

Síndrome de Rothmund Thomson: serie de 4 casos

Hospital Universitario de Caracas

ANA MARÍA SAENZ¹, FRANCISCO GONZÁLEZ O², ELIZABETH BALL³, MARIANA CAROLINA CRISTANCHO ORLANDINO⁴, ELIZABETH NATALIA MARTÍNEZ NÚÑEZ⁴, AIXA GUADALUPE MEDINA GAMBOA⁴

Resumen:

El síndrome de Rothmund Thomson (SRT) es una genodermatosis autosómica recesiva rara, asociada a consanguinidad, que se manifiesta en la niñez. Existen 2 variantes bien definidas: el SRT tipo 1 que cursa con fotosensibilidad, poiquilodermia, cataratas congénitas y displasia ectodérmica asociadas a anomalías del gen ANAPC1 y el SRT tipo 2, con poiquilodermia y defectos óseos congénitos, debidos a mutación del gen RECQL4, con un elevado riesgo de malignidad. El diagnóstico es fundamentalmente clínico pero debe ser confirmado mediante el análisis de mutaciones polimórficas de los genes RECQL4 y ANAPC1. El manejo de estos pacientes es interdisciplinario y se recomienda asesoría genética. Se reportan 4 pacientes venezolanos evaluados en el lapso de 20 años en el Hospital Universitario de Caracas.

Palabras clave: síndrome Rothmund-Thomson; poiquilodermia congénita; anomalías cutáneas; telangiectasia; fotosensibilidad; displasia ectodérmica.

Rothmund-Thomson Syndrome: report of 4 cases at Hospital Universitario de Caracas

Summary

Rothmund-Thomson syndrome is a rare autosomal recessive genodermatosis that affects children, associated with consanguinity. RTS-I typically presents photosensitivity, poikiloderma, juvenile cataracts and ectodermal dysplasia caused by pathogenic variants in ANAPC1. Additionally, RTS-II is characterized by poikiloderma and skeletal abnormalities originated by a mutation in the RECQL4 gene, frequently associated with high risk malignancies. Its diagnosis is based on clinical characteristics, but has to be confirmed with the presence of pathogenic variants in ANAPC1 or RECQL4 identified on molecular genetic testing. Patient's treatment is interdisciplinary and genetic counseling is often recommended. Throughout this work we present four Venezuelan cases with RTS previously evaluated in the 'Hospital Universitario de Caracas' in the last 20 years.

Key words: Rothmund-Thomson syndrome; poikiloderma congenitale; skin abnormalities; telangiectasis; photosensitivity disorders; ectodermal dysplasia.

1. Dermatólogo. Profesor Asociado. Facultad de Medicina. Escuela "Luis Razetti". Universidad Central de Venezuela.
2. Dermatólogo. Profesor Agregado. Facultad de Medicina. Escuela "Luis Razetti". Universidad Central de Venezuela.
3. Dermatopatólogo. Profesor Agregado. Facultad de Medicina. Escuela "Luis Razetti". Universidad Central de Venezuela.
4. Estudiante de tercer año de medicina, Escuela de Medicina "José María Vargas", Universidad Central de Venezuela.

Autor para correspondencia:
Mariana Carolina Cristancho O.
e-mail:
marianacristancho@hotmail.com

Introducción

El síndrome de Rothmund Thomson (SRT) es una genodermatosis autosómica recesiva que se manifiesta en la niñez, descrita por el oftalmólogo alemán A. Rothmund en 1868, cuando notó en 10 niños con antecedentes de consanguinidad, poiquilodermia y cataratas bilaterales juveniles de rápida evolución con retraso del crecimiento¹. Posteriormente, en 1936, un dermatólogo inglés llamado M. Thomson, reportó 3 casos de pacientes que presentaban "poiquilodermia congénita", con

CASO CLÍNICO

características similares a los observados por Rothmund, incluyendo anomalías esqueléticas, sin cataratas². W. Taylor, unió ambos apellidos creando el epónimo Rothmund-Thomson en 1957, para describir pacientes con estos signos y síntomas^{3,4}.

En el año 1999, fue descrita por primera vez la relación entre la mutación del gen RECQL4 y el síndrome de Rothmund Thomson⁵. Sin embargo, no fue hasta el 2019, que se relacionó con mutaciones del gen ANAPC1. Esto condujo a su clasificación en dos tipos, con presentaciones clínicas propias: el SRT tipo 1, cursa con poiquilodermia, cataratas congénitas, displasia ectodérmica y RECQL4 negativo pero presenta anomalías del gen ANAPC1, y el SRT tipo 2, caracterizado por poiquilodermia, defectos óseos congénitos, mutación del gen RECQL4, con un elevado riesgo de padecer osteosarcoma durante la infancia y cáncer de piel al envejecer^{3,4,6,7}.

En vista de que el SRT es una entidad clínica rara de la cual se han registrado menos de 500 casos desde el momento de su descripción en 19688, resulta necesario reportar cuatro pacientes venezolanos evaluados en el lapso de 20 años en el "Hospital Universitario de Caracas", y realizar una revisión de la literatura con énfasis en los hallazgos más recientes.

Reporte de casos

Se revisaron las historias clínicas de 4 pacientes evaluados en la consulta de dermatología pediátrica del Hospital Universitario de Caracas con diagnóstico de SRT desde el 1998 hasta 2018 y se recopilaron los datos de edad, sexo, motivo de consulta, síntomas iniciales, manifestaciones clínicas, estudios histopatológicos, interconsultas, evolución, tratamiento y seguimiento.

Tabla 1. Reporte de casos

CASOS	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4
EDAD	4 años y 2 meses	2 años y 7 meses	2 años	6 meses
SEXO	Femenino	Femenino	Femenino	Masculino
MOTIVO DE CONSULTA	Disminución de la agudeza visual y epífora.		Erupción facial eritematosa	Fotosensibilidad
ANTECEDENTES	No contributivos		Producto de cesárea 35 semanas por DPP. Sepsis a los 7 días y neumonía a los 20 días.	Infección respiratoria baja y falla general en el desarrollo desde recién nacido hasta los 3 meses.
SÍNTOMAS INICIALES	Fotosensibilidad y áreas atróficas en piel.		Fotosensibilidad.	Fotosensibilidad.
EXÁMEN DERMATOLÓGICO	<p>Piel: zonas atróficas reticuladas con hipopigmentación periférica e hiperpigmentación central. Descamación furfurácea en región plantar. (Figuras 1 y 2)</p> <p>Cuero cabelludo: alopecia difusa, descamación furfurácea y máculas hipopigmentadas reticulares.</p> <p>Facies: hipertelorismo y depresión de base de pirámide nasal.</p> <p>Ojos: cataratas bilaterales.</p> <p>Uñas: onicodistrofia en ambos pies y coiloniquia en hallux izquierdo.</p> <p>Mucosas: máculas hiperpigmentadas reticulares en paladar</p>		<p>Piel: xerosis generalizada, Placas irregulares en región facial. (Figura 3). Descamación furfurácea y placas eritematosas de configuración lineal en miembros. (Figura 5)</p> <p>Cuero cabelludo: dolicocefálica.</p> <p>Facies: frente prominente, fisuras palpebrales oblicuas hacia arriba, puente nasal deprimido, implantación baja de pabellón auricular, cuello corto.</p> <p>Mucosa oral: eritematosa, paladar alto hendido, erupción dentaria con desviación interna e hipoplasia (Figura 6)</p>	<p>Piel: máculas eritematosas con telangiectasias y placas hiperqueratósicas pigmentadas de bordes irregulares en rodillas y ambos miembros. (Figura 8)</p> <p>Cuero cabelludo: alopecia difusa y pelo ralo.</p>
EXAMEN FÍSICO GENERAL	Neurológico: retraso del desarrollo psicomotor.		<p>Articular: incremento del tono con limitación de flexoadducción de caderas y tendones de aquiles. Equino Varo bilateral.</p> <p>Neurológico: Predominio del tono flexor. Sin sostén cefálico, retraso severo del desarrollo psicomotor.</p>	<p>Articular: deformidades óseas desde los 3 años con genu varo y fracturas sucesivas.</p> <p>Neurológico: retraso en el desarrollo psicomotor.</p>
ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO	Epidermis atrófica con vacuolización de la capa basal y cuerpos apoptóticos. Discreto infiltrado linfocitario perivascular superficial. Telangiectasias y melanófagos en la dermis papilar. (Figura 4)		Ortoqueratosis en cesta. Epidermis rectificadora atrófica. Hipergranulosis. Discreto infiltrado inflamatorio de patrón liquenoide formado por linfocitos. telangiectasias. (Figura 7)	No se realizó biopsia.
INTERCONSULTAS	<p>Oftalmología: cataratas bilaterales.</p> <p>Nutrición: desnutrición crónica compensada.</p> <p>Endocrinología: retardo del crecimiento.</p>		<p>Oftalmología: blefaritis crónica en ambos ojos.</p> <p>Odontopediatría: gingivitis generalizada e hipoplasia.</p>	Traumatología: genu varo y deformidad de ambas tibias
EVOLUCIÓN	Tras un año de seguimiento, no regresaron a control.		Muerte, se desconoce la causa	Dx de osteosarcoma de fémur izquierdo a los 8 años. Recibió RT y cirugía local preservando el miembro. Metástasis pulmonar y cerebral. Muerte a los 11 años.



Figura 1. Placas atróficas hiperpigmentadas reticulares confluentes localizadas en el abdomen. Figura 2. Placas atróficas hiperpigmentadas reticulares confluentes localizadas en manos y pies. Figura 3. Placas atróficas hiperpigmentadas reticulares confluentes localizadas en cara y tronco. Figura 4. Epidermis atrófica con vacuolización de la capa basal y cuerpos apoptóticos. Discreto infiltrado linfocitario perivascular superficial, telangiectasias y melanófagos en la dermis papilar. Figura 5. Placas eritematosas brillantes atróficas reticulares localizadas en pies. Figura 6. Trastornos dentarios (hipoplasia dentaria). Figura 7. Ortoqueratosis en cesta. Se aprecia epidermis rectificada atrófica, hipergranulosis, discreto infiltrado inflamatorio de patrón liquenoide formado por linfocitos y presencia de telangiectasias. Figura 8. Placas hiperqueratósicas hiperpigmentadas irregulares.

Discusión

El SRT es una genodermatosis autosómica recesiva rara, asociada a consanguinidad, que aparece en la infancia⁴.

Clásicamente, se han dividido en dos grupos según la presencia o no de mutaciones en los segmentos genéticos de RECQL4. Así, casi el 40% de los individuos con hallazgos típicos de SRT, no posee mutaciones identificables en dicho gen, por lo que son calificados como SRT tipo 1; mientras que pacientes con mutaciones en el mismo, son clasificados como SRT tipo 2⁸.

El gen RECQL4 es una proteína multifuncional que actúa como una de las 5 helicasas dependientes de ATP y participa en las fases iniciales de la replicación del ADN, por lo que una falla en este gen, altera la síntesis del ADN y disminuye la respuesta del organismo al estrés oxidativo⁹.

Estudios realizados en 2014 por Smeets et al, demuestran que mutaciones en el gen RECQL4 están relacionadas con alteraciones en la médula ósea que entorpecen el proceso hematopoyético¹⁰.

Además, aumentan el riesgo de envejecimiento prematuro y ocasionan daños en los fibroblastos que se exacerban tras la exposición prolongada a rayos UV, por lo que se recomienda el uso de fotoprotectores desde la infancia para obtener un mejor pronóstico^{8,9,10}.

Mutaciones en genes RECQ están asociadas a elevado riesgo de malignidad y, en el caso específico del RECQL4 y el SRT, la predisposición a desarrollar osteosarcoma y a presentar alteraciones esqueléticas está por encima de cualquier otro síndrome¹¹.

Aunque aún no se sabe con precisión cuál es el papel supresor de estos genes en el desarrollo de diversos tipos de cáncer, el rol del RECQL4 parece ser fundamental en la supresión de osteosarcomas, aun cuando no parece tener relación con casos de SRT. Por otro lado, el papel que cumple este gen en el desarrollo esquelético normal, podría dar información adicional sobre su implicación en el desarrollo de estas patologías¹¹.

En 2019 Ajeawung *et al*, estudió a 9 familias con diagnóstico de SRT tipo 1 y demostró que 7 de ellas presentaban, en su mayoría, mutaciones en el gen ANAPC1, describiendo por primera vez la relación entre las anomalías de este gen y el SRT tipo 1¹².

Esto demuestra que, debido a la variedad de genes que parecen estar implicados en el SRT, el estudio de la carta genética parece ser elemental en la prevención y tratamiento temprano de posibles neoplasias, mejorando el pronóstico de estas y otras complicaciones¹³.

Si bien esta es una enfermedad poco frecuente, posee características particulares con manifestaciones cutáneas y extracutáneas.

Las manifestaciones cutáneas son las primeras en aparecer. El signo característico de este síndrome es la fotosensibilidad, seguida de una poiquilodermatosis que suele aparecer entre los 3 y 6 meses de vida como una erupción eritematosa y edematosa en las mejillas que evoluciona a ampollas, presentación clínica que concuerda a dos casos de hermanas reportados en Guatemala por Pérez *et al* en el 2005 y a nuestros casos. La poiquilodermatosis se va extendiendo por toda la superficie cutánea hasta las extremidades, respetando el tronco y abdomen^{8,13,14}.

Tras la aparición de las ampollas, se desarrollan lesiones hiperqueratósicas que, sobre todo aquellas presentes en miembros inferiores, pudieran ser consideradas premalignas y con altas posibilidades de evolucionar a un carcinoma de piel; lesiones características del caso 4 reportado en el presente trabajo. Al progresar la enfermedad, se desarrollan telangiectasias permanentes y atrofia cutánea con hipo e hiperpigmentación reticulada, que pueden exacerbarse tras la exposición continua a la luz solar o al calor^{8,15,16}.

De acuerdo a las manifestaciones extracutáneas, se han establecido dos formas de presentación clínica: SRT tipo 1 y SRT tipo 2¹⁴.

El SRT tipo 1 cursa con poiquilodermia, fotosensibilidad, displasia ectodérmica y cataratas juveniles bilaterales. Como se observa en los casos 1 y 2, las cataratas subcapsulares son las más frecuentes, aparecen antes de los 7 años de edad y evolucionan de manera rápida entre dos a tres meses, hasta llegar a afectar ambos ojos. Los hallazgos oftalmológicos no se limitan a cataratas bilaterales, es frecuente encontrar casos de microftalmia, queratocono y presencia de depósitos de pigmentos en la córnea y la conjuntiva. Otras manifestaciones clínicas incluyen baja estatura, defectos óseos congénitos y faciales, como la nariz en silla de montar. Asimismo, la displasia ectodérmica incluye anomalías dentales, distrofia ungueal, lesiones hiperqueratósicas palmo-plantares, cabello escaso y fino que puede progresar a alopecia parcial, anhidrosis y ausencia o disminución de pestañas y cejas, similar a lo observado en los pacientes del caso 1 y 2^{14,15,17}.

El SRT tipo 2 transcurre, igualmente, con poiquilodermia y displasia ectodérmica, pero su rasgo característico es la presencia de defectos óseos congénitos y un alto riesgo de osteosarcoma durante la infancia, como se observó en el primer caso de SRT reportado en Colombia por Zarante *et al* en el 2013, y en el caso 4^{8,18}.

Según casos reportados en México por Romero A en el 2012, la respuesta del osteosarcoma a la quimioterapia estándar suele ser la misma en pacientes con o sin SRT. Sin embargo, el desenlace de la misma no cuenta con pronósticos alentadores¹⁹. Por lo tanto, actualmente se recomienda seguir con el tratamiento convencional y ajustarlo dependiendo al curso individual de cada paciente¹¹.

El 25% de los pacientes con SRT, presenta manifestaciones neurológicas que progresan a déficits cognitivos, coincidiendo con las manifestaciones presentes en la paciente del caso 3, lo cual también podría ser explicado por los antecedentes de hipoxia tras el desprendimiento de placenta (DPP) que llevaron a un parto prematuro. Otro 25% de los casos reportados, presenta anomalías en el desarrollo de los genitales externos como lo son la hipoplasia o aplasia de los mismos, amenorrea, ausencia de los caracteres sexuales secundarios e infertilidad. También pueden desarrollarse manifestaciones gastrointestinales, respiratorias y hematológicas, con una menor incidencia. Es común el desarrollo de fibrosarcomas, linfoma de Hodgkin, carcinoma gástrico y adenomas paratiroideos asociados al alto riesgo de malignidad que presentan estos pacientes^{8,9,20}.

Su diagnóstico es fundamentalmente clínico pero debe ser confirmado mediante un análisis molecular de las mutaciones polimórficas de los genes RECQL4 y ANAPC1^{8,9,18}. Estas pruebas no están disponibles en Venezuela, y debido al alto costo que representa realizarlas fuera del país, No se determinaron en los casos presentados.

El estudio de la carta genética permite evitar evaluaciones clínicas continuas y no concluyentes, por ello, la rentabilidad de las pruebas genéticas puede resultar mayor que la de los métodos de diagnóstico alternativos¹³.

Tomando en cuenta la amplitud del fenotipo del SRT, se utilizan métodos de secuenciación con estudios de paneles de genes múltiples que incluyan a ANAPC1 y RECQL4, así como otros genes que puedan resultar relevantes; pero cuando el diagnóstico de SRT no es tan claro, un estudio genómico completo resulta más útil para determinar la expresión genética⁸.

En algunos individuos que presentan superposiciones fenotípicas entre ambos tipos de SRT, puede no encontrarse ninguna anomalía en las pruebas de genética molecular, por lo que actualmente no se han identificado correlaciones genotípicas y fenotípicas significativas. Un estudio realizado por Wang *et al* en el 2002, demuestra la existencia de variantes patógenas, no detectadas por análisis de rutina, en los intrones cortos del RECQL4^{8,12,21}.

Tabla 2. Diagnósticos diferenciales de las genodermatosis con poiquilodermia y fotosensibilidad.

PATOLOGÍA	LUGAR DE MUTACIÓN	SÍNTOMAS INICIALES	CARACTERÍSTICAS SIMILARES	CARACTERÍSTICAS PARTICULARES	PRONÓSTICO
SRT	RECQL4 y ANAPC1	Fotosensibilidad y poiquilodermia	Fotosensibilidad. Poiquilodermatosis. Baja estatura. Distrofia ungueal. y cabello escaso. Anomalías dentales. Defectos óseos. Alto riesgo de desarrollar cáncer	Cataratas juveniles bilaterales. Microftalmia Queratocono Anhidrosis	Buen pronóstico si no se desarrolla cáncer. En SRT tipo II, alto riesgo de desarrollar malignidades.
Tricotodistrofia	ERCC2, ERCC3, GTF2H5, MPLKIP.	Fotosensibilidad, ictiosis, cabello y uñas quebradizas.	Cabello escaso, corto y frágil. Retraso de crecimiento y déficit intelectual Alteraciones ungueales Fotosensibilidad	Ictiosis congénita	Esperanza de vida de 3 años. Principal causa de muerte: infecciones recurrentes como neumonía o sepsis
Ataxia Telangiectasia	PIKK	Neuro degeneración espino-cerebelosa a Telangiectasia conjuntival	Elevado riesgo de malignidad, principalmente de leucemia y linfoma de Hodgkin. Sensibilidad a radiaciones ionizantes. Retraso del crecimiento.	Ataxia cerebelosa progresiva. Apraxia oculomotora. Infecciones frecuentes. Coreoatetosis. Telangiectasias de las conjuntivas. Inmunodeficiencias.	Depende de la severidad del fenotipo. Esperanza de vida de 19-25 años.
Síndrome de Bloom	BLM	Retraso severo del crecimiento fetal	Erupción facial eritematosa asociada a fotosensibilidad; no totalmente compatible con la poiquilodermia. Pérdida de las pestañas inferiores, formación de ampollas y fisuras en el labio inferior. Presencia de máculas hipo e hiperpigmentadas. Cáncer como causa más común de muerte. Retraso severo del crecimiento pre y postnata con disminución de grasa subcutánea. Déficit intelectual.	Infecciones recurrentes. Diabetes mellitus. Enfermedad pulmonar crónica. Dolicocefalia.	Esperanza de vida de 30 años. Cáncer es la principal causa de muerte.
Síndrome de Werner	WRN	Ausencia de crecimiento acelerado durante los primeros años de la adolescencia	Hallazgos iniciales generalmente en la tercera década. Alopecia y esclerodermia. Cataratas oculares bilaterales. Úlceras cutáneas. Elevada predisposición a desarrollar cáncer. Relacionado a una baja estatura.	Aparición prematura de rasgos asociados con envejecimiento normal. Desarrollo normal hasta finales de la primera década. Signos iniciales: diabetes mellitus tipo 2, hipogonadismo y osteoporosis en la cuarta década.	Esperanza de vida de 54 años, con causa de muerte asociada a fallas cardíacas.
Disqueratosis congénita	DKC1, ACD, CTC1, DKC1, NHP2, NOP10, PARN, RTEL1, TERC, TERT, TINF2, y WRAP53	Distrofia ungueal, Leucoplasia y pigmentación reticular.	Pigmentación reticular en encaje del cuello y la parte superior del pecho. Distrofia ungueal. Poiquilodermia. Alto riesgo de leucemia y cáncer de piel. Retraso mental y dentición retardada más común que en SRT.	Leucemia aguda. Leucoplasia oral de inicio variable. No asociado con Fotosensibilidad ni cataratas.	Esperanza de vida de 70 años. 40% de estos pacientes sufre de insuficiencia de médula ósea antes de los 40 años.
Poiquilodermia con Neutropenia	C16orf57	Rash eritematoso cutáneo.	Rash cutáneo. Asociado a leucemia mielóide aguda. Baja estatura. Curso con poiquilodermia en cara y miembros.	El inicio de la erupción es mas eczematoso, comienza periféricamente y se disemina hasta el tronco. No asociado a fotosensibilidad. Neutropenia clínicamente significativa con infección pulmonar recurrente. Leucemia aguda. Paroniquias.	Alto riesgo a desarrollar malignidades como leucemia o mielodisplasias.
Síndrome de Kindler	FERMT1	Eritema acral y dermatitis eczematoide.	Eritema acral al nacer y después de un traumatismo menor. Poiquilodermia difusa. Dermatitis eczematoide generalizada. Presencia de pápulas queratósicas en manos, pies, codos y rodillas. Fotosensibilidad marcada.	Estenosis esofágica, anal y uretral. Presencia de membranas entre los dedos de manos y pies. Inflamación crónica de la mucosa oral. Sin relación con cataratas o riesgo de malignidad. Anhidrosis.	Buen pronóstico.
Síndrome de Baller-Gerold	RECQL4	Craneosinostosis y aplasia radial.	Alteraciones óseas.	Sin manifestaciones cutáneas similares.	Relacionado a un mayor riesgo de cáncer.
Síndrome de Rapadilino	RECQL4	Retardo del crecimiento.	Alteraciones óseas.	Sin manifestaciones cutáneas similares. Sin fotosensibilidad.	Depende del desarrollo de malignidades.

Fuente: 8; 9;24;25;26;27

El diagnóstico diferencial abarca genodermatosis asociadas a mutaciones en el gen RECQL4 que cursan con fotosensibilidad y telangiectasias (tabla 1), como tricotodistrofia, ataxiatelangiectasia, el síndrome de Bloom y el síndrome de Werner. A estos últimos dos síndromes se le asocian alteraciones de helicasas con predisposición a malignidad y síndromes de envejecimiento¹⁰. Asimismo se deben descartar la disqueratosis congénita y la poiquilodermia con neutropenia como causa de poiquilodermia en edades tempranas²².

También se incluyen otras causas de poiquilodermia infantil, como el síndrome de Kindler, ya que posee características clínicas similares al SRT como la presencia de anomalías óseas, síntomas gastrointestinales y poiquilodermia. A su vez, existen otros síndromes como Baller-Gerold y Rapadilino que cursan con manifestaciones óseas y síntomas gastrointestinales; sin embargo, no presentan poiquilodermia ni fotosensibilidad, solo manchas café con leche^{3,8,9,18,23}.

El manejo de estos pacientes es multidisciplinario, con el concurso de las diferentes especialidades de la medicina de acuerdo a cada una de las manifestaciones clínicas^{8,28}.

Se recomienda el uso continuo de protectores solares de amplio espectro para evitar la aparición de lesiones en la piel. En las telangiectasias, se utiliza el láser de colorante pulsado (PDL) con excelentes resultados²⁸.

De ser necesario, la facoemulsificación es la indicación ante la presencia de cataratas y el desarrollo de deformaciones óseas deberán ser evaluadas por el traumatólogo^{8,28,29}.

El examen radiográfico esquelético debe realizarse únicamente cuando haya sospecha clínica de osteosarcoma, en cuyo caso es característico el dolor óseo, y la inflamación de alguna extremidad⁸.

La educación en la prevención y el asesoramiento genético es indispensable en pacientes con defectos en la reparación del ADN, por lo que debe ser implementado posterior al resultado positivo de las pruebas genéticas¹³.

El SRT es una condición hereditaria autosómica recesiva, por lo que se recomiendan pruebas genéticas moleculares que confirmen si los padres son portadores de la variante patogénica ANAPC1 o RECQL4, que a su vez permite una evaluación confiable del riesgo de recurrencia¹¹.

Por otro lado, cada hermano de un individuo afectado tiene una probabilidad del 25% de verse afectado, una probabilidad del 50%

de ser un portador asintomático y del 25% de no verse afectado y no ser portador. Asimismo, cada hermano de los padres del individuo afectado, tiene un 50% de riesgo de ser portador de una variante patológica de ANAPC1 o RECQL4. Es por ello que para determinar los casos de mayor riesgo a través de pruebas genéticas, es necesario conocer las mutaciones genéticas en la familia^{8,30,31}.

Aunque los hijos de un individuo afectado con SRT son heterocigotos obligados de una mutación en ANAPC1 o RECQL4, las posibilidades de que una persona afectada tenga hijos, es muy baja⁸.

Conclusiones

Ante un paciente que manifieste fotosensibilidad durante la infancia temprana, el examinador debe pensar en un SRT. A partir de ahí, debe hacerse un seguimiento activo de los casos ante la aparición de manifestaciones clínicas que se van desarrollando en el tiempo y tomar las medidas que sean necesarias de acuerdo al tipo característico^{4,8,9,15}.

El diagnóstico definitivo comprende el análisis molecular de las mutaciones polimórficas de los genes RECQL4 y ANAPC1 y, una vez confirmado, requiere tanto de un manejo interdisciplinario como de asesoría genética⁸ ●

Referencias

- 1 Rothmund A. Ueber Cataracten in Verbindung mit einer eigenthümlichen Hautdegeneration. Archiv für Ophthalmologie. 1868;14:159-82.
- 2 Thomson MS. Poikiloderma Congenitale. Br J Dermatol Syph. 1936;48(5):221-34.
- 3 Alsabbagh MM. Rothmund-Thomson syndrome: A review of clinical and molecular aspects. J Dermatol Dermatol Surg. 2020;24:5-12.
- 4 Gonçalves T, Fontes A, Gonçalves T. Rothmund syndrome. Bras oftalmol. 2015; 74(6):390-2.
- 5 Kitao S, Shimamoto A, Goto M, et al. Mutations in RECQL4 cause a subset of cases of Rothmund-Thomson syndrome. Nat. Genet. 1999;22:82-4.
- 6 Kaneko H. Rothmund Thomson Syndrome. En: Nishigori C, Sugawara K. DNA Repair Disorders. 1st rev.ed. Kobe: Springer;2018.161-8.
- 7 Yang JY, Sohn YB, Lee JS, et al. Rare presentation of Rothmund-Thomson syndrome with predominantly cutaneous findings. JAAD Case Rep. 2017; 3(3): 172-4.
- 8 Wang L, Plon S. Rothmund-Thomson Syndrome. GeneReviews. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1237/>. Publicado: Jun 4 2020. Consultado: Jun 22 2020.
- 9 Wang L, Levy M. Rothmund-Thomson Syndrome, Bloom Syndrome, Dyskeratosis Congenita, Fanconi Anaemia and Poikiloderma with Neutropenia. En: Hoeger P, Kinsler V, Yan A. Harper's Textbook of Pediatric Dermatology, 4th rev.ed. Texas: John Wiley & Sons Ltd. 2019. 1786-881.
- 10 Smeets M, DeLuca E, Wall M, et al. The Rothmund-Thomson syndrome helicase RECQL4 is essential for hematopoiesis. J Clin Invest. 2014;124(8):3551-65.
- 11 Jasim ZF, Woo WK, Handley JM. Long-pulsed (6-ms) pulsed dye laser treatment of rosacea-associated telangiectasia using subpurpuric clinical threshold. Dermatol Surg. 2004;30(1):37-40.

- 12 Ajeawung N, Kucharski T, Rousseau J, *et al.* Mutations in ANAPC1, Encoding a Scaffold Subunit of the Anaphase-Promoting Complex, Cause Rothmund-Thomson Syndrome Type 1. *Am J Hum Genet.* 2019; 105(3): 625-30.
- 13 Larizza L, Roversi G, Verloes A. Clinical utility gene card for: Rothmund-Thomson syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2013;21(792):7.
- 14 Miranda A, Rivera M, Costa C. Rothmund-Thomson syndrome and ocular surface findings: case reports and review of the literature. *Arq Bras Oftalmol.* 2016;79(3):186-88.
- 15 Pérez E, Rivas E. Poiquilodermia congénita en Guatemala: Reporte de dos casos. *Dermatol Pediatr Lat.* 2005;3(2):137-41.
- 16 Santana E, Tamayo V, Cruz N. Síndrome de Rothmund-Thomson: Presentación de un caso. *Rev Haban Cienc Méd.* 2015; 14 (5): 624-30.
- 17 Manavi S, Mahajan V. Rothmund- Thomson syndrome. *Indian Dermatol Online J.* 2014;5(1):518-19.
- 18 Zarante A, Suarez F, Acosta J. Síndrome de Rothmund-Thomson tipo I: comunicación de un caso en población colombiana y revisión de la literatura. *Revista Arg Dermatol.* 2013;94(4):17-21.
- 19 Romero A. Síndrome de Rothmund-Thomson o poiquilodermia congénita. *Dermatol Rev Mex.* 2012;56(5):354-7.
- 20 Juárez A, Islas L, Rivera A, *et al.* Síndrome de Rothmund-Thompson (poiquilodermia atrófica congénita) en mujer gestante. *Clin Invest Gin Obst.* 2011; 38 (6): 244-5.
- 21 Jónsson H, Sulem P, Kehr B, *et al.* Parental influence on human germline de novo mutations in 1,548 trios from Iceland. *Nature.* 2017;549(7673):519-22.
- 22 Wang LL, Worley K, Gannavarapu A, *et al.* Intron-Size Constraint as a Mutational Mechanism in Rothmund-Thomson Syndrome. *Am J Hum Genet.* 2002;71(1):165-7.
- 23 Suter AA, Itin P, Heinemann K. Rothmund-Thomson Syndrome: novel pathogenic mutations and frequencies of variants in the RECQL4 and USB1 (C16orf57) gene. *Mol Genet Genomic Med.* 2016;4(3):359-66.
- 24 Salih A, Inoue S, Onwuzurike N. Rothmund-Thomson syndrome (RTS) with osteosarcoma due to RECQL4 mutation. *BMJ Case Rep.* 2018;2018: bcr-2017-222384.
- 25 Parisa A, Mohammad RR, Martin L, *et al.* Ataxia-telangiectasia: epidemiology, pathogenesis, clinical phenotype, diagnosis, prognosis and management. *Expert Rev Clin Immunol.* 2020.
- 26 Jeeva J. Bloom syndrome, a review article. *Adalya.* 2020;9(1):1490-3.
- 27 Lai-Cheong JE, McGrath JA. Kindler Syndrome. *Dermatol Clin.* 2020;28(1):119-24.
- 28 Yadav S, Thakur S, Kohlhase J, *et al.* Report of Two Novel Mutations in Indian Patients with Rothmund-Thomson Syndrome. *J Pediatr Genet.* 2019;8(3):163-7.
- 29 Larizza L, Roversi G, Volpi, L. Rothmund-Thomson syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5(2).
- 30 Lu L, Jin W, Wang LL. RECQ DNA Helicases and Osteosarcoma. *Advances in Experimental Medicine and Biology.* Springer, Cham. 2020;37-54.
- 31 Lu L, Jin W, Wang LL. Aging in Rothmund-Thomson Syndrome and Related RECQL4 Genetic Disorders. *Ageing Res Rev.* 2016;33:30-5.