 7 No.40-62. Edificio 32. Código Postal: 110311TEL (57 1) 320 83 20 EXT: 2796 FAX (57 1) 320 83 20 EXT: 2794

E-mail: azarante@javeriana.edu.com

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

RESUMEN

El síndrome de Rothmund-Thomson (SRT) es una genodermatosis autosómica recesiva, que se presenta con poikilodermia congénita, causada por mutaciones en el gen RECQL4. La poikilodermia congénita se caracteriza por erupción cutánea, atrofia de la piel y lesiones telangiectásicas con áreas de hiperpigmentación o despigmentación. El SRT se asocia a baja talla, pestañas, cejas y pelo del cuero cabelludo escasos, anomalías esqueléticas, envejecimiento prematuro, fotosensibilidad, distrofia ungueal y predisposición a cánceres de piel y hueso. Se describe el caso de un paciente con síndrome de Rothmund-Thomson tipo I.

PALABRAS CLAVES

Genodermatosis; Helicasa RECQL4; Poikilodermia congénita; Síndrome de Rothmund-Thomson.

SUMMARY

Rothmund-Thomson syndrome (RTS) is an autosomal recessive genodermatosis presenting with congenital poikiloderma, caused by mutations in the RECQL4 gene. Congenital poikiloderma, is characterized by: cutaneous rash, skin atrophy and telangiectasic lesions with areas of hyperpigmentation or depigmentation. RTS is associated with short stature, sparse eyelashes, sparse eyebrows and sparse scalp hair, skeletal abnormalities, premature aging, photosensitivity, ungueal dystrophy and predisposition to skin and bone cancers. Here we report the case of a patient with Rothmund-Thomson syndrome type I.

KEY WORDS

Genodermatosis; RECQL4 helicase; Congenital poikiloderma; Rothmund-Thomson syndrome.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Rothmund-Thomson (SRT) o síndrome de poiquilodermia congénita (OMIM* 268400), es una genodermatosis con mecanismo de herencia autosómica recesiva. Fue descrito por primera vez en 1868 por Rothmund en Baviera, Alemania, quien observó poiquilodermia, retardo en el crecimiento pondoestatural y catarata bilateral en diez niños, rápidamente progresiva. En 1936, Thomson reportó tres pacientes con poiquilodermia y displasia esquelética, sin evidencia de cataratas^{1,2}. El SRT es una patología de baja prevalencia, se estima que hasta el 2010 habían sido reportados al menos 300 casos en la literatura mundial y se desconoce la frecuencia de portadores; se ha observado una distribución igual en ambos sexos y ha sido descrito en todos los grupos étnicos^{3,4}. Se describe el primer caso de SRT tipo I en Colombia, con su correspondiente descripción fenotípica y molecular.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente de sexo masculino de 3 años de edad, producto del segundo embarazo de padres no consanguíneos. Desde el nacimiento el paciente presentó pelo, cejas y pestañas escasas; al tercer mes de vida se manifestaron en la cara lesiones eritematosas lineares no pruriginosas, que progresivamente se diseminaron a cuello y extremidades; el cuadro fue manejado como "dermatitis", sin respuesta favorable al tratamiento. A los 8 meses de edad aparecen múltiples lesiones ampulosas y eritematosas en tórax, extremidades superiores e inferiores, glúteos y región perineal, asociadas a hipohidrosis. Fue remitido al servicio de genética clínica por sospecha de displasia ectodérmica.

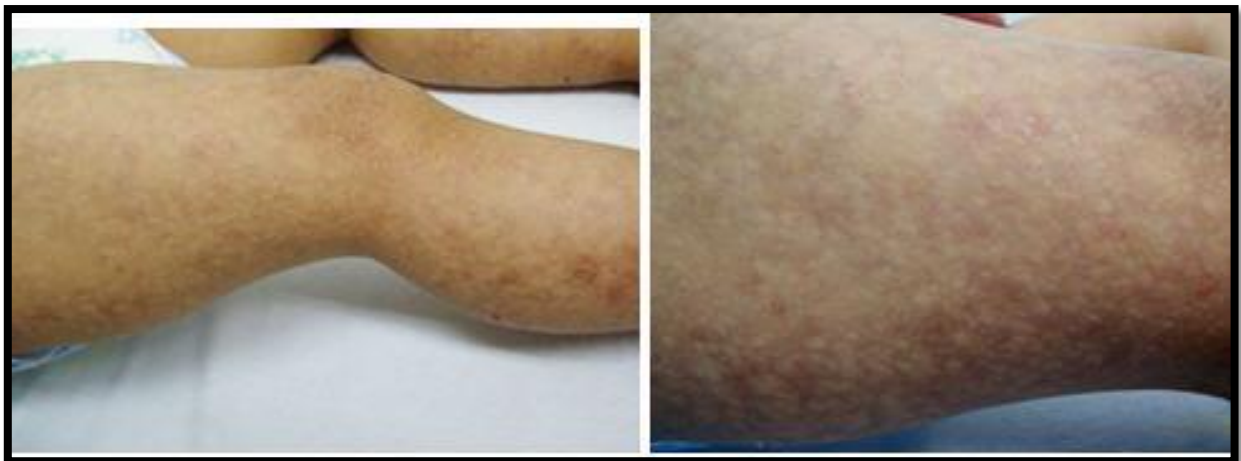
Como antecedentes de importancia, el paciente presentó baja talla para la edad gestacional, detectada a través de ecografía obstétrica del tercer trimestre. A las 36 semanas de embarazo, a la madre se le diagnosticó hipertensión inducida por el embarazo, requiriendo parto por cesárea en la semana 38. El peso al nacimiento fue de 1.300 gramos y la talla de 43 centímetros (< percentil 3 para edad y sexo); requirió unidad de cuidado neonatal por bajo peso. Presentó infección urinaria a los 8 meses de edad e infecciones respiratorias altas a repetición, durante los tres primeros años de vida. El desarrollo psicomotor ha sido normal hasta el momento de la consulta.

Al examen físico a los 3 años de edad presenta: talla 89 centímetros y peso 11.8 Kg (< percentil 3 para edad y sexo). En cabeza y cuello presenta ptosis palpebral bilateral leve, pabellones auriculares pequeños, simétricos, narinas ante-vertidas y filtrum corto. Alopecia, cejas y pestañas escasas, en cavidad oral: microdoncia y dientes cónicos ([Fig 1](#)).



Fig 1: se observan cejas y pelo escaso, frente amplia, lesiones telangiectásicas en región malar.

En extremidades presenta braquidactilia sin anomalías en la placa ungular. En piel lesiones maculares eritematosas en región malar con telangiectasias; múltiples lesiones maculares, reticuladas, hiperpigmentadas en hélix de ambos pabellones auriculares, lesiones maculares violáceas, reticuladas, algunas hipocrómicas y cicatriciales, en miembros superiores e inferiores y lesiones hiperocrómicas planas en región perineal y glúteos. Escasas lesiones vesiculosas en miembros superiores e inferiores ([Figs 2 y 3](#)). El examen neurológico del paciente es normal.



Figs 2 y 3: lesiones hipocrómicas y cicatriciales en miembros inferiores.

Se realizó una biopsia de piel de antebrazo que reportó: hiperqueratosis, hipergranulosis y queratocitos apoptóticos, desprendimiento focal de la unión dermo-epidérmica y ligero infiltrado perivascular de tipo linfo-histiocítico en dermis superior. En la segunda lectura por patología dermatológica se adiciona a la descripción: dermis con abundante disqueratosis y dermis superficial sin anexos. El estudio citogenético con cariotipo bandeado G de alta resolución, reportó un complemento cromosómico masculino normal: 46, XY, descartando anomalías del cromosoma 8. Ecografía abdominal normal. Estudio radiológico de tórax y extremidades: sin alteraciones.

Se realiza estudio molecular de DNA del gen RECQL4 (RecQ protein-like 4) a través de la secuenciación de 21 exones ⁵, sin que se detectaran las mutaciones usualmente descritas en RTS tipo II ⁶, sin embargo, se evidenció la presencia de dos polimorfismos, el primero en el exón 3: c.132G>A (p.E44E, rs2306386) en estado homocigoto y el segundo en el exón 14: c.2377C>T (p.P793S, rs35098923) en estado heterocigoto. Ambos polimorfismos han sido reportados previamente, tanto en pacientes con SRT como en individuos sanos y su significado clínico específico se desconoce ⁷. La presentación clínica del paciente, junto al estudio histopatológico y la presencia de polimorfismos en el gen RECQL4, permitieron realizar el diagnóstico del paciente como SRT Tipo I.

El paciente actualmente, se encuentra en controles y manejo por genética clínica y dermatología pediátrica, donde recomiendan: protección a exposición solar con bloqueador y elementos de protección de áreas anatómicas foto-expuestas. Continúa en valoración, seguimiento y control de nuevos síntomas. Se realizó la asesoría genética respectiva a los padres.

DISCUSIÓN

Clínica:

El cuadro clínico del SRT, se caracteriza por eritema cutáneo de inicio temprano, entre el tercero y sexto mes de vida; en algunos casos se ha descrito la presentación tardía alrededor de los dos años; se inicia con la aparición de placas eritematosas, de aspecto reticulado que pueden asociarse a edema, lesiones ampulares en región malar y áreas foto-expuestas que se diseminan a extremidades, primero en superficies extensoras, flexoras y posteriormente a región perineal; es menos frecuente la distribución de las lesiones hacia el tórax y abdomen ⁸. En la fase crónica del eritema, se presentan telangiectasias, áreas de hipopigmentación o hiperpigmentación y atrofia punctata, las manchas café con leche pueden encontrarse en etapas más avanzadas. El cuadro clínico se asocia a compromiso de anexos cutáneos: pelo escaso, encanecimiento prematuro, alopecia, pestañas y cejas escasas, uñas hipoplásicas y anomalías dentales como: microdentia, anodontia y mayor predisposición a la caries ^{9,10}.

Las cataratas bilaterales tipo sub-capsular de inicio temprano, se presentan entre los 2 a 3 meses de vida, las cataratas juveniles son detectadas entre los 3 y 7 años. Se han descrito otras alteraciones oculares como: atrofia retinal, coloboma, exoftalmos, glaucoma y disgenesia del iris ^{11,12}.

En los pacientes con SRT la baja talla es una característica común, sin embargo no suele ser severa, se inicia de forma prenatal, es proporcionada y usualmente no presenta anomalías, en los niveles séricos normales de hormona del crecimiento ¹³; algunas anomalías esqueléticas diagnosticadas al examen físico o mediante estudios radiológicos son: hipoplasia o agenesia de los huesos del carpo y/o tarso, malformación del radio y dedos de la mano, braquidactilia y disminución de la densidad ósea ¹³.

Aunque el diagnóstico del SRT es eminentemente clínico, principalmente por la distribución característica de la poiquilodermia, el diagnóstico también se puede realizar por la presencia de eritema atípico asociado a dos de los siguientes criterios mayores: cabello, cejas y pestañas escasas, baja talla y defectos óseos congénitos, alteraciones dentales o ungulares, hiperqueratosis, cataratas o cáncer; para su confirmación y clasificación debe ser realizado un estudio molecular. El diagnóstico de SRT siempre se debe sospechar en pacientes jóvenes con osteosarcoma y anomalías en la piel.

Dentro de los diagnósticos diferenciales que cursan con poiquilodermia se encuentra el síndrome de Bloom, autosómico recesivo, caracterizado por talla baja, eritema cutáneo y telangiectasias en cara, asociado a severo compromiso inmunitario y predisposición al desarrollo de neoplasias. La disqueratosis congénita, que puede tener herencia recesiva dominante y ligada al X, presenta poiquilodermia, distrofia ungular, de inicio en la infancia tardía, con riesgo aumentado para anemia aplásica y neoplasias y el síndrome de Kindler, autosómico recesivo, caracterizado por ampollas acrales, foto-sensibilidad, poiquilodermia y atrofia cutánea. La poiquilodermia se presenta en síndromes de fácil caracterización clínica como: el xeroderma pigmentoso, síndrome de Cokayne y el síndrome de envejecimiento prematuro de Werner o progeria del adulto ^{1,12}.

Hallazgos Histopatológicos:

Al ser una patología que se caracteriza principalmente por lesiones en piel, la realización de biopsia para análisis histológico, es frecuentemente solicitada para determinar el diagnóstico, sin embargo, los hallazgos son bastantes similares a todos los tipos de poiquilodermia sin importar su etiología. En la dermis suelen observarse grados variables de atrofia, asociada a hiperqueratosis; en la dermis superficial se observan capilares salpicados y un discreto infiltrado inflamatorio perivascular superficial de linfocitos. Esta descripción permite hacer un diagnóstico de poiquilodermia y descartar otras patologías dermatológicas ¹⁴.

Bases Moleculares:

El gen RECQL4 (8q24.3), tiene 21 exones y codifica una ADN helicasa dependiente de ATP, que participa en múltiples procesos celulares de replicación, al expresarse en la fase S del ciclo celular. Tiene un dominio N terminal donde se unen las ligasas de ubiquitinas UBR1 y UBR2, dominio necesario para la unión de la ADN polimerasa, transcripción, recombinación, mantenimiento telomérico y reparación del ADN ¹⁵. Las helicasas son proteínas ubicuas que se expresan durante y después del desarrollo en la mayoría de las líneas celulares, lo que resalta la importancia de su función en el metabolismo del ácido nucleico. La pérdida completa de la función de RECQL4 es letal en humanos, por lo tanto, los pacientes con SRT tienen una función residual de la proteína ⁶.

La proteína RECQL4 (RecQ protein like 4) forma parte de la familia de helicasas RECQ. Se han descrito cinco helicasas humanas, tres de ellas relacionadas a enfermedades genéticas autosómicas recesivas: RECQ2 (síndrome de Bloom), RECQ3 (síndrome de Werner) y RECQL4 (SRT). La pérdida de la actividad de las helicasas genera inestabilidad genómica, que aumenta el riesgo para el desarrollo de neoplasia y envejecimiento prematuro, secundarios a una menor respuesta al estrés oxidativo ¹⁶. Esta proteína se expresa principalmente en hueso, cartílago y piel, motivo por el que se correlaciona con el fenotipo de los pacientes con mutaciones en RECQL4, quienes tienen mayor riesgo de desarrollo de anomalías óseas y osteosarcoma. Ello podría explicar que los pacientes con criterios clínicos de SRT, pero sin mutaciones en RECQL4, no presentan riesgo aumentado para el desarrollo de dichas neoplasias ⁶.

El análisis citogenético debe ser realizado en todos los casos de SRT, debido a su asociación con la trisomía parcial del cromosoma 8, duplicación parcial, tetrasomía o isocromosoma 8q. Estas anomalías son detectadas principalmente en linfocitos de sangre periférica y fibroblastos, de pacientes con SRT Tipo II severo; su presencia se asocia a un incremento en la frecuencia de osteosarcomas ¹⁷.

A partir de la caracterización molecular y correlación con el fenotipo, el SRT se define de dos formas clínicas: el SRT tipo I caracterizado por poiquilodermia, displasia ectodérmica y cataratas bilaterales, sin presentar riesgo mayor para el desarrollo de neoplasias; el SRT tipo II caracterizado por poiquilodermia, defectos congénitos de hueso y riesgo incrementado para osteosarcoma en la infancia o cáncer de piel en la edad adulta; el SRT tipo II se asocia con menor frecuencia a anomalías oculares. Es causado por unas mutaciones heterocigotas compuestas en RECQL4, mientras que el tipo I es negativo para mutaciones en este gen, sugiriendo heterogeneidad genética ¹⁸.

Se han descrito otros dos síndromes causados por mutaciones en el gen RECQL4: el síndrome de RAPADILINO (sigla del inglés: *Radial hypoplasia, patella hypoplasia, cleft/arched palate, Diarrhea, Little size and limb malformation, slender Nose and normal intelligence*) y el síndrome de Baller-Gerold, caracterizado por craniosinostosis e hipoplasia radial. Sin embargo, ninguno de estos síndromes cursa con las alteraciones ectodérmicas encontradas en SRT.

Manejo Clínico:

La poiquilodermia no tiene tratamiento específico y las lesiones se suelen mantener estables a lo largo de la vida, sin embargo, se deben evitar factores desencadenantes como el sol que empeoran las lesiones, por lo que se recomienda el uso de bloqueador solar con protección UVA, UVB y protección ocular, con el fin de prevenir el desarrollo prematuro de cataratas. A juicio del dermatólogo se aplican tratamientos para las telangiectasias y la poiquilodermia, tales como la foto-coagulación y la foto-termólisis ^{19,20}. Aunque el SRT no presenta riesgo de osteosarcoma, se recomienda el seguimiento estricto de lesiones cutáneas.

CONCLUSIONES

El caso presentado, de acuerdo con su presentación clínica y a la ausencia de mutaciones en RECQL4, define su clasificación como STR tipo I, siendo éste el primer caso reportado en población colombiana y clasificado molecularmente. El mismo se suma a cuatro casos reportados en Latinoamérica de SRT. Dos casos en Guatemala de dos hermanas producto de unión consanguínea, con presentación clínica compatible con STR tipo I ¹², un caso reportado en Brasil de SRT probablemente tipo I, asociado a carcinoma espinocelular metastásico ²¹ y un caso de SRT tipo I en una mujer embarazada ²². Sin embargo, en ninguno de los casos anteriormente mencionados se llevó a cabo un estudio molecular. Por lo tanto, se recomienda en todo caso de diagnóstico clínico de SRT, realizar estudio molecular, cuyo resultado define la clasificación del síndrome y orienta hacia el seguimiento y prevención.

*. Catálogo de enfermedades Mendelianas, OMIM: On line Mendelian Inheritance In Man.

REFERENCIAS

1. Larizza L, Roversi G, Volpi L. Rothmund-Thomson syndrome. Orphanet J Rare Dis 2010; 5: 2.
2. Larizza L, Magnani I, Roversi G. Rothmund-Thomson syndrome and RECQL4 defect: splitting and lumping. Cancer letters 2006; 232: 107-120.
3. Vennos EM, Collins M y James WD. Rothmund-Thomson syndrome: review of the world literature. J Am Acad Dermatol 1992; 27: 750-762.

4. Pujol LA, Erickson RP, Heidenreich RA y Cunniff C. Variable presentation of Rothmund-Thomson syndrome. *Am J Med Genet* 2000; 95: 204-207.
5. Wang LL, Gannavarapu A, Kozinetz CA, Levy ML, Lewis RA y col. Association between osteosarcoma and deleterious mutations in the RECQL4 gene in Rothmund-Thomson syndrome. *J Nat Cancer Inst* 2003; 95: 669-674.
6. Siitonen HA, Sotkasiira J, Biervliet M, Benmansour A, Capri Y y col. The mutation spectrum in RECQL4 diseases. *Eur J Hum Genet: EJHG* 2009; 17: 151-158.
7. Sudmant PH, Kitzman JO, Antonacci F, Alkan C, Malig M y col. Diversity of human copy number variation and multicopy genes. *Science* 2010; 330: 641-646.
8. Ruiz Villaverde R, Alonso Corral MJ, Sánchez Cano D, Pacheco Sánchez-Lafuente FJ. Rothmund-Thomson syndrome. *An Pediatr* 2005; 63: 271-272.
9. Roinioti TD, Stefanopoulos PK. Short root anomaly associated with Rothmund-Thomson syndrome. *Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol, Oral Radiol Endodont* 2007; 103: e19-22.
10. Sznajder Y, Siitonen HA, Roversi G, Dangoisse C, Scaillon M y col. Atypical Rothmund-Thomson syndrome in a patient with compound heterozygous mutations in RECQL4 gene and phenotypic features in RECQL4 syndromes. *Eur J Pediatr* 2008; 167: 175-181.
11. Mak RK, Griffiths WA, Mellerio JE. An unusual patient with Rothmund-Thomson syndrome, porokeratosis and bilateral iris dysgenesis. *Clin Exper Dermatol* 2006; 31: 401-403.
12. Pérez E, Rivas E. Poiquilodermia congénita en Guatemala: Reporte de 2 casos. *Dermatol Pediatr Lat* 2005; 3: 137-141.
13. Mehollin-Ray AR, Kozinetz CA, Schlesinger AE, Guillerman RP, Wang LL. Radiographic abnormalities in Rothmund-Thomson syndrome and genotype-phenotype correlation with RECQL4 mutation status. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 191: W62-66.
14. Herrera E, Moreno A, Requena L, Rodríguez-Peralto J. *Dermatopatología: correlación clínico-patológica*. Barcelona: Signament 2007; 491-495.
15. Masai H. RecQL4: a helicase linking formation and maintenance of a replication fork. *J Biochem* 2011; 149: 629-631.
16. Ghosh AK, Rossi ML, Singh DK, Dunn C, Ramamoorthy M y col. RECQL4, the protein mutated in Rothmund-Thomson syndrome, functions in telomere maintenance. *J Biol Chem* 2012; 287: 196-209.
17. Miozzo M, Castorina P, Riva P, Dalpra L, Fuhrman Conti AM y col. Chromosomal instability in fibroblasts and mesenchymal tumors from 2 sibs with Rothmund-Thomson syndrome. *J Intern Cancer* 1998; 77: 504-510.

18. Kitao S, Shimamoto A, Goto M, Miller RW, Smithson WA y col. Mutations in RECQL4 cause a subset of cases of Rothmund-Thomson syndrome. *Nature Genetics* 1999; 22: 82-84.
19. Tierney EP, Kouba DJ, Hanke CW y col. Review of fractional photothermolysis: treatment indications and efficacy. *Dermatologic surgery: official publication for American Society for Dermatologic Surgery* 2009; 35: 1445-1461.
20. Geronemus RG. Treatment of the cutaneous vascular component of the Rothmund-Thomson syndrome. *Pediatr Dermatol* 1996; 13: 175.
21. Márques SA, Pereira Fod P, Stolf HO. Voce conhece esta síndrome? *An Bras Dermatol* 2008; 83: 476-479.
22. Juárez Azpilcueta A, Islas Domínguez L, Rivera Hoyos A, Tellez Ortiz S, Durán Padilla M. Síndrome de Rothmund-Thompson (poiquilodermia atrófica congénita) en mujer gestante. *Clin Invest Ginecol Obstet* 2011; 38: 244-245.