

# SÍNDROME ROTHMUND-THOMSON: RELATO DE CASO

## ROTHMUND-THOMPSON SYNDROME: CASE REPORT

ALINE BACELAR ALVES<sup>1</sup>, DANIEL HIDEO KAKITANI<sup>2</sup>, ADÉLIA MARIA DOS SANTOS REBELATO<sup>3\*</sup>

1. Médica Residente em Clínica Médica do Hospital Norte Paranaense; 2. Médico Cirurgião e Preceptor do Programa de Residência Médica em Clínica Médica; 3. Enfermeira, Professora do Programa de Residência Médica do Hospital Norte Paranaense.

\* Rodovia PR-218 km 01, Araçongas, Paraná, Brasil. CEP: 86702-420. [residenciamedica02@honpar.com.br](mailto:residenciamedica02@honpar.com.br)

Recebido em 21/04/2020. Aceito para publicação em 27/06/2020

### RESUMO

A síndrome Rothmund – Thomson (poikiloderma), é uma doença rara, com apenas 300 casos descritos na literatura e prevalência desconhecida. As características clínicas desta síndrome são: atraso no crescimento, baixa estatura, alterações cutâneas, erupção cutânea que geralmente se desenvolve entre a idade de três e seis meses como eritema, edema e bolhas na face, que subsequentemente se espalham para as extremidades, alopecia, fotossensibilidade, telangiectasias, alterações oculares com desenvolvimento de catarata, anomalias esqueléticas, envelhecimento prematuro e predisposição ao câncer. As doenças raras afetam um pequeno número de pessoas quando comparado com a população em geral. O campo das doenças raras sofre de um déficit de conhecimentos médicos e científicos. Através do relato de um caso objetiva-se comparar a literatura médica disponível sobre a Síndrome Rothmund Thomson com o caso de uma paciente atendida em ambulatório. A paciente de 36 anos foi diagnosticada com Síndrome Rothmund – Thomson, apresentava poikiloderma desde os 3 meses de idade, catarata bilateral aos 7 meses com evolução para amaurose aos 7 anos, alopecia e madarose aos 4 anos, baixa estatura, hipogonadismo hipogonadotrófico e fraturas patológicas (aos 21 e 23 anos). A poikiloderma é o sinal clínico mais importante da doença, seguido pela alteração do crescimento e a baixa estatura. Alterações de cabelo como alopecia, diminuição de cílios e/ou sobrancelhas foram observados em 50% e 73% dos pacientes. A catarata bilateral juvenil aparece em até 70% dos casos; ocorrência em até 75% de distúrbios esqueléticos com possível evolução para osteossarcoma (30%). O acompanhamento regular é indispensável, devido ao risco do aparecimento dos cânceres e ao aumento da incidência de complicações cardiovasculares pelas demais doenças associadas.

**PALAVRAS-CHAVE:** Síndrome Rothmund-Thompson, Gene RecQL4, Dermatologia.

### ABSTRACT

Rothmund - Thomson syndrome (poikiloderma) is a rare disease, with only 300 cases described in the literature and prevalence unknown. The clinical features of this syndrome are: growth retardation, short stature, skin changes, rash that usually develops between the ages of three and six months, such as erythema, edema and blisters on the face, which subsequently spread to the extremities, alopecia, photosensitivity, telangiectasias, ocular alterations with cataract development, skeletal anomalies, premature aging

and predisposition to cancer. Rare diseases affect a small number of people when compared to the general population. The field of rare diseases suffers from a shortage of medical and scientific knowledge. Through a case report, the objective of this study was to compare the available medical literature on Rothmund Thomson Syndrome with the case of a patient attended in an outpatient clinic. RMH, 36 years old, diagnosed with Rothmund - Thomson Syndrome, presented poikiloderma from 3 months of age, bilateral cataract at 7 months with evolution to amaurosis at 7 years, alopecia and madarose at 4 years, short stature, hypogonadotropic hypogonadism and pathological fractures (at 21 and 23 years of age). Poikiloderma is the most important clinical sign of the disease, followed by altered growth and short stature. Hair changes such as alopecia, decreased eyelashes and/ or eyebrows to 50% and 73% of affected patients. Bilateral juvenile cataracts occur in up to 70% of cases; occurrence in up to 75% of skeletal disorders with possible evolution to osteosarcoma (30%). Regular follow-up is indispensable, due to the risk of cancers and the increase in the incidence of cardiovascular complications by other associated diseases.

**KEYWORDS:** Rothmund-Thompson syndrome, RecQL4 gene, Dermatology.

### 1. INTRODUÇÃO

A síndrome de Rothmund -Thomson (RTS) é uma doença autossômica recessiva rara que envolve múltiplos sistemas orgânicos, sendo causada 2/3 devido à mutação no gene RecQL4<sup>1</sup>. Cerca de 300 casos foram relatados na literatura e duas formas clínicas foram descritas: tipo I, caracterizada por poikiloderma, displasia ectodérmica e catarata juvenil de etiologia desconhecida; e tipo II, com poikiloderma, defeitos ósseos congênitos, aumento da frequência de malignidade (principalmente osteossarcoma) e RECQL4 (8q24.3), o único gene cujas mutações são conhecidas por causar RTS. Ainda não foi esclarecido se essas duas formas representam duas síndromes diferentes, com características comuns ou entidades clínicas envolvendo diferentes genes que atuam na mesma via<sup>2</sup>.

Caracterizada por cabelos esparsos, cílios e/ou sobrancelhas; pequena estatura, sendo o retardo de crescimento o segundo sintoma mais importante da síndrome<sup>3</sup>; que ocorre em aproximadamente 50% dos casos<sup>4</sup>. Anormalidades dentárias - com microdontia, dentes rudimentares ou hipoplásicos, malformações múltiplas da coroa, dentes curtos e cônicos, aumento na

prevalência de cárie, má oclusão, hipodontia/oligodontia ou hiperodontia<sup>5</sup>. A pele é tipicamente normal ao nascimento, ocorrendo erupção cutânea de RTS entre os três e seis meses de idade com eritema, edema e formação de bolhas na face e subsequentemente se espalhando para as nádegas e extremidades, evoluindo ao longo de meses ou anos para o padrão crônico de hipo e hiperpigmentação reticulada, atrofia pontuada e telangiectasias, coletivamente conhecidas como poiquilodermia<sup>6</sup>.

À medida que a poiquilodermia se desenvolve, ocorre a atrofia epidérmica, acompanhada de hiperqueratose da região da camada basal. A derme mostra fragmentação do tecido elástico e depleção ou ausência de apêndices dérmicos e incontinência de pigmento<sup>7</sup>. A maior frequência de malignidades cutâneas observadas em pacientes com RTS pode ser produto de hipersensibilidade solar e capacidade anormal ou reduzida de reparo<sup>8</sup>.

Observa-se osteopenia, fraturas patológicas e retardo na consolidação de fraturas, sugerindo que a perda da função do RECQL4 possa levar a um envolvimento esquelético mais sistêmico<sup>9</sup>. Cataratas bilaterais, que são de início rápido (geralmente de 2 a 3 meses) e são subcapsulares e se desenvolvem no início dos anos de vida. Alguns pacientes afetados ficam completamente cegos mais tarde. Outras anormalidades oculares incluem exoftalmia, atrofia/ esclerização corneana bilateral congênita, glaucoma, atrofia retiniana, estrabismo, fotofobia, disgenesia da íris. O diagnóstico de RTS é estabelecido pelos achados clínicos - em particular, a erupção característica<sup>10</sup>.

## 2. CASO CLÍNICO

Paciente com 03 meses de idade iniciou acompanhamento em ambulatório de especialidade, devido a alterações cutâneas (hipo e hiperpigmentação associado a descamação da pele, telangiectasias e fotossensibilidade), aos 07 meses desenvolveu catarata bilateral. Aos 4 anos iniciou alopecia, e a partir dessa idade não teve ganho de estatura, sem alteração em desenvolvimento neuropsicomotor. Apresentou xerofthalmia, xerostomia e alopecia a partir dos 07 anos evoluindo com amaurose, mesmo após realização de cirurgia.

Aos 18 anos procurou atendimento em ambulatório de endocrinologia do Hospital das Clínicas – HC em Londrina/PR, onde foi solicitado exame de cariótipo que diagnosticou a Síndrome de Rothmund -Thomson (RTS), e demais exames que revelaram osteoporose, deficiência de GH, hipogonadismo hipogonadotrófico, diabetes mellitus do tipo 2, hipotireoidismo e dislipidemia sendo iniciado tratamento para estas condições.

Paciente refere queda da própria altura aos 21 anos, com fratura de cotovelo direito, nova queda após 02 anos com fratura de maléolo lateral direito e esquerdo, que a impossibilitaram de deambular.

Aos 32 anos apresentou lesões actínicas difusas em ambos membros superiores com acompanhamento com

dermatologia. Em última consulta em maio de 2018 foi diagnosticada com hipertensão arterial sistêmica.

## 3. DISCUSSÃO

A síndrome Rothmund – Thomson RTS, foi inicialmente descrita em 1868, pelo oftalmologista alemão Auguste Rothmund, onde 10 pacientes geneticamente relacionados apresentavam poiquilodermia e catarata juvenil. Com predominância feminina de 4: 1. Em 1923, Sydney Thomson, dermatologista inglês, relatou o caso de três pacientes sendo duas irmãs com poiquilodermia, características faciais distintas, alterações ósseas, mas sem catarata. Carlton, em 1943, propôs o epônimo que identifica a síndrome (*poikiloderma congenitale*).

Existem 2 formas clínicas: tipo 1 poiquilodermia, displasia ectodérmica, catarata juvenil, tipo 2: poiquilodermia, defeitos ósseos congênitos, aumento de risco de osteossarcoma na infância, e câncer de pele ao passar da idade. O diagnóstico é baseado nos achados clínicos, principalmente na idade de início, disseminação e aparecimento da poiquilodermia, e na análise molecular para mutações em RECQL4.

Poiquilodermia congênita no aspecto dermatológico se apresenta como uma hiperqueratose ligada ao gene autossômico recessivo RecQL4, cujas primeiras lesões são eritematosas, tendendo à descamação, atrofia e hiperpigmentação em áreas expostas ou não ao sol, em seguida, telangiectasia, associadas a ceratose dos pés e das mãos, podendo evoluir para câncer (carcinoma espinocelular 5% e a doença de Bowen). Grande parte dos pacientes apresenta diminuição ou mesmo ausência de cabelo (50%), e de cílios e sobrancelhas (75%).

As alterações no crescimento e a baixa estatura são o segundo sinal clínico da doença. Defeitos de desenvolvimento sexual, hipogonadismo e atraso no desenvolvimento sexual são comuns.

A incidência global de anormalidades dentárias (microodontia, dentes rudimentares ou hipoplásicos, maloclusão múltiplas da coroa, dentes curtos e cônicos, aumento na prevalência de cárie, má oclusão, hipodontia/ oligodontia ou hiperodontia) têm sido estimado entre 27% e 59% dos casos.

Distúrbios esqueléticos podem ocorrer em até 75% dos pacientes, com predisposição ao osteossarcoma (30%) na infância e adolescência. Baixa densidade mineral óssea, explicada pelas anormalidades da homeostase do cálcio devido a problemas alimentares ou diminuição da síntese de vitamina D devido à exposição limitada ao sol não são apenas uma importante manifestação fenotípica, mas também está associada à história de um risco aumentado de fratura.

Tornando assim o sistema esquelético de extrema importância e relevância para a patogênese da doença, como demonstrado por defeitos congênitos no esqueleto em subgrupos consistente de paciente.

Outro marcador da síndrome é a catarata de início precoce, juvenil, com manifestação dos seis anos de idade em 70% dos casos, sendo considerada marcador da síndrome, embora possa estar ausente ou ser tardia.

Ocorre bilateralmente, com rápida evolução, podendo associar-se a outras alterações oculares (exoftalmia, atrofia da córnea e fotofobia).

No presente relato a paciente apresenta grande parte dos sinais clínicos da síndrome: poiquilodermia, alopecia, madarose, face sindrômica, catarata bilateral precoce com evolução para amaurose, baixa estatura, hipogonadismo, e as fraturas patológicas.

#### 4. CONCLUSÃO

Frente a esta síndrome rara, a paciente em questão apresenta grande parte das características designadas, porém diferente da literatura, não houve evolução para as complicações como o osteossarcoma e o câncer de pele.

O acompanhamento regular é indispensável, devido ao risco do aparecimento das complicações e ao aumento da incidência de condições cardiovasculares pelas demais doenças da paciente (diabetes mellitus tipo 2, hipertensão e o hipotireoidismo).

#### AGRADECIMENTOS

Agradecimentos ao Programa de Residência Médica do Hospital Norte Paranaense – HONPAR.

#### REFERÊNCIAS

- [1] Yang JY, *et al.* Rare presentation of Rothmund-Thomson Syndrome with predominantly cutaneous findings, JAAD Case Rep. Published online, 2017 May; 3(3):172–174.
- [2] Guerrero GA *et al.* Rothmund-thomson syndrome: a 13-year follow-up. Case Rep Dermatol. 2014; 6(2):176-179.
- [3] Martins TGS, Costa LC. Relato de Caso -Síndrome de Rothmund. Rev. Bras. Oftalmol, Rio de Janeiro. 2015; 74(6).
- [4] Kaufmann S, *et al.* Growth hormone deficiency in the Rothmund-Thomson syndrome. 1986; Am J Med Genet. 23(4):861-868.
- [5] Haytaç MC, *et al.* Rothmund-Thomson syndrome: a case report. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2002; 94:479-484.
- [6] Lisa L Wang, MD, Sharon E Plon. Rothmund-Thomson Syndrome. GeneReviews. Initial Posting: October 6, 1999; Last Revision: August 2016.
- [7] Vennos EM, Collins M, James WD. Rothmund-Thomson Syndrome: review of the world literature. J Am Acad Dermatol. 1992; 27:750-762.
- [8] Pujol LA, *et al.* Variable presentation of Rothmund-Thomson Syndrome. Am J Med Genet. 2000; 95(3):204-7.
- [9] Cao F, *et al.* Generalized metabolic bone disease and fracture risk in Rothmund-Thomson syndrome. Hum Mol Genet. 2017; 26(16):3046-3055.
- [10] Larizza L, Roversi G, Volpi L. Rothmund-Thomson Syndrome. Orphanet J. Rare Dis. 2010; 5:2.