

Poikilodermie, calcinosis cutis en skeletafwijkingen: het rothmund-thomsonsyndroom

K.M. Mulder¹, M.L. Grijzen², M.C. van Rij³, S.G. Kant⁴, R. van Doorn⁵

- ¹ Dermatoloog, Bergman Clinics en U-clinics, Amsterdam
- ² Dermatoloog i.o., afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
- ³ Klinisch geneticus i.o., afdeling Klinische Genetica, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
- ⁴ Klinisch geneticus, afdeling Klinische Genetica, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
- ⁵ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Correspondentieadres:
 Marlous L. Grijzen
 E-mail: m.l.grijzen@lumc.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

In deze casuïstiek beschrijven wij een patiënt die zich op jonge leeftijd presenteerde met poikilodermie, skeletafwijkingen, calcinosis cutis en osteoma cutis. Op de leeftijd van 34 jaar werd bij hem de diagnose rothmund-thomsonsyndroom (RTS) gesteld. Vanwege de predispositie voor diverse maligniteiten, waaronder het osteosarcoom en niet-melanocytaire huidtumoren, voornamelijk basaalcel- en plaveiselcelcarcinomen, is het van belang om de diagnose vroeg te stellen.

Bij een 34-jarige patiënt met osteoporose, multipale botfracturen en een dysmorf uiterlijk, waaronder een kort gestalte, kleine handen, poikilodermie en een zadelseus, werd door de klinisch geneticus RTS overwogen¹. Hij werd verwezen naar de polikliniek Huidziekten voor dermatologische screening. De patiënt was in het verleden op 4-jarige leeftijd al eens door een dermatoloog gezien vanwege cutane nodi tot 3 cm in diameter op de scalp, bij de linker-knie en de –enkel.² Histopathologisch onderzoek toonde destijds amorfe calcificaties met botvorming in de dermis en subcutis, waarna de diagnose osteomen werd gesteld. Bovendien werd poikilodermie waargenomen op de wangen en in mindere mate op de extremiteiten, die in de eerste levensmaanden waren ontstaan. Op 27-jarige leeftijd ontwikkelde hij

osteoporotische botfracturen met gecompliceerde heling. Op röntgenfoto's werden tevens multipale periarticulaire calcificaties gezien. Onlangs werd een Hodgkinlymfoom gediagnosticeerd, waarvoor hij met chemotherapie is behandeld. Er waren verder geen klachten, met name geen cataract. De verdere voorgeschiedenis vermeldt dysmaturiteit (2400 gram bij à terme geboorte), pylorushypertrofie en chronische diarree e.c.i. waarvoor hij parenterale voeding kreeg. Bij dermatologisch onderzoek werden naast een milde poikilodermie, ook een zestal café-au-laitmaculae en plantaire hyperkeratosen waargenomen. Ook viel spaarzame beharing op het lichaam en de scalp op; de wenkbrauwen en wimpers waren afwe-



Figuur 1. Klinische kenmerken van onze patiënt: a) poikilodermie, afwezige wenkbrauwen en wimpers; b) verminderde beharing en osteoma cutis op de scalp; c) spaarzame lichaamsbeharing en café-au-laitmaculae; d) plantaire hyperkeratose en partiële syndactylie van digiti 2-3.

zig (figuur 1). Patiënt had een kort gestalte (167 cm) met kleine handen en patellae, partiële syndactylie van digiti 2-3 van de voeten, tengere extremiteiten en een beenlengteverschil van 4 cm ten nadele van links. Patiënt is de tweede zoon van Nederlandse, niet-consanguïene ouders. Zijn vijf jaar oudere broer had vergelijkbare symptomen, doch een milder fenotype met poikilodermie, kort gestalte en afwezigheid van wenkbrauwen en wimpers. Bij hem was geen sprake van osteoporose of fracturen, wel van osteopenie. Patiënt werkt in een magazijn. Hij en zijn broer hebben beiden speciaal onderwijs gevolgd voor moeilijk lerende kinderen.

Bij het chromosomenonderzoek werd een normaal karyotype gezien. DNA-sequentieanalyse liet een heterozygote mutatie in het *RECQL4*-gen zien op chromosoom 8 (c.1048_1049del en c.1391-TG>A), zijn ouders zijn beide drager van een van deze mutaties. Zijn broer bleek eveneens compound heterozygoot voor deze mutaties in het *RECQL4*-gen te zijn.

Diagnose

RTS op basis van een *RECQL4*-genmutatie.

BESCHOUWING

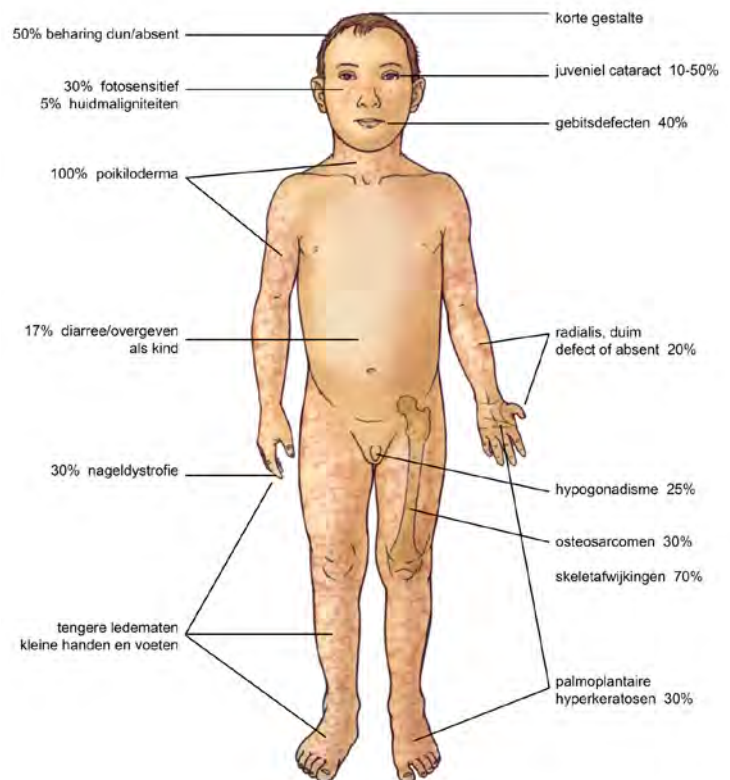
Pathogenese en genetica

RTS (OMIM #268400) is een autosomaal recessief overervende genodermatose waarvan precieze prevalentiecijfers onbekend zijn. In 1868 beschreef de Duitse oogarts Rothmund het klinisch beeld van verwante families met poikiloderma en bilaterale juveniele cataract.³ De Engelse dermatoloog Thomson beschreef in 1923 twee zussen met poikiloderma en skeletafwijkingen, dat hij in 1936 poikiloderma congenitale noemde.⁴ Taylor koppelde deze klinische beelden in 1957 en noemde het RTS.⁵ Pas recent, in 1999, werd de oorzakelijke *RECQL4*-genmutatie beschreven, gelokaliseerd op chromosoom 8q24.3, dat codeert voor het eiwit *RecQ* DNA-helicase.⁶ Inactiverende mutaties in het *RECQL4*-gen worden in circa 66% van de patiënten met het RTS gevonden. De exacte functie van de *RecQ*-helicasen is onbekend, maar het is aannemelijk dat deze fungeren bij DNA-replicatie, DNA-herstel en genomische stabiliteit.^{7,8} In de resterende 34% van de gevallen, waarbij aan de klinische criteria voor de diagnose RTS wordt voldaan, maar geen mutatie in het *RECQL4*-gen wordt aangetoond, is de genetische oorzaak vooralsnog onopgehelderd. Bovendien zijn mutaties in het *RECQL4*-gen klinisch heterogeen: ook het Baller-Gerold (craniosynostosis waarbij schedelnaden voortijdig aan elkaar groeien, plus afwijkingen aan botten van onderarmen en handen) en RAPADILINO-syndroom (aplasie radius en patella, kort gestalte, gebogen of gespleten gehemelte en misvorming van verschillende ledematen) berusten op mutaties in het *RECQL4*-gen.

Kliniek

Het RTS wordt gediagnosticeerd op basis van de kliniek en bestaat uit een heterogeen spectrum

van afwijkingen van de huid, haren, ogen en skelet (figuur 2). Het eerste kenmerk in het leven is het ontstaan van erytheem op de wangen, soms ook vesikels, meestal op de leeftijd van 3-6 maanden oud. Nadien ontstaat er een chronisch huidbeeld in het gelaat met teleangiëctasieën, reticulair gebied met hypo- en hyperpigmentatie en puntsgewijze atrofie (poikilodermie). Later kan poikilodermie ook zichtbaar worden op de extremiteiten en nates, waarbij de huid op de romp meestal wordt gespaard. De huid kan overgevoelig zijn voor zonlicht. In de loop van de jeugd kunnen cafe-au-laitmaculae ontstaan. Wenkbrauwen, wimpers en lichaamsbeharing zijn schaars of afwezig. Er kan sprake zijn van een fijne beharing op de scalp of alopecia totalis. Hyperkeratotische palmoplantaire laesies en nageldystrofie ontstaan bij een derde van de patiënten. Patiënten met RTS hebben doorgaans een kort gestalte, tengere ledematen, kleine handen en voeten en korte vingers. Daarnaast worden diverse skeletafwijkingen waaronder dysplasieën (*frontal bossing*, zadelneus), malformatie van botten (radius, duim), osteopenie en vertraagde botvorming na een fractuur gezien. Gebitsdefecten en cariës worden relatief vaak geobserveerd. Bilateraal juveniel cataract wordt met name op de leeftijd van 4-7 jaar oud gezien. Hypogonadisme komt in circa een kwart van de patiënten voor waarbij infertiliteit zowel bij mannen als vrouwen is beschreven. Er bestaat een risico van 30% op het ontwikkelen van osteosarcomen en 5% op niet-melanocytair huidmaligniteiten,



Figuur 2. Klinische kenmerken van het rothmund-thomsonsyndroom. Afbeelding is afgeleid van Spitz JL, *Genodermatoses: a clinical guide to genetic skin disorders*.

hoofdzakelijk het plaveiselcelcarcinoom. De huidmaligniteiten ontstaan op een gemiddelde leeftijd van 34 jaar.⁹ In de literatuur zijn enkele casereports beschreven waarin hematologische maligniteiten, waaronder het myelodysplastisch syndroom, aplastische anemie en leukemie, voorkomen bij RTS.^{10,11} De levensverwachting is, indien zich geen maligniteit heeft ontwikkeld, niet significant verlaagd.

BESPREKING

Bij onze patiënt werden naast huid-, haar- en skeletafwijkingen, ook calcinosis cutis en osteomen geconstateerd. Ectopische botvorming, zich uitende in calcinosis cutis, is eerder sporadisch bij RTS beschreven. Hoewel osteomen niet eerder zijn beschreven in het kader van RTS, is het aannemelijk dat het een gevolg is van dystrofische ossificatie bij calciumdeposities in de huid. Patiënten met de klinische diagnose RTS komen in aanmerking voor genetische diagnostiek op jonge leeftijd, zodat het risico op maligniteiten geschat kan worden. Mutaties in het RECQL4-gen leiden tot genomische instabiliteit.⁸ Het RTS wordt ook wel beschouwd als een prematuur verouderingssyndroom. Het wordt aanbevolen om patiënten met een aangetoonde RECQL4-genmutatie periodieke screening van het skelet en de huid aan te bieden, aangezien hier de meeste maligniteiten voorkomen.

LITERATUUR

1. Rij MC van, Grijsen ML, Appelmann-Dijkstra NM, et al. Rothmund-Thomson syndrome and osteoma cutis in a

patient previously diagnosed as COPS syndrome. Accepted in Eur J Pediatr.

2. Oranje AP, Muinck Keizer-Schrama SM de, Vuzevski VD, Meradji M. Calcinosis cutis, osteoma cutis, poikiloderma and skeletal abnormalities (COPS syndrome)-a new entity? Eur J Pediatr 1991;150:343-6.
 3. Rothmund A. Ueber cataracten in verbindung mit einer eigenthum lichen hautdegeneration. Archiv für Ophthalmologie 1868;14:159-82.
 4. Thomson MS. An hitherto undescribed familial disease. Br J Dermatol 1923;35:455-62.
 5. Taylor WB. Rothmund's Syndrome-Thomson's Syndrome: congenital poikiloderma with or without juvenile cataract a review of the literature, report of a case, and discussion of the relationship of the two syndromes. Arch Dermatol 1957;75:236-44.
 6. 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.
 7. Siitonen HA, Sotkasiira J, Biervliet M, et al. The mutation spectrum in RECQL4 diseases. Eur J Human Genet 2009;17:151-8.
 8. Lu H, Shamanna RA, Keijzers G, et al. RECQL4 promotes DNA end resection in repair of DNA double-strand breaks. Cell Reports 2016;16:161-73.
 9. Wang LL, Levy ML, Lewis RA, et al. Clinical manifestations in a cohort of 41 Rothmund-Thomson syndrome patients. Am J Med Genet 2001;102:11-7.
 10. Larizza L, Roversi G, Volpi L. Rothmund-Thomson syndrome. Orphanet J Rare Dis 2010;5:2.
 11. Stinco G, Governatori G, Mattighello P, Patrone P. Multiple cutaneous neoplasms in a patient with Rothmund-Thomson syndrome: case report and published work review. J Dermatol 2008;35:154-61.

SAMENVATTING

Wij beschrijven een patiënt met het ontstaan van poikilodermie, skeletafwijkingen, calcinosis cutis en osteoma cutis vanaf de kinderleeftijd. Op volwassen leeftijd werd de diagnose rothmund-thomsonsyndroom (RTS) gesteld. Het RTS is een zeldzame, autosomaal recessief overervende genodermatose. In circa 66% van de gevallen kunnen mutaties in het RECQL4-helicasegen worden aangetoond. Klinische kenmerken bestaan uit poikiloderma, fotosensitiviteit, cataract, bot- en gebitsafwijkingen, een klein gestalte en een verhoogd risico op huid- en botmaligniteiten. Opvallende bevinding bij onze patiënt was de ontwikkeling van cutane osteomen op 4-jarige leeftijd. Bovendien werd bij hem op 35-jarige leeftijd hodgkinlymfoom geconstateerd. Omwille van het verhoogde risico op huid- en botmaligniteiten is vroege multidisciplinaire screening van belang.

TREFWOORDEN

Rothmund-thomsonsyndroom – RECQL4-gen – osteoma cutis – calcinosis cutis – huidkanker – botmaligniteiten

SUMMARY

We describe a patient with poikiloderma, skeletal defects, calcinosis cutis and osteoma cutis since early childhood. The diagnosis of Rothmund-Thomson syndrome (RTS) was made during adulthood. RTS is a rare, autosomal recessive inherited genodermatosis. In approximately 66% of cases, mutations are found in the RECQL4 heliase gene. Diagnosis is based on clinical findings, such as poikiloderma, photosensitivity, cataract, skeletal and dental abnormalities, small stature, and an increased risk of developing skin and bone cancer. Our patient presented with cutaneous osteomas at the age of four, and at the age of 35 he developed Hodgkin's lymphoma. Because of the increased risk of developing skin and bone cancer, early multidisciplinary screening is advised.

KEYWORDS

Rothmund-Thomson syndrome – RECQL4 gene – osteoma cutis – calcinosis cutis – skin cancer – bone malignancies

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen