



Paciente pediátrico con poikilodermia de inicio temprano

Pediatric patient with early-onset poikiloderma



¹ **Edisson Javier Fiallos Brito**

Hospital General Docente Ambato, Tungurahua, Ecuador

<https://orcid.org/0000-0003-3906-360X>

² **Iván Guillermo Toapanta Yugcha**

Hospital General Ambato, Tungurahua, Ecuador

<https://orcid.org/0000-0002-6338-3083>

³ **Silvia Carolina Villacrés Gavilanes**

Hospital General Docente Ambato, Tungurahua, Ecuador

<https://orcid.org/0000-0002-5858-4120>

Recibido
03/01/2023

Corregido
09/01/2023

Aceptado
10/02/2023

RESUMEN

Se presenta el caso de una paciente femenina de 9 años de edad, con antecedentes de prematuridad, y retazo del crecimiento, que cursa con cuadro clínico de poikilodermia de inicio temprano con diferentes características clínicas que incluyen talla baja, pestañas o cejas escasas, con sospecha de síndrome de Bloom vs síndrome de Rothmund-Thomson, el cual se abordó mediante el estudio de los genes BLM y RECQL4.

PALABRAS CLAVE: Rothmund-Thomson; bloom; genodermatosis; poikilodermia.

ABSTRACT

We present the case of a 9-year-old female patient, with a history of prematurity, and growth stubbornness, presenting with clinical picture of early-onset poikiloderma with different clinical features including short stature, sparse eyelashes or eyebrows, with suspected Bloom syndrome vs Rothmund-Thomson syndrome, which was addressed by studying the BLM and RECQL4 genes.

KEY WORDS: Rothmund-Thomson; bloom, genodermatosis; poikiloderma.

¹ Doctor especialista en pediatría y en cuidados intensivos pediátricos, graduado en la Universidad Católica Santiago De Guayaquil. Correo: ej.fiallos@uta.edu.ec

² Doctor especialista en pediatría, graduado en la Universidad Central del Ecuador, labora en el Hospital General Ambato, docente en la Universidad Técnica de Ambato, Ambato-Ecuador. Correo: ig.toapanta@uta.edu.ec

³ Medica Cirujana, graduada en la Universidad Regional Autónoma de los Andes. Correo: carolinavillacres@gmail.com



INTRODUCCIÓN

La poiquilodermia congénita, también conocida como síndrome de Rothmund-Thomson, es una enfermedad genética autosómica recesiva caracterizada por poiquilodermia de inicio temprano, asociado con diferentes características clínicas que incluyen talla baja, cuero cabelludo escaso; cabello, pestañas o cejas escasas o ausentes; cataratas juveniles, anomalías esqueléticas, catarata juvenil, envejecimiento prematuro y susceptibilidad al osteosarcoma.

Fue descrito por primera vez por el Dr. Auguste Rothmund en 1868. Se han informado 500 casos en la literatura, y la gravedad de las características varía entre las personas con la afección.

La enfermedad es causada por mutaciones en los genes ANAPC1 (RTS tipo 1) o RECQL4 (RTS tipo 2). El gen RECQL4 localizado en 8q24, el cual codifica una proteína ADN helicasa RecQ implicada en la replicación y reparación del ADN y los telómeros, cuya mutación es responsable de la mayoría de los casos de poiquilodermia congénita. El diagnóstico del síndrome de Rothmund-Thomson se establece por hallazgos clínicos o la identificación de variantes patogénicas bialélicas en ANAPC1 o RECQL4 en pruebas genéticas moleculares.

DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 8 años de edad, nacida en Pilahuin - Ambato y residente de Naranjito, comunidad de Tamboloma. Mestiza, religión de los padres católica, tipo de sangre ORH+. Madre con antecedentes de 3 gestas, sin abortos, ni cesáreas, con segundo hijo fallecido a los 2 años por causa desconocida. Actual paciente es producto de la tercera gesta, a la cual se

realizaron 6 controles prenatales desde los 6 meses por reporte ecográfico de restricción del crecimiento. Durante el embarazo uso de levotiroxina 150 mg/día, hierro y ácido fólico no consecutivo, vacuna antitetánica una sola dosis, uso de levotiroxina 150 mg diaria. Inicio de las contracciones a las 36 semanas de gestación secundario a caída de la propia altura, nace a las 36 semanas de gestación por parto eutócico, con duración del trabajo de parto de 3 horas en domicilio, llanto leve inmediato y alojamiento conjunto.

Es llevada al centro de salud al tercer día del nacimiento con peso de 2200 gramos, longitud de 43 centímetros y perímetro cefálico de 33 centímetros, tamizaje neonatal y auditivo realizado. Leche materna exclusiva en gotas durante los 15 días; posterior, se añade fórmula infantil a la alimentación por 2 meses, y se mantiene con leche materna exclusiva hasta los 9 meses.

Con esquema de vacunación completa para la edad, verificado con el carnet de vacunación. Desarrollo psicomotor adecuado para la edad, con un antecedente de hospitalización a los 9 meses por neumonía con resolución adecuada y alergias a la leche y sus derivados. No presenta antecedentes de traumatismos o cirugías.

Dentro de los antecedentes patológicos familiares, madre con hipotiroidismo en tratamiento con levotiroxina 150 mg/día, y tiroidectomía hace 15 años, padre con antecedentes de parálisis.

Paciente acude al servicio de urgencias pediátricas del Hospital General Docente Ambato, por cuadro clínico de erupción eritematosa persistente en ambas mejillas. Acude acompañada de su madre, quien refiere que hace aproximadamente 3 días la

Figura 1. Paciente femenina de 8 años con hipopigmentaciones e hiperpigmentaciones



Nota. Paciente femenina de 8 años que presenta hiperpigmentaciones residuales de aspecto poiquilodérmico en cara con talentacias y placa dentaria en mal estado e hipoplásicos, alopecia de cejas y pestañas (B, C, D). Hipopigmentaciones e hiperpigmentaciones residuales de aspecto poiquilodérmico con descamación blanquecina furfurácea en extremidades superiores e inferiores (E, F, G, H). Meñique con hipoplasia grado I en escala de Blauth de la mano derecha (A), pulgar de la mano izquierda con hipoplasia grado IV en escala de Blauth (G), hiperqueratosis en pies (E).

Fuente. Fotografía cortesía del Dr. Javier Fiallos, Hospital General Docente Ambato.

paciente presenta dolor en las falanges distales en ambas manos, acompañado de hipo e hiper pigmentaciones en la piel de cara, tórax, extremidades superiores e inferiores.

Presión arterial de 89/61 mmHg, frecuencia cardíaca 89 latidos por minuto, frecuencia respiratoria 25 respiraciones por minuto, temperatura axilar de 36.5 °C, peso de 15.9 kg (z-2), talla 100 cm (z-2), IMC de 15.9 y Glasgow de 15/15.

Paciente consciente y orientada en las tres esferas, sin problemas de la marcha, Rots 3/5, pares craneales indemnes, afebril, su apariencia física no concuerda con su edad; desnutrición aguda moderada, peso y talla bajos para la edad. En la piel de la cara se observa eritema, presencia de

telangiectasia y zonas hipopigmentadas e hiperpigmentadas en patrón reticulado, predominan en región malar y ápice de la nariz. Madarosis completa supraciliar, ausencia de pestañas bipalpebral en ambos ojos, puente nasal ancho, en boca se hallaron piezas dentales hipoplásicas y en mal estado (figura 1).

En la piel del dorso de manos, región anterior de los brazos, antebrazos, muslos parte distal, pierna y dorso del pie presenta máculas hipopigmentadas e hiperpigmentadas reticulares con descamación blanquecina furfurácea. En falanges de ambas manos se observan pequeñas lesiones cicatrizales. Pulgar de la mano izquierda con hipoplasia grado IV en escala de Blauth, meñique con hipoplasia

grado I en escala de Blauth de la mano derecha. Hiperqueratosis bilateral presente en región patelar, talón y tobillo.

Los resultados de las pruebas de laboratorio se evidencian alteración de la serie blanca con un incremento de neutrófilos 72.6% (valor de referencia 50-70%) y disminución de eosinófilos 0.1% (valor de referencia 0.5-5%), junto con una alteración de hematocrito 48.5% (valor de referencia 38-47%), glucosa 104 mg/DI

(valor de referencia 70-99 mg/dL) y creatinina 0.41 mg/dL (valor de referencia 0.57-1.11 mg/dL). Los resultados de otras pruebas de laboratorio se muestran en la tabla 1. Ecografía renal reporta riñón derecho con estructura de varios quistes glomerulados de 1 a 2 cm de diámetro independientes pero juntos, sin parénquima renal, riñón izquierdo mide 7.8*3*3.2 cm corteza 10mm, relación corticomedulares conservados.

Tabla 1. Datos de laboratorio.

	Resultado	Valor normal
Leucocitos	9.54 x 10 ³ /mm ³	4 – 10.42 x 10 ³ /mm ³
%Neutrófilos	72.6%*	50-70 %
%Linfocitos	19.5%	18-42 %
%Monocitos	7.6%	2-12 %
%Eosinófilos	0.1%*	0.5-5 %
%Basófilos	0.2%	0-2 %
Neutrófilos	6.93 x 10 ³ /mm ³	2-7.5 x 10 ³ /mm ³
Linfocitos	1.86 x 10 ³ /mm ³	1-4 x 10 ³ /mm ³
Monocitos	0.72 x 10 ³ /mm ³	0.12-1 x 10 ³ /mm ³
Eosinófilos	0.01 x 10 ³ /mm ³	0.02-0.5 x 10 ³ /mm ³
Basófilos	0.02 x 10 ³ /mm ³	0-0.2 x 10 ³ /mm ³
Glóbulos Rojos	4.87 x 10 ⁶ /mm ³	4.2-5.4 x 10 ⁶ /mm ³
Hemoglobina	15.9 g/dL	12.4-16.2 g/dL
Hematocrito	48.5%*	38-47 %
Volumen Corpuscular Medio	99.7 fL	80-100 fL
MCH	32.7 pg	27-32.8 pg
MCHC	32.8 g/dl	32-36 g/dL
RDW	15.2%	11-16 %
Plaquetas	309 x 10 ³ /uL	150-450 x 10 ³ /uL
MPV	9.7 fL	7.4-12 fL
Glucosa	104 mg/dL*	70-99 mg/dL
Nitrógeno Ureico (BUN)	13 mg/dL	5-18.04 mg/dL
Urea	27.82 mg/dL	10.7-38.6 mg/dL
Creatinina	0.41 mg/dL*	0.57-1.11 mg/dL
AST (TGO)	31 U/L	8-43 U/L
ALT (TGP)	14 U/L	7-45 U/L
Cloro	105 mEq/L	98-110 mEq/L
Potasio	3.8 mEq/L	3.5- 5.1 mEq/L

Tabla 1. Datos de laboratorio.

	Resultado	Valor normal
Sodio	136 mEq/L	135- 148 mEq/L
Bilirrubina Directa	0.2 mg/dL	0-0.5 mg/dL
Bilirrubina Indirecta	0.2 mg/dL	0-0.95 mg/dL
Bilirrubina Total	0.4 mg/dL	0-1.2 mg/dL
<i>* Valores fuera de los parámetros normales, necesaria valoración con clínica del paciente</i>		

Por condición de inestabilidad genética y alto riesgo de enfermedades neoplásicas, se realiza secuenciación del exoma para corroborar probable Síndrome de Bloom vs Rothmund-Thomson; a su vez, requiere el estudio de los genes BLM y RECQL4.

Se decide manejo con betametasona 0.05% crema sobre lesiones de piel dos veces al día por 8 días, en capa fina. Urea 5% crema, aplicar en lesiones de piel dos veces al día por 1 mes, en capa fina más ácido fusídico 2% crema, aplicar en lesiones de piel dos veces a día por 8 días en capa fina.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial incluye síndrome de Bloom, síndrome de Kindler (poiquilodermia ampollosa), xerodermia pigmentosa, poiquilodermia tipo Clericuzio con neutropenia y síndrome de Werner; sin embargo, la edad y la ubicación de los cambios en la piel, así como la ausencia de otras anomalías, descartaron fácilmente otros diagnósticos. Los síndromes de Rapadilino y Baller-Gerold están relacionados con el síndrome de Rothmund-Thomson porque también pueden ser causados en algunos casos por mutaciones en el gen RECQL4. Los síndromes de Bloom y Werner están relacionados con el SRT porque están causados por mutaciones en los genes BLM y WRN, respectivamente, que

pertenecen a la misma familia de genes que RECQL4 (1)

Existen diversas características superpuestas con el síndrome de Werner y el SRT. Estos incluyen poiquilodermia, baja estatura, predisposición al osteosarcoma y cataratas. Las pruebas genéticas deberían conducir a un diagnóstico correcto. (1,2) Mutaciones distintas de RECQL4 también están vinculadas al síndrome RAPADILINO, indicado por malformaciones esqueléticas, pero sin predisposición al cáncer, y el síndrome de Baller-Gerold, caracterizado por anomalías óseas del cráneo, los brazos y las manos (2).

El diagnóstico de SRT debe ser considerado en todos pacientes con sarcoma osteogénico, particularmente si está asociado con cambios en la piel. Se diagnostica en función del inicio, la apariencia y la progresión de la erupción poiquilodermatosa. Se puede sospechar un diagnóstico de SRT si el sarpullido está presente pero las características físicas atípicas y otras asociadas con el SRT están presentes. Lo más probable es que los hallazgos genéticos expliquen tanto las características de síndrome de Rothmund-Thomson tipo I, como el retraso en el desarrollo (3).

El diagnóstico genético en SRT es indispensable para confirmar el subtipo específico y sus riesgos asociados: las cataratas juveniles son características de RTS1, mientras que un alto riesgo de

osteosarcoma es parte de RTS2. Por lo tanto, el paciente descrito aquí tiene un alto riesgo de desarrollar cataratas juveniles y requiere un examen oftalmológico regular (4).

REVISIÓN DE LA LITERATURA

El síndrome de Rothmund-Thomson (SRT) es una rara dermatosis atrófica autosómica recesiva que tiene una prevalencia desconocida y debido a su amplio espectro clínico, que incluye algunas características comunes, así como algunos informes individuales sobre manifestaciones clínicas y anomalías. Los pacientes pueden ser fácilmente mal diagnosticados, siendo una enfermedad que está lejos de ser completamente descrita y comprendida; se han descrito muy pocos casos en la literatura. En esta paciente se observa la evolución de sus lesiones cutáneas y otras manifestaciones clínicas que, junto con las mutaciones del ANAPC1, fueron importantes para la clasificación de SRT tipo I. (5,6)

El SRT ocurre en la primera infancia. A los 3-6 meses de edad, comienza a desarrollarse un enrojecimiento en las mejillas, similar a una quemadura solar, que posteriormente se extiende a otras partes del cuerpo, especialmente a las piernas, los brazos y las nalgas, mientras que el tronco se mantiene intacto. A medida que avanza la enfermedad, se desarrolla atrofia de la piel con áreas en forma de retículo caracterizadas por exceso y deficiencia de pigmentación, ampollas y telangiectasias que se vuelven crónicas (6).

A nivel gastrointestinal, algunos niños con SRT tienen dificultades para alimentarse o problemas gastrointestinales, como emesis crónica o diarrea. Aunque ocasionalmente se necesitan sondas de alimentación, la

mayoría de estos problemas se resuelven espontáneamente durante la niñez (7).

El síndrome de Rothmund-Thomson desde su descripción original por Auguste Rothmund en Austria en 1868, se han descrito menos de 500 individuos en la literatura en idioma inglés. El SRT se ha descrito en todas las etnias. Ninguna población parece estar en mayor o menor riesgo de padecer el trastorno. Sin embargo, pueden existir variantes patogénicas específicas dentro de ciertos grupos étnicos (3,5).

Aproximadamente 2/3 de las personas con SRT tienen una mutación en el gen RECQL4. El riesgo de que dos padres portadores transmitan el gen mutado a un niño afectado es del 25% en cada embarazo. El riesgo de tener un hijo portador como los padres es del 50% con cada embarazo. La posibilidad de que un niño reciba genes normales de ambos padres y sea genéticamente normal para ese rasgo en particular es del 25%. El riesgo es el mismo para hombres y mujeres. Los padres que son parientes consanguíneos tienen una mayor probabilidad que los padres no emparentados de tener el mismo gen anormal (8).

Poiquilodermia congénita es la expresión dermatológica característica en la clínica de RTS, ya sea tipo I o II. Suele iniciar con un eritema malar en el primer trimestre de vida, que se extiende hacia las extremidades, respetando tronco y abdomen; con el tiempo, toma la forma usual de las lesiones cutáneas como hiperpigmentaciones marrones violáceas que rodean zonas hipopigmentadas, siendo esto un patrón reticular. Se presentan telangiectasias permanentes, predominantes en las mejillas (4,6).

En ocasiones, puede acompañarse de ampollas que suelen progresar a úlceras, sobre todo en las manos. El 33% presentan lesiones hiperquetosicas en la piel de zonas palmo plantares. En relación con los anexos cutáneos: cabello fino y en poca cantidad, ausencia de pelo en cejas y de pestañas, uñas con formas anómalas (9).

Por otro lado, en RTS I es hallazgo común observar en el examen físico la presencia de cataratas juveniles, son de tipo sub capsular. El 68% de los pacientes han presentado anomalías óseas, en ellos existe alteración del gen RECQL4, el mismo que se ha relacionado con mayor probabilidad de presentar osteosarcoma. Suelen ser pacientes con talla baja, en su nacimiento presentan bajo peso y talla; alteraciones en las piezas dentales como hipoplasia, erupción tardía, predisposición a padecer de caries, entre otros (10,11).

Los criterios de diagnóstico clínico para establecer un diagnóstico definitivo de SRT no están disponibles, debido a que la naturaleza de la enfermedad es inespecífica. En la actualidad, para establecer un diagnóstico, se analiza el momento de aparición y la extensión de la poiquilodermia. El SRT es un trastorno que se manifiesta en la infancia, para un diagnóstico probable de SRT se examina si la erupción es atípica y si existen dos o más de los signos clínicos: escaso cabello en el cuero cabelludo, cejas y pestañas, baja estatura y anomalías óseas congénitas, anomalías dentales y ungueales, hiperqueratosis, cataratas y cánceres (8).

En todos los pacientes con sarcoma osteogénico se debe considerar el diagnóstico de SRT, en especial si presentan cambios en la piel. Para el diagnóstico molecular, el gen RECQL4 se encuentra mutado en pacientes con SRT-II, el mismo que se caracteriza por una mayor

susceptibilidad al cáncer y anomalías esqueléticas; mientras que los pacientes con RTS tipo I son negativos a RECQL4. Ambos presentan las mismas características de poiquilodermia, retraso del crecimiento y displasia ectodérmica, pero los que padecen SRT-I no presentan cataratas juveniles bilaterales, y cabe recalcar que hasta ahora no se conoce el defecto genético SRT-I (9,12).

No es necesario un examen histológico de las lesiones cutáneas; no obstante, en el caso de defectos esqueléticos es importante una investigación radiológica, porque se pueden reflejar problemas que no se aprecian en el examen físico. (7,8).

A todos los pacientes con síndrome de Rothmund-Thomson debe ofrecerse un seguimiento a largo plazo, manejado por un equipo multidisciplinario, que incluye un dermatólogo, un oftalmólogo, un cirujano ortopédico y un oncólogo. La vigilancia incluye examen físico anual por médicos conscientes de la historia natural y la necesidad de un seguimiento preciso a largo plazo, que incluya monitorización osteoarticular para la detección de un tumor de hueso, seguimiento de la piel para lesiones con color inusual o textura y examen ocular (8,9).

El manejo en los pacientes que padecen de este síndrome suele pasar por diversos diagnósticos, debido a las constantes visitas médicas en diversas especialidades, por lo que el manejo en muchas ocasiones no es establecido de manera correcta. Sin embargo, cuando el profesional logra establecer la relación de las diversas manifestaciones y confirma el diagnóstico de este síndrome poco usual, el enfoque del manejo cambia en absoluto (13).

El punto clave en el manejo es la atención multidisciplinaria, es decir, con base en diversas especialidades que ahora deberán

trabajar en conjunto. También se integra el ámbito genético, todas estas en busca de esclarecer dudas y las consecuentes manifestaciones que podrían aparecer. Se ha establecido que un lapso de tiempo correcto entre consultas para estos pacientes debería ser de entre 6 y 12 meses por especialidades como dermatología, oftalmología, oncología y cirugía ortopédica, sin cerrar la posibilidad que requieran atención en muchas otras áreas (14).

En cuanto a estas lesiones dermatológicas características, se recomienda evitar la exposición a radiación ultravioleta y fotoprotección estricta de estas. Por otro lado, se han obtenido resultados favorables en las lesiones telangiectásicas con la aplicación de láser de colorante pulsado. Hay esperanza de vida normal en pacientes que los hallazgos en las manifestaciones no son malignas (14).

Dentro de las complicaciones se encuentra el osteosarcoma que es más común en el RTS tipo II, afecta comúnmente en las articulaciones de los huesos largos. La complicación de las cataratas juveniles es que puede evolucionar a ceguera (15). Por las manifestaciones y casos estudiados, se establece un pronóstico limitado a la aparición de neoplasias malignas, es decir, sin la aparición de estas. Este síndrome toma un curso de posible control que no modifica la esperanza de vida (14).

CONCLUSIONES

El Síndrome de Rothmund-Thomson es un trastorno genético autosómico recesivo muy raro, el cual se puede confundir con el síndrome de Bloom.

Los pacientes diagnosticados con RTS presentan un mayor riesgo de desarrollar cáncer, sobre todo osteosarcoma, los cuales se desarrollan con mayor frecuencia

durante la infancia o la adolescencia. Por lo cual, se debe ofrecer un seguimiento integral a largo plazo, manejado por un equipo multidisciplinario, que incluye un dermatólogo, un oftalmólogo, un cirujano ortopédico y un oncólogo.

No siempre es necesario un examen histológico de las lesiones cutáneas, pero sí investigación radiológica en el caso de defectos esqueléticos debido a problemas que no se aprecian en el examen físico.

Declaro que en el reporte de este caso clínico no existe ningún conflicto de interés.

Declaro que todos los puntos de vista expresados en la redacción son de entera responsabilidad del autor y ningún punto de vista o análisis pertenece a la institución en donde fue realizada.

Esta investigación no recibió ninguna subvención específica de ninguna agencia de financiamiento en los sectores público, comercial o sin fines de lucro.

Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de los padres del paciente, que permitieron la recolección de datos y el registro de pruebas diagnósticas.

Los autores agradecen al paciente y a la madre por su colaboración. Con consentimiento por escrito para la publicación de la clínica, las imágenes se obtuvieron gracias al personal médico del área de urgencias pediátricas.

REFERENCIAS

1. Alsabbagh M. Rothmund-thomson syndrome: A review of clinical and molecular aspects. *Journal of Dermatology and Dermatologic Surgery* [Internet]. 2020 [cited 2022, Nov 17];24(1):5. Disponible en: <https://www.iddsjournal.org/article.asp?issn=2352-2410;year=2020;volume=24;issue=1;spage=5;epage=12;aulast=Alsabbagh>
2. Yokoyama H, Moreno-Andres D, Astrinidis SA, Hao Y. Chromosome alignment maintenance requires the MAP RECQL4, mutated in the Rothmund–Thomson syndrome. *life-science-alliance.org*. 2019, Feb 04. DOI: <http://doi.org/10.26508/lsa.201800120>
3. Ali Z, Manaktala PS, Sarkisian S, Rizvi M. Rare Presentation of a Rare Disease: Signet-Ring Cell Gastric Adenocarcinoma in Rothmund-Thomson Syndrome. *Cureus* [Internet]. 2020, Dec 03 [cited 2022, Nov 17]; Disponible en: <https://www.cureus.com/articles/45708-rare-presentation-of-a-rare-disease-signet-ring-cell-gastric-adenocarcinoma-in-rothmund-thomson-syndrome>
4. Castillo-Tandazo W, Frazier AE, Sims NA, Smeets MF, Walkley CR, Castillo W. Rothmund-Thomson Syndrome-like RECQL4 truncating mutations cause a haploinsufficient low bone mass phenotype in mice. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.11.11.379214>
5. Jewell BE, Xu A, Zhu D, Huang MF, Lu L, Liu M, et al. Patient-derived iPSCs link elevated mitochondrial respiratory complex I function to osteosarcoma in Rothmund-Thomson syndrome. *PLoS Genet* [Internet]. 2021, Dec 29 [cited 2022, Nov 10];17(12). DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1009971>
6. Ajeawung NF, Nguyen TTM, Lu L, Kucharski TJ, Rousseau J, Molidperee S, et al. Mutations in ANAPC1, Encoding a Scaffold Subunit of the Anaphase-Promoting Complex, Cause Rothmund-Thomson Syndrome Type 1. *Am J Hum Genet* [Internet]. 2019, Sep 05 [cited 2022, Nov 10];105(3):625–30. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2019.06.011>
7. Wang LL, Plon SE. Rothmund-Thomson Syndrome. 1999, Oct 06 [Updated 2020, Jun 04]. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023. Bookshelf URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/>
8. Ajeawung NF, Nguyen TTM, Lu L, Kucharski TJ, Rousseau J, Molidperee S, et al. Mutations in ANAPC1, Encoding a Scaffold Subunit of the Anaphase-Promoting Complex, Cause Rothmund-Thomson Syndrome Type 1. *Am J Hum Genet* [Internet]. 2019, Sep 05 [cited 2022, Nov 16];105(3):625–30. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6731352/>
9. Colombo EA, Locatelli A, Sánchez LC, Romeo S, Elcioglu NH, Maystadt I, et al. Rothmund-Thomson syndrome: Insights from new patients on the genetic variability underpinning clinical presentation and cancer outcome. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2018, Apr 06 [cited 2022, Nov 17];19(4). Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/19/4/1103/html>
10. Yokoyama H, Moreno-Andres D, Astrinidis SA, Hao Y, Weberruss M, Schellhaus AK, et al. Chromosome alignment maintenance requires the MAP RECQL4, mutated in the Rothmund-Thomson syndrome. *Life Sci Alliance* [Internet]. 2019, Feb 04 [cited 2022, Nov 17];2(1). Disponible en: <https://www.life-science-alliance.org/content/2/1/e201800120>
11. Zirn B, Bernbeck U, Alt K, Oeffner F, Gerhardinger A, Has C. Rothmund–Thomson syndrome type 1 caused by biallelic ANAPC1 gene mutations. *Skin Health and Disease*. 2021;1:e12. DOI: <https://doi.org/10.1002/ski2.12>
12. Norbert F. Ajeawung, Thi Tuyet Mai Nguyen, Linchao Lu. Mutations in ANAPC1, Encoding a Scaffold Subunit of the Anaphase-Promoting Complex, Cause Rothmund-Thomson Syndrome Type 1. *The American Journal of Human Genetics*. 2019;105:625–630. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002929719302368>

13. Sáenz-A, González-F, Ball E, Cristancho M, Orlandino, Martínez E, et al. Síndrome de Rothmund Thomson: serie de 4 casos Hospital Universitario de Caracas; 2020.
14. Sánchez-Padilla AP, Valencia-Herrera AM, Toledo-Bahena ME, Mena-Cedillos CA, Toussaint-Caire S. Rothmund-Thomson syndrome: a case series from a tertiary pediatric hospital in Mexico. Bol Med Hosp Infant Mex [Internet]. 2022, Jan 01 [cited 2022, Nov 16];79(1):56-61. Disponible en: <https://www.scielo.org.mx/pdf/bmim/v79n1/1665-1146-bmhim-79-1-56.pdf>
15. Tamta A, Bist J, Gupta G, Saini S, Singh A. Rothmund–Thomson syndrome presenting with bullous eruption: A rare case report. Indian Journal of Paediatric Dermatology [Internet]. 2019 [cited 2022, Nov 17];20(3):243. Disponible en: https://journals.lww.com/ijpd/Fulltext/2019/20030/Rothmund_Thomson_Syndrome_Presenting_with_Bullous.10.aspx