

Opciones terapéuticas y preventivas no invasivas para el cáncer de piel no melanoma en pacientes pediátricos con xeroderma pigmentoso

Non Invasive Preventive and Therapeutic Options to Treat Non Melanoma Cancer in Pediatric Cases with Xeroderma Pigmentosum

Orly Cheirif-Wolosky¹ y Carolina Palacios-López²

¹ Residente de tercer año de Dermatología, jefe de residentes, Hospital General Dr. Manuel Gea González.

² Dermatóloga pediatra, adscrita al Servicio de Dermatología, Instituto Nacional de Pediatría.

RESUMEN

El xeroderma pigmentoso es una enfermedad autosómica recesiva que se caracteriza porque presenta hipersensibilidad cutánea a los rayos ultravioleta (UV) con un riesgo elevado de presentar carcinoma basocelular, carcinoma espinocelular y melanoma desde la infancia. Existen múltiples opciones terapéuticas no invasivas para tratar a estos pacientes. Entre las opciones se encuentran los tratamientos tópicos, algunos de los cuales se han probado en pacientes con xeroderma pigmentoso. Algunas opciones son el imiquimod, el 5-fluorouracilo y el mebutato de ingenol. Para la quimioprevención se utilizan los retinoides sistémicos, y también son parte del tratamiento preventivo los protectores tópicos y sistémicos. Existen otros tratamientos innovadores como la fotoliasa y la endonucleasa T4N5. A continuación revisamos detalladamente cada uno de éstos.

PALABRAS CLAVE: xeroderma pigmentoso, imiquimod, quimioprevención.

ABSTRACT

Xeroderma pigmentosum is an autosomal recessive disease characterized by skin hypersensitivity to ultraviolet (UV) light with an elevated risk of basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma and melanoma since infancy. There are multiple noninvasive therapeutic options to treat these patients. Among the options there are topical treatments, some of them have been tested in patients with xeroderma pigmentosum, but others have not yet been evaluated. Among the options we have imiquimod, 5-fluorouracil and ingenol mebutate. Systemic retinoids are used for chemoprevention and topical and systemic sunblocks are also part of the preventive treatment. There are other innovative treatments such as photolyase and endonuclease T4N5. We will review each one of them in detail.

KEYWORDS: xeroderma pigmentosum, imiquimod, chemoprevention.

Antecedentes

El xeroderma pigmentoso (XP) es el prototipo de las enfermedades hereditarias que presentan sensibilidad aumentada al daño celular. Fue descrito en 1874 por el dermatólogo Moriz Kaposi basado en una serie de cuatro pacientes que presentaban piel delgada y seca con arrugas, pigmentación moteada, dilatación de vasos, contracción de la piel y desarrollo de tumores de piel. En 1926 se reconoció la fisiopatología de la enfermedad como una sensibilidad extrema a los rayos ultravioleta (UV) del sol. En 1932, DeSanctis y Cacchione publicaron por primera vez reportes de pacientes que además presentaban anomalías neurológicas y que se acompañaban de hipoplasia gonadal y retraso mental. Años después, en 1968,

Cleaver y colaboradores describieron que se trataba de un defecto en la reparación del ADN y falla en la eliminación de fotoproductos causados por los rayos ultravioleta. Posteriormente se describieron las diferentes formas de la enfermedad y se dividió a la misma en subtipos que van de la A a la G, y una variante basada en la mutación del gen de cada una.¹

El xeroderma pigmentoso es una enfermedad autosómica recesiva que se caracteriza porque presenta hipersensibilidad cutánea a los rayos ultravioleta, fotofobia, aparición a edad temprana de efélides y cambios neoplásicos en las zonas expuestas tanto en ojos como en piel, con un riesgo elevado de presentar carcinoma basocelular, carcinoma espinocelular y melanoma. El rango de edad de presentación

CORRESPONDENCIA

Orly Cheirif Wolosky ■ dra.dermaorly@gmail.com; Orly.cheirif@gmail.com ■ Teléfono: 04455 51058690

de cáncer es desde uno hasta los 32 años de edad, con una media de edad de presentación de cáncer no melanoma a los nueve años, y a los 22 años para melanoma.^{2,3}

Epidemiología

El xeroderma pigmentoso tiene distribución mundial y se presenta en todas las razas. De 1863 a 1982, en la literatura se han reportado 830 casos.⁴ La incidencia en Estados Unidos y Europa es de un caso por cada millón de habitantes. En África y Japón la incidencia es 10 veces mayor. Ambos sexos son igualmente afectados y la consanguinidad de los padres se presenta en 30% de los casos.³ La forma neurodegenerativa se asocia sobre todo con los tipos XPA, XPB, XPD, XPF y XPG.⁵ El subtipo clínico más común en Estados Unidos, Europa y África del Norte es XPC y el XPA es el más común en Japón. El XPV tiene mayor supervivencia debido a que la mutación que presenta es en la polimerasa del ADN y no en el sistema de reparación de escisión de nucleótidos (sistema NER).⁶ Los pacientes con XP tienen 10 000 veces más riesgo de desarrollar un cáncer de piel no melanoma que una persona sana, y 2 000 veces más riesgo de melanoma. En 91% de los pacientes hay alteraciones oftalmológicas, y en 24% alteraciones neurológicas. También tienen 50 veces más riesgo de desarrollar tumores cerebrales. La principal causa de muerte son las neoplasias de piel, seguida por las manifestaciones neurológicas. Esta incidencia elevada de cáncer resulta en 58 años de reducción de la edad posterior al primer cáncer de piel no melanoma, y 33 años de disminución después del primer melanoma. Los pacientes con síntomas neurológicos presentan una esperanza de vida de 29 años, y quienes no los tienen suelen vivir 37 años.⁷

Fisiopatología

La anomalía básica está en la ausencia de un componente del complejo de reparación de escisión de nucleótidos (sistema NER), lo cual lleva a una incapacidad de remoción del ADN dañado por los rayos UV. Hay siete grupos clínicos recesivos descritos que van del XP-A al XP-G (y una forma dominante) y 13 genes implicados; tiene expresión variable y heterogeneidad genética. La mayoría de los casos son causados por la mutación en el gen XPC.^{8,9}

Presentación clínica

El fenotipo clásico del XP se manifiesta en la infancia temprana con efélides antes de los dos años de edad, quemadura solar severa posterior a exposición solar mínima y cáncer de piel a edad temprana.¹ La piel de los pacientes presenta fotoenvejecimiento prematuro, con atrofia progresiva, xerosis, telangiectasias y lentiginos anormales

con áreas hiper e hipopigmentadas (poiquilodermia). Conforme crecen los niños, van presentando cáncer de piel no melanoma y melanoma de predominio en zonas fotoexpuestas, pero no exclusivamente.¹⁰ También tienen mayor riesgo de cáncer de lengua y de conjuntiva. Los pacientes con XP menores de 20 años tienen 50 veces más riesgo de cáncer en el sistema nervioso central (como meduloblastoma, glioblastoma, astrocitoma y schwannoma).¹

Las manifestaciones neurológicas se caracterizan por pérdida de la función intelectual, alteraciones auditivas, alteraciones en el habla con lenguaje limitado, arreflexia, ataxia, neuropatía periférica y pérdida de habilidad para caminar y hablar. Los grupos mayormente afectados son XPD y XPA. Los pacientes con síndrome de DeSanctis-Cacchione tienen XP (sobre todo el subtipo A, pero también los B, D y G aunque en menor proporción) y deficiencias neurológicas severas progresivas como coreoatetosis, acortamiento del tendón de Aquiles que lleva a cuadríparia y desarrollo sexual inmaduro (tabla 1).¹¹

Diagnóstico

El diagnóstico debe hacerse lo antes posible para implementar medidas de protección solar. La fotosensibilidad, expresada como llanto en la infancia, y quemadura solar son los signos tempranos. La sospecha del diagnóstico se basa en los datos clínicos. La confirmación del mismo y la determinación del subtipo se realiza con análisis genético.

Entre los diagnósticos diferenciales es necesario considerar la protoporfiria eritropoyética, porfiria eritropoyética, erupción polimorfa lumínica, síndrome de Rothmund-Thomson y síndrome de Bloom (figura 1).³

Opciones terapéuticas no invasivas

No existe cura para el XP, sin embargo, la principal estrategia para disminuir la aparición de lesiones malignas es evitar la exposición a rayos UV de cualquier fuente, in-



Figura 1. Dos niños con xeroderma pigmentoso: a) síndrome de DeSanctis-Cacchione, b) paciente con xeroderma pigmentoso sin alteraciones neurológicas.

Tabla 1. Subtipos de xeroderma pigmentoso^{2,3}

GEN/PROTEÍNA	INCIDENCIA	AFECCIÓN CUTÁNEA	NEOPLASIAS	ALTERACIONES NEUROLÓGICAS	COMENTARIOS
XPA	Mayor en Japón	+++	+++	+ /+++	Mayor asociación con manifestaciones neurológicas
XPB/ERCC3	Muy rara	++ /+++	+++	+++	
XPC	La más común	++ /+++	++, melanoma	Raro	
XPD/ERCC2	20% de los casos	++	+	Inicio tardío o ninguna	Mucha variabilidad en fenotipo
XPE/DDB2	Rara	+	Rara	Leve	Fenotipo muy leve
XPF/ERCC4	Rara	++	Pocas	Ninguna	
XPG/ERCC5	Muy rara	+++	Pocas	Tipo Cockayne	Asociado a síndrome de Cockayne
XPV/POLH	30% de los casos	++ /+++	De inicio tardío	++ en algunos	

+ leve, ++ moderado, +++ severo.

cluidas luz del sol, luz fluorescente, halogenada o luces de mercurio con vapor. Esto se puede evitar utilizando filtros físicos como ropa protectora y químicos, como protectores solares tópicos. Los pacientes deben evitar estar cerca de ventanas cuando están en lugares cerrados. La transmisión de los rayos UV a través de ventanas depende del tipo de vidrio, su grosor y color; el vidrio laminado, que consiste en poner una capa de plástico entre dos capas de vidrio, bloquea la transmisión de 99% de los rayos UV. Algunos automóviles tienen este tipo de vidrio, sin embargo, los vidrios de las casas y comercios en general solamente bloquean contra UVB.^{12,13}

Los pacientes deben protegerse los ojos con lentes oscuros, de acuerdo con la Food and Drug Administration (FDA), los lentes oscuros deben cumplir un estándar de menos de 0.001% de paso de luz UVB y menos de 0.01% de paso de luz UVA a través de los mismos y deben ser de policarbonato o trivex, que es un nuevo plástico creado en 2001 el cual protege 100% de los rayos UV.¹⁴ En cuanto a la ropa, estos pacientes deben utilizar telas de colores oscuros, con fibras de tejido apretado, telas gruesas y de preferencia lana o poliéster, que son las que más bloquean el paso de los rayos UV. Existen aditivos para lavar la ropa, como el tinosorb, que contraen los tejidos y las telas disminuyendo el paso de los rayos UV y confieren un SPF de 30. También los sombreros pueden ayudarnos a proteger la cara del sol, éstos deben de ser de ala ancha y de colores oscuros, sin agujeros.^{12,15}

La protección tópica debe ser contra UVA y UVB utilizando fotoprotector en crema 50+. El dermatólogo debe revisar a los pacientes cada tres a seis meses en busca de nuevas neoplasias.¹⁶

Las neoplasias de piel se pueden tratar con cirugía, curetaje y electrodesecación, criocirugía, dermoabrasión, cirugía de Mohs, láser CO₂ o tratamiento tópico.^{17,18}

La cirugía se ha considerado el estándar de oro durante muchos años. Los métodos anteriormente mencionados, aunque son muy efectivos en carcinomas aislados, no son lo ideal para pacientes con lesiones múltiples debido al riesgo de cicatrices permanentes, riesgo de recurrencia y de desfiguramiento de cara.¹⁹

Existen muchas opciones terapéuticas no invasivas para tratar las lesiones premalignas y malignas en este tipo de pacientes. Entre las opciones se encuentran los tratamientos tópicos como el imiquimod, el 5-fluorouracilo (5-FU), el ácido metil aminolevulínico y el mebutato de ingenol, algunos han sido probados en pacientes con xeroderma pigmentoso. El imiquimod al 5% en crema fue aprobado en 1997 en Estados Unidos como tratamiento para verrugas genitales, pero fue hasta 2004 cuando se aceptó su uso para tratar carcinomas basocelulares superficiales y queratosis actínicas. El imiquimod es un modificador de la respuesta inmune que ha mostrado ser efectivo en múltiples enfermedades de la piel, como lesiones por virus del papiloma humano, lesiones premalignas y malignas, así como en otros síndromes genéticos que predisponen a cáncer de piel, como el XP. Es un tratamiento no invasivo y sin efectos secundarios sistémicos. Los efectos secundarios tópicos son irritación transitoria, exulceraciones, edema, eritema y alteraciones de la pigmentación en la zona tratada.^{19,20}

El mecanismo antitumoral del imiquimod no está totalmente claro. Se cree que aumenta la respuesta inmune al activar al receptor tipo Toll-7, y de esta manera incre-

menta la expresión de interferones y citocinas Th-1, produce apoptosis del tumor al inducir receptores Fas y aumenta la actividad de células presentadoras de antígenos, lo que contribuye a los efectos inmunomoduladores del imiquimod en la inmunidad innata y adaptativa.¹⁷

Se han realizado varios estudios en donde se compara el uso de imiquimod, 5-FU y terapia fotodinámica con ácido metil aminolevulínico para el tratamiento de carcinoma basocelular, y se demostró que el imiquimod es el más efectivo tras un año de uso.²¹ El esquema de aplicación puede ser de cinco hasta siete veces a la semana, durante seis a ocho semanas, o incluso hasta 12 semanas. También se puede utilizar para el tratamiento el imiquimod junto con acitretin oral.²² Hay varios reportes en la literatura de pacientes con XP tratados con imiquimod 5% con excelentes resultados, algunos de ellos no presentaron respuesta inflamatoria durante el tratamiento y aun así tuvieron excelentes resultados.^{23,24}

El imiquimod produce varios efectos clínicos además de la resolución de neoplasias en la piel, también parece tener un papel profiláctico contra el desarrollo de lesiones premalignas y malignas en los pacientes con XP.²² En algunos estudios se ha recomendado el imiquimod como terapia de mantenimiento una vez a la semana durante 18 meses con buenos resultados, y en otro estudio se recetó tres veces a la semana durante 14 meses, sin embargo hasta ahora hay pocas investigaciones acerca de esta quimiopprofilaxis.^{19,23} En otros estudios se recomienda su uso en caso de haber realizado una escisión y presentar márgenes positivos, con el mismo esquema de aplicación.²⁵

El 5-fluorouracilo (5-FU) es un antimetabolito que se incorpora en el lugar de la timidina en la síntesis del ADN, llevando a bloquear la síntesis del ADN y la replicación celular. El 5-FU se ha utilizado desde hace más de medio siglo para el tratamiento del cáncer, sobre todo cáncer de colon. La administración de 5-FU en pacientes con XP se empezó a utilizar casi al mismo tiempo que en la población general. El tratamiento no se utiliza en todos los pacientes ya que causa mucha inflamación y edema en la zona. En un estudio publicado en el que se trató a 10 pacientes con CEC y XP a quienes se les aplicó 5-FU durante seis meses (dos veces al día), se encontró que hubo regresión superficial del tumor en siete de ellos, ocho pacientes el resultado cosmético fue bueno, se realizó biopsia en cinco tumores, de los cuales en cuatro aún había carcinoma en la parte más profunda de la dermis. En este estudio los autores concluyen que desde 1979 se han reportado pocos resultados con el 5-FU en pacientes con XP, ya que el efecto terapéutico es muy superficial y solamente en uno de los 10 pacientes tratados se observó la desaparición to-

tal del tumor, sin embargo proponen que es un buen tratamiento para neoplasias más superficiales y múltiples.²⁶

El mebutato de ingenol es un extracto de la planta *Euphorbia peplus* que se ha usado durante muchos años como remedio casero para diferentes patologías de la piel, como queratosis actínicas o carcinomas basocelulares. Tiene un doble mecanismo de acción, causa quimioaleación y destrucción de la membrana plasmática con pérdida de la membrana mitocondrial y edema de la mitocondria, sobre todo en queratinocitos displásicos, llevando a una rápida muerte celular por necrosis primaria. También induce curación rápida y restauración de la morfología normal de la piel. La necrosis permite al mebutato de ingenol mantenerse activo en presencia de células tumorales resistentes a apoptosis. Como segundo mecanismo, causa infiltrado de neutrófilos y la producción de anticuerpos específicos de tumor y citocinas proinflamatorias, lo que lleva a citotoxicidad celular dependiendo de anticuerpos que elimina a las células residuales. Se ha probado en muchos estudios para tratar queratosis actínicas con resultados estadísticamente significativos, pero ninguno hasta ahora en pacientes con xeroderma pigmentoso. Los principales efectos secundarios incluyen eritema, descamación y formación de costras, no deja cicatrices. La concentración que se utiliza es de 0.015% para la cara y la piel cabelluda y 0.05% en el resto del cuerpo.^{27,28}

El campo de cancerización es un término que se utiliza en la literatura oncológica de la cabeza y el cuello, y que aparece en 1950 cuando Slaughter y sus colegas se dan cuenta de que las anormalidades histológicas estaban adyacentes pero no contiguas a la lesión original, por lo que toda el área adyacente al tumor primario está en riesgo de presentar otro tumor ya que estuvo expuesto a los mismos daños ambientales.²⁹

Por esta causa se han utilizado tratamientos de campo para prevenir la evolución de estas siembras de tumor. La vitamina A se ha utilizado como quimiopreventivo para el cáncer de piel, ya que la relación entre la vitamina A y el cáncer se conocen desde 1920, cuando se observó que las ratas con hipovitaminosis A presentaban cáncer de estómago y cambios epiteliales sugestivos de malignidad. En 1988, Peck publicó uno de los primeros estudios que hablan del uso de retinoides sistémicos (isotretinoína) como prevención para el cáncer de piel, en donde administró dosis altas (3.1 mg/kg/día) durante ocho meses a pacientes con cánceres de piel y observó una gran disminución de los mismos.³⁰ También hay resultados buenos con acitretina. Sin embargo, hay pocos estudios en niños.³¹

No se conoce el mecanismo exacto por el cual la vitamina A funciona como quimiopreventivo, pero sabemos que

los retinoides afectan a los queratinocitos al modificar su crecimiento, su diferenciación y su respuesta inmune. Los retinoides modulan efectivamente vías de señalización inflamatorias críticas para la carcinogénesis, lo cual ofrece blancos viables para la quimiopreención. Asimismo, al disminuir la proliferación, bloquean la transformación preneoplásica en las fases tempranas de las neoplasias. En los pacientes con XP también se ha estudiado el uso de retinoides orales: en una investigación prospectiva de tres años se observó una reducción de 63% de todos los cánceres de piel con una dosis de 2 mg/kg/día, sin embargo se pueden usar dosis menores de hasta 0,5 mg/kg/día para disminuir los efectos adversos.^{30,32,33}

Es importante recordar que los retinoides tienen múltiples efectos secundarios, por lo que su uso en niños debe ser cuidadoso.³⁴ Es necesario considerar siempre que si se va a utilizar por un periodo largo, debemos de monitorear el hígado, los triglicéridos y el aparato músculo-esquelético por el riesgo de calcificación de tendones y ligamentos e hiperostosis de la columna, así como cada uno a tres años solicitar una densitometría ósea por el riesgo de osteoporosis. En otro estudio en el que se incluyó a cinco pacientes con XP, con un total de 121 carcinomas en piel, a quienes se les administró isotretinoína en dosis altas de 2 mg/kg/día durante dos años y luego se les dio seguimiento durante un año, se observó que a lo largo del tratamiento los pacientes desarrollaron 25 nuevos carcinomas, sin embargo, al suspender el tratamiento la aparición de tumores aumentó en 8,5 veces, lo cual demuestra que el tratamiento suprime la expresión de lesiones premalignas y su conversión a lesiones malignas, pero no inhibe la aparición de nuevas lesiones.³⁰

Algunos médicos que han utilizado el 5-FU como quimiopreventivo recomiendan aplicarlo tres semanas seguidas en todas las zonas expuestas al sol, y se debe repetir el tratamiento a los tres meses y luego cada tres a seis meses de manera indefinida, no se deben recetar antiinflamatorios ya que la inflamación es necesaria para que el tratamiento sea efectivo. Algunos pacientes, sobre todo los niños pequeños, pueden presentar una reacción sistémica al 5-FU que puede incluir complicaciones neurológicas, como alteración en la propiocepción. Estos efectos secundarios usualmente suceden porque los niños pequeños se chupan los labios e ingieren el medicamento, lo cual puede prevenirse aplicando vaselina encima del 5-FU en esa zona.³⁴

Los pacientes con XP forman dímeros de pirimidina y otros productos genotóxicos, como fotoproductos 6-4, los cuales son inducidos por la luz UV. Por lo anterior, el principal tratamiento preventivo de cáncer de piel en

los pacientes con XP es la fotoprotección. Estos pacientes deben utilizar diariamente protector solar tópico en todas las zonas fotoexpuestas, y éste se debe reaplicar cada dos a tres horas. El protector debe tener un SPF de 30 o mayor, y debe proteger contra rayos UVA y UVB.³⁵

También existen fotoprotectores sistémicos que, en estudios pequeños, han demostrado ser efectivos. Entre ellos se encuentra el *Polipodium leucotomos*, que es un extracto de planta natural con propiedades antiinflamatorias y antioxidantes. La administración oral de *P. leucotomos* a un grupo de pacientes con antecedente de melanoma o síndrome de nevos displásicos llevó a una reducción significativa de sensibilidad y eritema ante rayos UV.³⁶

Este extracto ha demostrado que reduce la dosis mínima de eritema, la dosis fototóxica mínima, la proliferación epidérmica inducida por rayos UV, el desarrollo de daño al ADN y la generación de radicales libres, sin embargo no se han realizado estudios en pacientes con XP.³⁷

Otros productos que se utilizan como fotoprotectores sistémicos son la afamelanotida, los carotenos, los polifenoles, los antiinflamatorios no esteroideos, la nicotinamida y otros antioxidantes. La afamelanotida es una hormona que induce la formación de melanina al aumentar la actividad de la tirosinasa. Es un análogo de la hormona estimulante de melanocitos que disminuye los daños causados por los rayos UV al remover dímeros de pirimidina, fue aceptada por la FDA en 2009 y se aplica de manera subcutánea. Se ha demostrado que su uso disminuye la fotosensibilidad en pacientes con porfiria eritropoyética y urticaria solar; también se ha probado su uso en erupción polimorfa lumínica y otras enfermedades de la piel, pero no hay ningún reporte de su uso en xeroderma pigmentoso.³⁹

Los carotenos son un tipo de vitamina A que está presente en ciertas plantas, y se ha visto que su uso contribuye a disminuir la formación de radicales libres y ayuda a la fotoprotección. En cuanto a los antiinflamatorios no esteroideos, se realizó un ensayo clínico controlado en el que se concluyó que los inhibidores de la ciclooxigenasa 2, como el celecoxib, podían prevenir la aparición de carcinomas basocelulares y escamosos en pacientes con mucho fotodaño. Tampoco hay estudios en pacientes con XP. Los fotoprotectores sistémicos mencionados no han demostrado ser 100% efectivos, y nunca deben utilizarse como monoterapia.^{13,40}

En 2001, Yarosh y colaboradores demostraron que la aplicación tópica en liposomas de una enzima reparadora de los dímeros de pirimidina de ADN (T4N5 endonucleasa) es capaz de disminuir en un periodo de 12 meses (con significancia estadística) el desarrollo de nuevas lesiones premalignas y malignas en la piel de pacientes con XP.

Fue un ensayo clínico controlado, doble ciego, con 30 pacientes con XP en el que se dividió en dos grupos y se aplicó placebo a 15 pacientes y loción con endonucleasa T4N5 a los otros 15 durante un año, se encontró que en el grupo que recibió la endonucleasa se disminuyó la aparición de queratosis actínicas en 68%, y 30% en la aparición de carcinomas basocelulares comparado con el otro grupo, con ningún efecto advero importante y con buenos resultados incluso seis meses después de suspender la aplicación.⁴¹

La fotoliasa es otra enzima reparadora del ADN que usualmente se utiliza junto con un protector solar de alta protección. La fotoliasa es una flavoenzima que se activa con la luz (a una longitud de onda de 300-500 nm) que se une a los dímeros de pirimidina del ADN y los repara. En múltiples estudios se ha demostrado que la fotoliasa sirve para disminuir el eritema que causa la luz UV, así como la inmunosupresión y la formación de lesiones malignas.⁴²

En un estudio realizado en Roma en el año 2014, se estudió a ocho pacientes a quienes se les aplicó un productor fotorreparador (fotoliasa) junto con un protector solar con un FPS 100+ a diario (dos veces al día) y se les dio seguimiento durante un año: se observó una reducción de 65% en la aparición de QA, 56% en CBC y 100% en CEC comparado con el año previo al tratamiento (tabla 2).⁴³

La nicotinamida es una forma de amida activa de vitamina B3, o niacina, que es un precursor del dinucleótido adenina nicotinamida, un cofactor esencial para la producción de adenosín trifosfato, esencial en la respuesta inmune de la piel y reparación del ADN. Se ha observado que la ingesta de nicotinamida en personas con daño solar ha disminuido la aparición de nuevas queratosis actínicas y cáncer de piel no melanoma posterior a 12 meses

de seguimiento. No hay estudios en pacientes con XP, sin embargo podría ser una opción terapéutica.⁴⁴

Como otro tratamiento alternativo se propone el uso de melatonina exógena, ya que como los niños con XP no se exponen al sol, tienen alteración en el control hipotalámico y en el metabolismo de la misma. Por sus funciones antioxidantes, la administración de melatonina exógena podría mejorar el estrés oxidativo en la neurodegeneración de los niños con XP, también ayuda a regular el ritmo circadiano y funciona como antiinflamatorio e inmunoregulator.⁴⁵

Vale la pena mencionar que la deficiencia de vitamina D en los pacientes con XP es altamente prevalente, ya que la exposición al sol es necesaria para la producción de la misma. En algunos estudios se menciona que la suplementación de vitamina D es necesaria en estos pacientes no sólo para prevenir las consecuencias del aparato músculo-esquelético, sino también para disminuir el riesgo de melanoma. Investigaciones epidemiológicas han demostrado que los niveles altos de vitamina D se asocian con riesgo disminuido de melanoma y mejoría de la supervivencia de los pacientes con cáncer de piel, por lo que la suplementación de vitamina D es importante en los paciente con XP.^{46,47}

Conclusiones

El xeroderma pigmentoso es una enfermedad devastadora, con múltiples complicaciones y difícil de tratar debido a la gran cantidad de carcinomas presentes en la piel. Existen muchos tratamientos para el XP, sin embargo, la fotoprotección con filtros solares sigue siendo el más importante. La quimiopreención con retinoides sistémicos,

Tabla 2. Opciones terapéuticas y quimiopreventivas en xeroderma pigmentoso y su mecanismo de acción^{17,26,28,30,41,43}

OPCIONES TERAPÉUTICAS Y QUIMIOPREVENTIVAS	MECANISMO DE ACCIÓN
Imiquimod	Aumenta la respuesta inmune al activar el receptor tipo Toll-7. Produce apoptosis del tumor al inducir receptores Fas.
5-fluorouracilo (5-FU)	Es un antimetabolito que se incorpora en el lugar de la timidina en la síntesis del ADN, llevando a bloquear la síntesis del ADN y la replicación celular.
Mebutato de ingenol	Causa quimioablación y destrucción de la membrana plasmática y pérdida de la membrana mitocondrial en queratinocitos displásicos, llevando a una rápida muerte celular por necrosis primaria.
T4N5 endonucleasa	Enzima reparadora de los dímeros de pirimidina del ADN.
Fotoliasa	Flavoenzima que se activa con la luz (300-500 nm) que se une a los dímeros de pirimidina del ADN y los repara.
Retinoides	Modulan efectivamente vías de señalización inflamatorias críticas para la carcinogénesis. Disminuyen la proliferación celular de queratinocitos y de esta forma bloquean la transformación preneoplásica en las fases tempranas de las neoplasias.

como isotretinoína, es una buena opción ya que puede utilizarse en dosis pequeñas con buenos resultados. El imiquimod y el 5-FU han demostrado que son seguros y muy eficaces; en la literatura no hay reporte de uso de mebutoato de ingenol en pacientes con xeroderma pigmentoso.

Hay tratamientos innovadores como la fotoliasa, la nicotinamida y la endonucleasa T4N5, entre otros, que son prometedores y que pueden utilizarse de manera muy sencilla y sin efectos secundarios en los pacientes pediátricos con XP.

En general en nuestro país no hay mucha literatura acerca de este tema, sin embargo, probablemente lo anterior se deba a la baja incidencia de esta enfermedad. No existe un tratamiento perfecto ni exclusivo para los pacientes con XP, pero con los nuevos tratamientos podemos mejorar la calidad de vida y alargar su esperanza de vida.

BIBLIOGRAFÍA

- DiGiovanna JJ y Kraemer KH, Shining a light on xeroderma pigmentosum, *J Invest Dermatol* 2012; 132:785-96.
- Black JO, Xeroderma pigmentosum, *Head and Neck Pathol* 2016; 10:139-44.
- Paller AS y Mancini AJ, Xeroderma pigmentoso. En *Hurwitz clinical pediatric dermatology*, Cambridge, Elsevier 2011, pp. 455-7.
- Kraemer KH, Lee MM y Scotto J, Xeroderma pigmentosum. Cutaneous, ocular, and neurologic abnormalities in 830 published cases, *Arch Dermatol* 1987; 123:241-50.
- Anttinen A, Koulu L, Nikoskelainen E *et al*, Neurological symptoms and natural course of xeroderma pigmentosum, *Brain* 2008; 131:1979-89.
- Broughton BC, Cordonnier A, Kleijer WJ *et al*, Molecular analysis of mutations in DNA polymerase eta in xeroderma pigmentosum-variant patients, *Proc Natl Acad Sci* 2002; 99:815-20.
- Bradford PT, Goldstein AM, Tamura D *et al*, Cancer and neurologic degeneration in xeroderma pigmentosum: long term follow-up characterises the role of ADN repair, *J Med Genet* 2011 48:168-76.
- Bunick CG, Miller MR, Fuller BE, Fanning E y Chazin WJ, Biochemical and structural domain analysis of xeroderma pigmentosum complementation group c protein, *Biochemistry* 2006; 45:14965-79.
- Marini F, Nardo T, Giannattaso M *et al*, DNA nucleotide excision repair-dependent signaling to checkpoint activation, *Proc Natl Acad Sci* 2006; 103:17325-30.
- Karass M, Naguib MN, Elawabdeh N *et al*, Xeroderma pigmentosa: three new cases with an in depth review of the genetic and clinical characteristics of the disease, *Fetal and Pediatr Pathol* 2015; 34:120-7.
- Berneburg M y Lehmann AR, Xeroderma pigmentosum and related disorders: defects in DNA repair and transcription, *Adv Genet* 2001; 43:71-102.
- Almutawa F, Vandal R, Wang SQ y Lim HW, Current status of photoprotection by glass by window glass, automobile glass, window films, and sunglasses, *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2013; 29:65-72.
- Jansen R, Wang SQ, Burnett M, Osterwalder U y Lim HW, Photoprotection: part I. Photoprotection by naturally occurring, physical, and systemic agents, *J Am Acad Dermatol* 2013; 69: 853.
- Nakagawara VB, Montgomery RW y Marshall WJ, *Optical radiation transmittance of aircraft windscreens and pilot vision*, Washington, Federal Aviation Administration, Office of Aerospace Medicine 2007.
- Gambichler T, Altmeyer P y Hoffmann K, Role of clothes in sun protection, *Recent Results Cancer Res* 2002; 160:15-25.
- Masaki T, Wang Y, DiGiovanna JJ *et al*, High frequency of PTEN mutations in nevi and melanomas from xeroderma pigmentosum patients, *Pigment Cell Melanoma Res* 2014; 7:454-64.
- Nagore E, Sevilla A, Sanmartín O *et al*, Excellent response of basal cell carcinomas and pigmentary changes in xeroderma pigmentosum to imiquimod 5% cream, *Br J Dermatol* 2003; 149:858-61.
- Ocampo-Candiani J, Silva-Siwady G, Fernández-Gutiérrez L y Field L, Dermabrasion in xeroderma pigmentosum, *Dermatol Surg* 1996; 22(6):575-7.
- Yang J, Chen X, Engle M y Wang J, Multiple facial basal cell carcinomas in xeroderma pigmentosum treated with topical imiquimod 5% cream, *Dermatol Ther* 2015; 28:243-7.
- Lear J, Evidence-based treatment for low-risk basal cell carcinoma, *Lancet Oncol* 2014; 15:12-3.
- Arits A, Mosterd K, Essers B *et al*, Photodynamic therapy versus topical imiquimod versus topical fluorouracil for treatment of superficial basal-cell carcinoma: a single blind, non-inferiority, randomised controlled trial, *Lancet Oncol* 2013; 14:647-54.
- Tandon Y y Brodell R, Local reactions to imiquimod in the treatment of basal cell carcinoma, *Dermatol Online J* 2012; 18(9):1.
- Weisberg N y Varghese M, Therapeutic response of a brother and sister with xeroderma pigmentosum to imiquimod 5% cream, *Dermatol Surg* 2002; 28:518-23.
- Nijsten T, Lapière K y Lambert J, A patient with xeroderma pigmentosum treated with imiquimod 5% cream, *J Am Acad Dermatol* 2005; 52(1):170-1.
- Alessi S, Sanches J, Oliveira W *et al*, Treatment of cutaneous tumors with topical 5% imiquimod cream, *Clinics* 2009; 64:961-6.
- Hamouda B, Jamila Z, Najet R *et al*, Topical 5-fluorouracil to treat multiple or unresectable facial squamous cell carcinomas in xeroderma pigmentosum, *J Am Acad Dermatol* 2001; 44(6):1054.
- Challacombe J, Suhrbier A, Parsons P *et al*, Neutrophils are a key component of the antitumor efficacy of topical chemotherapy with ingenol-3-angelate, *J Immunol* 2006; 177:8123-32.
- Anderson L, Schmieder G, Werschler W *et al*, Randomized, double-blind, double-dummy, vehicle-controlled study of ingenol mebutate gel 0.025% and 0.05% for actinic keratosis, *J Am Acad Dermatol* 2009; 60:934-43.
- Slaughter DP, Southwick HW y Smejkal W, Field cancerization in oral stratified squamous epithelium; clinical implications of multicentric origin, *Cancer* 1953; 6:963-8.
- Peck GL, DiGiovanna JJ, Sarnoff DS *et al*, Treatment and prevention of basal cell carcinoma with oral isotretinoin, *J Am Acad Dermatol* 1988; 19:176-85.
- Giannotti B, Vanzi L, Difonzo EM y Pimpinelli N, The treatment of basal cell carcinomas in a patient with xeroderma pigmentosum with a combination of 5% imiquimod cream and oral acitretin, *Clin Exp Dermatol* 2003; 1:33-5.
- Kraemer KH, DiGiovanna JJ, Moshell AN, Tarone RE y Peck GL, Prevention of skin cancer in xeroderma pigmentosum with the use of oral isotretinoin, *N Engl J Med* 1988; 318:1633-7.
- Sun SY y Lotan R, Retinoids and their receptors in cancer development and chemoprevention, *Crit Rev Oncol Hematol* 2002; 41(1):41-55.
- Lambert WC y Lambert MW, Development of effective skin cancer treatment and prevention in xeroderma pigmentosum, *Photochemistry and Photobiology* 2015; 91:475-83.
- Tamura D, DiGiovanna JJ, Khan SG y Kraemer KH, Living with xeroderma pigmentosum: comprehensive photoprotection for highly photosensitive patients, *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2014; 30:146-52.
- Aguilera P, Carrera C, Puig-Butille JA *et al*, Benefits of oral polydodium leucotomos extract in mm high-risk patients, *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27:1095-100.

37. González S, Gilaberte Y y Philips N, Mechanistic insights in the use of a polypodium leucotomos extract as an oral and topical photoprotective agent, *Photochem Photobiol Sci* 2010; 9:559-63.
38. Haylett AK, Nie Z, Brownrigg M, Taylor R y Rhodes LE, Systemic photoprotection in solar urticaria with alpha-melanocyte-stimulating hormone analogue [Nle4-D- Phe7]-Alpha-Msh, *Br J Dermatol* 2011; 164:407-14.
39. Harms J, Lautenschlager S, Minder CE y Minder EI, An alpha-melanocyte-stimulating hormone analogue in erythropoietic protoporphyria, *N Engl J Med* 2009; 360:306-7.
40. Elmetts CA, Viner JL, Pentland AP *et al*, Chemoprevention of nonmelanoma skin cancer with celecoxib: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *J Natl Cancer Inst* 2010; 102:1835-44.
41. Yarosh D, Klein J, O'Connor A *et al*, Effect of topically applied $\tau 4$ endonuclease v in liposomes on skin cancer in xeroderma pigmentosum: a randomised study. Xeroderma Pigmentosum Study Group, *Lancet* 2001; 357:926-9.
42. Stege H, Roza L, Vink AA *et al*, Enzyme plus light therapy to repair dna damage in ultraviolet-b-irradiated human skin, *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97:1790-5.
43. Giustini S, Miraglia E, Berardesca E, Milani M y Calvieri S, Preventive long-term effects of a topical film-forming medical device with ultra-high uv protection filters and dna repair enzyme in xeroderma pigmentosum: a retrospective study of eight cases, *Case Rep Dermatol* 2014; 6:222-6.
44. Lim HW, Arellano-Mendoza M y Stengel F, Current challenges in photoprotection, *J Am Acad Dermatol* 2017; 76:S91-9.
45. Miyata R, Tanuma N, Sakuma H y Hayashi M, Circadian rhythms of oxidative stress markers and melatonin metabolite in patients with xeroderma pigmentosum group A, *Oxidative medicine and cellular longevity* 2016; 2016:1-5.
46. Tang JY, Fu T, Lau C *et al*, Vitamin D in cutaneous carcinogenesis: part II, *J Am Acad Dermatol* 2012; 67:E1-11.
47. Kuwabara A, Tsugawa N, Tanaka K. *et al*, High prevalence of vitamin D deficiency in patients with xeroderma pigmentosum: a under strict sun protection, *European Journal of Clinical Nutrition* 2015; 69(6):693-6.

Conteste correctamente todos los cuestionarios que se publicarán en *DCMQ* y obtendrá 2 puntos de validez para la recertificación del Consejo Mexicano de Dermatología. Envíe todas sus respuestas juntas antes del **31 de enero de 2018** a la dirección de la revista: Medipiel Servicios Administrativos, SC; Aniceto Ortega 822, Col. Del Valle, Delegación Benito Juárez, CP 03100, Ciudad de México, Tel. 5659-9416, 5575-5171.

Incluya su correo electrónico para recibir la constancia.

Cuestionario

Opciones terapéuticas y preventivas no invasivas para el cáncer de piel no melanoma en pacientes pediátricos con xeroderma pigmentoso

1. La anomalía básica en los pacientes con xeroderma pigmentoso es:
 - a) Mutación de una enzima implicada en el mantenimiento de la integridad genómica que lleva a inestabilidad cromosómica.
 - b) Ausencia de un componente del complejo de reparación de escisión de nucleótidos (sistema NER), lo cual lleva a una incapacidad de remoción del ADN dañado por los rayos UV.
 - c) Mutación en el gen *PTCH* que predispone a la presentación temprana de carcinomas basocelulares.
 - d) Mutación germinal del gen de supresión tumoral *TP53*, lo que lleva a que se presenten múltiples tipos de cáncer.
 - e) Se desconoce la etiopatogenia, sin embargo se sabe que hay asociación con el *HLA-DRBI*04072*.
2. La mayoría de los casos de xeroderma pigmentoso son causados por la mutación en el gen:
 - a) XPA
 - b) XPB
 - c) XPC
 - d) XPD
 - e) XPE
3. El mecanismo de acción del 5-fluorouracilo es:
 - a) Aumentar la respuesta inmune al activar al receptor tipo Toll-7.
 - b) Se incorpora en el lugar de la timidina en la síntesis del ADN, llevando a bloquear su síntesis y replicación celular.
 - c) Causa quimioaleación y destrucción de la membrana plasmática con pérdida de la membrana mitocondrial.
 - d) Se une a los dímeros de pirimidina del ADN y los repara.
 - e) Causa muerte celular por necrosis primaria.
4. El mebutato de ingenol:
 - a) Se une a los dímeros de pirimidina del ADN y los repara.
 - b) Se incorpora en el lugar de la timidina en la síntesis del ADN, llevando a bloquear su síntesis y replicación celular.
 - c) Induce la formación de melanina al aumentar la actividad de la tirosinasa.
 - d) Aumenta la respuesta inmune al activar al receptor tipo Toll-7.
 - e) Causa destrucción de la membrana plasmática con pérdida de la membrana mitocondrial y muerte celular por necrosis primaria.
5. El principal esquema de aplicación del imiquimod para el carcinoma basocelular es:
 - a) Cinco a siete veces a la semana durante seis a ocho semanas o hasta 12 semanas.
 - b) Una vez a la semana durante 14 a 16 semanas.
 - c) Tres veces al día por dos semanas y luego cada 12 horas durante seis semanas.
 - d) Siete veces a la semana durante 24 semanas.
 - e) Cada 12 horas durante una semana y luego cada 24 horas por cuatro semanas.