

Síndrome de De Sanctis-Cacchione

Elena Rosón, Ignacio García-Doval, Carlos de la Torre, Carlos Feal y Manuel Cruces

Servicio de Dermatología. Hospital Provincial. Complejo Hospitalario de Pontevedra. España.

Resumen.—Se presenta el caso de un paciente con fotosensibilidad desde los primeros meses de su vida y con máculas pigmentadas en áreas expuestas, algunas de ellas con atipia clínica, que fueron aumentando en número a largo del tiempo. Los estudios de biología molecular detectaron alteración en la capacidad de reparación del ADN, por lo que se diagnosticó de xeroderma pigmentoso. Al poco tiempo de nacer ya se había observado retraso psicomotor, bajo peso y microcefalia sin que se filiara la causa. Progresivamente fue manifestando alteraciones neurológicas que incluían sordera neurosensorial, hiporreflexia y arreflexia, así como movimientos coreoatetósicos. Por todo ello consideramos que el paciente puede incluirse en el síndrome de De Sanctis-Cacchione.

Palabras claves: xeroderma pigmentoso, síndrome de De Sanctis-Cacchione, fotosensibilidad, efélides, cáncer cutáneo, alteraciones neurológicas.

DE SANCTIS-CACCHIONE SYNDROME

Abstract.—We present a male patient with photosensitivity since the earliest months of his life, and pigmented macules in exposed areas, some showing clinical atypia, which increased in number over time. Molecular biology studies detected an alteration in DNA repair ability, so xeroderma pigmentosum was diagnosed. Shortly after birth, low weight, microcephaly and psychomotor retardation had been observed, but the cause was not established. The patient progressively showed neurological disorders that included perceptive deafness, hyporeflexia and areflexia, as well as choreoathetotic movements. Therefore, we felt that the patient's symptoms fit De Sanctis-Cacchione syndrome.

Key words: xeroderma pigmentosum, De Sanctis-Cacchione syndrome, photosensitivity, ephelides, skin cancer, neurological disorders.

INTRODUCCIÓN

El xeroderma pigmentoso es una enfermedad genética multisistémica caracterizada por aumento de la sensibilidad a la radiación ultravioleta y alteración en la capacidad para reparar el ADN dañado por dicha radiación. Como consecuencia, los pacientes desarrollan neoplasias cutáneas y oculares que, con frecuencia se presentan ya en edades tempranas de la vida¹⁻³. El mecanismo patogénico no está claro, pero la alteración básica de esta enfermedad es la falta de capacidad para reparar de forma adecuada el ADN tras escisión del mismo debido a anomalías en las endonucleasas⁴. Recientemente se han relacionado también con la patogenia de la enfermedad alteraciones inmunológicas que implican a las células *natural-killer*⁵. Estudios de fusión celular, que consisten en la unión de poblaciones celulares distintas de 2 pacientes con xeroderma pigmentoso, demostraron la heterogeneidad de los defectos moleculares al conseguir corregir el defecto en la reparación del ADN que mostraban por separado⁶. Desde entonces se han descrito 7 grupos de complementación diferentes (A-G) y una variante, caracterizados por poseer diferentes defectos

enzimáticos, y que en cierto modo se corresponden con la gran diversidad clínica que puede presentar el xeroderma pigmentoso.

Además de las alteraciones cutáneas y oculares, también pueden asociar alteraciones neurológicas. La primera referencia a esta asociación fue aportada por Albert Neisser en 1883, que describió a 2 hermanos con xeroderma pigmentoso que asociaban graves defectos neurológicos. Posteriormente, De Sanctis y Cacchione publicaron un caso familiar de xeroderma pigmentoso asociado a degeneración neurológica progresiva, retraso en el crecimiento y desarrollo sexual inmaduro. Las alteraciones neurológicas características del síndrome de De Sanctis-Cacchione incluyen sordera neurosensorial, retraso intelectual, microcefalia, retraso en el desarrollo motor, hiporreflexia y/o arreflexia, ataxia y coreoatetosis. El síndrome de De Sanctis-Cacchione se ha relacionado con los grupos de complementación A y D, que son aquellos en los que la alteración del mecanismo de reparación es más grave⁷, y se liga a una mutación en el gen *ERCC6*⁸.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Un niño de 4 años acudió a la consulta con su madre. Presentaba lesiones secundarias a quemadura solar localizadas en las mejillas, el dorso de la nariz y las orejas (fig. 1). La madre refería que, desde los primeros meses de vida, después de una breve exposición solar el paciente presentaba eritema y ampollas en las

Correspondencia:

Elena Rosón. Servicio de Dermatología. Hospital Provincial de Pontevedra. Loureiro Crespo, 2. 36002 Pontevedra. España. eroson64@yahoo.es

Recibido el 23 de febrero de 2005. Aceptado el 8 de septiembre de 2005.

zonas expuestas. Cuando las quemaduras se resolvieron observamos en área facial numerosas máculas pigmentadas tipo efélides de morfología irregular (fig. 2). El número de efélides y su atipia morfológica fueron aumentando con el tiempo, como pudimos observar en sucesivas consultas. Los padres no referían historia familiar de fotosensibilidad ni otras enfermedades dermatológicas y tampoco existía consanguinidad entre los progenitores.

En el informe médico que se realizó tras el nacimiento constaba bajo peso y microcefalia, sin otros hallazgos relevantes. A los 2 años de edad ingresó en el servicio de Pediatría por retraso psicomotor y del crecimiento. Se realizaron estudios hormonales, serológicos y de imagen, que fueron todos normales a excepción de edad ósea retrasada radiológicamente.

En el momento de acudir a nuestra consulta observamos, en la exploración general, retraso ponderal, microcefalia, retraso en el desarrollo motor y mental, con notable retraso en el habla, arreflexia del tendón de Aquiles e hiporreflexia del resto de los reflejos. Se constataron también ocasionales movimientos coreoatetósicos y cierta alteración inespecífica de la marcha. Mediante estudio de potenciales evocados se detectó sordera neurosensorial con mínima expresividad clínica.

Los estudios de reparación de ADN demostraron niveles anormales de ADN reparado. Después de tratar los cultivos celulares con radiación ultravioleta C también se detectaron alteraciones en la síntesis de ARN (ambos estudios fueron realizados por el profesor A. R. Lehman, de la MRC Cell Mutation Unit, Universidad de Sussex, Reino Unido).

Se realizaron otros estudios de laboratorio, con el fin de descartar fundamentalmente otras causas de fotosensibilidad, incluyendo niveles de anticuerpos anti-nucleares, porfirinas, inmunoglobulinas y análisis cromosómico. No se detectaron alteraciones en ninguno de ellos a excepción de concentraciones de inmunoglobulina G por debajo de la normalidad.

DISCUSIÓN

La presencia de fotosensibilidad en un paciente plantea inicialmente varios diagnósticos diferenciales; son esenciales estudios de laboratorio y pruebas especiales para un correcto diagnóstico. Sin embargo, algunas características clínicas pueden orientar con gran precisión el diagnóstico final. En nuestro caso, la presencia de fotosensibilidad, con quemaduras desde la infancia tras breve exposición solar, asociada a lesiones tipo efélides que aumentan en número según avanza la edad del paciente, hacen que la primera hipótesis diagnóstica, aun en ausencia de neoplasias cutáneas, sea la de xeroderma pigmentoso. Mención especial merece el diagnóstico diferencial con el síndrome de Cockayne y la tricotiodistrofia; ambas entidades tam-



Fig. 1.—Lesiones faciales después de breve exposición solar.

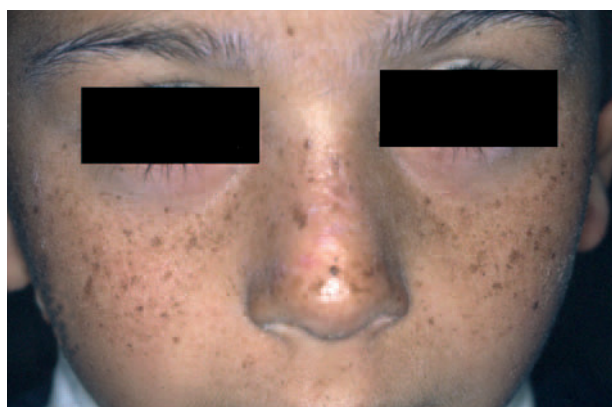


Fig. 2.—Numerosas lesiones tipo efélides de morfología irregular en zonas expuestas.

bién presentan alteración en la reparación del ADN, pero no existe tendencia al desarrollo de neoplasias. En el caso, como el que describimos, en que, por la edad del paciente aún no ha desarrollado patología tumoral, otras características clínicas ayudan al diagnóstico diferencial. En el síndrome de Cockayne es básico el retraso en el desarrollo y la disfunción neurológica, pero de manera característica los pacientes presentan patología ocular (retinopatía pigmentaria progresiva, cataratas, pupilas mióticas, etc.) y una apariencia física peculiar (ojos hundidos, implantación baja de las orejas y extremidades largas en flexión)⁹. En la tricotiodistrofia la patología que presenta el cabello y otras displasias ectodérmicas marcan el diagnóstico¹⁰.

Aunque el primer caso de xeroderma pigmentoso fue descrito en el libro de Hebra y Kaposi en 1874, el término de *xeroderma pigmentosum* fue acuñado posteriormente, en 1882, para enfatizar las alteraciones pigmentarias en una piel seca. Este dato clínico, asociado a la fotosensibilidad y al elevado riesgo de desarrollar neoplasias cutáneas y/u oculares es la característica clínica más relevante de la enfermedad.

En 1883 Neisser hizo referencia a la asociación del xeroderma pigmentoso con alteraciones neurológi-

cas³. En estudios recientes se observa que aproximadamente el 18 % de los pacientes presenta daños neurológicos asociados¹. Aunque las alteraciones neurológicas son independientes de la exposición solar, se relacionan también con el defecto de reparación del ADN. De hecho, se han encontrado también alteraciones en la reparación del ADN en otras enfermedades neurológicas como la esclerosis lateral amiotrófica y la enfermedad de Alzheimer. Además, Andrews et al¹¹ demostraron correlación entre el grado de sensibilidad de los fibroblastos a la radiación ultravioleta y la gravedad en las manifestaciones neurológicas, y consideraron que la reparación del ADN es necesaria para mantener la integridad funcional del sistema nervioso. Se ha visto que algunos pacientes asocian también retraso en el crecimiento con microcefalia, retraso ponderal e inmadurez sexual. Fueron De Sanctis y Cacchione quienes describieron por primera vez un paciente con estas características clínicas y con alteraciones del sistema nervioso que incluían sordera neurosensorial, retraso intelectual y en el desarrollo motor, hiporreflexia y/o arreflexia, ataxia y coreoatetosis. Al ser un síndrome poco frecuente no existen grandes series en la literatura médica, por lo que los casos aislados que se publican son de especial interés. En nuestro país se han comunicado varios casos, algunos de ellos familiares¹²⁻¹⁴. Estamos de acuerdo en la reflexión de Lambert et al² cuando hacen referencia a que sólo se deben incluir en el síndrome de De Sanctis-Cacchione a aquellos pacientes que presentan los datos clínicos referidos por los autores originales. Sin embargo, debido al curso progresivo de la enfermedad, es posible que no todos los datos clínicos del síndrome estén presentes en un momento determinado, ya que incluso, en ciertas ocasiones, las manifestaciones neurológicas no aparecen hasta la adolescencia¹⁴. En nuestro caso, dada la edad del paciente, no se puede evaluar el desarrollo sexual, y por otra parte, aunque se observa cierta alteración de la marcha, no puede definirse claramente como ataxia. A pesar de ello, creemos que, al presentar asociado al xeroderma pigmentoso, retraso en el crecimiento, retraso psicomotor, sordera neurosensorial, coreoatetosis e hiporreflexia y arreflexia podemos diagnosticar a nuestro paciente de síndrome de De Sanctis-Cacchione.

De manera breve, queremos señalar que el tratamiento hasta la fecha es bastante desalentador. Se centra en la prevención de los tumores mediante fotoprotección cutánea y ocular, así como en el uso de retinoides orales (con la limitación de los efectos secundarios de esta medicación) y el abordaje terapéutico quirúrgico o médico de las lesiones tumorales ya desarrolladas. Destacan, en este aspecto, los buenos resultados que parecen obtenerse con imiquimod tópico al 5 %¹⁵, así como con la asociación de este fármaco con acitretina oral¹⁶. Nuevas terapias todavía

experimentales, como el caso de la T4 endonucleasa V¹⁷ abren nuevas perspectivas sobre un mejor futuro para estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kraemer KM, Lee MM, Scotto J. Xeroderma pigmentosum. Cutaneous, ocular and neurologic abnormalities in 830 published cases. *Arch Dermatol.* 1985;123:241-50.
2. Lambert WC, Kuo HR, Lambert MW. Xeroderma pigmentosum. *Dermatol Clin.* 1995;13:169-206.
3. Leibowitz E, Jannifer CK, Schwartz RA, Lambert WC. Xeroderma pigmentosum. *Cutis.* 1997;60:75-84.
4. Cleaver JE. Defective repair replication of DNA in xeroderma pigmentosum. *Nature.* 1968;218:652-6.
5. Lehmann AR, Bridges BA. Sunlight-induced cancer: some new aspects and implication of xeroderma pigmentosum model. *Br J Dermatol.* 1990;Suppl 35:115-9.
6. De Weerd-Kastelein EA, Keijzer W, Bootsma D. Genetic heterogeneity of xeroderma pigmentosum demonstrated by somatic cell hybridization. *Nature.* 1972;238:80-3.
7. Kanda T, Oda M, Yonozawa M, et al. Peripheral neuropathy in xeroderma pigmentosum. *Brain.* 1990;113:1025-44.
8. Colella S, Nardo T, Botta E, Lehmann AR, Stefanini M. Identical mutations in the CSB gene associated with either Cockayne syndrome or the De Sanctis-Cacchione variant of xeroderma pigmentosum. *Hum Molec Genet.* 2000;9:1171-5.
9. Nance MA, Berry SA. Cockayne syndrome review of 140 cases. *Am J Med Genet.* 1992;42:68-84.
10. Itin PH, Pittelkow MR. Trichothiodystrophy: Review of sulfur-deficient brittle hair syndromes and association with the ectodermal dysplasias. *J Am Acad Dermatol.* 1990;22:705-17.
11. Anderws AD, Barrett SF, Robbins JM. Xeroderma pigmentosum neurological abnormalities correlated with colony-forming ability after ultraviolet radiation. *Proc Natl Acad Sci.* 1978;75:1984-8.
12. Cabre J, Vidal Lliteras J. Xeroderma pigmentoso tipo De Sanctis-Cacchione. *Actas Dermosifiliogr.* 1970;61:401-8.
13. Sánchez-Pedreño P, Rodríguez A, Camacho F. Síndrome de De Sanctis-Cacchione. A propósito de dos observaciones. *Med Cutan Ibero Lat Am.* 1986;14:219-22.
14. Revenga F, Gutiérrez M, Rovira I. Xeroderma pigmentosum con alteraciones neurológicas intensas (síndrome de De Sanctis-Cacchione). *Actas Dermosifiliogr.* 1996;87:264-75.
15. 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.
16. Giannotti B, Vanzi L, Dignonzo EM, Pimpinelli N. The treatment of basal carcinomas in a patient with xeroderma pigmentosum with a combination of imiquimod 5 % cream and oral acitretin. *Clin Exp Dermatol.* 2003;28:33-5.
17. Yarosh D, Klein J, O'Connor A, Hawk J, Rafal E, Wolf P. Effect of topically applied T4 endonuclease V in liposomes on skin cancer in xeroderma pigmentosum: a randomized study. *Lancet.* 2001;357:926-9.