

2023年1月29日日本小児遺伝学会承認

ロスムンド・トムソン(Rothmund-Thomson)症候群

金子英雄 岐阜県総合医療センター小児療育内科

大西秀典 岐阜大学大学院医学系研究科小児科学

1章 疾患の解説

疾患背景

ロスムンド・トムソン症候群:Rothmund-Thomson 症候群(RTS)は、眼科医ロスムンドが多形皮膚萎縮症、小柄な体型、両側性の若年性白内障を呈する患者を報告したのが最初である¹⁾。その後、皮膚科医トムソンが多形皮膚萎縮症、小柄な体型、骨格の異常を呈する患者を報告し²⁾、後に一つの症候群にまとめられた。RTSはtype1とtype2の2つのタイプが存在する³⁾。白内障はtype1に認められtype2では認められないことが多い。type2はRecQヘリカーゼファミリーに属する*RECQL4*が病因遺伝子であり⁴⁾、type1の一部は*ANAPC1*が病因遺伝子であることが報告されている(表1)⁵⁾。*RECQL4*異常によりRTSの他にBaller-Gerold症候群(BGS)、RAPADILINO症候群の2つのRTS類縁疾患が発症する⁴⁾。

病因・病態

RTS type2の病因遺伝子である*RECQL4*は、8q24.3の染色体上に位置する。ヒトRECQヘリカーゼは1~5まで知られている⁶⁾。RTS type2は*RECQL4*の両alleleの病的遺伝子変異により発症する常染色体潜性(劣性)の遺伝性疾患である。*RECQL4*はDNA-DNAまたはDNA-RNAの2本鎖をATP依存性に巻き戻すヘリカーゼタンパクであり、遺伝子の複製・修復に関与している⁷⁾。

RTS type1の病因遺伝子である*ANAPC1*は分裂後期促進複合体(anaphase-promoting complex)/サイクロソーム(cyclosome)(APC/C)のサブユニットの一つであるANAPC1(Anaphase-promoting complex subunit 1)タンパクをコードする。*ANAPC1*は2q13の染色体上に位置する。RTS type1の一部は*ANAPC1*の両alleleの病的遺伝子変異により発症する常染色体潜性(劣性)の遺伝性疾患であるが、他にも病因遺伝子が存在すると考えられている。APC/Cは巨大なE3リガーゼであり、細胞周期調節タンパク質のユビキチン依存的タンパク質分解を仲介し、複製と細胞分裂の間に起こるさまざまな事象を制御する⁸⁾。現時点で、*RECQL4*と*ANAPC1*タンパクの機能的な相互作用については明らかでない。

表1 RTS の病因遺伝子の頻度

	RTSの中で病因遺伝子として検出される割合
<i>ANAPCI</i>	10%
<i>RECQL4</i>	60%
不明	30%

文献 5)より

臨床像と重症度分類

1) 臨床症状

RTS は type1 と type2 の 2 つのタイプに分けられ、さらに、2 つの類縁疾患(RAPALIDINO 症候群、BGS)が存在する(表 2)。RTS type2 はおおよそ、60%に *RECQL4* 遺伝子異常が認められる。RTS type1 の病因遺伝子は *ANAPCI* である。RTS type1 は、多形皮膚萎縮症、外胚葉奇形、若年性白内障を特徴とする。両側の白内障の出現は早く生後 2-3 か月で出現し、1-2 歳のうちに固定する。RTS type2 は、多形皮膚萎縮症、先天性骨欠損、幼児期からの骨肉腫の合併、加齢に伴い皮膚癌の合併を特徴とする。RTS の最も特徴的な症状は、生後 3 か月から 6 か月ごろから生じる皮疹である。はじめは、紫外線のあたりやすい顔面、特に頬部に紅斑、浮腫、水泡のような皮疹が生じ(急性期)、その後、1-2 歳のうちに、四肢に広がり、最後は臀部に広がる。通常体幹には広がらない。次第に、毛細血管拡張、過剰な色素沈着、萎縮性変化を伴い(慢性期)、多形皮膚萎縮症と呼ばれる皮膚像を呈する。他の疾患でも多形皮膚萎縮は認められるため鑑別には、出現の時期、変化の時期を詳細に検討することが重要である。毛髪は疎で薄く、眉毛が認められないこともある。骨格の異常が 70%以上に認められる。前頭部の突出、鞍鼻それに長管骨の異常を特徴とする。橈骨の欠損、母指の欠損または低形成が比較的多く認められる⁹⁾。放射線検査では骨格の異常が RTS の 80%近くに認められるとの報告もある¹⁰⁾。

RECQL4 の異常により発症する 2 つの RTS の類縁疾患が知られている(表 3)。BGS は、冠状縫合の早期癒合による短頭、前頭の突出、眼球の突出、耳介低位、橈骨欠損、母指の欠損、多形皮膚萎縮症、骨肉腫、皮膚癌、悪性リンパ腫の合併を特徴とする¹¹⁾。

RAPALIDINO 症候群は、以下の特徴を有し、その頭文字をとった疾患名である。橈骨欠損・低形成(radial hypoplasia/aplasia)、膝蓋骨低形成(patella hypoplasia)、口蓋の低形成、口蓋裂(cleft palate)、慢性の下痢(diarrhea)、関節の脱臼(dislocated joints)、小柄な体型(little size)、四肢の奇形(limb malformation)、細長い鼻(nose slender)、正常な知能(normal intelligence)。多形皮膚萎縮症は含まれていない¹²⁾。

表 2 RTS、Baller-Gerold 症候群、RAPADILINO 症候群の病因遺伝子と特徴的な所見

	病因遺伝子	特徴的な臨床所見
Rothmund-Thomson 症候群 type2	<i>RECQL4</i>	骨肉腫
Baller-Gerold 症候群	<i>RECQL4</i>	狭頭症
RAPADILINO症候群	<i>RECQL4</i>	
Rothmund-Thomson 症候群 type1	<i>ANAPC1</i>	若年性白内障

表 3 Baller-Gerold 症候群、RTS、RAPADILINO 症候群における臨床所見の頻度(文献 13)

臨床所見	Baller-Gerold 症候群	RTS	RAPADILINO 症候群
低身長	ほぼ認められる	66%	ほぼ認められる(93%)
狭頭症	認められる	無い	無い
乳児突然死	1歳までに 25%	無い	無い
肛門の奇形	前方位	不定	無い
耳介奇形	後方に回転	無い	無い
多形皮膚萎縮症	珍しい	認められる	不定
疎な頭髮	無い	50%	無い
疎な睫毛・眉毛	無い	75%	無い
白内障	無い	60%	無い
下痢/摂食障害	無い	20%未満	ほぼ認められる(90%)
正常範囲内の知能	50%が発達遅滞	ほぼ認められる(95%)	85%(?)
膝蓋骨の低形成又は無形成	無い	無い	認められる
橈骨欠損	両側かつ対称性	25%	100%
母指の変形	認められる	存在する	不定
骨肉腫	低頻度	30%	リスクが増大

2) 検査所見

特徴的な検査所見はない。確定診断には、*RECQL4* 遺伝子変異または *ANAPC1* 遺伝子変異の同定が必要である。

3) 鑑別診断

好中球減少を伴う多型皮膚萎縮症は、しばしば RTS と診断されている¹⁴⁾。多形皮膚萎縮症は、乳児期に始まるが、RTS とは異なり初期は四肢に出現し、その後、顔に広がる。ブルーム症候群、

ウェルナー症候群はともに、病因遺伝子産物が RTS と同様にヘリカーゼタンパクであり、類似の表現型を示す。*RECQL2*(*WRN*)が病因遺伝子であるウェルナー症候群は早老を示す代表的な疾患である。両側の白内障、白髪、皮下組織の石灰化、下肢の潰瘍などを特徴とする。*RECQL3*(*BLM*)が病因遺伝子である Bloom 症候群は、小柄な体型、日光過敏性紅斑、免疫不全症を特徴とする。染色体検査の姉妹染色分体組み換えの頻度が亢進していることが特徴である¹⁵⁾。毛細血管拡張性運動失調症は、毛細血管拡張(眼球)、進行性の運動失調症、免疫不全症を特徴とする。色素性乾皮症は生後早期からの日光過敏症を特徴とする。悪性リンパ腫が高率に発症する。先天性角化不全症は、皮膚の異常な色素沈着、多形皮膚萎縮症、爪の異常、白斑症や骨髄の分化異常を伴うといった特徴がある。好中球減少を伴う多型皮膚萎縮症は、しばしば RTS と診断されている。多形皮膚萎縮症は乳児期に始まるが、RTS とは異なり初期は四肢に出現し、その後顔に広がるという特徴がある。コケイン症候群は日光過敏症、特異な老人様顔貌、皮下脂肪の萎縮、低身長、著明な栄養障害、視力障害、難聴を特徴とする。ファンコニ貧血は皮膚の色素沈着、身体奇形、低身長、性腺機能不全を伴うが、その表現型は多様である。小児期に進行性の汎血球減少症を発症する。アクロゲリアは四肢の遠位部分の非進行性の皮膚萎縮、特徴的な顔貌を認める。

4) 重症度分類

modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて重症度を分類する。

合併症

RTS type2 では骨肉腫の合併が高率に認められる。加齢に伴い皮膚癌の発症頻度が増加する。齲歯を伴いやすい。

診断

特徴的な皮疹(多形皮膚萎縮症)、骨格の異常があれば本症を疑う。最終的に *RECQL4*, *ANAPCI* 遺伝子変異が確認できれば確定診断となる。

診断基準

研究班作成の診断基準

A. 症状

1. 多形皮膚萎縮症

2. 低身長
3. 骨格異常
4. 日光過敏症
5. 毛髪異常
6. 若年性白内障
7. 乳児期の難治性下痢
8. 爪異常
9. その他:毛細血管拡張症、色素沈着、成長遅延、性腺機能低下、角化異常

B. 検査所見(参考)

皮膚生検:組織を免疫染色し RECQL4、ANAPC1 タンパク欠損を検出

C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

ブルーム症候群、コケイン症候群、ウェルナー症候群、ファンconi貧血、毛細血管拡張性運動失調症、色素性乾皮症、先天性角化不全症、アхроゲリア、好中球減少を伴う多形皮膚萎縮症

D. 遺伝学的検査

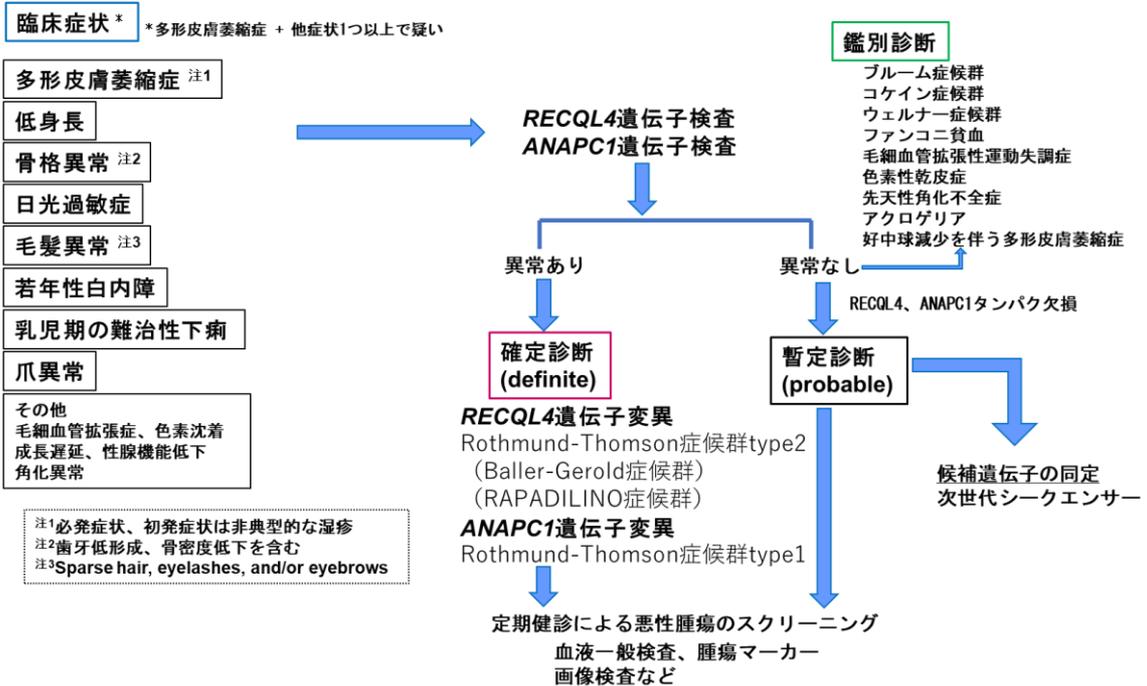
1. *RECQL4* または *ANAPC1* 遺伝子の変異

<診断のカテゴリー>

Aの症状のうち多形皮膚萎縮症とそれ以外の症状を1つ以上認め、Cを鑑別し、Dの遺伝子異常を認めた場合に確定診断(definite)する。Dの遺伝子異常を認めない場合を暫定診断(probable)とする。

診断フローチャート

Rothmund-Thomson症候群診断指針



治療

過度な日光は皮膚病変を悪化させ、また、皮膚がん発症のリスクを増すため避けるべきである。多形皮膚萎縮症などの皮膚病変について、レーザー治療が行われる場合もある。白内障、骨格の異常には、対症療法が主体となる。発癌、特に、骨肉腫の発症について定期的にフォローする必要がある。X線、UVへの感受性は、それほど高くはないが、X線を用いたスクリーニング検査はルーチンに行うべきでない。抗がん剤への感受性も他の遺伝子修復異常症である毛細血管拡張性運動失調症などと比較して高くなく、通常は、プロトコールに沿った化学療法が試みられている。しかし、抗がん剤投与後は通常以上にモニタリングを頻回に行うことが求められる。発癌がない場合、生命予後は悪くないとされている。RTSに合併した骨肉腫と、そうでない骨肉腫の5年生存率は、どちらも60-70%とかわりない¹⁶⁾。患者およびその家族には、遺伝的なカウンセリングを行う必要がある。

フォローアップ指針

2020年度に実施された本邦における集計では、骨肉腫のため8症例中2例が、それぞれ14歳、

18 歳で死亡していた¹⁷⁾。予後は、合併症(主に骨肉腫)の有無に左右される。定期的な検診により早期に悪性腫瘍の発症を診断し治療を行う。

診療上注意すべき点

悪性腫瘍の発生に常に留意する必要がある。骨肉腫、皮膚がんが多いため、骨の異常、皮膚の異常に注意し、異常がある場合は画像検査を実施する。

予後、成人期の課題

RTS は多くの診療科が連携して診療していくことが必要な疾患である。1年に1回は皮膚科医により皮膚の観察を行う。眼科医により白内障のスクリーニング治療を行う。歯科医による定期的な診察が必要である。RTS では過度の紫外線、放射線照射を避けなければならない。*RECQL4* 遺伝子変異を有する RTS では 5 歳までに骨病変が無いか明らかにするため、全身の骨の画像評価を行うべきである。骨肉腫発症の危険性についてカウンセリングを行い、患者がその症状について知識を有するように患者教育を行うことが必要である。症状が出現したら速やかに医療機関を受診していただき、検査・治療を開始すべきである¹⁸⁾。

社会保障

● 指定難病

186 番 ロスマンド・トムソン症候群

2章 推奨

CQ1 RTSの診断に多形皮膚萎縮症は有用か？

推奨

RTSの診断に、多形皮膚萎縮症は有用である。

根拠の確かさ B

要約

RTSの臨床所見として特徴的な皮疹・多形皮膚萎縮症は、ほぼ全例で認められておりRTSの診断上有用な所見である。RTSの確定診断には*RECQL4*遺伝子、*ANAPC1*遺伝子変異を同定が必要である。

解説

RTSの臨床所見は多岐にわたるが、特徴的な皮疹はほぼ全例に認められており、診断に有用である¹⁻³⁾。RTSの多形皮膚萎縮症は出現時期と出現部位に特徴がある。以下の経過ならRTSが強く疑われる。生後3か月から6か月ごろから生じる。はじめは、紫外線のあたりやすい顔面、特に頬部に紅斑、浮腫、水泡のような皮疹が生じ(急性期)、その後、1-2歳のうちに、四肢に広がり、最後は臀部に広がる。通常体幹には広がらない。次第に、毛細血管拡張、過剰な色素沈着、萎縮性変化を伴い(慢性期)、多形皮膚萎縮症と呼ばれる皮膚像を呈する。このような多形皮膚萎縮症をみたなら、*RECQL4*遺伝子の解析を行う。*RECQL4*遺伝子の解析は、保険診療で検査が可能となっている。

RTSの臨床症状の出現頻度

臨床症状	頻度(%)
多形皮膚萎縮症	100
光線過敏	33-38
四肢短縮・欠損	4-11
白内障	45-47
性腺機能低下	29-94

低身長	62-100
皮膚の悪性腫瘍	5-8
疎な頭髪・眉毛・睫毛	60-65
歯の欠損	27-59

文献3)

参考文献

1) Pujol LA, Erickson RP, Heidenreich RA, Cunniff C.

Variable presentation of Rothmund-Thomson syndrome.

Am J Med Genet. 2000 Nov 27;95(3):204-7.

2) Schmit M, Bielinsky AK.

Congenital Diseases of DNA Replication: Clinical Phenotypes and Molecular Mechanisms.

Int J Mol Sci. 2021 Jan 18;22(2):911.

3) Sznajder Y, Siitonen HA, Roversi G, Dangoisse C, Scaillon M, Ziereisen F, Tenoutasse S,

Kestilä M, Larizza L.

Atypical Rothmund-Thomson syndrome in a patient with compound heterozygous mutations in RECQL4 gene and phenotypic features in RECQL4 syndromes.

Eur J Pediatr. 2008 Feb;167(2):175-81.

CQ2. RTS に合併した骨肉腫の治療に通常のプロトコールは有用か？

推奨

RTSに合併した骨肉腫の治療に通常の治療プロトコールは有用である。

根拠の確かさ C

要約

RECQL4の異常 (RTS type2、BGS、RAPADILINO症候群)では、高率に骨肉腫が発症する。RECQL4は遺伝子の複製・修復に関与するが他の染色体不安定性を示す疾患と比較し化学療法に対する忍容性は比較的保たれており、注意深い観察の上、通常の化学療法のプロトコールが推奨される。

解説

RTSは染色体不安定を示し骨肉腫、皮膚癌を高率に発症する。染色体不安定は毛細血管拡張性運動失調症、ファンconi貧血、色素性乾皮症などにも認められ、これらの疾患は化学療法に対して高感受性を示すことが知られている。Wangらは2007年にRECQL4の変異を有する12例の骨肉腫の治療経過を報告している¹⁾。組織型は9例が骨芽腫であった。全例がシスプラチン、ドキソルビシン、メトトレキサート、イホスファミドを含む標準的なプロトコールで治療をうけた。組織型で比較した化学療法の結果は、今まで報告されている孤発性の骨肉腫の化学療法の結果とほぼ同様であった。5人の患者は抗がん剤の量の調整が行われたが、最も多い理由はドキソルビシンによる粘膜症状が原因であった。Wangらは通常のRTSに発症した骨肉腫の初回の治療は通常のプロトコールで行うことを推奨している²⁾。ただし、通常のプロトコールで粘膜症状、骨髄抑制が強く出現した症例も報告されており³⁻⁵⁾、有害事象に対しての注意深い観察を行いながら化学療法を行うことが必要である。

参考文献

1) Hicks MJ, Roth JR, Kozinetz CA, Wang LL.

Clinicopathologic features of osteosarcoma in patients with Rothmund-Thomson syndrome.

J Clin Oncol. 2007 Feb 1;25(4):370-5.

2) Salih A, Inoue S, Onwuzurike N.

Rothmund-Thomson syndrome (RTS) with osteosarcoma due to RECQL4 mutation.

BMJ Case Rep. 2018 Jan 23;

3) Gutiérrez-Jimeno M, Panizo-Morgado E, Tamayo I, San Julián M, Catalán-Lambán A, Alonso MM, Patiño-García A.

Somatic and germline analysis of a familial Rothmund-Thomson syndrome in two siblings with osteosarcoma.

NPJ Genom Med. 2020 Dec 4;5:51

4) Zils K, Klingebiel T, Behnisch W, Mueller HL, Schlegel PG, Fruehwald M, Suttorp M, Simon T, Werner M, Bielack S.

Osteosarcoma in patients with Rothmund-Thomson syndrome.

Pediatr Hematol Oncol. 2015 Feb;32(1):32-40

5) Rothmund-Thomson症候群に合併した橈骨遠位端骨肉腫の1例

武田 明, 田地野 崇宏, 佐藤 勝彦, 菊池臣一

整形外科53号:183-185、2002

CQ3. RTSの皮膚癌発症予防に紫外線を避けることが推奨される？

推奨

RTSの皮膚癌予防に紫外線予防は有効である。

根拠の確かさ D

要約

RTSでは皮膚癌の発症が高率(5%)に認められる。RTSの細胞は、UVに感受性があり皮膚癌の発症予防に紫外線を避けることが推奨される。

解説

RTSに合併する癌腫で骨肉腫、皮膚癌の頻度が高い。皮膚癌は、扁平上皮癌、基底細胞癌、ボーン病が認められる¹⁾。骨肉腫に比較して発症年齢が高めで(平均34.4歳)である²⁾。RTS患者由来の繊維芽細胞に紫外線を照射すると、紫外線により生じたDNA障害が十分に修復されないことが報告されている³⁾。一般的に紫外線をさけることは皮膚癌の発症予防に有効であるが、UVによる感受性が亢進しているRTS患者ではさらに、皮膚癌発症予防に紫外線照射を避けることが有用であると考えられる。

参考文献

1) 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 Mar;35(3):154–61

2) Piquero–Casals J, Okubo AY, Nico MM.

Rothmund–thomson syndrome in three siblings and development of cutaneous squamous cell carcinoma.

Pediatr Dermatol. 2002 Jul–Aug;19(4):312–6.

3) Fan W, Luo J.

RecQ4 facilitates UV light–induced DNA damage repair through interaction with nucleotide excision repair factor xeroderma pigmentosum group A (XPA).

J Biol Chem. 2008 Oct 24;283(43):29037–44.

検索式

PubMed 及び医中誌で 2022 年 6 月 30 日までの文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる 17 件を参考文献とした。

1. “Rothmund–Thomson” AND “syndrome” 751 件
2. “RECQL4” AND “mutation” 208 件
3. “Baller–Gerold” AND “syndrome” 83 件
4. “RAPADILINO” AND “syndrome” 43 件
4. “Rothmund–Thomson 症候群” or “ロスムンド・トムソン症候群” 161 件

参考文献

- 1)Rothmund A. Uber cataracte in Verbindung mit einer eigenthuemlichen Hautdegeneration. Albrecht von Graefes Arch Klin Exp Ophthal 1868; 14: 159–182.
- 2)Thomson MS. Poikiloderma congenitale. Brit J Dermatol. 1936; 48: 221–234.
- 3)Larizza L, Roversi G, Volpi L. Rothmund–Thomson syndrome. Orphanet J Rare Dis. 2010; 5
- 4)Kitao S, Shimamoto A, Goto M, Miller RW, Smithson WA, Lindor NM, Furuichi Y. Mutations in RECQL4 cause a subset of cases of Rothmund–Thomson syndrome. Nat Genet. 1999 May;22(1):82–4.
- 5) Ajeawung NF, Nguyen TTM, Lu L, Kucharski TJ, Rousseau J, Molidpere S, Atienza J, Gamache I, Jin W, Plon SE, Lee BH, Teodoro JG, Wang LL, Campeau PM. Mutations in ANAPC1, encoding a scaffold subunit of the anaphase–promoting complex, cause Rothmund–Thomson syndrome type 1. Am J Hum Genet. 2019; 105: 625–630.
- 6)Oshima J, Kato H, Maezawa Y, Yokote K. RECQ helicase disease and related progeroid syndromes: RECQ2018 meeting. Mech Ageing Dev. 2018; 173: 80–83.
- 7)Lu H, Davis AJ. Human RecQ Helicases in DNA Double–Strand Break Repair. Front Cell Dev Biol. 2021 Feb 25;9:640755.
- 8)Melloy PG. The anaphase–promoting complex: A key mitotic regulator associated with somatic mutations occurring in cancer. Genes Chromosomes Cancer. 2020 Mar;59(3):189–202.
- 9)Piard J, Aral B, Vabres P, Holder–Espinasse M, Mégarbané A, Gauthier S, Capra V, Pierquin G, Callier P, Baumann C, Pasquier L, Baujat G, Martorell L, Rodriguez A, Brady AF, Boralevi F,

González-Enseñat MA, Rio M, Bodemer C, Philip N, Cordier MP, Goldenberg A, Demeer B, Wright M, Blair E, Puzenat E, Parent P, Sznajder Y, Francannet C, DiDonato N, Boute O, Barlogis V, Moldovan O, Bessis D, Coubes C, Tardieu M, Cormier-Daire V, Sousa AB, Franques J, Toutain A, Tajir M, Elalaoui SC, Geneviève D, Thevenon J, Courcet JB, Rivière JB, Collet C, Gigot N, Faivre L, Thauvin-Robinet C. Search for RECQL4 mutations in 39 patients genotyped for suspected Rothmund-Thomson/Baller-Gerold syndromes. *Clin Genet.* 2015; 87: 244-251.

10) Mehollin-Ray AR, Kozinetz CA, Schlesinger AE, Guilleman RP, Wang LL.

Radiographic abnormalities in Rothmund-Thomson syndrome and genotype-phenotype correlation with RECQL4 mutation status.

AJR Am J Roentgenol. 2008 Aug;191(2):W62-6.

11) Kaneko H, Izumi R, Oda H, Ohara O, Sameshima K, Ohnishi H, Fukao T, Funato M.

Nationwide survey of Baller-Gerold syndrome in Japanese population. *Mol Med Rep.* 2017; 15: 3222-3224.

12) Siitonen HA, Kopra O, Kääriäinen H, Haravuori H, Winter RM, Säämänen AM, Peltonen L, Kestilä M.

Molecular defect of RAPADILINO syndrome expands the phenotype spectrum of RECQL diseases.

Hum Mol Genet. 2003 Nov 1;12(21):2837-44.

13) Pujol LA, Erickson RP, Heidenreich RA, Cunniff C.

Variable presentation of Rothmund-Thomson syndrome.

Am J Med Genet. 2000 Nov 27;95(3):204-7.

14) Walne AJ, Vulliamy T, Beswick R, Kirwan M, Dokal I.

Mutations in C16orf57 and normal-length telomeres unify a subset of patients with dyskeratosis congenita, poikiloderma with neutropenia and Rothmund-Thomson syndrome.

Hum Mol Genet. 2010 Nov 15;19(22):4453-61.

15) Kaneko H, Kondo N. Clinical features of Bloom syndrome and function of the causative gene, BLM helicase. *Expert Rev Mol Diagn.* 2004; 4: 393-401.

16) Hicks MJ, Roth JR, Kozinetz CA, Wang LL. Clinicopathological features of osteosarcoma in patients with Rothmund-Thomson syndrome. *J Clin Oncol.* 2007; 25: 370-375.

17) Kaneko H, Takemoto M, Murakami H, Ihara K, Kosaki R, Motegi SI, Taniguchi A, Matsuo M, Yamazaki N, Nishigori C, Takita J, Koshizaka M, Maezawa Y, Yokote K.

Rothmund-Thomson syndrome investigated by two nationwide surveys in Japan.

Pediatr Int. 2022 Jan;64(1):e15120.

18) Wang LL, Plon SE.

Rothmund-Thomson Syndrome.

1999 Oct 6 [updated 2020 Jun 4]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]