



## Xerodermia pigmentosa: la importancia del diagnóstico precoz

### Xerodermia pigmentosum: the importance of early diagnosis



Recibido  
17/06/2024

Corregido  
18/07/2024

Aceptado  
20/07/2024

<sup>1</sup> Dra. Francesca María Wright Molina

Investigadora independiente, San José, Costa Rica

 <https://orcid.org/0000-0001-5288-7465>

#### RESUMEN

La xerodermia pigmentosa es una genodermatosis rara de tipo autosómica recesiva causada por un defecto en la reparación por escisión de nucleótidos. Se caracteriza por una incrementada sensibilidad cutánea posterior a mínima exposición solar. Estos pacientes nacen sin alteraciones cutáneas, pero desarrollan cambios dermatológicos entre el primer y segundo año de vida. La xerodermia pigmentosa cursa con cambios en la pigmentación cutánea en una distribución semejante a las pecas. Además, presenta poikilodermia, xerosis, atrofia cutánea, lentigos, queratosis actínicas y telangiectasias. La principal complicación de la enfermedad son las lesiones cutáneas premalignas y malignas. La causa de muerte más común es por melanoma metastásico o carcinomas epidermoides invasivos. La xerodermia pigmentosa también se asocia a trastornos oftalmológicos, neurodegenerativos y endocrinos. No existe un tratamiento curativo. El manejo se basa en el diagnóstico oportuno de la enfermedad mediante la detección de mutaciones bialélicas y en la implementación de medidas de protección tempranas con el fin de reducir las complicaciones y la mortalidad.

**PALABRAS CLAVE:** xerodermia pigmentosa; cáncer de piel; carcinoma epidermoide; genodermatosis.

#### ABSTRACT

Xeroderma pigmentosum is a rare autosomal recessive genodermatosis caused by a defect in nucleotide excision repair. The disease is characterized by increased skin sensitivity after minimal sun exposure. These patients are born with normal appearing skin but develop dermatological changes between the first and second year of life. Xeroderma pigmentosum presents with changes in skin pigmentation in a freckle-like distribution. In addition, patients will present with poikiloderma, xerosis, skin atrophy, lentiginos, actinic keratosis and telangiectasias. The main complications of the disease are premalignant and malignant skin lesions. The most common cause of death is metastatic melanoma or invasive squamous cell carcinoma.



Xeroderma pigmentosum is also associated with ophthalmological, neurodegenerative and endocrine disorders.

There is no curative treatment; management is based on early diagnosis of the disease through the detection of biallelic mutations and the implementation of early protective measures to reduce complications and mortality.

**KEYWORDS:** xeroderma pigmentosum; skin cancer; squamous cell carcinoma; genodermatoses.

<sup>1</sup> Médica general, graduada de la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED). Código médico: [MED18827](#). Correo: francescawmderm@gmail.com

## INTRODUCCIÓN

La xerodermia pigmentosa es una genodermatosis rara de carácter autosómico recesivo. Se caracteriza por fotosensibilidad y un riesgo aumentado de cáncer de piel desde edad temprana (1). Su presentación clínica incluye sensibilidad extrema a la radiación ultravioleta, quemaduras solares severas, cambios en la pigmentación de la piel y una incidencia marcada de tumores de cabeza, cara y cuello (2).

Fue descrita inicialmente por el dermatólogo Mortiz Kaposi en 1874 con base en el estudio de cuatro pacientes que compartían características clínicas como xerosis, envejecimiento temprano, hiperpigmentación y carcinomas de piel (3). En 1926 se logra identificar la exposición a rayos ultravioleta como factor importante en la progresión de la enfermedad. Posteriormente, se define la etiología de la enfermedad como un defecto genético en la reparación de ADN, específicamente en la reparación por escisión de nucleótidos (1,3). La xerodermia pigmentosa es una enfermedad multisistémica que predispone a un gran espectro de lesiones premalignas y tumores sólidos. La mayoría corresponden a epitelomas y melanomas (1,4). No obstante, también se asocia a otras complicaciones como degeneración neurológica progresiva, enfermedad ocular,

tumores internos y anomalías endocrinas (1).

Debido a la naturaleza hereditaria de la enfermedad, no existe una terapia curativa. El manejo actual se basa mayoritariamente en medidas de protección con la finalidad de evitar el daño por rayos ultravioleta, en el tratamiento de las complicaciones y en un control médico estricto (5).

El objetivo del presente artículo es proveer una recopilación de la información más actualizada de esta patología, con la finalidad de facilitar el diagnóstico precoz de la xerodermia pigmentosa e instaurar medidas preventivas de forma temprana como un intento para disminuir la incidencia de complicaciones, mejorar la calidad de vida de esta población y disminuir la mortalidad asociada a la enfermedad.

## MÉTODO

Se presenta una revisión bibliográfica de tipo descriptivo. Para su elaboración se realizó una búsqueda de publicaciones, revisiones sistemáticas, metaanálisis y reportes de caso. Un total de 15 artículos fueron utilizados para la elaboración de este artículo, los cuales se seleccionaron de acuerdo con los siguientes criterios de inclusión: artículos publicados en español o en inglés y con una antigüedad menor a 5 años, con excepción de dos artículos publicados en el 2016 y 2018, que se

consideran pertinentes para esta investigación.

Entre las bases de datos consultadas se encuentran Elsevier, Google Scholar, ScienceDirect y PubMed como principales fuentes de información digital. Las palabras clave utilizadas fueron "Cáncer de piel", "Carcinoma basocelular", "Radiación ultravioleta" y "*Xeroderma pigmentosum*".

## EPIDEMIOLOGÍA

La xerodermia pigmentosa es una enfermedad rara. Se estima que está presente en 1 de cada millón de personas en Europa y Estados Unidos (6). Sin embargo, tiene una mayor incidencia en regiones con índices altos de consanguinidad. En Japón tiene una frecuencia de 1 por cada 22 000 personas y de 1 por cada 10 000 personas en el norte de África. Afecta a ambos sexos de forma igual (4-6).

La mutación más común en Europa, Estados Unidos y el norte de África es el complejo del grupo C de xerodermia pigmentosa (XPC). Estos pacientes presentan los síntomas típicos como fotosensibilidad y malignidades en jóvenes, con ausencia de deterioro neurológico y problemas del desarrollo (7). Se estima que los pacientes con XP tienen un riesgo 10 000 veces mayor de desarrollar algún cáncer de piel no melanocítico en comparación con la población general, y un riesgo 2000 veces mayor de presentar melanoma. La edad media para la aparición del primer tumor no melanocítico es a los 9 años y a los 22 años para melanoma (3,8).

## ETIOPATOGENIA

La xerodermia pigmentosa es una enfermedad autosómica recesiva con 100% de penetrancia (1). Existen ocho mutaciones que generan la xerodermia pigmentosa. Siete de estas mutaciones se asocian a un

defecto en la reparación por escisión de nucleótidos, y se dividen en grupos de complementación conocidos como XP-A hasta la G. La octava mutación es una variante de la xerodermia pigmentosa (XPV), corresponde a una mutación del gen POLH que codifica para la ADN polimerasa (1,9).

El fenotipo y la sintomatología de la xerodermia pigmentosa son altamente heterogéneas y dependen de la mutación bialélica específica (1). En las mutaciones XP-C, E y V se mantiene funcional la reparación por escisión de nucleótidos acoplada a la transcripción. Estos pacientes tendrán afectación cutánea y oftalmológica, pero no presentan deterioro neurológico significativo. La mutación XPA es la forma más severa de la enfermedad, generalmente resulta en muerte en la tercera década de vida (9).

Estos defectos enzimáticos en la vía de reparación del ADN impiden la sustitución del ADN dañado por radiación ultravioleta por nuevo ADN. Esto genera una acumulación de productos de ADN no reparado como los dímeros de pirimidina 6-4 primidona y de pirimidina ciclobutano, los cuales son componentes importantes en la carcinogénesis cutánea. Por esta razón, el riesgo de cáncer a edad temprana tiene gran prevalencia en estos pacientes (5).

En cuanto a la patogenia de la afectación neurológica, no está completamente entendido, pero se ha descubierto que el estrés oxidativo juega un papel importante. Las ciclopurinas son un tipo de estrés oxidativo que solo puede ser corregido por reparación por escisión de nucleótidos, al haber un defecto en este proceso el ADN con daño oxidativo se acumula en células postmitóticas terminalmente diferenciadas como las neuronas. Esto conlleva a alteraciones en el proceso de transcripción y

apoptosis, resultado en neurodegeneración (5,10).

## PRESENTACIÓN CLÍNICA

En pacientes con xerodermia pigmentosa la apariencia de la piel al nacimiento es normal. La edad media de inicio de síntomas cutáneos es entre el primer y segundo año de vida (5,11). La piel desarrollará cambios en su pigmentación que asemejan pecas con zonas alternantes de hipopigmentación e hiperpigmentación, predominantemente en áreas expuestas. Otros hallazgos comunes son la xerosis, telangiectasias, poiquilodermia, atrofia cutánea, arrugas, lentigos, queratosis actínicas y queilitis. Estos cambios dan la impresión de una edad mayor a la edad cronológica y generalmente tendrán conversión maligna (1,5).

La fotosensibilidad es un síntoma cardinal de la xerodermia pigmentosa. Los pacientes reportaran quemaduras solares dolorosas y ampollas después de mínima exposición solar (11). En pacientes con xerodermia pigmentosa, la cámara anterior del ojo también es susceptible a los rayos ultravioleta. Anormalidades como xerosis conjuntival, conjuntivitis, fotofobia, pérdida de pestañas, neovascularización y melanosis conjuntival estarán presentes en la gran mayoría (1,5).

La xerodermia pigmentosa puede generar denervación atrófica del músculo esquelético y neuropatía axonal. Por ende, hallazgos en la examinación física pueden incluir disminución o ausencia de los reflejos miotáticos, reducción de la sensibilidad y ataxia (1). En cuanto a la degeneración cerebral y cerebelar, se ha documentado una amplia gama de síntomas entre ellos el deterioro cognitivo, hipoacusia neurosensorial y síntomas piramidales y extrapiramidales (10).

## RIESGOS Y COMPLICACIONES

### Cáncer de piel

Las complicaciones más importantes de la xerodermia pigmentosa son los tumores de piel. Los cambios inflamatorios y las lesiones premalignas son de las principales complicaciones de la enfermedad, y como consecuencia los carcinomas cutáneos malignos se convierten en una importante causa de la mortalidad y morbilidad de la xerodermia pigmentosa (1,12). Los principales tipos de cáncer en esta enfermedad son los carcinomas basocelulares y carcinomas epidermoides, seguidos del melanoma. La causa de muerte más común es por melanoma metastásico o carcinoma de células escamosas invasivo. Otras lesiones que tienen gran incidencia en esta patología incluyen los queratoacantomas, epitelomas, carcinomas de células sebáceas, hemangiomas, angiosarcomas y fibrosarcomas (4,5).

### Trastornos oftalmológicos

En cuanto a las complicaciones oftalmológicas, la xerodermia pigmentosa puede generar limitación de la visión en casos de queratitis severa que genera vascularización y opacificación corneal. Las malignidades palpebrales y oculares más frecuentes son el carcinoma basocelular y el carcinoma de células escamosas, pero también se han registrado melanomas, neoplasias intraepiteliales conjuntivales y fibroxantomas atípicos. Se han documentado melanomas oculares en pacientes de hasta siete años. Estos tumores no solo confieren alteraciones funcionales, sino que se asocian a alta mortalidad (1).

### Trastornos endocrinológicos

Los pacientes con xerodermia pigmentosa asocian cambios endocrinológicos. En la mayoría la edad de la menarca es normal, sin embargo, un porcentaje de las pacientes se ha visto que alcanzan la menopausia antes de los 40 años, lo que se considera menopausia prematura. La incidencia aumentada de insuficiencia ovárica primaria también es notable en estas pacientes (1,6).

### Trastornos oncológicos

Otros carcinomas que se han asociado a la xerodermia pigmentosa son el carcinoma oral de células escamosas, malignidades hematológicas y tumores tiroideos, ginecológicos y del sistema nervioso central. En virtud de ello, se recomienda la examinación de las mucosas con cada examen físico, hemogramas anuales, ecografías de tiroides y valoraciones ginecológicas como parte de los estudios rutinarios en estos pacientes (14,15).

### Enfermedad neurológica degenerativa

La neurodegeneración progresiva está presente en aproximadamente 25% de los pacientes con xerodermia pigmentosa. Los subtipos más comúnmente asociados a enfermedad neurológica son XPA y XPD. Rara vez afectará a los pacientes con los tipos XPC y XPE y no está presente en la variante XPV (5,10).

### Impacto psicosocial

Otro aspecto relevante es la calidad de vida en esta población. El estilo de vida que se debe implementar y las medidas de prevención de daño solar generan una limitación en el funcionamiento humano colectivo, lo que implica un impacto psicosocial negativo. Los pacientes con

xerodermia pigmentosa tienden a experimentar burla, discriminación, abuso y soledad en mayor proporción que la población general (5).

## DIAGNÓSTICO

La xerodermia pigmentosa se debe sospechar en pacientes con incrementada fotosensibilidad y ante la presencia de hallazgos dermatológicos, oftalmológicos y neurológicos característicos de la xerodermia pigmentosa. Asimismo, la historia familiar de malignidad cutánea en la primera década de vida o antecedentes hereditarios de xerodermia pigmentosa confirmada apoyan el diagnóstico (5).

El diagnóstico definitivo se basa en la identificación de la mutación bialélica en alguno de los ocho genes causantes de la enfermedad. Una vez confirmada la patología el paciente se clasifica dentro del grupo de complementación que le corresponde. El análisis histopatológico puede contribuir al diagnóstico. En la biopsia cutánea se observa atrofia, hiperqueratosis, infiltración linfocítica en la dermis, expansión capilar y aumento de melanina y de melanocitos en el estrato basal (2,5).

Es importante no retardar el diagnóstico en lo posible, ya que el pronóstico de la xerodermia pigmentosa depende en gran parte del diagnóstico precoz y, por ende, de la implementación de medidas de fotoprotección de forma temprana (1,2).

## TRATAMIENTO

No existe una terapia curativa para la xerodermia pigmentosa. El manejo se basa mayoritariamente en la protección cutánea permanente y en el tratamiento de los carcinomas (2). Se recomienda que la vestimenta proteja la mayor cantidad de piel posible; en las zonas que permanecen

expuestas se debe utilizar bloqueadores solares físicos o químicos, preferiblemente que protejan contra rayos ultravioleta A y B (UV-A y UV-B), con un factor de protección solar mayor a 30 y aplicación frecuente, idealmente cada dos horas. También es importante recalcar la protección de los ojos y los labios pues son zonas con alta incidencia de malignidad. A los pacientes se les debe reiterar la importancia de la adherencia a estas medidas y explicar las complicaciones de no seguirlas (2,5).

Se aconseja que las actividades al aire libre se limiten a tiempos antes del amanecer o después del atardecer. Debido a este estilo de vida, los pacientes pueden desarrollar deficiencia de vitamina D, por lo que se sugiere su suplementación (2,5).

Los pacientes deben ser tamizados cada 3-6 meses para la detección y tratamiento temprano de malignidades dermatológicas y oculares. Las queratosis actínicas se tienen que tratar tempranamente para evitar la progresión a carcinomas epidermoides. Entre las opciones para el tratamiento de las queratosis actínicas se encuentra la crioterapia con nitrógeno líquido, agentes quimioterapéuticos tópicos, exfoliaciones químicas, escisión, láser de CO2 y terapia fotodinámica (2,5).

En cuanto a la poiquilodermia, se puede mejorar con dermoabrasión y exfoliación química (5). La dermoabrasión es una técnica utilizada para cicatrices, arrugas y fotodaño. Sin embargo, su uso no disminuye la aparición de queratosis actínicas. Además, la xerodermia pigmentosa requiere gran cantidad de intervenciones, lo cual no es tan factible con la dermoabrasión, pero sí con la exfoliación química (5).

Actualmente, el químico exfoliante preferido es el ácido tricloroacético. Se considera un fármaco de penetración media el cual genera activación de los procesos de

regeneración y disminuye la respuesta inflamatoria. La exfoliación química puede brindar un período libre de cáncer de 2-5 años, mientras que la eficacia de la dermoabrasión es transitoria (2,5).

La terapia fotodinámica con ácido 5-aminolevulínico y el láser de dióxido de carbono (CO2) son terapias que ayudan a prevenir y tratar el cáncer de piel. Ambas técnicas se basan en el uso de energía en la zona irradiada para aumentar la cicatrización e inducir la ablación de tumores. Estas terapias proveen efectos a largo plazo y ofrecen un periodo prolongado libre de cáncer (5).

Los quimioterapéuticos como el 5-Fluorouracilo y el Imiquimod se pueden utilizar como alternativa para la resección de tumores de piel. Estos medicamentos se ofrecen para controlar queratosis actínicas y reducir la transformación maligna (5).

Los retinoides orales reducen la proliferación queratinocítica, lo que ha demostrado disminuir el surgimiento de lesiones precancerosas en especial de los carcinomas epidermoides y basocelulares. Los más recomendados son la isotretinoína, el etretinato y la acitertina. Debido a los efectos adversos de este grupo de medicamentos, se prefiere el uso de otras terapias (2,5).

Dependiendo de la malignidad cutánea se puede tratar con escisión quirúrgica, electrodisecación por curetaje, terapia fotodinámica o criocirugía agresiva. En zonas delicadas con compromiso estético o con alto riesgo de recurrencia se puede optar por la cirugía micrográfica de Mohs (5).

Clásicamente, el melanoma metastásico se ha tratado con interferón alfa (INF-a), pero terapias nuevas con inhibidores de la quinasa y anticuerpos inmunoterapéuticos han demostrado mejores resultados. La electroquimioterapia puede ser una opción

para cáncer de piel avanzado. Se contraindica la radioterapia en pacientes con xerodermia pigmentosa (4,5).

En cuanto a la neurodegeneración, no existe un tratamiento efectivo. La evolución de la enfermedad es progresiva e irreversible. Las medidas de soporte incluyen el uso de audífonos, terapia física, terapia de lenguaje y terapia ocupacional. En los pacientes afectados la edad media de muerte es a los 29 años (5,10).

El uso de gotas de metilcelulosa y lentes de contacto con protección ultravioleta ayudan a prevenir la queratitis sicca. La resección quirúrgica y la crioterapia se han utilizado para tratar las neoplasias escamosas de la superficie ocular (5).

Se recomienda que los pacientes con xerodermia pigmentosa tengan valoraciones pediátricas, dermatológicas, oftalmológicas y neurológicas frecuentes (5).

## CONCLUSIONES

La xerodermia pigmentosa es una genodermatosis rara, causada por un defecto en la reparación por escisión de nucleótidos que genera un aumento en la fotosensibilidad, lo cual predispone a carcinomas cutáneos a edad temprana. Además, se asocia trastornos oftalmológicos y neurodegenerativos. El diagnóstico se confirma mediante la identificación de la mutación bialélica causante.

No existe una terapia curativa. El manejo se basa en la detección y el tratamiento de las lesiones premalignas y malignas. El pronóstico de la enfermedad depende en gran parte de la implementación de medidas de protección contra radiación ultravioleta de forma temprana.

## REFERENCIAS

1. Rizza ERH, DiGiovanna JJ, Khan SG, Tamura D, Jeskey JD, Kraemer KH. Xeroderma pigmentosum: A model for human premature aging. *J Invest Dermatol* [Internet]. 2021;141(4):976–84. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jid.2020.11.012>
2. Piccione M, Belloni Fortina A, Ferri G, Andolina G, Beretta L, Cividini A, et al. Xeroderma Pigmentosum: General aspects and management. *J Pers Med* [Internet]. 2021;11(11):1146. DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/jpm11111146>
3. Black JO. Xeroderma pigmentosum. *Head Neck Pathol* [Internet]. 2016;10(2):139–44. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s12105-016-0707-8>
4. Brambullo T, Colonna MR, Vindigni V, Piaserico S, Masciopinto G, Galeano M, et al. Xeroderma pigmentosum: A genetic condition skin cancer correlated—A systematic review. *Biomed Res Int* [Internet]. 2022;2022:1–12. DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2022/8549532>
5. Leung AKC, Barankin B, Lam JM, Leong KF, Hon KL. Xeroderma pigmentosum: an updated review. *Drugs Context* [Internet]. 2022;11:1–17. DOI: <http://dx.doi.org/10.7573/dic.2022-2-5>
6. Merideth M, Tamura D, Angra D, Khan SG, Ferrell J, Goldstein AM, et al. Reproductive health in xeroderma pigmentosum: Features of premature aging. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2019;134(4):814–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/aog.0000000000003490>
7. Nasrallah NA, Wiese BM, Sears CR. Xeroderma Pigmentosum Complementation Group C (XPC): Emerging Roles in Non-Dermatologic Malignancies. *Front Oncol* [Internet]. 2022;12. DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2022.846965>
8. Schierbeck J, Vestergaard T, Bygum A. Skin cancer associated genodermatoses: A literature review. *Acta Derm Venereol* [Internet]. 2019;99(4):360–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.2340/00015555-3123>
9. Lehmann AR, Fassihi H. Molecular analysis directs the prognosis, management and treatment of patients with xeroderma pigmentosum. *DNA Repair (Amst)* [Internet].

- 2020;93(102907):102907. DOI:  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.dnarep.2020.102907>
10. Abeti R, Zeittlberger A, Peelo C, Fassihi H, Sarkany RPE, Lehmann AR, et al. Xeroderma pigmentosum: overview of pharmacology and novel therapeutic strategies for neurological symptoms. *Br J Pharmacol* [Internet]. 2019;176(22):4293–301. DOI:  
<http://dx.doi.org/10.1111/bph.14557>
11. De Andrade FAG, Cavalcanti CE de O, Isoldi FC, Ferreira LM. Therapeutics of xeroderma pigmentosum: A PRISMA-compliant systematic review. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* [Internet]. 2021;87(176):176–89. DOI:  
[http://dx.doi.org/10.25259/ijdv.431\\_19](http://dx.doi.org/10.25259/ijdv.431_19)
12. Baykal C, Atcı T, Yılmaz Z, Büyükbabani N. Skin tumors in xeroderma pigmentosum: Evaluation of a large series and a literature review. *J Cutan Pathol* [Internet]. 2021;48(7):884–95. DOI:  
<http://dx.doi.org/10.1111/cup.13979>
13. Fischer S, Hamed M, Emmert S, Wolkenhauer O, Fuellen G, Thiem A. The prognostic and predictive role of xeroderma pigmentosum gene expression in melanoma. *Front Oncol* [Internet]. 2022;12. DOI:  
<http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2022.810058>
14. Nikolaev S, Yurchenko AA, Sarasin A. Increased risk of internal tumors in DNA repair-deficient xeroderma pigmentosum patients: analysis of four international cohorts. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2022;17(1). DOI:  
<http://dx.doi.org/10.1186/s13023-022-02203-1>
15. Cazar Melo DC, Armas Vega ADC. Etiología más frecuente del cáncer oral en adultos jóvenes: una revisión de literatura [Internet]. 2022 [citado el 14 de julio, 2024]. DOI:  
<http://dx.doi.org/10.36097/rsan.v0i52.2149>