



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS,
DERMATOSCÓPICAS, HISTOLÓGICAS Y
MUTACIONES GENÉTICAS EN PACIENTES
CON XERODERMA PIGMENTOSO DEL
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO
GÓMEZ.

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:

DERMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

Dra. DULCE MELISSA MARTÍNEZ de Enseñanza
TÉLLEZ

TUTORES:

MC. MIRNA ERÉNDIRA TOLEDO BAHENA
DRA. ADRIANA MARÍA VALENCIA HERRERA
DR. CARLOS ALFREDO MENA CEDILLOS



CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

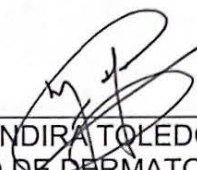
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

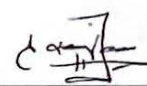
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

HOJA DE FIRMAS

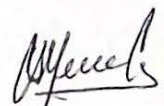
DR. SARBELIO MORENO ESPINOSA
DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO



MC. MIRNA ERÉNDIRA TOLEDO BAHENA
ADSCRITA DEL SERVICIO DE DERMATOLOGIA PEDIÁTRICA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ
DIRECTORA DE TESIS



DRA. ADRIANA MARÍA VALENCIA HERRERA
ADSCRITA DEL SERVICIO DE DERMATOLOGIA PEDIÁTRICA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ
TUTORA METODOLÓGICA



DR. CARLOS ALFREDO MENA CEDILLOS
JEFE DEL SERVICIO DE DERMATOLOGÍA PEDIÁTRICA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ
ASESOR DE TESIS

DEDICATORIAS

Se agradece al servicio de Dermatología Pediátrica del Hospital Infantil Federico Gómez por brindar el apoyo y la oportunidad para realizar investigaciones de las cuales se podrán beneficiar a los pacientes con un diagnóstico y tratamiento multidisciplinarios. Agradezco principalmente a mi hija, familia y mis amigos, por su comprensión y apoyo incondicional. Igualmente a mis pacientes, profesores y compañeros de quienes he podido aprender los fundamentos y conocimientos necesarios para ejercer mi profesión.

ÍNDICE

1. MARCO TEÓRICO.....	4
1.1 GENERALIDADES.....	4
1.2 XERODERMA PIGMENTOSO (XP).....	5
1.3 MECANISMO DE TRANSMISIÓN.....	6
1.4 EPIDEMIOLOGÍA.....	7
1.5 ETIOLOGÍA Y GENÉTICA DE LA ENFERMEDAD.....	7
1.6 VARIANTES GENÉTICAS DE XP.....	10
1.7 DESCRIPCIÓN CLÍNICA.....	11
1.8 DATOS HISTOPATOLÓGICOS.....	14
1.9 DIAGNÓSTICO.....	15
1.10 TRATAMIENTO.....	17
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	18
3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	19
4. JUSTIFICACIÓN.....	20
5. OBJETIVO GENERAL.....	21
6. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	22
7. MATERIAL Y MÉTODOS.....	23
8. CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	24
9. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES.....	25
10. DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO.....	28
11. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	29
12. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	30
13. RESULTADOS.....	31
14. DISCUSIÓN.....	40
15. CONCLUSIÓN.....	42
16. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	43
17. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	44
18. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	49
19. ANEXOS.....	50
20. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	56

1. MARCO TEÓRICO

1.1 GENERALIDADES

La piel es una de las primeras líneas de defensa natural que protege al cuerpo humano contra varios estresores químicos y físicos como lo son la penetración de la radiación UV, las infecciones microbianas, irradiación, sustancias tóxicas y contaminantes, las cuales pueden generar lesiones en el ADN molecular a un ritmo de 1000 a 100,000 de lesiones por célula al día.¹ **Figura 1a.**

Estas lesiones pueden ser reparadas a través de diferentes sistemas de reparación como son: reparación por escisión de bases (VER), reparación por escisión de nucleótidos (NER) y reparación de errores de emparejamiento (MMR) los cuales están especializados para eliminar el daño del ADN y mantener la integridad del genoma.²

Los melanocitos son las células encargadas de la pigmentación de la piel, la melanina es sintetizada por los melanosomas y después son transportados a los queratinocitos de la piel y el bulbo piloso.³

Los rayos ultravioletas (UV), un estrés ambiental u otro factor podrían actuar como carcinógeno que desencadena la iniciación, promoción y progresión de vías intracelulares que conllevan a afectaciones en la piel. Los rayos UV al inducir daños directos e indirectos en el ADN, inician con alteraciones genéticas y moleculares que no se pueden reparar, generando proliferación de células con alguna mutación y llevando a la evolución de malignidad celular e inestabilidad genómica, lo que provoca lesiones cutáneas agudas o tardías.^{2,3} **Figura 1b.**

Las lesiones directas, incluidos los fotoproductos de pirimidina (6-4), pirimidina (6-4 PP) y los dímeros de pirimidina de ciclobutano (CPD), pueden causar mutaciones de

transición C>T y CC>TT, estas mutaciones suelen ser parte de un fenotipo dominante, como en el caso de las mutaciones del gen p53 que son dominantes en el cáncer de piel o fotocarcinogenesis.^{2,4}

Los fotoproductos voluminosos directos CPD y (6–4) PP se eliminan mediante la vía NER para prevenir la mutagénesis mediada por UV y mantener la viabilidad y estabilidad de las células y los tejidos después del estrés. La reparación NER está regulada por la vía de señalización inducida por daños en el ADN (vía DDR) y se subdivide en NER del genoma global (GG-NER) y NER acoplada transcripcional dependiente de la ARN polimerasa (TC-NER). Ambas se diferencian por su punto de reconocimiento, velocidad y eficiencia. Las alteraciones hereditarias en los genes NER pueden dar lugar a enfermedades graves, como el síndrome de Cockayne, la tricotiodistrofia y la xeroderma pigmentoso (XP).^{2,4}

1.2 XERODERMA PIGMENTOSO (XP)

El diccionario terminológico de ciencias médicas define a xeroderma como xerós: seco y derma: piel, con afectación cutánea caracterizada por estado rugoso, seco, descolorido y con descamación de la piel. Conocida como enfermedad de Kaposi, melanosis lenticular progresiva o atrofoderma pigmentoso, se caracteriza por la acumulación de mutaciones en protooncogenes o genes supresores que persisten debido a un defecto en el NER, por lo que no se produce reparación del ADN ni apoptosis.²

Los pacientes presentan una sensibilidad extrema a la luz solar, lo que provoca quemaduras solares, cambios de pigmentación de la piel y una incidencia muy elevada de cánceres de piel. Aproximadamente el 60% de las personas con este padecimiento

muestran una respuesta exagerada y prolongada a quemaduras solares, mientras que una minoría presentan anomalías neurológicas de gravedad variable.⁵

Fue descrito clínicamente por primera vez en 1874 por Hebra y el dermatólogo Moriz Kaposi como un síndrome de hipersensibilidad a la luz solar, con pecas y cánceres de piel, además de la sequedad apergaminada, delgadez y arrugamiento de la epidermis.^{6,7}

De Sanctis y Caccione en 1932 reportan manifestaciones neurológicas de la enfermedad, enanismo e hipoplasia gonadal.^{6,7,8} En 1926 la fisiopatología de la enfermedad se reconoció como una sensibilización extrema congénita de la piel a los rayos ultravioleta del sol.⁹

El trastorno se clasificó y se nombró como XP clásico haciendo referencia únicamente a las anomalías de la piel y el síndrome de De- sanctis-cacchione con anomalías de la piel y degeneración neurológica extrema.⁵

Inicialmente se estableció como una reparación defectuosa del ADN en fibroblastos de piel cultivados y los investigadores conforme avanzó el tiempo demostraron que las células XP no pueden eliminar los fotoproductos UV, ni emplear la reparación por escisión para reparar el daño de la radiación UV al ADN.⁹

1.3 MECANISMO DE TRANSMISIÓN

Esta patología se transmite por mecanismo autosómico recesivo, lo que significa que ambos padres (portadores) deben tener una copia del cromosoma afectado para que la persona desarrolle la enfermedad. Si el paciente únicamente tiene una copia de cromosoma afectado se considera portador de la enfermedad y no manifestará los signos ni síntomas, pero será capaz de transmitir la enfermedad a su prole.¹⁰

El riesgo de que los padres portadores transmitan el gen no funcional y tengan un hijo afectado es del 25% en cada embarazo, mientras el riesgo de tener un hijo portador es de 50%. El riesgo de heredar la enfermedad es el mismo para hombres y mujeres. Los padres que son parientes consanguíneos tienen mayor probabilidad que los padres no emparentados, lo que aumenta el riesgo de tener hijos con trastorno genético recesivo.²⁷

1.4 EPIDEMIOLOGÍA

De acuerdo con la herencia autosómica recesiva, los hombres y las mujeres se ven afectados de manera similar.⁵ La incidencia a nivel mundial es escasa, y se cuenta con pocos estudios realizados, se ha reportado que afecta a 1 por millón en Estados Unidos, 2.3 por millón en Europa occidental y 45 por millón en Japón.⁹ mientras en el resto del continente no se conoce un valor exacto ya que no existen registros de enfermedades raras, a pesar de ello hay reportes de varios casos clínicos en México y Brasil.³

El Instituto Nacional de Pediatría, en un estudio realizado por Peña et al en 2004 encontrando un registro de 14 pacientes con XP en un lapso de 32 años. De los cuales 9 se incluyeron en el estudio, entre las más importantes conclusiones se demostró que 7 de los 9 pacientes presentaron cáncer de piel antes de la primera década de vida.³ La frecuencia de cada grupo es diferente según las poblaciones étnicas, teniendo por ejemplo que en países occidentales es más frecuente la presencia de XP grupo C, mientras que en países orientales el más frecuente son de grupo A.¹¹

1.5 ETIOLOGÍA Y GENÉTICA DE LA ENFERMEDAD

Los fibroblastos de los pacientes con XP son sensibles a la luz UV y tienen bajos niveles de reparación por escisión de nucleótidos, la formación de dímeros de timina-timina es

una de las principales mutaciones del ADN producto de la exposición a la radiación UV, así mismo la frecuencia de mutagénesis aumenta progresivamente, lo que se correlaciona adecuadamente con la característica clínica del paciente a presentar mayor fotocarcinogénesis cutánea.^{3,12} **Figura 2a, 2b.**

El ADN genómico es muy propenso al daño generado por inestabilidad intrínseca, especies reactivas de oxígeno que se producen endógenamente y una amplia gama de agentes ambientales como radiaciones y productos químicos. Algunas lesiones, como roturas de doble cadena, pueden conducir directamente a aberraciones cromosómicas (por ejemplo, deleción, translocación, etc.), mientras cambios estructurales en las bases a menudo interfieren con la replicación del ADN en la fase S. Cuando las polimerasas de ADN que realizan la replicación son bloqueadas por lesiones de base en la hebra molde, las horquillas de replicación pueden colapsar, lo que da como resultado roturas de doble hebra. Además, dependiendo del tipo de lesiones, ciertas ADN polimerasas son capaces de alargar las hebras de ADN a través de los sitios dañados, y esta síntesis de ADN por translesión (TLS) se asocia frecuentemente con errores de replicación, lo que da lugar a mutaciones.^{13,14}

Cada producto del gen XP juega un papel esencial en la eliminación o el desvío de la replicación a través de las fotolesiones inducidas por UV, lo que explica por qué los pacientes con XP son susceptibles a la mutagénesis y carcinogénesis inducidas por luz UV. Por lo anterior, se ha acumulado evidencia que muestra que casi todos los factores XP tienen funciones adicionales que parecen tener implicaciones adicionales en la carcinogénesis y otras consecuencias patológicas.^{13,15}

Daño en la vía de reparación del ADN alterada en XP, es la vía por reparación por escisión de nucleótidos o NER, que causa mutación en los genes de la polimerasa, que se encarga

de reparar los daños al ADN, provocados por la luz UV.¹⁰ En la vía de Reparación de la Escisión de Nucleótidos (NER), las proteínas producidas a partir de estos genes juegan una variedad de papeles en este proceso.¹⁰

Cuando el ADN se expone a la radiación UV, se generan múltiples fotoproductos basados en ácidos nucleicos que sirven como sustrato para reparación de ADN a través del proceso de reparación por escisión de nucleótidos (NER). El ADN dañado se reconoce dentro de los genes transcritos activamente a través de la vía de reparación acoplada a la transcripción (TCR) y el resto del genoma a través de la vía más lenta de reparación global del genoma (GGR).⁹

Proteínas especializadas de la vía del TCR reconocen el segmento anormal y bloquean la actividad de la ARN polimerasa II. En la vía GGR, un conjunto diferente de proteínas (DDB2, el producto del gen XPE y los productos del gen XPC) reconocen el ADN anormal alterado por UV, marcándolo de manera efectiva para su reparación. Luego, ambas vías conducen al desenrollamiento de la hélice del ADN en la región del ADN dañado a través de múltiples proteínas diferentes, incluidas dos helicasas, ERCC3 y ERCC2. Genes XPB y XPD, respectivamente, y proteínas adicionales, incluidos los productos génicos XPA y XPG (ERCC5) y la proteína de replicación A (RPA).¹⁶

Las endonucleasas XPF (ERCC4) y XPG (ERCC5) cortan la hebra de ADN y extraen pequeños fragmentos del genoma afectado. El paso final de NER es cuando se inicia la síntesis de reparación, las hebras extirpadas son re sintetizadas por ADN polimerasas y antígenos de proliferación celular y factor de replicación C y las cadenas de ADN se vuelven a unir mediante la ADN ligasa I.¹¹ **Figura 3.**

El sistema NER puede eliminar los daños provocados el ADN antes de que la replicación comience reduciendo la cantidad de daño que se fija como mutaciones durante la

replicación se requieren de polimerasas especiales para replicar foto producto de ADN ya que las normales no pueden adaptarse a grandes distorsiones como foto producto o aductos de ADN en sitios activos. Una de estas polimerasas es la Pol eta (η). Esta está mutada en el grupo variante de XP, que a menudo es clínicamente indistinguible de XP deficiente en NER.¹⁷

Las mutaciones en cualquiera de estas proteínas de las vías TCR, GGR o NER común conducen a anomalías en la reparación del ADN. Estas mutaciones han dado lugar a múltiples síndromes clínicos, algunos con características superpuestas, como XP, síndrome de Cockayne (CS), síndrome cerebro-óculo-facial-esquelético (COFS) y tricotiodistrofia (TTD).^{9,10}

El XP es un trastorno que puede resultar de mutaciones en cualquiera de los ocho genes. Los productos de siete de estos genes (XP-A a G) están involucrados en la reparación por NER. Las proteínas XPC y XPE son necesarias para reconocer los foto productos en el ADN. XPB y XPD son parte de un complejo proteico TFIIH, que abre la estructura del ADN alrededor del sitio del foto producto. La proteína XPA verifica que las proteínas estén en la posición correcta y luego las nucleasas XPG y XPF cortan el ADN a ambos lados del daño, de modo que la sección dañada pueda eliminarse y reemplazarse con ADN intacto.⁵

1.6 VARIANTES GENÉTICAS DE XP

Existen ocho grupos de Xeroderma pigmentoso que reciben su nomenclatura con letra mayúscula desde la A a la G, dependiendo del gen involucrado, la mayoría de las variantes tiene un solo gen involucrado; sin embargo, un 20% de los pacientes poseen variantes de XP.⁷

Las células de XP-A a XP-G son defectuosas en la reparación por escisión de nucleótidos, mientras que las células XP-V poseen una reparación, pero muestran un retraso exagerado en la recuperación de la síntesis de ADN replicativo en asociación con reparación post-replicación defectuosa.¹⁸

Los tipos de XP con mayor índice de quemaduras por el sol son los tipos A, B y D. Los que solo presentan anomalías pigmentarias son los C y E; sin embargo, estos últimos se asocian con mayor frecuencia al deterioro neurológico.^{10,19}

La variante XP fue caracterizada por Burk et al; Cleaver et al como una forma de XP con capacidad de reparación de escisión de ADN intacto.^{9,10} El fenotipo clásico de XP se manifiesta en la infancia con pecas antes de los 2 años, quemaduras graves después de una exposición mínima al sol y cáncer de piel que se presenta a una edad temprana. Se ha informado que la mediana de edad para la primera aparición de cáncer de piel es de 9 años, para el cáncer de piel no melanocítico y de 22 años para el melanoma.⁹

1.7 DESCRIPCIÓN CLÍNICA

Las características clínicas dependen de la exposición a la luz solar, el grupo de complementación, la naturaleza precisa de la mutación y una variedad de factores desconocidos.²⁰

Los primeros signos son sensibilidad extrema a la luz solar, frecuencia de cánceres de piel a edad temprana y neoplasias internas, especialmente del sistema nervioso central. El 40% de los casos no muestran ninguna reacción de quemadura solar, en estos casos las primeras manifestaciones son aparición de lentigos que son una pigmentación similar a las pecas en las áreas expuestas al sol. En ausencia de protección solar, la piel se envejece, volviéndose seca, áspera y atrófica, los lentigos aumentan en número y

obscurcen siendo difícil su distinción clínica conforme evoluciona con muchas verrugas saborreicas pigmentadas, planas que también proliferan y se vuelven verrugosas.⁴

Figura 4ª y 4b se generan también lesiones, melanocitos y queratinocitos malignos in situ y finalmente conlleva a múltiples carcinomas de células basales y carcionamas de células escamosas invasivas y melanomas.^{5,6}

Signos generales:

- Piel y mucosas:
 - Lesiones en la piel, en el 60% de los casos se presentan antes de los 2 años y un 40% después de los 2 años.
 - Hipersensibilidad con aparición de quemadura solar.
 - Manchas hiperpigmentadas de tipo lentiginosas.²¹ **Figura 5ª.**
 - Zonas de pigmentación disminuida.
 - Ampollas.
 - Cáncer de piel en la superficie expuesta a la radiación UV. Piel envejecida.³
- **Figura 5c.**
 - Abundantes pecas, generalmente en áreas como nariz, cuello y frente.
- Ojos:
 - Las anomalías oculares son tan comunes como la piel y mucosas, se halla en la parte anterior de la zona ocular como los parparos, cornea y conjuntivas. **Figura 5b.**
 - Fotofobia: asociado a edema de la conjuntiva, las superficies oculares, tales como la esclera, cornea, parpados, son muy vulnerables a los daños por la luz.⁸
 - Eritema conjuntival.

- Párpados desarrollan ectropión y pérdida de pestañas. Queratitis.³
- Cáncer ocular: induce a la formación de cáncer en la córnea y los tejidos circundantes.
- Pérdida de visión: la exposición continua a la luz solar produce queratitis, lo que resulta en opacificación de la córnea.
- Sistema neurológico: la asociación de la enfermedad XP con anomalías neurológicas han sido reportadas en aproximadamente 30% de los pacientes.
 - Retardo mental progresivo.
 - Sordera neurosensorial.
 - Convulsiones.
 - Hiporeflexia. Irreflexiva.
 - Microcefalia.
 - Deterioro mental progresivo.
 - Ataxia.
 - Agresividad.
 - Inmadures en el desarrollo sexual.³
 - Degeneración neurológica progresiva: la presentan aproximadamente 25% de los pacientes con XP, consiste en la pérdida de la capacidad sensorial auditiva, ataxia y deterioro cognitivo. ^{22,23}
 - Muerte prematura: asociada a la degeneración neurológica y a la disminución de la reparación celular.¹⁰
- Neoplasias:
 - Se ha informado una mayor frecuencia de cáncer de piel en pacientes caucásicos con piel y ojos de color claro y quemaduras solares. En pacientes

con XP, donde el daño de los rayos UV conduce a un inicio temprano y mayor frecuencia tanto de cáncer de piel no melanoma como la de melanoma.⁷

- Progresión tumoral: se ha estimado que estos pacientes tienen un riesgo potencial hasta 2000 veces mayor para desarrollar un melanoma y de casi 10.000 para hacerlo con carcinomas baso (CBC) y espinocelulares (CEC) en relación a la población general, carcinoma basocelular. **Figura 5d, 5e, 5f**. Estas neoplasias son las más frecuentes, pudiendo estar ya presentes a los 8-10 años de edad.⁹ La variedad predominante en el CBC es la nodular pigmentada. En el espectro maligno que pueden desarrollarse incluimos al melanoma, queratoacantoma, angiomas y fibrosarcomas, donde se pueden observar regiones malares con maculas discromicas, tumores con exulceraciones y neoformaciones pediculadas.^{23,24} **Figura 6**.
- La mucosa oral puede participar asimismo con patologías malignas, con tumores ubicados en la punta de la lengua, entre otros. Los cánceres subcutáneos en sitios expuestos a la luz solar, como, por ejemplo, los senos nasales, son muy desafiantes ya que en algunos pacientes con complementación C y E no existe una reacción aguda a la exposición solar. Se calcula asimismo un aumento en el desarrollo de malignidades de hasta veinte veces más que en la población general, incluyendo tumores de cerebro, tracto digestivo, riñones, pulmones.²⁵

1.8 DATOS HISTOPATOLÓGICOS

Los pacientes presentan hiperqueratosis epidérmica, infiltración de células inflamatorias de lámina de la dermis, acantosis irregular e hiperpigmentación de la basal por aumento

irregular de melalina y células tisulares con pimento. En la dermis superior existen melanófagos, degeneración basófila del colágeno, elastosis y telangiectasias. En la etapa tumoral se observan las alteraciones correspondientes a las diversas neoformaciones por hiperplasias epidérmicas.²⁶ **Figura 7.**

Microscopia electrónica: Retracción de queratinocitos y sus núcleos, degeneración y fragmentación de desmosomas, además de aumento del número y polimorfismo de los melanosomas; prácticamente todos los orgánulos de los queratinocitos están afectados.²⁶

Pacientes con XP en estudio han mostrado signos y síntomas variantes según la variable presentada, paciente con XP420BE del grupo XP-D presento eritema ampollar severo, XP358BE XP-C se presentó desarrollo de múltiples maculas hiperpigmentadas en cara, con crecimiento de carcinoma de células escamosas o queratoacantomas de crecimiento rápido en labio superior. Paciente del norte de África XP393BE (XP-C) a los 23 años presento con numerosas máculas hiperpigmentadas en el rostro, con cáncer nodular de células basales, en los ojos mostro cicatrices en la córnea. Paciente XP19BE (XP-A) a la edad de 35 años con degeneración neurológica, con numerosas máculas hiperpigmentadas en las zonas expuestas al sol de la cara y el cuello y sordera neurosensorial progresiva requiere el uso de un audífono.²³ **Tabla 1.**

1.9 DIAGNÓSTICO

En la mayoría de los casos el diagnóstico se hace con la sospecha clínica, a la extrema sensibilidad de la luz solar a edades muy tempranas.⁵

Etapas del diagnóstico:

- Diagnóstico clínico precoz: evaluación clínica completa del paciente

- Pruebas de laboratorio especializadas: amniocentesis/ Pruebas genéticas
- Estudio de los miembros de la familia: evaluación genética de los miembros familiares
- Consejo genético: tratamiento a largo plazo, ya que la enfermedad no tiene cura y seguimiento a los familiares.⁷

Una de las pruebas más recientes y de gran utilidad en países desarrollados se encuentra la prueba robusta llamada medición de la síntesis de ADN no programado en fibroblastos de piel cultivados, ya que se ha establecido que una vez que se ha eliminado el daño del ADN, una región de ADN recién sintetizado reemplaza la sección dañada. Los cultivos de fibroblastos de piel se realizan a partir de una biopsia tomada de un área no expuesta de la piel como parte superior o interna del brazo o los glúteos, los fibroblastos se irradian con luz UV en una caja de Petri y la UDS se mide como la incorporación de nucleótidos en el ADN de las células radiadas mediante autorradiografía, conteo de líquido o más recientemente usando un ensayo de fluorescencia, donde un nivel de UDS confirma el diagnóstico de XP.⁵ **Figuras 8.**

Una forma grave de XP es el síndrome de Sanctis y la forma más grave, se conoce como el síndrome de Sanctis-Cacchione. Este es muy poco común: hay reportados tan solo 60 casos a nivel mundial. Está caracterizado por el deterioro progresivo del sistema nervioso, convulsiones, ataxia, hipo o arreflexia, microcefalia, retraso en el desarrollo, sordera neurosensorial y las lesiones cutáneas características de la XP.¹⁰

1.10 TRATAMIENTO

No existe una cura o tratamiento definitivo, sin embargo, conforme los avances científicos se han encontrado numerosas medidas que pueden tomarse para darle al paciente calidad de vida. Es importante recalcar que las lesiones ocasionadas por la luz UV antes del diagnóstico no tienen regresión.¹⁰

Medidas preventivas y modificaciones en el ambiente

- Uso de ropa que bloquee los rayos de luz UV.
- Uso de lentes solares para evitar o disminuir el daño ocular.²²
- Uso de protector solar de alto factor de protección solar.
- Uso de suplemento de vitamina D.^{5,9,21}

Tratamiento multidisciplinario: El tratamiento multidisciplinario en pacientes con XP es de vital importancia donde deben estar involucrados: un genetista, dermatólogo, pediatra o internista, según el caso, psicólogo y nutricionista.¹⁰

Atención dermatológica: la piel debe ser examinada por un dermatólogo para detectar lesiones precancerosas y cancerosas, la extirpación inmediata de cualquier cáncer de piel para evitar propagación.²³

Atención oftalmológica: se deben examinar los párpados en búsqueda de ectropión, entropión. Debe evaluarse la córnea para detectar opacidad. Tratar con gotas lubricantes, lentes de contacto blandas

Atención neurológica: realizar medición de la circunferencia frontal occipital para determinar la presencia de microcefalia y la evaluación de la presencia de reflejos. En caso de pérdida de audición se puede tratar con aparatos auditivos.²⁷

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El Xeroderma pigmentoso es un trastorno de tipo autosómico recesivo, el cual se caracteriza por provocar en los pacientes que la padecen fotosensibilidad, cambios en la pigmentación cutánea, neoplasias e incluso alteraciones en el sistema nervioso.

La incidencia en la población mundial es muy baja, sin embargo, resulta de interés ya que los pacientes que la padecen tienen mayor riesgo de desarrollar cáncer de piel y generalmente se presenta en los primeros años de vida y dada la bibliografía consultada no existen reportes en edad pediátrica.

En el servicio de Dermatología Pediátrica del Hospital Infantil de México Federico Gómez se tienen registros de pacientes atendidos con dicha enfermedad por lo que resulta importante caracterizar a dicha población, siendo nuestro hospital un centro de referencia nacional de genodermatosis, específicamente Xeroderma pigmentoso, es por eso que planteamos la siguiente pregunta de investigación:

3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las características clínicas, dermatoscópicas, histológicas y mutaciones genéticas en pacientes con Xeroderma pigmentoso atendidos en el servicio de dermatología del Hospital Infantil de México Federico Gómez?

4. JUSTIFICACIÓN

El Xeroderma pigmentoso es una enfermedad poco común, resulta escasa la literatura existente donde se aborde el reporte de casos de pacientes dada su baja incidencia. En México no es la excepción, por lo que resulta necesario documentar los casos atendidos en nuestro hospital a fin de generar conocimiento sobre el comportamiento de dicha enfermedad en la población mexicana.

5. OBJETIVO GENERAL

Describir las características clínicas, dermatoscópicas, histológicas y mutaciones genéticas en pacientes con Xeroderma pigmentoso atendidos en el servicio de dermatología del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

6. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir las características demográficas de los pacientes con XP.
- Describir las características clínicas de los pacientes con XP.
- Identificar las características histológicas de los pacientes con XP.
- Describir los hallazgos dermatoscópicos de los pacientes con XP.
- Identificar las mutaciones genéticas de los pacientes con XP.

7. MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño de estudio: Observacional, descriptivo, longitudinal, ambilectivo.

Sede: Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG)

Población de estudio: Pacientes pediátricos con Xeroderma pigmentoso que acuden a la consulta de dermatología pediátrica en el HIMFG.

Tamaño de muestra: A conveniencia del investigador

Periodo de estudio: enero 2016-diciembre 2021

8. CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de Inclusión:

- Pacientes pediátricos de 0 a 18 años.
- Pacientes pediátricos con diagnóstico de Xeroderma pigmentoso.
- Pacientes con expediente completo.

Criterios de exclusión:

- Muestra para secuenciación insuficiente

Criterios de eliminación:

- No aplica

9. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Sexo	Condición de un organismo que lo distingue entre masculino y femenino.	Se obtendrá del expediente clínico	Cualitativa nominal	1.Masculino 2.Femenino
Edad	Tiempo transcurrido del nacimiento al momento de la inclusión al estudio.	Se obtendrá del expediente clínico	Cuantitativa Discreta	Años
Edad de diagnóstico	Edad en la que se realizó el diagnóstico de XP.	Se obtendrá del expediente clínico	Cuantitativa continua	Años, meses
Lugar de origen	Lugar de nacimiento del individuo.	Se obtendrá del expediente clínico	Cualitativa nominal	Municipio, estado
Antecedentes heredo-familiares	Presencia de enfermedades en una familia.	Se obtendrá del expediente clínico	Cualitativa nominal	0.No 1. Si
Fototipo	Características que determinan la capacidad que posee la piel para asimilar la radiación solar.	Se obtendrá del expediente clínico	Cualitativa ordinal	I II III IV V VI
Antecedente personal patológico	Enfermedades que presentó o presenta un paciente.	Se obtendrá del expediente clínico	Cualitativa nominal	0.No 1.Si
Alteración neurológica	Enfermedades del sistema nervioso central y periférico, es decir, se presentan en cerebro, columna	Se obtendrá del expediente clínico	Cualitativa nominal	0.No 1.Si

	vertebral y múltiples nervios que conectan a ambos.			
Compromiso oftálmico	Afectación o anomalías oculares.	Se obtendrá del expediente clínico	Cuantitativa Continua	0.No 1.Si
Niveles de vitamina D	Niveles de vitamina D en sangre.	Se obtendrá del expediente clínico	Cualitativa nominal	0=bajo 1=óptimo
Comorbilidades	Presencia de otras enfermedades al mismo tiempo en una persona.	Se obtendrá del expediente clínico	Cualitativa nominal	0= ausente 1= presente
Características dermatoscópicas	Patrones proporcionados a la exploración con el dermatoscopio.	Se obtendrá del expediente clínico	Cualitativa politómica	1=estructuras vasculares o vasos arborisantes 2= patrones melanocíticos 3=red de pigmento atípico
Mutaciones genéticas	Alteración de una característica del genoma.	Se obtendrá del expediente clínico	Cualitativa ordinal	XP-A XP-B XP-C XP-D XP-E XP-F XP-G XP-variante
Melanoma	Tipo de cáncer de piel que se origina a partir de los melanocitos.	Se obtendrá del expediente clínico	Cualitativa nominal	0= no 1= si
Carcinoma espinocelular	Forma común de cáncer de piel que se desarrolla en las células escamosas.	Se obtendrá del expediente clínico	Cualitativa nominal	0= no 1= si

Carcinoma basocelular	Cáncer originado en las células basales.	Se obtendrá del expediente clínico	Cualitativa nominal	0= no 1= si
Queratosis actínica	Lesión precancerosa causada por la exposición prolongada al sol.	Se obtendrá del expediente clínico	Cualitativa nominal	0= no 1= si

10. DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

Se identificaron los expedientes de los pacientes que cumplieron con los criterios de selección antes mencionados; se tomaron los datos necesarios para la realización del estudio de acuerdo con las variables previamente establecidas, los cuales fueron anotados en una hoja de recolección de datos (anexo) y posteriormente al terminar la recolección fueron vaciados en una hoja de Excel para su posterior análisis estadístico.

11. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis descriptivo de la población para obtener medidas de tendencia central y dispersión en variables cuantitativas. Para variables cualitativas se utilizó frecuencias y porcentajes. La información es presentada en forma de gráficas y tablas.

12. CONSIDERACIONES ÉTICAS

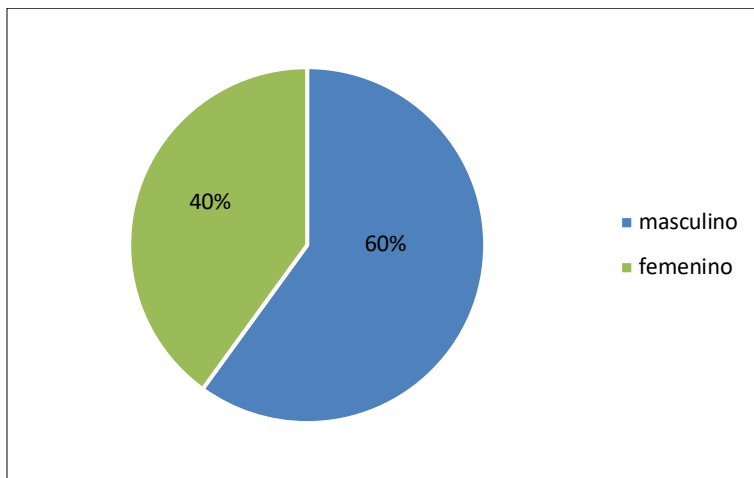
Este trabajo de investigación se llevó a cabo de acuerdo con el marco jurídico de la Ley General en Salud que clasifica la investigación como sin riesgo.

El protocolo fue sometido a evaluación y aprobación al Comité Local de Bioética e Investigación. Se hizo uso correcto de los datos y se mantuvo absoluta confidencialidad de estos. Al tratarse de un estudio retrospectivo no se consideró la firma de consentimiento informado.

13. RESULTADOS

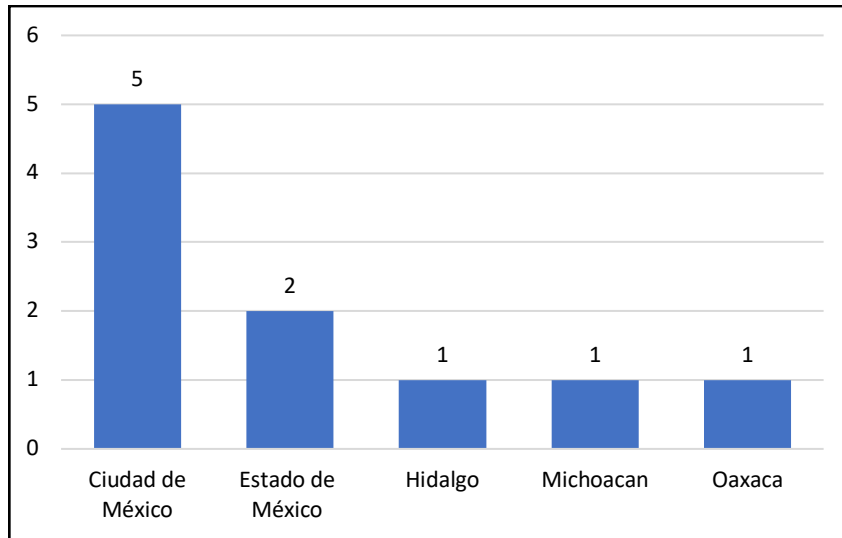
El estudio estuvo conformado por 10 pacientes pediátricos con diagnóstico de Xeroderma pigmentoso. La edad mínima fue de 6 años y una edad máxima de 17 años, la edad promedio fue de 10.8 años. la edad promedio de diagnóstico fue de 7.0 años (DE \pm 3.9). En cuanto al sexo de los pacientes, 6 pacientes fueron del sexo femenino y 4 pacientes del sexo masculino. Gráfico 1

Gráfico 1. Sexo



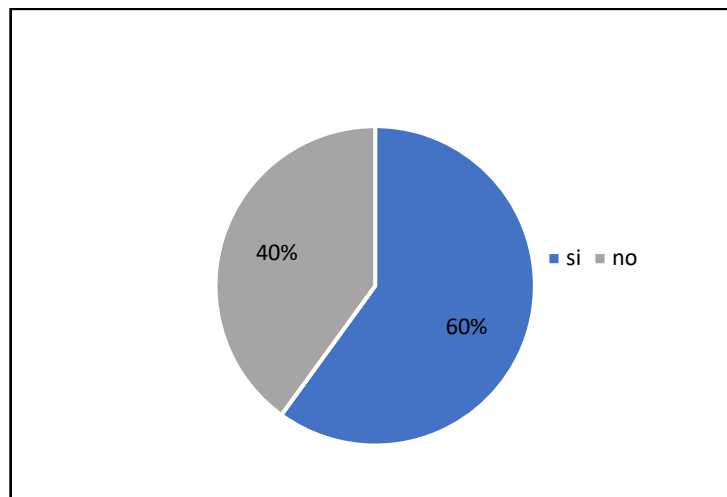
La mayoría de los pacientes procedía de la Ciudad de México con 5 pacientes, seguido del Estado de México con 2 pacientes, Hidalgo, Michoacán y Oaxaca con 1 paciente respectivamente. Gráfico 2

Gráfico 2. Lugar de procedencia



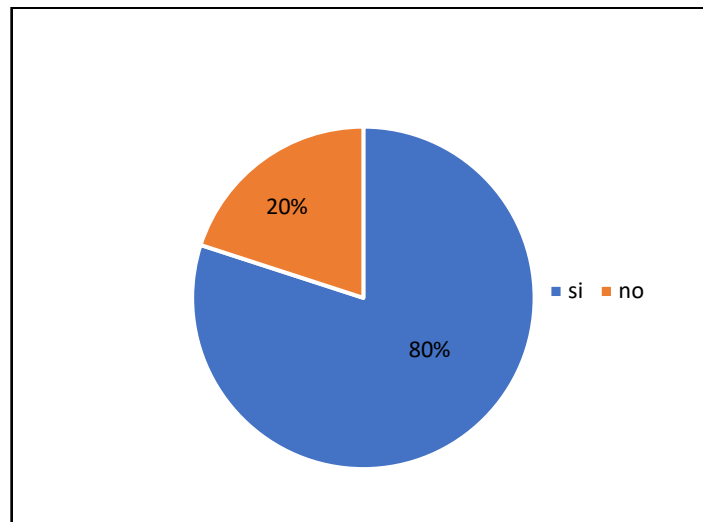
Respecto a la presencia de antecedentes heredo-familiares de Xeroderma pigmentoso, 6 pacientes (60%) si presentaron y 4 pacientes (40%) no presentaron historia previa de este. Gráfico 3.

Gráfico 3. Antecedentes heredo-familiares de XP



Se documentó la presencia de antecedente patológico, en este caso, antecedente de cáncer previo al diagnóstico, 8 pacientes (80%) si presentaron y 2 pacientes (20%) no presentaron historia previa de este. Gráfico 4.

Gráfico 4. Antecedente de cáncer previo al diagnóstico



La alteración neurológica estuvo presente en 5 pacientes (50%) y ausente en 5 pacientes (50%). Mientras que el compromiso oftálmico se documentó en 3 pacientes (30%) y ausente en 7 pacientes (70%). Gráfico 5, 6

Gráfico 5. Alteración neurológica

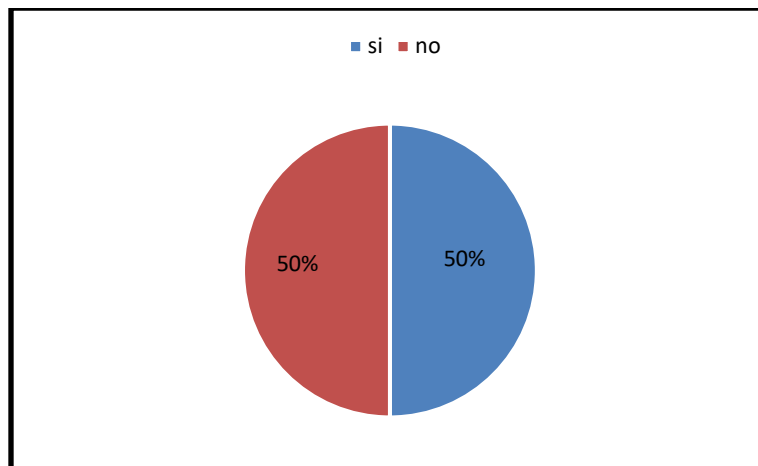
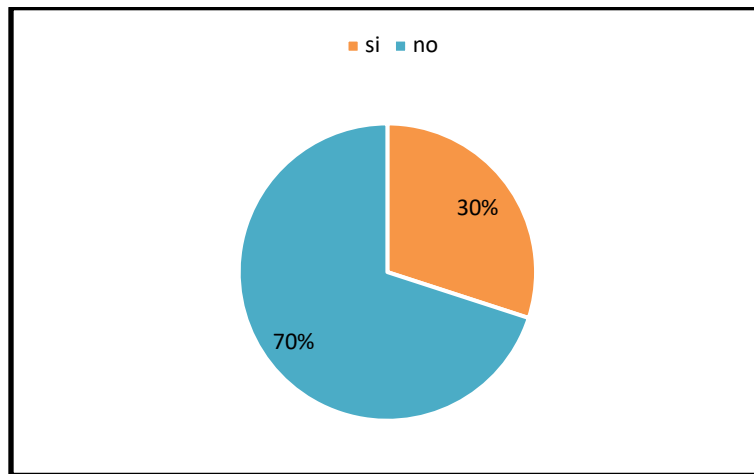
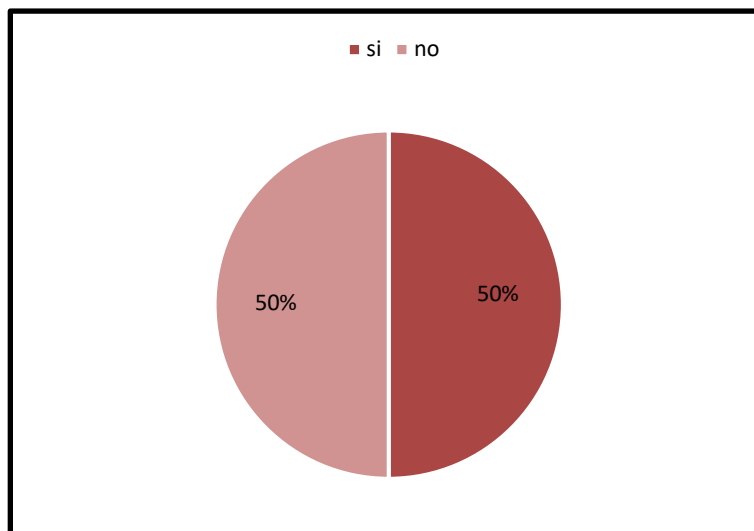


Gráfico 6. Compromiso oftálmico



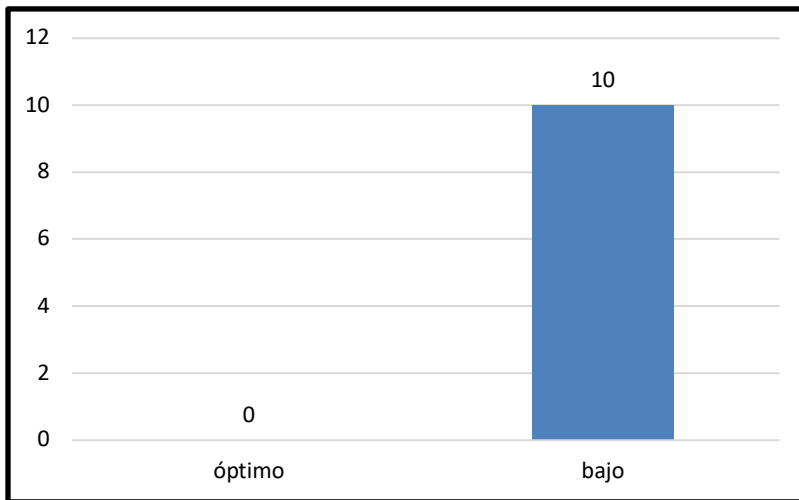
El 50% de los pacientes presentaron comorbilidades, las principales comorbilidades descritas fueron dificultad de aprendizaje, daño neurológico, retraso pondoestatural y alteraciones dentales y depresión, principalmente. Gráfico 7.

Gráfico 7. Comorbilidades.



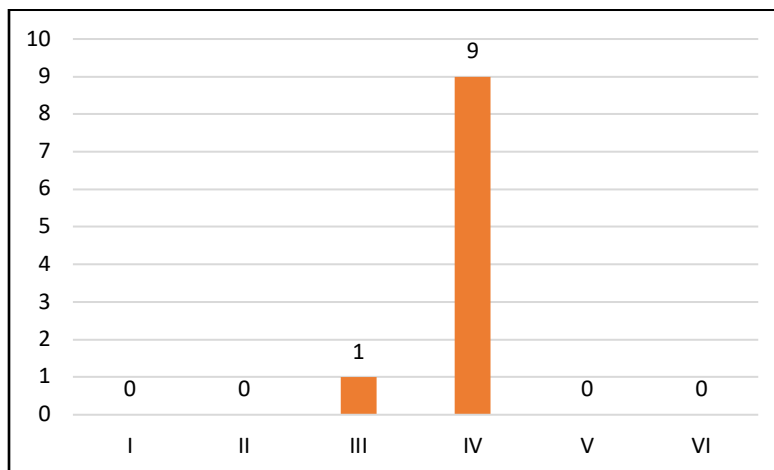
Los niveles de vitamina D fueron bajos en l total de pacientes (100%). Gráfico 7

Gráfico 7. Niveles de vitamina D



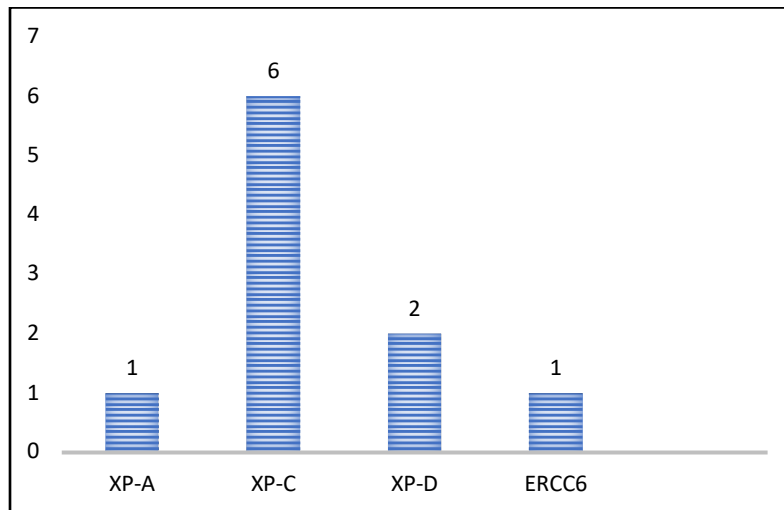
Con respecto a los fototipos encontrados, el predominante fue el fototipo IV presente en 9 pacientes (90%) seguido del fototipo III en un 1 paciente (10%), los fototipos restantes no estuvieron presentes. Gráfico 8

Gráfico 8. Fototipos



Las mutaciones genéticas más frecuentes fueron XP-C con una frecuencia de 6 pacientes (60%), seguido de XP-D con 2 pacientes (20%), XP-A y ERCC6 con frecuencia de 1 paciente (10%) cada uno. Gráfico 9

Gráfico 9. Mutaciones genéticas



El 30% (n=3) presentaron melanoma, el 90% (n=9) presentaron carcinoma espinocelular, el 80% (n=8) presentaron carcinoma basocelular, el 50% (n=5) presentaron carcinoma basoescamoso y el 60% (n=6) de los pacientes presentó queratosis actínica. El 100% de los pacientes presentó otro tipo de lesiones. Gráfico 10, **Tabla 1**

Gráfico 10. Tipos de cáncer

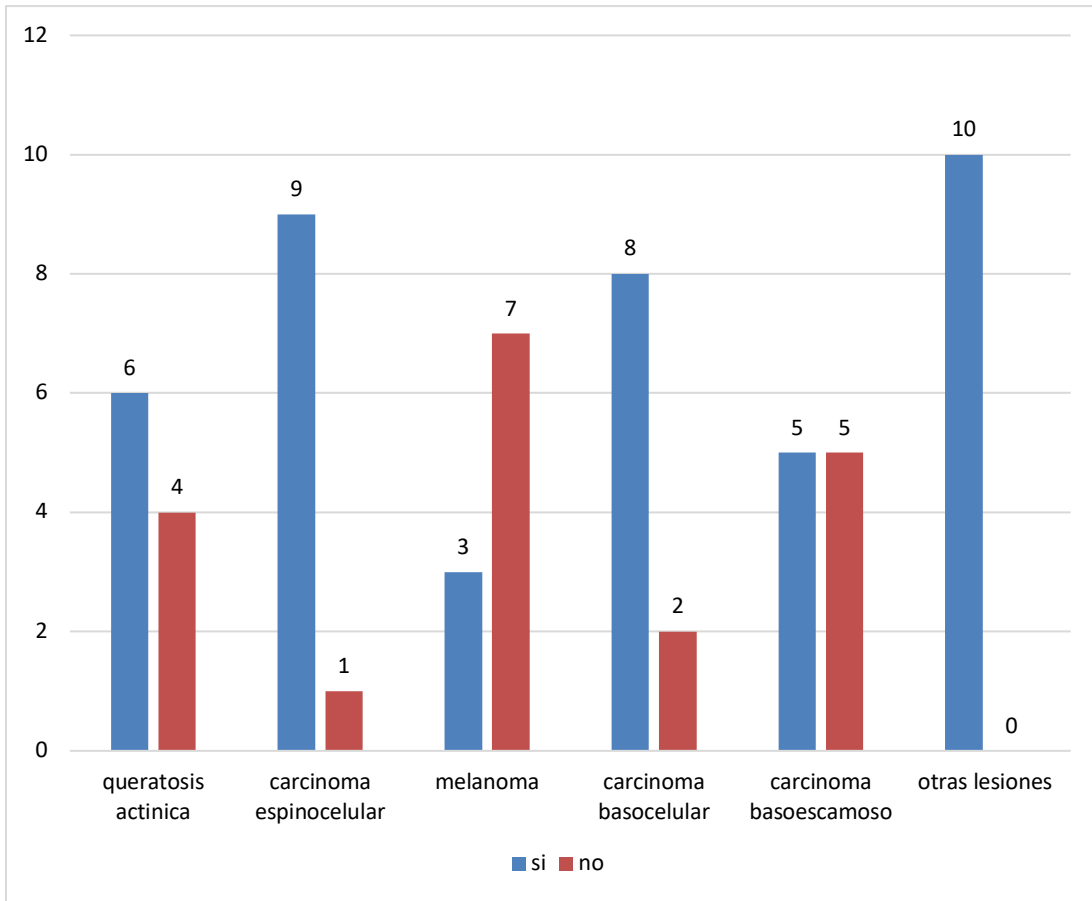


Tabla 1. Variedad de tipos de cáncer y otras lesiones.

Tipo	Variedad	Pacientes afectados	%
Melanoma N=3	Nodular in situ	1	33.3
	In situ tipo lentigo maligno	2	66.6
	In situ	1	33.3
Carcinoma basocelular N=8	Nodular	8	100
	Ulcerado	1	12.5
	Superficial	2	25
	Micro nodular pigmentado	3	37.5
	Nodular pigmentado	6	75
	Invasor inflamatorio	1	12.5
Carcinoma basoescamoso N=5	Nodular	4	80
	Ulcerado	1	20
	Micro nodular	1	20
	Adenoide	1	20
	Invasor patrón infiltrante	1	20
Carcinoma espinocelular N=9	In situ	3	33.3
	Metastásico	1	11.1
	Epidermoide bien diferenciado	6	66.6
	Focalmente invasor	1	11.1
	Cuerno cutáneo	1	11.1
	Infiltrante	1	11.1
	In situ bien diferenciado	1	11.1
Otras lesiones N=10	Maculas hiperpigmentadas	9	90
	Eritema	6	60
	Cicatriz atrófica	8	80
	Cuerno cutáneo	1	10
	Fibrosis	1	10
	Lentigo	7	70
	Queratosis seborreica	1	10
	Xerosis	2	20
	Atrofia	4	40
	Queratosis actínica	1	10

Tabla 2. Hallazgos dermatoscópicos

Tipo de cáncer	Hallazgos dermatoscópicos
Melanoma	<ul style="list-style-type: none"> • Red de pigmento • Estrías blanquecinas • Asimetría • Múltiples colores • Red de pigmento atípica • Áreas azul-gris • Parches de pigmento • Glóbulos atípicos • Cambios con respecto a lesión previa
Carcinoma basocelular	<ul style="list-style-type: none"> • Red de pigmento • Ulceración • Hojas de arce • Glóbulos azulados • Nido ovoide azul • Áreas en rueda de carro • Vasos arborizantes
Carcinoma espinocelular	<ul style="list-style-type: none"> • Escamas amarillentas • Eritema • Vasos en horquilla • Vasos lineales irregulares • Vasos glomerulares • Áreas sin estructura • Fondo rojo lechoso • Ulceración

14. DISCUSIÓN

El Xeroderma pigmentoso es una enfermedad genética rara, con una incidencia mundial escasa, y se caracteriza por una hipersensibilidad a la radiación UV, generalmente se presenta en los primeros años de vida, en el caso de los pacientes incluidos, la edad promedio en la que fueron diagnosticados fue de 7 años; es un trastorno autosómico recesivo, en este caso, el 60% de los pacientes tuvo antecedentes heredoheredofamiliares de Xeroderma pigmentoso.

Las alteraciones neurológicas suelen presentarse en hasta el 30% de los casos, en el presente estudio, el 50% de pacientes presentó alteraciones neurológicas; las alteraciones neurológicas asociadas presentan una evolución progresiva, lo que puede impactar en la disminución de la esperanza de vida. Por otro lado, el compromiso oftálmico se presentó en el 70% de los pacientes, de acuerdo a lo reportado, las anomalías oculares ocurren comúnmente debido a la fotosensibilidad desarrollada en dicho epitelio.

La mutación genética en pacientes con XP más común del mundo es la XP-C, en nuestro estudio correspondió al 60% de los pacientes, en quienes se reportó mayor frecuencia al deterioro neurológico en nuestra serie por ser la más común, sin embargo la variedad más asociada a manifestaciones neurológicas graves es la mutación XP-A, de la cual sólo se reportó un paciente. Al igual que en el resto de la literatura, nuestra serie reportó un 20% de pacientes con mutación XP-D, dichas pacientes son hermanas. Un caso, correspondiendo al 10% de la muestra, con mutación ERCC6, asociado a síndrome de Cockayne y la cual se encuentra clasificada como una de las mutaciones más raras de los pacientes con XP.

El fototipo más frecuente fue el IV, en 90% de los casos, al igual que la población mexicana en general.

Los carcinomas basocelulares y espinocelulares son los más frecuentes y pueden presentarse a los 8-10 años de edad, lo que coincide con lo observado en los pacientes del estudio, ya que el 80% presentó carcinoma basocelular y el carcinoma espinocelular se encontró en un 90% de los pacientes incluidos.

15. CONCLUSIÓN

La descripción en este estudio de las características clínicas, dermatoscópicas, histológicas y las mutaciones genéticas de los pacientes con Xeroderma pigmentoso en este centro hospitalario de referencia nacional, es la serie de casos pediátricos completos reportados más grande que existe en el país. En esta enfermedad rara que se puede presentar en la consulta del dermatólogo pediatra de manera aislada u ocasional, conocer su edad promedio de diagnóstico, asociaciones, complicaciones más frecuentes y su manejo; permiten al especialista a cargo una mejor toma de decisiones para el abordaje adecuado, seguimiento, tratamiento y consejería tanto al paciente como a sus familiares.

16. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

2022					
Actividades	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo
Elaboración y aprobación de anteproyecto.					
Revisión bibliográfica de artículos científicos relacionados.					
Reclutamiento, llenado y revisión de base de datos de pacientes y variables que se incluyeron en el estudio.					
Revisión de resultados y recolección final de datos.					
Análisis estadístico de resultados.					
Revisión por tutores.					
Versión final de protocolo de investigación.					

17. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lehmann J, Schubert S, Emmert S. Xeroderma pigmentosum: diagnostic procedures, interdisciplinary patient care, and novel therapeutic approaches: Diagnostics and therapy of xeroderma pigmentosum. *J Dtsch Dermatol Ges* [Internet]. 2014;12(10):867–72. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/ddg.12419>
2. Fayyad N, Kobaisi F, Beal D, Mahfouf W, Ged C, Morice-Picard F, et al. Xeroderma Pigmentosum C (XPC) mutations in primary fibroblasts impair base excision repair pathway and increase oxidative DNA damage. *Front Genet* [Internet]. 2020 [citado el 26 de marzo de 2022];11:561687. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fgene.2020.561687/full>
3. García Vargas A, Hernández Torres M, Balderrama Vargas C, Guzmán Sánchez D, Rodríguez Castellanos M. Xeroderma pigmentoso y carcinomas basocelulares en un infante. Tratamiento con imiquimod y cirugía. *Dermatología Cosmética, Médica y Quirúrgica* [Internet]. 2008; Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/cosmetica/dcm-2008/dcm083j.pdf>
4. Cleaver JE. Diagnosis of xeroderma pigmentosum and related DNA repair-deficient cutaneous diseases. *Curr Med Lit Dermatol*. 2008;13(2):41–8.
5. Lehmann AR, McGibbon D, Stefanini M. Xeroderma pigmentosum. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2011;6:70. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/1750-1172-6-70>

6. Mittal H, Mehndiratta S, Kaushik JS, Godbole T. De Sanctis-cacchione syndrome. Indian J Dermatol Venereol Leprol [Internet]. 2013 [citado el 23 de marzo de 2022];79(6):849. Disponible en: <https://ijdv.com/de-sanctis-cacchione-syndrome/>
7. DiGiovanna JJ, Kraemer KH. Shining a light on xeroderma pigmentosum. J Invest Dermatol [Internet]. 2012;132(3 Pt 2):785–96. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/jid.2011.426>
8. Anttinen A, Koulu L, Nikoskelainen E, Portin R, Kurki T, Erkinjuntti M, et al. Neurological symptoms and natural course of xeroderma pigmentosum. Brain [Internet]. 2008 [citado el 23 de marzo de 2022];131(Pt 8):1979–89. Disponible en: <https://academic.oup.com/brain/article/131/8/1979/266980>
9. Black JO. Xeroderma pigmentosum. Head Neck Pathol [Internet]. 2016;10(2):139–44. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s12105-016-0707-8>
10. Gonzalez Hernandez LE. XERODERMA PIGMENTOSA: EXPERIENCIA DE VIDA DEL PACIENTE Y PERSPECTIVA DE LA FAMILIA, PERSONAL DE SALUD Y DE LA COMUNIDAD [Internet]. [GUATEMALA]: UNIVERSIDAD SAN CARLOS DE GUATEMALA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO; 2018. Disponible en: http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/05/05_10967.pdf
11. Cuchilla JE. Diagnóstico de xeroderma pigmentoso y enfermedades cutáneas relacionadas con deficiencia en la reparación del ADN. Curr Med Lit Dermatol. 2008;13(2):41–8.
12. Xeroderma pigmentosum [Internet]. Humpath.com. [citado el 23 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.humpath.com/spip.php?article2530>

13. Sugasawa K. Xeroderma pigmentosum genes: functions inside and outside DNA repair. *Carcinogenesis* [Internet]. 2008 [citado el 26 de marzo de 2022];29(3):455–65. Disponible en: <https://academic.oup.com/carcin/article/29/3/455/2476536?login=false>
14. Kusakabe M, Onishi Y, Tada H, Kurihara F, Kusao K, Furukawa M, et al. Mechanism and regulation of DNA damage recognition in nucleotide excision repair. *Genes Environ* [Internet]. 2019;41:2. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s41021-019-0119-6>
15. Cleaver JE. Defective repair replication of DNA in xeroderma pigmentosum. *Nature* [Internet]. 1968 [citado el 26 de marzo de 2022];218(5142):652–6. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/218652a0>
16. Menck CF, Munford V. DNA repair diseases: What do they tell us about cancer and aging? *Genet Mol Biol* [Internet]. 2014 [citado el 26 de marzo de 2022];37(1 Suppl):220–33. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/gmb/a/DbWzccHPx5PmpNQ4jtPvssd/?lang=en>
17. Tafurt Y, Marin MA. Principales mecanismos de reparación de daños en la molécula de ADN. *Revista Biosalud* 2014; 13(2): 95-110.
18. Xeroderma pigmentosum - NORD (national organization for rare disorders) [Internet]. NORD (National Organization for Rare Disorders). 2015 [citado el 28 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://rarediseases.org/rare-diseases/xeroderma-pigmentosum/>
19. Nakano E, Takeuchi S, Ono R, Tsujimoto M, Masaki T, Nishigori C. Xeroderma pigmentosum diagnosis using a flow cytometry-based nucleotide excision repair assay. *J Invest Dermatol* [Internet]. 2018 [citado el 26 de marzo de

- 2022];138(2):467–70. Disponible en: [https://www.jidonline.org/article/S0022-202X\(17\)33030-0/fulltext](https://www.jidonline.org/article/S0022-202X(17)33030-0/fulltext)
20. Zheng J-F, Mo H-Y, Wang Z-Z. Clinicopathological characteristics of xeroderma pigmentosum associated with keratoacanthoma: a case report and literature review. *Int J Clin Exp Med*. 2014;7(10):3410–4.
21. Kraemer KH, DiGiovanna JJ. Forty years of research on xeroderma pigmentosum at the US National Institutes of Health. *Photochem Photobiol* [Internet]. 2015 [citado el 27 de marzo de 2022];91(2):452–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/php.12345>
22. Davila Flores V. Reporte de caso clínico y revisión de la literatura: “Niños de la luna”. *Xeroderma Pigmentosum*. En una adolescente atendida en el Centro de la piel. CEPI [Internet]. [Ecuador]: PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR FACULTAD DE MEDICINA; 2019. Disponible en: <http://repositorio.puce.edu.ec/bitstream/handle/22000/17212/DOC%20JULI%20TESIS%20XERODERMA%20PIGMENTOSUM.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
23. Nishigori C, Nakano E, Masaki T, Ono R, Takeuchi S, Tsujimoto M, et al. Characteristics of xeroderma pigmentosum in Japan: Lessons from two clinical surveys and measures for patient care. *Photochem Photobiol* [Internet]. 2019;95(1):140–53. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/php.13052>
24. Sánchez-Pedreño Guillén P, Hilario Martínez-Liarte J. Xeroderma pigmentoso. *Piel* (Barc, Internet) [Internet]. 2004 [citado el 26 de marzo de 2022];19(7):364–73. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1538§ionid=102305797>

25. Mareddy S, Reddy J, Babu S, Balan P. Xeroderma pigmentosum: man deprived of his right to light. ScientificWorldJournal [Internet]. 2013 [citado el 27 de marzo de 2022];2013:534752. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/tswj/2013/534752/>
26. Driban NE, Galdeano -Maria F, Poljak L, Dermatólogo M, Galdeano F, Poljak ML. Preneoplasias cutáneas y de mucosa oral [Internet]. Edu.ar. [citado el 26 de marzo de 2022]. Disponible en: https://bdigital.uncu.edu.ar/objetos_digitales/11125/libro-completo-versin-final-2.pdf
27. Inui H, Oh K-S, Nadem C, Ueda T, Khan SG, Metin A, et al. Xeroderma pigmentosum-variant patients from America, Europe, and Asia. J Invest Dermatol [Internet]. 2008;128(8):2055–68. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022202X15339713>

18. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Al tratarse de un estudio retrospectivo se obtuvo la información de los expedientes clínicos de los pacientes seleccionados de acuerdo a los criterios de inclusión por lo que se dependió del llenado exhaustivo y correcto de dichos registros.

19. ANEXOS

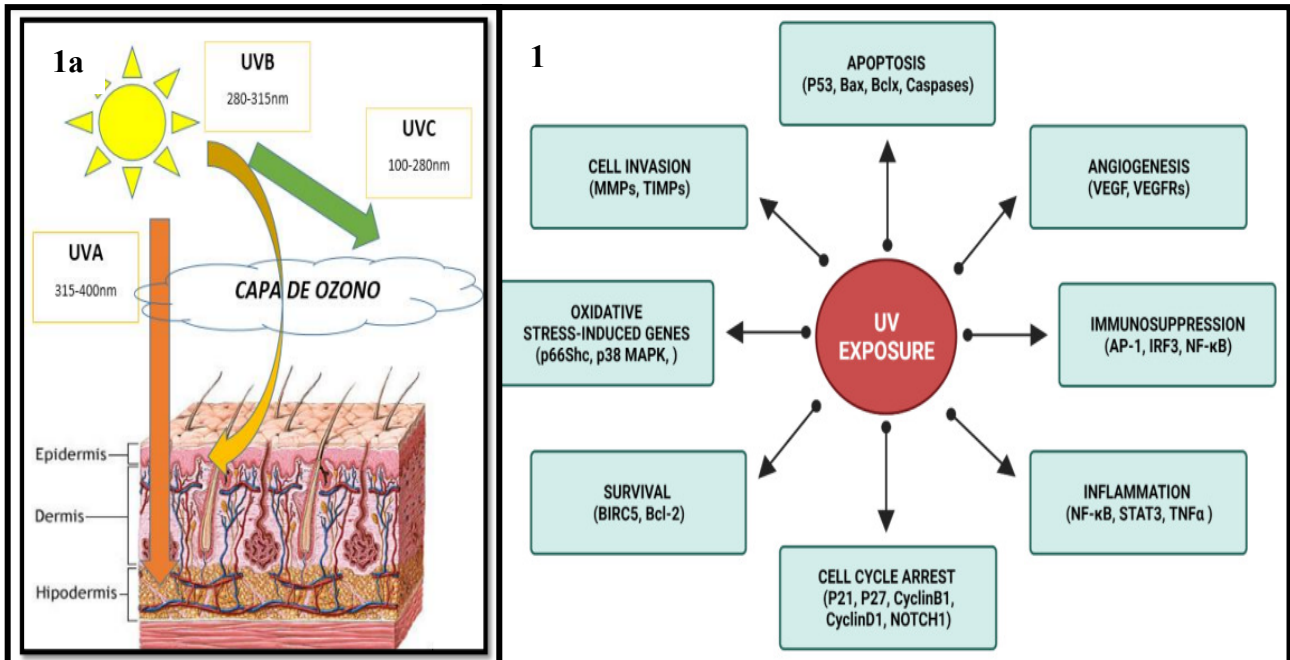


Figura 1a: Penetración de la radiación UV en la piel, recuperado de Dávila Flores 2019. **Figura 1b:** Representación esquemática de las vías intracelulares desencadenadas por la exposición a los rayos UV, recuperado de Piccione et al, 2021.

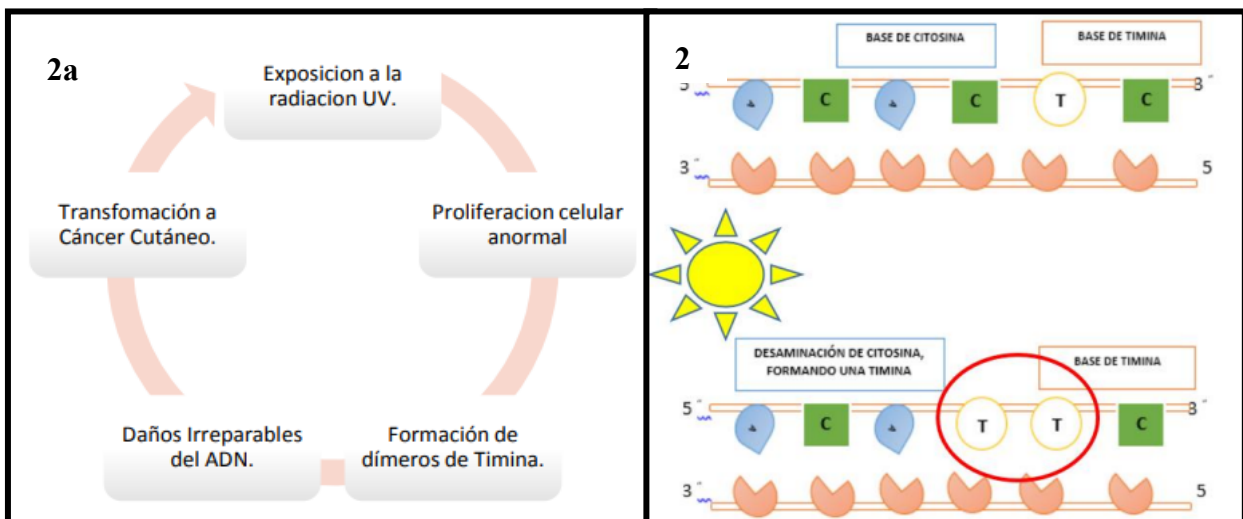


Figura 2a: fotocarcinogenesis , **figura 2b:** formación de dímeros de timina-timina recuperado de Davila Flores 2019.

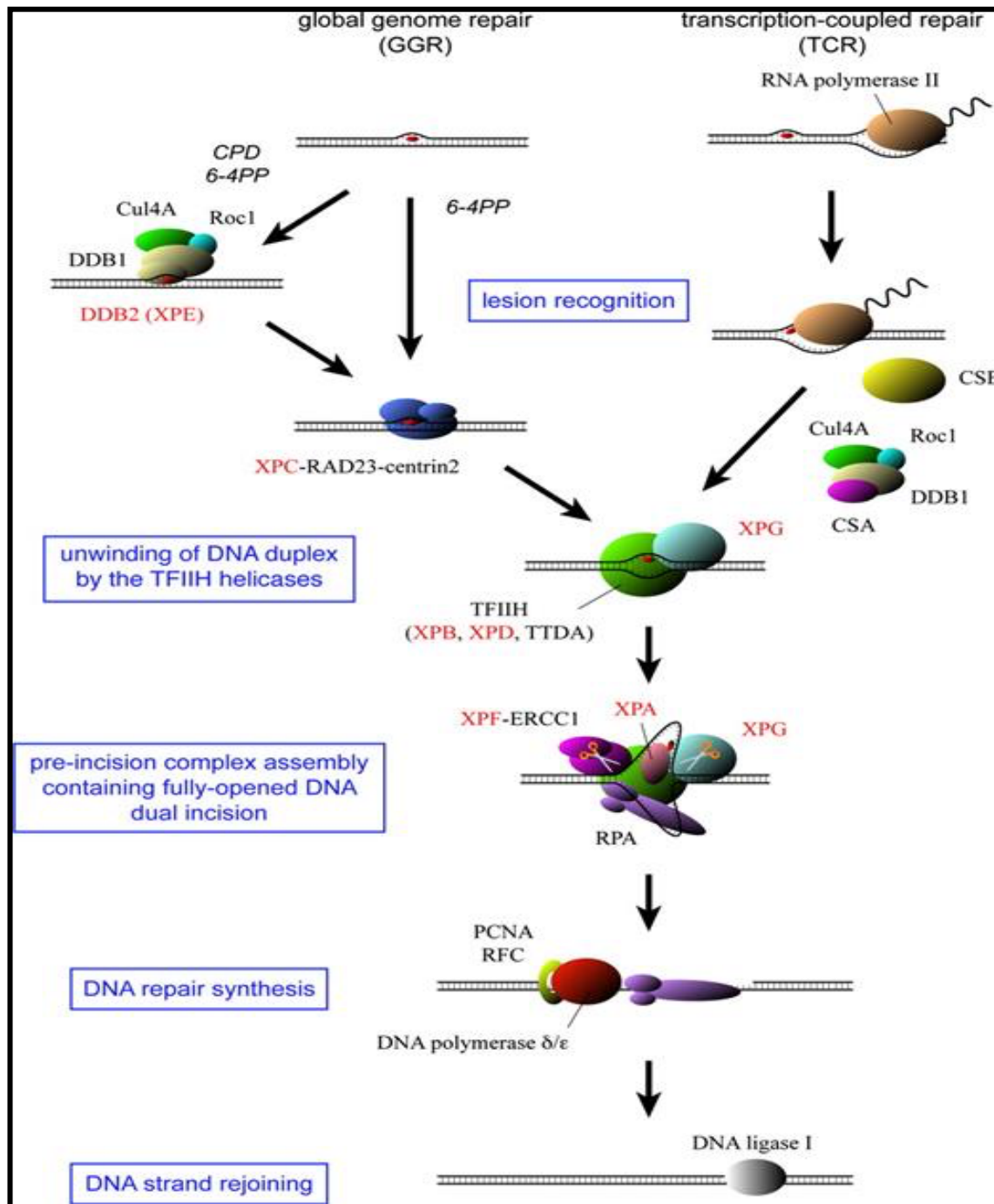


Figura 3: modelo del mecanismo NER humano, los productos del gen XP están resaltados en rojo.

Recuperado de Sugasawa k 2008.

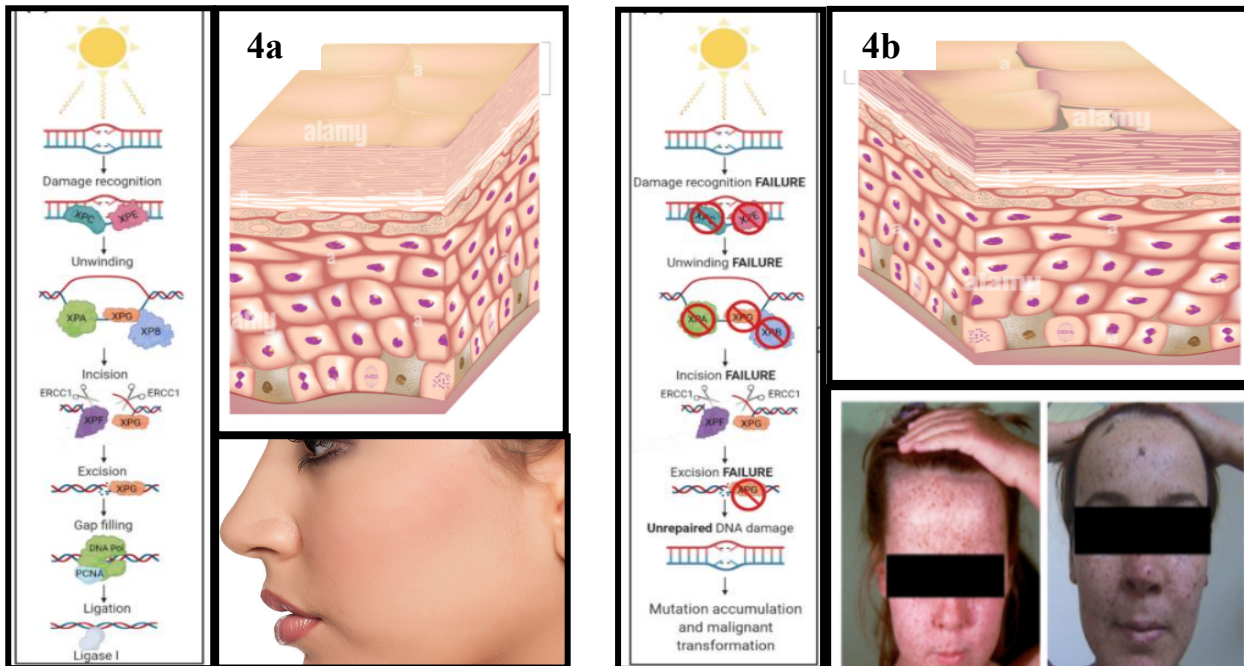


Figura 4a : representación esquemática de las características genómicas y de la piel de un paciente normal. **Figura 4b**: representación esquemática de las características genómicas y clínicas del daño inducido por rayos UV en pacientes con XP. Recuperado de Sugawawa k 2008.

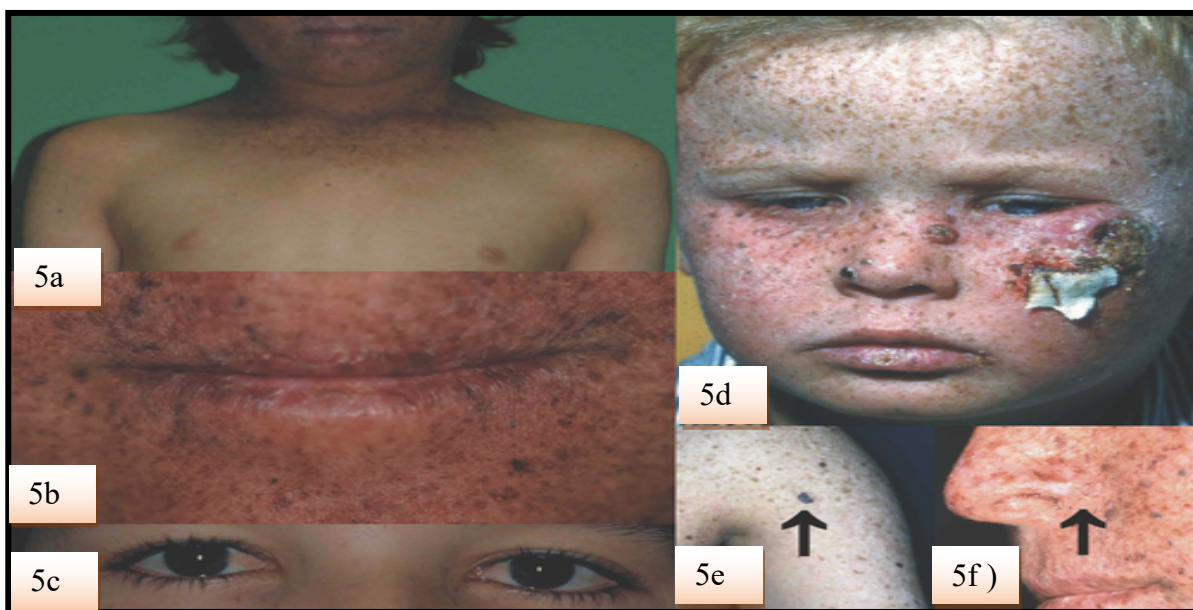


Figura 5: Signos de envejecimiento prematuro de la piel claramente limitados a las áreas expuestas al sol **figura 5a**: piel seca atrófica que muestra hiper e hipopigmentación **figura 5b**: lesión anterior del ojo **figura 5c**: niño con carcinoma de células escamosas grandes en la mejilla izquierda **figura 5d**: melanoma cutáneo en XP **figura 5e**: Carcinoma basocelular en XP **figura 5f**: síndrome de Cockayne recuperado de Lehmann et al 2014.

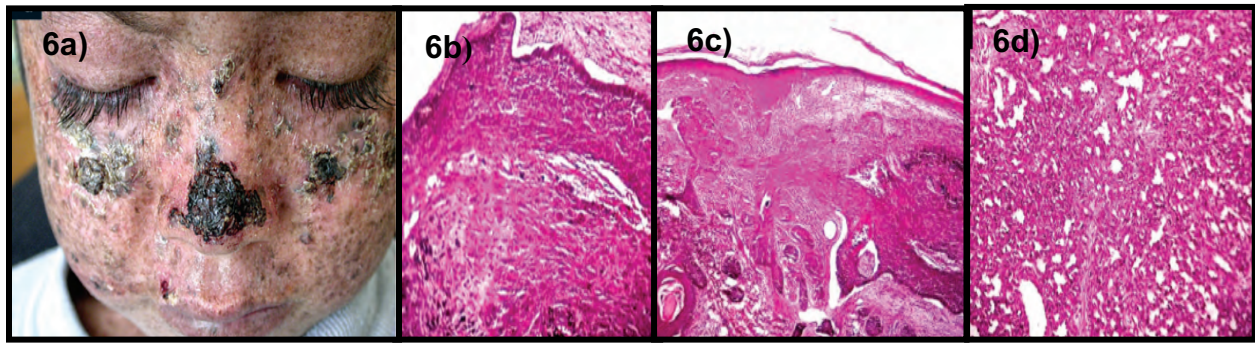


Figura 6a: Dorso nasal, regiones malaras y supraciliar izquierda caracterizadas por máculas discrómicas, numerosos tumores elípticos con bordes color café oscuro, exulceradas y cubiertas con costras serohemáticas que sobresalen en ambas mejillas. En la región parietooccipital izquierda presenta una neoformación ovoide pediculada de 1.5 cm, lisa, de color rojo vinoso, bien limitada, de evolución crónica. Presenta tricomegalia de pestañas y queilitis del labio inferior, sobresale la severidad de la fotofobia y del eritema conjuntival. **Figura 6b:** Biopsia de lesión supraciliar, malar derecha con carcinoma basocelular sólido hiperpigmentado, **figura 6c:** basocelular fibrosante en el dorso nasal y **figura 6d:** neoformación pediculada reportada como granuloma piógeno. Recuperado de Garcia et al 2008.

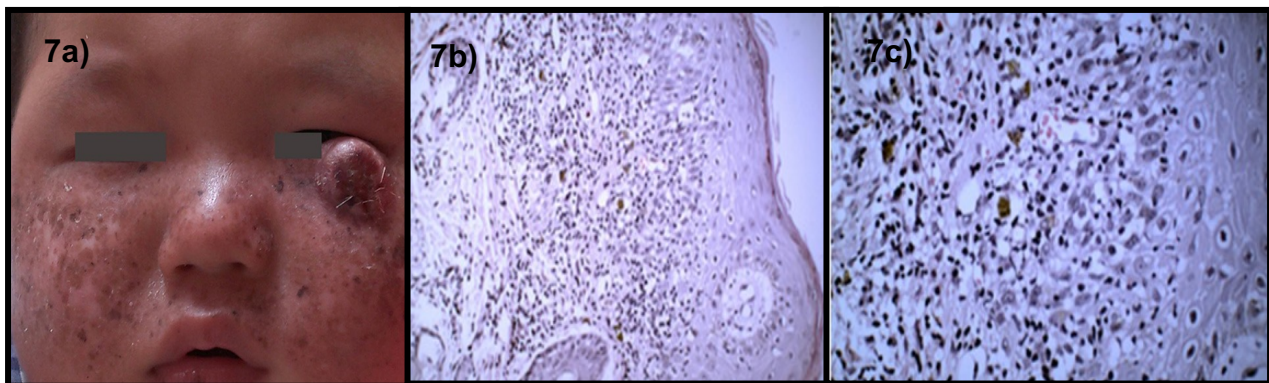


Figura 7a: Paciente con manchas y parches marrones, de diferentes tamaños, desfigurantes. Bajo el parpado inferior se observa masa globular hemisférica de bordes claros y aspecto rugoso. **Figura 7b:** Examen histológico de biopsia de piel que muestra hiperqueratosis epidérmica, infiltración de células inflamatorias crónicas de lamina de la dermis, gran cantidad de melanocitos en la capa de células basales, aumento irregular de melanina y células tisulares con pigmento. **Figura 7c:** Se observa hiperplasia epidérmica tipo labio en la zona central a ambos lados del borde, con hiperplasia de falso epiteloma en el fondo de la masa. También se observó infiltración de células inflamatorias; **figura 7d:** La epidermis de la masa llena de material queratínico con hiperplasia de falso epiteloma en la base de la masa. Recuperado de Zheng et al 2014.

Tabla 1: clasificación de las variables de xeroderma pigmentoso según el gen afectado y su asociación a sus características y signos clínicos presentados. Recuperado de Davila Flores 2019.

Clasificación	Características
Grupo A	Presenta alteraciones neurológicas mínimas o severas que incluye al síndrome DeSanctis-Cacchione.
Grupo B	Pacientes con mutación en alelo del gen XP-B. acompañado de enanismo, sordera neurosensorial, retraso mental severo, cataratas, atrofia óptica, ataxia y enfermedad cardiovascular.
Grupo C	Paciente con mutación en uno o ambos alelos del gen XP-C. presenta manchas hiperpigmentadas típicas en piel y mucosas.
Grupo D	Presentan lesiones cutáneas que se acompañan de anomalías neurológicas típicamente tardías.
Grupo E	Con tendencia a desarrollar CCB
Grupo F	Presentan sintomatología típica cutánea, sin presentar anomalías neurológicas o cáncer de piel.
Grupo G	Clínica variante, con lesiones cutáneas hasta deterioro sistémico grave con caquexia y muerte en la primera década.
Tipo variante o grupo V	En estos pacientes se ha encontrado un correcto funcionamiento del sistema de escisión de nucleótidos y una deficiencia en el ADN polimerasa.

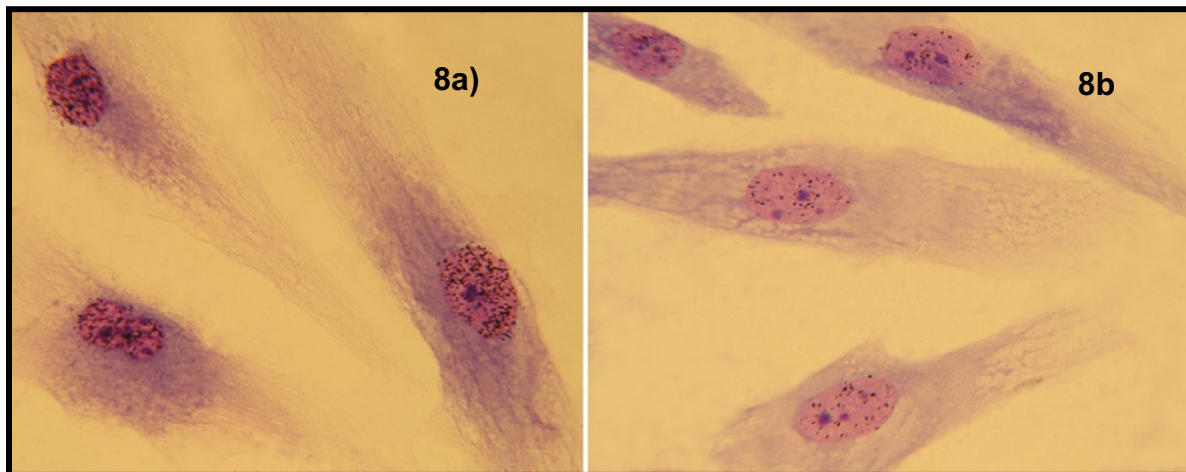


Figura 8: Ensayo UDS, autorradiografías de preparación de fibroblastos dérmicos radiados con luz UV e incubados con H-timidina, el número de granos es una medida directa y cuantitativa de la capacidad de la célula para realizar la reparación por escisión. **Figura 8a:** células normales, **figura 8b:** células de un paciente XP que muestra menos granos y, por lo tanto, una capacidad reducida para realizar UDS. Recuperado de Lehmann et al 2011.

20. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Características clínicas, dermatoscópicas, histológicas y mutaciones genéticas en pacientes con Xeroderma pigmentoso.

Instrucciones: Completar la información o marcar con una X según sea el caso.

Folio: _____

Fecha: _____

Sexo: M F

Edad: _____

Edad de diagnóstico: _____

Lugar de origen: _____

Antecedentes heredofamiliares: SI NO

Antecedente personal patológico: SI NO

Fototipo: I II III IV V VI

Alteraciones neurológicas: SI NO

Compromiso oftálmico: SI NO

Niveles de vitamina D: _____ ng/ml

Comorbilidades: SI NO

Características dermatoscópicas: a) estructuras vasculares o vasos arborisantes

b) patrones melanocíticos c) red de pigmento atípico

Mutación genética: XP-A XP-B XP-C XP-D XP-E XP-F XP-G XP-Variante

Melanoma: SI NO

Carcinoma espinocelular: SI NO

Carcinoma basocelular: SI NO

Queratosis actínica: SI NO