



Xerodermia Pigmentosa. Reporte de dos casos clínicos

Xeroderma Pigmentosa. Report of two clinical cases

Evelyn Olalla López¹
Fernando José Sandoval Portilla²
Fernando Sandoval Vernimen³

¹ Universidad San Francisco de Quito. Colegio de Ciencias de la Salud. Escuela de Odontología. Clínica de Odontología. Campus Cumbayá, oficina CO 106 casilla postal 17-1200-841. Quito Ecuador. Correo electrónico: evelynolalla@hotmail.com

² Universidad San Francisco de Quito. Colegio de Ciencias de la Salud. Escuela de Odontología. Clínica de Odontología. Campus Cumbayá, oficina CO 106 casilla postal 17-1200-841. Quito Ecuador. Correo electrónico: fjose28@hotmail.com

³ Universidad San Francisco de Quito. Colegio de Ciencias de la Salud. Escuela de Odontología. Clínica de Odontología. Campus Cumbayá, oficina CO 106 casilla postal 17-1200-841. Quito Ecuador. Correo electrónico: fsandoval@usfq.edu.ec

Editado por / Edited by: Johanna Monar

Recibido / Received: 6-07-2019

Aceptado / Accepted: 4-02-2020

Publicado en línea / Published online: 02-03-2020

DOI: <https://dx.doi.org/10.18272/oi.v6i1.1496>

24-36

24
Volumen 6
Número 1

Resumen

La xerodermia pigmentosa (XP) es un trastorno autosómico recesivo. Se presenta con manifestaciones cutáneas como: aparición de manchas, pecas, eritema, vesículas, carcinomas y melanomas en zonas expuestas a la radiación solar que incluyen piel y mucosas. Además de lesiones oculares como: fotofobia, conjuntivitis, úlceras, ceguera y en ciertos casos alteraciones neurológicas. En este artículo se presenta dos casos clínicos de pacientes con diagnóstico de xerodermia pigmentosa con manifestaciones cutáneas, oftalmológicas y orales.

El objetivo de este trabajo es presentar las manifestaciones orales que se presentan en la xerodermia pigmentosa, su diagnóstico precoz, tratamiento y prevención.

Palabras clave: xerodermia pigmentosa, melanoma, cáncer, manifestaciones orales.

Abstract

Xeroderma pigmentosa (XP) is an autosomal recessive disorder. It presents with cutaneous manifestations such as the appearance of stains, freckles, erythema, vesicles, carcinomas and melanomas in exposed areas of solar radiation, including skin and mucous membranes. In addition to eye injuries such as photophobia, conjunctivitis, ulcers, blindness and in some cases neurological alterations. This article presents two clinical cases of patients with a diagnosis of xeroderma pigmentosa with cutaneous, ophthalmological and oral manifestations.

The objective of this article is to present the oral manifestations that occur in xeroderma pigmentosa, its early diagnosis, treatment and prevention of them.

Keywords: xeroderma pigmentosa, melanoma, cancer, oral manifestations.

Introducción

La xerodermia pigmentosa (XP) es un trastorno genético autosómico recesivo que se asocia a un déficit del ADN para reparar los foto-productos inducidos por radiación UV. Se conocen al menos siete subtipos genéticos (A-G) y una variante (XPV)^{1,2}.

La xerodermia pigmentosa fue reportada por primera vez en 1874 por Hebra y Kaposi. Esta se manifiesta con alteraciones cutáneas, oculares, orales y neurológicas como: aparición de manchas, pecas, máculas hipopigmentadas, eritema, vesículas incluso después de una exposición al sol mínima, piel seca, poiquilodérmica, alteraciones neoplásicas como: carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales, melanoma, menos frecuentes queratoacantoma y angio-



sarcoma en áreas del cuerpo expuestas al sol incluyendo piel y mucosas. Además de pérdida de pestañas, ectropión, entropión, fotofobia, cambios pigmentarios oculares, conjuntivitis, queratitis corneal, úlceras y ceguera^{2,3,4,5}.

Esta patología afecta tanto a hombres como a mujeres con una prevalencia mayor en regiones de Oriente medio y en poblaciones con elevada tasa de consanguinidad^{1,6}.

Su diagnóstico puede ser establecido con una prueba de fotosensibilidad que muestra una dosis mínima reducida de eritema en el rango de 290 a 340 nm, sin embargo, estas no son sensibles ni específicas para xerodermia pigmentosa. Las pruebas especializadas como el test de hipersensibilidad celular a la radiación UV donde los fibroblastos cultivados se extraen de una biopsia de piel se fusionan con fibroblastos de líneas de Xerodermia Pigmentosa (XP) conocidas y se exponen a radiación UV, si la reparación posterior del ADN es defectuosa el grupo de complementación de XP puede identificarse a partir de la línea de XP fusionada utilizada. Estas prueban también incluyen estudios de rotura cromosómica, secuenciación de genes para identificar el gen específico y clonación de todos los genes de xerodermia pigmentosa^{2,5}.

El diagnóstico diferencial de la XP se debe realizar con otros dos síndromes causados por mutaciones de los genes de la vía de reparación de los nucleótidos (ADN) como son: el Síndrome de Cockayne (CS) y la Tricotodistrofia (TTD)¹.

Por lo general los pacientes no muestran anomalías al nacimiento, las diferentes manifestaciones cutáneas se desarrollan durante los primeros 2 años. A medida que el paciente se expone al sol se observa el desarrollo de pecas irregulares progresivas, hiperpigmentación moteada e hipopigmentación, sequedad, atrofia, telangiectasias, fotofobia e irritación ocular^{1,6}.

Las manifestaciones cutáneas se caracterizan por modificaciones polimorfas de la piel expuesta a la luz y la aparición de diferentes variedades de neoplasias cutáneo-mucosas. La enfermedad suele evolucionar en tres estadios:

- Estadio de eritema persistente se caracteriza por la aparición de un eritema en zonas del cuerpo descubiertas expuestas al sol, con una intensidad que guarda relación tanto con la duración de la exposición como con la forma genética. Clínicamente similar a una quemadura solar, aunque de tipo inhabitual por su aparición tardía y su carácter persistente además se acompaña de xerosis cutáneo-mucosa con queilitis y fotofobia.
- Estadio de discromías caracterizado por los trastornos pigmentarios que se instauran progresivamente y se hacen evidentes a partir del primer año como pequeñas máculas pigmentadas lenticulares y de límites imprecisos. Estas lesiones pueden aparecer de forma aislada en las zonas no expuestas al sol o múltiples que confluyen para formar placas vitiliginosas atróficas o esclerosas que provocan una atresia de los labios, de los párpados y de las narinas.
- Estadio de tumores cutáneo-mucosos, la aparición de tumores cutáneo-mucosos es inevitable y constituye el factor de gravedad de la enfermedad. Se

trata de diversos tumores benignos, queratosis actínicas y tumores malignos que se caracterizan por una frecuencia elevada y una aparición precoz desde la primera infancia ¹.

El tratamiento es transitorio, consiste en la foto protección temprana y rigurosa de la radiación solar evitando el sol, con el uso de protector solar y ropa apropiada. Los tratamientos experimentales con enzimas reparadoras de DNA tópicos y retinoides orales parecen un gran avance en la prevención del cáncer. Sin embargo, la supervivencia libre de cáncer se basa únicamente en la protección de la luz de todo el cuerpo, las resecciones quirúrgicas de tumores de piel y los injertos autólogos ^{1,2,7}.

Presentación de casos clínicos

Se presentan dos casos clínicos de pacientes con diagnóstico de Xerodermia pigmentosa.

Caso 1

Paciente masculino de 17 años. Al examen clínico se observa pecas, maculas, carcinomas basocelulares/escamocelulares en la piel expuesta a la radiación solar: punta nasal, mejillas, labio superior e inferior y mucosa de labio inferior. Así como lesiones oculares progresivas que ocasionaron ceguera. Se observa también lesión en región geniana de lado izquierdo de 3 meses de evolución compatible con absceso cutáneo, en el examen clínico se descarta origen odontogénico. Figura 1. En la tomografía computarizada se observa proceso ocupativo a nivel de pómulo izquierdo que mide aproximadamente 28 mm en su eje longitudinal 30 mm trasversal y 28 mm en antero- posterior de localización cutáneo, subcutáneo de bordes lobulado. También se observa lesión ocupativa de similares características a nivel de glándula submaxilar izquierda. Figura 2.



Figura 1. Manifestaciones cutáneas en piel y mucosa de labio inferior en paciente con xerodermia pigmentosa.

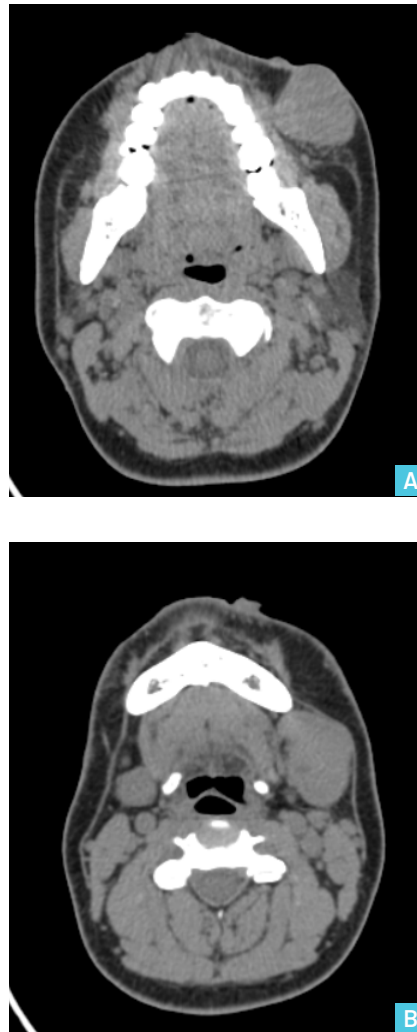


Figura 2. Tomografía computarizada. **A:** Se observa proceso ocupativo a nivel de glandula submaxilar izquierda. **B:** se observa lesión ocupativa en pómulo.

Caso 2

Paciente masculino de 8 años con diagnóstico de xerodermia pigmentosa. Al examen clínico se observan lesiones cutáneas, pigmentaciones en cara, pechos y manos. Figura 3.

Intraoralmente se observa órgano dental N° 11 con movilidad dental, exposición radicular y lesión en tejidos blandos, por lo que se realizó exodoncia y enuclea-

ción de lesión en encía la misma que se envió a histopatología. Figura 4. El estudio de histopatología reporto carcinoma escamoso intraoral. Se realizaron controles postquirúrgicos y seguimiento del paciente por 2 años, con evolución favorable sin recidiva. Figura 5.



Figura 3. Manifestaciones cutáneas en piel, brazos, manos y pecho.

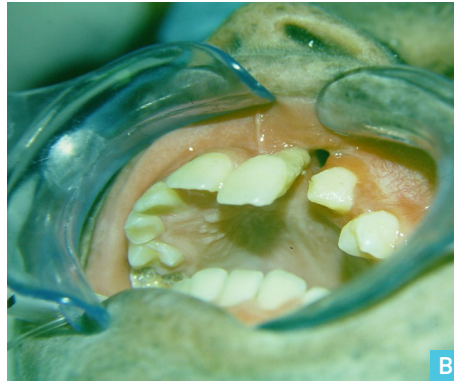


Figura 4: A: manifestaciones intraorales , movilidad de oD# 11. Y lesion en tejidos blandos. B: exodoncia de od# 11 , y enucleacion de lesion para biopsia, postuirurgico inmediato.

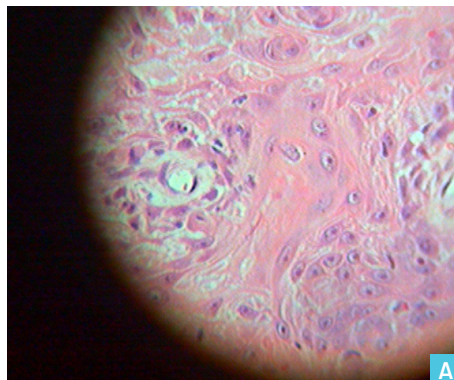




Figura 5. A: corte histopatológico de carcinoma escamosos. **B:** Control postoperatorio de 30 días de evolución. **C:** control post operatorio de 2 años de evolución. **D:** remplazo protésico de órganos dentales perdidos, no se observa recidiva.



Discusión

La xerodermia pigmentosa es una enfermedad hereditaria que se transmite de forma autosómica recesiva. Este trastorno se ha descrito en todas las poblaciones tanto en hombres como mujeres con una frecuencia de aproximadamente 1 de cada 250 000 nacidos vivos. Shaikh B. y cols. en el 2005 reportan una incidencia de 1: 250 000 en Estados Unidos a un máximo de 1: 40 000 en Japón, mientras que Zghal M. y cols. en el 2014 señalan una incidencia de 1: 300.000 en Estados Unidos y en Europa 1: 100.000 en Japón y 1: 10.000 en Oriente Medio y ciertas regiones con una elevada tasa de consanguinidad y familias numerosas^{1,8}.

El defecto genético exacto todavía no se entiende completamente en todas las formas de XP: (A-G) y XPV; pero el defecto básico radica en la reparación por escisión de nucleótidos, lo que lleva a una reparación deficiente del ADN dañado por Radiación. La radiación UV posee un potencial energético elevado y un intenso poder mutágeno. Actúa sobre la iniciación y el desarrollo del cáncer. Altera los oncogenes y es inmunosupresora. Por lo tal en la XP el defecto de reparación del ADN lesionado por la radiación UV es responsable de la aparición de un número elevado de células mutadas^{8,9}.

La Xerodermia Pigmentosa se caracteriza por cambios en la piel como pecas irregulares progresivas, hiperpigmentación moteada e hipopigmentación, sequedad, eritema persistente en áreas expuestas al sol y fotofobia caracterizada por sequedad ocular, efecto irritante, epifora y aparición progresiva de una opacificación de la córnea. Estos síntomas pueden aparecer inmediatamente después del nacimiento o dentro de los primeros tres años de vida, pero es posible que no se desarrollen hasta el final de la infancia o que no se reconozcan hasta la edad adulta^{3, 9}. Según Alymlahi E. y cols. en el 2005 los pacientes con xerodermia pigmentosa tienen un riesgo de desarrollar cáncer de piel aproximadamente 1000 veces más que el de la población general. Mientras que Zghal M. y cols. en el 2014 afirman que la probabilidad es 4800 veces mayor de desarrollar lesiones cancerígenas y 2000 veces mayor de desarrollar melanomas cutáneos que en la población general^{1,6}.

La edad de aparición del cáncer de piel se reduce en aproximadamente 50 años en pacientes con Xerodermia Pigmentosa en comparación con el de la población general. En sus estudios Shaikh B. y cols. 2005 encontraron neoplasias cutáneas en pacientes jóvenes entre los 3, 5 y 14 años con una media de 9 años. Además, estos pacientes tienen un mayor riesgo de desarrollar malignidad cutánea sobre todo cuando se ven gravemente afectados a principios de infancia. Shaikh B. y cols. 2005 mencionan un riesgo 1000 veces mayor de desarrollar una malignidad cutánea en pacientes menores de 20 años^{6,8}.

Kramer K. y cols. 2007 informaron una incidencia de neoplasias malignas de la piel en el 45% y de carcinoma basocelular en 55%, carcinoma escamocelular en 40%, el carcinoma de células basoescamoso en 4,8% y del angioma en 81,25%. Akdeniz N. y cols. 2012 reportaron la incidencia de neoplasias cutáneas en un 40% todas encontradas en la exposición al sol con mayor frecuencia en la cara^{8,10, 11}.

Los carcinomas basocelulares y escamocelulares son los tumores malignos más frecuentes con un riesgo 100.000 veces mayor que en la población general de la misma edad y se presenta en mayor número sobre todo en región facial, cabeza, cuello, labios y punta de la lengua. El melanoma ocupa el segundo puesto en frecuencia tras los carcinomas y afectan al 11-15% de los pacientes encontrándose en la cabeza y el cuello ^{6,9}.

Existen reportes de otros tipos de neoplasias cutáneas menos comunes como angiosarcomas, fibrosarcoma, fibroxantomas atípicos o de carcinomas sebáceos. Además de aparición de neoplasias pulmonares, uterinas y de sistema nervioso central ^{6,9}.

Las manifestaciones orales suelen aparecer antes de los 20 años, incluye el desarrollo de tumores malignos en labio, lengua y la mucosa bucal como el carcinoma de células escamosas, con una incidencia de 1 al 6%, carcinoma de células basales y la queilitis actínica que es una lesión potencialmente maligna a que afecta el labio inferior. Estas lesiones pueden ser dolorosas sobre todo cuando los pacientes abren la boca para alimentarse, hablar, respirar y para el desempeño de la higiene bucal. Por lo tanto, el paciente tiene malos hábitos de higiene y, en consecuencia, una alta tasa de placa dental, caries y enfermedad periodontal ^{4,8,12}.

La afectación oftalmológica se observa en casi 80% de los casos. Los ojos son los segundos órganos más comunes involucrados en la XP debido a la exposición directa a la radiación UV de la luz solar. Las neoplasias oculares y otras anomalías suelen ser limitadas a la conjuntiva, córnea, cristalino y párpados. Las conjuntivas sufren una alteración grave con xerosis, congestión conjuntiva crónica, hiperemia, telangiectasias, y manchas pigmentarias que con el tiempo pueden epidermizarse. Los párpados pueden presentar ectropión, lo que agrava el pronóstico ocular, la gravedad se debe a la aparición de tumores benignos y sobre todo malignos y melanomas de localización palpebral, límbica o conjuntival, lo que compromete el pronóstico funcional y vital ^{8,9,11}.

Las características oculares como fotofobia según Zghal M. y cols. 2014 se encuentran en el 40% de los pacientes, Kraemer K y cols. 2007 en sus estudios observaron fotofobia en el 50% de los casos y Shaikh B. y cols (2005) reportaron fotofobia en el 80% de los casos de pacientes con Xerodermia Pigmentosa. Además las neoplasias oculares como carcinoma basocelular y melanoma maligno fueron observados frecuentemente en la conjuntiva, córnea y párpados, así Kraemer K y cols.2007 han reportado 11% de casos con malignidad ocular mientras que otros autores han reportado un 20% de neoplasias oculares ^{8,9,10}.

Las manifestaciones neurológicas según Zghal M. y cols. 2014 se encuentran en el 14-40% de los casos de xerodermia pigmentosa, sobre todo en los grupos: A, B, D mientras que Akdeniz N. y cols. 2012 observaron una incidencia de 20% -30% de los casos con una edad de aparición neurológica que va desde el periodo infantil hasta la segunda década de la vida ^{1,9,11}.



La aparición de alteraciones neurológicas suele ser más tardía que la de las manifestaciones cutáneas y no guardan relación con la gravedad de estas. Estas reflejan una degeneración de las neuronas centrales o periféricas, debida a la acción probable de ciertos metabolitos endógenos. Y van desde una neuropatía periférica, síndrome piramidal hasta trastornos aislados del movimiento, como la ataxia y retraso del desarrollo que produce un retraso mental, los mismos que se agravan con la edad⁹.

Actualmente no existe un tratamiento curativo para los pacientes con Xerodermia Pigmentosa. La supervivencia libre de cáncer se basa únicamente diagnóstico precoz seguido de la educación del paciente y la familia. Por lo tal la detección temprana de las neoplasias malignas que se presentan en pacientes con XP es necesaria porque estas crecen rápidamente, hacen metástasis y conducen a la muerte. La mayoría de estos pacientes tiene un promedio de vida de 30 años por la progresión del cáncer de piel^{4, 6, 9}.

La prevención es muy importante en los pacientes diagnosticados con Xerodermia Pigmentosa estos deben estar protegidos de la exposición solar se recomienda el uso de ropa protectora, filtros solares, gafas de sol con protector lateral y aplicación gotas, pomadas de metilcelulosa y/o lagrimas artificiales para el correcto cuidado de los ojos. Debido a esta protección los pacientes pueden sufrir una consecuente deficiencia de vitamina D y deben tomar suplementos de forma rutinaria^{1,6}.

La primera línea de tratamiento es la resección de los tumores pre- malignos o malignos y el autoinjerto de piel de las áreas no expuestas a la radiación solar ni luz. También se han tratado con quimio y la radioterapia, sin embargo, no se ha encontrado un tratamiento eficaz^{1,6}.

Otros tratamientos que se han descrito en la literatura son la dermoabrasión, el afeitado del dermatoma, la cirugía reconstructiva, la aplicación tópica de fluorouracilo que ayuda a la eliminación de las queratosis actínicas y como tratamiento paliativo de los carcinomas de células escamosas faciales no resecables y un régimen oral de retinoides como la isotretinoína oral (2 mg / kg / d) que disminuyo la frecuencia de cáncer de piel pero su uso estuvo acompañado de efectos tóxicos significativos. Así como la aplicación de antioxidantes locales a expensas de formulaciones con enzimas como superóxido dismutasa y catalasa. Y tratamientos experimentales con enzimas reparadoras de ADN tópicas^{11,14}.

Se debe considerar además los controles oftalmológicos y neurológicos al menos una vez al año, para valoración de la pérdida de visión que ocurre frecuentemente por la aparición de los tumores en el segmento anterior del ojo, la realización de exámenes complementarios para observar el estado neurológico del paciente que incluyen: tomografía computarizada, resonancia magnética electroencefalograma, electromiograma y biopsia neuromuscular¹.

Así como el cuidado oral sobre todo en pacientes con cáncer en la región oral y perioral. Se sugiere un control regular con el odontólogo para la detección de le-

siones premalignas o malignas y manejo de protocolos para profilaxis, aplicación de fluoruro tópico y procedimientos dentales como: exodoncias y restauraciones, estas se convierten en un desafío para el profesional debido al difícil acceso a la cavidad bucal, en algunas ocasiones la sedación o la anestesia general deben considerarse para procedimientos regulares en odontología. Además, se educa al paciente sobre correcta higiene oral y uso de enjagües bucales de gluconato de clorhexidina al 0,12%, se debe evitar el uso de enjuagues bucales con una alta concentración de alcohol porque existe un mayor riesgo de desarrollar cáncer oral en estos pacientes¹².

Estos tratamientos y medidas preventivas tienen sus limitaciones en el manejo de la Xerodermia Pigmentosa. Actualmente la investigación se orienta hacia el desarrollo de la terapia génica y hacia la reducción del número de nuevos casos a través de la educación con limitación de matrimonios consanguíneos, determinación de genotipo genético en las poblaciones de riesgo y diagnóstico prenatal mediante amniocentesis o con biopsia de trofoblasto en los fetos de riesgo durante el embarazo¹.

Conclusiones

La xerodermia pigmentosa tiene manifestaciones cutáneas, oftalmológicas y orales. Nuestra tarea como odontólogos generales o especialistas es la detección temprana de lesiones premalignas y/o malignas en la cavidad oral. Así como realizar protocolos de prevención y tratamiento como: profilaxis, fluorización, restauraciones y exodoncias.



Referencias bibliográficas

1. Zghal M, Fazaa B, Abdelhak S, Mokni M. Xerodermia pigmentosa. *Revista de Dermatología*.2014; 48 (4): 289
2. Halpern J, Hopping B, Brostoff J. Case Report Photosensitivity, corneal scarring and developmental delay. *Xeroderma Pigmentosum in a tropical country. Cases Journal*. 2008, 1:254
3. Dilek F, Akpolat N, Metin A Y Ugras S. Atypical fibroxanthoma of the skin and the lower lip in xeroderma. *British Journal of Dermatology*. 2000; 143: 618- 620.
4. Green H, Wang S. Total-Body Cutaneous Examination, Total-Body Photography, and Dermoscopy in the Care of a Patient With Xeroderma Pigmentosum and Multiple Melanomas. *ArchDermatol*.2009;145(8):910-915
5. Kishan H, Yadalla K, Juwariya S. Xeroderma Pigmentosum. A Bane In Developing Country – Brief Report. *Rev. Our Dermatol Online*. 2014; 5(4): 395-397.
6. Alymlahi E, Dafiri R. Bilateral facial squamous cell carcinoma in an-18-month-old girl with xeroderma pigmentosum. *Journal Postgrad Med* 2005; 51:128-30.
7. Dupuy A, Valton J, Armier J. Targeted Gene Therapy of Xeroderma Pigmentosum Cells Using Meganuclease. *Plos One*; 2013; 8(11): e78678
8. Shaikh B y Nonaka S. Incidence of xeroderma pigmentosum in Larkana, Pakistan: a 7-year study A.M. *British Journal of Dermatology* 2005; 152:545-551.
9. Castori M, Morrone A, Kanitakis J. Genetic skin diseases predisposing to basal cell carcinoma *Eur J Dermatol* 2012; 22(3): 299-309.
10. Kraemer K, Patronas N, Schiffmann R. Xeroderma pigmentosum, Trichothiodystrophy and Cockayne Syndrome: a complex genotype-phenotype relationship. *Rev Neurosciences*. 2007; 145(4): 1388-1396.
11. Akdeniz N, Günes S , Bilgili. Xeroderma pigmentosum in eastern Turkey: a review of 15 cases. *Turk Journal Med Sci* 2012; 42 (4): 719-723
12. Lopes C Cardoso L, da Silva Ramos, Fernandes. Xeroderma Pigmentosum – A case report with oral implications. *Journal Clin Exp Dent*. 2012;4(4): e248-51.
13. Banda VR, Banda NR, Reddy R, Banda P. Management of a xeroderma pigmentosum case with oral findings in a dental setup. *BMJ Case Reports* 2012;10: 1136
14. Rodríguez R, García Arturoe et al. Xeroderma pigmentoso en dos hermanas. *Revista de pediatría*. 2002; (69): 151-154