

El xeroderma pigmentoso en su fase de proliferación cutánea tumoral

The xeroderma pigmentosum in its phase of tumoral cutaneous proliferation

Dr. Ernesto Melardo Taño Espinosa

Hospital Docente Pediátrico del Cerro. La Habana, Cuba.

RESUMEN

El xeroderma pigmentoso es una enfermedad dermatológica rara, autosómica recesiva, y su etiología está relacionada con el déficit congénito de una endonucleasa que impide la reparación de ADN de las células de la piel que mutan por la incidencia de los rayos ultravioletas. La enfermedad transcurre por 3 etapas clínicas evolutivas y morfológicas. Si no están totalmente protegidos de la luz solar, los enfermos sufren un envejecimiento acelerado de la piel, y desarrollan inevitablemente lesiones oculares y dérmicas que pueden conducir a múltiples lesiones cancerosas. No existe actualmente ningún tratamiento curativo. El diagnóstico precoz y la protección frente a la radiación ultravioleta son los factores imprescindibles en el tratamiento de los pacientes afectados. Se describe la evolución clínica de una niña de 10 años con xeroderma pigmentoso, la cual presenta una fase muy avanzada de la enfermedad, con importante crecimiento de carcinomas cutáneos. El objetivo de la presente publicación es presentar un caso clínico poco frecuente de xeroderma pigmentoso, y al mismo tiempo, realizar una revisión bibliográfica con el fin de orientar el diagnóstico precoz y el tratamiento oportuno en este tipo de casos.

Palabras clave: xeroderma pigmentoso, fotosensibilidad, cáncer de la piel.

ABSTRACT

The xeroderma pigmentosum is a rare dermatologic disease, autosomal recessive and its etiology is related to the congenital deficit of an endonuclease inactivating the DNA of the cutaneous cells muting by the incidence of ultraviolet rays. The disease passes by

three clinical, evolutionary and morphological stages. If the patients are not appropriately protected of the sunlight, they suffer an accelerated aging of the skin and inevitably develop ocular and dermal lesions that may lead to multiple cancerous lesions. Nowadays, there is not a curative treatment. The early diagnosis and the protection the ultraviolet rays are the essential factors in the treatment of the involved patients. Authors describe the clinical evolution of a girl aged 10 presenting with xeroderma pigmentosum with a very advanced phase of the disease and a significant growth of cutaneous carcinomas. The objective of this paper is to present a uncommon clinical case not much frequent of xeroderma pigmentosum and at the same time, to make a bibliographic review to direct towards the early diagnosis and the appropriate treatment in this type of cases.

Key words: xeroderma pigmentosum, photosensitivity, skin cancer.

INTRODUCCIÓN

El xeroderma pigmentoso (XP) es una enfermedad cutánea de origen genético, con patrón de herencia autosómico recesivo, que se caracteriza por una hipersensibilidad marcada a las radiaciones ultravioletas (rUV), con la aparición de lesiones en la piel limitadas en su inicio a las zonas expuestas a la luz solar, hasta posteriormente generalizarse. Sí no están totalmente protegidos de la luz solar, los enfermos sufren un envejecimiento acelerado de la piel, y desarrollan inevitablemente lesiones oculares y dérmicas que pueden conducir a múltiples lesiones cancerosas.¹⁻³

El Diccionario Terminológico de Ciencias Médicas define la xeroderma (*xerós*, seco y *derma*, piel), como afección cutánea caracterizada por el estado rugoso, seco y descolorido de la piel, con descamación de esta, enfermedad de Kaposi, melanosis lenticular progresiva o atrofoderma pigmentoso.

Historia de la enfermedad

Fue descrito por primera vez, en 1863, por el dermatólogo húngaro *Moritz K. Kaposi*,⁴ quien utilizó el término *xeroderma* para designarlo. Años más tarde, el mismo autor, al describir 6 nuevos pacientes, destacó la pigmentación asociada a la atrofia, razón por la cual pasó a denominarlo *xeroderma pigmentosum*. En 1932, *De Sanctis* y *Cacchione* observaron la existencia de anomalías neurológicas asociadas al cuadro de XP. En 1968, *Cleaver* estableció el origen molecular del XP, al comprobar la existencia de una anomalía en los procesos de reparación del ADN en cultivos de fibroblastos de pacientes con XP irradiados con rUV.⁵

PRESENTACIÓN DEL CASO

Durante nuestra colaboración médica internacional, llega a la consulta una niña de 10 años, de la raza negra, con una dermatosis diseminada a áreas expuestas a la luz. La familia era de procedencia rural, analfabeta, con muy escasos recursos económicos, y estaba compuesta por 5 personas (el padre de 40 años y la madre de 31, y 2 hermanos varones de 6 y 2 años respectivamente). El hermano mayor se encontraba con

tratamiento antituberculoso y el menor con desnutrición proteico calórica línea marasmática. Tuvo otros 2 hermanos fallecidos, cuyas causas se desconocen. No se observó en la familia lesiones dermatológicas similares a la de la paciente y niegan consanguinidad.

Esta dermatosis se inició, según refieren los familiares, alrededor del año de edad, con la aparición de ampollas y manchas hipercrómicas en la cara, que, al pasar el tiempo, fueron extendiéndose a otras áreas del cuerpo expuestas a la luz solar con evolución progresiva. Al examen físico presenta una dermatosis diseminada que afecta a la cara en su totalidad, zona V del escote del vestido, brazos, antebrazos y piernas en sus caras externas, y en el dorso de las palmas de las manos y plantas de pies. La dermatosis es bilateral, con tendencia a la simetría y aspecto poliformo. A medida que han pasado los años, ha perdido visión, y las lesiones de piel han aumentado de tamaño, y algunas se han ulcerado.

Desde hace 2 años viene presentando una tumoración en la mejilla izquierda que no ha tenido mejoría con los tratamientos aplicados hasta el momento (antiinflamatorios no esteroideos, analgésicos, antibióticos sistémicos y locales). En la actualidad presenta una facies progérica con una voluminosa tumoración fibromatosa, que protruye en toda la extensión de la mejilla izquierda, ulcerada, que le da cierto aspecto monstruoso, acompañada de múltiples y variadas lesiones faciales: tumoraciones pequeñas de color oscuro, queratosis verrugosas, en alguna zonas presenta lesiones costro-escamosas, neoformaciones de tamaño variable, bordes elevados bien definidos, con costras gruesas en su superficie, así como pequeños nódulos de color amarillentos en la zona central del borde del labio superior y en la mejilla derecha. En el resto del cuerpo, más acentuado en las zonas expuestas a la luz solar, se observan efélides, léntigos solares, xerodermia, cuarteamiento de la piel y queratosis actínica. Las características de las lesiones cutáneas hacen sospechar la presencia de epitelomas basales, carcinomas espinocelulares y melanomas. Al examen oftalmológico presentaba fotofobia, queratitis y ligero ectropión del ojo izquierdo. Hasta el momento ha carecido de diagnóstico y tratamiento correctos.

Dentro del protocolo de investigación se realizaron estudios de laboratorio con los resultados siguientes:

- Hb: 98 g/L.
- Leucocitos: $8,9 \times 10^9/L$.
- Plaquetas: $166 \times 10^9/L$.
- Creatinina: 92 $\mu\text{mol/L}$.
- Glucosa en plasma: 4,5 mmol/L.
- Aspartato aminotransferasa (ASAT, TGO): 22 UI.
- Alanino aminotransferasa (ALAT, TGP): 42 UI.
- Tiempo de protrombina (TP): 12 s.
- Tiempo parcial de tromboplastina (TPT): 24 s.

Se realizó biopsia incisional de lesiones facial, y el estudio histopatológico reportó epiteloma basocelular, poco diferenciado, con estroma sarcomatoso. Teniendo en cuenta los elementos clínicos, su evolución y el hallazgo histopatológico, se establece el diagnóstico de xeroderma pigmentoso, en la etapa evolutiva más avanzada de la enfermedad (Fig. 1 A, B, C).



Fig. 1 A, B, C. Las lesiones de piel presentan un aspecto de poikilodermia, la niña ha sufrido las tres fases de la enfermedad. Se puede observar la variedad y el grado avanzado de los carcinomas cutáneos.

DISCUSIÓN

¿Cuántas personas son afectadas por esta enfermedad?

La incidencia mundial de la enfermedad es de 2 a 4 nacidos vivos por millón. La enfermedad varía de un país a otro, debido a aspectos étnicos, geográficos y costumbres de ciertas regiones, como por ejemplo, casamientos entre familiares.^{6,7} Se ha observado la existencia de consanguinidad entre los progenitores en el 12 % de los casos,⁸ ocurre en ambos sexos y en todas las razas.⁹

La incidencia se calcula 1 × 100 000 en países como Japón, hasta 1 × 1 000 000 en Europa y Estados Unidos. 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 y complicaciones que aparecen en el progreso de la enfermedad.^{10,11} 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.¹²

Una incidencia alta ha sido reportada en Libia, Arabia y Egipto: 10 a 15 por millón. En Brasil, de 1953 a 1995, se informaron 48 pacientes con XP, y 15 de ellos fueron seguidos en su enfermedad (la consanguinidad estuvo presente en 8 de ellos).⁶ En Cuba se han diagnosticado 63 casos.¹ En México se han reportado pocos casos.¹³

¿A qué se debe?, ¿cómo explicar los síntomas?

Es una enfermedad dermatológica rara, autosómica recesiva, y su etiología está relacionada con el déficit congénito de una endonucleasa que impide la reparación de ADN de las células de la piel que mutan por la incidencia de los rUV.^{6,14,15}

El origen genético de esta enfermedad se explica porque el copiado del ADN durante las múltiples divisiones celulares, es un proceso propenso a sufrir errores. Son muchos los factores que pueden ocasionar el deterioro del ADN; por ejemplo, la luz ultravioleta puede producir dimerización entre residuos de timina (ciclobutano timina) adyacentes en la misma cadena de ADN, de manera que los nucleótidos ya no tienen la capacidad de aparearse con los residuos de adenina de la cadena complementaria. Sin embargo, estas modificaciones son reconocidas por la célula extraída, y luego reparada usando como modelo la cadena complementaria inalterada. Las mutaciones que afectan esta capacidad de reparación son la causa del trastorno genético. Por medio de hibridación y fusión celular con *virus sendai* se comprobó la existencia de defectos moleculares en el XP, los que se determinan por grupos de complementación.^{1,13} Genéticamente, el XP es una enfermedad muy heterogénea, lo que determina que existan 7 grupos de complementación (A, B, C, D, E, F y G)^{3,16} y una variante de XP (XP-V).

Un grupo de complementación implica que, tras la fusión de las células *in vitro* de 2 pacientes que formen parte de ese grupo, la lesión en el ADN se mantiene. Si los 2 pacientes presentaran distinto defecto, las células de uno corregirán las del otro recíprocamente, y el daño en el ADN de ambos tipos de células quedaría reparado.⁵ Los grupos de complementación más frecuentes son el A, C y XP-V.¹⁷⁻¹⁹ En Japón, el grupo más frecuente es el A, mientras que en Europa y Estados Unidos el grupo con mayor tasa de frecuencia es el C. Las alteraciones neurológicas son más frecuentes en los grupos A y D. En lo referente a las neoplasias asociadas, los grupos A y C suelen presentar con mayor frecuencia carcinomas de células escamosas. Los pacientes del grupo E y los que presentan la forma variante (XP-V), presentan con mayor frecuencia carcinomas basales. En cambio, el melanoma es la neoplasia más frecuente asociada a pacientes del grupo D.

La mayoría de los casos de los cánceres de células basales y los de células escamosas se debe a que el área de la piel en que surge el tumor ha estado expuesta sin protección a la rUV. Esta causa una reacción química en la molécula del ADN y reduce la capacidad del ADN de controlar cómo y cuándo crecen y se dividen las células. Las investigaciones

han encontrado que muchos cánceres de la piel contienen cambios en uno de dos genes. Cuando uno de estos, llamado ptc (gen supresor tumoral), es dañado, permite la estimulación del crecimiento celular. El segundo, llamado p53 ("guardián del genoma"), normalmente provoca que las células dañadas mueran. Como consecuencia del daño a este gen, estas células anormales vivirán y quizás se convertirán en cancerosas. Esta teoría explica, al menos en parte, la relación existente entre la luz solar y el cáncer de la piel, y por qué las personas con XP tienen un riesgo tan alto de contraer cáncer de la piel.²⁰

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 cuales actúan mediante la generación de radicales. También es conocido que estos daños son mal o no reparados en los afectados por XP.²¹ 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.²²

¿Cuáles son sus manifestaciones?

La XP se caracteriza por la aparición, al final del primer año de vida (cuando el niño incrementa sus actividades fuera de la casa), de enrojecimiento severo, fotofobia, quemadura solar y ampollas, después de una exposición mínima al sol que no sana, telangiectasias cutánea, incremento de la pigmentación regular de la piel, formación de costras, descamación, exulceraciones y exudación, así como cambios neurológicos.^{1,5,23} En el 80 a 90 % de los pacientes hay afectación ocular,^{9,16,23} y entre las manifestaciones se incluyen: fotofobia, lagrimeo, blefaritis, simbléfaron, queratitis, opacidad corneal, entropión, ectropión, tumores de los párpados y posible ceguera final. En el 79 % de los pacientes hay lesiones bucales, incluso malformaciones dentarias, y con frecuencia, carcinomas. En el 20-40 % aparece degeneración neurológica progresiva que se manifiesta por retardo mental, sordera, ataxia, espasticidad, convulsiones.⁶

Se describen en la literatura 3 etapas evolutivas y morfológicas del XP:^{5,6}

- En la primera, o fase eritematoescamosa, hay eritema tipo quemadura en las zonas expuestas a la luz solar (cara, cuello, antebrazos, dorso de las manos y piernas), edema, y en ocasiones, vesículas y ampollas, después de una exposición al sol breve o moderada, y luego aparecen abundantes manchas lenticulares de color café, con tendencia a confluir. Este cuadro permanece durante toda la vida. Al mismo tiempo, en los ojos se describe la existencia de conjuntivitis y fotofobia. Se ha observado, asimismo, una elevada tendencia a la aparición de caries en la dentición primaria.

- La segunda etapa, denominada fase de pigmentación o atrófica-telangiectásica, comienza habitualmente antes de los 2 años de vida. Inicialmente las máculas son indistinguibles de las efélides normales. Más tarde presentan diversas tonalidades, desde marrón claro hasta marrón oscuro, gris o negro. El tamaño es diverso, entre unos milímetros a 1-2 cm. Aparecen fundamentalmente en las regiones expuestas. Junto a estas lesiones pigmentadas existen múltiples máculas acrómicas. Mientras que las áreas cubiertas, como los glúteos y las axilas, no presentan este patrón de pigmentación, la piel de los párpados sí muestra los mismos cambios pigmentarios que el resto de las zonas expuestas.

De forma gradual aparecen lesiones atróficas, con múltiples telangiectasias y cicatrices que sustituyen a las áreas pigmentadas. En esta fase de progresión de la enfermedad la piel está seca, escamosa y arrugada. Por ello, la denominación de xeroderma está absolutamente justificada, también hay verrugosidades y queratosis actínicas, sobre todo, en zonas expuestas al sol. La atrofia y tirantez suelen ser especialmente marcadas

en la región central de la cara, lo que conduce a un estrechamiento de la boca y de los orificios nasales, así como mutilación de los pabellones auriculares, por lo que el enfermo muestra un aspecto de envejecimiento prematuro.¹⁰ La atrofia produce ectropión y madarosis de los párpados inferiores con presencia de conjuntivitis y queratitis. Es posible la aparición de opacidad corneal. Todos estos cambios conducen a que la piel presente una apariencia de poiquilodermia.

- En la tercera etapa, o fase de proliferación cutánea tumoral, los pacientes presentan lesiones verrugosas, angiomas y queratosis actínicas. Aparecen también queratoacantomas, cuernos cutáneos, angiofibromas, fibromas y neurofibromas.¹⁶ Las ulceraciones faciales superficiales pueden devenir cicatrices deformantes o experimentan una transformación maligna. Sobrevienen tumores cutáneo-mucosos y oculares de características malignas, como: epitelomas basocelulares o espinocelulares, sarcomas, melanomas (5 %).^{12,24-26}

El carcinoma basocelular es el tipo más común de cáncer de la piel. Este tumor maligno es localmente infiltrante, agresivo y destructivo, pero tiene poca capacidad de metastatizar. Se le han dado otras denominaciones (basalioma, epiteloma basocelular), pero hoy día se prefiere la denominación *carcinoma*, con el fin de destacar el carácter maligno y destructivo de este tumor. Básicamente las formas clínicas pueden agruparse según tengan un crecimiento superficial, tumoral o infiltrante. En el caso del carcinoma basocelular ulcerado, *ulcus rodens*, la ulceración tiene lugar desde el comienzo, y da lugar a una úlcera en sacabocados característica, de bordes cortados a pico, fondo rojo oscuro, granuloso, y ocasionalmente necrótico, en la que no suelen apreciarse perlas en los bordes. Es una forma poco frecuente, pero es la más agresiva, que puede dar lugar a grandes destrucciones (terebrentes) en las zonas subyacentes, que son, preferentemente, la zona media de la cara, la región preauricular y el cuero cabelludo. El carcinoma espinocelular es un tumor epidérmico, derivado de las células de Malpighi, compromete la piel y las mucosas. Presenta 3 formas clínicas: una papulonodular dura, cónica de cúspide queratósica; una ulcerada superficial, de borde indurado; y una forma vegetante ulcerada. Se localiza, de preferencia, en la cara, el dorso de las manos y los antebrazos. Requiere un largo período de latencia antes de su aparición. La profundidad de la lesión y la clasificación histológica son importantes para el pronóstico (clasificación de Broders).^{26,27}

En la superficie externa de los párpados aparecen también lesiones verrugosas. Las lesiones conjuntivales incluyen masas inflamatorias o elastóticas y lesiones pigmentarias. Puede también aparecer simbléfaron completo.

La niña de nuestro caso clínico ha carecido hasta el momento de diagnóstico y de acciones preventivas-terapéuticas adecuadas a su enfermedad, lo que ha traído por consecuencia que la evolución de sus carcinomas cutáneos sea rápidamente progresiva. La paciente ha sufrido ya las 3 etapas, y se encuentra en un estadio muy avanzado de la fase de proliferación cutánea tumoral, y el dramatismo de sus lesiones cutáneas de la cara le dan el aspecto de una *facies* monstruosa, debido al cáncer basocelular ulcerado sarcomatoso que presenta (Fig. 1 A, B, C).

La forma más grave y rara de esta enfermedad, también llamada síndrome de Sanctis-Cacchione,^{1,28} es un problema sistémico, con trastornos oculares, neuropsiquiátricos (microcefalia, retraso mental, ataxia, coreoatetosis y cuadriparesia), enanismo e hipogonadismo. En este síndrome hay formas mixtas, con grado variable de afectación cutánea y visceral. La evolución es crónica, y la muerte sobreviene por las neoplasias y metástasis múltiples.

Además de la forma clásica de XP, se han descrito otras formas de XP en un pequeño número de pacientes:⁵

Xerodermoide pigmentado: se trata de una alteración de aparición tardía, en torno a la tercera o cuarta década de la vida. En ella se producen cambios pigmentarios y neoplasias como consecuencia de la exposición solar. La reparación del ADN tras la exposición solar es normal en este grupo de pacientes, pero en ellos existe una disminución casi total de la síntesis del ADN.

Xeroderma pigmentoso y lupus eritematoso sistémico: esta asociación se describió en una paciente de 18 años de edad, afectada de XP con microcefalia, que presentó artritis, anemia y una elevación de anticuerpos antinucleares. Pertenecía al grupo de complementación C.

¿Cuál es la evolución?

La piel es normal al nacer, pero entre el sexto mes y el tercer año de vida aparecen los primeros síntomas en el 75 % de los casos. A veces pueden aparecer, incluso, más temprano. En cualquier caso, la enfermedad es crónica y avanza inexorablemente a través de las sucesivas fases, aunque el índice de progresión es impredecible. Las neoplasias malignas cutáneas y oculares asociados a XP se desarrollan habitualmente en la infancia o adolescencia.^{29,30} Se reporta el desarrollo de un gran número de cánceres de piel a partir de los 2 años de edad. La edad mediana para desarrollar un cáncer de piel no melanoma (CPNM) en las personas con XP es de 8 años, en comparación con 60 años en la población general. El lentigo solar parece ser el precursor más frecuente de los melanomas encontrados en los pacientes con XP.³¹ Los melanomas en el XP, cuando metastatizan, son habitualmente muy agresivos.¹² Dos terceras partes de los pacientes con XP mueren antes de llegar a la edad adulta debido a los tumores cutáneos y viscerales, o complicaciones secundarias de índole neurológica o infecciosa. En todos los casos, la expectativa de vida se ve reducida aproximadamente en unos 20-30 años, aunque, de cumplirse la rigurosidad de la protección permanentemente a la exposición de los rayos solares, podría alargarse la expectativa de vida. Sin tratamiento, la mayoría de neoplasias crecen de forma rápida, se ulceran, y destruyen localmente los huesos nasales, la órbita, el maxilar y el cráneo.⁵

Dadas las condiciones socioeconómicas de la familia, la niña que presentamos (Fig. 1 A, B, C) ha carecido de medidas preventivas y terapéuticas acordes con su enfermedad, lo que ha traído por consecuencia que la evolución sea rápidamente progresiva, y que su pronóstico sea negativo a corto plazo.

¿Se puede confundir esta enfermedad con otras?

En la fase eritematosa puede simular quemadura solar, fotosensibilidad inducida por fármacos, protoporfiria eritropoyética, erupción poliforma lumínica, porfiria congénita, síndrome de Rothmund-Thomson, de Bloom o enfermedad de Hartnup. La pigmentación puede ser semejante a la observada en casos de radiodermatitis, poiquilodermia atrófica, urticaria pigmentosa, esclerodermia y disqueratosis congénita. Existen varias enfermedades genéticas que se manifiestan con fotosensibilidad extrema causada por deficiencias en el sistema de reparación por escisión, entre las que se destacan el síndrome de Cockayne y la tricotiodistrofia (TTD).²⁰ El examen clínico del enfermo, así como la biopsia de piel, permiten distinguir las diferentes enfermedades.

¿Cuáles son los riesgos de transmisión?

El XP es una enfermedad genética transmitida por los progenitores al niño. Cada persona posee 2 parejas de cada gen, una proveniente del padre y otra de la madre. El XP se transmite de forma autosómica recesiva.^{5,32} La herencia autosómica recesiva solo se expresa si el probando es homocigoto. La herencia recesiva restringida solo a los individuos homocigotos, explica el hecho bien conocido en clínica: la casi necesaria consanguinidad de los padres, ya que sin ella la coincidencia al azar de los 2 alelos anormales sería excepcionalmente rara, aun en genes muy difundidos. Por ello, en el estudio de una genodermatosis sospechosa, de ser recesiva, es obligado investigar de forma exhaustiva si existe consanguinidad. No basta preguntarles a los padres entre sí, porque pueden serlo sin saberlo; deben buscarse también datos de sospecha, precisar si son naturales del mismo pueblo o de pueblos cercanos, o indagando los apellidos de padres y abuelos para comprobar si alguno se repite en las 2 ramas de la familia.³³

Otro concepto fundamental que ha aportado la genética molecular es el de la heterogeneidad: una misma entidad clínica puede ser causada por diferentes mutaciones en un mismo gen, lo que, sin cambiar el cuadro clínico resultante, cambiará la línea genética de transmisión, haciendo que familias con el mismo proceso sean genéticamente diferentes e independientes entre sí. Una de las genodermatosis en que primero se demostró la heterogeneidad fue el XP, a su vez también de las primeras en que se conoció el trastorno causal en el ámbito molecular.³³

¿Existe un tratamiento para esta enfermedad?

No existe actualmente ningún tratamiento curativo. El diagnóstico precoz y la protección frente a la rUV son los factores imprescindibles en el tratamiento de los pacientes afectados de XP.

La protección a las rUV solares y no solares es fundamental: el tratamiento está orientado a evitar al máximo la exposición a las radiaciones solares para prevenir la aparición de lesiones cutáneas premalignas y cancerosas.^{2,5,20} Es importante tener en cuenta que la luz artificial, especialmente las de neón (tubos fluorescentes) y halógenas emiten radiaciones ultravioletas nocivas para estos tipos de enfermos, para las cuales deben estar protegidos. Las medidas de protección principal son las que resultan de limitar al máximo las actividades y los desplazamientos al exterior, en invierno o al final del día, aunque la luminosidad parezca débil.^{2,5,20} De manera general, las medidas que se deben orientar para la más estricta protección a las rUV, obligan a estos a enfermos a cambiar radicalmente sus hábitos de vida, y consisten en:

- En el exterior, es recomendable el uso de sombreros de bordes anchos, guantes, vestimenta larga que cubra todo el cuerpo y cerrado hasta el cuello, y que la consistencia del tejido no deje atravesar la luz UV.
- Es preferible mantener el cabello largo para proteger la nuca y la frente (flequillos).
- Los ojos deben igualmente estar protegidos, se deben usar gafas o mascarillas con filtro anti rUV.
- Cada zona de piel descubierta debe estar protegida de una capa de loción bloqueadora con factor de protección antisolar superior a 30, y renovar cada 2 horas.
- Climatización del cuarto donde habita el niño para evitar que sude, o prolongar así la acción de las lociones protectoras.
- Las ventanas de la casa, del automóvil, y si es posible del colegio, deben estar equipadas de filtros rUV.
- Las lámparas deben elegirse con cuidado para asegurarse que ellas no emitan rUV.

La combinación de todas estas medidas le permite al enfermo desplazarse al exterior en pleno día con similar protección al uso de las pantallas antisolares, aunque lo más idóneo sería que los desplazamientos al exterior fueran en horario nocturno, y se mantuviera bien resguardado durante el día.

¿Cuáles son otras opciones terapéuticas?

El riesgo principal de la enfermedad es el desarrollo de cánceres cutáneos a repetición. Es necesario el diagnóstico y tratamiento rápido de toda lesión cancerosa. En la literatura se describen opciones de tratamiento quirúrgico y medicamentoso teniendo en cuenta las características clínicas, histológicas y evolutivas de los enfermos.^{2,5,20,31}

Extirpación quirúrgica precoz de toda lesión/tumor sospechoso

Una vez que se han desarrollado los tumores cutáneos, solo es posible efectuar tratamiento quirúrgico. Las lesiones premalignas, como las queratosis actínicas, pueden tratarse con las mismas medidas terapéuticas que en pacientes sin XP. Algunos autores han efectuado también cauterio químico (*peeling*) con ácido tricloroacético asociado con dermoabrasión. La dermoabrasión permite un cierto rejuvenecimiento de la piel, con desaparición concomitante de las lesiones típicas de XP en las áreas tratadas. Si la lesión recubre una superficie demasiado extensa o importante, es aconsejable un injerto de piel (extraer del propio enfermo de un sitio del cuerpo no expuesto) para lograr la cicatrización de la lesión.

Quimioterapia y radioterapia

Son otros tratamientos utilizables contra las lesiones cancerosas del XP, están preconizados cuando el tumor es difícil de operar. El XP parece ser igualmente más sensible a la radioterapia, y sin embargo esta técnica es raramente recomendada.

Vitaminoterapia

Debe practicarla 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 *ginkgo* (*Ginkgo biloba*) y *ginseng* (*Panax ginseng*) que se han reportado recientemente como eficaces porque disminuyen la tasa de roturas cromosómicas en diferentes condiciones. Las personas afectadas de XP no pueden exponerse al sol, por lo que tienen riesgo de una carencia de vitamina D. Se les debe administrar, por tanto, suplementos de vitamina D, vital para absorber el calcio y mantener la dentadura en buen estado de salud.

Uso de retinoides tópicos y sistémicos

Los retinoides tomados por vía oral han demostrado el retraso en la aparición de neoplasias cutáneas que afectan de forma importante a estos pacientes. La administración de derivados del ácido retinoico (isotretinoíno, acitretino) parece ser efectiva en la prevención de los tumores cutáneos, actúan exclusivamente durante el tiempo de administración, requieren a veces dosis altas y no están exentos de efectos secundarios. Estos retinoides regulan la diferenciación de los queratinocitos y disminuyen la cohesión de los queratinocitos anormales con elevado grado de proliferación. Suponen una ayuda en el difícil tratamiento de este proceso, sin llegar a ser la terapéutica definitiva.

También se aboga por la aplicación de una terapia antioxidante local a expensas de formulaciones con enzimas, como la superóxido dismutasa y la catalasa. En los últimos años se ha probado con cierto éxito la aplicación tópica de liposomas que contienen alguna enzima necesaria para el proceso de reparación del ADN. Así, se han utilizado liposomas con endonucleasas de origen bacteriano (endonucleasa V del bacteriófago T4) con capacidad de eliminar los dímeros de ciclobutano pirimidina. Según los datos obtenidos, este tratamiento permitió disminuir en un 30 % la incidencia de cáncer de piel en pacientes de XP, y la incidencia de lesiones precancerosas en un 68 %.

Utilización de 5-Fluoracilo, la crioterapia y el imiquimod al 5 % tópico para el tratamiento de lesiones premalignas como las queratosis actínicas

Una crema a base de 5-Fluoracilo permite detener el crecimiento de células cancerosas, y puede aplicarse sobre las lesiones precancerosas de tipo queratosas. Igualmente puede ser también por crioterapia.

El imiquimod, un modificador de la respuesta inmunológica, se ha introducido recientemente en el tratamiento de carcinomas basocelulares no agresivos en localizaciones de bajo riesgo. Su mecanismo de acción consiste en la producción de interferón alfa en cultivos de células sanguíneas humanas, así como interleucina 12, interferón gamma y factor de necrosis tumoral alfa. Se cree que la producción de citocinas, especialmente del factor de necrosis tumoral alfa, es en parte responsable de la actividad viral y antitumoral *in vivo* de este fármaco. La administración de imiquimod podría corregir, de alguna forma, las anomalías en la respuesta inmunitaria descritas en el XP. Es probable que este fármaco represente un avance importante en el tratamiento de esta afección.

Recomendaciones

1. Evitar la ingestión de bebidas o productos con cafeína, productos de la pirrolysis del triptófano, o de la combustión incompleta, de los que se encuentran en las comidas quemadas y en las grasas utilizadas.
2. Dada la amplitud de agentes que aumentan la fotosensibilidad, es necesario evaluar riesgos y beneficios antes del uso de medicamentos. La lista de fármacos que pueden provocar fototoxicidad o fotoalergia es amplia y variada, por solo citar algunos: antimicrobianos como (tetraciclina, doxiciclina, sulfamidas, ácido nalidíxico y griseofulvina); antiinflamatorios no esteroideos (benoxoprofeno, piroxican, naproxen, ketoprofeno); diuréticos (furosemida, hidrocloriatizida); anticonvulsivantes (carbamazepina); además de otros medicamentos pertenecientes al grupo de los citostáticos, hipoglicemiantes orales, antihipertensivos, antihistamínicos, antiarrítmicos, anticonceptivos orales, psoralenos, etcétera.³⁴⁻³⁶
3. Se ha propuesto un tratamiento multidisciplinario con la participación de neurología, medicina física y rehabilitación, oftalmología, salud mental, genética y dermatología.
4. Es primordial proporcionar consejo genético a los padres, ya que no hay tratamiento curativo. Desafortunadamente, en los países en desarrollo, la endogamia que se presenta en poblaciones pequeñas es frecuente. Por ello, es fundamental hacer el diagnóstico temprano, y dar consejo genético, para evitar que se presenten varios casos dentro de una misma familia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Falcon Lincheta L, Dorticós Balea A, Daniel Simón R. Xeroderma pigmentoso. Síndrome de Sanctis Cacchione. Rev Cubana Pediatr. 1998;70(2):113-6.
2. Prieto González EA, Borroto JM, Valdés F, Pomares Y. Propuesta de manejo terapéutico en un caso de xeroderma pigmentosum. Rev Cubana Invest Biomed. 1999;18(1):40-2.
3. Lambert WC, Kuo HR, Lambert MW. Xeroderma pigmentosum. Dermatol Clin. 1995;13:169-209.
4. Ríos BLP, Ortiz CS, Berona PA, Novales SCJ, Navarrete FG. Xeroderma pigmentoso: revisión del tema y presentación de dos casos. Rev Centro Dermatol Pascua. 1995;4:34-8.
5. Sánchez Pedreño GP, Martínez-Liarte JH. Xeroderma pigmentoso. Piel. 2004;19(7):364-73.
6. Rodríguez-García R, Aguilar-Y A, Puig-Sosa PJ, Solis-Daun O, Padilla-Castillo A. Xeroderma pigmentoso en dos hermanas. Rev Mex Pediatr. 2002;69(4):151-4.
7. Rodríguez M. Nevo epidérmico y xeroderma pigmentoso. Rev Cent Dermatol Pascua [serie en internet]. 2006 [citado 13 de julio de 2010];15(1). Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/derma /cd2006>
8. Khatri ML, Shafi M, Mashina A. Xeroderma pigmentosum. A clinical study of 24 Lybian cases. J Am Dermatol. 1992;26:75-8.
9. Cordero Gutiérrez N, Tejeda Navarro JL, Espina Fleites EA, Membrides Pérez PP, Alvarez Donis AM, Cordero Gutiérrez A. Conocimiento de los pacientes con xeroderma pigmentoso sobre su enfermedad y conducta de afrontamiento. Medicentro. 2011;15(2):146-50.
10. Martínez I. Cáncer, epidemiología y genética. Rev Cubana Oncol. 2000;16(3):143-5.
11. Omaña S, Maco V. Moriz Konh (Kaposi). Paradigma de la Dermatología. Lima: Folia Dermatol;2004. p. 15.
12. Bath-Hextall F, Leonardi-Bee J, Somchand N, Webster A, Delitt J, Perkins W. Intervenciones para la prevención de tipos de cáncer de piel no melanoma en grupos de alto riesgo. (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008. Número 2. Oxford: Update Software Ltd. [citado 22 de agosto de 2007]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005414.pub2/abstract>
13. Mena CCA, Arroyo PAI. Xeroderma pigmentoso. Bol Med Hosp Infant Mex. 1996;53:192-6.
14. Mc Guirt WF Jr, Little JP. Laryngeal cancer in chi Idren and adolescents. Otolaryngologic Clin North Am. 1997;30:207-14.
15. Valdovinos Z, Bertha M. Xeroderma Pigmentosum (XP): una realidad presente en la provincia de Corrientes. Corrientes: Universidad Nacional del Nordeste. Comunicaciones Científicas y Tecnológicas;2000.

16. Díaz LD, Herrera AA, Vigera FM. Xeroderma pigmentoso. Presentación de un caso. *Medisur*. 2008;6(2):64-7.
17. Maeda T, Sato K, Minami H, Taguchi H, Yoshikawa K. PCR-RFLP analysis as an aid to genetic consueling of families of Japanese patients with group A xeroderma pigmentosum. *J Invest Dermatol*. 1997;109:306-9.
18. Nishigori C, Moriwaki S, Takebe H, Tanaka T, Imamura S. Gene alterations and clinical characteristics of xeroderma pigmentosum group A patients in Japan. *Arch Dermatol*. 1994;130:191-7.
19. Norgauer J, Idzko M, Panther E, Hellstern O, Herouy Y. Xeroderma pigmentosum. *Eur J Dermatol*. 2003;13:4-9.
20. Escobar VH, Expósito JA, López HE. Xeroderma pigmentoso de Kaposi. Presentación se un caso. *Rev haban cienc méd [serie en internet]*. jan-mar 2009 [citado 8 de julio de 2010];8(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2009000100012&lng=es&nrm=iso&tlng=es
21. Protic-Sablic M, Whyte DB, Kraemer KH. Hypersensitivity of xeroderma pigmentosum cells to dietary carcinogens. *Mutat Res*. 1985;145:89.
22. 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.
23. Martínez Borrego R, Pastrana Fundora F, Ramírez Albajés C, Naranjo Lore M. Morbilidad por afecciones dermatológicas. Estudio estadístico territorial. *Rev Cubana Pediatr [serie en internet]*. 1999 [citado 8 de julio de 2010];71(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75311999000200001&lng=es&nrm=iso&tlng=es
24. Garavíz González JL. Precáncer y cáncer cutáneo (I). *SEMERGEN*. 2003;29(7):360-7.
25. Garavíz González JL. Precáncer y cáncer cutáneo (II). *SEMERGEN*. 2003;29(10):552-41.
26. Castillo C. Paola. La piel como fuente de malignidad. *Rev chil pediatr*. 2001 Sep;72(5):466-72.
27. Cuevas GJC, Maya GI, Villanueva SFG, Gaytán CLA, Leyva HER. Estandarización en la observación y clasificación de lesiones epiteliales premalignas y malignas. *Int J Morphol*. 2011;29(3):706-10.
28. Liy W, Durán-McKinter C, Orozco C, Sáez O, Carrazco D, Ruiz-Maldonado. Xeroderma pigmentoso con retraso psicomotor. *Dermatol Pediatr*. 2004;2(1):50-3.
29. English JSC, Swerdlow AJ. The risk of malignant melanoma, internal malignancy and mortality in xeroderma pigmentosum patients. *Br J Dermatol*. 1987;117:457-61.
30. Kraemer KH, Lee MM, Andrews AD, Lambert WC. The role of sunlight and DNA repair in melanoma and non-melanoma skin cancer, the xeroderma pigmentosum paradigm. *Arch Dermatol*. 1994;130:1018-21.

31. Butt FM, Moshi JR, Owibingire S, Chindia ML. J Craniomaxillofac Surg. 2010 Oct; 38(7): 534-7.
32. Fernández Jaén A, Callejas Pérez B. Trastornos neuro-cutáneos en la población infantil. LA MEDICINA HOY. 2004 septiembre; LXVII(1533): 1076-80.
33. García Pérez A. Ayer y hoy de la herencia autosómica recesiva en las genodermatosis. Piel. 2001; 16: 479-81.
34. Alonzo Pareyón MC, Coutté Mayora M. Fotoalergia y Fototoxia. Rev Cent Dermatol Pascua. 2000; 9(3): 189-96.
35. Huerta Brogeras M, Avilés Izquierdo JA, Suárez Fernández R, Lázaro Ochaita P. Fotodermatosis. 2005; 31(1): 10-4.
36. Lou Hayden M. Erupciones cutáneas causadas por medicamentos. Nursing. 2007; 254(2): 26-8.

Recibido: 4 de julio de 2011.

Aprobado: 12 de diciembre de 2011.

Ernesto Melardo Taño Espinosa. Hospital Docente Pediátrico del Cerro. Calzada del Cerro, entre Santa Teresa y Monasterio, municipio Cerro. La Habana, Cuba. Correo electrónico: ernesto.tano@infomed.sld.cu