

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA

*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*

DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DE

TÍTULO DE MÉDICOCIRUJANO

*AUTORA: Viviana Dávila Flores*

DIRECTOR: DR. Santiago Palacios

QUITO- 2019

## RESUMEN

El Xeroderma Pigmentosum es una rara enfermedad hereditaria, autosómica recesiva, causada por defectos en la reparación del DNA. Se caracteriza por sensibilidad a la radiación solar UV en piel y mucosas que predisponen al paciente a padecer de diferentes tipos de cáncer de piel. La enfermedad fue inicialmente descrita en 1874 por Moriz Kaposi en Vienna, en su libro denominado “Enfermedades de la piel incluido exantemas” donde se describía dos tipos de presentación de la enfermedad, una marcada anormalidad de la pigmentación y otra presentación menos intensa.

La frecuencia de XP en Europa Occidental y Estados Unidos es estimada en alrededor de 1 por cada millón de individuos. En Japón la frecuencia general de XP se estima 1 por 40.000 a 100.000 nacidos, 10 veces mayor que en países occidentales. A pesar de ser una patología rara en todo el mundo, sorprendentemente es relativamente frecuente en Túnez, con una prevalencia estimada de 1 caso por cada 10.000 habitantes. Esto podría explicarse por la alta tasa de matrimonio consanguíneo y endogamia. La prevalencia más alta conocida en América Latina se encuentra en Guatemala.

Los datos epidemiológicos son casi inexistentes sobre la realidad del XP en nuestro país, de hecho, en una detallada revisión en la Biblioteca Virtual en Salud del Ecuador (BVs/Ecuador), no se ha encontrado datos existentes. A pesar de ello, hemos encontrado 8 pacientes con XP según periódicos y registros en el CEPI.

Se han descrito 8 genes relacionados al XP, al verse afectado cualquiera de ellos se dará la presentación clínica de la enfermedad, la mutación en cualquiera de estos genes provocará defectos en la reparación del DNA, en el Sistema de Escisión de Nucleótidos que corrigen el principal daño al DNA por parte de la radiación UV que es la formación de dímeros de Timina-Timina.

El diagnóstico es clínico fundamentalmente y puede corroborarse con estudios moleculares y genéticos. El tratamiento principal se basa en la prevención de aparición de nuevas lesiones y cáncer de piel.

# ÍNDICE

<b>ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS</b> .....	5
<b>JUSTIFICACIÓN</b> .....	5
<b>METODOLOGÍA</b> .....	6
<b>ASPECTOS BIOÉTICOS</b> .....	7
<b>MARCOTEÓRICO</b> .....	7
<b>LA PIEL</b> .....	7
<b>EPIDERMIS</b> .....	8
<b>DERMIS</b> .....	8
<b>HIPODERMIS O TEJIDO SUCUTÁNEO</b> .....	9
<b>TUMORES CUTÁNEOS MALIGNOS</b> .....	9
<b>CARCINOMA BASOCELULAR</b> .....	9
<b>CARCINOMA ESPINO CELULAR</b> .....	10
<b>MELANOMA</b> .....	10
<b>LA RADIACIÓN UV</b> .....	11
<b>LA RADIACION UV Y LA PIEL</b> .....	11
<b>FACTORES DE LOS QUE DEPENDE LA INTENSIDAD DE LA RADIACIÓN</b> .....	13
<b>ÍNDICE UV SOLAR MUNDIAL</b> .....	14
<b>EFFECTOS CUTÁNEOS DE LA RADIACIÓN UV</b> .....	15
<b>AGUDOS</b> .....	15
<b>CRÓNICOS</b> .....	16
<b>FOTO-INMUNOSUPRESIÓN</b> .....	16
<b>EL ADN</b> .....	20
<b>TIPOS DE DAÑO DEL DNA</b> .....	20
<b>MECANISMOS DE REPARACIÓN DEL ADN</b> .....	22
<b>EJEMPLO DEL MECANISMO DE ACCIÓN DE ADN POLIMERASA</b> .....	22
<b>DAÑOS DEL ADN EN EL XERODERMA PIGMENTOSUM</b> .....	23
<b>REPARACIÓN POR ESCISIÓN DE NUCLEÓTIDOS</b> .....	24
<b>GENODERMATOSIS</b> .....	26
<b>GENÉTICA MENDELIANA</b> .....	27
<b>EL FAMILIOGRAMA, GENOGRAMA Y ECOMAPA</b> .....	31

<b>EL XERODERMA PIGMENTOSUM .....</b>	<b>34</b>
<b>HISTORIA DE LA ENFERMEDAD.....</b>	<b>34</b>
<b>EPIDEMIOLOGÍA .....</b>	<b>35</b>
<b>FISIOPATOLOGÍA .....</b>	<b>37</b>
<b>MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....</b>	<b>38</b>
<b>TIPOS DE XERODERMA PIGMENTOSUM .....</b>	<b>41</b>
<b>XERODERMA PIGMENTOSUM Y CÁNCER DE PIEL .....</b>	<b>44</b>
<b>DIAGNÓSTICO .....</b>	<b>45</b>
<b>TRATAMIENTO.....</b>	<b>54</b>
<b>PROTECCIÓN CONTRA LA RADIACIÓN UV .....</b>	<b>54</b>
<b>EVITAR EL DESARROLLO DE CÁNCER DE PIEL .....</b>	<b>55</b>
<b>TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PIEL.....</b>	<b>56</b>
<b>TRATAMIENTO PARA SINTOMATOLOGÍA NEUROLÓGICA .....</b>	<b>58</b>
<b>ESTUDIOS GENÉTICOS .....</b>	<b>59</b>
<b>APOYO PSICOLÓGICO .....</b>	<b>60</b>
<b>PRONÓSTICO DEL XERODERMA PIGMENTOSUM.....</b>	<b>60</b>
<b>GRUPOS DE APOYO MUNDIAL XERODERMA PIGMENTOSUM .....</b>	<b>60</b>
<b>DESCRIPCION DEL CASO .....</b>	<b>71</b>
<b>BREVE RESUMEN .....</b>	<b>72</b>
<b>HISTORIA CLÍNICA .....</b>	<b>73</b>
<b>REVISIÓN ACTUAL DE SISTEMAS:.....</b>	<b>77</b>
<b>FAMILIOGRAMA.....</b>	<b>78</b>
<b>GENOGRAMA .....</b>	<b>78</b>
<b>ECOMAPA FAMILIAR .....</b>	<b>79</b>
<b>EXAMEN FÍSICO .....</b>	<b>83</b>
<b>EXAMENES COMPLEMENTARIOS.....</b>	<b>90</b>
<b>INFORME DE HISTOPATOLOGÍA .....</b>	<b>93</b>
<b>ESTUDIOS MOLECULARES.....</b>	<b>98</b>
<b>DIAGNÓSTICO DE LA PACIENTE:.....</b>	<b>98</b>
<b>TRATAMIENTO INSTAURADO .....</b>	<b>98</b>
<b>OTROS CASOS DE XERODERMA PIGMENTOSUM EN EL CENTRO DE LA PIEL-CEPI. ....</b>	<b>100</b>
<b>RECOMENDACIONES .....</b>	<b>109</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>110</b>

## **ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS**

XP: Xeroderma Pigmentosum.

CEPI: Centro de la Piel.

CPNM: Cáncer de Piel no Melanoma

CPM: Cáncer de Piel Melanoma

A: Adenina

T: Timina

C: Citosina

G: Guanina

NIH: Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos

CCE: Carcinoma de Células Escamosas.

CCB: Carcinoma de Células Basales.

## **JUSTIFICACIÓN**

El XP es una enfermedad rara con una muy baja prevalencia a nivel mundial, poco conocida en nuestro medio, lo que dificulta el diagnóstico y la terapéutica en los pacientes que la padecen.

Al ser una genodermatosis los individuos que presentan esta enfermedad, desarrollan manifestaciones clínicas sobre todo en piel y mucosas a edades tempranas, debido a ello los cuidadores del paciente buscan la atención de salud.

En Ecuador el desconocimiento de la enfermedad en el personal de salud con poca experiencia, desata en que el paciente sea referido de un lugar a otro sin llegar a un especialista dermatólogo adecuado para diagnosticar el padecimiento y empezar el tratamiento.

Actualmente en nuestro país no existen registros suficientes sobre XP, a pesar, de tener una baja prevalencia, impacta notablemente en la calidad de vida del paciente.

Por medio de este argumento el realizar el reporte y la revisión de literatura médica científica de este caso clínico. Pretende dar a conocer a los profesionales de salud, sobre todo a los médicos generales que tienen el primer contacto con el paciente, información actualizada y fácil de comprender para describir la epidemiología, manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento del XP de manera práctica y eficaz.

Es necesario analizar de manera integral el caso de la paciente, detallando la situación cultural y social en la que se desenvuelve y como esto repercute en la evolución natural de XP.

## **METODOLOGÍA**

La recolección de información se obtuvo de manera directa por medio de entrevistas con la paciente y sus representantes legales (padres). Además de la recolección de información de forma retrospectiva mediante el acceso a la Historia Clínica física y digital de la paciente en el Centro de la piel (CEPI) que incluyen anamnesis, examen físico, análisis de varios especialistas que han tenido contacto con la paciente, resultados de laboratorio, resultados histopatológicos de biopsias anteriores y actuales además de estudios de dermatoscopia y fotografías de la evolución de la enfermedad en la paciente a lo largo de su vida.

Se incluye la presentación de otros casos que se han diagnosticado en el CEPI para compararlos de manera académica e investigativa.

Posterior a esto se realizará el reporte del caso clínico y la revisión a profundidad de la literatura médica con información relevante y actualizada para comprensión del caso y cumplimiento de los objetivos planteados.

Se realizó una secuencia estandarizada para la búsqueda de información a partir de las preguntas de investigación basadas en el esquema PICO (paciente, intervención, terapéutica o comparación y resultados) en las siguientes bases de datos seleccionadas: Medline-Pubmed, Cochrane Library, Jama Dermatology, Biblioteca Virtual de Salud y Google Academy.

## **ASPECTOS BIOÉTICOS**

El reporte de caso clínico se elaboró tomando en consideración los principios médicos de beneficencia, no maleficencia, autonomía y justicia. Respetando en todo momento el anonimato de la paciente, su privacidad y dignidad como persona, así como, su decisión y opinión sobre el trabajo llevado a cabo. Se registró el trabajo a las normativas estipuladas en el código de Helsinki.

Se garantiza que toda la información fue obtenida previa autorización de la paciente y representantes legales conjuntamente con el Centro de la Piel.

La información ha sido manejada exclusivamente dentro de las instalaciones de dicha institución evitando la transmisión de esta manera escrita, digital o verbal a terceros. Y se garantiza que la información será utilizada únicamente con fines académicos e investigativos.

## **MARCOTEÓRICO**

### **LA PIEL**

La piel es el primer órgano que refleja la salud de un individuo. A su vez es el órgano más extenso del cuerpo animal, (Brody et al. 2018) llegando a tener una superficie de 2 m<sup>2</sup> y significar el 16% del peso corporal habitualmente.

Cumple múltiples funciones siendo la primera línea de defensa ante lesiones, infecciones y protección de cualquier tipo de radiación (Brody et al. 2018). También dentro de sus principales funciones esta la termorregulación, la sensación ante estímulos y la apariencia física. (Lowell A. Goldsmith 2012)

La piel tiene un doble origen embrionario y cada capa que la constituye tiene un origen específico.

## **EPIDERMIS**

La epidermis se origina del tejido ectodérmico. Tiene un grosor variable que va de 0,1mm a 2mm. Se constituye generalmente por 4 capas y en zonas de mayor grosor como palmas y plantas por 5 capas. (Yousef, Alhajj, and Sharma 2019)

Todas las capas, excepto la capa córnea contiene células vivas que se encargan de interacciones enzimáticas y están en constante recambio (Yousef, Alhajj, and Sharma 2019). Los melanocitos se encuentran en la epidermis.

### Capas de la epidermis

- ❖ Capa basal o capa germinativa.
- ❖ Capa espinosa.
- ❖ Capa granular.
- ❖ Capa lucida.
- ❖ Capa córnea.

## **DERMIS**

La dermis se origina del mesodermo. Está constituida principalmente por tejido fibroelástico y conectivo. Es un tejido vascularizado por lo que le proporciona nutrición a la epidermis. Tiene un grosor variable de 1 a 5 mm. Le confiere a la piel elasticidad y resistencia. Se constituyen de

dos capas. (Yousef, Alhadj, and Sharma 2019).

#### Capas de la dermis

- ❖ Capa papilar
- ❖ Capa reticular

## **HIPODERMIS O TEJIDO SUCUTÁNEO**

La Hipodermis se deriva del mesodermo. Está formada por tejido laxo, conectivo, adiposo, nervios, folículos pilosos y vasos sanguíneos. Su grosor es variable y su límite con la dermis no está bien definido. Se encarga principalmente de conservar energía, dar protección y firmeza a la piel y aislar calor. (Yousef, Alhadj, and Sharma 2019)

## **PIGMENTACIÓN DE LA PIEL**

Las células encargadas de la pigmentación de la piel son los melonocitos. La melanina es sintetizada por los melanosomas y después transportados a los queratinocitos de la piel y el bulbo piloso. (T.W. Sadler 2016)

## **TUMORES CUTÁNEOS MALIGNOS**

### **CARCINOMA BASOCELULAR**

Es una neoplasia cutánea maligna perteneciente al grupo de Cánceres de piel no melanoma (CPNM). Se deriva de células no queratinizadas de la epidermis. (Lowell A. Goldsmith 2012)

Este cáncer representa el 75% de los CPNM. El principal factor predisponente es la radiación

solar de tipo UVB. Se presenta en zonas expuestas con morfología variable y la principal característica del tumor son las telangiectasias arboliformes que se pueden observar macroscópicamente. (Lowell A. Goldsmith 2012)

Existen varias subclases de este cáncer. El diagnóstico se logra mediante la biopsia de piel y el tratamiento se enfoca en extirpar los tumores o el uso de productos tópicos como Imiquimod. (Lowell A. Goldsmith 2012).

## **CARCINOMA ESPINO CELULAR**

También denominado Cáncer de Células Escamosas, es una neoplasia cutánea maligna que se deriva de los queratinocitos epidérmicos, pertenece al grupo de los Cánceres de piel no melanoma, se cree que pueden derivar de lesiones precursoras como queratosis actínica. Entre los factores predisponentes se encuentra el XP, (Lowell A. Goldsmith 2012) y se ha observado ser el más prevalente en estos pacientes en series de casos reportadas. (Bradford et al. 2011)

La radiación UV es considerada el principal factor desencadenante. Por lo general se observan en áreas expuestas como rostro, orejas y manos. Tiene forma de mácula, pápula e incluso úlcera. Por lo general son de color rosa, pero pueden ser pigmentados. El diagnóstico es histológico y el tratamiento se fundamenta en la remoción quirúrgica. (Lowell A. Goldsmith 2012).

## **MELANOMA**

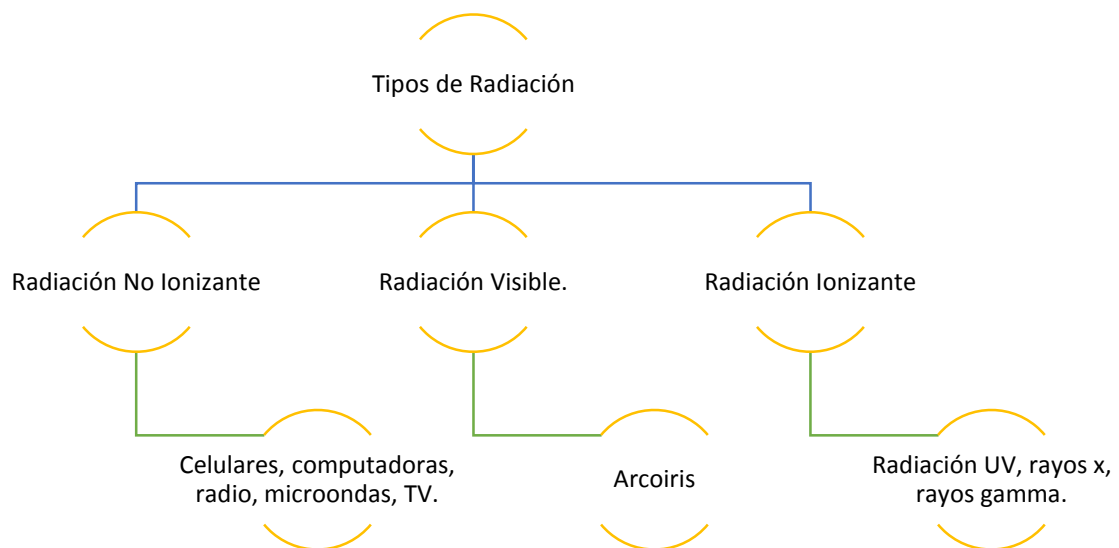
Es una neoplasia cutánea maligna. Se caracteriza por tener el peor pronóstico y ser responsable del 79 % de las muertes por cáncer de piel. La exposición solar es el mayor factor de riesgo y la media de edad para el diagnóstico se encuentra entre los 52 años. (Lowell A. Goldsmith 2012)

Se derivan de los melanocitos que son los encargados de la formación de melanina que da el color a la piel. Generalmente son asimétricos, con bordes irregulares, tonalidades oscuras heterogéneas, sobrepasan los 6 mm y evolucionan con el tiempo. Para este tipo de cánceres se

utiliza el acrónimo ABCDE de dermatología. El tratamiento principal es la remoción quirúrgica temprana para evitar metástasis y continúan investigación sobre terapias biológicas para melanomas avanzados (Lowell A. Goldsmith 2012)

## LA RADIACIÓN UV

La radiación UV se deriva de la radiación Ionizante, que tiene la capacidad de transformar la materia y causar mutaciones. (D’Orazio et al. 2013)



Dávila, V. (2019). *Tipos De Radiación.*

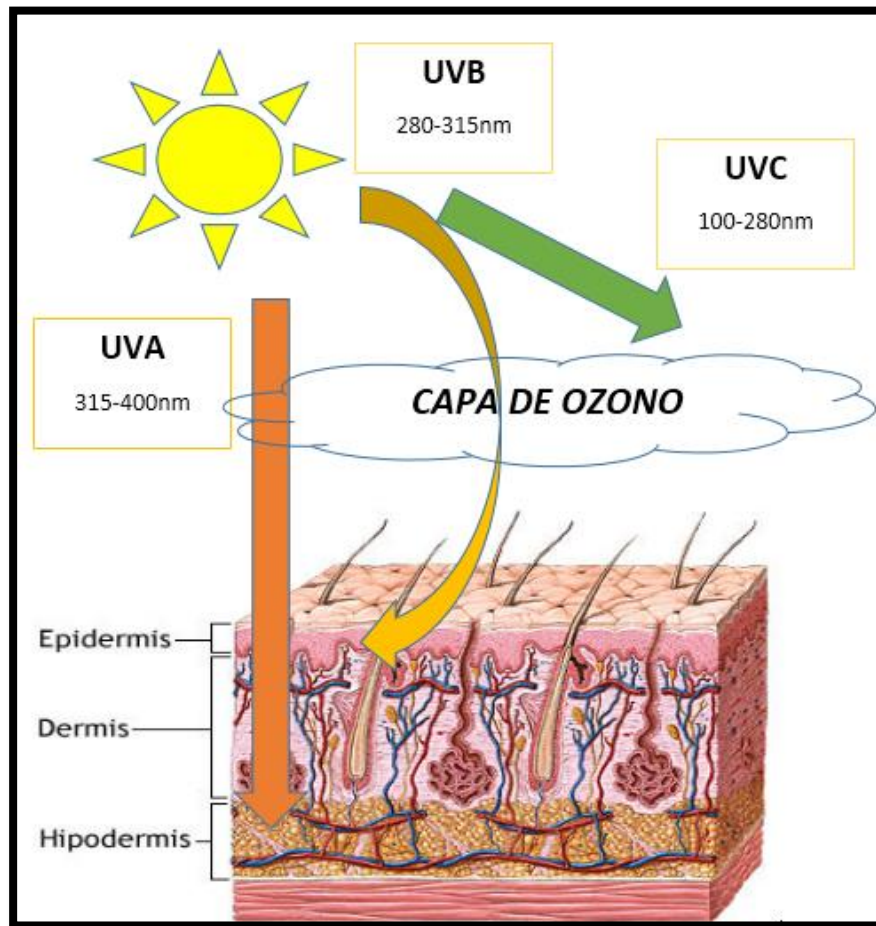
## LA RADIACION UV Y LA PIEL

La radiación UV proviene del sol, a pesar de ello en los últimos años la exposición a fuentes artificiales como cámaras de bronceado han aumentado en gran medida la exposición a la radiación UV. (D’Orazio et al. 2013) Es el principal factor desencadenante del XP y el cáncer de piel. Sin olvidar que es un factor modificable y que depende del sujeto, el lugar y la prevención que se dé ante la exposición.

Existen tres subtipos de radiación UV, que son:

<b>RADIACIÓN UV</b>	<b>DEFINICIÓN</b>
<b>UVA</b>	Este tipo de radiación tiene la longitud de onda más larga, siendo de 315-400nm. Por lo cual penetra profundamente en las capas de la piel, bajo la capa basal donde se hallan los melanocitos y produce pigmentación persistente y fotoenvejecimiento . (Mohania et al. 2017)
<b>UVB</b>	Esta radiación tiene una longitud de onda de 280-315nm. Tiene la propiedad de estimular la producción de melanina. La mayoría de rayos son absorbidos por la capa de Ozono, aunque, el 10% puede llegar a la superficie terrestre. Alcanza a penetrar las primeras capas de la epidermis y produce la lesión aguda de la piel como quemadura solar. (Narayanan, Saladi, and Fox 2010)
<b>UVC</b>	Esta radiación emite los rayos con longitud de onda más cortos de 100-280 nm. En su totalidad son captados por la capa de Ozono. (Narayanan, Saladi, and Fox 2010)

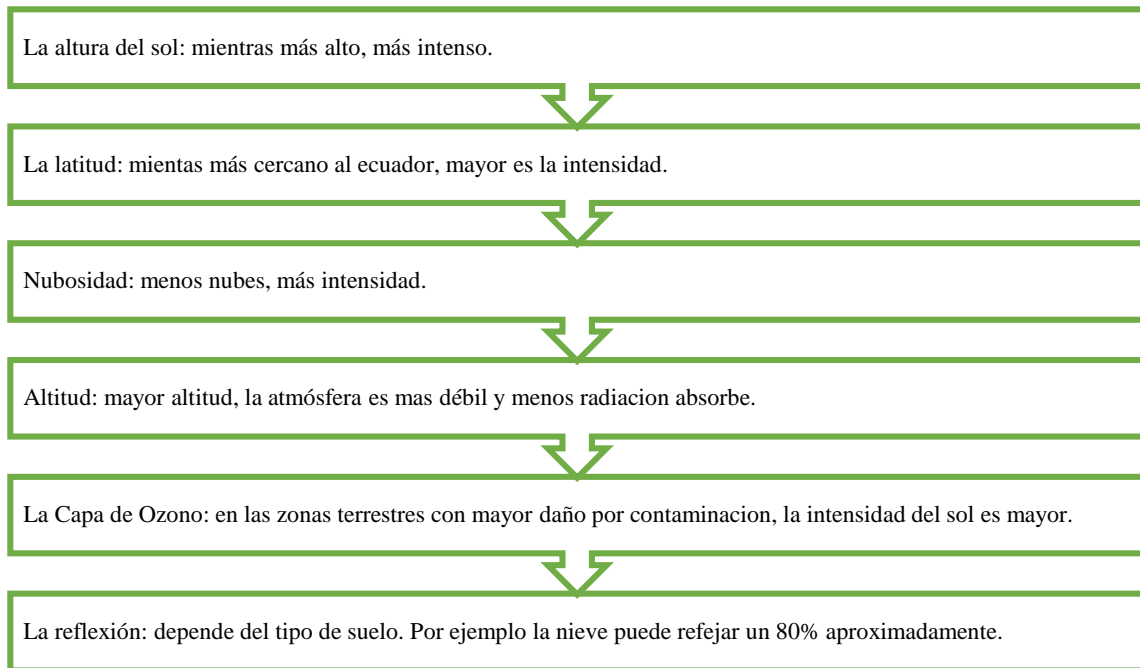
Dávila, V. (2019). *TIPOS DE RADIACIÓN UV.*



Dávila, V. (2019). *Penetración De La Radiación UV En La Piel.*

## **FACTORES DE LOS QUE DEPENDE LA INTENSIDAD DE LA RADIACIÓN.**

Citando a la OMS, existen varios factores de los que depende la intensidad y el daño que la radiación UV genera, sobre la piel humana.



Dávila, V. (2019). *Factores De Los Que Depende La Intensidad De La Radiación*. Basado en: Índice UV solar mundial: guía práctica. OMS (2013).

## ÍNDICE UV SOLAR MUNDIAL

Teniendo en cuenta que los rayos UV que llegan a la superficie terrestre son los UVA y en un bajo porcentaje los UVB, el índice UV solar mundial es una medida que cuantifica la intensidad de la radiación solar que llega a la Tierra. La base del índice es 0 y mientras más alto es el número en la escala mayor es el efecto sobre la piel y ojos. (OMS et al. 2003)

Ecuador es uno de los países con mayor índice de radiación solar mundial, llegando a tener un índice UV de 8.0 en un día despejado en la ciudad de Quito. (Placencia 2016). Considerándose en la categoría de “Muy alto”.

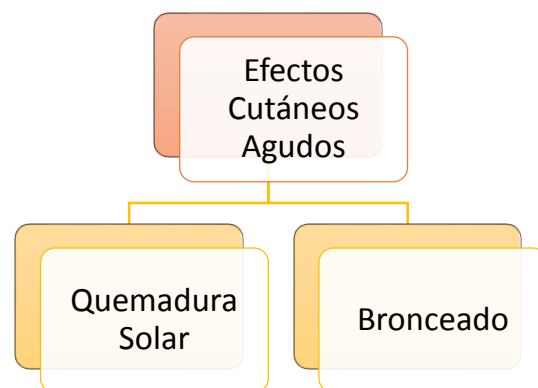
CATEGORÍA DE EXPOSICIÓN	INTERVALO DE VALORES DEL IUV
<b>BAJA</b>	<b>&lt; 2</b>
<b>MODERADA</b>	<b>3 A 5</b>
<b>ALTA</b>	<b>6 A 7</b>
<b>MUY ALTA</b>	<b>8 A 10</b>
<b>EXTREMADAMENTE ALTA</b>	<b>11+</b>

OMS (2003). *CATEGORÍAS DE EXPOSICIÓN A LA RADIACIÓN UV.*

## EFFECTOS CUTÁNEOS DE LA RADIACIÓN UV

### AGUDOS

La exposición de la piel a la radiación UV tiene efectos a corto y largo plazo. Los efectos a corto plazo se traducen en quemadura solar e inflamación de la epidermis. Estos cambios sobre todo se producen por radiación UVB. (Lowell A. Goldsmith 2012) Tras los cambios agudos, surge el daño a nivel celular y molecular, se activa la proteína p53 que se encarga de evitar la replicación celular, a pesar de ello si el daño es severo e irreparable, las células dañadas activan un sistema de apoptosis. (Mohania et al. 2017)

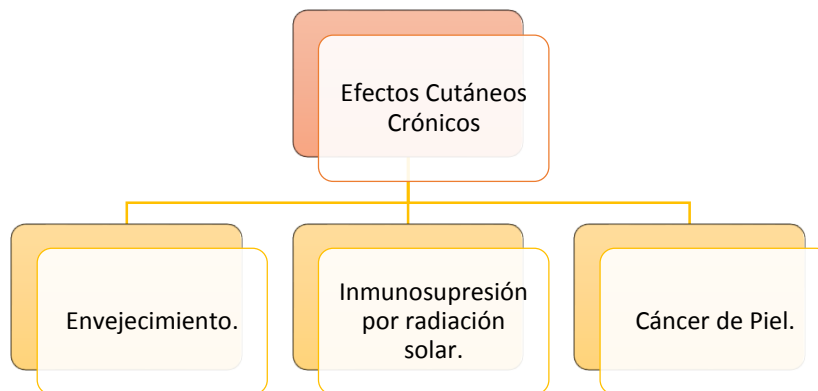


Dávila, V (2019). *Efectos Cutáneos Agudos De La Exposición A Radiación UV.*

De igual manera, dependerá el fototipo de piel para fijar si ocurre quemadura solar o se broncea.

## CRÓNICOS

Los efectos crónicos de la exposición de la piel a la radiación solar están mediados sobre todo por la radiación UVA, que tiene el potencial específico para infligir daños cutáneos que son irreparables. Los cambios crónicos son producidos por la exposición de largo tiempo y habitual, causan mutaciones en el ADN. (Mohania et al. 2017)



Dávila, V (2019). *Efectos Cutáneos Crónicos De La Exposición A Radiación UV.*

## FOTO-INMUNOSUPRESIÓN.

El estar expuestos de manera más que lo habitual a la radiación solar genera un estado de inmunosupresión sistémico, al igual que una enfermedad crónica. La radiación UVB ha demostrado participar afectando la respuesta inmunitaria involucrada en la protección de infecciones. (Lowell A. Goldsmith 2012)

La radiación UV genera productos específicos que comprometen la inmunidad como los fotoproductos en las células alterando su función y provoca la formación de dímeros de Timinas en el ADN que desencadenan mutaciones. Estos cambios pueden durar unos días o ser irreversibles. (Lowell A. Goldsmith 2012)

Otro mecanismo de daño inmunológico por radiación UV es la unión e internalización de receptores de superficie para factores de crecimiento epidérmico, TNF e IL-1 en la membrana celular permitiendo así la activación de Cinasas c-Jun NH2-terminal que contribuye a la respuesta inmunitaria. (Lowell A. Goldsmith 2012)

Igualmente se activan Cinasas por peroxidación de lípidos, que se oxidan a lípidos similares al factor activador de plaquetas. También los queratinocitos estimulan la síntesis y secreción de IL-1, IL-6, IL-8, TNF y PGE, que producen un estado permanente de inflamación en el sujeto. (Lowell A. Goldsmith 2012)

### **EFFECTOS INMUNOLÓGICOS**

<p><b>EFFECTOS INFLAMATORIOS INMUNOESTIMULANTES</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Quemadura solar.</li> <li>• Fotodermatosis (toxica y alérgica).</li> <li>• Empeoramiento de procesos inflamatorios cutáneos previos.</li> <li>• Estimula la aparición de enfermedades autoinmunitarias del tejido conectivo como Lupus.</li> </ul>
---	---

<b>EFFECTOS ANTI-INFLAMATORIOS O INMUNOSUPRESORES</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aparición de herpes simple labial.</li> <li>• Eficacia como tratamiento de dermatosis inflamatorias.</li> </ul>
<b>INMUNIDAD INNATA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Liberación de factores pro-inflamatorios.</li> <li>• Estimula la formación de péptido antimicrobiano.</li> <li>• Efecto quimiotáctico en piel dañada por radiación UV.</li> </ul>
<b>INMUNIDAD ADAPTATIVA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Liberación de interleucinas.</li> <li>• Formación de anticuerpos.</li> </ul>

Bologna Dermatology 4th Edition. 2018. *Efectos De La Luz Ultravioleta En El Sistema Inmunitario.*

### **FOTOCARCINOGENESIS**

A lo largo de la historia de la medicina se ha demostrado la fuerte relación que existe entre la exposición a la radiación UV y el desarrollo de cáncer de piel. Es por ello la importancia del estudio de la fotocarcinogénesis.

El desarrollo del cáncer de piel es un proceso complejo multifactorial de cambios moleculares que se dan en años o incluso décadas. (Valejo Coelho, Matos, and Apetato 2016) En la literatura se lo ha dividido en tres etapas:

1. Iniciación: se dan alteraciones genéticas y moleculares que no se han reparado por diversos motivos. (Valejo Coelho, Matos, and Apetato 2016)

2. Promoción: la proliferación de las células con la mutación.(Valejo Coelho, Matos, and Apetato 2016)

3. Progresión: es la evolución celular a la malignidad. (Valejo Coelho, Matos, and Apetato 2016)

La radiación más cancerígena es la UVB siendo hasta 10000 veces más dañina que la UVA. (Valejo Coelho, Matos, and Apetato 2016)



Davila, V. (2019). *Fotocarcinogénesis*. Basado en: Bologna Dermatology 4th Edition. 2018. *Cascada De La Fotocarcinogenia*.

## CROMÓFOROS

Los cromóforos son parte de un átomo, su principal función es dar el color característico de un ente, ante el ojo humano. Al ser estimulados por la radiación UV emiten una gama diversa de colores que se derivan del porcentaje de radiación absorbida por dicho ente. Chromophore (2017).

Los principales cromóforos humanos se encuentran en la piel, por ejemplo: el ADN, la melanina, las porfirinas y aminoácidos. (Lowell A. Goldsmith 2012) El principal cromóforo en la fisiopatología del XP es el ADN.

Posterior a absorber energía de un fotón, el cromóforo se encuentra en un “estado excitado” por un periodo breve de tiempo antes de reaccionar con moléculas aledañas que le permitan liberar energía y regresar a su estado basal. (Lowell A. Goldsmith 2012)

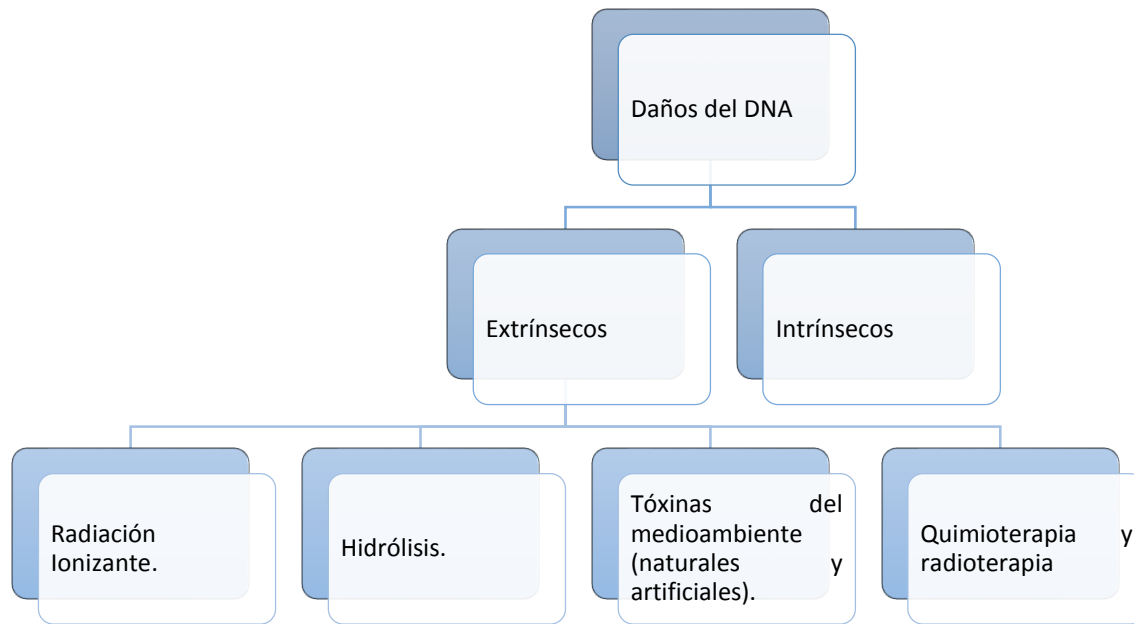
Los productos de estas interacciones inician procesos que se reflejan en la piel y en el ADN, desde cambios leves y reversibles como la quemadura solar hasta mutaciones que desarrollan malignidad como la proliferación celular anómala. (Lowell A. Goldsmith 2012)

## EL ADN

El ácido Desoxirribonucleico, es un polímero que contiene el material genético. Su estructura según los primeros reportes de Watson y Crick el ADN puede adoptar al menos dos formas de doble hélice diestras, ADN A y ADN B, mientras el ARN solo puede formar una doble hélice de tipo A. Se conforma por 4 bases que se dan complementariedad y se unen por puentes de hidrógeno. La Adenina se enlaza con la Timina y la Citosina con la Guanina. (Travers and Muskhelishvili 2015)

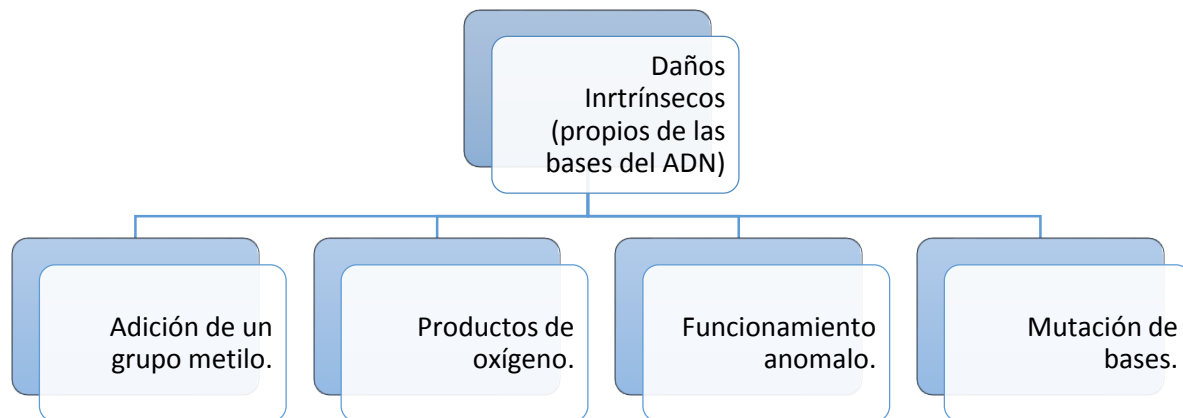
## **TIPOS DE DAÑO DEL DNA**

Se dividen en dos tipos:



Dávila, V. (2019). *Daños Del DNA*. Basado en: Lodish H. (2000). *DNA Lesions That Require Repair*.

Los daños intrínsecos del ADN, son:



Dávila, V. (2019). *Daños Intrínsecos Del DNA*. Basado en: (Lodish and Berk 2005)

Las células cancerosas carecen de uno o varios sistemas de reparación del ADN.(Lodish and Berk 2005)

## **MECANISMOS DE REPARACIÓN DEL ADN**

Todos los mecanismos de reparación del ADN, propios de células procariotas y eucariotas son necesarios para prolongar la vida de las células y sus funciones. Cuando una célula carece de reparación las mutaciones y daños que surgen en el ADN se transmiten a las células hijas y son promotoras de oncogénesis.

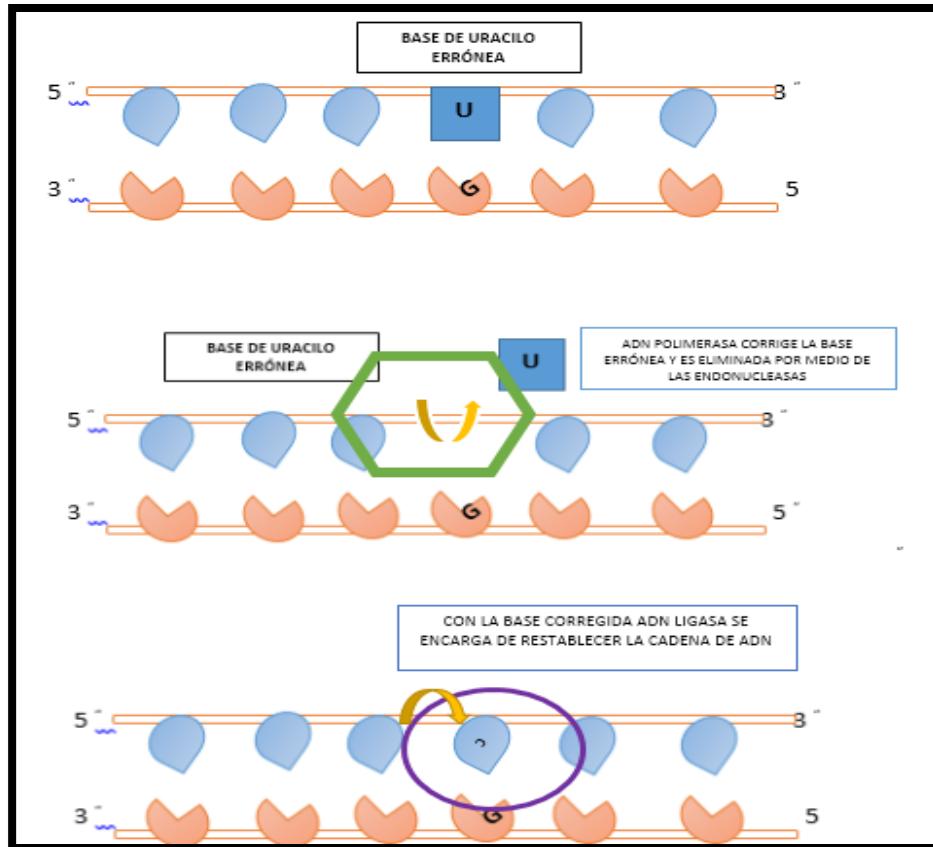
Existen varios mecanismos de reparación del ADN, entre ellos están:

### **EL ADN POLIMERASA**

El AND Polimerasa es el primer filtro encargado de la reparación de mutaciones del ADN. Durante la síntesis de ADN al integrarse una base de nucleótidos errónea en la hebra molde, el ADN polimerasa se encarga de detener el proceso de síntesis de copias de ADN, con el fin de corregir la base errónea para posterior a ello eliminar dicha base mediante sus enzimas exonucleasas, una vez corregido este error se reanuda el proceso de alargamiento del ADN. Los dos ADN polimerasas O y E utilizadas para la replicación del DNA en las células animales tienen acción correctora. (Lodish and Berk 2005)

### **EJEMPLO DEL MECANISMO DE ACCIÓN DE ADN POLIMERASA**

El DNA está constantemente sometido a una gran cantidad de reacciones químicas lesivas. Un estimado de ellos abarca desde  $10^4$  a  $10^6$  por día, en una única célula humana. Una de las más comunes mutaciones espontaneas, proviene de la desaminación de una base citosina (C), que la convierte en una base uracilo (U). Además, la base 5-metilcitosina forma timina (T) cuando es desaminada. Si estas mutaciones no son corregidas, la célula utilizará como hebra molde a la cadena con las nuevas bases U o T y creará una nueva cadena con una base par errónea siendo UA o TA, dando inicio de esta forma a un cambio permanente en la secuencia de DNA de las células hijas. (Lodish and Berk 2005).



Dávila, V. (2019). *Mecanismo de acción de ADN POLIMERASA*

### DAÑOS DEL ADN EN EL XERODERMA PIGMENTOSUM

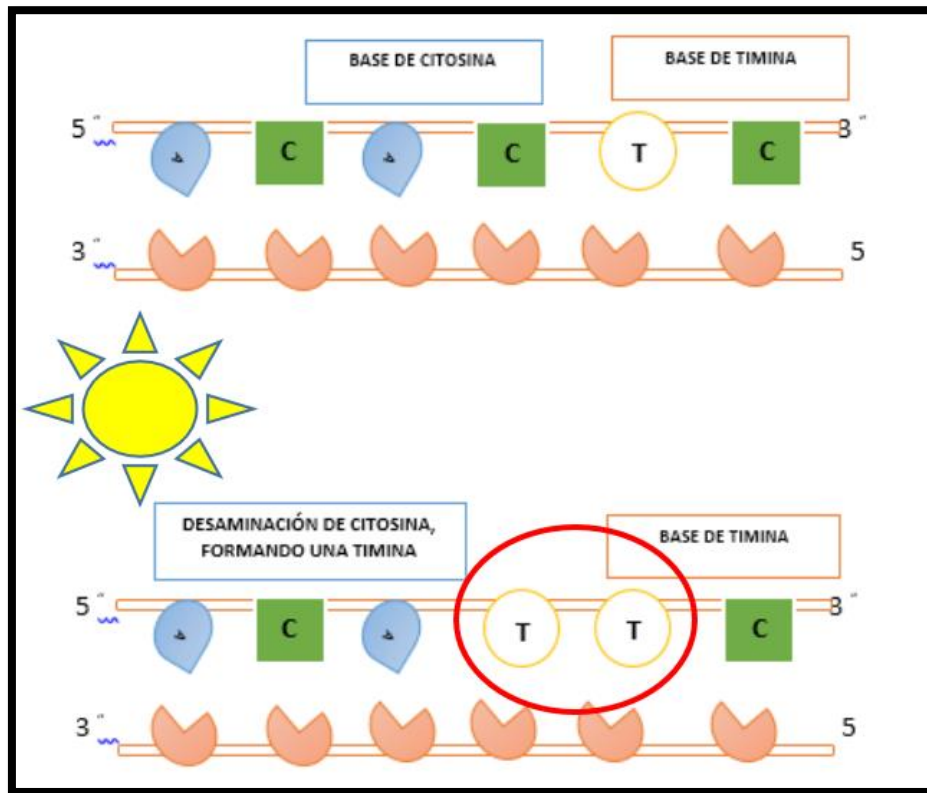
Un concepto clave para entender la fisiopatología del XP, radica en el entendimiento del daño que sufre el ADN como consecuencia de la exposición a radiación UV proveniente del sol.

#### **FORMACIÓN DE DÍMEROS DE TIMINA-TIMINA.**

La formación de dímeros de T-T es la principal mutación del ADN producto de la exposición a la radiación UV. Ocurre cuando una base nitrogenada específicamente Citosina, sufre una desanimación es decir se separa el grupo amino de su base Citosina, cambiando su conformación química y dando inicio a una nueva base modificada con la conformación química de una base Timina. (Lodish and Berk 2005)

Tras lo cual suele darse la unión errónea entre dos bases de Timina. Por dicha mutación, el material genético se distorsiona estructuralmente y al darse la replicación del mismo con la base molde modificada erróneamente, da como resultado la formación de una hebra hija modificada irreparablemente. (Lodish and Berk 2005)

Esta mutación se puede corregir por el Sistema de Escisión de Nucleótidos (SEN) que es exactamente el problema genético en el que radica la génesis de la enfermedad XP, al tener un mecanismo deficiente. (Lodish and Berk 2005)



Dávila, V. (2019). *Formación de dímeros de Timina-Timina.*

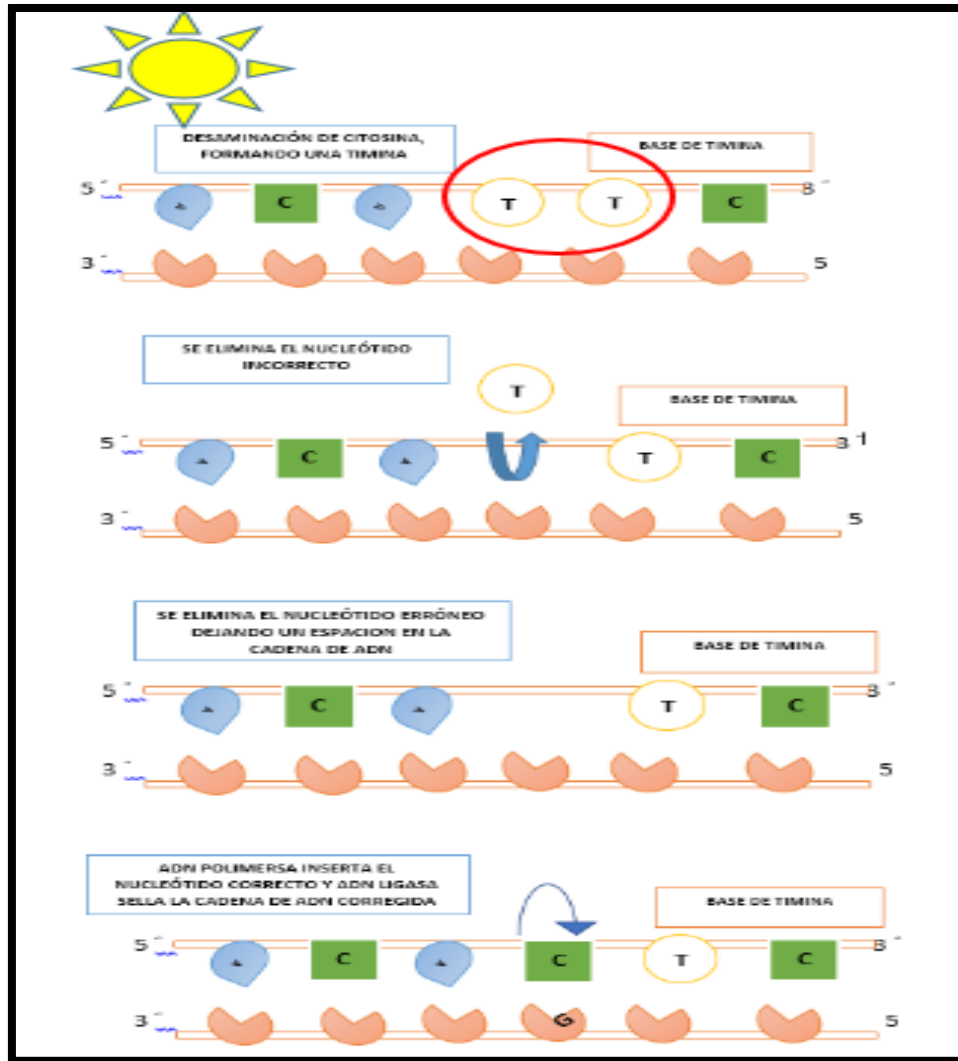
## REPARACIÓN POR ESCISIÓN DE NUCLEÓTIDOS.

Este sistema se encarga sobretodo de la corrección de mutaciones que son producidas por efectos crónicos de la radiación solar sobre el ADN de células animales.

La mutación en cualquier de los 7 genes que generan la enfermedad de XP, excepto el grupo variante. Producen deficiencia o fallo en el SEN, generando mutaciones irreparables, que aumentan la probabilidad de cáncer de piel. (Digiovanna and Kraemer 2012)

Este sistema de reparación en resumen consiste en la eliminación de bases de nucleótidos incorrectos. (Lodish and Berk 2005)

En el SEN interviene al menos 30 proteínas, que deben primero identificar cual es la hebra de AND normal y la que contiene la base de nucleótidos errónea para ser eliminada. Al ser el principal daño la formación de dímeros Timina-Timina, estas proteínas deben eliminar una T y reemplazarla con una C. Al encontrarse el nucleótido erróneo la endonucleasa AP corta la porción de hebra dañada, el ADN polimerasa inserta el nucleótido correcto y el ADN ligasa sella la hebra ahora reparada. (Lodish and Berk 2005)



Dávila, V. (2019). *Reparación por Escisión de Nucleótidos*.

## GENODERMATOSIS

Se denominan genodermatosis a un grupo de enfermedades que se caracterizan por transmisión de tipo genética y clínica dermatológica. Su prevalencia es rara en el mundo y en general se manifiesta en el nacimiento o en la infancia temprana. Su importancia de estudio radica en que tienen un gran impacto en la calidad de vida del paciente, muchas de ella generando

discapacidad, gastos económicos altos, violencia, desintegración familiar, exclusión social y pueden llegar a ser mortales. (Itin and Burger 2010)

Se conocen aproximadamente 350 genodermatosis, que se dividen en:

- Tipo autosómico dominante
- Tipo autosómico recesivo
- Tipo sexual origen X dominante, incompleto.
- Tipo sexual origen X recesivo.

El Xeroderma Pigmentosum es una genodermatosis de tipo autosómico recesivo. (Kenneth H Kraemer and DiGiovanna 2016)

## GENÉTICA MENDELIANA

Para el estudio del Xeroderma Pigmentosum es importante conocer las leyes básicas de la herencia genética, pues los antecedentes familiares de un paciente son la principal herramienta para el diagnóstico de la enfermedad.

Los daños que sufre el ADN por cambios intrínsecos y extrínsecos pueden desencadenar cambios mínimos que no afectan la forma ni función del ADN o “Mutaciones” que afectan la función de un gen en gran magnitud y generan enfermedades. Los patrones de aparición de una enfermedad en las generaciones de una familia se conocen como “Herencia Mendeliana”, lleva su nombre en honor a Gregor Mendel el primer científico en investigar los patrones de herencia en plantas de guisantes.(Itin and Burger 2010)

## Conceptos básicos de Genética Mendeliana

Denominación	Definición
<b>Mutación</b>	Anomalías en un gen, que producen enfermedades que a partir de ese momento se transmitirá en una familia según los patrones de herencia.(Itin and Burger 2010)
<b>Heterocigótico</b>	Cuando la mutación existe en un solo gen que constituye el par. Ejemplo Xx (La minúscula representa el gen que tiene la mutación). (Itin and Burger 2010)
<b>Homocigótico</b>	Ambos genes que constituyen el alelo son portadores de la misma mutación. Ejemplo xx (Ambas minúsculas representan los genes que tienen la mutación). (Itin and Burger 2010)
<b>Penetrancia</b>	Es la proporción de miembros de una generación afectados vs los sanos. (Itin and Burger 2010)

Dávila, V. (2019). *Conceptos Básicos De Genética Mendeliana*.

## Patrones de Herencia

Patrón de Herencia	Concepto
<b>Autosómico Dominante</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Se manifiesta cuando solo existe una copia de esta mutación. Es decir, se hereda el gen con la mutación de uno de los progenitores. (Autosómico dominante: MedlinePlus enciclopedia médica n.d.)</li><li>• Siempre que herede una mutación dominante desarrollara la enfermedad, a pesar de que el gen compatible del otro progenitor sea normal. (Autosómico dominante: MedlinePlus enciclopedia médica n.d.)</li><li>• Un progenitor con un gen que contiene una mutación autosómica dominante, tiene 50% de probabilidad de transmitir la mutación a su hijo en cada embarazo. (Autosómico dominante: MedlinePlus enciclopedia médica n.d.)</li></ul>
<b>Autosómico Recesivo</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• La enfermedad se manifiesta cuando existen dos copias de la mutación. Esto quiere decir que ambos progenitores son portadores de la misma y pueden trasmitirla a su descendencia. (Autosómico recesivo: MedlinePlus enciclopedia médica n.d.)</li><li>• La enfermedad no aparece en todas las generaciones familiares. (Autosómico recesivo: MedlinePlus</li></ul>

	<p>enciclopedia médica n.d.)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Este patrón de herencia tiene mayor prevalencia en zonas donde se práctica endogamia o matrimonios consanguíneos. (Autosómico recesivo: MedlinePlus enciclopedia médica n.d.)</li> <li>• Los progenitores que portan la mutación tienen el 25% de probabilidad de transmitir la enfermedad, 25% de no transmitir la enfermedad y 50% de transmitir la enfermedad de manera heterocigoto (sin que se exprese fenotípicamente la enfermedad) a su hijo en cada embarazo. (Autosómico recesivo: MedlinePlus enciclopedia médica n.d.)</li> </ul>
<p><b>Ligada al sexo X dominante</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Este es un patrón de herencia raro. (Genes autosómicos dominantes: MedlinePlus enciclopedia médica ilustración n.d.)</li> <li>• La enfermedad es transmitida por un progenitor masculino únicamente a su descendencia femenina y ningún hijo varón padecerá la enfermedad. (Genes autosómicos dominantes: MedlinePlus enciclopedia médica ilustración n.d.)</li> </ul> <p>Debido a que las hijas siempre heredan un gen X de cada progenitor (madre y padre), mientras que los hijos heredan el gen X de su madre y el gen Y de su padre.</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cuando la madre es portadora del gen X mutado y el padre también entonces los hijos varones serán portadores de la enfermedad. (Genes autosómicos dominantes: MedlinePlus enciclopedia médica ilustración n.d.)</li> </ul>
<b>Ligada al sexo X recesivo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La enfermedad se transmite en un gen X mutado, puede ser adquirida de ambos progenitores cuando estos son portadores, en el caso de los varones siempre se desarrolla fenotípicamente la enfermedad. (Gen recesivo ligado al sexo: MedlinePlus enciclopedia médica n.d.)</li> </ul>
<b>Mitocondrial</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La enfermedad en este patrón de herencia es transmitida exclusivamente por la progenitora y puede afectar a hombre y mujeres. (Itin and Burger 2010)</li> </ul>
<b>Mutaciones de Novo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Son enfermedades que aparecen en un individuo por primera vez en una familia, sin antecedentes familiares. (Itin and Burger 2010)</li> </ul>

Dávila, V. (2019). *Patrones De Herencia*.

### **EL FAMILIOGRAMA, GENOGRAMA Y ECOMAPA**

Son herramientas que permiten valorar la dinámica, conformación, estructura, tipo de familia, roles y el ciclo evolutivo por el cual está cursando la familia en el momento de elaborarlos. Es de vital importancia conocer el árbol genealógico de un paciente que se está estudiando para determinar su patrón de herencia, mediante simbología establecida y entendible para los profesionales de salud. (Silva y Ortiz 2016)

- Utilidad

Esta técnica permite conocer el ambiente en el que se desarrolla el paciente que estamos atendiendo y los componentes relacionados con la enfermedad a tratar. (Silva y Ortiz 2016)

- Recolección de Datos

El especialista deberá realizar una entrevista directa con el paciente o los familiares. Mediante la cual se recolecte los datos necesarios para realizar una representación gráfica del árbol genealógico, con todos los datos necesarios. (Silva y Ortiz 2016)

### Genograma

Esta herramienta sobre todo tiene un enfoque en determinar patrones de herencia en varias generaciones de la familia, también se estudia mediante esta herramienta aptitudes, habilidades especiales, destrezas, cualidades artísticas, entre otros. (Silva y Ortiz 2016)

### Diferencias.

<u>Diferencias</u>	<u>Familiograma</u>	<u>Genograma</u>
Generaciones	2 generación	3 o más generaciones
Relaciones emocionales	Si	No
Enfermedad en estudio	Si, en el paciente	Si, en todos los afectado por la misma enfermedad en la familia.
Aptitudes	No	Si

Dávila, V. (2019). *Diferencias Entre Familiograma Y Genograma.*
























### Simbología

Se realiza en dos planos:

Filas: son los integrantes de una misma generación en un determinado tiempo y las particularidades de cada miembro. (Ortiz 2016)

Columnas: los integrantes que conforman una familia en diferentes generaciones, tanto en ascendencia y descendencia, mediante este plano se puede observar la herencia de una enfermedad o una característica en específico que se quiera estudiar. (Ortiz 2016)

Símbolos

	hombre		mujer
	orientado		orientada
	matrimonio		parentesco
	casados		edad
	separados		divorcio
	unión libre		sexo desconocido
	familia nuclear		viven en el hogar
	no hay dato		aborto provocado
	aborto		parto de un feto
	aborto espontáneo		finado
	gemelos ( )		gemelos idénticos
	adoptado		

Ortiz .( 2016). *Simbología básica*.

ECOMAPA

Esta herramienta es valiosa ya que permite determinar el entorno eco-social, la red de apoyo extrafamiliar y los recursos físicos con los que cuenta la familia del paciente en estudio. Se evidencia interacciones de los miembros de la familia y el medio sociocultural en el que se desenvuelven. El entrevistador debe recolectar datos sobre la distribución del espacio físico, el

trabajo, nutrición, estudios, servicios básicos, relaciones interpersonales y demás necesidades de cada familia en específico. (Ortiz 2016)

Para el caso descrito en este trabajo es una herramienta importante que nos permite identificar los intereses y puntos de conflicto en la familia, para trabajar en ellos.

## **EL XERODERMA PIGMENTOSUM**

Es una rara genodermatosis de tipo autosómico recesivo que se caracteriza por la baja tolerancia a la radiación solar en piel, mucosas y ojos. Existen 8 genes conocidos hasta el momento implicados en la aparición de la enfermedad. El diagnóstico es clínico y se puede reforzar con ciertos estudios genéticos. El tratamiento se basa en la prevención de la aparición de lesiones y cáncer de piel.

### **HISTORIA DE LA ENFERMEDAD**

El primer registro que se tiene de la enfermedad data de 1874 en Viena por el dermatólogo Moriz Kaposi y su suegro Ferdinand Hebra, quienes describieron la enfermedad en su libro “Enfermedades de la piel incluidos exantema”, el caso de una paciente en Alemania quien tenía una enfermedad dermatológica nunca antes vista, se caracterizaba por manchar su piel y darle un aspecto de pergamino. Se llamó en ese entonces “Xeroderma o Pergamino”, hasta el año de 1882 cuando se añadió el término “Pigmentosum” por las características de color de las lesiones que aparecían en piel y mucosas. (Kenneth H. Kraemer, Lee, and Scotto 1987)

Para el siguiente año Albert Neisser, en 1875 se reportaba el primer caso de Xeroderma Pigmentosum asociado con anomalías de tipo neurológicas. (Kenneth H. Kraemer, Lee, and Scotto 1987)

Es en 1982 cuando los médicos italianos Carlo DeSanctis y Aldo Cacchione describen el caso de tres hermanos que presentaban Xeroderma Pigmentosum asociado a severos cambios degenerativos de tipo neurológicos además de inmadurez sexual. (Kenneth H. Kraemer, Lee, and Scotto 1987)

El síndrome DeSanctis-Cacchione es la forma más severa conocida de la enfermedad.

Fue en 1968 cuando el científico estadounidense Dr. James Cleaver describió la reparación defectuosa del ADN en células de pacientes con Xeroderma Pigmentosum en USA, además de empezar estudios de la clínica y patología del XP en El Instituto Nacional del Cáncer (NIH). (Kenneth H. Kraemer and Digiovanna 2015)

En 1971 se unió al NIH el Dr. Kenneth Kraemer, uno de los pioneros investigadores del XP y en 1980 se unió al NIH el Dr. DiGiovanna también un investigador hondamente importante en la descripción del XP. (Kenneth H. Kraemer and Digiovanna 2015)

## **EPIDEMIOLOGÍA**

Existen datos epidemiológicos de casos reportados de XP en todo el mundo, pero la aparición es bastante fluctuante entre países. Se estima que en Estados Unidos la prevalencia es de más de 8.000 pacientes homocigotos que presentan XP. La frecuencia de XP en Europa Occidental y Estados Unidos es estimada en alrededor de 1 por cada millón de individuos. (Pugh et al. 2019)

Japón es el país que más casos de XP ha reportado en la historia de la enfermedad, y donde se encuentra la mejor tecnología médica para el diagnóstico genético con gran accesibilidad para ello, puesto que, la prevalencia es de 1 afectado por cada 40.000 nacimientos. Además, se ha concluido que la mutación común es XPA, que reporta la clínica más severa de la enfermedad. (Hirai et al. 2006)

En Túnez la alta tasa de endogamia y matrimonios consanguíneos han generado la aparición frecuente de enfermedades raras comparado con el resto del mundo, por ello se explica que la prevalencia para XP es de 1 por cada 10.000 nacimientos.(Messaoud et al. 2009)

Los datos epidemiológicos en América Latina son escasos pues no existen registros de enfermedades raras o también llamadas huérfanas en la base de datos de los países. A pesar de ello existe literatura regional que nos reporta ciertos datos epidemiológicos de casos esporádicos que han aparecido.

La prevalencia más alta conocida en América Latina se encuentra en Guatemala, específicamente en la aldea Yulmacap de Santa Cruz Barillas, Huehuetenango. En la aldea Yulmacap es una comunidad donde se habla K´anjobal en donde habitan 1800 personas, en una Tesis realizada en la comunidad se ha estimado una prevalencia de 1 caso por cada 240 habitantes en la aldea. Una costumbre de la comunidad es el matrimonio consanguíneo. El objetivo de la tesis fue construir un centro donde los habitantes puedan realizar diversas actividades académicas y de entretenimiento adaptado a sus necesidades por la enfermedad. (López, 2018)

Otro punto en América Latina donde encontramos una prevalencia elevada de la enfermedad se encuentra en Recanto das Araras, un pueblo de mil habitantes del estado de Goiás, Brasil. La incidencia de pacientes con XP en esta región entre 2010 y 2018 es de 1 en 388 habitantes. Existiendo un total de 50 casos.(Munford et al. 2016)

En Colombia se registró en el 2017 el caso de un paciente con 12 años de edad, quien empezó a desarrollar la enfermedad a la edad de 3 meses, en la familia materna del paciente se reportaron 2 primos que desarrollaron cáncer de piel en la primera década de vida y fallecieron a los 8 y 12 años de edad respectivamente. El paciente presentaba características de síndrome De Sanctis–Cacchione. (Uribe-bojanini, Hernandez-quiceno, and Cock-rada 2017)

En el Carcas en el año 2016 se publicó un artículo para determinar la prevalencia de CBC en un hospital, donde se encontró 7 casos de Xeroderma Pigmentosum atendidos en 1 año. (Carolina, Díaz, and Jaimes 2016).

En una tesis realizada en México en el año 2004, se realizó un estudio observacional, descriptivo y retrolectivo con registros de enero de 1970 hasta agosto de 2002 en el Instituto Nacional de Pediatría, encontrando un registro de 14 pacientes con XP en 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. (PEÑA 2004)

Los datos epidemiológicos son casi inexistentes sobre la realidad del XP en nuestro Ecuador. Los datos que se han podido rescatar son documentos del Diario “Hora Cero” del año 2014 donde se reporta la situación que ha tenido que enfrentar una familia con dos miembros que padecen XP, adicionalmente se reportó un caso en la Revista Facultad de Ciencias Médicas de Ecuador de un hombre de 93 años, que desde los 20 años presenta la enfermedad. (Tama, 2014) y para la conmemoración del día mundial del cáncer de piel en mayo del 2019 se presentó un reporte en el Diario “Expreso” relatando la vida de una paciente con XP de 27 años en la ciudad de Quito.

En el CEPI existe el registro de 5 pacientes con XP, incluida la paciente de el siguiente caso a reportar.

## **FISIOPATOLOGÍA**

Se conoce actualmente que las manifestaciones clínicas del XP se deben principalmente a un SEN deficiente. La exposición solar causa en todas las personas la formación de foto-productos, como el ciclo-butano, dímeros de Timina y daños celulares a nivel del ADN, causando mutaciones en su estructura activando la vía de la carcinogénesis. (Digiovanna and Kraemer 2012)

Estas mutaciones son corregidas en los individuos normales por el SEN

En los pacientes con XP este sistema no funciona con normalidad y en el grupo variante es la AND polimerasa deficiente en su labor. Acto seguido durante la replicación del ADN, la ADN polimerasa identifica la lesión y frena la replicación, espera que el SEN elimine el nucleótido incorrecto y lo sustituya por el nucleótido idóneo después la AND ligasa sella la cadena y el ADN este reparado. (Digiovanna and Kraemer 2012) La reparación no ocurre en la mayoría de células expuestas a daños por radiación UV de pacientes con XP lo que aumenta la probabilidad de cáncer de piel y aumenta la producción de melanina causando maculas hiperpigmentadas. (Digiovanna and Kraemer 2012)

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La principal manifestación clínica en el Xeroderma Pigmentosum es la aparición de numerosas máculas hiperpigmentadas tras la mínima exposición a la radiación solar de los pacientes. A continuación, se enumerará las anormalidades por sistemas:

SISTEMA	ANORMALIDAD
<b>PIEL</b> <b>MUCOSAS</b>	<b>Y</b> <ul style="list-style-type: none"><li>Las lesiones en la piel son las primeras manifestaciones de la enfermedad en un 60% de los casos antes de los 2 años y un 40% de casos después de los 2 años. (Lehmann, McGibbon, and Stefanini 2011)</li><li>Hipersensibilidad con aparición de quemadura solar. (Lehmann, McGibbon, and Stefanini 2011) en algunos casos puede no aparecer quemadura solar.(Bradford et al. 2011)</li></ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Manchas hiperpigmentadas de tipo lentiginosas. (Lehmann, McGibbon, and Stefanini 2011)</li> <li>• Zonas de pigmentación disminuida. (Lehmann, McGibbon, and Stefanini 2011)</li> <li>• Ampollas</li> <li>• Cáncer de piel en la superficie expuesta a la radiación UV. (Kraemer and DiGiovanna 2016)</li> <li>• Las lesiones se dan sobretodo en nariz, mejillas, frente y cuello. (Lehmann, McGibbon, and Stefanini 2011)</li> <li>• Piel envejecida. (Lehmann, McGibbon, and Stefanini 2011)</li> </ul>
<b>OJOS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Las anomalías oculares son tan comunes como las de piel y mucosas, se halla en la parte anterior de la zona ocular como lo son párpados, córnea y conjuntivas.(Lehmann, McGibbon, and Stefanini 2011)</li> <li>• Fotofobia. (Jennifer O. Black 2016)</li> <li>• Inyección conjuntival</li> <li>• Los párpados desarrollan ectropión y pérdida de pestañas.(Lowell A. Goldsmith 2012)</li> <li>• Unos de las más graves manifestaciones oculares es la opacidad corneal. (Lowell A. Goldsmith 2012)</li> <li>• Queratitis.</li> </ul>

**SISTEMA****NEUROLÓGICO**

- La asociación de la enfermedad XP con anomalías neurológicas han sido reportadas en aproximadamente 30% de los pacientes. (Lehmann, McGibbon, and Stefanini 2011)
- Además, existe evidencia de que aquellos pacientes que presentan anomalías neurológicas tienen un pronóstico de vida menor (29 años) en comparación con aquellos que no lo presentan (37 años). (Lowell A. Goldsmith 2012)
- Retardo mental progresivo. (Jennifer O. Black 2016)
- Sordera neurosensorial. (Moriwaki et al. 2017)
- Convulsiones.
- Hiporeflexia.
- Irreflexiva.
- Microcefalia. (Moriwaki et al. 2017)
- Deterioro mental progresivo. (Moriwaki et al. 2017)
- Ataxia. (Kraemer and DiGiovanna 2016)
- Agresividad. (Kraemer and DiGiovanna 2016)
- Inmadurez del desarrollo sexual. (Kraemer and DiGiovanna 2016)
- Parestesias. (Kraemer and DiGiovanna 2016)
- Baja estatura. (Kraemer and DiGiovanna 2016)
- Reflejos tendinosos disminuidos o ausentes. (Kraemer and

	DiGiovanna 2016)
<b>Historia Familiar</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Autosómico recesivo.</li> <li>• Debemos tener en cuenta que la ausencia antecedentes familiares, no impide el diagnóstico de XP, ya que puede tratarse de una mutación de Novo (Kraemer and DiGiovanna 2016)</li> </ul>

Dávila, V. (2019). *Patrones De Herencia*.

## TIPOS DE XERODERMA PIGMENTOSUM

Existen 8 genes involucrados en la aparición de la enfermedad, 7 denominados (XPA hasta XPG) se encuentran relacionados por un deficiente sistema de escisión de nucleótidos encargado de la reparación de ADN y una variante molecular que provoca la enfermedad por deficiencia del ADN polimerasa. (Tao Zan 2019), que se describirán a continuación:

CLASIFICACIÓN	CARACTERÍSTICAS
<b>GRUPO A</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes con mutaciones en uno o ambos alelos del gen XP-A. Se caracteriza por presentar alteraciones neurológicas que pueden ser mínimas o muy severas (en este grupo se incluye el Síndrome DeSanctis–Cacchione). (Lowell A. Goldsmith 2012)</li> <li>• La región donde existen más reportes de este grupo ese en Japón, se expuso casos de afectación cutánea y del sistema</li> </ul>

	<p>nervioso central y periférico. (Kanda et al. 1990)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Se descubrió que el grupo A y C tienen una frecuencia de aparición alta, grupo D y F frecuencia intermedia, y el grupo B, E y F tienen frecuencia rara de aparición. (Bootsma and Hoeijmakers 1991).</li> </ul>
<b>GRUPO B</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A este grupo pertenecen los pacientes con mutaciones en los alelos del gen XP-B.</li> <li>• En 1974 fue descrito por primera vez este grupo de XP, en una paciente que presentó numerosas neoplasias malignas cutáneas a edades tempranas. (ROBBINS et al. 1974) Esta paciente tuvo en seguimiento y a lo largo de su vida (33 años) demostró una clínica severa de la enfermedad, acompañada de enanismo, sordera neurosensorial, retraso mental severo, microftalmia, cataratas, atrofia óptica, hiperreflexia, ataxia, desarrollo sexual inmaduro y enfermedad cardiovascular. (ROBBINS et al. 1974)</li> <li>• Se ha visto en casos reportados la existencia de asociación a síndrome de Cockayne. (ROBBINS et al. 1974)</li> </ul>
<b>GRUPO C</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes con mutaciones en uno o ambos alelos del gen XP-C. Estos pacientes se caracterizan por presentar manchas hiperpigmentadas típicas en piel y mucosas. Por lo general estos pacientes tienen una clínica menos florida con sintomatología más leve. (Lowell A. Goldsmith 2012)</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Es el grupo más prevalente de aparición de la enfermedad. (Li et al. 1993)</li> </ul>
<b>GRUPO D</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Los pacientes con mutaciones en el gen XP-D suelen presentar lesiones cutáneas que se acompañan de anomalías neurológicas típicamente tardías en la segunda década de vida o incluso pueden nunca presentar anomalías neurológicas. (Lowell A. Goldsmith 2012)</li> </ul>
<b>GRUPO E</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A este grupo pertenecen los sujetos con mutaciones de los alelos del gen XP-E.</li> <li>• En estudios de casos se ha observado la tendencia a desarrollar CCB. (Chu and Chang 1988)</li> </ul>
<b>GRUPO F</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes con anormalidades en los alelos del gen XP-F presentan sintomatología típica cutánea, sin presentar anomalías neurológicas o cáncer de piel. (Lowell A. Goldsmith 2012)</li> <li>• Este grupo de pacientes suelen desarrollar sintomatología relativamente leve en comparación con otros grupos de la enfermedad. Son raros los pacientes que tiene asociación con otra sintomatología además de la cutánea. (Kashiyama et al. 2013)</li> <li>• En Japón es donde mayor prevalencia de este grupo se ha encontrado y los casos no han mostrado anomalías neurológicas ni oculares. (YAMAMURA et al. 1989)</li> </ul>

<p><b>GRUPO G</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes con mutaciones en el gen XP-G tienen clínica variable, que puede ir desde típicas lesiones cutáneas hasta deterioro sistémico grave con caquexia y muerte en la primera década. (Lowell A. Goldsmith 2012)</li> <li>• Estos pacientes se caracterizan por presentar sensibilidad cutánea masiva tras una mínima exposición solar y anomalías neurológicas severas. (Zafeiriou et al. 2001)</li> </ul>
<p><b>XERODERMA PIGMENTOSUM TIPO VARIANTE O GRUPO V</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• En estos pacientes se ha encontrado un correcto funcionamiento del sistema de escisión de nucleótidos, y una deficiencia en el ADN polimerasa. (Masutani et al. 1999)</li> <li>• El primer caso fue reportado en 1981 en un niño de 8 años que presentaba fotosensibilidad sin otras alteraciones y el sistema de escisión de nucleótidos funcionaba de manera correcta. (Fujiwara et al. 1981)</li> </ul>

Dávila, V. (2019). *Grupos de XP*

## **XERODERMA PIGMENTOSUM Y CÁNCER DE PIEL**

Existe una asociación fuerte entre el cáncer de piel y el XP, citaremos ejemplos de ello:

La serie más extensa conocida de casos fue publicada por el Dr. Kraemer y su equipo en 1987, donde se recopiló casos publicados en todo el mundo desde 1874 hasta 1982 con un total de 830 pacientes con XP, descritos en 297 publicaciones. La mayoría de casos de Estados Unidos y Japón, además de 3 casos de Chile, 2 casos de Cuba y 1 caso de Argentina. De todos los casos 378 pacientes presentaron algún tipo de neoplasia de piel. Siendo 79 pacientes CCB 112 CCE,

37 pacientes melanoma, 68 pacientes que no se especifica entre carcinoma de células basales y carcinoma de células escamosas y 116 pacientes con neoplasias que no se conocía el tipo. (Kenneth H. Kraemer, Lee, and Scotto 1987).

Se conoce de una serie de 120 pacientes de Marruecos publicada en 2004. Donde se realiza un estudio monocéntrico retrospectivo en el Hospital Universitario Ibn Rochd de Casablanca desde 1990 hasta el 2000 de estos, 96 pacientes presentaron neoplasias cutáneas, 32,6% CCB 31 pacientes, 33,9% CCE representando 32 pacientes y 11% siendo 10 pacientes melanomas. Los demás pacientes no se identificó el tipo de neoplasias cutáneas. (Moussaid , Benchikhi H, Boukind EH, Sqalli S, Mouaki N, Kadiri F 2004).

En una serie de 24 casos libios descritos desde 1981 hasta 1990. Publicada en 1992, se obtuvo como resultado 15 pacientes presentaron CCE, 12 presentaron CCB y en 2 pacientes se encontró los dos tipos de cánceres, ningún paciente desarrollo melanoma. (M. L. Khatri, Shafi, and Mashina 1992).

## **DIAGNÓSTICO**

El diagnóstico de Xeroderma Pigmentosum es básicamente clínico, y puede complementarse con pruebas moleculares.

Se debe sospechar de XP en pacientes que tempranamente en su vida presentan sensibilidad aguda al sol con la formación de manchas hiperpigmentadas, anomalías neurológicas, fotofobia o la aparición de cáncer de piel en la primera década de la vida. (Kraemer and DiGiovanna 2016).

A continuación, se detalla las variables usadas para el diagnóstico:

- **Historia Clínica:** es la herramienta más importante en el diagnóstico del Xeroderma Pigmentosum.

- **Grupo étnico:** en Ecuador no existe literatura suficiente con reportes de XP los únicos casos documentados se han dado en Guayaquil, Santo Domingo y Quito. (Tama, F. 2014). Es por ello lo interesante del nuestro caso en la literatura nacional, ya que en esta etnia autóctona no se ha reportado casos al momento.
- **Edad:** las primeras lesiones cutáneas usualmente se desarrollan entre el primer y segundo años de vida. (Lowell A. Goldsmith 2012)
- **Sexo:** tiene la misma incidencia de aparición tanto en hombre como mujeres. (Kenneth H Kraemer and DiGiovanna 2016).
- **Lugar de residencia:** Xeroderma pigmentoso es un trastorno raro, que se caracteriza por sensibilidad a la radiación UV debido a defectos de la reparación del DNA (Digiovanna and Kraemer 2012), es importante entender que Ecuador es uno de los países con mayor índice de radiación solar a nivel mundial, lo cual es un factor negativo para la evolución de la enfermedad en nuestra paciente.
- **Ocupación:** es importante determinar la ocupación de los pacientes que padecen de la enfermedad, pues el trabajo en campo o en exteriores obliga a los sujetos a una mayor exposición a radiación solar que influyen en la evolución de la enfermedad.
- **Familiograma.**
- **Genograma.**
- **Ecomapa.**
- **Examen Físico:** Es la parte de la Historia Clínica en la cual el profesional médico detalla los hallazgos anormales durante una revisión general y sistemática del cuerpo del paciente.(Guarderas et al. 1990). Esta es nuestra herramienta de mayor valor diagnóstico para el Xeroderma Pigmentosum, pues las lesiones en la piel y mucosas son

características de la enfermedad. Las lesiones se caracterizan por ser numerosas máculas hiperpigmentadas similares a pecas (lentigos), se desarrollan queratosis actínicas premalignas, en la piel expuesta al sol. Además, la fotofobia presente en la mayoría de los pacientes se traduce en inyección conjuntival prominente e inclusive en estados más avanzados de la enfermedad pueden llegar a la ceguera. (LOWELL A. GOLDSMITH, MD et al. 2012). Podrían existir afecciones de tipo neurológicas y demás manifestaciones ya descritas en la clínica de XP. (Lowell A. Goldsmith 2012).

- **Exámenes Complementarios:** son recursos que nos sirven para determinar con certeza el diagnóstico de la enfermedad.
- **Biopsia de piel:** es un procedimiento médico mediante el cual se extrae una pequeña porción de piel para ser examinada. La piel se estudia para detectar cáncer debido a su alta prevalencia en la enfermedad. (Kenneth H. Kraemer and Digiovanna 2015)
- **Pruebas Moleculares:** Los enfoques de pruebas moleculares pueden incluir pruebas serológicas de un solo gen, el uso de un panel multigénico y pruebas genómicas más completas. (Kenneth H Kraemer and DiGiovanna 2016). Teniendo en cuenta las características clínicas y la frecuencia relativa en la población de origen del individuo podemos estudiar un gen en específico. En cambio, que si no tenemos prevalencia en la zona de origen del paciente y la clínica es menos severa podemos considerar un panel multigénico. (Kraemer and DiGiovanna 2016). El panel multigénico es probable que identifique la causa genética de la condición con mayor certidumbre pues se estudia un número mayor de genes, su gran desventaja es el costo económico que bordea este panel para el XP, lo que le hace inaccesible en muchos de los casos.

- Por ejemplo, en Japón al ser el país donde se encuentra la mayor población con XP del mundo (más del 55%). Si se desea realizar pruebas moleculares para el diagnóstico se debe hacer en busca de mutaciones del gen XP-A que es el grupo que mayor prevalencia en dicho país. (Moriwaki et al. 2017). Mientras que si se hace las pruebas en un país con rara aparición como Ecuador en donde incluso no existen datos estadísticos de la enfermedad se debería hacer un panel multigénico o personalizados.
- Pruebas de Fotosensibilidad o fototest: esta prueba tiene como objetivo determinar la dosis de eritema mínima y con ello la sensibilidad o las reacciones anormales de la piel tras la exposición a radiación UVB. Mediante simuladores solares de lámpara de xenón, que se utilizan para fotodermatosis de aparición tardía, podría usarse en XP para corroborar el diagnóstico en una clínica más leve o temprana. (Talamantes 2010).
- Dermatoscopia: es parte del examen físico dermatológico, es una técnica invasiva que nos permite observar con mayor exactitud y nitidez las lesiones cutáneas que observamos macroscópicamente, en especial las pigmentadas. Para después corroborar el diagnóstico con el informe histológico. (Bollea-Garlatti, Galimberti, and Galimberti 2016)
- Pruebas de reparación de AND utilizando fibroblastos cultivados:
  - Medición de síntesis de ADN después de la irradiación con UV: las células de los pacientes con XP en más de un 70% no sintetizan ADN normal tras la exposición a radiación UV. (Moriwaki et al. 2017).
  - Pruebas de complementación genética: estas pruebas se hacen tras conocer el gen mutado, se determina la capacidad de regeneración del ADN. (Moriwaki et al. 2017)

- Prueba de sensibilidad letal a la radiación UV: todos los grupos son sensibles a la radiación UV, excepto XP-V que tiene una sensibilidad parecida a un sujeto sano en la prueba, y aumenta su sensibilidad al añadirse cafeína a la célula. (Moriwaki et al. 2017)
- Análisis de transferencia Western; esta técnica se usa para determinar el grupo variante o XP-V, mediante la examinación de la presencia de proteína POLH (proteína AND Polimerasa). (Moriwaki et al. 2017)

Recientemente se han desarrollado pautas para el diagnóstico definitivo de XP y una clasificación de la severidad de la enfermedad. (Moriwaki et al. 2017) que se puntualizaran a continuación:

**Nuevos Criterios Diagnósticos para Xeroderma Pigmentosum**

Signos de Xeroderma Pigmentosum
<b>A. SIGNOS</b>
1. Signos de fotosensibilidad cutánea crónica. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Maculás hiperpigmentadas. (Moriwaki et al. 2017)</li> <li>• Telengiactasias. (Moriwaki et al. 2017)</li> <li>• Signos de envejecimiento. (Moriwaki et al. 2017)</li> </ul>
2. Signos de fotosensibilidad cutánea aguda. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Quemadura solar exagerada tras una mínima exposición solar. (Moriwaki et al. 2017)</li> <li>• Edema inflamatorio excesivo y ampollas que no se encuentra en sujetos sanos. (Moriwaki et al. 2017)</li> </ul>
3. Cáncer de piel en pacientes menores de 50 años. (Moriwaki et al. 2017) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Signos y síntomas neurodegenerativos sin razón aparente.</li> </ul>

- Pérdida de la audición paulatina. (Moriwaki et al. 2017)
- Alteraciones en la marcha. (Moriwaki et al. 2017)
- Alteraciones del comportamiento y síntomas o signos descritos en la clínica de la enfermedad en algunos pacientes. (Moriwaki et al. 2017)

**B. EXAMENES COMPLEMENTARIOS. (Moriwaki et al. 2017)**

1. Neuropatía periférica. (Se aprecia disminución de reflejos osteotendinosos en examen físico o estudios de conducción nerviosa anormales). (Moriwaki et al. 2017)

2. Pruebas moleculares de reparación de ADN con resultados anormales posteriores a exposición solar. (Moriwaki et al. 2017)

3. Prueba de sensibilidad letal a la radiación UV en presencia de cafeína anómala. (Moriwaki et al. 2017)

4. Audiometría alterada. (Moriwaki et al. 2017)

**C. ENFERMEDADES SIMILARES HAN SIDO DESCARTADAS. (Moriwaki et al. 2017)**

**D. PRUEBAS GENÉTICAS. (Moriwaki et al. 2017)**

1. Hallazgo de alguno de los 8 genes relacionados con Xeroderma Pigmentosum. (Moriwaki et al. 2017)

**INTERPRETACIÓN**

**XERODERMA PIGMENTOSUM DEFINITIVO :**

1. Paciente que cumple alguno de los criterios A y se determinó gen causante de la enfermedad mediante análisis genéticos. (Moriwaki et al. 2017)

2. Paciente que se sospecha de XP por antecedentes familiares y se verifica con estudios genéticos. (Moriwaki et al. 2017)

3. Se establece el diagnóstico por análisis genético. (Moriwaki et al. 2017)

4. Paciente que desarrolla cualquiera de los criterios A y cumple criterio B2. (Moriwaki et al. 2017)

**XERODERMA PIGMENTOSUM PROBABLE:**

1. Paciente desarrolla criterio A4 más criterio B2 y la capacidad de reparación de ADN se restablece al introducir el gen responsable hallado. (terapia genética aún ni se encuentra aprobada). (Moriwaki et al. 2017)

2. Paciente que cumple criterios A1 o A2 más A3. (Moriwaki et al. 2017)

**XERODERMA PIGMENTOSUM POSIBLE:**

1. Paciente que desarrolla criterio A4 y la capacidad de reparación de ADN no se restablece al introducir el gen responsable hallado. (Moriwaki et al. 2017)

2. Paciente cumple con criterios A1 y 2. (Moriwaki et al. 2017)

3. Paciente que cumple con criterios A1 o A2 y niega clínica de XP. (Moriwaki et al. 2017)

4. Paciente que cumple cualquiera de los criterios A y hermano del paciente tiene diagnóstico de XP ya establecido. (Moriwaki et al. 2017)

(Moriwaki et al. 2017). *New diagnostic criteria for Xeroderma Pigmentosum.*

**Criterios de severidad y estadio del Xeroderma Pigmentosum.**

<b>1. SÍNTOMAS CUTÁNEOS.</b>				
	0 Puntos	1 Punto	2 Puntos	3 Puntos
<b>1. Quemadura solar exagerada</b>	No	----	---	Si
<b>2. Erupciones cutáneas</b>	No	Leve (región bucal)	Moderado (Toda la cara)	Severa (se expande a cuello y hombros)
<b>3. Cáncer de piel</b>	No	....	Si (único)	Si (múltiples)
<b>1. SÍNTOMAS EXTRACUTÁNEOS</b>				
<b>1. Capacidad auditiva</b>	Normal	Disminuida (no requiere dispositivo de ayuda)	.....	Disminuida (requiere dispositivo de ayuda)
<b>2. Movimiento</b>	Normal	Trastornos de la marcha	Silla de ruedas	Postrado en cama
<b>3. Función intelectual</b>	Normal	-----	disminuida	Interfiere en la vida diaria

	0 Puntos	1 Punto	2 Puntos	3 Puntos	4 puntos
<b>3, Respiración y alimentación</b>	Normal	-----	A veces se asfixia	Afagia y disnea	Traqueotomía o gastrectomía

Dávila, V. (2019). *Criterios de severidad y estadio del Xeroderma Pigmentosum. Basado en*

### Xeroderma pigmentosum clinical practice guidelines 2017

<b>INTERPRETACIÓN</b>
<b>GRAVEDAD DE SINTOMAS CUTÁNEOS</b>
0-2 Puntos: XP cutáneo temprano.
3-5 Puntos: XP cutáneo pre-severo.
6 o más puntos: XP cutáneo grave.
<b>GRAVEDAD DE SINTOMAS EXTRA-CUTÁNEOS</b>
0 Puntos: XP sin sintomatología neurológica.
1 Punto: XP con sintomatología neurológica temprana
2-4 Puntos: XP con sintomatología neurológica progresiva.
5 Puntos o más : XP con sintomatología neurológica avanzada.
<b>ETAPAS DEL XERODERMA PIGMENTOSUM</b>
ETAPA 1:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• XP cutáneo temprano más XP sin sintomatología neurológica.</li> </ul>
ETAPA 2:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• XP cutáneo pre-severo más XP sin sintomatología neurológica.</li> <li>• XP cutáneo temprano más XP con sintomatología neurológica temprana</li> </ul>

ETAPA 3:

- XP cutáneo grave más XP sin sintomatología neurológica.
- XP cutáneo temprano más XP con sintomatología neurológica progresiva.
- XP cutáneo pre-severo más XP con sintomatología neurológica temprana

ETAPA 4:

- Cualquier sintomatología cutánea más XP con sintomatología neurológica avanzada.
- XP cutáneo grave más cualquier sintomatología neurológica.

Dávila, V. (2019). *Interpretación de criterios de severidad y estadio del Xeroderma Pigmentosum. Basado en Xeroderma pigmentosum clinical practice guidelines 2017*

- TEST de depresión: se recomienda en los pacientes el soporte psicológico y emocional mediante test de depresión y ansiedad.

## TRATAMIENTO

El Xeroderma Pigmentosum no tiene cura, el tratamiento se fundamenta en la prevención de aparición de nuevas lesiones. (ROBBINS et al. 1974)

Las principales pautas terapéuticas aludidas en la literatura de la enfermedad, se describen a continuación:

### PROTECCIÓN CONTRA LA RADIACIÓN UV

- Al ser el sol el principal factor externo desencadenante de la enfermedad, se puede prevenir la exposición a la radiación UV de los pacientes mas no de las condiciones climáticas del entorno donde se desarrolla su escenario de vida. La protección debe ser

total y continua de los rayos UV. (Moriwaki et al. 2017). Se ha demostrado que la protección estricta puede evitar el progreso de la enfermedad y la aparición de tumores de piel malignos.

- Se debe aplicar en toda la superficie corporal que se exhibirá al sol, bloqueador solar con factor protector de 100, antes de salir al medio ambiente y volverse aplicar cada 4 horas. (Kenneth H Kraemer and DiGiovanna 2016)
- La vestimenta debe resguardar la superficie corporal en su totalidad para proteger la piel de exposición directa a radiación solar, con pantalones y camisetas de manga largas. (Kenneth H Kraemer and DiGiovanna 2016). En algunos centros de apoyo se ha creado vestimenta que cumple con las necesidades especiales de los pacientes.
- En los lugares donde desenvuelva la cotidianidad del paciente como su vivienda y aulas de clases debe recurrirse siempre a cortinas en ventanas y además se recomienda en ellas utilizar una cinta adhesiva protectora que permita bloquear la radiación UV. (Moriwaki et al. 2017)

## **EVITAR EL DESARROLLO DE CÁNCER DE PIEL**

- Se debe incentivar al paciente a visitar al dermatólogo cada 3 a 6 meses. (Kenneth H Kraemer and DiGiovanna 2016)
- El profesional de la salud deberá inspeccionar con precaución la piel expuesta al sol para detectar y tratar precozmente la aparición de cáncer de piel. (Soura et al. 2018)
- Evitar el consumo de cafeína y productos que contengan esta sustancia (Moriwaki et al. 2017)
- Evitar fumar o ser fumador pasivo (Moriwaki et al. 2017).
- Para las lesiones que demuestran ser queratosis actínica se puede implementar nitrógeno líquido. (Kenneth H Kraemer and DiGiovanna 2016)

## TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PIEL

- Se recomienda la administración tópica de crema denominada Yarosh compuesta a base de endonucleasa V4 del fago bacteriano T4 conjuntamente a la administración oral de ácido 13-cis-retinoico en pacientes que no pueden someterse a la extracción de tumores por su cantidad o mal estado sistémico, ha demostrado disminuir el tamaño de los tumores. (Moriwaki et al. 2017)
- Se describe la administración tópica de Imiquimod para disminuir el CCB, lesiones tipo queratosis actínica e incluso se utiliza en melanoma. (Moriwaki et al. 2017)
- En la literatura encontramos el caso de una paciente femenina de 21 años que presenta XP con múltiples Carcinomas de células basales, en áreas expuestas a radiación solar, en quien que se utilizó un inhibidor de la vía Heggog, (esta vía es utilizada para la progresión de tumores) Vismodegib 150 mg/d vía oral. Se midió el diámetro más largo de las lesiones durante todo el tiempo de terapia para determinar la eficacia del tratamiento. Se repitió la medición cada mes, obteniendo la mejor respuesta al tratamiento a los 16,5 meses resultando en la disminución de su diámetro en un 61% y no aparecían nuevas lesiones cancerígenas. Como efectos adversos se determinó una lesión tipo CBC que tras 18 meses de tratamiento no mostro mejoría, además de efectos secundarios como alopecia, calambres musculares, amenorrea y disgeusia. Se discontinuó la droga a los 19,3 meses de tratamiento y los efectos secundarios revirtieron, la paciente recayó en nuevas lesiones de CBC en el rostro a los 2,5 meses de haber dejado de consumir la droga, pero no se administró el medicamento otra vez puesto que la paciente no autorizó el consumo por los efectos secundarios. Se concluyó que Vismodegib tiene resultados

aceptables en la prevención y tratamiento de carcinoma de células basales en individuos con XP y podría ser considerado en el tratamiento de estos pacientes. Y está estrictamente prohibido durante el embarazo por falta de estudios. (Soura et al. 2018)

- Se detalla el caso de un paciente masculino de 17 años de edad con XP, quien presentaba melanoma metastásico y múltiples cánceres de piel no melanoma (CPNM). (K. H. Kraemer, Tamura, and Khan 2018) en quien se utiliza Pembrolizumab vía intravenosa un anticuerpo monoclonal inhibidor del ligando de muerte programada 1 (PD-L1), se evidenció que tras algunos meses de uso se dio regresión parcial del melanoma y desaparecieron la mayoría de CPNM. (K. H. Kraemer, Tamura, and Khan 2018). Los efectos secundarios más severos de la droga reportados en pacientes con XP fueron respuestas inflamatorias en las áreas de lesión, vitíligo en las áreas con NMSC, neumonitis, colitis, hepatitis, nefritis, anormalidades tiroideas, diabetes, síndrome de Stevens– Johnson. (K. H. Kraemer, Tamura, and Khan 2018). Es por ello que este medicamento puede ser usado con éxito en pacientes con XP con cáncer de piel avanzado, pero debe tenerse precaución con su uso y conocerse los efectos secundarios a largo plazo que ha mostrado. (K. H. Kraemer, Tamura, and Khan 2018)
- Se describe administrar una preparación tópica con 2-8% de 5-fluorouracilo también llamado Imiquimod por 3 semanas seguidas, se descansa por tres meses y se repite la dosis, posterior a ello se repite el esquema cada 3 o 6 meses por tiempo indefinido. Pueden aparecer pápulas eritematosas en las zonas aplicadas. (Lambert and Lambert 2015)

- Extirpar mediante manejo quirúrgico tumores de piel las veces que sean necesarias con márgenes pegados a la lesión, contrario a lo que se realiza en sujetos sanos en los cuales se extirpa los tumores con márgenes amplios. (Lambert and Lambert 2015)
- Existen informas de recuperación de la piel dañada mediante técnicas de injertos, dermoabrasión, exfoliaciones químicas, láseres de dióxido de carbono, teniendo en cuenta que a largo plazo la piel tratada ha mostrado tener las mismas lesiones previas. (Lambert and Lambert 2015)
- Retinoides a altas dosis ha mostrado prevenir cáncer de piel no melanocítico en pacientes con XP. En especial Isotretinoína (Lambert and Lambert 2015)
- Dosis alta: 2,0 mg / kg. (Lambert and Lambert 2015)
- Dosis intermedia: 1,0 mg / kg. (Lambert and Lambert 2015)
- Dosis baja: 0,5 mg / kg
- Aunque se ha demostrado buenos resultados con Isotretinoína los efectos secundarios como alteraciones en niveles hepáticos y triglicéridos influyen negativamente en la calidad de vida de los pacientes que los presentan. (Lambert and Lambert 2015)

## **TRATAMIENTO PARA SINTOMATOLOGÍA NEUROLÓGICA**

- Debemos alentar a los pacientes y cuidadores la realización de ejercicios de dorsiflexión de extremidades inferiores con el fin de evitar o retrasar deterioro. (Moriwaki et al. 2017)
- En pacientes con deterioro motor o discapacidad física se debe realizar sesiones de rehabilitación de los miembros afectados. (Moriwaki et al. 2017)
- Se recomienda actividades de estimulación temprana como deportes, natación, actividades educativas, masajes corporales. (Moriwaki et al. 2017)

- Se recomienda en la infancia desplegar los sentidos con experiencias directas como escuchar música, leer un libro, dibujar y cantar. (Moriwaki et al. 2017)
- Se debe realizar pruebas de audición regularmente. (Moriwaki et al. 2017)
- En los pacientes que se detecta problemas auditivos se debe incentivar al uso temprano de audífonos para preparar un entorno que le permita la inclusión y participación social. (Moriwaki et al. 2017)
- En pacientes que no pueden deambular por si mismos se recomienda la utilización de sillas de rueda y adaptación de su entorno a sus necesidades. (Moriwaki et al. 2017)
- En aquellos casos de disfagia severa o constantes trastornos respiratorios puede ser necesario la utilización de tubo laringotraqueal o traqueotomía. (Moriwaki et al. 2017). Además, se ha considerado que dosis bajas de levodopa mejoran la distonía faríngea. (Moriwaki et al. 2017)

## **ESTUDIOS GENÉTICOS**

- Al ser el XP una enfermedad hereditaria un genetista debe dar asesoramiento al paciente y familia. (Kenneth H Kraemer and DiGiovanna 2016)
- Se ha logrado la introducción con éxito el gen XP-G en queratinocitos y fibroblastos de piel afectada con XP que posterior a esta terapia han demostrado fenotipos normales después de la exposición a radiación UV. (Lambert and Lambert 2015) Sin embargo, esta terapia no está disponible para ningún grupo de XP pues debe someterse a más estudios antes de poder ser utilizada. (Lambert and Lambert 2015).
- Se da desarrollado la posibilidad de producir queratinocitos manipulados genéticamente y crear pedazos de epidermis reparadas in vitro. (Rouanet et al. 2013). Se realizaron pruebas en queratinocitos de células del grupo XP-C en los que se observó que tras la

reparación genética se lograba un SEN eficaz en la reparación del ADN, este tipo de terapia continua en investigación. (Rouanet et al. 2013)

## **APOYO PSICOLÓGICO**

- Debido a todo lo que representa la enfermedad, las limitaciones terapéuticas y su característica hereditaria los pacientes con XP y su familia deben sobrellevar una carga económica, física y mental extenuante para sus vidas por lo que se considera deben recibir atención en salud mental y apoyo psicológico. (Kenneth H Kraemer and DiGiovanna 2016)
- El pertenecer a una sociedad de ayuda al XP e intercambiar experiencias con otros pacientes y familias es beneficioso para los pacientes. (Kenneth H Kraemer and DiGiovanna 2016)

## **PRONÓSTICO DEL XERODERMA PIGMENTOSUM**

El pronóstico de la enfermedad generalmente es sombrío y dependerá mucho del diagnóstico y prevención precoz para cada paciente. El pronóstico de vida en los pacientes con Xeroderma Pigmentosum es de 29 años cuando se asocia neurodegeneración y de 37 años en pacientes que no manifiestan neurodegeneración. (Bradford et al. 2011)

## **GRUPOS DE APOYO MUNDIAL XERODERMA PIGMENTOSUM**

El apoyo psicológico y social es fundamental para sobrellevar todas las enfermedades, no es el Xeroderma Pigmentosum la excepción. A continuación, se enumera las principales organizaciones de ayuda a estos pacientes.

- *Camp Sundown y La Sociedad Xeroderma Pigmentosum*

Esta asociación empezó a brindar su apoyo a pacientes con XP desde 1995 con Dan y Caren Mahar, como el sueño de una familia de brindar a su pequeña hija Katie una experiencia “normal” en su niñez, esta gran idea consiste en una reunión anual de pacientes afectados con la enfermedad, en compañía de sus familias, investigadores y líderes del tema para establecer redes de apoyo y cuidado entre todos.



Recursos que brinda la organización:

---

Camp Sundown  
y La sociedad  
Xeroderma  
Pigmentosum

Campamento anual: en el que se reúnen pacientes y familias a disfrutar una semana de actividades e integración.

---

Blog para padres y pacientes: con esta herramienta pacientes y cuidadores pueden hacer preguntas, dar consejos y apoyo. Además existe información relevante sobre la enfermedad.

---

Eventos, programas: en la página de internet de la asociación se llevan a cabo continuamente eventos en los cuales se recauda fondos para el campamento.

---

La organización se encuentra ubicada en New York, Estados Unidos.

Sitio Web: <https://www.xps.org/>

➤ ***XP Family Support Group***

Esta organización es creada por familiares de pacientes con XP, sin fines de lucro y motivadas a dar información y soporte emocional a las familias y pacientes con la enfermedad. El objetivo del grupo es mejorar la calidad de vida de los pacientes, crear conciencia y educar al público sobre XP, y también recaudar fondos para promover la investigación.



Recursos que brinda la organización:

<b>XP Family Support Group</b>	Información científica sobre XP sobre todo que sea entendible para el público general.
	Información sobre laboratorios de diagnóstico de XP en todo el mundo.
	Concejos para cuidadores en ámbitos escolares, laborales e información de campamentos y eventos.
	Avances en la enfermedad y nuevos productos.
	Recaudación de fondos para XP.

La organización se encuentra en California, Estados Unidos.

Sitio Web: <https://xpfamilysupport.org/>

➤ ***XP Support Group UK***

Es una asociación benéfica del Reino Unido que fue fundada en el 2002, con el objetivo de ayudar en las necesidades de personas con XP. Este grupo de ayuda está encaminado a la realización de eventos y la inclusión de los pacientes sobre todo de Reino Unido.



Recursos que brinda la organización

---

## XP Support Group UK

Patrulla Búho: es el mayor evento de la organización realizado anualmente, un campamento noctámbulo que permite a pacientes y familiares compartir experiencias y darse apoyo.

---

Información actualizada sobre el XP.

---

Información para cuidadores y pacientes para una mejor calidad de vida.

---

Protección UV no aislamiento: por medio de este programa el grupo recauda fondos para investigación, otorga un presupuesto por equipos, productos de protección solar anual para los integrantes y ayuda a las familias a asistir al campamento

---

Recolectan donaciones económicas y de productos de protección UV.

---

Esta organización se encuentra en High Wycombe, Inglaterra.

Sitio Web: <http://xpsupportgroup.org.uk/>

➤ ***Enfants de la Lune***

Es una organización francesa que reúne a familias de pacientes con XP, para ayudarles a comprender la enfermedad y el tratamiento óptimo para prevenirla. Conjuntamente su misión es estimular la afiliación e integración de los pacientes a la sociedad y financiar investigaciones médicas. Esta organización es privada por lo que se requiere pagar para ser miembro.



---

**Enfants de la Lune**

Apoyo psicológico y médico para los pacientes y familias con el fin de integrarlos a la sociedad con mayor facilidad.

---

Paquetes de productos especiales protectores de radiación UV, elaborados por la propia organización.

---

Escuelas solo para pacientes con XP.

---

Con los fondos recaudados la organización ha colaborado en la creación de grupos de apoyo en Mayote y Túnez.

---

La asociación se encuentra ubicada en Francia.

Sitio Web: <https://www.enfantsdelalune.org/>

➤ ***Asociación de infantes atendidos con Xeroderma Pigmentosum***

Es un grupo de apoyo fundado en 2008 para pacientes con XP en Túnez, cuyo objetivo primordial es permitir a las familias afectadas información sobre la enfermedad y los avances médicos en su cuidado y la ayuda social a dichas familias.



---

**Asociación de  
infantes  
atendidos con  
Xeroderma  
Pigmentosum**

Información y educación de pacientes y cuidadores.  
Dentro de la fundación se ofrece un espacio sin radiación UV.  
Asistencia médica gratuita.

---

Ofrecer espacios de ocio y recreativos adaptados a las necesidades de los pacientes.  
Búsqueda de nuevos pacientes diagnosticados y su inclusión a la asociación.

---

Valoración de las necesidades específicas para cada paciente.  
Productos protectores de radiación UV gratuitos.  
Tarjetas de discapacidad para beneficios especiales en la sociedad

---

La asociación se encuentra en El Balti- El Manar, Túnez.

Sitio Web: <http://www.xp-tunisie.org.tn/fr/partenaire.html>

➤ ***Grupo de soporte a pacientes con XP en Alemania***

Esta asociación encaminada a velar por el bienestar de pacientes con XP de habla alemana, consta de 70-100 pacientes a quienes brindan su ayuda. El principal objetivo de este grupo es encontrar pacientes en su país y países vecinos y proporcionarles ayuda médica gratuita y soporte emocional a los pacientes y su familia.



Recursos que proporciona el grupo de soporte:

---

<b>Grupo de soporte a pacientes con XP en Alemania</b>	<p>Reuniones semanales para pacientes y familias con XP con temas informativos nuevos sobre la enfermedad y su tratamiento.</p> <p>El grupo se divide en pacientes y familias, en cada grupo se dialogan diferentes temas. Los mas complejos se tratan entre cuidadores</p>
	<p>Se realizan eventos y actividades para los pacientes para demostrarles que hay personas en su misma condición que los entienden y apoyan incondicionalmente.</p> <p>En las actividades unicamente pueden participar pacientes afectados, y al final se da un espacio para periodists o preguntas a los pacientes.</p>
	<p>El grupo de apoyo adicionalmente recauda fondos económicos para las necesidades de los pacientes que más lo necesitan.</p>

---

El grupo de soporte se encuentra ubicado en Alemania.

Sitio Web: <https://www.xerodermapigmentosum.de/Anfragen>

➤ *Grupo de Apoyo e Información sobre el Xeroderma Pigmentoso.*

Este grupo de apoyo es el único de habla en español que se conoce, su principal objetivo radica en educación para pacientes, cuidadores y público en general sobre la enfermedad. Adicionalmente existe un grupo de apoyo denominado XP grupo “Luz de Esperanza” que se encarga de dar testimonio de la enfermedad al público en general.



Los recursos que provee el grupo de apoyo, son:

---

**Grupo de Apoyo e Información sobre el Xeroderma Pigmentoso.**

Artículos científicos actualizados sobre la enfermedad y su tratamiento traducidos al español y gratuitos para educarse en cuanto a la enfermedad.  
Acción social para los pacientes como cirugía dermatológica para los miembros que lo necesiten.

---

Información sobre entros de referencia en España médicos y soporte emocional para todo el núcleo familiar.

---

El grupo de apoyo adicionalmente recauda fondos económicos para las necesidades de los pacientes que más lo necesitan.

---

El grupo de apoyo se encuentra ubicado en España.

Sitio Web: <http://xerodermap.blogspot.com/search/label/participacion>.

➤ ***Colibrí alas de Plata.***

Esta iniciativa nace de los pacientes pertenecientes al Centro de la Piel en Quito, que manejan el grupo de Psoriasis, estos pacientes presentan un show de talentos cada año al cual invitan a pacientes con enfermedades dermatológicas raras, para pasar un momento divertido y lleno de cariño. En el club se organizan eventos para integración de los pacientes y comunicación de los mismos. Esta hermosa iniciativa nace como idea de los pacientes con la ayuda de los especialistas del centro quienes siempre están dispuestos a solidarizarse con aquellos que necesitan prestando servicios gratuitos a pacientes de escasos recursos, donándoles productos de protección solar y demás necesidades de los pacientes más vulnerables. Se hace un llamado a pacientes con XP a sumarse a este grupo. Es importante conocer que no se conoce registros de grupos de apoyo para estos pacientes ni en Quito y tampoco en Ecuador.



Sitio Web: <https://www.facebook.com/CEPIcentrodelapiel/>

El club de apoyo se encuentra ubicado en Quito, Ecuador.



*Eventos Realizados En El CEPI Para Pacientes Dermatológicos*



*Paciente Participando De Actividades En El CEPI.*

## DESCRIPCION DEL CASO

### **BREVE RESUMEN**

Acude al Centro integral de la piel, paciente femenina de 17 años de edad, nacida en la provincia de Chimborazo, vive en Quito, soltera, estudiante (actualmente abandono el colegio), se autodenomina como indígena Puruhá, quejándose de presentar “manchitas cafés y blancas” en toda la extensión de la piel que se expone a la radiación solar a diario.

La paciente acude a la consulta con su madre, la cual refiere que vivía en la provincia de Chimborazo junto a su esposo y padre de la paciente, hasta que la paciente era lactante menor.

La madre refiere que, desde los tres meses de edad de la paciente, los padres han notado que presenta “manchitas cafés”, un aspecto envejecido con piel seca, “labios amorfos” y masas cutáneas. Los padres de la paciente y la paciente refieren que esta condición ha incrementado notablemente con el pasar de los años y que es irreversible, la madre manifiesta que dicho

problema les ha llevado a acudir a un considerable número de médicos del sector público del estado ecuatoriano, sin determinar con éxito que padecimiento sufre la paciente, además la madre refiere que esta situación les ha llevado a ella y su familia a abandonar su lugar de origen y trasladarse a la capital para continuar en la búsqueda de ayuda.

Actualmente la paciente se retiró del colegio y trata de no salir de su vivienda sino es estrictamente necesario (condición que no puede cumplirse satisfactoriamente), pues exponerse a la luz solar genera la aparición de nuevas lesiones en la piel. La paciente refiere que muy comúnmente cuando sale a lugares cotidianos como el centro comercial o deambula por las calles de la ciudad atrae la atención de las personas que la miran asombrados y muchas veces temerosos. Es por ello que la paciente se considera “una niña de la luna”, debido a que únicamente cuando la luz solar ya no se encuentra puede realizar actividades al exterior libremente sin el estrés de que aparezcan nuevas lesiones en su piel.

## **HISTORIA CLÍNICA**

### **ANAMNESIS**

#### **Datos de Filiación**

- **Nombre:** \*\*\*\*\*
- **Sexo:** Femenino
- **Edad:** 17 años
- **Lugar y fecha de nacimiento:** Chimborazo, junio del 2001
- **Residencia actual:** El tejtar.
- **Etnia:** Puruhá.
- **Ocupación:** quehaceres domésticos.
- **Grado de instrucción:** secundaria incompleta (hasta 4to curso).

- **Religión:** católica.
- **Tipo de sangre:** ORH Positivo.
- **Transfusiones sanguíneas:** Niega
- **Alergias:** ninguna conocida al momento.
- **Recolección de información:** madre y paciente.

### Antecedentes Maternos

- **Nombre:** \*\*\*\*\*
- **Sexo:** Femenino
- **Edad:** 41 años
- **Lugar y fecha de nacimiento:** Provincia de Chimborazo 1978
- **Residencia actual:** El tejtar.
- **Etnia:** Puruhá.
- **Ocupación:** vendedora ambulante
- **Grado de instrucción:** primaria
- **Religión:** católica.
- **Tipo de sangre:** desconoce
- **Transfusiones sanguíneas:** Niega
- **Alergias:** ninguna conocida al momento.
- **Recolección de información:** madre.
- **Antecedentes patológicos personales:** ninguno.
- **Antecedentes patológicos quirúrgicos:** ninguno.
- **Antecedentes gineco-obstétricos:** Gestas: 3, Abortos: 0, P vaginales: 3, Cesáreas: 0, Hijos vivos 3. Planificación familiar: no.

### **Antecedentes Paternos**

- **Nombre:** \*\*\*\*\*
- **Sexo:** Masculino
- **Edad:** 39 años
- **Lugar y fecha de nacimiento:** Provincia de Chimborazo 1980.
- **Residencia actual:** El tejar.
- **Etnia:** Puruhá.
- **Ocupación:** comerciante
- **Grado de instrucción:** primaria
- **Religión:** católico.
- **Tipo de sangre:** desconoce
- **Transfusiones sanguíneas:** Niega
- **Alergias:** ninguna conocida al momento.
- **Recolección de información:** madre.
- **Antecedentes patológicos personales:** gastritis (sin tratamiento)
- **Antecedentes patológicos quirúrgicos:** ninguno.

### **Antecedentes Prenatales**

- **Número de controles prenatales:** 3
- **Ecos realizados:** 3
- **Complicaciones en el embarazo:** aparentemente todo normal.
- **Suplementación con ácido fólico y hierro:**
- **Exámenes prenatales:** Osullivan: negativo T.O.R.C.H.: negativo, V.I.H.: negativo.
- **Antecedentes Natales:**

- **Producto:** producto de 2da gesta nace por parto normal, a término (no refiere semanas).
- **Medidas de reanimación:** no requiere.
- **Medidas:** peso: no refiere talla: no refiere

***Antecedentes Gineco-obstétricos:***

- **Menarquia:** 13años.
- **FUM:** 20 de septiembre. Periodo irregular. Metrorragia
- **Gestas: 0 Abortos: 0 Partos Vaginales: 0 Cesáreas: 0 Planificación Familiar: NO**
- **Hábitos**
- **Alimenticios:** 3 veces por día, dieta rica en carbohidratos y baja en proteínas.
- **Micción:** 4-5 veces al día.
- **Defecación:** 1 vez al día.
- **Alcohol:** no refiere. **Tabaco:** no refiere. **Drogas:** no refiere.

***Antecedentes Personales Patológicos:***

- Xeroderma Pigmentosum desde el nacimiento (de reciente diagnóstico).

***Antecedentes Personales Quirúrgicos:*** no refiere.

***Antecedentes Familiares:*** no refiere.

***Antecedentes Socio-Económicos:*** ingresos familiares limitados, paciente cuenta con todos los servicios básicos, no posee mascotas. Vive con padres y hermanos.

***Esquema de vacunación:*** incompleto según esquema del MSP según madre. (no recuerda cuales le hacen falta).

***Motivo De Consulta:*** Manchas cafés en toda la superficie de la piel expuesta al sol.

***Enfermedad Actual:*** La madre de la paciente refiere que desde que nació la paciente aproximadamente a los tres meses de vida, al exponerla a la luz solar presentaba quemaduras

solares y posterior a ello la aparición de máculas hiperpigmentadas en la superficie cutánea expuesta a radiación UV.

Por dicha situación, la madre acudió a facultativo quien indicó que la paciente presentaba alergia y no debe usar ropa de algodón, al pasar el tiempo la paciente presentaba nuevas lesiones en la piel de aparición aguda como ampollas, quemaduras solares, léntigos y a su vez lesiones de tipo crónicas como manchas hiperpigmentadas que eran irreversibles, paciente narra que se acompaña de fotofobia que ha incrementado con el tiempo hasta actualmente presentar 60% de opacidad corneal en ojo derecho. La madre de la paciente describe que a los 5 años aproximadamente acuden a Hospital Baca Ortiz donde le diagnostican fotosensibilidad y le realizaron estudios que no especifica, pero dejan de acudir seguidamente.

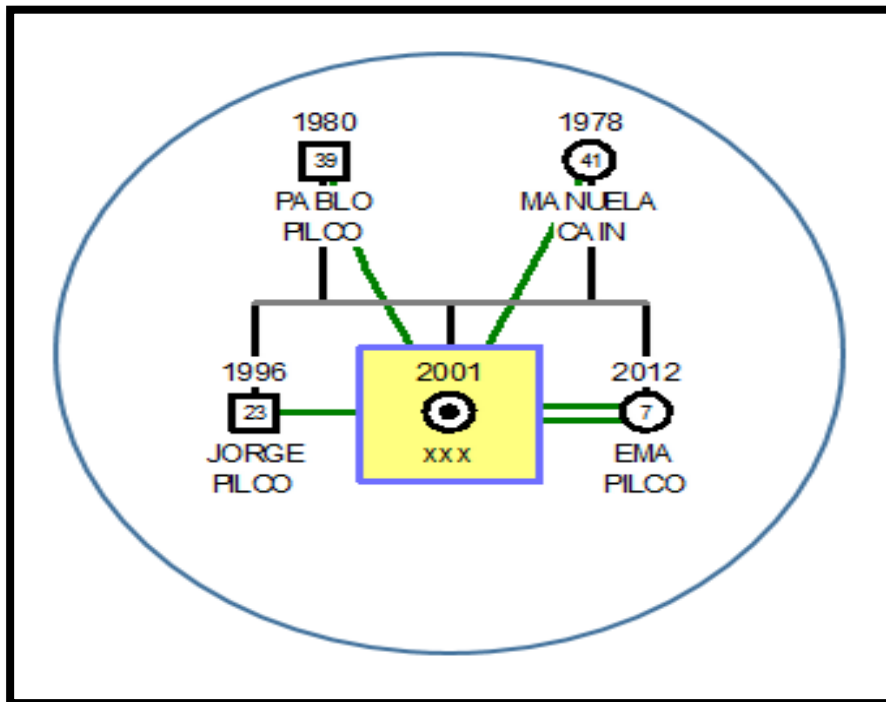
Acude al Centro de la Piel actualmente por consejos de terceros que observaron a la paciente en el lugar de trabajo de los padres. La paciente cuenta que actualmente las máculas han incrementado al igual que la fotofobia que desmejora su calidad de vida continuamente. También relata que hace aproximadamente dos años presenta cambios de humor marcados hacia la irritabilidad que generan conflictos familiares.

### **REVISIÓN ACTUAL DE SISTEMAS:**

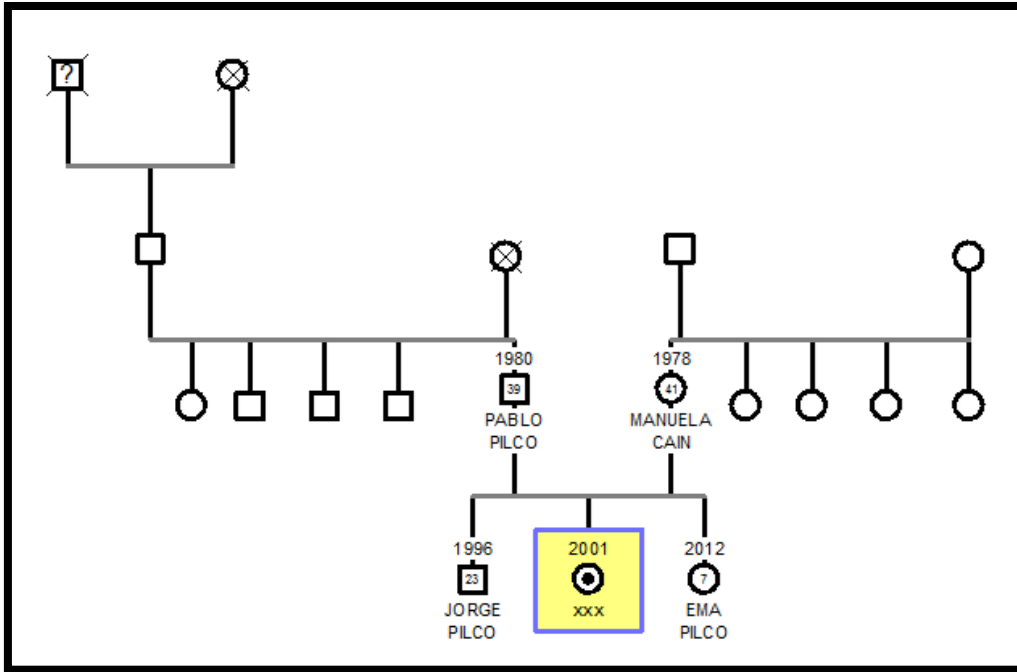
- Aparato cardiovascular: sin patología aparente.
- Aparato respiratorio: sin patología aparente.
- Aparato digestivo: sin patología aparente.
- Sistema Nefro-urológico: sin patología aparente.
- Sistema endocrino y metabolismo: sin patología aparente.
- Sistema hematopoyético: sin patología aparente.
- Sistema nervioso: sin patología aparente.
- Sistema musculo esquelético: sin patología aparente.

- Piel y tegumentos: lo antes descrito
- Órganos de los sentidos: lo antes descrito
- Esfera psíquica: madre de la paciente refiere que paciente se encuentra irritable gran parte del tiempo, paciente refiere por momentos sentirse ansiosa o triste por su situación.

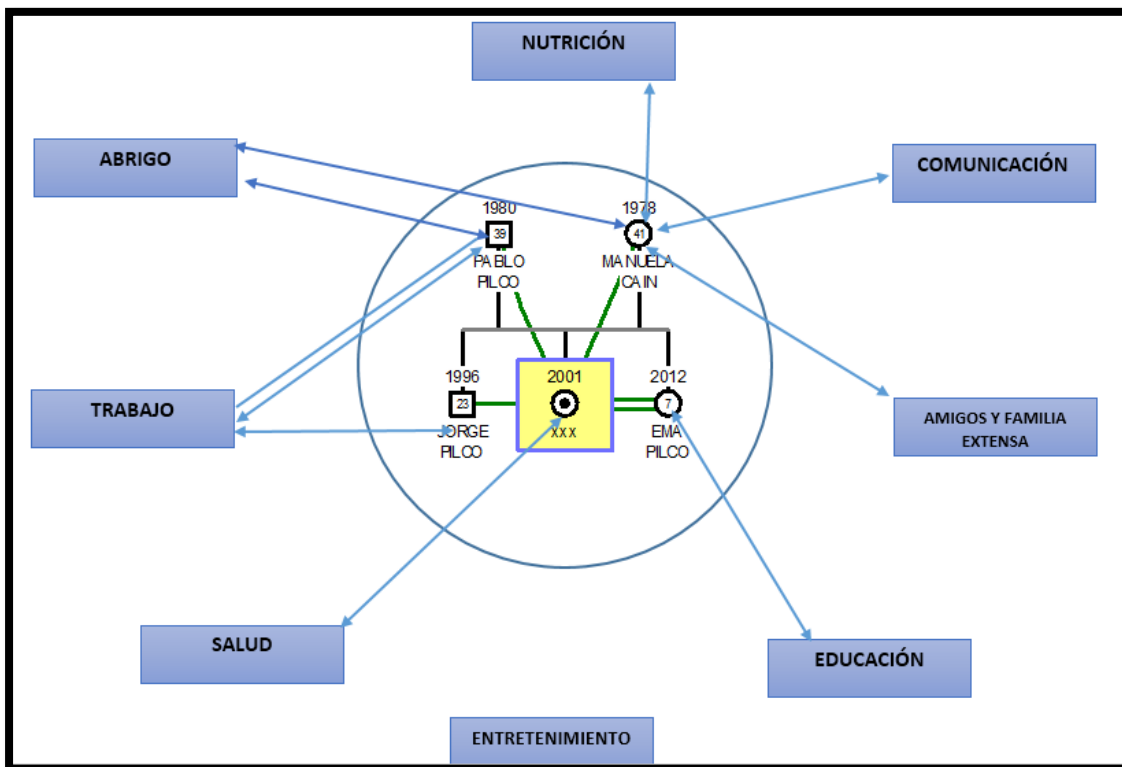
## FAMILIOGRAMA



## GENOGRAMA



**ECOMAPA FAMILIAR**



<u>NECESIDADES</u>	<u>RECURSOS</u>
NUTRICIÓN	Del alimento adecuado para la familia se encarga la madre, que debe realizar una dieta variable. Por la condición económica de la familia la dieta sobre todo es rica en hidratos de carbono.
ABRIGO	De una vivienda digna se encarga el padre de familia, la paciente y su familia cuentan con todos los servicios básicos. El espacio en la vivienda es limitado y la paciente comparte el cuarto con su hermana. Por lo demás, el vecindario donde la familia radica es considerado “zona roja” en Quito, a pesar de ello no han sufrido de altercados violentos y dicen ha mejorado la seguridad policial en el sector.
TRABAJO	De la obtención de recursos económicos se encarga el padre de familia, con el pasar de los años el padre no ha podido conseguir un trabajo estable, por lo que ha debido dedicarse al comercio

	<p>ambulante. Actualmente la familia tiene un negocio de venta de ropa en el centro de Quito en el cual colaboran la madre y la paciente.</p> <p>Adicionalmente el hermano mayor ha debido dejar los estudios para conseguir un empleo y generar recursos.</p>
SALUD	<p>Los recursos para salud son los ahorros familiares y ayuda de terceros. Con especial énfasis, la salud de la paciente que ha sido uno de los temas prioritarios para la familia. Desde la infancia los padres han debido afrontar muchos gastos económicos en ella, actualmente la paciente cuida de su salud en hospitales públicos donde tiene citas con varias especialidades para prevenir complicaciones y su médico de cabecera en el Centro de la Piel donde se le proporciona consultas médicas de prevención y tratamiento.</p>
ENTRETENIMIENTO	<p>Para la familia las actividades de ocio o entretenimiento son limitadas, pues los</p>

	<p>recursos económicos son destinados a cubrir las necesidades básicas y no hay sobrantes para otras actividades la mayoría del tiempo. Sin embargo, la paciente asiste a eventos que se dan en el Centro de la Piel de manera gratuita que le ayuda a liberar las tensiones y la cotidianidad.</p>
<p>EDUCACIÓN</p>	<p>En cuanto a la educación la única integrante de la familia que acude a la escuela es la hermana menor, con el apoyo de sus padres. La paciente ha abandonado los estudios por múltiples factores, sobre todo por la exposición a la radiación UV y las necesidades especiales que requiere. El hermano mayor también ha abandonado los estudios por temas económicos.</p>
<p>AMIGOS Y FAMILIA EXTENSA</p>	<p>Los amigos y en especial la familia extensa han sido una red de apoyo muy fuerte en la vida de la familia, pues han ayudado con recursos humanos y económicos para la enfermedad de la</p>

	paciente. La madre es quien mejores relaciones interpersonales tiene con allegados.
COMUNICACIÓN	Los temas de comunicación como teléfonos móviles, convencional e internet recaen sobre la madre de familia quien se encarga del pago de estos, ayudando en el negocio familiar y recaudando fondos de venta ambulante de manualidades hechas por ella misma.

Dávila, V. (2019). *Esquema de necesidades y recursos de Hartman 1979*.

## EXAMEN FÍSICO

### Signos Vitales

- Frecuencia Cardiaca: 85 por minuto.
- Saturación de O<sub>2</sub>: 93% con una fracción inspirada de O<sub>2</sub>: 21%.
- Frecuencia Respiratoria: 16 por minuto.
- Tensión Arterial: 115/70.
- Temperatura: 36,5 grados centígrados.
- Peso: 50kg
- Talla: 1,45
- Paciente despierta, consciente, orientada en tiempo, espacio y persona.

- Escala de Glasgow: 15/15, funciones mentales superiores conservadas.
- Cabeza: Cabello negro con fragilidad y zonas de aproximadamente 1 cm en región occipital de alopecia. Ojos y orejas de implantación adecuada, pares craneales sin alteración, sin dolor en seno frontal o maxilar.
- Piel
  - En la piel de la paciente macroscópicamente podemos observar dos tipos de lesiones: máculas hiperpigmentadas y máculas hipopigmentadas.
    - Máculas hiperpigmentadas: las máculas son numerosas, ocupan el 90% de la superficie de la cara y el cuello. 50% en las extremidades superiores y un 30% de la espalda. Presentan tono pardo, cafés oscuro y algunas pueden llegar a ser negras. Poseen bordes simétricos. Miden entre 1 y 5 mm y son no confluentes.
    - Máculas hipopigmentadas: las macúlas son numerosas, ocupan 80% de la superficie de la espalda, y 90% de la superficie de extremidades inferiores. Presentan un tono blanco-amarrillento. Poseen bordes simétricos. Miden entre 1 y 7 mm y son no confluentes.
    - En la zona abdominal, mamas, nalgas y muslos se observa piel normal con esporádica aparición de maculas hiper e hipopigmentadas.
    - Los parámetros de humedad, turgencia, elasticidad y temperatura son normales.
- Ojos: Isocoria normoreactiva a la luz, reflejo fotomotor y consensual aparentemente conservado, difícil de determinar debido a opacidad corneal de 60% de ojo derecho. Se evidencia madarosis bilateral, al igual que ectropión ocular bilateral.
- Oídos: De implantación normal, presencia de cerumen en oído izquierdo que no obstruye el conducto auditivo externo, membranas timpánicas conservadas.

- Boca: halitosis, dentadura completa, aparentemente sin caries, paladar completo, no se aprecia goteo retronasal, mucosas orales húmedas.
  - Labio superior: se observa labio retraído hacia arriba, seco, partido con presencia máculas cafés en borde superior.
  - Labio inferior: no se observa retracciones con presencia de maculas cafés en borde inferior
  - Lengua: de aspecto normal, húmeda al momento sin lesiones.
- Cuello: Sin ingurgitación yugular, sin adenopatías, movilidad conservada, sin rigidez nucal.  
Tiroides 0A
- Tórax: de aspecto normal, expansibilidad conservada, frémito conservado, murmullo vesicular presente en ambos campos pulmonares, entrada de aire bilateral simétrico, sin ruidos sobreañadidos.
- Corazón: ruidos cardiacos rítmicos no se evidencian soplos ni ruidos sobreañadidos.
- Abdomen: de aspecto globoso, ruidos hidroaéreos presentes, suave, depresible, sin signos de peritonismo, ni apendiculares, no doloroso a la palpación profunda ni superficial, sin visceromegalias.
- Región lumbar: puño percusión bilateral negativa.
- Genital: de aspecto normal para la edad con Tanner 4, no se realiza examen especular.
- Extremidades: miembros superiores e inferiores sin edemas, con sensibilidad y fuerza conservada.
- Ganglios linfáticos: no palpables.

**EXAMEN FÍSICO    1 DE OCTUBRE 2019**



*Examen Físico Región Cara y Cuello 1 (Se ha marcado 1 y 2 en lesiones de a paraciencia maligna)*



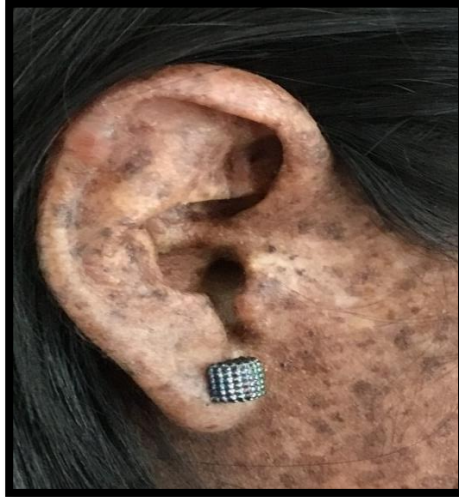
*Examen Físico Región Ojos*



*Examen Físico Región Labios*



*Examen Físico Región Cara y Cuello 2*



*Examen Físico Región Oreja Derecha*



*Examen Físico Región Espalda*



*Examen Físico Miembros Inferiores*

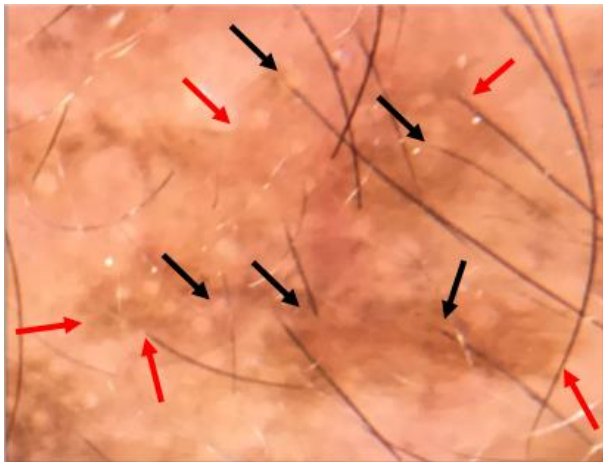
**REGISTRO DE FOTOGRAFÍAS (HERRAMIENTA NECESARIA PARA OBSERVAR LA EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD)**



## EXAMENES COMPLEMENTARIOS

Tras las fotografías macroscópicas realizadas a la paciente durante el examen físico, se capturo imágenes de las lesiones cutáneas más llamativas mediante la herramienta del dermatoscopio y se procedió a realizar el diagnóstico de las lesiones con la ayuda de especialistas del Centro de la Piel. A su vez se tomó una muestra de tejido de las lesiones de apariencia maligna, para realizar estudios histológicos.

### INFORME DE DERMATOSCOPIO 1 DE OCTUBRE DEL 2019

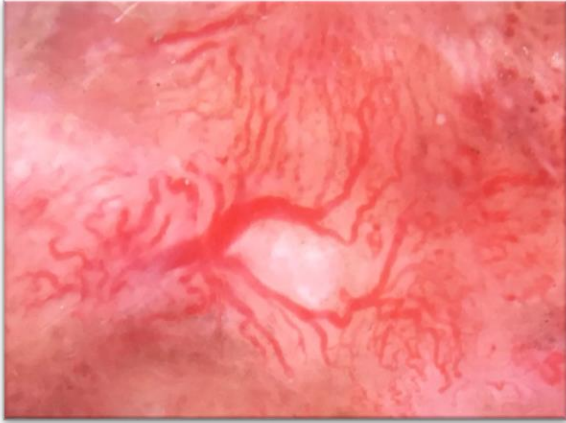


Esta lesión observada en la paciente, cumple con los siguientes criterios dermatológicos:

1. Aspecto de huella digital (Tanaka, Sawada, and Kobayashi 2011)
2. Bordes irregulares en apariencia de mordidos o apolillado (flechas rojas). (Tanaka, Sawada, and Kobayashi 2011)
3. Pigmentación heterogénea en aperturas foliculares (flechas negras). (Tanaka, Sawada, and Kobayashi 2011)

Por lo que se dio el diagnóstico de: ***Lentigo***

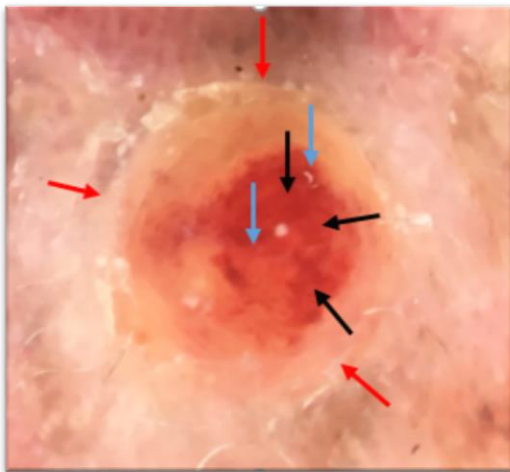
***Solar.***



Esta lesión observada en la paciente, cumple con los siguientes criterios dermatológicos:

1. Proliferación de vasos sanguíneos en forma de ramas. (Wozniak-Rito, Zalaudek, and Rudnicka 2018)
2. Vasos sanguíneos de 0.01 a 0.02 mm de diámetro y más largos de 1mm. A partir de un tallo más grueso bien definido (Wozniak-Rito, Zalaudek, and Rudnicka 2018)
3. Telangiectasias finas superficiales (Wozniak-Rito, Zalaudek, and Rudnicka 2018)

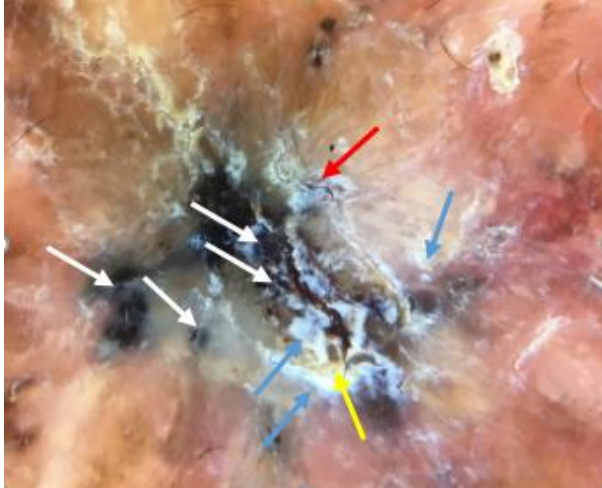
Por lo que se dio el diagnóstico: ***Carcinoma Basocelular***



Esta lesión observada en la paciente, cumple con los siguientes criterios dermatológicos:

1. Zona de color rojizo con características homogéneas. (flechas negras). (Klaus, W. Richard Allen Johnson 2014)
2. El área rojiza está rodeada por un halo amarillo-blanquecino (flechas rojas). (Klaus, W. Richard Allen Johnson 2014)
3. “líneas de tren” que cruzan dentro del área rojiza. (flechas azules). (Klaus, W. Richard Allen Johnson 2014)

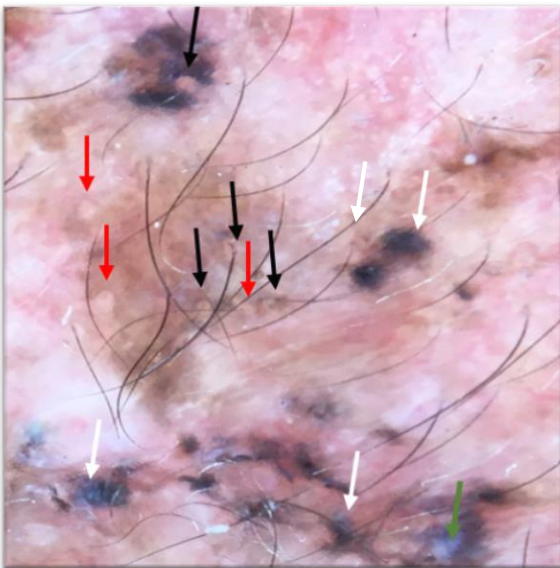
Por lo que se dio el diagnóstico de: ***Granuloma Piógeno.***



Esta lesión observada en la paciente, cumple con los siguientes criterios dermatológicos:

1. Estructuras concéntricas. (Wozniak-Rito, Zalaudek, and Rudnicka 2018)
2. Múltiples glóbulos pigmentados azul-grisáceo (flechas blancas). (Wozniak-Rito, Zalaudek, and Rudnicka 2018)
3. Erosiones pequeñas (flechas rojas). (Wozniak-Rito, Zalaudek, and Rudnicka 2018)
4. Áreas brillantes y rayas blancas (flechas azules). (Wozniak-Rito, Zalaudek, and Rudnicka 2018)
6. Ulceración con corteza amarillenta que le recubre (flechas amarilla). (Wozniak-Rito, Zalaudek, and Rudnicka 2018)

Por lo que se dio el diagnóstico de: ***Carcinoma Basocelular Pigmentado***



Esta lesión que observamos en la paciente cumple con 3 criterios de Schiffner y 1 criterio dermatológico adicional, que son:

1. Pigmentación heterogénea de aperturas foliculares (flechas negras). (Bollea-Garlatti, Galimberti, and Galimberti 2016)
2. Formas romboidales (flechas rojas). (Bollea-Garlatti, Galimberti, and Galimberti 2016)
3. Zonas de color gris (flechas blancas). (Bollea-Garlatti, Galimberti, and Galimberti 2016)
4. Zonas blanquecinas (flechas verdes). (Bollea-Garlatti, Galimberti, and Galimberti 2016)

Por lo que se dio el diagnóstico de: ***Lentigo***

***Maligno.***

# **INFORME DE HISTOPATOLOGÍA**

**10 DE OCTUBRE DEL 2012**

Dos semanas después el informe histopatológico de las lesiones fue entregado.

## **INFORME DE HISTOPATOLOGÍA 1**

**NOMBRES:** -----      **EDAD:** 17 AÑOS      **SEXO:** FEMENINO

**DIAGNÓSTICO CLÍNICO:** 1) CBC pigmentado VS Melanoma y 2) CBC pigmentado.

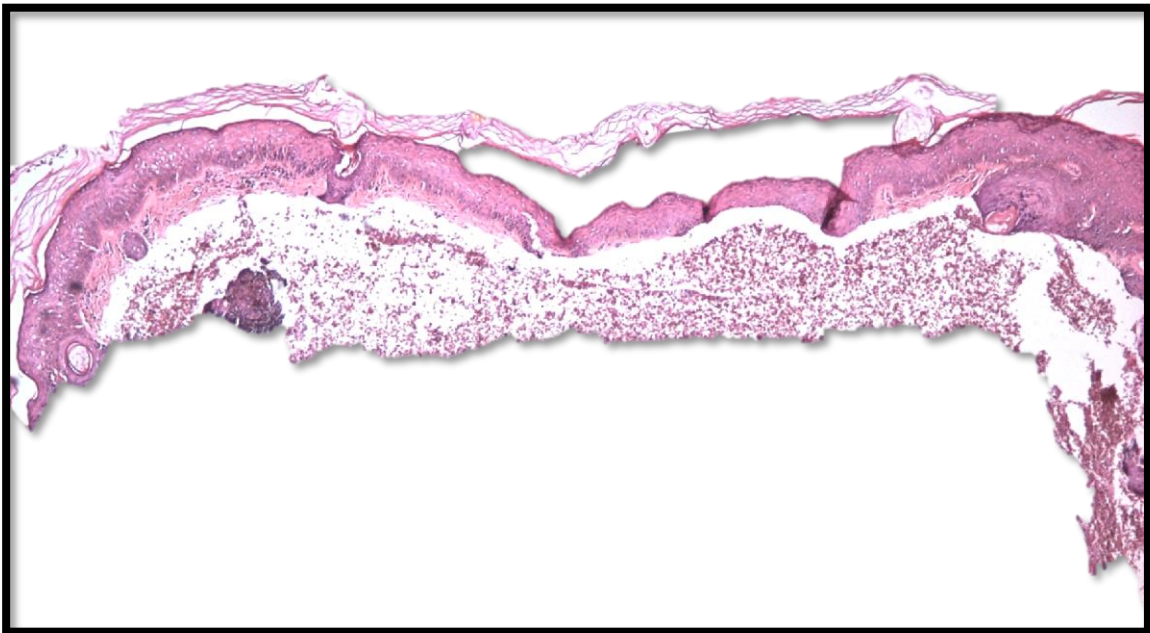
**INFORMACIÓN CLÍNICA:** lesión pigmentada y ulcerada nodular en mejilla derecha y pápula pigmentada mal delineada en la frente.

**MÉDICO QUE SOLICITA:** Dr. Palacios.

**MUESTRA:** 1) mejilla y 2) frente.

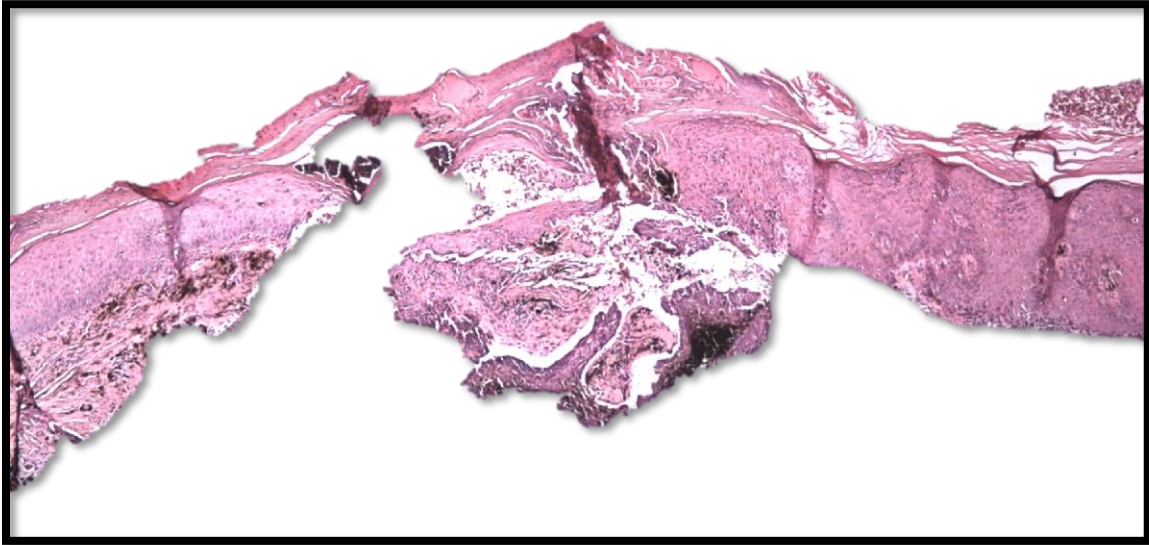
### **MUESTRA 1**

#### **ZONA: MEJILLA**



## MUESTRA 2

### ZONA: FRENTE



#### **DX. MACROSCÓPICA.**

1. Segmento de tejido que mide 18 mm X 7mm X 2mm. Superficie regular con áreas de tono café-negruzca y base parda. Se procesa todo el tejido.
2. Segmento de tejido que mide 6 mm X 5 mm X 2 mm. Superficie regular de tonalidad café-parduzca. Base marrón. Se procesa todo el tejido.

#### **DX. MICROSCÓPICA.**

1. El estudio histológico muestra un fragmento de tejido cutáneo en el que se identifica una proliferación neoplásica compuesta por nidos de células basaloides y monomorfas que se disponen en la dermis superior. Se observa depósito de pigmento melánico entre los nidos tumorales. El estroma es fibromixoide y provoca retracción. El infiltrado inflamatorio peritumoral es leve de tipo linfocitario. La epidermis muestra aplanamiento de las redes de cresta con ulceración parcial del epitelio. Profundidad tumoral: 0.9 mm.

2. la histología estudiada muestra un fragmento de tejido cutáneo en el cual se observa una proliferación tumoral compuesta por agregados de células basaloides de diverso tamaño con empalizada prominente que deja una clara hendidura con estroma fibromixoide. Se observa depósito de pigmento melánico en los nidos tumorales. No se observa ulceración del epitelio. La dermis subyacente muestra un leve infiltrado inflamatorio linfocitario peritumoral y áreas de elastosis solar. Profundidad tumoral: 0.4 mm.

### **CONCLUSIÓN**

1 y 2 CARCINOMA BASOCELULAR NODULAR Y PIGMENTADO.

### **OBSERVACIÓN**

1 Y 2. La neoplasia alcanza y compromete todos los bordes de la muestra estudiada.

DRA. LASCANO

## **INFORME DE HISTOPATOLOGÍA 2**

NOMBRES: -----

EDAD: 17 AÑOS

SEXO: FEMENINO

**DIAGNÓSTICO CLÍNICO:** 1) CBC y 2) GRANULOMA PIÓGENO

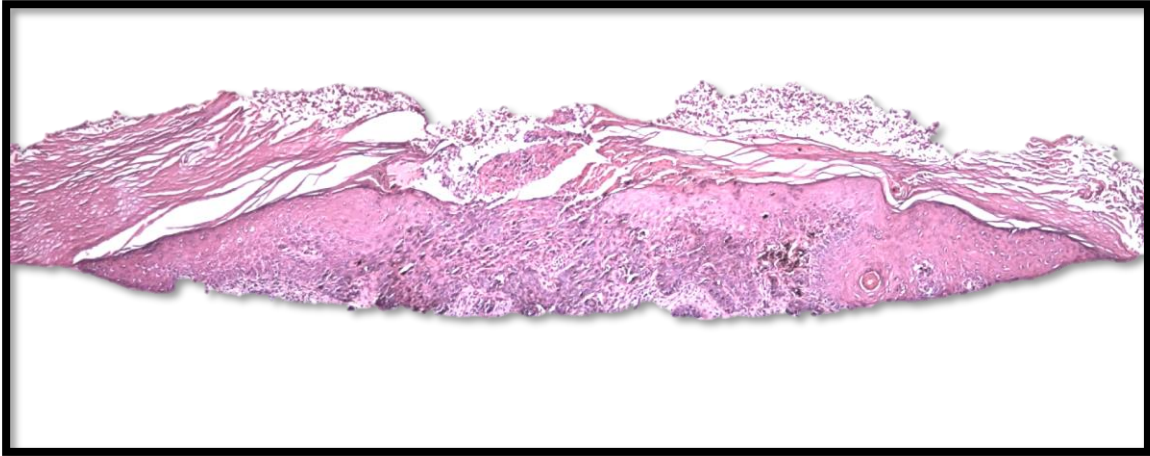
**INFORMACIÓN CLÍNICA:** Paciente con Xeroderma Pigmentosum con 1) lesión pigmentada y escamosa con ulcera en la nariz y 2) Pápula roja y vegetante en el labio.

**MÉDICO QUE SOLICITA:** Dr. Palacios.

**MUESTRA:** 1) Punta nasal y 2) labio inferior.

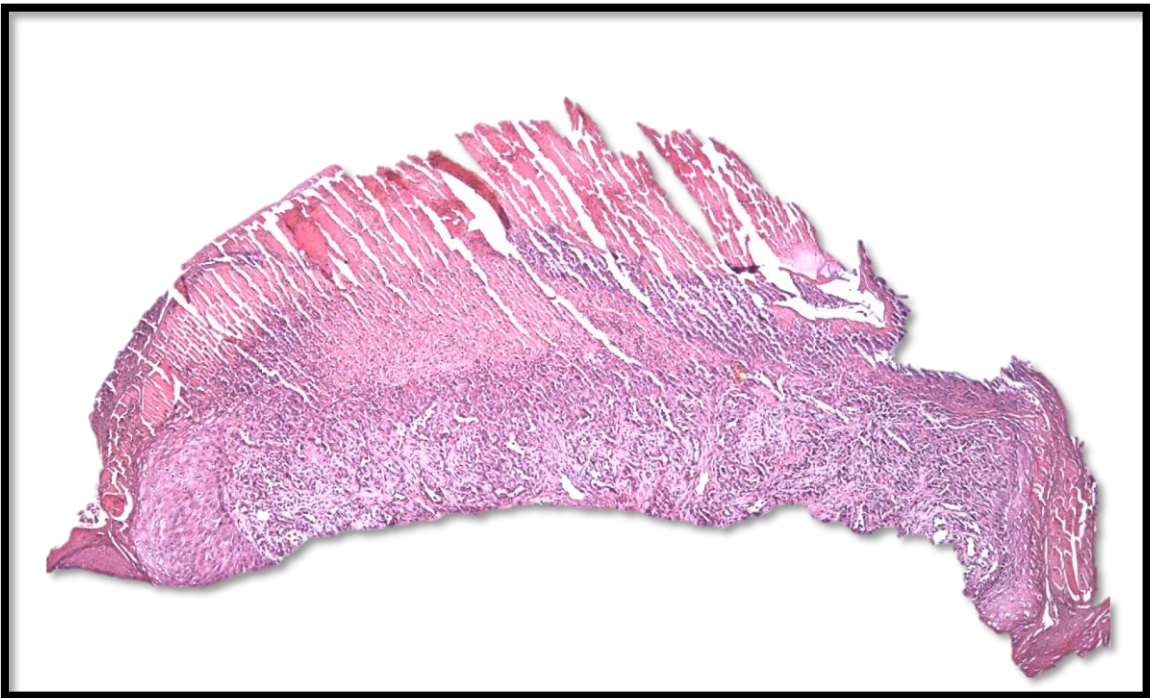
**MUESTRA 1**

**ZONA: PUNTA NASAL**



**MUESTRA 2**

**LABIO INFERIOR**



### **DX. MACROSCÓPICA.**

1. Segmento de tejido que mide 4 mm X 4 mm X 2 mm. Tonalidad parduzca. Se procesa todo el tejido.
2. Segmento de tejido mide 6 mm X 4 mm X 2 mm. Superficie irregular café negruzca y base parda. Se procesa todo el tejido.

### **DX. MICROSCÓPICA.**

1. Los cortes histológicos estudiados muestran un fragmento de tejido cutáneo en el que se identifica displasia epidérmica en el tercio inferior del epitelio con queratinocitos de núcleo aumentado, pérdida de polaridad y algunas proyecciones bulbares hacia el estroma. La superficie muestra hiperqueratosis y parches de paraqueratosis. La dermis muestra extensa elastosis solar con un moderado infiltrado inflamatorio linfohistoitario. Los vasos se encuentran dilatados y congestivos.
2. La histología estudiada muestra un segmento de tejido cutáneo con una proliferación vascular dispuesta en la dermis hasta la base de la biopsia, compuesta por numerosos capilares de endotelio prominente sobre un estroma laxo con reas de edema, hemorragia e infiltrado inflamatorio linfohistiocitario leve. No se observa epidermis en la muestra.

### **CONCLUSIÓN**

1. QUERATOSIS ACTÍNICA. LESIÓN CON SIGNOS DE INFLAMACIÓN. 2 SUPERFICIE DE GRANULOMA PIÓGENO, LESIÓN TRAUMATIZADA.

### **OBSERVACIÓN**

NINGUNA

DRA. LASCANO

PATOLOGA CLÍNICA.

## **ESTUDIOS MOLECULARES**

No se conoce laboratorios para pruebas moleculares y determinación genética de grupo de XP en Ecuador ni en América Latina. Las realizaciones de las pruebas genéticas en nuestra paciente rodea los precios económicos entre \$2.000 y 4.000. En laboratorios en Estados Unidos o Alemania. Adicionalmente el costo del traslado de las muestras sanguíneas, biopsias de piel y demás muestras de la paciente que se necesite, hacia el laboratorio donde se realice las pruebas. Mas no se puede asegurar los resultados, pues podrían las muestras no ser idóneas por el tiempo o la manera en que arriben al laboratorio. El costo dependerá de las necesidades del laboratorio. Lo idóneo sería que la paciente visite el laboratorio. Por estos motivos no se ha realizado estas pruebas y el diagnostico ha sido clínico y con exámenes complementarios antes mencionados.

## **DIAGNÓSTICO DE LA PACIENTE:**

Xeroderma Pigmentosum.

## **TRATAMIENTO INSTAURADO**

- En nuestra paciente se realizó la extirpación de forma quirúrgica de las lesiones 1 y 2 que se demostró en el examen histológico eran Carcinomas de células Basales.
- Conjuntamente en la paciente se utiliza cremas de uso tópico como protector solar con factor de protección 100, que debe aplicarse durante el día cada 4 horas.
- Uso de crema a base de Imiquimod al 5%, debe aplicarse una vez al día, 2 días a la semana (lunes y jueves) en la zona donde los especialistas le indican (actualmente en la punta nasal) durante tres semanas seguidas y descansar del uso de la crema por 3 meses. Esto se repite por tiempo indefinido.
- Uso de lágrimas artificiales cada 8 horas y la paciente tendrá 3 visitas por año al oftalmólogo.

- Isotretinoína 20 mg VO una vez al día por 4 meses y se evaluará su administración según la evolución de la enfermedad o las necesidades de la paciente.
- Se incita el uso de gafas contra radiación UV diario en la paciente y ropa que cubra la mayor superficie corporal que sea posible además de gorra o sombrero si sale durante el día.
- Se le recomienda a la paciente que no se exponga a la radiación solar cuando “el sol este muy fuerte”, pero sobre todo que tenga una vida normal y llena de alegría.
- Se le hace bromas y preguntas de ¿Cómo se encuentra el ambiente familiar? ¿Qué ha leído últimamente? ¿Se ha ido de viaje? ¿Qué hay de novedades? Y lo mismo se hace con la madre y se proporciona consejos para cuidadores.
- Se motiva a la paciente que realice ejercicios de estiramiento todos los días al despertarse y que lea un libro de los cuentos actuales que más le guste además se le obsequia libros de la biblioteca del Centro de la Piel.
- La educación de la paciente y la familia es importante durante cada sesión. Se le ha explicado que ocurre en su piel y como debe protegerla. Se le invita a cada reunión del grupo de apoyo “Colibrís alas de Plata” y los eventos que se organizan en el Centro de la Piel.
- Se programa la próxima cita con la paciente en tres semanas para observar las curaciones, y se informa a la paciente que siempre los especialistas están dispuestos ayudarle de manera gratuita y desinteresada.

## OTROS CASOS DE XERODERMA PIGMENTOSUM EN EL CENTRO DE LA PIEL-CEPI.

En el Centro de la Piel-CEPI. Se contabilizan alrededor de 5 casos de Xeroderma Pigmentosum desde su fundación hasta la fecha. A los pacientes se les realiza un diagnóstico y tratamiento integral para cada caso según sus necesidades propias y se les da seguimiento siempre que los pacientes den su consentimiento.

PACIENTE	EDAD	GÉNERO	PROCEDENCIA	TRAMIENTOS QUE SE HAN REALIZADO
<b>1</b>	14	MASCULINO	QUITO	4 CIRUGÍAS MAYORES <ul style="list-style-type: none"> <li>• Extirpación tumor gigante de hemicara.</li> <li>• Colocación de colgajo (cobertura de la zona de tumor)</li> <li>• Deprendimiento del colgajo para cobertura</li> <li>• Extirpación de nuevas tumoraciones de piel</li> <li>• Isotretinoína 10 mg. VO. por día.</li> <li>• Imiquimod crema 1 aplicación diaria</li> <li>• Protección solar extrema</li> </ul>
<b>2 (hermano paciente 1)</b>	12	Masculino	Quito	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 Cirugías Mayores</li> <li>• Extirpación de múltiples tumores de cara y brazos.</li> <li>• Isotretinoína 10 mg. VO. por día.</li> <li>• Imiquimod crema 1 aplicación diaria</li> <li>• Protección solar extrema</li> </ul>
<b>3</b>	13	Masculino	Portoviejo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Paciente presento XP y Síndrome De Sanctis-Cacchione.</li> <li>• 1 Cirugía Mayor</li> <li>• Extirpación de múltiples tumores en cara</li> </ul>

				<ul style="list-style-type: none"> <li>• Isotretinoína 10 mg. cada 48 horas</li> </ul>
<b>4 (hermano paciente 3)</b>	12	Portoviejo	Masculino	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Protección solar extrema.</li> </ul>

A la fecha actual los pacientes que presentaban el Síndrome De Sanctis-Cacchione fallecieron en su ciudad natal.

## **DISCUSIÓN**

Se ha expuesto el caso de una paciente femenina, de 17 años, de etnia indigeno-ecuatoriana quien padece de una rara genodermatosis denominada Xeroderma Pigmentosum, su prevalencia se estima entre 1 de cada 1.000.000 de nacimientos en Estados Unidos y Europa. (Kenneth H Kraemer and DiGiovanna 2016), 1 de cada 20.000 nacimientos en Japón (Tao Zan 2019), los datos estadísticos de casos reportados en América Latina son escasos como se ha mencionado con anterioridad, y en Ecuador no existen datos confiables de cuantos casos han existido, sin embargo en la experiencia del Centro de la Piel se han estudiado a 5 pacientes. Es por ello lo interesante y poco común de tener la oportunidad de estudiar esta rara enfermedad en nuestro medio.

Aunque el XP es una patología poco común repercute con gran impacto en la vida de los pacientes que padecen la enfermedad, a más de ello es interesante destacar que la frecuencia de aparición es igual en hombres y mujeres. (Digiovanna and Kraemer 2012) de los casos que hemos conocido en nuestro país por fuentes indirectas como periódicos y la experiencia del CEPI ,de los 8 pacientes, tres son mujeres y cinco hombres. A pesar de que en la literatura se menciona que el diagnóstico se da por lo general en edades tempranas de la vida, puede llegar a ser un gran reto para médicos de atención primaria y demás personal de salud que nunca han visto la enfermedad, este hecho es muy importante a tener en cuenta pues del rápido diagnóstico y

tratamiento preventivo dependerá el pronóstico del paciente. Esta situación es la que ha tenido que vivir nuestra paciente y su familia pues creemos que diagnóstico fue asertivo a finales de la infancia temprana y por múltiples factores (sociales, económicos y educativos) la paciente no recibió seguimiento, importante mencionar que actualmente ya se encuentra en seguimiento continuo y se tiene información detallada de la paciente. Es importante recalcar que en la etnia de nuestra paciente hasta la fecha no se conoce de ningún caso de XP,

Se conoce que XP es de transmisión genética de tipo autosómico recesivo y en los sitios geográficos donde existe mayor prevalencia se práctica la endogamia o matrimonios consanguíneos. (Mishri Lal Khatri et al. 1999) . Nuestra paciente pertenece a la etnia Puruhá originaria de la provincia de Chimborazo- Ecuador, sus padres cuentan que en las costumbres de su cultura antiguamente solo podían casarse entre miembros de la comunidad y por eso todos pertenecen a un mismo padre. Aunque tenemos esta información no podemos aseverar que los padres de la paciente sean consanguíneos.

Desde el primer registro de la enfermedad en 1874 por los científicos Kaposi y Hebra se describe la afectación cutánea de la enfermedad. El XP presenta como principal signo lesiones en la piel de tipo máculas hiperpigmentadas tras la mínima exposición solar. (Lehmann, McGibbon, and Stefanini 2011). Y zonas de pigmentación disminuida dándole una apariencia de poiquilodermia. (Lehmann, McGibbon, and Stefanini 2011). Es interesante destacar que las lesiones más nombradas en la literatura citada son las macúlas hiperpigmentadas. Este patrón clásico presentaba nuestra paciente durante su infancia, lo hemos podido constatar mediante fotografías administradas por su familia, y actualmente observamos que, dichas lesiones se observan más en cara y cuello, pero es notable que las máculas hipopigmentadas son numerosas e incluso podríamos decir que son tan prevalentes como las hiperpigmentadas. Sabemos que la

poiquilodermia puede ser un signo de envejecimiento intrínseco debido a radiación UVA, pero no entendemos con exactitud el porqué de tan numerosas lesiones en nuestra paciente (se evidencia en fotografías del examen físico de espalda, brazos y extremidades inferiores), además que las lesiones se dan sobre todo en zonas que generalmente son protegidas por las prendas de vestir, que es poco usual. Sin embargo, deberemos seguir estudiando esto en nuestra paciente y observando cómo evoluciona la enfermedad. Un punto muy importante es el factor de riesgo que presentan los pacientes con XP de formar cáncer de piel, de tipo no melanocítico el riesgo es 10.000 veces mayor a una persona normal y el melanoma 2.000 veces mayor (Kenneth H. Kraemer and Digiovanna 2015), en nuestra paciente hemos podido confirmar el dato ya que ha producido Carcinoma de Células Basales (evidenciado en el informe histopatológico), afortunadamente no ha producido melanoma hasta el momento de realizar este trabajo. Otro signo tan común como las lesiones cutáneas son las afectaciones oculares, generalmente se encuentra fotofobia. (Jennifer O. Black 2016), ectropión y puede llevar a manifestaciones tan graves como opacidad corneal. (Lowell A. Goldsmith 2012) En nuestra paciente se presenta opacidad corneal del 60% en ojo derecho y ectropión marcado bilateral. (ver examen físico ojos). En un 30% de los pacientes se observa manifestaciones de tipo neurológicas. (Lehmann, McGibbon, and Stefanini 2011), como agresividad, deterioro mental progresivo y demás descritos anteriormente (Kraemer and DiGiovanna 2016). El Síndrome De Sanctis–Cacchione, es la afectación neurológica más severa que se ha descrito de XP, con retraso mental severo, afectaciones graves en la marcha y el habla. (Lowell A. Goldsmith 2012) Lo cual genera discapacidad en los pacientes y mal pronóstico. (Lowell A. Goldsmith 2012). En el CEPI se ha reportado dos pacientes hermanos con este síndrome, originarios de Portoviejo en la provincia de Manabí-Ecuador quienes presentaban un retraso mental muy severo y varias neoplasias cutáneas,

al momento de tener la primera consulta con los especialistas del CEPI la enfermedad se encontraba muy avanzada y el pronóstico era malo. Poco tiempo después ambos pacientes fallecieron. Es importante mencionar que en Ecuador no se ha reportado ningún sujeto con este síndrome a más de los pacientes mencionados en el Centro de la Piel. Nuestra paciente presenta actualmente cambios de humor repentinos que según nos relata su madre van desde la depresión hasta la irritabilidad. El diagnóstico de la enfermedad se basa en la clínica y se complementa con estudios moleculares.

En nuestra paciente el diagnóstico lo hemos basado en la historia clínica completa y detallada conjuntamente con los exámenes complementarios. Al ser el XP una enfermedad genética en donde se ven afectados varios sujetos de una misma familia (M. L. Khatri, Shafi, and Mashina 1992) es de crucial importancia documentar el familiograma y genograma de la paciente (se evidencia en la historia clínica), nos llama la atención la narración del padre, quien nos informa que el bisabuelo paterno de la paciente presentaba múltiples máculas hiperpigmentadas de tonalidad rojiza que eran más numerosas en la cara, cuello y extremidades superiores de dicho sujeto, sin embargo el individuo nunca fue visto por un especialista debido a estas lesiones que la familia tenga conocimiento. El individuo falleció a los 66 años debido a un accidente. Este dato ha sido importante para nosotros debido a que en la familia nuclear y extendida de la paciente no existen otros casos de la enfermedad actualmente. El Ecomapa es una herramienta clave en la descripción del caso de nuestra paciente pues nos muestra de manera didáctica la interacción con los recursos por parte de la familia nuclear. (Ortiz 2016) Nos hemos percatado que los ingresos económicos de la familia cubren las necesidades básicas, por lo cual se ha tomado decisiones necesarias para nuestra paciente como realizar las consultas, tratamientos quirúrgicos con y la administración de medicamentos y artículos fotoprotectores de manera gratuita por parte del

CEPI, con el Ecomapa también nos hemos dado cuenta en los aspectos sociales que se debe trabajar en la familia de nuestra pacientes. Pues como se ha mencionado en el tratamiento, la asistencia psicológica para los pacientes y familias ayuda a mejorar la calidad de vida y las relaciones interpersonales de los afectados. (Moriwaki et al. 2017).

Dentro del examen físico las lesiones de tipo máculas hiper e hipopigmentadas macroscópicas observadas en la paciente, nos orientan fuertemente al diagnóstico de XP.

Por medio del estudio de las lesiones con el dermatoscopio que es una herramienta que se utiliza en especial en la observación de lesiones hiperpigmentadas. (Bollea-Garlatti, Galimberti, and Galimberti 2016) se ha llegado a concluir que las máculas hiperpigmentadas observadas macroscópicamente se tratan de lentigos solares, lentigos malignos, granuloma piógeno y carcinomas de células basales, lesiones características de pacientes con XP. (Klaus, W. Richard Allen Johnson 2014). Se ha corroborado este informe mediante el estudio histopatológico.

La literatura nos demuestra que existe una fuerte relación entre el XP y el desarrollo del cáncer de piel llegando a ser tan alto como el 67% de los pacientes. (Bradford et al. 2011) y también que el cáncer de piel más prevalente es el no melanocítico siendo un 64% de los pacientes (Bradford et al. 2011). El predominante es el Carcinoma de células escamosas. (Kenneth H. Kraemer, Lee, and Scotto 1987), seguido de Carcinoma de células basales (Kenneth H. Kraemer, Lee, and Scotto 1987) y en menos del 10% de los pacientes llegan a desarrollar melanoma (Kenneth H. Kraemer, Lee, and Scotto 1987). Nuestra paciente presentó Carcinoma de células basales que fue extirpado de manera quirúrgica.

Los estudios moleculares son importantes para determinar el grupo de XP al cual pertenece nuestra paciente, debido a que cada grupo puede presentar peculiaridades específicas. Estos han sido detallados anteriormente. Al presente existen también pruebas desarrolladas en laboratorios

de Japón que permiten determinar la capacidad de reparación del ADN en células específicas. (Moriwaki et al. 2017). En la única guía que existe sobre XP se ha propuesto criterios diagnósticos para la enfermedad. (Ver tabla de criterios la información de diagnóstico) en la que hemos podido encasillar a nuestra paciente en “Xeroderma Pigmentosum Probable”, pues cumple los criterios A1 más A3, mientras que en los criterios de severidad (Ver tabla de criterios la información de diagnóstico) la encasillamos en “XP cutáneo pre-severo.” Pues tiene 4 puntos y “XP sin sintomatología neurológica” por cumplir con 0 puntos. Debido a que los criterios propuestos son nuevos y no se han aplicado en casos de XP recientemente publicados, hemos discutido sobre la validez y aplicabilidad en nuestra paciente. Al discutir que dentro de los síntomas extra-cutáneos no se toman en cuenta los cambios de comportamiento, que es sintomatología que exhibe nuestra paciente, hemos decidido que no son reales los resultados de criterios de severidad en nuestra paciente y debemos esperar a que se realicen más estudios sobre el tema antes de poder definir con certeza el estadio de nuestra paciente.

Como anteriormente se ha citado no hemos realizado estudios moleculares en nuestra paciente por falta de accesibilidad (en Ecuador ni en América Latina existen laboratorios que realicen estas pruebas), los costos económicos se encuentran entre \$2.000 y \$4.000 sin tener en cuenta los costos por el envío de las muestras, que debe tener un cuidado y transporte especial para que la muestra sea idónea, ya que al ser manipulada puede sufrir daños y no servir para el estudio. Lo ideal sería que la paciente visite el laboratorio donde se realizan las pruebas. Nos hemos basado en el diagnóstico clínico de la enfermedad para la realización de nuestro caso.

El Xp es una enfermedad que no tiene cura, su principal tratamiento se basa en la prevención de aparición de nuevas lesiones cutáneas y extra-cutáneas. (Moriwaki et al. 2017). Al ya haber mencionado el tratamiento integral que se aconseja en la literatura científica para la enfermedad,

cabe destacar que en el caso de nuestra paciente notamos que el tratamiento preventivo es deficiente, pues la paciente no usa protección solar estrictamente, se expone al medio sin usar prendas de vestir adecuadas, gafas contra radiación UV, sombrero ni usa lágrimas artificiales. Este dato lo conocemos debido a que la familia y la misma paciente lo admiten. Algo positivo que debemos rescatar es que a la fecha la paciente y sus cuidadores se han comprometido a seguir las directrices de tratamiento que se les proporciona y se encuentran prestos a conocer sobre la enfermedad y como sobrellevarla. Inclusive la paciente muestra deseo de reintegrarse al colegio y usar las medidas necesarias para cuidar su salud física y mental.

La iniciativa de un grupo de apoyo para pacientes con enfermedades raras por parte del Centro de la Piel ha nacido por la necesidad de los pacientes de soporte social y emocional. Con el grupo “Colibrí Alas de Plata” se ha logrado realizar cada año en el mes de octubre un evento con actos artísticos, música, comida, pintura y se tiene como objetivo integrar a la mayor cantidad de pacientes con psoriasis y enfermedades raras como la de nuestra paciente, epidermólisis ampollar y más genodermatosis que se han ido reportando en el centro. Así mismo los pacientes pueden acudir a las reuniones del grupo o simplemente acudir cuando necesiten un amigo. En los eventos llevado a cabo en el CEPI participan estudiantes de medicina de diferentes establecimientos de la ciudad, familiares de pacientes y colaboradores externos.

Los principales retos para los médicos generales en esta enfermedad será derivar a un especialista en el tema e iniciar el tratamiento de prevención.

Se ha descrito el pronóstico de vida para pacientes con XP en alrededor de los 37 años en general. (Bradford et al. 2011) Sin embargo este depende del diagnóstico temprano y el tratamiento preventivo. (Lehmann, McGibbon, and Stefanini 2011). No podemos dar un

pronóstico aventurado para nuestra paciente, pero si podemos mencionar que actualmente se encuentra estable y todo dependerá de la evolución propia de la enfermedad y del tratamiento.

## **CONCLUSIONES**

- Se ha incluido que el XP es una enfermedad de muy baja prevalencia en nuestro país.
- Existe desconocimiento de la enfermedad en los médicos generales, provocando un diagnóstico retrasado de los pacientes lo cual les afecta en el pronóstico de la enfermedad.
- Los pacientes ecuatorianos que hemos podido observar son tres que acuden al CEPI, en ellos la sintomatología cutánea es muy severa concluimos que un gran factor predisponente para este hecho es la zona geográfica en la que viven, Ecuador con radiación solar muy intensa.
- En nuestra paciente encontramos Carcinoma de Células Basales el segundo más prevalente en pacientes con XP.
- Los estudios moleculares en Ecuador y América Latina son inaccesibles, deben realizarse en otros países.
- Los costos de estudios genéticos y moleculares para XP son muy altos para nuestro medio.
- En nuestros pacientes con XP se está utilizando el tratamiento correcto establecido en la bibliografía a base de Imiquimod e Isotretinoína, aunque existen avances ya descritos en el tratamiento, estos no están disponibles en nuestro país.
- Se están realizando nuevos estudios para terapia genética en XP, que hasta el momento han sido exitosos dando una esperanza de que en el futuro la enfermedad tenga cura.
- El tratamiento psicológico y grupos de apoyo muestran beneficios a gran escala en la calidad de vida de los pacientes.

## **RECOMENDACIONES**

- Se recomienda a todo el personal de salud en especial a médicos generales sin experiencia que la referencia a un especialista dermatólogo cuando encontramos lesiones cutáneas severas, sea de forma rápida y eficaz.
- Se recomienda realizar una historia clínica completa y detallada en pacientes con XP, sin olvidar la realización de genograma y ecomapa que son valiosas herramientas.
- Se recomienda obtener fotografías del paciente para observar la evolución de la enfermedad en el tiempo, para ello se debe pedir el consentimiento de paciente o sus representantes legales.
- Recomendamos obtener fotografías del paciente durante la primera cita, explicándole el porqué de su importancia. También es importante obtener todos los contactos del paciente para poder hacer un seguimiento constante de su evolución y tratamiento.
- Es recomendable siempre la utilización del dermatoscopio en las consultas del paciente, ya que puede ser difícil la diferenciación macroscópica de las lesiones.
- Así mismo se deberá obtener fotos dermatoscópicas conjuntamente de las lesiones de apariencia maligna, se debe obtener una muestra de ellas para el estudio histológico.
- Si se encuentra un tipo de cáncer de piel en el paciente la extirpación quirúrgica del mismo debe hacerse precozmente por un especialista dermatólogo.
- Se recomienda el abordaje integral del paciente compuesto por varias especialidades medicina familiar, dermatología, oftalmología, neurología, psicología, psiquiatría y un especialista pediátrico en la mayoría de los casos.
- Al estado ecuatoriano le pedimos que en los hospitales públicos y privados se creen grupos de apoyo para pacientes con enfermedades dermatológicas, que cumplan con las necesidades

del paciente y se recaude fondos económicos para los pacientes de escasos recursos y su tratamiento.

- Se recomienda a los pacientes asistir al grupo de apoyo del CEPI, ante dudas y necesidades.
- A los cuidadores de estos pacientes también debemos incluirlos en los grupos de ayuda y apoyo psicológico.
- Se recomienda a los pacientes y cuidadores con XP seguir los tratamientos ofrecidos por sus médicos y la estricta protección contra radiación UV.
- Es deber del médico fomentar la tranquilidad del paciente ante su diagnóstico, instaurar un tratamiento temprano y actualizarse constantemente sobre la enfermedad para brindar la mejor calidad de vida que sea posible a estos pacientes y su familia.

## BIBLIOGRAFÍA

- A, Tama Viteri Francisco. 2014. “Xeroderma Pigmentoso. Los ‘Hijos de La Luna’.” *REVISTA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS*: 21–22.
- “Autosómico Dominante: MedlinePlus Enciclopedia Médica.”  
<https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/002049.htm> (June 2, 2019).
- “Autosómico Recesivo: MedlinePlus Enciclopedia Médica.”  
<https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/002052.htm> (June 2, 2019).
- Bollea-Garlatti, L. A., G. N. Galimberti, and R. L. Galimberti. 2016. “Lentigo Maligno. Claves En El Diagnóstico Dermatoscópico.” *Actas Dermo-Sifiliograficas* 107(6): 489–97.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2016.01.001>.
- Bootsma, D, and J H Hoeijmakers. 1991. “The Genetic Basis of Xeroderma Pigmentosum.” *Annales de genetique* 34(3–4): 143–50. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1809220> (September 28, 2019).
- Bradford, Porcia T. et al. 2011. “Cancer and Neurologic Degeneration in Xeroderma Pigmentosum: Long Term Follow-up Characterises the Role of DNA Repair.” *Journal of Medical Genetics* 48(3): 168–76.
- Brody, Herb et al. 2018. “SKIN.” *Nature* 563(7732): 84.
- Carolina, Enni, Vera Díaz, and Oscar Reyes Jaimes. 2016. “Carcinoma Basocelular : Prevalencia

- y Características Histopatológicas Calcificacions Associated with Basal Cell Carcinoma : Prevalence and Histopathologic Features.” 44(1): 34–40.
- Chu, G, and E Chang. 1988. “Xeroderma Pigmentosum Group E Cells Lack a Nuclear Factor That Binds to Damaged DNA.” *Science (New York, N.Y.)* 242(4878): 564–67. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3175673> (September 28, 2019).
- D’Orazio, John, Stuart Jarrett, Alexandra Amaro-Ortiz, and Timothy Scott. 2013. “UV Radiation and the Skin.” *International Journal of Molecular Sciences* 14(6): 12222. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23749111> (September 18, 2019).
- Digiovanna, John J, and Kenneth H Kraemer. 2012. “Shining a Light on Xeroderma Pigmentosum.” *Journal of Investigative Dermatology* 132(3): 785–96. <http://dx.doi.org/10.1038/jid.2011.426>.
- Fujiwara, Yoshisada et al. 1981. “A New Human Photosensitive Subject with a Defect in the Recovery of DNA Synthesis after Ultraviolet-Light Irradiation.” *Journal of Investigative Dermatology* 77(3): 256–63. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7264357> (September 28, 2019).
- “Gen Recesivo Ligado Al Sexo: MedlinePlus Enciclopedia Médica.” <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/002051.htm> (June 2, 2019).
- “Genes Autosómicos Dominantes: MedlinePlus Enciclopedia Médica Ilustración.” [https://medlineplus.gov/spanish/ency/esp\\_imagepages/9084.htm](https://medlineplus.gov/spanish/ency/esp_imagepages/9084.htm) (June 2, 2019).
- Guarderas, Carlos, Wilson Peñafiel, Víctor Arias, and Hernán Dávalos. 1990. *EL Examen Médico: Semiotécnica Integrada General y Especial*. 2da ed. Quito: Universidad Central del Ecuador.
- Hirai, Yuko et al. 2006. “Heterozygous Individuals Bearing a Founder Mutation in the XPA DNA Repair Gene Comprise Nearly 1% of the Japanese Population.” *Mutation Research - Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis* 601(1–2): 171–78.
- Itin, Peter H., and Bettina Burger. 2010. “Genodermatosen in Der Täglichen Praxis – Die Rolle Des Dermatologen.” *Therapeutische Umschau* 67(9): 483–85. <https://econtent.hogrefe.com/doi/10.1024/0040-5930/a000081> (October 14, 2019).
- Jennifer O. Black. 2016. “Xeroderma Pigmentosum.” *Head and Neck Pathol* 71(4): 394–99.
- Kanda, Takashi et al. 1990. “Peripheral Neuropathy in Xeroderma Pigmentosum.” *Brain* 113(4): 1025–44. <https://academic.oup.com/brain/article-lookup/doi/10.1093/brain/113.4.1025> (September 28, 2019).
- Kashiyama, Kazuya et al. 2013. “Malfunction of Nuclease ERCC1-XPF Results in Diverse Clinical Manifestations and Causes Cockayne Syndrome, Xeroderma Pigmentosum, and Fanconi Anemia.” *The American Journal of Human Genetics* 92(5): 807–19. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23623389> (September 28, 2019).
- Khatri, M. L., M. Shafi, and Alhashmi Mashina. 1992. “Xeroderma Pigmentosum: A Clinical Study of 24 Libyan Cases.” *Journal of the American Academy of Dermatology* 26(1): 75–78. [http://dx.doi.org/10.1016/0190-9622\(92\)70010-D](http://dx.doi.org/10.1016/0190-9622(92)70010-D).
- Khatri, Mishri Lal, Mohammed Bemghazil, Mohammed Shafi, and Alhashmi Machina. 1999.

- “Xeroderma Pigmentosum in Libya.” *International Journal of Dermatology* 38(7): 520–24.
- Klaus, W. Richard Allen Johnson, Arturo P. Saavedra. 2014. 1 McGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES, S. A. de C. V *FITZPATRICK ATLAS DE DERMATOLOGÍA CLÍNICA*. SÉPTIMA ED.
- Kraemer, K. H., D. Tamura, and S. G. Khan. 2018. “Pembrolizumab Treatment of a Patient with Xeroderma Pigmentosum with Disseminated Melanoma and Multiple Nonmelanoma Skin Cancers.” *British Journal of Dermatology* 178(5): 1009.
- Kraemer, Kenneth H., and John J. DiGiovanna. 2015. “Forty Years of Research on Xeroderma Pigmentosum at the US National Institutes of Health.” *Photochemistry and Photobiology* 91(2): 452–59.
- Kraemer, Kenneth H., Myung M. Lee, and Joseph Scotto. 1987. “Xeroderma Pigmentosum: Cutaneous, Ocular, and Neurologic Abnormalities in 830 Published Cases.” *Archives of Dermatology* 123(2): 241–50.
- Kraemer, Kenneth H, and John J DiGiovanna. 2016. GeneReviews® *Xeroderma Pigmentosum*. University of Washington, Seattle. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20301571> (March 19, 2019).
- Lambert, W. Clark, and Muriel W. Lambert. 2015. “Development of Effective Skin Cancer Treatment and Prevention in Xeroderma Pigmentosum.” *Photochemistry and Photobiology* 91(2): 475–83. <http://doi.wiley.com/10.1111/php.12385> (October 9, 2019).
- Lehmann, Alan R, David McGibbon, and Miria Stefanini. 2011. “Xeroderma Pigmentosum.” *Orphanet Journal of Rare Diseases* 6(1): 70. <http://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/1750-1172-6-70> (October 4, 2019).
- Li, Lei, Elise S. Bales, Carolyn A. Peterson, and Randy J. Legerski. 1993. “Characterization of Molecular Defects in Xeroderma Pigmentosum Group C.” *Nature Genetics* 5(4): 413–17. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8298653> (September 28, 2019).
- Lodish, Harvey, and Arnold Berk. 2005. *Biología Celular y Molecular*. 5ª edición. ed. EDITORIAL MÉDICA PANAMERICANA S.A. [https://books.google.com.co/books/about/Biología\\_celular\\_y\\_molecular.html?id=7zrqsgEA CAAJ&redir\\_esc=y](https://books.google.com.co/books/about/Biología_celular_y_molecular.html?id=7zrqsgEA CAAJ&redir_esc=y).
- LÓPEZ, EVELYN MARÍA DÍAZ. 2018. “CENTRO OCUPACIONAL Y ASISTENCIAL PARA LA POBLACIÓN DE LA ALDEA YULMACAP QUE PROMUEVE LA INTEGRACIÓN DE LAS PERSONAS CON XERODERMIA PIGMENTOSA.” *UNIVERSIDAD DEL ISTMO*.
- Lowell A. Goldsmith, et al. 2012. *Fitzpatrick’s Dermatology in General Medicine Fitzpatrick’s Dermatology in General Medicine*. Eighth Ed. ed. Inc The McGraw-Hill Companies. New York. The United States.
- Masutani, Chikahide et al. 1999. “The XPV (Xeroderma Pigmentosum Variant) Gene Encodes Human DNA Polymerase  $\eta$ .” *Nature* 399(6737): 700–704. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10385124> (September 28, 2019).
- Messaoud, O et al. 2009. “High Frequency of the V548A Fs X572 XPC Mutation in Tunisia: Implication for Molecular Diagnosis.” *Journal of Human Genetics* 54(7): 426–29.

- <http://dx.doi.org/10.1038/jhg.2009.50>.
- Mohania, Dheeraj et al. 2017. "Ultraviolet Radiations: Skin Defense-Damage Mechanism." In Springer, Cham, 71–87. [http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-56017-5\\_7](http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-56017-5_7) (October 2, 2019).
- Moriwaki, Shinichi et al. 2017. "Xeroderma Pigmentosum Clinical Practice Guidelines." *The Journal of Dermatology* 44(10): 1087–96. <http://doi.wiley.com/10.1111/1346-8138.13907> (October 1, 2019).
- Moussaid , Benchikhi H, Boukind EH, Sqalli S, Mouaki N, Kadiri F, Lakhdar H. 2004. "Cutaneous Tumors during Xeroderma Pigmentosum in Morocco: Study of 120 Patients - PubMed - NCBI." *Ann Dermatol Venereol*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15041840?dopt=Abstract> (October 15, 2019).
- Munford<sup>1</sup>, V. et al. 2016. "A Genetic Cluster of Xeroderma Pigmentosum Variant Patients with Two Different Founder Mutations." *British Journal of Dermatology*.
- OMS et al. 2003. "Índice UV Solar Mundial : Guía Práctica." *Small* 29: 9–10. <http://www.who.int/uv%0Ahttp://www.who.int/uv/publications/en/uvispa.pdf>.
- Ortiz, Maria Teresa Silva y. 2016. "6. Familiograma, Genograma, APGAR Familiar y Ecomapa Familiar. by Tessie Silva - Issuu." [https://issuu.com/tessiesilva/docs/6.\\_familiograma\\_9132b20fdd8e0f](https://issuu.com/tessiesilva/docs/6._familiograma_9132b20fdd8e0f) (June 3, 2019).
- PEÑA, DRA. LAURA GABRIELA FLORES. 2004. "PERFIL CLINICO EN PACIENTES PEDIATRICOS CON ATAXIA TELANGIEGASIA, ANEMIA DE FANCONI Y XERODERMA PIGMENTOSO." *UNIVERSIDAD · NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO*.
- Placencia, Carolina. 2016. "Estudio Exploratorio Para Determinar El Índice UV Utilizando Medidas Espectrales de La Luz Del Día." <http://repositorio.usfq.edu.ec/bitstream/23000/5705/1/126449.pdf>.
- Pugh, Jennifer et al. 2019. "Use of Big Data to Estimate Prevalence of Defective DNA Repair Variants in the US Population." *JAMA Dermatology* 155(1): 72–78.
- ROBBINS, JAY H. et al. 1974. "Xeroderma Pigmentosum." *Annals of Internal Medicine* 80(2): 221. <http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/0003-4819-80-2-221> (September 28, 2019).
- Rouanet, Sophie et al. 2013. "Genetic Correction of Stem Cells in the Treatment of Inherited Diseases and Focus on Xeroderma Pigmentosum." *International Journal of Molecular Sciences* 14(10): 20019–36.
- Soura, Efthymia et al. 2018. "Use of Vismodegib for the Treatment of Multiple Basal Cell Carcinomas in a Patient with Xeroderma Pigmentosum." *Pediatric Dermatology* 35(6): e334–36.
- T.W. Sadler, Ph.D. 2016. *Langman. Embriología Médica*. 13.a edici. Barcelona (España).
- Talamantes, Concepción Sierra. 2010. "Fototest Una Herramienta Indispensable En El Diagnostico de Las Fotodermatosis." *Enfermería Dermatológica*: 27–34.
- Tanaka, Masaru, Mizuki Sawada, and Ken Kobayashi. 2011. "Key Points in Dermoscopic Differentiation between Lentigo Maligna and Solar Lentigo." *Journal of Dermatology*

38(1): 53–58.

Tao Zan, et al. 2019. “Severe Facial-Disfiguring Xeroderma Pigmentosum With Rapidly Progressing Malignant Tumors.” *JAMA Otolaryngology–Head&Neck Surgery* 5(7): 564–73.

Travers, Andrew, and Georgi Muskhelishvili. 2015. “DNA Structure and Function.” *FEBS Journal* 282(12): 2279–95. <http://doi.wiley.com/10.1111/febs.13307> (September 23, 2019).

Uribe-bojanini, Esteban, Sara Hernandez-quiceno, and Alicia María Cock-rada. 2017. “Case Report Xeroderma Pigmentosum with Severe Neurological Manifestations / De Sanctis – Cacchione Syndrome and a Novel XPC Mutation.” 2017.

Valejo Coelho, Margarida Moura, Tiago R. Matos, and Margarida Apetato. 2016. “The Dark Side of the Light: Mechanisms of Photocarcinogenesis.” *Clinics in Dermatology* 34(5): 563–70. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clindermatol.2016.05.022>.

Wozniak-Rito, A., I. Zalaudek, and L. Rudnicka. 2018. “Dermoscopy of Basal Cell Carcinoma.” *Clinical and Experimental Dermatology* 43(3): 241–47.

YAMAMURA, K. et al. 1989. “Clinical and Photobiological Characteristics of Xeroderma Pigmentosum Complementation Group F: A Review of Cases from Japan.” *British Journal of Dermatology* 121(4): 471–80. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2696553> (September 28, 2019).

Yousef, Hani, Mandy Alhajj, and Sandeep Sharma. 2019. *StatPearls Anatomy, Skin (Integument), Epidermis*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29262154> (September 13, 2019).

Zafeiriou, Dimitrios I et al. 2001. “Xeroderma Pigmentosum Group G with Severe Neurological Involvement and Features of Cockayne Syndrome in Infancy.” *Pediatric Research* 49(3): 407–12. <http://www.nature.com/doifinder/10.1203/00006450-200103000-00016> (September 28, 2019).