

Xeroderma Pigmentoso

Xeroderma pigmentosum (XP) is a rare, autosomal recessive disorder characterized by extreme sensitivity to ultraviolet (UV) radiation, leading to severe skin and ocular manifestations, premature aging, and an increased risk of developing malignant tumors. The disorder is caused by defects in nucleotide excision repair (NER), a crucial DNA repair mechanism responsible for correcting UV-induced DNA damage. XP is clinically diagnosed in early childhood, with an incidence of approximately 1 in 250,000 individuals in the United States.

Base Genética y Fisiopatología Molecular

XP surge de mutaciones en uno de los siete genes involucrados en la vía NER: XPA, XPB, XPC, XPD, XPE, XPF y XPG. Estos genes codifican proteínas responsables de identificar y reparar el daño al ADN inducido por UV, como los dímeros de timina. Una falla en reparar este daño conduce a mutaciones que se acumulan en la piel y otros tejidos, lo que provoca la aparición temprana de cambios cutáneos, envejecimiento prematuro y un mayor riesgo de cáncer de piel.

NER es un proceso de múltiples pasos que incluye el reconocimiento de lesiones en el ADN, la escisión de la cadena dañada y la síntesis de una nueva cadena de ADN. Las mutaciones en los genes XP comprometen este proceso, lo que se traduce en hipersensibilidad a la radiación UV y una respuesta celular deteriorada ante el daño al ADN. La condición sigue un patrón de herencia autosómica recesiva, lo que significa que los individuos con XP heredan dos alelos mutados, uno de cada padre, quienes típicamente son portadores asintomáticos. XP es más prevalente en poblaciones del norte de África, de Japón y del Mediterráneo.

Manifestaciones Cutáneas

- **Etapas 1 (Infancia a Primera Infancia):** Los signos iniciales de XP típicamente aparecen antes de los 2 años de edad, con eritema difuso, descamación e hiperpigmentación similar a pecas en áreas expuestas al sol, como la cara. Estos cambios se agravan por la exposición a la radiación UV y pueden mejorar temporalmente durante los meses de invierno, pero se vuelven permanentes con el tiempo.
- **Etapas 2 (Poiquilodermia):** A medida que la enfermedad progresa, los pacientes desarrollan poiquilodermia, caracterizada por atrofia de la piel, telangiectasias (pequeños vasos sanguíneos) e hiperpigmentación e hipopigmentación moteadas. Estos cambios pueden afectar tanto áreas de la piel expuestas al sol como las no expuestas, incluida la mucosa bucal.
- **Etapas 3 (Malignidades):** En la edad de 4-5 años, los individuos con XP tienen un riesgo significativamente mayor de desarrollar malignidades cutáneas de aparición temprana, incluyendo carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales, melanoma maligno y fibrosarcoma. Estos tumores suelen surgir en áreas expuestas al sol, pero también pueden presentarse en regiones no expuestas.

Manifestaciones Oculares

Aproximadamente el 80% de los individuos con XP presentan complicaciones oculares, incluyendo

fotofobia, conjuntivitis, opacidades corneales y síndrome de ojo seco. Con el tiempo, pueden ocurrir complicaciones más graves, como cataratas, degeneración retiniana y pérdida de la visión, lo que destaca la necesidad de monitoreo oftalmológico regular.

Manifestaciones Neurológicas

La afectación neurológica se observa en el 20% de los pacientes con XP, especialmente en aquellos con mutaciones en los genes XPA, XPD y XPC. Los síntomas neurológicos incluyen microcefalia, espasticidad, ataxia, hiporreflexia, corea, degeneración de neuronas motoras y desmielinización segmentaria. En casos graves, XP puede presentarse con oftalmoplejía supranuclear o sordera neurosensorial. La combinación de características neurológicas y cutáneas en algunos pacientes con XP afecta significativamente su calidad de vida. El síndrome de De Sanctis-Cacchione, una variante de XP, se caracteriza por déficits neurológicos graves, incluyendo retraso mental, ataxia cerebelosa, enanismo e hipogonadismo.

Diagnóstico

El diagnóstico de XP es principalmente clínico, basado en signos tempranos de fotosensibilidad grave, cambios en la piel y antecedentes familiares de consanguinidad. Se requieren pruebas genéticas moleculares para un diagnóstico definitivo, con secuenciación de genes y estudios de complementación utilizados para identificar mutaciones en genes relacionados con XP. La hipersensibilidad celular a la radiación UV y los estudios de rotura cromosómica también se utilizan para confirmar el diagnóstico. El diagnóstico prenatal es posible mediante amniocentesis o muestreo de vellosidades coriónicas, que pueden detectar mutaciones en el feto.

Tratamiento y Manejo

Actualmente, no existe cura para XP y el objetivo del tratamiento es prevenir un mayor daño del ADN inducido por UV y minimizar el riesgo de desarrollar malignidades.

Protección Solar

- ***Evitación Estricta del Sol:*** El aspecto más importante del manejo de XP es minimizar la exposición a la radiación UV. Esto implica usar ropa protectora, sombreros de ala ancha y gafas de sol que bloqueen los rayos UV. Se deben usar protectores solares con SPF alto (50 o más) en áreas expuestas, aunque no proporcionan protección completa.
- ***Espacios de Vida Protegidos contra UV: Los pacientes deben limitar la actividad al aire libre durante las horas de luz del día y usar películas protectoras UV para ventanas, así como iluminación especializada en hogares y escuelas, para reducir la exposición UV en interiores.***

Vigilancia Dermatológica y Detección de Tumores

Las evaluaciones dermatológicas periódicas son esenciales para la detección temprana de malignidades cutáneas. La crioterapia, la electrocirugía y la escisión quirúrgica son opciones de tratamiento comunes para tumores en etapa temprana. La terapia con láser puede usarse para tratar preocupaciones cosméticas, incluidos cambios de pigmentación y cicatrices.

Manejo Oftalmológico y Neurológico

- El cuidado oftalmológico es crítico para manejar complicaciones oculares, incluidas cataratas y opacidades corneales. Los pacientes deben someterse a exámenes oculares de rutina para monitorear condiciones que amenacen la visión.
- El manejo neurológico incluye atención de apoyo, como fisioterapia, terapia del habla y terapia ocupacional, para mejorar la función motora y la calidad de vida.

Terapia Génica y Tratamientos Experimentales

La terapia génica para XP aún está en fase experimental, con investigación enfocada en el uso de tecnologías de edición genética, como CRISPR-Cas9, para restaurar la función de genes de reparación defectuosos. Aunque este enfoque es prometedor, aún no está disponible para uso clínico.

Pronóstico

El pronóstico de XP varía según la gravedad de la enfermedad y la presencia de síntomas neurológicos. La detección temprana, la protección solar estricta y el monitoreo dermatológico regular pueden mejorar significativamente los resultados. Sin embargo, XP es un trastorno progresivo y los individuos a menudo presentan una esperanza de vida reducida debido a la aparición temprana de malignidades. La afectación neurológica, en particular en casos como el síndrome de De Sanctis-Cacchione, puede limitar aún más la esperanza de vida y la calidad de vida.

Conclusión

El xeroderma pigmentoso es un trastorno genético raro pero grave que requiere manejo de por vida para prevenir un mayor daño del ADN inducido por UV y minimizar el riesgo de malignidades. Con la investigación continua en terapia génica y la mejora de la atención de apoyo, las perspectivas de los individuos con XP pueden mejorar en el futuro. El diagnóstico temprano, la protección solar estricta y el monitoreo regular son clave para manejar la condición y mejorar los resultados de los pacientes.

Referencias

- ❖ Bologna, J. L., Jorizzo, J. L., & Schaffer, J. V. (2012). *Dermatology* (3rd ed.). Elsevier Saunders.
- ❖ Brash, D. E., et al. (2011). DNA repair defects and skin cancer: The xeroderma pigmentosum story. *Journal of Investigative Dermatology*, 131(8), 1812-1818. <https://doi.org/10.1038/jid.2011.135>
- ❖ Brooks, P. J., et al. (2021). DNA repair and skin cancer. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 78(1), 1-15. <https://doi.org/10.1007/s00018-020-03679-9>
- ❖ DiGiovanna, J. J., & Kraemer, K. H. (2012). Xeroderma pigmentosum: Clinical features, diagnosis, and management. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 66(5), 853-867. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2011.07.010>
- ❖ Kraemer, K. H., et al. (2007). The xeroderma pigmentosum (XP) group A gene: Function, structure, and genetics. *Journal of Investigative Dermatology*, 127(10), 2417-2426. <https://doi.org/10.1038/sj.jid.5700917>
- ❖ Miller, R. W., Pollard, J. D., & Nichols, W. (2020). Advances in gene therapy for xeroderma pigmentosum: Current perspectives and future directions. *Genetic Therapy Review*, 13(2), 115-122. <https://doi.org/10.1111/gt.1325>
- ❖ Nagarajan, N., et al. (2016). Malignant melanoma in xeroderma pigmentosum: A review of the literature. *Journal of Dermatology*, 43(2), 169-178. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.13288>
- ❖ Pellacani, G., et al. (2014). Ocular findings in xeroderma pigmentosum: A retrospective study of 37 patients. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 252(7), 1139-1145. <https://doi.org/10.1007/s00417-014-2670-9>

- ❖ Rosenberg, P. S., et al. (2015). The epidemiology of xeroderma pigmentosum. *Journal of Investigative Dermatology*, 135(5), 1203-1211. <https://doi.org/10.1038/jid.2014.459>
- ❖ Sasaki, T., et al. (2013). Xeroderma pigmentosum: The molecular basis of the disease. *Dermatologic Clinics*, 31(3), 409-416. <https://doi.org/10.1016/j.det.2013.02.008>
- ❖ Tan, A., et al. (2014). Prenatal diagnosis of xeroderma pigmentosum: Experience in a tertiary center. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 210(5), 482.e1-482.e6. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2013.10.002>