

11234

PROTOCOLO DE INVESTIGACION
Evolución clínica en pacientes con
Xeroderma Pigmentoso

29914

Dra. Cynthia Espinosa Martínez
Asociación Para Evitar la Ceguera en México
Hospital Dr. Luis Sánchez Bulnes.
Vicente García Torres 46 Col. San Lucas Coyoacán
México, D.F. 04030 Tel. 56593597.

2000



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

EVOLUCION CLINICA EN XERODERMA PIGMENTOSO

Espinosa-Martínez C., ¹ Naranjo Tackman R., ² Beltrán F., ³ Gómez Leal A. ⁴
Asociación Para Evitar la Ceguera en México Hospital Dr. Luis Sánchez Bulnes.
México, D.F.

PROPOSITO: Revisar y Analizar la evolución clínica y las principales características clínicas oftalmológicas en el Xeroderma Pigmentoso.

DISEÑO: Estudio retrospectivo, en serie de casos no comparativo.

METODO: Revisión retrospectiva de expedientes clínicos y de estudios histopatológicos, con diagnóstico de Xeroderma Pigmentoso, valorando las complicaciones oculares y su evolución.

RESULTADOS: 4 pacientes del sexo femenino, fueron incluidas, con edades entre 16 y 32 años. En todos los casos se reportaron lesiones cutáneas características, y en especial en zonas de exposición al sol. En la exploración oftalmológica, todos los casos presentaron carcinoma epidermoide, histopatológicamente diagnosticado como carcinoma In Situ, en 2 casos, y como carcinoma invasor en los otros 2. Un caso presentó úlcera corneal y triquiasis.

CONCLUSION: Aunque es una entidad rara, el Xeroderma Pigmentoso tiene un alto riesgo de presentar lesiones malignas asociadas al defecto de reparación del ADN, el diagnóstico acertado y el manejo temprano de las lesiones asociadas, es fundamental, para la buena evolución de estos pacientes.

1. -Médico Residente de 3er.

2. -Jefe del Servicio de Cómea.

3. -Médico Adscrito del Servicio de Cómea

4. -Jefe del Servicio de Anatomía Patológica

Asociación Para Evitar la Ceguera en México IAP. Hospital Dr. Luis Sánchez Bulnes

ABSTRACT

Xeroderma pigmentosum (XP) is an uncommon, autosomal recessive disorder, characterized by hypersensitivity to ultraviolet radiation, with defective repair of DNA.

The ophthalmological features and their evolution, of 4 patients with XP were studied retrospectively. Histopathologic study were done in all cases.

General features included skin lesions on sun exposed areas. Eye involvement included lid, conjunctiva, and cornea disorders. Epidermoid carcinoma, were seen in all cases, corneal ulceration and trichiasis were seen in just one patient.

The clinical features of the cases are discussed.

EVOLUCION CLINICA EN XERODERMA PIGMENTOSO

Espinosa-Martínez C.¹, Naranjo Tackman R.², Beltrán F.,³ Gómez Leal A.⁴
Asociación Para Evitar la Ceguera en México. Hospital Dr. Luis Sánchez Bulnes
México, D.F.

El Xeroderma Pigmentoso (XP), es un desorden raro, autosómico recesivo, con una incidencia estimada de 1 por cada 250 000 habitantes. La primera descripción fue hecha por Hebra y Kaposi en 1874 (1)

Esta condición está caracterizada por sensibilidad a la luz ultravioleta, la cual afecta los mecanismos de reparación dañando el DNA de las células de la piel. (2).

Pacientes con XP, experimentan anomalías cutáneas y oculares incluyendo el desarrollo de neoplasias en estadios tempranos. Cáncer de piel se desarrolla con una frecuencia 1000 veces mayor que en la población general. (3) Así mismo, algunos pacientes con XP pueden tener degeneración neurológica progresiva.

Los pacientes con XP, presentan una sensibilidad solar aguda desde la infancia aún con exposiciones solares mínimas.

La presencia de pecas y piel escamosa, hipopigmentación, atrofia cutánea y telangiectasias pueden desarrollarse en los primeros años de la vida.

Eventualmente pueden asociarse áreas de queratosis actínica en sitios de exposición solar.

Las manifestaciones oftalmológicas de XP, están confinadas a los tejidos oculares y perioculares frecuentemente expuestos a estímulo de luz ultravioleta. (4)(1), Esto incluye la piel de los párpados, la zona interpalpebral de la conjuntiva bulbar, córnea e iris. Síntomas oculares comunes son fotofobia, lagrimeo, secreción serosa o mucopurulenta y blefaroespasma reflejo.

MATERIAL Y METODOS

Se trata de un estudio, retrospectivo, transversal, descriptivo y observacional.

Se revisaron retrospectivamente los expedientes clínicos e histopatológicos de casos demostrados de Xeroderma Pigmentoso (XP) en el período de 1963 a 1998, valorando las complicaciones oculares y sistémicas, en pacientes que acudieron al hospital de la Asociación Para Evitar la Ceguera en México.

Los pacientes fueron identificados a través de la búsqueda en la base de datos de diagnósticos en nuestra institución, así como también en los archivos del departamento de Anatomía Patológica.

Todos los pacientes a los que se les realizó diagnóstico clínico de XP, mediante procedimientos quirúrgicos (resección o biopsia), fueron corroborados o descartados mediante estudio histopatológico.

Por medio de una hoja de recolección de datos, se obtuvo la siguiente información: Edad del paciente, Sexo, Presencia de triquiasis, Reporte

EVOLUCION CLINICA EN XERODERMA

PIGMENTOSO

Espinosa-Martínez C.¹, Naranjo Tackman R.², Beltrán F.,³ Gómez Leal A.⁴
Asociación Para Evitar la Ceguera en México. Hospital Dr. Luis Sánchez Bulnes
México, D.F.

El Xeroderma Pigmentoso (XP), es un desorden raro, autosómico recesivo, con una incidencia estimada de 1 por cada 250 000 habitantes. La primera descripción fue hecha por Hebra y Kaposi en 1874 (1)

Esta condición está caracterizada por sensibilidad a la luz ultravioleta, la cual afecta los mecanismos de reparación dañando el DNA de las células de la piel. (2).

Pacientes con XP, experimentan anomalías cutáneas y oculares incluyendo el desarrollo de neoplasias en estadios tempranos. Cáncer de piel se desarrolla con una frecuencia 1000 veces mayor que en la población general. (3) Así mismo, algunos pacientes con XP pueden tener degeneración neurológica progresiva.

Los pacientes con XP, presentan una sensibilidad solar aguda desde la infancia aún con exposiciones solares mínimas.

La presencia de pecas y piel escamosa, hipopigmentación, atrofia cutánea y telangiectasias pueden desarrollarse en los primeros años de la vida.

Eventualmente pueden asociarse áreas de queratosis actínica en sitios de exposición solar.

Las manifestaciones oftalmológicas de XP, están confinadas a los tejidos oculares y perioculares frecuentemente expuestos a estímulo de luz ultravioleta. (4)(1), Esto incluye la piel de los párpados, la zona interpalpebral de la conjuntiva bulbar, córnea e iris. Síntomas oculares comunes son fotofobia, lagrimeo, secreción serosa o mucopurulenta y blefaroespasma reflejo.

MATERIAL Y METODOS

Se trata de un estudio, retrospectivo, transversal, descriptivo y observacional.

Se revisaron retrospectivamente los expedientes clínicos e histopatológicos de casos demostrados de Xeroderma Pigmentoso (XP) en el período de 1963 a 1998, valorando las complicaciones oculares y sistémicas, en pacientes que acudieron al hospital de la Asociación Para Evitar la Ceguera en México.

Los pacientes fueron identificados a través de la búsqueda en la base de datos de diagnósticos en nuestra institución, así como también en los archivos del departamento de Anatomía Patológica.

Todos los pacientes a los que se les realizó diagnóstico clínico de XP, mediante procedimientos quirúrgicos (resección o biopsia), fueron corroborados o descartados mediante estudio histopatológico.

Por medio de una hoja de recolección de datos, se obtuvo la siguiente información: Edad del paciente, Sexo, Presencia de triquiasis, Reporte

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

histopatológico de carcinoma epidermoide o carcinoma basocelular a nivel de párpados. Reporte histopatológico de carcinoma epidermoide, conjuntivitis, o hiperqueratosis; a nivel de córnea y conjuntiva, y seguimiento de cada uno de los pacientes.

RESULTADOS

4 pacientes fueron identificados con diagnóstico clínico e histopatológico de Xeroderma pigmentoso, en un período de 35 años.

Todos los pacientes, fueron del sexo femenino, con una edad media de 24 años. El promedio de seguimiento fue de 1.2 a 2.5 años, con un rango de 9 meses a 3.4 años. Ninguna paciente fue perdida después del diagnóstico de XP.

PARPADOS.

Solamente una paciente presentó triquiasis.

Carcinoma basocelular fue encontrado en 2 pacientes, y ninguna de las pacientes presentó carcinoma epidermoide.

CORNEA Y CONJUNTIVA

En las 4 pacientes, se encontró carcinoma epidermoide, 2 casos de tipo invasor y 2 casos in situ. Solo en una paciente se encontró hiperqueratosis; y en todos los casos se encontraron datos de inflamación.

Todos los casos fueron remitidos al servicio de oncología, del Instituto Nacional de Cancerología en la ciudad de México.

Reporte de un caso

Paciente femenino de 23 años de edad, ama de casa, originaria del estado de Veracruz, con antecedente de un hermano con diagnóstico de carcinoma de conjuntiva no especificado, y melanosis diseminada. De sus antecedentes personales, refiere la presencia de lesiones puntiformes múltiples en cara y cuello de evolución crónica, sin diagnóstico ni tratamiento específico.

Su padecimiento lo inicia 7 años previos a su ingreso, con la presencia de ojo rojo y sensación de cuerpo extraño, se le realizó diagnóstico de pterigión realizándose cirugía del mismo y presentando recidiva 6 meses después, con una lesión de aspecto nodular. Nuevamente se realizó extirpación de la lesión diagnosticándose en esta ocasión carcinoma epidermoide de conjuntiva, para lo cual recibió tratamiento con radioterapia a base de estroncio.

Acude a nuestra institución refiriendo nueva recidiva de la lesión tratada, acompañada de dolor y ojo rojo. A su ingreso, la capacidad visual era de 6/10 en OD y 10/10 en OI, la presión intraocular era de 13mmHg en AO.

A la biomicroscopía se encontró en OD una lesión conjuntival a nivel de limbo, multinodulada y de superficie irregular. (fig 1), el resto de la exploración de segmento anterior y polo posterior fueron normales.

Llamaba la atención la presencia de zonas pigmentadas en las áreas de exposición solar, por lo que se pensó en la probabilidad de Xeroderma

ESTA TESIS NO DEBE SALIR DE LA BIBLIOTECA

histopatológico de carcinoma epidermoide o carcinoma basocelular a nivel de párpados. Reporte histopatológico de carcinoma epidermoide, conjuntivitis, o hiperqueratosis; a nivel de córnea y conjuntiva, y seguimiento de cada uno de los pacientes.

RESULTADOS

4 pacientes fueron identificados con diagnóstico clínico e histopatológico de Xeroderma pigmentoso, en un período de 35 años.

Todos los pacientes, fueron del sexo femenino, con una edad media de 24 años. El promedio de seguimiento fue de 1.2 a 2.5 años, con un rango de 9 meses a 3.4 años. Ninguna paciente fue perdida después del diagnóstico de XP.

PARPADOS.

Solamente una paciente presentó triquiasis.

Carcinoma basocelular fue encontrado en 2 pacientes, y ninguna de las pacientes presentó carcinoma epidermoide.

CORNEA Y CONJUNTIVA

En las 4 pacientes, se encontró carcinoma epidermoide, 2 casos de tipo invasor y 2 casos in situ. Solo en una paciente se encontró hiperqueratosis; y en todos los casos se encontraron datos de inflamación.

Todos los casos fueron remitidos al servicio de oncología, del Instituto Nacional de Cancerología en la ciudad de México.

Reporte de un caso

Paciente femenino de 23 años de edad, ama de casa, originaria del estado de Veracruz, con antecedente de un hermano con diagnóstico de carcinoma de conjuntiva no especificado, y melanosis diseminada. De sus antecedentes personales, refiere la presencia de lesiones puntiformes múltiples en cara y cuello de evolución crónica, sin diagnóstico ni tratamiento específico.

Su padecimiento lo inicia 7 años previos a su ingreso, con la presencia de ojo rojo y sensación de cuerpo extraño, se le realizó diagnóstico de pterigión realizándose cirugía del mismo y presentando recidiva 6 meses después, con una lesión de aspecto nodular. Nuevamente se realizó extirpación de la lesión diagnosticándose en esta ocasión carcinoma epidermoide de conjuntiva, para lo cual recibió tratamiento con radioterapia a base de estroncio.

Acude a nuestra institución refiriendo nueva recidiva de la lesión tratada, acompañada de dolor y ojo rojo. A su ingreso, la capacidad visual era de 6/10 en OD y 10/10 en OI, la presión intraocular era de 13mmHg en AO.

A la biomicroscopía se encontró en OD una lesión conjuntival a nivel de limbo, multinodulada y de superficie irregular. (fig 1), el resto de la exploración de segmento anterior y polo posterior fueron normales.

Llamaba la atención la presencia de zonas pigmentadas en las áreas de exposición solar, por lo que se pensó en la probabilidad de Xeroderma

pigmentoso solicitándose valoración por el servicio de dermatología del Hospital General de la ciudad de México, donde se confirma el diagnóstico.

Se programó nueva resección de la lesión, la cual reportó en estudio histopatológico, láminas de células poliédricas con gran cohesión entre sí, con moderado pleomorfismo celular, nucleolos prominentes, así como la presencia de nidos sólidos de células neoplásicas, mostrando pleomorfismo celular y atipia nuclear, con escasas mitosis (fig 2-3); siendo esto compatible con diagnóstico de carcinoma epidermoide de conjuntiva. La paciente fue referida al servicio de oncología del Instituto Nacional de Cancerología en la ciudad de México, para estudio integral, donde no se encontraron otras lesiones dérmicas sugestivas de neoplasia.

En cuanto a la evolución oftalmológica postquirúrgica fué satisfactoria, encontrándose el área de resección solo con la presencia de vasos tortuosos, pero sin datos de recidiva.

La paciente tuvo un seguimiento de 2 años posterior a su ingreso, no encontrándose en este tiempo alteraciones oculares recidivantes.

DISCUSION

El defecto de reparación del ADN, originado por el daño de la luz ultravioleta en XP, ha sido demostrado a nivel de las células epidérmicas, fibroblastos, linfocitos y células conjuntivales (4). Así mismo, se ha demostrado defectos a nivel de la respuesta inmune mediada por células. Norris et al, demostraron que la actividad de linfocitos T asesinos naturales, se encuentra disminuida en niños con XP (5) y Stenson describió la presencia de hipogamaglobulinemia (con alteración de IgA, IgM e IgG), además de una disminución de la población de linfocitos T y B. (6). El síntoma ocular mas temprano en XP, es la fotofobia, la cual está descrita hasta en el 50% de los pacientes. El mecanismo por el que se desarrolla fotofobia en XP no está entendido claramente. En general, la fotofobia se asocia a la presencia de queratitis, pero en estos pacientes, la fotofobia se ha visto aún sin que haya una lesión corneal evidente. (11)

En una revisión de la literatura desde 1874 hasta 1982, Kraemer et al, (3) reportaron las anomalías oculares, dérmicas y neurológicas encontradas en 830 casos de XP, anomalías oculares se encontraron en el 40% de los casos, y estas incluyeron una gran variedad de lesiones a nivel de párpados, conjuntiva, córnea, iris y polo posterior. Tabla 1.

Como cualquier otro tipo de piel, la de los párpados, demuestra los mismos cambios dermatológicos en XP. Así también entonces desarrolla neoplasias cutáneas, madarosis y mal posición palpebral.

Pingüeculas, pseudopterigion, flictenulas e hiperplasia epitelial, son lesiones tempranas que también pueden ser encontradas.

Carcinoma de células escamosas de la conjuntiva, es visto en aproximadamente 13% de los pacientes. (3).

Cambios histológicos son encontrados en todas las capas de la córnea, incluyendo, disrupción de la capa de Bowman, pannus degenerativo que se extiende hacia el estroma, y numerosos gránulos de melanina en las células endoteliales. (4).

La microscopía especular demuestra un decremento significativo de la densidad celular, y polimegatismo.

El involucro neurológico resulta de una degeneración neuronal primaria, y se presenta en aproximadamente el 18% de los casos, (3). Las anomalías neurológicas encontradas en pacientes con XP incluyen, inteligencia baja, deterioro mental progresivo, hipoacusia neurosensorial, hiporeflexia, ataxia, alteraciones en los movimientos oculares y cuadriparesis por neuropatía periférica. Microcefalia y desarrollo de caracteres sexuales secundarios también han sido descritos.

En una revisión de 132 casos de XP Kraemer et al, (7) reportaron que el 57% de los pacientes desarrollaron Carcinoma basocelular o de células escamosas, y 22% melanoma. El 97% de estas lesiones ocurrieron en la cara, cabeza o cuello. Otros tipos de neoplasias cutáneas fueron reportados, incluyendo queratoacantoma, fibrosarcoma y angiosarcoma.

2/3 de los pacientes mueren antes de los 20 años de edad por enfermedad metastásica.

Aunque el Xeroderma Pigmentoso, es una entidad rara, tiene el alto riesgo de presentar lesiones malignas asociadas al defecto de reparación del ADN. Estas incluyen principalmente a nivel de tejidos oculares, carcinoma basocelular y carcinoma epidermoide de tipo Invasor o In Situ.

En la serie de pacientes que se revisó, todos los pacientes presentaron algún tipo de lesión maligna.

La serie más grande reportada de XP, es la descrita por Kraemer et al. , (3), en donde encuentran una asociación elevada de lesiones cancerosas malignas. Nuestra serie, considerablemente más pequeña, quizá sea debida a que nuestra Institución se ocupa únicamente de enfermedades oculares, por lo que no contamos con servicios como dermatología, u oncología, donde son mas frecuentemente vistos este tipo de pacientes.

En países asiáticos en los cuales existe una mayor incidencia de XP, (8) la frecuencia de lesiones malignas, como carcinoma de células basales, o escamosas, es similar en porcentaje a los datos que nosotros encontramos, y a los publicados en otras series también pequeñas (9).

Esta reportado la asociación de XP con melanoma conjuntival (10), como manifestación muy rara. Nosotros no lo encontramos en ninguno de nuestros pacientes.

Debemos tener en cuenta también, los diferentes hallazgos clínicos que podemos observar en pacientes con XP, y de los cuales en algunos es importante realizar diagnostico diferencial de carcinoma basocelular o de células escamosas.

Dichos hallazgos pueden incluir; pecas palpebrales, o atrofia de piel. Conjuntivitis congestiva crónica, opacificación corneal, carcinoma de células escamosas en limbo, pterigión bilateral, y déficit visual. (11)

El manejo de estos pacientes, debe ser multidisciplinario.

Se debe incluir la protección contra la luz ultravioleta, utilización de lentes oscuros, lágrimas artificiales, y en algunos casos gotas con esteroides.

Se debe realizar la resección con estudio histopatológico de cualquier lesión que se presente en pacientes con XP.

Y en algunos casos las complicaciones corneales, pueden ser manejadas mediante queratoplastia penetrante para una mejor capacidad visual de estos pacientes (12) (13).

En conclusión, el oftalmólogo, debe estar atento a realizar un diagnóstico temprano y auxiliarse con el médico Internista y el Oncólogo en el manejo integral de estos pacientes.

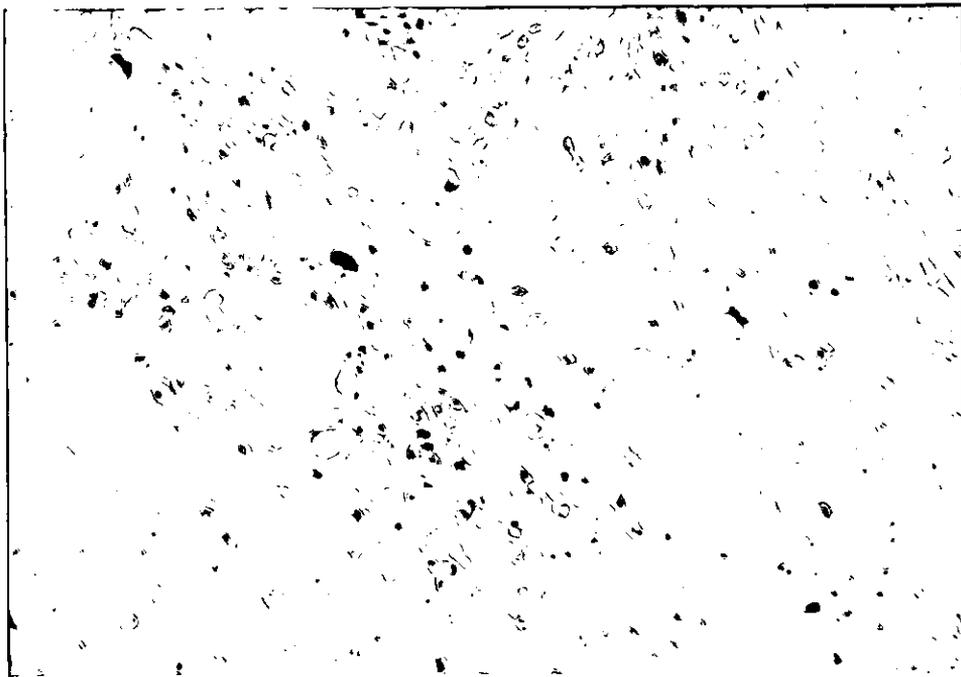
TABLA 1 *Manifestaciones oculares en Xeroderma Pigmentoso*

PARPADOS	CONJUNTIVA	CORNEA	IRIS	P. POSTERIOR
Atrofia de piel Blefaritis Blefaroespasma Ectropion Entropion Madarosis Pérdida de tejido Pigmentación Telangiectasias Triquiasis Ca de cel escamosas Ca de cel basales Melanoma	Conjuntivitis Edema/hiperemia Nódulos inflamatorios Lagrimeo Neoplasias Queratinización Pigmentación Flictenulas Fotofobia Pingüeculas Pseudo-pterigión Infecciones recurrentes Secreción purulenta Simblefaron Anquiloblefaron Telangiectasias Xerosis	Distrofia nodular Edema Infiltrados celulares Queratitis por exp. Queratitis sicca Queratocono Neoplasias Neovascularización Opacificación Perforación Nódulos estromales Ulceras	Atrofia Iritis Neoplasias Alt de pigmento Sinequias	Melanoma Edema macular

FOTOGRAFIAS

Láminas de células poliédricas con gran cohesión entre sí, con moderado pleomorfismo celular, nucleolos prominentes, escasas figuras de mitosis, queratinización individual, y queratinización superficial.

Nidos sólidos de células neoplásicas que muestran pleomorfismo celular y atipia nuclear, así como una figura de mitosis.



BIBLIOGRAFIA:

- 1.- Hebra F. Kaposi M. On diseases of the skin including exanthema
New Syndeham Soc 1874; 61:252-8.
- 2.- De Vries A, Van Oostrom CT, Hoffhuis FM, Dortrant PM, Berg RJ, De Gruijl FR, Van Steeg H, et al. Increased susceptibility to ultraviolet B and carcinogens of mice lacking the DNA excision repair gene XP.
Nature 1995; 377(14): 169-73.
- 3.- Kraemer KH, Lee MM, Scotto J. Xeroderma pigmentosum. Cutaneous, ocular, and neurological abnormalities in 830 published cases.
Arch Dermatol 1987;123:241-50.
- 4.- Newsome DA, Kraemer KH, Robbins JH. Repair of DNA in Xeroderma pigmentosum conjunctiva.
Arch Ophthalmol 1975;93:660-2.
- 5.-Norris PG, Limb GA, Hamblin AS, et al. Impairment of natural killer cell activity in xeroderma pigmentosum.
N Engl J Med 1988;319:1668-9.
- 6.-Stenson S. Ocular findings in xeroderma pigmentosum: report of two cases.
Ann Ophthalmol 1982;14:580-5
- 7.-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 (8): 1018-21.
- 8.- Khatri ML, Shafi M, Mashina A. Xeroderma Pigmentosum. A clinical study of 24 libyan cases.
J Am Acad Dermatol. 1992; 26 (1): 75-8.
- 9.- Paridaens AD, McCartney AC, Hungerford JL. Premalignant melanosis of the conjunctiva and the cornea in Xeroderma Pigmentosum
Br J Ophthalmol. 1992; 76 (2): 120-22.
- 10.-Co Aoyagi M, Morishima M, Yoshino Y, Imagawa N, Kiyosawa M, Ito M, Kondou S, Matsubara O. Conjunctival malignat melanoma with Xeroderma Pigmentosum
Ophthalmology 1993;206 (3): 162-167.

11.-Goyal JL, Vasudev AR, Renuka S, Karoon A. Oculocutaneous manifestations in Xeroderma Pigmentosum
Br J Ophthalmol. 1994;78 (4):295-97.

12.- Aoyagi M, Morishima M, Yoshino Y, Imagawa N, Kiyosawa M, Ito M, Kondou S, Matsubara O. Penetrating keratoplasty in Xeroderma Pigmentosum.
Cornea 1994;13 (6): 527-33.

13.- Calonge M, Foster SC, Rice BA, Baer JC. Management of corneal complications in Xeroderma Pigmentosum
Cornea 1992;11 (2): 173-82.