

Centro de Investigaciones Biomédicas

## PROPUESTA DE MANEJO TERAPÉUTICO EN UN CASO DE *XERODERMA PIGMENTOSUM*

*Dr. Elio Antonio Prieto González, Dr. José Manuel Borroto López, Dr. Francisco Valdés García y Lic. Yaisel Pomares Iturralde*

Descriptores DeCS: XERODERMIA PIGMENTOSA/terapia; XERODERMIA PIGMENTOSA/dietoterapia; AGENTES PROTECTORES DE RAYOS SOLARES/uso terapéutico; VITAMINA A/uso terapéutico; ACIDO ASCORBICO/uso terapéutico; VITAMINA E/uso terapéutico; ANTIOXIDANTES/uso terapéutico.

El *xeroderma pigmentosum* (XP) es una enfermedad autosómica recesiva provocada por una excesiva sensibilidad a los efectos de las radiaciones ultravioleta (rUV) del sol que se caracteriza por la presencia de manchas a manera de pecas confluentes y por el oscurecimiento y sequedad de la piel. En el XP también se aprecian alteraciones oculares que incluyen fotofobia, conjuntivitis del área interpalpebral, queratitis, ectropion y neoplasias benignas y malignas de los párpados, conjuntiva y córnea.<sup>1</sup>

En el XP se manifiesta una incidencia de cánceres cutáneos que es 2 000 veces mayor que la determinada para la población menor de 20 años.<sup>1</sup>

La causa subyacente de esta afección es la incapacidad que exhiben todas las células de los afectados, de reparar el daño causado en el ADN por las rUV y por carcinógenos ambientales como el benzo (α) pireno.<sup>1</sup>

La incidencia es baja, se calcula 1 en 100 000 en países como Japón hasta

1 en 1 000 000 en EUA.<sup>1</sup> Esta enfermedad se diagnostica entre el primer y tercer años de vida y puede provocar la muerte en la primera o segunda década como consecuencia de los cánceres que aparecen de forma creciente y que con gran frecuencia son de una elevada capacidad de diseminación. Sin embargo, con la aplicación de tratamientos multidisciplinarios y una adecuada profilaxis oncohigiénica se ha logrado un incremento de la supervivencia en estos pacientes que les ha permitido llegar a la edad adulta.<sup>1,2</sup>

El paciente (JLVG), de 5 años de edad, fue diagnosticado en su segundo año de vida al ser evaluado por especialistas del Hospital Pediátrico Docente "William Soler". El diagnóstico se basó inicialmente en las manifestaciones clínicas: lesiones cutáneas a manera de pecas confluyentes, algunas hiperpigmentadas y voluminosas, de las que se han extirpado 5 con características histológicas de neoplasias malignas, así como las oculares. Posteriormente se decidió confirmar el diagnóstico eva-

luando la frecuencia de intercambio de cromátidas hermanas (ICH) en linfocitos de sangre periférica (LSP), la que puede ser elevada en las células de estos enfermos.<sup>3,4</sup>

Se realizó además, el estudio del cariotipo de bandas G con tripsina. La frecuencia de ICH fue de  $10,06 \pm 2,52$  que es casi el doble del reportado para la población cubana en diferentes estudios realizados por nuestro grupo.<sup>5,6</sup> El cariotipo fue normal, 46 XY, como habitualmente ocurre en los afectados de XP. (Prieto González EA. Evaluación del daño genético en sobrevivientes de neoplasias infantiles. [Trabajo de Terminación de Residencia]. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología, 1985).

Se ha establecido un régimen de severa restricción de la iluminación solar que incluye el empleo de ropa gruesa o doble, el cabello largo, gafas anti rUV, loción antisolar con factor de protección antisolar o SPF (Sun protection factor) mayor que 45, así como loción antisolar fabricada en el país en la que no se especifica el valor del SPF.

El tipo de lesión que producen las rUV en el ADN también puede ser producido por otros agentes provenientes de la dieta y de la contaminación ambiental, muchos de los cuáles actúan mediante la generación de radicales libres. También es conocido que estos daños son mal o no reparados en los afectados por XP.<sup>7</sup> Se ha reportado que las células de XP tienen menor contenido de grupos sulfidrilos unidos a proteínas, así como de glutatión y cisteína que las normales.<sup>8,9</sup> También se ha demostrado una actividad de catalasa 5 veces menor y una producción de  $H_2O_2$  3 veces mayor posirradiación UV en fibroblastos de 21 enfermos de XP.<sup>10</sup>

Tomando en consideración lo anterior se decidió incluir en el manejo del paciente el tratamiento antioxidante con la finalidad de disminuir las lesiones provocadas

por una sobrecarga de generadores de especies reactivas provenientes de la dieta y de compensar el déficit en antioxidantes celulares. De ahí que se haya propuesto un manejo terapéutico basado en la protección antisolar y antioxidante cuyo resumen enumeramos a continuación.

1. Garantizar un suministro constante de loción antisolar con factor de protección superior a 15.
2. Climatización del cuarto donde el niño reside todo el período de luz en el día, con el propósito de disminuir la sudación y prolongar así el tiempo de permanencia en la piel de las lociones protectoras.
3. Vitaminoterapia de por vida; se deben evaluar las dosis de vitaminas A, C y E de manera que se logre el balance óptimo necesario para su función antioxidante. Se puede evaluar la asociación de otros antioxidantes como los contenidos en el *ginko* y *ginsen* que se han reportado recientemente como eficaces disminuyendo la tasa de roturas cromosómicas en diferentes condiciones.
4. Aplicación de una terapia antioxidante local a expensas de formulaciones con enzimas como la *superóxido dismutasa* y la *catalasa*.
5. Administrar una dieta con predominio antioxidante y que excluya elementos que contengan cafeína, productos de la pirrolisis del triptofano, o de combustión incompleta los que se encuentran en las comidas requemadas y las grasas utilizadas repetidamente. También resulta pertinente disminuir la posibilidad de contaminación con *aflatoxina B1* por su potenciación de las roturas cromosómicas.<sup>11</sup>
6. Tratamiento con derivados de la vitamina A, como el ácido 13-cis retinoico<sup>12</sup> para aumentar el período libre de nuevas neoplasias.

7. Elaborar el mapa fotográfico de las lesiones para el seguimiento objetivo de éstas con una base cuatrimestral.

Se ha informado a los padres sobre la enfermedad en sesiones que acumulan más de 20 horas para que puedan contribuir al tratamiento, sobre todo en lo que respecta a la protección antisolar, al seguimiento de las lesiones oculocutáneas y para instruirlos en los diferentes aspectos de un tratamiento

multidisciplinario y basado en la modificación de las condiciones de vida, hábitos y conductas en el paciente y su familia, como es el del XP. Este es el tipo de enfoque necesario en esta enfermedad para la cual actualmente no hay tratamiento curativo posible, pero donde la disminución de las agresiones ambientales y la influencia sobre una vía común: la generación de radicales libres, deben disminuir sensiblemente las consecuencias negativas de la afección.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cleaver JE, Kraemer KH. Xeroderma pigmentosum and cockayne syndrome. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. The metabolic basis of inherited diseases. 7 ed. New York: Mc Graw-Hill, 1995:4393-420.
2. Kraemer KH, Di Giovanna JJ, Peck GL. Chemoprevention of skin cancer in xeroderma pigmentosum. *J Dermatol* 1992;19(11):715-8.
3. Wolff S, Rodin B, Cleaver JE. Sister chromatid exchanges induced by mutagenic carcinogens in normal and xeroderma pigmentosum cells. *Nature* 1977;265:347.
4. Barenfeld's LS, Nergadze SG, Pleskach NM, Milkhelson VM. The interrelation between changes in the structural organization of replicon cluster, a retarded fork displacement and the high level of spontaneous SCE in form II of xeroderma pigmentosum. *Tsitologiya* 1992;34(6):88-94.
5. Prieto González EA, Méndez D, Bello Alvarez D, García Lima O, Llópiz Janer N, Arencibia Dávila R. Frecuencia de intercambio de cromátidas hermanas en residentes de Ciudad de La Habana. *Rev Invest Biomed* (en prensa).
6. Prieto González EA, García Lima O, Lóriga Loaces E, Barrios Díaz V, Quesada Dorta M, Pérez Cristiá R, et al. Estudio de intercambio de cromátidas hermanas y micronúcleos en pacientes portadores de la neuropatía epidémica en Cuba. *Revista CENIC* 26(Esp):15.
7. Protic-Sablic M, Whyte DB, Kraemer KH. Hypersensitivity of xeroderma pigmentosum cells to dietary carcinogens. *Mutat Res* 1985;145:89.
8. Satoh MS, Jones CJ, Wood RD, Lindahl T. DNA scission-repair detect of xeroderma pigmentosum prevents removal of a class of oxygen free radical-induced base lesions. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90(13):6335-9.
9. Dypbukt JM, Atzori L, Edman CC, Grafstrom RC. Thiol status and cytopathological effects of acrolein in normal and xeroderma pigmentosum skin fibroblasts. *Carcinogenesis* 14(5):975-80.
10. Villaume M, Daya-Grosjean L, Vincens P, Penner JL, Tarroux P, Baret A, et al. Striking differences in cellular catalase activity between two DNA repair-deficient diseases: xeroderma pigmentosum and trichothiodystrophy. *Carcinogenesis* 1992;13(3):321-8.
11. Levy DD, Groopman JD, Lim SE, Seidman MM, Kraemer KH. Sequence specificity of Aflatoxin B1-induced mutations in a plasmid replicated in xeroderma pigmentosum and DNA repair proficient human cells. *Cancer Res* 1992;52(20):5668-73.
12. Sanford KK, Parshad R, Price FM, Tarone RE, Kraemer KH. Retinoid protection against x-ray induced chromatid damage in human blood lymphocytes. *J Clin Invest* 1992(5):2069-74.

Recibido: 26 de diciembre de 1997. Aprobado: 23 de septiembre de 1998.

Dr. *Elio Antonio Prieto González*. Calle Nacional No. 12913 entre Corta y Puente, Reparto Aldabó, Ciudad de La Habana, Cuba.