

Síndrome de Rothmund Thomson asociado con fracturas recurrentes

Rothmund-thomson syndrome associated with recurrent fractures

Geovanna Mata¹, Mercedes Aguilar-Pozo¹, Aracely Jácome¹

RESUMEN

El síndrome de Rothmund Thompson (RTS) o Poikiloderma congénita es un raro trastorno recesivo hereditario que se presenta en la infancia exhibiendo telangiectasias y características epiteliales, en un patrón reticulado asociada a malformaciones congénitas esqueléticas, oculares entre otras, envejecimiento prematuro así como predisposición al cáncer. Afecta a todas las razas y ambos sexos. Se presenta el caso de una paciente femenina, de 3 años y 5 meses de edad con antecedentes de prematuridad moderada (7 meses) y dos fracturas. Cuadro clínico de 6 meses de evolución, caracterizado por peso y talla baja, perímetro cefálico reducidos, dermatosis en áreas expuestas al sol caracterizada por lesiones eritematosas, atróficas y áreas hiper e hipopigmentadas con aspecto reticulado y simétricas en rostro, extremidades superiores e inferiores. Cara con aspecto de pájaro, pelo ralo y escaso, tórax en tonel y desproporción tórax-extremidades inferiores, retardo del crecimiento, no se evidencia retardo mental. Se le realiza biopsia de las lesiones reportándose hiperqueratosis, atrofia epidérmica y cambios vacuolares basales, numerosos vasos telangiectásicos, melanófagos dérmicos esparcidos y un infiltrado celular dérmico superficial variable, se estableció el diagnóstico de síndrome de Rothmund Thomson Tipo I. El tratamiento es multidisciplinario, se debe realizar el diagnóstico para determinar tratamiento dependiente del caso y prevención de cáncer.

PALABRAS CLAVE: Poikiloderma Congénita, Síndrome Rothmund-Thomson,

ABSTRACT

Rothmund-Thompson syndrome (RTS) or congenital Poikiloderma is a rare hereditary recessive disorder that occurs in childhood, exhibiting telangiectasia and epithelial characteristics, in a reticulated pattern associated with congenital skeletal, ocular and other malformations, premature aging as well as predisposition to cancer. It affects all races and both sexes. We present a case of female patient, 3 years and 5 months years old with a history of moderate prematurity (7 months) and two fractures. 6 months of evolution characterized by weight and short stature, reduced

head circumference, dermatosis in areas exposed to the sun characterized by erythematous, atrophic lesions and hyperopic and hypopigmented areas with a cross-linked and symmetrical appearance in the face, upper and lower limbs. Bird-like face, thin and thin hair; chest in barrel and disproportion of thorax lower extremities, retardation of growth, no evidence of mental retardation. A biopsy of the lesions was performed, reporting hyperkeratosis, epidermal atrophy and basal vacuolar changes, numerous telangiectatic vessels, scattered dermal melanophages, and a variable surface dermal cellular infiltrate. The diagnosis of Rothmund Thompson Type I syndrome was established. The treatment is multidisciplinary. You must make the diagnosis to determine case-dependent treatment and cancer prevention.

KEY WORDS: Poikiloderma Congenitale, Rothmund Thompson Syndrome, Skin Diseases.

1. Departamento de Dermatología, Hospital de Especialidades de las Fuerzas Armadas, Ecuador.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Rothmund Thompson (RTS) o Poiquilodermia congénita es un raro trastorno recesivo hereditario que se presenta en la infancia con poiquilodermia, exhibiendo telangiectasias y características epiteliales (atrofia de la piel, hiper/hipopigmentación) en un patrón reticulado^(1,2), asociada a malformaciones esqueléticas congénitas, baja estatura, pelo del cuero cabelludo escaso y pestañas/cejas escasas o ausentes, cataratas juveniles, anomalías esqueléticas, defectos de los rayos radiales, envejecimiento prematuro así como predisposición al cáncer^(3,4).

Afecta a todas las razas y ambos sexos⁽⁵⁾, habiendo reportados alrededor de 300 casos⁽⁶⁾. Los estudios han descrito dos subtipos clínicos: RTS I caracterizado por poiquilodermia, displasia ectodérmica y cataratas juveniles, y RTS II caracterizado por poiquilodermia, defectos óseos congénitos y mayor riesgo de osteosarcoma. El diagnóstico se fundamenta en hallazgos clínicos y el análisis molecular de las mutaciones RECQL4; el cual debe ser considerado en todos los pacientes con osteosarcoma, particularmente si se asocia con cambios en la piel⁽³⁾.

Se requiere una evaluación multidisciplinaria y seguimiento a largo plazo⁽³⁾. A pesar que algunos signos clínicos sugieren envejecimiento precoz, la esperanza de vida no se ve afectada si no desarrollan cáncer. Los pacientes con osteosarcoma tienen una tasa de supervivencia a los 5 años del 60-70%.

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de una niña, femenina, de 3 años y 5 meses de edad con antecedentes de prematuridad moderada (7 meses) por accidente de tránsito. Desde hace 6 meses aproximadamente comienza a presentar lesiones en piel. Al examen físico se aprecia peso y talla baja (9 kilogramos y 78,5 centímetros, respectivamente) y perímetro cefálico de 45cm (-2DE). Dermatitis en áreas expuestas al sol caracterizada por lesiones eritematosas, atróficas y áreas hiper e hipopigmentadas con aspecto reticulado y simétricas en rostro, extremidades superiores e inferiores. Cara con aspecto de pájaro, pelo ralo y escaso (fig. 1). Además se acompaña de retardo del crecimiento y no se evidencia retardo mental.

Se realiza estudio de biopsia de las lesiones en piel con reporte de hiperqueratosis, atrofia epidérmica y cambios vacuolares basales, numerosos vasos telangiectásicos, melanófagos dérmicos esparcidos y un infiltrado celular dérmico superficial variable (fig 2).

Se realizaron interconsultas a varios servicios (oftalmología, traumatología, neurología, psicología y genética) con reporte de conjuntivitis y antecedentes de dos fracturas a nivel de pierna izquierda, tórax en tonel y desproporción tórax-extremidades inferiores. Por parte de genética se descarta la presencia de mutaciones, con lo que se establece el diagnóstico de síndrome de Rothmund Thompson Tipo I.



Figura 1. Panel A: Rostro con aspecto de pájaro, lesiones eritematosas, atróficas y aspecto reticulado en mejillas. Panel B y C: Lesiones con aspecto reticulado en extremidades (áreas expuestas al sol).

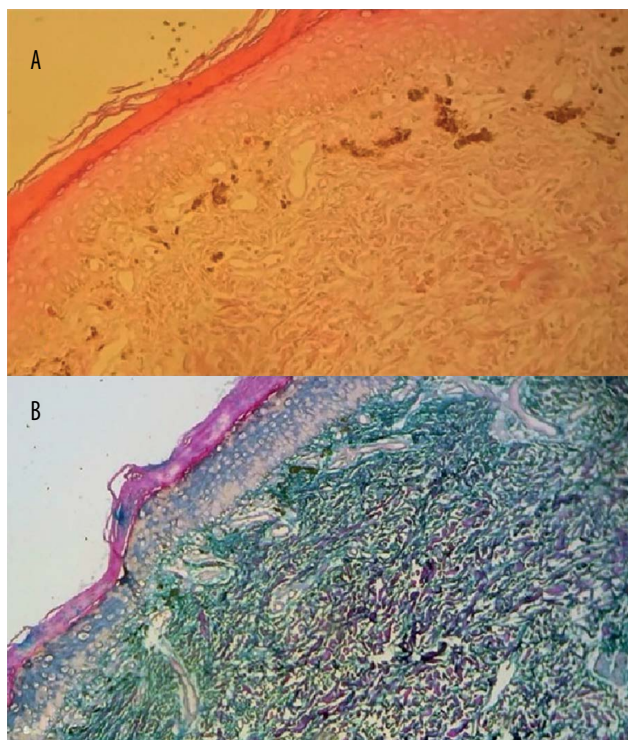


Figura 2. Panel A: Epidermis adelgazada, en la dermis escaso infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario perivascular superficial, cambios vacuolares basales y melanófagos. Panel B: Coloración de hierro (+) en depósitos en dermis superficial.

COMENTARIOS

La poiquidermia se caracteriza por lesiones telangiectásicas, alteraciones de la pigmentación y atrofia epidérmica. Se presenta en varios tipos de genodermatosis como el RTS, síndrome de Bloom, xeroderma pigmentoso, disqueratosis congénita, el síndrome de Kindler y el trastorno autosómico recesivo de tipo Clericuzio con neutropenia^(7,8). El RTS fue descrito originalmente en 1868 por el oftalmólogo alemán Rothmund⁽⁹⁾ en pacientes con cataratas juveniles rápidamente progresiva asociada con anomalías de la piel. En el siglo XX el dermatólogo Inglés Thomson mencionó dos pacientes con lesiones cutáneas que eran similares a las reportadas por Rothmund, pero sin lesiones oculares. En 1953 estas dos condiciones médicas fueron designadas como Síndrome de Rothmund-Thomson⁽⁹⁾.

El RTS es una geno-fotodermatosis autosómica recesiva, se sabe que existe inestabilidad en la reparación del daño del ácido desoxirribonucleico (ADN) al que se ha atribuido mayor predisposición para los cánceres de piel. Aunque la condición se atribuye a mutaciones homocigotas o heterocigotas en el gen de la helicasa de ADN RECQL4 mapeado en el cromosoma 8q24.3, esto es detectable sólo en 60-65% de los casos^(3,5).

Se presenta en la primera infancia con fotosensibilidad que se manifiesta como eritema leve a intenso, edema y formación de ampollas después de la exposición al sol⁽⁵⁾. La poiquidermia se caracteriza generalmente por eritema, atrofia, telangiectasias, hipo e hiperpigmentación en un patrón reticulado⁽²⁾, siendo más típica sobre zonas expuestas a la luz, la cara y las extremidades; se desarrollan a los 3-6 meses o 2 años de vida y se generalizan con la edad⁽¹⁾.

También se manifiesta con rasgos característicos heterogéneos que incluyen baja estatura, pelo ralo o canoso, pestañas y/o cejas ausentes⁽¹⁾, manchas color café con leche y lesiones hiperqueratósicas⁽¹⁰⁾, manifestaciones oculares (catarata juvenil, queratocono, exoftalmos, glaucoma, líneas prominentes de Schwalbe, ausencia de capa mesodérmica del iris, discos ópticos inclinados, degeneración tempor-retinal, depósitos de pigmento en córnea y conjuntiva)⁽¹⁾, disminución de la densidad mineral ósea, además de múltiples anomalías esqueléticas (prominencia frontal, nariz en silla de montar, dedos cortos y defectos congénitos del eje radial)⁽¹¹⁾, envejecimiento prematuro y predisposición a tumores malignos^(1,5,12).

Las anomalías raras asociadas incluyen osteogénesis imperfecta, aminoaciduria y síndromes mielodisplásicos. Además sordera neurosensorial, dentadura defectuosa e hipogonadismo en casi el 30% de los casos. Es frecuente el retardo de crecimiento y la mayoría de los pacientes tienen baja estatura, extremidades delicadas, manos pequeñas y cráneo de pájaro^(5,6). Con poca frecuencia se han reportado: infección del tracto respiratorio⁽⁵⁾, lesiones granulomatosas cutáneas como es el virus de la varicela zóster⁽⁹⁾, afecciones gastrointestinales (estenosis esofágica/pilórica, páncreas anular, emesis crónica, diarrea)⁽⁴⁾ y hematológicas (leucopenia, anemia hipocrómica microcítica). A pesar de la heterogeneidad clínica, el diagnóstico sigue siendo en gran medida clínico⁽⁵⁾. Los pacientes con RTS tienen coeficiente intelectual y desarrollo cognitivo generalmente normales⁽¹³⁾.

Dos subconjuntos clínicos de RTS han sido definidos, en base a la presencia de mutaciones en el gen de la helicasa RECQL4 en la localización cromosómica 8q24⁽¹²⁾. Los pacientes con RTS tipo I o "Rothmund", por lo general se presentan con cataratas, poiquidermia, y displasia ectodérmica. Los pacientes con RTS tipo II o "Thomson", tienen mayor riesgo de osteosarcoma y se caracteriza por anomalías esqueléticas, poiquidermia, y ausencia de cataratas. Se encontraron mutaciones bialélicas en RECQL4, un gen implicado en la estabilidad cromosómica, como causa de RTS tipo II⁽⁶⁾. Mutaciones en la línea germinal RECQL4 se encuentran en la mayoría de los pacientes⁽¹⁾,

con el RTS tipo II (60-66% presentan mutaciones bialélicas del gen RECQL4, MIM 603780*)⁽¹⁴⁾. Las mutaciones RECQL4 “perjudiciales”, que conducen a proteínas truncadas, probablemente, predisponen a osteosarcoma y malformaciones esqueléticas. Hasta el momento, la causa del tipo RTS I es desconocida⁽¹⁰⁾.

El diagnóstico se basa en los hallazgos clínicos (principalmente en la edad de inicio, propagación y la apariencia de la poiquilodermia) y el análisis molecular de las mutaciones RECQL4⁽³⁾. El diagnóstico debe determinarse siempre en cualquier paciente con osteosarcoma con signos cutáneos de poiquilodermia.⁽¹³⁾ Una distinción importante es la presencia o ausencia de mutaciones RECQL4. Curiosamente, las mutaciones en RECQL4 sólo se han encontrado en el RTS tipo II⁽¹⁰⁾.

El diagnóstico diferencial debe incluir otras causas de poiquilodermia en la infancia (disqueratosis congénita, síndrome de Kindler y Poiquilodermia con neutropenia), otras genodermatosis raras con telangiectasias prominentes (incluyendo el síndrome de Bloom, síndrome de Werner, la ataxia-telangiectasia) y trastornos alélicos (síndrome de RAPADILINO y el síndrome Baller-Gerold)^(3,13).

El tratamiento es obligatoriamente multidisciplinario; en él participan pediatras, traumatólogos, genetistas y oftalmólogos, entre otros especialistas. Además el seguimiento es a largo plazo con mayor énfasis en la vigilancia del cáncer en pacientes con RTS tipo II⁽³⁾.

Por otra parte, el tratamiento incluye el uso de fotocoagulación con láser pulsado de colorante para mejorar el componente telangiectásico de la lesión, la extirpación quirúrgica de las cataratas y el tratamiento estándar para las personas que desarrollan cáncer⁽³⁾. La respuesta clínica e histológica del osteosarcoma a la quimioterapia estándar es similar en pacientes con o sin RTS⁽¹³⁾.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Smeets MF, Elisabetta DeLuca, Meaghan Wall, Julie M. Quach, Alistair M. Chalk, Andrew J. Deans, et al. The Rothmund-Thomson syndrome helicase RECQL4 is essential for hematopoiesis. *J Clin Invest.* 2014; 124(8):3551-3561.
2. Mahajan VK, Pushpinder S Chauhan, Karaninder S Mehta, Anju Lath Sharma. Poikiloderma Vasculare Atrophicans: A Distinct Clinical Entity? *Indian J Dermatol.* 2015; 60(2):216.
3. Larizza L, Gaia Roversi, Ludovica Volpi. Rothmund-Thomson syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2010; 5:2.
4. L. Polese, S. Merigliano, B. Mungo, G. Pennelli, L. Norberto. Report on a case of Rothmund-Thomson syndrome associated with esophageal stenosis. *Dis Esophagus.* 2011; 24:E41- E44.
5. Mahajan VK. Rothmund-Thomson syndrome with bronchiectasis: An uncommon phenotype?. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2015; 81(2):190-192.
6. Carlson AM, Noralane M. Lindor, Mark R. Litzow. Therapy-related myelodysplasia in a patient with Rothmund-Thomson syndrome. *Eur J Haematol.* 2011; 86(6):536-40.
7. Partiroglu T, Akar HH. Clericuzio-type Poikiloderma with Neutropenia Syndrome in a Turkish Family: a Three Report of Siblings with Mutation in the C16orf57 gene. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2015; 14(3):331-7.
8. Mercier S, Küry S, Salort-Campana E, Magot A, Agbim U, Besnard T, et al. Expanding the clinical spectrum of hereditary fibrosing poikiloderma with tendon contractures, myopathy and pulmonary fibrosis due to FAM111B mutations. *Orphanet J Rare Dis.* 2015; 10:135.
9. De Somer L, Wouters C, Morren M-A, De Vos R, Van Den Oord J, Devriendt K, et al. Granulomatous skin lesions complicating Varicella infection in a patient with Rothmund-Thomson syndrome and immune deficiency: case report. *Orphanet J Rare Dis.* 2010; 5:37.
10. Davis T, Tivey HSE, Brook AJC, Grimstead JW, Rokicki MJ, Kipling D. Activation of p38 MAP kinase and stress signalling in fibroblasts from the progeroid Rothmund-Thomson syndrome. *Age Dordr Neth.* 2013; 35(5):1767-83.
11. Beckmann N. Multiple Low Energy Long Bone Fractures in the Setting of Rothmund-Thomson Syndrome. *Case Rep Med.* 2015; 2015:e495164.
12. Alshami M. Atypical plantar keratoderma, pachyonychia and clinodactyly in a patient with Rothmund-Thomson syndrome. *Clin Exp Dermatol.* 2015; 40(2):227-9.
13. Romero FA. Síndrome de Rothmund-Thomson o poiquilodermia congénita. *Dermatol Rev Mex.* 2012 Mayo; 56(5): 354-357.
14. Colombo EA, Fontana L, Roversi G, Negri G, Castiglia D, Paradisi M, et al. Novel physiological RECQL4 alternative transcript disclosed by molecular characterisation of Rothmund-Thomson Syndrome sibs with mild phenotype. *Eur J Hum Genet.* 2014; 22(11):1298-304.

Correspondencia:

Dra. Geovanna Mata

Departamento de Dermatología, Hospital de Especialidades de las Fuerzas Armadas.

Av. Queseras del Medio 521 y Av. Gran Colombia, Quito-Ecuador.

Teléfono: +59323968300

E-mail: mgm_q@hotmail.com

Recibido: 27-11-16

Aceptado: 20-02-17