

XERODERMA PIGMENTOSO. LOS “HIJOS DE LA LUNA”.

REPORTE DE UN CASO. REVISIÓN DE LA LITERATURA.

Tama Viteri Francisco A^{1,a}

El Xeroderma Pigmentoso (XP) (MIM 278700–80) es un desorden genérico que afecta el ADN en un mecanismo de reparación frente a un daño. Es considerada una rara genodermatosis caracterizada por una sensibilidad extrema a cambios inducidos por los rayos ultravioleta (UV) en la piel y los ojos, y múltiples cánceres de piel. Se subdivide en ocho grupos de complementación, de acuerdo con el gen afectado: del XPA al XPG, y XP de tipo variante (XPV).¹

Alrededor del 80% de los pacientes muestran hipersensibilidad a la radiación UV. Aproximadamente el 20% tiene una enfermedad neurodegenerativa progresiva. En la forma clínica con anomalías neurológicas, estas son más severas en el síndrome de DeSanctis-Cacchione (microcefalia, enanismo, coreoatetosis y retraso mental). Este síndrome se origina por un defecto en el proceso de escisión y reparación del daño producido en el ácido desoxirribonucleico (ADN) por exposición a la radiación ultravioleta de corta longitud de onda, comprendidas entre los 290 y 320 nm (UVB).²⁴

Los portadores de esta enfermedad son conocidos como ‘hijos de la luna’, ya que carecen de las enzimas que cortan el ADN dañado para que el “equipo de reparación” entre en acción. Estos pacientes son sensibles a la luz ultravioleta incluso las luces fluorescentes pueden provocarles ampollas en la piel. Sus tasas de cáncer de piel son 2.000 veces mayores que en personas sin el trastorno y sólo pueden salir a la calle con seguridad durante la noche.

El XP tiene una prevalencia estimada de 1 / 1.000.000 en EE.UU. y Europa, desconociéndose ésta en nuestro país. De hecho en una detallada revisión en la Biblioteca Virtual en Salud del Ecuador (BVs/Ecuador), no hemos encontrado ninguna referencia sobre la presentación de casos similares al nuestro, en Revistas indexadas en Lilacs-Ecuador.

Cifras más elevadas en relación a la prevalencia se registran en algunos países (como Japón, África del Norte y Pakistán), especialmente en comunidades con un alto grado de consanguinidad.

La gravedad y edad de aparición de los signos clínicos son muy variables y dependen de la exposición a la luz solar, inclusive a la luz fluorescente, como ya lo mencione.

Las primeras manifestaciones aparecen después de los dos años de edad, con una reacción de quemadura solar severa y el desarrollo de múltiples pecas de pigmentación melánica variable y máculas hipopigmentadas entremezcladas. Frecuentemente se desarrolla pigmentación en las palmas, plantas y membranas mucosas. Más tarde la piel está seca, escamosa (xerosis). En la infancia tardía se pueden desarrollar tumores cutáneos que incluyen queratosis solares, cuernos cutáneos, queratoacantomas, carcinomas de células escamosas y basales, melanomas malignos (como en este caso), y angiomas.

Un 50% de los individuos afectados presenta desde los primeros meses de vida una acusada sensibilidad al sol que se traduce en quemaduras graves y/o eritema persistente que tardan semanas en resolverse. Otros individuos no presentan ninguna reacción de fotosensibilidad aguda al sol y poco a poco desarrollan efélides en las zonas expuestas a la luz solar. Los pacientes suelen tener una piel seca y lesiones hipo o hiperpigmentadas así como un riesgo aumentado en más de 10.000 veces para desarrollar un cáncer de piel no-melanoma (CPNM), y unas 2.000 superior para padecer un melanoma antes de la edad de 20 años. Los pacientes XPA-XPG suelen desarrollar un cáncer de piel antes de la edad de 20 años, mientras que los pacientes con XP de tipo variante suelen iniciar su desarrollo alrededor de los 20-30 años.

Las alteraciones oculares incluyen la queratitis. Son frecuentes: fotofobia, carcinoma de células escamosas y me-

lanoma ocular. Se han descrito alteraciones neurológicas de gravedad variable en aproximadamente un 30% de los casos, incluyendo microcefalia adquirida, disminución o ausencia de reflejos profundos, pérdida auditiva neurosensorial progresiva, espasticidad, ataxia, convulsiones y deterioro cognitivo progresivo

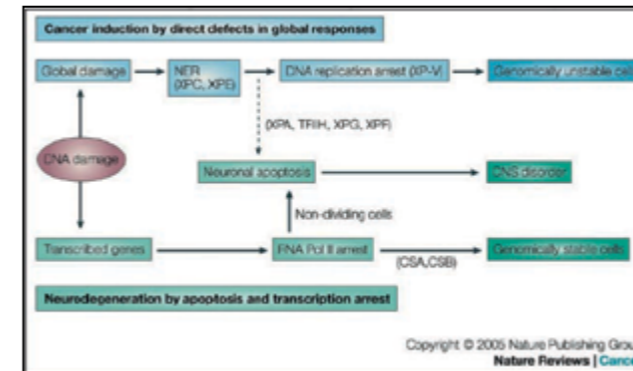
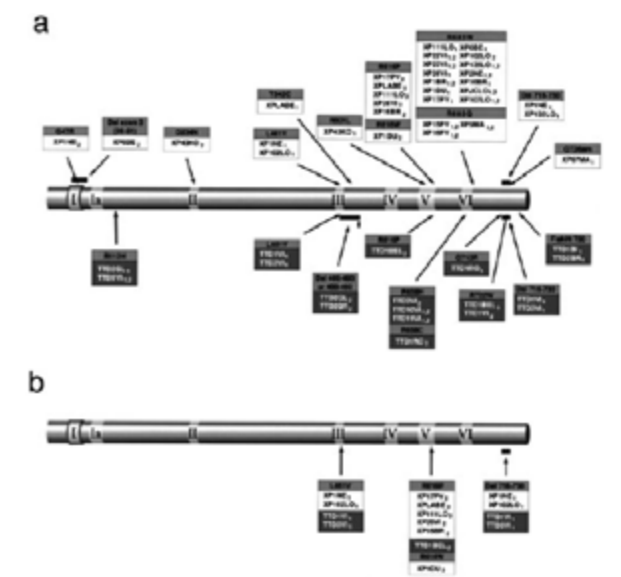


Figura 1.- Mecanismos por los que el cáncer o la neurodegeneración podrían ser causados por defectos en la reparación genómica global y la replicación del bypass o por defectos en la reparación de la transcripción de acoplamiento. Los defectos en la vía común pueden dar lugar a ambos conjuntos de síntomas de acuerdo con las funciones de genes individuales.

El daño a todo el genoma (regiones predominantemente no transcritas) es procesada por XPE (xeroderma pigmentoso, grupo de complementación E) y XPC, otra reparación por escisión de nucleótidos (NER componentes) y de la polimerasa (POL), y los defectos pueden dar lugar a células genómicamente inestables que, en virtud de selección, puede provocar la transformación maligna. Daño a los genes transcripcionalmente activos provoca la detención de la transcripción, y defectos en la reparación de transcripción acoplada podría no causar un alto grado de inestabilidad genómica, pero podría potenciar la apoptosis que causa la pérdida neuronal en el cerebro. Sistema nervioso central, sistema nervioso central, XP-V, la variante xeroderma pigmentoso.

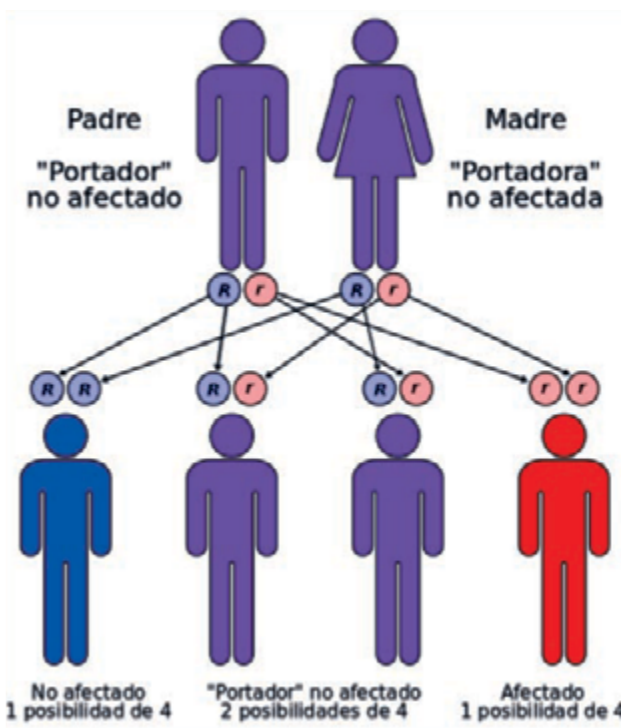
El XP está causado por mutaciones en 8 genes implicados en la transcripción/replicación del ADN. 7 De estos genes, de XPA a XPG (ERCC5), están implicados en la reparación por escisión de nucleótidos (NER). XPV o POLH, codifica para la DNA polimerasa, que es necesaria para la replicación del ADN con daños inducidos por radiación UV. Véase la figura 2.

Figura 2. Mutaciones en la proteína XPD. Los diagramas muestran la proteína XPD con los siete dominios helicasa. Los cambios de aminoácidos resultantes de las mutaciones se muestran en cuadros con el cambio de color negro en gris, las designaciones de líneas celulares en negro sobre blanco (XP) o blanco sobre negro (TTD).



Los subíndices 1 y 2 denotan los diferentes alelos. (a) Todas las líneas celulares (mutaciones encontradas en pacientes TTD XP y se muestran respectivamente por encima y por debajo de la proteína representada). (b) mutaciones encontradas en tanto XP y TTD. (Claves: XP: Xeroderma pigmentoso; TTD: tricotiodistrofia).

Su patrón de transmisión es autosómico recesivo.



El XP se hereda de modo recesivo; los individuos violeta son heterocigóticos (portadores sanos); el individuo rojo es homocigótico recesivo (enfermo).

El diagnóstico se basa en síntomas clínicos y la clave la da la fotosensibilidad, las máculas pigmentadas de las áreas

¹ Universidad de Guayaquil, Facultad de Ciencias Médicas
^a Médico Internista - Docente

Recibido el 25 de Julio del 2014
Aceptado el 12 de Agosto del 2014

Correspondencia
Dr. Francisco Tama Viteri A.
Médico Internista
Email: ftamav@hotmail.com
Celular: 0980199267
Guayaquil - Ecuador

expuestas, los parches blancos de piel atrófica, la telangiectasias y las queratosis actínicas que aparecen desde edades tempranas de la vida y confieren a los niños un aspecto de envejecimiento prematuro.

Es posible su confirmación genética y el diagnóstico prenatal mediante la amniocentesis.^{2,3}

El diagnóstico se confirma mediante pruebas celulares de reparación defectuosa del ADN y la hipersensibilidad a la radiación UV. Una UDS reducida y una inducción de la muerte celular por hipersensibilidad a la radiación UV- confirman el diagnóstico de XP. Una UDS normal y sensibilidad específica a los rayos UV en presencia de cafeína confirman el diagnóstico de XP de tipo variante.

El diagnóstico diferencial se plantea con otras enfermedades con fotosensibilidad e incluye la tricodistrofia, los síndromes de Cockayne, cerebro-óculo-facio-esquelético, de sensibilidad a la radiación UV-, de Rothmund-Thomson, la protoporfiria eritropoyética, el síndromes de Bloom y la enfermedad de Hartnup.^{1,3}

Se ha descrito la posibilidad de establecer un diagnóstico prenatal mediante la medición de la UDS en cultivos de células de vellosidades coriónicas o amniocitos.

Los pacientes deben evitar la exposición al sol. El manejo de estos pacientes debe ser multidisciplinar siendo esencial la revisión periódica de piel y ojos y el tratamiento adecuado de las lesiones cancerosas. Puede asociarse a un déficit de vitamina D por lo que deberían prescribirse suplementos. No existe un tratamiento curativo para el XP pero puede incrementarse la esperanza de vida evitando la exposición al sol y realizando un seguimiento periódico para diagnosticar y tratar los cánceres de piel.^{2,3,5}

Para ayudar a las enzimas de reparación a entrar libremente en el ADN fuertemente blindado, H2B desbrocha primero una proteína más pequeña y esto permite que las hebras de ADN se relajen y se separen, de forma que el equipo de reparación tiene espacio para entrar y corregir el daño.

Estos hallazgos efectuados por el grupo de Smerdon, sienta las bases para futuras investigaciones sobre la reparación del ADN en la cromatina y el objetivo de sus autores es entender mejor cómo funciona este proceso en los seres humanos.⁵

“Uno de los tratamientos en fase de desarrollo se centra en la terapia génica. Si un paciente tiene una mutación en un gen específico, se le podría proporcionar una copia normal para tratar de corregir ese gen.”⁵

Smerdon y sus colegas también analizan el síndrome de Cockayne, una enfermedad de deficiencia de TCR que genera sensibilidad extrema al sol, degeneración del sistema

nervioso y envejecimiento prematuro. Otros déficits de reparación del ADN pueden provocar una variedad de patologías como leucemia, cáncer de mama y cáncer colorrectal hereditario sin poliposis, una causa común de cáncer de colon en las naciones occidentales.⁵

Mediante el uso de levaduras y células humanas, Smerdon, Mao y su equipo descubrieron que hay dos pasos en el proceso normal de reparación del TCR y que una proteína en la cromatina, denominada H2B, está críticamente involucrada en el primer paso.

Por último, en pacientes que no presentan alteraciones neurológicas asociadas, como el nuestro, y que realizan una rigurosa protección frente a los rayos UV, el pronóstico suele ser bueno. Los trastornos neurológicos asociados suelen presentar una evolución progresiva, lo que puede resultar en una reducción de la esperanza de vida.

En relación al tratamiento estos pacientes requieren un manejo pediátrico y dermatológico: deben ser protegidos de la exposición al sol, la luz directa de los tubos fluorescentes y también de la que atraviesan los cristales, actividad al aire libre permitida a la mañana temprano, la tardecita y la noche, fotoprotección, uso de mangas y pantalones largos y anteojos con bloqueo UV. El control de la piel debe hacerse cada tres meses para remover los tumores (cirugía, criocirugía, 5 fluoruracilo, imiquimod, isotretinoína). El oftalmólogo debe proteger las córneas (lentes de contacto blandas, metilcelulosa) y evaluar la presencia de tumores.³ El neurólogo debe proceder según los síntomas.^{2,8}

Fuente

<http://www.orpha.net/>

<http://bvs-ecuador.bvsalud.org/>

1. Rivera Peñaranda S, Ortuño Gil C, Vera Lorente M, et al. Xeroderma pigmentoso. Dos casos más en España. An Pediatr 2003; 58:402-403.
2. Damsrad G, Sidbury R. Fotosensibilidad. En: Behrman R, Kliegman R, Jonson H, Nelson, Tratado de Pediatría. MMIV Edición en español Madrid: Ed. Mc Graw Hill, Interamericana; 2005, págs. 2191-219
3. Eichenfield L, Álvarez Connelly E. Máculas hiperpigmentadas. En: Pueyo de Casabé S y Valverde R. Dermatología Neonatal. Buenos Aires: Artes Gráficas Buschi; 2005. págs. 211-212.
4. Bootsma, D.; Kraemer, KH.; Cleaver, JE.; Hoeijmakers, JHJ. Nucleotide excision repair syndromes: xerodermapigmentosum, Cockayne syndrome, and trichothiodystrophy. In: Vogelstein, B.; Kinzler, KW., editors. The Genetic Basis of Human Cancer. McGraw-Hill; New York: 2002. p. 211-237.
5. Smerdon M, Peng Mao. Proceedings of the National Academy of Sciences, (2014); doi: 10.1073/pnas
6. Brooks PJ, Wise DS, Berry DA, Kosmoski JV, Smerdon MJ, Somers RL, Mackie H, Spooner AY, Ackerman EJ, Coleman K.
7. Tarone RE, Robbins JH. The oxidative DNA lesion 8,5'-(S)-cyclo-2'- Kraemer et al. Page 5
8. Neuroscience. Author manuscript; available in PMC 2008 April 6. NIH-PA Author Manuscript NIH-PA Author Manuscript NIH-PA Author Manuscript

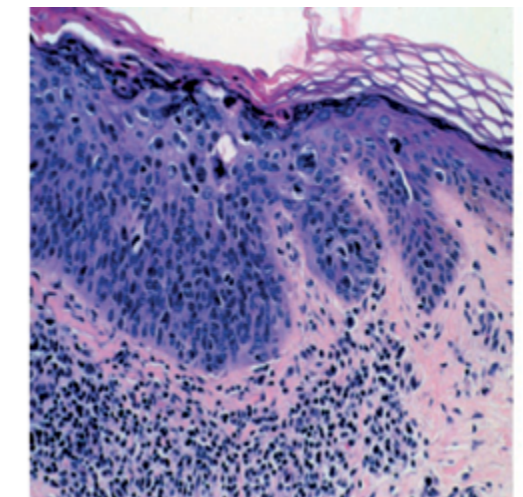


Imagen 1.- Xeroderma pigmentoso.- Paciente de años 93 años de edad que ingresa por presentar desde la edad de 20 años máculas hipo e hiperocrómicas localizadas de manera difusa en todo el cuerpo, en especial en la cara, tórax y miembros superiores. Estas se complican 20 años más tarde con la aparición de úlceras recurrentes en labios, nariz; acompañadas de pérdida progresiva de las pestañas asociadas a xeroftalmia y xerostomía. Hace 5 años se presentan lesiones de aspecto tumoral ulcerativas y supurativas que comprometen todo el labio inferior, y otra en la mejilla derecha. El estudio histopatológico de una de las lesiones tumorales denunció carcinoma epidermoide. **Imagen 2.- Xeroderma pigmentoso.-** Eversión de ambos párpados con resequead de la mucosa conjuntival por la xeroftalmia. Múltiples pecas de pigmentación melánica de diferentes formas entremezcladas con máculas hipocrómicas y telangiectasias, que brindan al paciente un aspecto monstruoso. Estas lesiones estelares bien delimitadas son casi siempre el resultado de quemaduras solares repetidas. **Imagen 3.- Xeroderma pigmentoso.-** Comparativamente distíngase los cambios sucedidos en la piel de las manos del paciente con el de una persona normal. Obsérvese las efélides (pecas) y la sequead en las superficies expuestas a la luz. Las efélides varían de color y tamaño. Piel atrófica e hiperpigmentada. **Imagen 4.- Xeroderma pigmentoso.-** Histopatología.- Lesión de la cara.: Queratosis actínica con inflamación severa. Carcinoma epidermoide infiltrante bien diferenciado. Tumoración de la comisura bucal: Carcinoma epidermoide infiltrante moderadamente diferenciado. (Fuente: Tama Viteri FA. Atlas y Texto en Color de Imágenes Clínicas. Tercera Edición. 2014. Eduquill, UG. En prensa).