

Xeroderma pigmentoso y carcinomas basocelulares en un infante. Tratamiento con imiquimod y cirugía

Xeroderma pigmentosum and basal cell carcinoma. Case report of a child treated with imiquimod and surgery

ALEJANDRO GARCÍA VARGAS*, MA. DE LAS MERCEDES HERNÁNDEZ TORRES**

CRISTINA BALDERRAMA VARGAS***, DANIELA GUZMÁN SÁNCHEZ***

MARCO ANTONIO RODRÍGUEZ CASTELLANOS***, N. O. DÁVALOS RODRÍGUEZ****

*Jefe del Departamento de Dermatología Pediátrica

**Servicio de Dermatopatología

***Dermatólogos

****Genetista

Instituto Dermatológico de Jalisco "Dr. José Barba Rubio", Secretaría de Salud del Estado de Jalisco, México.

RESUMEN

SE PRESENTA EL CASO DE UN NIÑO DE 5 AÑOS DE EDAD CON DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE XERODERMA PIGMENTOSO (XP), SIN MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS, ASOCIADO A MÚLTIPLES CARCINOMAS BASOCELULARES Y A GRANULOMA PIÓGENO.

SE LE HA TRATADO CON IMIQUIMOD EN CREMA AL 5%, UNA APLICACIÓN AL DÍA, CINCO VECES POR SEMANA, DURANTE 21 SEMANAS Y MEDIDAS ESTRICAS DE FOTOPROTECCIÓN CON PANTALLA FÍSICA FPS 60, CON MEJORÍA NOTABLE DEL LÉNTIGO Y LAS QUERATOSIS ACTÍNICAS. EN NUESTRO PACIENTE FUE NECESARIA LA EXTIRPACIÓN QUIRÚRGICA DE LOS BASOCELULARES.

ENFATIZAMOS LA IMPORTANCIA DE LA EDUCACIÓN PARA LA FOTOPROTECCIÓN Y LA GRAVEDAD DE LAS REPERCUSIONES PSICOSOCIALES Y ECONÓMICAS DE ESTA GENODERMATOSIS.

PALABRAS CLAVE: XERODERMA PIGMENTOSUM, INFANTE, GENODERMATOSIS, CARCINOMA BASOCELULAR, GRANULOMA PIÓGENO.

ABSTRACT

A 5 YEARS-OLD MALE PATIENT WITH XERODERMA PIGMENTOSO (XP), WITHOUT NEUROLOGICAL CLINICAL INVOLVEMENT, WITH MULTIPLE BASAL CELL CARCINOMAS AND A PYOGENIC GRANULOMA.

HE WAS TREATED WITH 5% IMIQUIMOD CREAM ONCE A DAY, 5 TIMES PER WEEK DURING 21 WEEKS AND PHOTOPROTECTION WITH PHYSICAL BLOCKERS SPF60, WITH MARKED IMPROVEMENT IN LENTIGO AND ACTINIC KERATOSIS, BUT THE SURGICAL EXCISION OF THE BASAL CELL CARCINOMAS WAS NECESSARY.

WE EMPHASIZE THE IMPORTANTE OF BOTH, THE EDUCATION TO OBTAIN PROPER PHOTOPROTECTION AND THE SEVERE PSICOSOCIAL AND ECONOMICAL CONSEQUENCES OF THIS GENODERMATOSIS.

KEYWORDS: XERODERMA PIGMENTOSUM, CHILDREN, BASAL CELL CARCINOMA, PYOGENIC GRANULOMA, GENETIC DISEASES.

Introducción

En 1874 Moritz Kaposi en Viena, Austria, describe al xeroderma pigmentoso (XP). En 1883 Albert Neisser reporta el

CORRESPONDENCIA:

Dr. Alejandro García Vargas
Federalismo Norte 3102, Atemajac del Valle, Zapopan, Jalisco, México, CP 44220; tel.: (52) 33 30304550, ext. 118.
Correo electrónico: alex_garcia@derma@hotmail.com.

primer caso asociado a degeneración neurológica severa (enfermedad de Sanctis y Cachioni).¹

Epidemiología

La frecuencia del XP varía en diferentes países: en Estados Unidos es de 1:1,000,000 habitantes; en México, M. C. Liy y cols, del Instituto Nacional de Pediatría, refiere un promedio de 1,57 pacientes cada dos años (26 casos en 33 años).²

Etiología

El xeroderma pigmentoso es una genodermatosis autosómica recesiva con fotosensibilidad clínica y celular severa, por un defecto en la reparación del DNA que determina el desarrollo de alteraciones cutáneas, oculares y sistémicas, incluyendo carcinomas, a edad temprana.^{3,4} En 12% de los casos existe consanguineidad.⁵

Las manifestaciones dermatológicas se caracterizan por fotodaño cutáneo y mucoso extremo, inician en el primer año de vida, con efélides, queratosis actínicas y atrofia, seguidas de carcinomas basocelulares (CBC), espinocelulares y melanomas que inician a edad temprana. El Ca basocelular se presenta en promedio a los 8 años de edad y el melanoma maligno en menores de 19 años, con una frecuencia de 5% (dos mil veces mayor que en la población general). La expectativa de vida usualmente es menor a 30 años.² Suele asociarse a conjuntivitis y queilitis actínica.^{2,6,7}

Los pacientes con XP se clasifican en siete grupos de complementación, distribuidos de la A a la G, deficientes en la reparación de la escisión de nucleótidos, después de la exposición a radiaciones UV, en comparación con las células normales. Ocho de los subgrupos de XP se han asociado a mutaciones localizadas.^{1,5,8}

Las células que provocan el CBC no están bien definidas, como es el caso para el espinocelular, y es posible que esta enfermedad se origine por células basales interfoliculares o de queratinocitos de los folículos pilosos y glándulas sebáceas. Las células de origen pueden localizarse en zonas más profundas que las del espinocelular, lo cual se puede traducir como la acción de diferentes dosis o longitudes de onda de RUV.

La siguiente secuencia se acepta como la responsable para los carcinomas cutáneos: RUV se absorbe por el ADN de las células epidérmicas e induce alteraciones en algunos genes dentro de estas células, los blancos más importantes para RUV son los genes supresores de tumores, el p53 y el reparador PTCH.

La mutación en el p53 se relaciona con más de la mitad de los cánceres en humanos, algunos de ellos determinados por RUV. Algunas teorías que explican el desarrollo del carcinoma basocelular son las mutaciones de los genes reparadores PTCH y p53. La mutación más importante ocurre en los genes supresores de tumores. El p53 para el espinocelular y el gen reparador (PTCH), así como el p53 para el basocelular, nótese la mutación de ambos genes en el XP.⁹

El xeroderma pigmentoso se puede relacionar con otras neoplasias internas como astrocitoma, meduloblastoma, sar-

coma, leucemia linfoblástica, leucemia mielógena, melanoma coroideo, adenocarcinoma pancreático, sarcoma testicular, cáncer broncogénico y cáncer gástrico.³

Alteraciones oftalmológicas

Además de la fotofobia y la conjuntivitis, se han reportado en orden descendente: discromía y telangiectasias de párpados en 100% de casos, además de atrofia del párpado inferior y pérdida de las pestañas, despigmentación del iris, papilomas palpebrales, alteraciones corneales en 17% de los pacientes, incluyendo displasia y cicatriz corneal, despigmentación de la conjuntiva, pingüécula, ectropión, atrofia del estroma del iris y carcinoma basocelular.^{3,10,11}

Trastornos neurológicos

Incluyen mielopatía con degeneración de neuronas previamente normales causando axonopatía y gliosis extensa, microcefalia, retraso psicomotor y demencia, suele presentarse atrofia cortical y dilatación ventricular, hipoarreflexia, ataxia, disartria, deterioro de la audición y movimientos anormales.¹²

Se han reportado alteraciones inmunológicas: lupus eritematoso sistémico, agamaglobulinemia e hipogamaglobulinemia, disminución de la reactividad cutánea al dinitroclorobenzeno y una reducida estimulación con la fitohemoaglutinina. Las alteraciones misceláneas corresponden al síndrome de Cockayne, la esclerosis lateral amiotrófica, sarcoidosis, hepatitis con cirrosis, hiperlipoprotrombinemia familiar, hipercolesterolemia, deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa, hiperglooxalaciduria familiar y la aminoaciduria.^{13,14}

Caso clínico

Niño de 5 años de edad, originario y residente de Zamora, Michoacán, México, es atendido en el Instituto Dermatológico de Jalisco "Dr. José Barba Rubio" en mayo de 2004, con una dermatosis en áreas fotoexpuestas: dorso nasal, regiones malaras y supraciliar izquierda, caracterizada por máculas discrómicas de 3 a 10 mm, numerosos tumores elípticos; sobresalen los de la mejilla derecha de 2 x 1 cm, mejilla izquierda 1 cm y dorso nasal de 1.8 x 1.6 cm, con bordes perlados de color café oscuro, algunas exulceradas y cubiertas por costras serohemáticas (figuras 1a y 1b).

En la región parietooccipital izquierda presenta una neoformación ovoide pediculada de 1.5 cm, lisa, de color rojo vinoso, bien limitada, de evolución crónica. Presenta tricomegalia de pestañas y queilitis del labio inferior, sobre todo la severidad de la fotofobia y del eritema conjuntival.



Figura 1.

Interrogatorio

A los siete meses de edad presenta eritema y manchas oscuras en áreas fotoexpuestas, además de fotofobia intensa, tres meses antes de consultarnos desarrolla un tumor rojizo en la región occipital, de crecimiento progresivo.

Es producto de la primera gestación, madre de 14 años de edad, embarazo de alto riesgo, no deseado, por violación, sin control prenatal, al cuidado de la abuela materna desde recién nacido.

Los diagnósticos clínicos iniciales de xeroderma pigmentoso asociado a carcinomas basocelulares y a granuloma piógeno fueron confirmados por el servicio de genética e histopatología, el de la lesión supraciliar, malar derecha, fue de carcinoma basocelular sólido hiperpigmentado (figura 2a) y de basocelular fibrosante en el dorso nasal (figura 2b), el de la neoformación pediculada se reportó como granuloma piógeno (figura 2c).

Terapéutica

Iniciamos con imiquimod tópico en crema al 5%, cinco días a la semana durante 21 semanas, basados en los reportes en el sentido de la remisión de las queratosis y basocelulares en algunos pacientes con xeroderma pigmentoso y queratosis actínicas, en particular en el reporte de Sapijuszko en el que se indican tasas de curación de 71 a 100%, tras 12-16 semanas de aplicación, tratando de mejorar la eficiencia del uso de imiquimod por las dificultades económicas de nuestro paciente; se tiene un cuidado especial con la protección solar, por lo que indicamos una pantalla física con FPS 60.

Discusión

Los pacientes con XP son deficientes en la reparación de nucleótidos, después de la exposición a radiaciones UV, en comparación con las células normales. Ocho de los subgrupos de XP se han asociado a mutaciones localizadas.^{1,3,8}

Una de las complicaciones más importantes del XP es la carcinogénesis, siendo el carcinoma basocelular (CBC) el más común, pero infrecuente antes de los 5 años de vida.

El imiquimod en crema parece que es una buena arma terapéutica en pacientes que padecen XP con basocelulares ya que se han documentado diversas alteraciones de la inmunidad en estos pacientes, entre las que se encuentran: daño en la actividad de las células natural killer y reducción de la producción de citoquinas, así como daño en la producción de interferón gama y alfa, IL-1-B e IL-6, particularmente después de la irradiación ultravioleta.

Además, debido a que se ha visto que el daño del interferón alfa hace que empeore el defecto de la reparación del ADN determinado genéticamente en pacientes con xeroderma pigmentoso, decidimos utilizar el imiquimod para contrarrestar total o parcialmente el daño inmunológico en nuestro paciente, al mejorar la respuesta celular antitumoral ya que es un modificador de la respuesta inmune que estimula la respuesta innata antitumoral, a través de la inducción de citoquinas, interferón alfa, IL-6, factor de necrosis tumoral alfa y la respuesta celular a través de la inmunidad adquirida inducida por interferón alfa, interferón gama e IL-12, IL-15, e IL-16.

Por lo anterior recomendamos las siguientes medidas para el manejo y tratamiento de los pacientes con xeroder-

ma pigmentoso: 1) diagnóstico temprano, 2) no dañar más que la misma enfermedad, 3) elección temprana de la mejor opción terapéutica, 4) fotoprotección estricta, 5) valoración genética, 6) orientación y educación de los padres, 7) valoración dermatológica periódica (cada tres a seis meses) para identificar carcinomas, 8) evaluación oftalmológica para la detección temprana de malignidades y alteraciones oculares, y 10) psicoterapia familiar.

Las opciones terapéuticas se elegirán de acuerdo con cada caso en particular, entre las que se han reportado tenemos: la criocirugía, la escisión quirúrgica de tumores premalignos y malignos utilizando micrografía quirúrgica de Mohs, la isotretinoína en dosis altas para reducir neoplasias cutáneas.¹⁵ Por otra parte, los pacientes con xeroderma pigmentoso con múltiples melanomas malignos pueden responder al interferón alfa intralesional.¹⁶ La dermoabrasión, los *peelings*, los injertos cutáneos de espesor total, y recientemente la terapia genética por medio de lociones de liposomas con enzimas bacterianas reparadoras de ADN parecen tener un futuro promisorio en la terapéutica.^{17,18,19} Se ha informado que el imiquimod en crema al 5% es útil en el tratamiento de carcinomas basocelulares.^{20,21,22}

En lesiones solitarias o escasas la cirugía es el método que cuenta con mejores resultados estéticos y curativos, no así en pacientes con carcinomas múltiples porque continuarán apareciendo nuevos carcinomas aun dentro de los injertos previamente libres de tumor, las resecciones múltiples pueden llegar a ser desfigurantes, es posible que la presencia de basocelulares y espinocelulares ocultos o recurrentes bajo un injerto de piel causen metástasis y empeoren el pronóstico, por lo que los injertos deben ser meticulosamente valorados para evitar esta complicación.^{23,24}

La cirugía radical sólo se deberá realizar en pacientes con tumores invasivos extensos y numerosos, en los que es necesaria la resección quirúrgica de extensas porciones de piel dañada, que requieren reconstrucción con injertos de piel no afectada.^{23, 24, 25}

Prieto González y cols.²⁶ propusieron el uso de antioxidantes como vitaminas A, C, E y catalasa, así como superóxido desmutasa para disminuir la tasa de rupturas cromosómicas en pacientes con xeroderma pigmentoso, enfatizan la dieta con predominio de antioxidantes y excluyen cafeína, comidas requemadas y grasas (producto de la pirolisis del triptófano).

Comentarios

Por desgracia esta genodermatosis demanda una gran cantidad de recursos económicos, de atención familiar y médi-

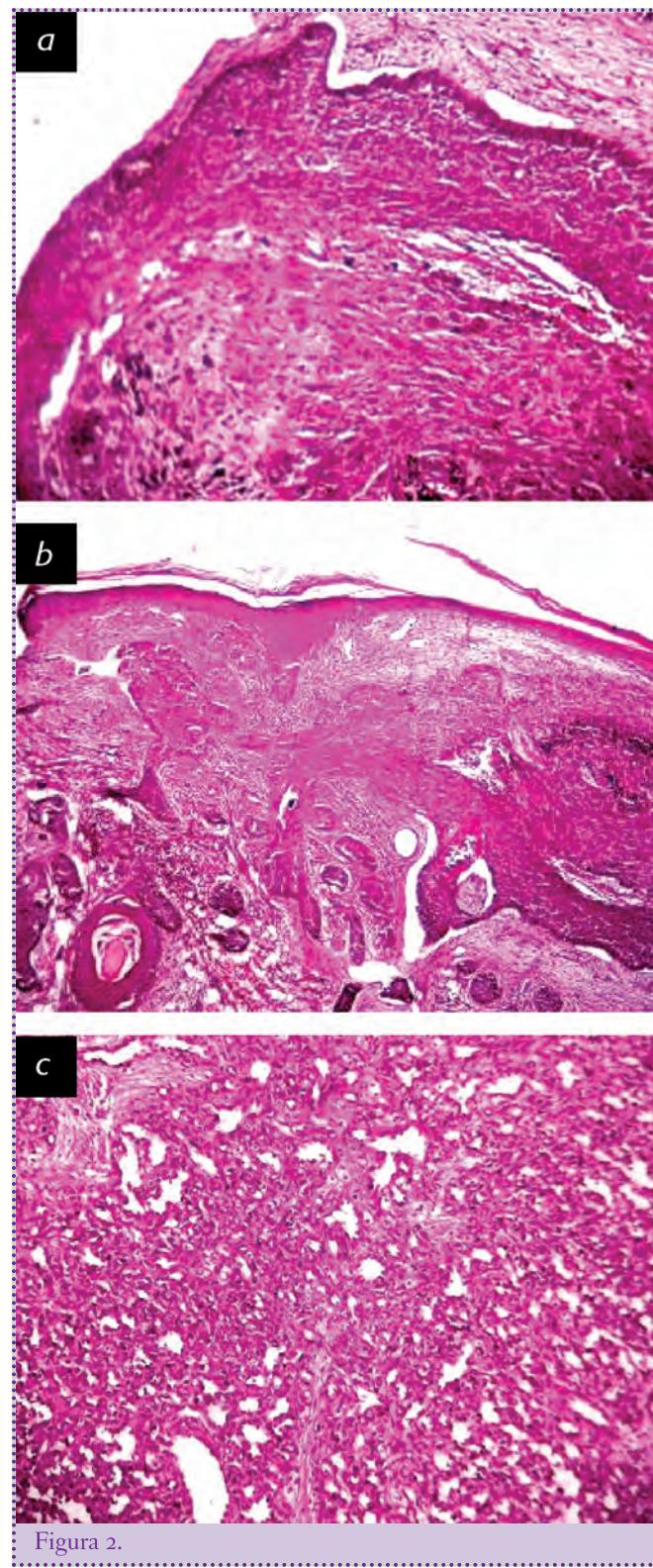


Figura 2.

ca, las cuales son difíciles de cumplir incluso cuando se tiene respaldo económico. En esta enfermedad se ha reportado la consanguinidad hasta en 12% de los casos, lo que provoca conflictos familiares y sociales que complican la existencia de los niños afectados, a lo que se suman problemas psicológicos por las alteraciones morfológicas. Por si fuera poco, en los países en vías de desarrollo el nivel económico es deficiente, incidiendo negativamente en la prevención y el tratamiento integral de nuestros niños.

Conclusiones

Aun con los avances en el conocimiento genético y en las técnicas quirúrgicas, actualmente no existe un tratamiento curativo. La fotoprotección sigue siendo la piedra angular para prevenir carcinomas cutáneos, los preparados tópicos (filtros y pantallas solares) ayudan a prevenir carcinomas espinocelulares pero son ineficaces para los basocelulares.

Aunque es común que los pacientes con xeroderma pigmentoso mueran antes de los 30 años, pueden obtener cierta mejoría en su aspecto estético.

La dermoabrasión es útil porque puede brindar períodos libres de tumor de hasta siete años, pero con morbilidad elevada (dolor, discromía, etcétera).

La quimioprofilaxis con isotretinoína es útil para prevenir la aparición de nuevas lesiones, sin embargo, existen reportes de pacientes tratados durante dos años en quienes continuaron apareciendo nuevos carcinomas basocelulares. En el futuro la terapia génica puede ser la cura específica del xeroderma pigmentoso y sus complicaciones.

Al parecer el imiquimod en crema es una excelente arma terapéutica en pacientes con XP con basocelulares, como lo señalan Nagore *et al.*²⁷ Por otra parte, los pacientes con xeroderma pigmentoso con múltiples melanomas malignos pueden responder al interferón alfa intralesional.

En nuestro paciente, al terminar la semana 21 de tratamiento con imiquimod crema 5%, se presentó una mejoría notable de las queratosis y lentigo solar, manifestada por piel más clara y menos edematosas. Observamos mejoría de los carcinomas basocelulares con reducción final del tamaño, de 3 mm para el del dorso nasal y de 5 mm para el de la región malar, no obstante, fue necesaria la extirpación quirúrgica. Existen trabajos con la aplicación de imiquimod a mayor concentración o con técnica oclusiva que prometen mejores resultados.²⁸

REFERENCIAS

1. Papadopoulos AJ, Schwatz RA, Sarasin A, Lambert WC, "The xeroderma pigmentosum variant in Greek patient", *Int J Dermatol* 2001; 40: 442-445.
2. Liy WMC, Durán-McKinster C, Orozco CL, Sáez OM, Carrasco DD, Ruiz-Maldonado R, "Xeroderma pigmentoso con retraso psicomotor: síndrome de De Sanctis-Cacchione. Reporte de dos casos de origen mexicano", *Dermatol Pediatr Lat* 2004; 2 (1): 50-53.
3. Kraemer KH, Lee MM, Scotto J, "Xeroderma pigmentosum Abnormalities in 830 published cases", *Arch Dermatol* 1987; 123: 241-250.
4. Kan SG, Metin A, Gozukara E, Inui H, Shahlav T, Muñiz-Medina V *et al.*, "Two essential splice lariat branchpoint sequences in one intron in a xeroderma pigmentosum dna repair gene: mutations result in reduced XPC M RNA levels that correlate with cancer risk", *Oxford Journals* 2004; 13: 343-352.
5. Kahatri ML, Shafi M, Mashina A, "Xeroderma pigmentosum. A clinical study of 24 Libyan cases", *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 75-78.
6. Ríos BL, Ortiz C, Berona AP, Santa CJ, Navarrete FG, "Xeroderma pigmentoso: revisión del tema y presentación de dos casos", *Rev Centro Dermatológico Pascua* 1995; 4: 34-38.
7. Ruiz Maldonado R, Orozco Covarrubias ML, "Malignant melanoma in children. A review", *Arch Dermatol* 1997; 133(7): 833.
8. Chi H, Kawaschi Y, Otsuka F, "Xeroderma pigmentosum variant: dna plidy analysis of various skin tumors and normal-appearing skin in a patient", *Int J Dermatol* 1994; 33(11): 775-778.
9. Lacour JP, "Carcinogenesis of basal cell carcinomas: genetics and molecular mechanisms", *Br Dermatol* 2002; 146(suppl 61): 17-19.
10. Sánchez Pedroño PG, Martínez-Liarte JH, "Xeroderma pigmentoso", *Piel* 2005; 6: 229-237.
11. Jung EG, "Xeroderma pigmentosum", *Int J Dermatol* 1986; 25(10): 629-633.
12. Zamudio PG, Moreno LM, Ysita AM, "Xeroderma pigmentoso con alteraciones neurológicas. Reporte de dos casos", *Dermatología Rev Mex* 2000; 44: 277-281.
13. Rapin I, Lindenbaum Y, Dickson DW, Kraemer KH, Robbins JH, "Cockayne syndrome and xeroderma pigmentosum: DNA repair disorders with overlaps and paradoxes", *Neurology* 2000; 55: 1442-1449.
14. Hessel A, Siegel RJ, Mitchell DL, Cleaver JE, "Xeroderma Pigmentosum variant with multisystem involvement", *Archives of Dermatology* 1992; 128: 1233-1237.
15. Kraemer K, DiGiovanna JJ, Moshell AN, Tarone RE, Peck GL, "Prevention of skin cancer in xeroderma pigmentosum with the use of oral isoretinoin", *N Engl J Med* 1988; 318: 1633-1637.
16. Lens Marko B, Dawes M, "Interferon Alfa Therapy for Malignant Melanoma: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials", *Journal of Clinical Oncology* 2002; 20(7): 1818-1825.
17. Kraemer KH, DiGiovanna JJ, "Topical enzyme therapy for skin diseases?", *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 463-466.
18. Nelson BR, Fader DJ, Gillard M *et al.*, "The role of dermoabrasion and chemical peels in the treatment of patients with xeroderma pigmentosum", *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 623-626.
19. König A, Friederich HC, Hoffmann R, Happel R, "Dermabrasion for the treatment of xeroderma pigmentosum", *Arch Dermatol* 1998; 134: 241-242.
20. Geisse JK, Rich P, Pandya A *et al.*, "Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial basal cell carcinoma: a double-blind, randomized, Vehicle-controlled study", *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 390-398.
21. Marks R, Gabbier K, Sumac S *et al.*, "Imiquimod 5% cream in The treatment of superficial basal cell carcinoma: Results of a multicenter 6-week dose-response trial", *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 807-813.

22. Nijsten T, Lapiére K, Lambert J, "A patient with xeroderma pigmentosum treated with imiquimod 5% cream", *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 170-171.
23. Seong WY, Duck-Sun A, "Racial resurfacing in xeroderma pigmentosum with chemical Peeling", *Plastic Recons Surgery* 1999; 103: 1464-1467.
24. Sönmez ES, Isen CE, Demirkesen C, "Is a facial resurfacing with monobloc full thickness skin graft a remedy in xeroderma pigmentosum?", *Plastic Recons Surgery* 2002; 110: 1290-1293.
25. Sapijaszko MJA, "Imiquimod 5% Cream (Aldara®) in the Treatment of Basal Cell Carcinoma", *Skin Therapy Lett* 2005; 10: 2-5.
26. Prieto González EA, Borroto López JM, Valdés García F, Pomares Iturralde Y, "Propuesta de manejo terapéutico en un caso de Xeroderma pigmentosum", *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas* 1999; 18(1): 40-42.
27. Nagore E, Sevil A, Sanmartín O, Boletell-Estrada R, Requena C, Serra Guillén C et al., "Excellent response of basal cell carcinomas and pigmentary changes in xeroderma pigmentosum", *Br J Dermatol* 2003; 149: 858-861.
28. Gianfranco M, Ciambellotti A, Rebora A, "Occlusive Medication with Imiquimod in Bowen's Disease", *Acta Dermato-Venereológica* 2003; 84(2): 168-169.