

## **Xeroderma pigmentosa, Síndrome de De Sanctis–Cacchione y síndrome de Cockayne II, combinación de características clínicas**

Combination of Clinical Features of Xeroderma Pigmentosa, De Sanctis–Cacchione Syndrome and Cockayne II Syndrome

Ernesto Portuondo Barbarrosa<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0001-9578-6496>

Gretel Huerta Péres<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-8156-290x>

Pilar Maria Acuña Guilarte<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-6944-7597>

Maria Caridad Rigautdi<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-1108-7992>

Óscar García Benitez<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-5257-4557>

<sup>1</sup>Hospital Pediátrico Docente Centro Habana. Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [ernestopb@infomed.sld.cu](mailto:ernestopb@infomed.sld.cu)

### **RESUMEN**

**Introducción:** La xeroderma pigmentosa y síndrome de Cockayne como forma de presentación es una rara y multisistémica enfermedad autosómica recesiva. Es de carácter progresivo, pronóstico grave y variable, causada por un defecto en la reparación del ADN por escisión de nucleótidos.

**Objetivo:** Presentar un caso clínico en el que se combinan manifestaciones clínicas de la xeroderma pigmentosa, síndrome de De Sanctis–Cacchione y síndrome de Cockayne II.

**Presentación de caso:** Se presenta un lactante masculino de 6 meses, con antecedentes personal de embarazo de riesgo y crecimiento intrauterino retardado y familiar de padres y hermana paterna con félides y piel actínica. Procedente de zona rural. Desde el nacimiento tuvo "fallo de medro" y a los 23 días comienza con lesiones en piel por fotosensibilidad. Con características clínicas y patológicas en piel, ojos, neurológicas y en otros sistemas que

confirman el diagnóstico clínico de Xerodermia pigmentosa *De Sanctis-Cacchione* y en forma de presentación de Cockayne II. A los 5 meses tiene un síndrome de West con pobre respuesta terapéutica y fallece a los 7 meses por neumonía y sepsis.

**Conclusiones:** La xeroderma pigmentosa y su forma de presentación el Síndrome de Cockayne II son enfermedades genéticas, raras e infrecuentes, al combinarse todas las variantes clínicas más graves en un mismo paciente. Son las manifestaciones clínicas en la piel, oculares y neurológicas patognomónicas con carácter progresivo en asociación de síntomas y signos en otros sistemas u órganos. El pronóstico y evolución clínica depende de la gravedad fenotípica y la falla en la reparación del ADN, relacionada con el efecto grave en la piel y de otros tejidos por la exposición y fotosensibilidad a los rayos ultravioletas.

**Palabras clave:** Xeroderma pigmentosa; Di Sanctis-Cacchione; síndrome de Cockayne II; síndrome de West.

## ABSTRACT

**Introduction:** Xeroderma pigmentosa and Cockayne syndrome as a form of presentation is a rare and multisystemic autosomal recessive disease. It is progressive in nature, with a severe and variable prognosis, caused by a defect in DNA repair by nucleotide excision.

**Objective:** To report a clinical case in which clinical manifestations of xeroderma pigmentosa, De Sanctis-Cacchione syndrome and Cockayne II syndrome are combined.

**Case report:** A 6-month-old male infant is reported, with personal history of high-risk pregnancy, delayed intrauterine growth and family history of parents and paternal sister with felids and actinic skin. His family was from a rural area. Since birth he had "failure to thrive" and at 23 days he began to have skin lesions due to photosensitivity. He presented with clinical and pathological characteristics in skin, eyes, neurological and other systems confirming the clinical diagnosis of Xeroderma pigmentosa De Sanctis-Cacchione and in the form of presentation of Cockayne II. At 5 months he had West syndrome with poor therapeutic response and he died at 7 months due to pneumonia and sepsis.

**Conclusions:** Xeroderma pigmentosa and its presentation, Cockayne II Syndrome, are rare and infrequent genetic diseases, as all the most serious clinical variants are combined in the same patient. They are pathognomonic clinical manifestations in the skin, eyes, and neurological disorders that are progressive in association with symptoms and signs in other systems or organs. The prognosis and clinical evolution depend on the phenotypic severity and the failure in DNA repair, related to the serious effect on the skin and other tissues due to exposure and photosensitivity to ultraviolet rays.

**Keywords:** Xeroderma pigmentosa; Di Sanctis-Cacchione; Cockayne II syndrome; West syndrome.

Recibido: 18/01/2024

Aprobado: 29/03/2024

## Introducción

La xeroderma pigmentosa (XP) y en forma de presentación de síndrome de Cockayne (CS) es una rara y multisistémica enfermedad autosómica recesiva. Los primeros casos descritos fueron de Ebra y Kaposi en 1874 y Cockayne en 1936. El Síndrome *De Sanctis- Cacchione* (DSC) fue descrito por primera vez en 1932 bajo el nombre de "idiotia xerodérmica" en relación con un defecto en la reparación del ADN por escisión de nucleótidos (NER).<sup>(1,2,3,4,5)</sup>

La incidencia en Europa y Norteamérica de estos síndromes es 1 cada 100 000-250 000 habitantes, en Japón de 1 en 20 000, en África y en la India de 1 entre 10 000-30 000 y se relacionaron con un alto índice de consanguinidad entre sus padres. Es más frecuente en hombres que en mujeres (3:1).<sup>(5,6,7,8,9)</sup> En Cuba se comporta igual que en Norteamérica.<sup>(6)</sup>

La XP es una enfermedad de heterogeneidad genética. Existen 7 grupos de complementación diferentes, desde XP tipo A al XP tipo G y un grupo variable (V); el DSC es la forma más grave XPA, con manifestaciones neurológicas graves

y de menor frecuencia.<sup>(1,2,4,8,9)</sup> Está anormalidad en el defecto ADN/NER provoca diferentes fenotipos clínicos en el CS que incluye:

- CS Tipo I o A, forma "clásica", ocurre en alrededor del 85 % de los casos; con manifestaciones clínicas relativamente tardías y evolución lenta.<sup>(1,3,5,8,10)</sup>
- CS tipo II o B es una forma completamente distinta con heterogeneidad alélica, grave y progresiva de inicio prenatal y neonatal; llamado síndrome Cerebro-óculo-facial (COFS) con microftalmía y artrogriposis congénita.<sup>(1,3,5,8,10)</sup>
- El CS tipo III o C, forma más tardía y leve, y en algunos casos también ocurre asociación, llamado Xeroderma Pigmentosa-Síndrome de Cockaine (XP-CS) con fenotipo característico del CS y manifestaciones clínicas de la XP.<sup>(3,8,9,10)</sup> El diagnóstico en todos es clínico, solo en los casos atípicos requiere de exámenes de genética molecular.<sup>(1,3,5,9,10)</sup>

Con mayor frecuencia, se originan por la mutación de los genes *ERCC8* (CKN1) en el 15 al 20 % de los casos y *ERCC6* en un 75 %, relacionados con los cromosomas *5q12* y *10q13* respectivamente. Estos defectos provocan una alteración en la reparación del DNA acoplada a la transcripción (TC-NER), generando subdivisiones fisiopatológicas; *ERCC8* para el CS tipo I, XP tipo A y *ERCC6* para el CS tipo II, DSC y XP tipo A, XP tipo D. NER es responsable de los defectos que genera los rayos ultravioletas (UV) inductores de foto productos que inciden en la incapacidad de reparar el ADN dañado por la radiación.<sup>(1,2,3,7,8)</sup>

Las manifestaciones clínicas de la XP son lesiones marcadas por la fotosensibilidad e hipersensibilidad a la exposición de los rayos UV, eritematoso costrosas, flictenas en diferentes estadios con hiperpigmentación, queratosis actínicas y cicatrices atróficas; inicialmente se limitan a las zonas expuestas a luz solar y posteriormente se generalizan. Tiene alta probabilidad de malignizarse a carcinomas baso celulares y melanomas. Se describen anomalías oculares: conjuntivitis, queratitis, opacidades corneales, retinitis pigmentaria y atrofia del nervio óptico. En el síndrome de DSC persisten las

manifestaciones típicas de la XPA con fotosensibilidad extrema hasta las lesiones actínicas y malignas de forma temprana. Las manifestaciones neurológicas son muy graves y progresivas con hipogonadismo, microcefalia, retraso pondoestatural y aspecto caquéctico.<sup>(2,4,8,11,12)</sup>

El CS se caracteriza por retraso en el desarrollo pondo estatural, aspecto caquéctico y envejecimiento prematuro, dismorfias facial, fotosensibilidad y lesiones dermatológicas semejantes a la XP; disfunción neurológica progresiva con retraso en el desarrollo psicomotor (DPM) y discapacidad intelectual, manifestaciones oftalmológicas, déficit inmunológico e infecciones frecuentes. En su evolución clínica pueden desarrollar lesiones malignas en la piel y oculares.<sup>(3,6,7,8,9)</sup>

El pronóstico es variable en el CS tipo I o A, el fallecimiento se produce antes del final de la segunda década de la vida, como resultado de la afectación y degeneración neurológica progresiva. En el CS tipo II o B, su pronóstico es muy grave y progresivo, pueden fallecer tempranamente al igual que en el síndrome DSC; mientras que CS tipo III o C viven hasta la edad adulta.<sup>(1,3,6,8,9)</sup>

El objetivo fue presentar un caso clínico en el que combinan manifestaciones clínicas de la xeroderma pigmentosa, *De Sanctis-Cacchione* y síndrome de Cockayne II.

## Presentación de caso

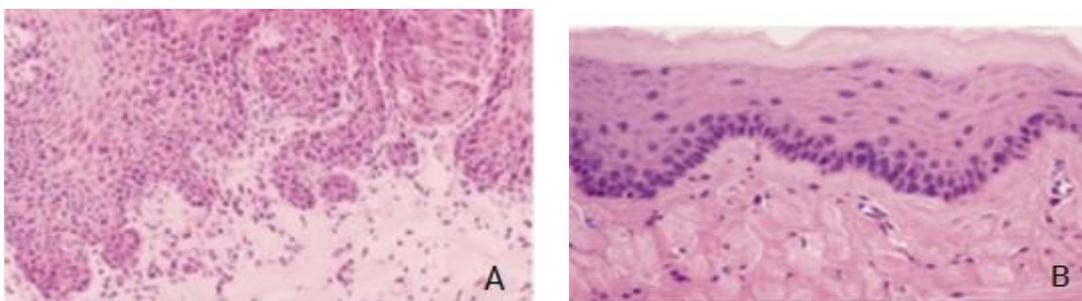
Se presenta un lactante de 6 meses, masculino, 3.<sup>a</sup> prole de la pareja y 4.<sup>o</sup> hijo por línea paterna. Procedente de Imías, Guantánamo. Hijo de madre de 31 años y padre de 38 años, no consanguíneos. Embarazo de 39,5 semanas, de riesgo por diabetes gestacional controlada con dieta y seguimiento por crecimiento intrauterino retardado (CIUR), desde las 24 semanas. Parto distócico por cesárea anterior. Peso al nacer/2220gr, talla/46 cm, perímetro cefálico (PC)/31cm, se interpreta como CIUR simétrico. APGAR 9/9, meconio leve y no necesitó de cuidados intensivos posnatales. Con una estadía hospitalaria de 10 días por ganancia de peso.

Antecedentes familiares. Madre y padre con nevos hiperpigmentados y efélides, de piel mestiza; hermana paterna con piel actínica.

Desde su egreso de la maternidad tuvo seguimiento por ganancia inadecuada de peso. A los 23 días de nacido comenzó con lesiones eritematosas en piel, en región de cabeza, cara, tronco superior y extremidades relacionadas con la exposición a la luz y sol, con descamación posterior (fig. 1 A y B) y fue evaluado por el servicio de dermatología del Hospital pediátrico de Centro Habana (HPCH); se realizó biopsia de piel (fig. 2 A y B).



**Fig. 1** – A) 35 días, lesiones eritemato-escamosas por fotosensibilidad, en cabeza y B) extremidades superiores. C) 2½ meses, lesiones en resolución, eritema en zonas expuestas, microcefalia, pelo escaso, fino en cabeza y cejas, discreta microftalmía y enoftalmos, epicanto, nariz pequeña y fina, micro- retrognatia.



**Fig. 2** – A) 40X Técnica de hematoxilina-eosina. Biopsia de piel que muestra acantosis de la epidermis, hiperqueratosis, infiltrado inflamatorio crónico de la dermis reticular con epidermotropismo. B) Pérdida de melanina en melanocitos y daño en la fibra elástica y reticular de la dermis (elastosis actínica).

Con diagnóstico de XP, se orientó tratamiento con medidas generales de protección a luz y cremas de protección solar.

En su seguimiento por atención primaria fue relevante el retraso en el desarrollo pondero estatural, con inadecuada ganancia de peso y talla, crecimiento de menos de 1 cm el PC por mes. A los 3 meses mantenía el puño cerrado, no agarraba objetos, no sostén cefálico, escaso seguimiento visual de objetos luminosos, no sonrisa social y no gorjeo. Al examen físico se describió hipotonía de tronco y aumento del tono muscular en miembros inferiores con reflejos exaltados, signo de babinski presente, sin clonus.

A los 6 meses fue evaluado en conjunto con el servicio de Dermatología y Genética. Observado por sus padres, la presencia desde los 4 meses de movimientos bruscos de flexión axial y contracción de cabeza, miembros superiores e inferiores, de breve duración (menos de 1 a 2 s) que ocurrían al despertar o al quedarse dormido, repetitivos en salvas (entre 15 a 60 veces); acompañado de rubicundez con frecuencia de 3 a 6 veces en el día. Entre los movimientos, el niño estaba irritable y tenía dificultades para conciliar el sueño. Se observaron los movimientos en la consulta y se clasificaron como espasmos infantiles (EI), con ingreso hospitalario. Llegó a constatarse 350 de total de EI en 24 horas, hasta 9 salvas, con mínimo de 25 y máximo de 70.

- Examen físico inicial. Peso/ 5 kg, Talla/61 cm, PC/ 37.5 cm. Con una relación Peso/ Edad <3 Percentil, Talla/Edad <3 Percentil, Peso/talla <3 Percentil y PC/Edad <3 Percentil. Se interpreta como desnutrido y microcefalia.
- Cráneo facial. Cara pequeña, nariz afinada, ojos pequeños y ligeramente hundidos, epicanto, pestañas y cejas escasas. Ligera micrognatia (fig. 1C).

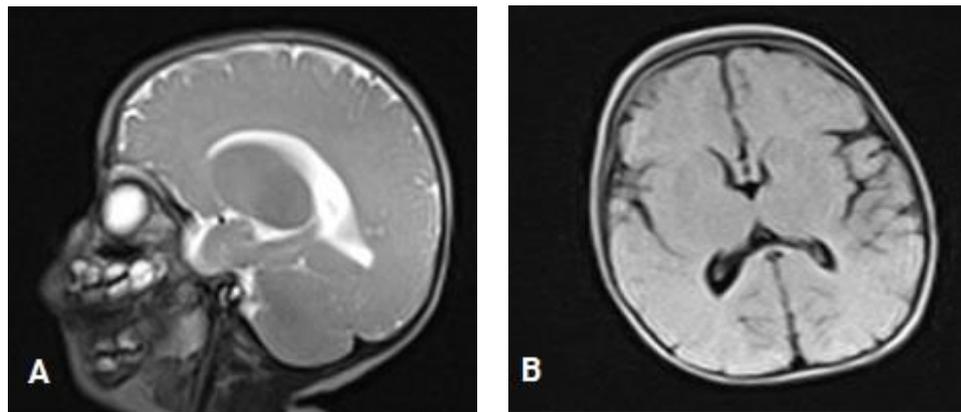
- Piel y faneras. Piel clara, con eritema, muy marcada a nivel facial y extremidades, en evolución con pecas o félides. Pelo escaso, fino y friable (fig.1C).
- Sistema ostemió-articular. Cabalgamiento del 4.º dedo sobre el 3.º en los pies.
- Examen oftalmológico: Nistagmo, discreto enoftalmia. Fondo de ojo: papila ligeramente pálida, áreas pigmentadas en algunos sectores de retina que se interpretan como retinitis pigmentaria.
- Sistema nervioso central. Microcefalia, con fontanela anterior de menos de un cm (puntiforme), sin cabalgamiento de las suturas. Con postura de flexión de miembros superiores, pulgar oculto y extensión de miembros inferiores. Aumento del tono muscular en 4 extremidades, hiperreflexia (IV/V) y Babinski, no clonus.
- DPM. No agarraba ni intercambiaba objetos, sin llevarlos a línea media. No sostén cefálico, no sedesta solo ni con apoyo, no giraba sobre su abdomen. No gorjeaba, se comunicaba con llanto, no sonrisa social. Dificultad para seguir objetos luminosos.

La madre refirió que el niño estaba "diferente" y dejó de interactuar con ellos y el medio.

Exámenes complementarios:

- Electroencefalograma (EEG). Sueño espontáneo desorganizado, sin grafo elementos característicos en la etapa 2 y 3. Con paroxismos de punta, punta onda y ondas de gran amplitud, pseudo periódicos con períodos breves de atenuación de voltaje. Se interpretó como hipsarritmia periódica.
- Resonancia magnética nuclear (IRM) de cráneo. En secuencia T1 y Flair sin signos de mielinización en zonas posteriores. Corte sagital T1, T2, Flair, hipoplasia de cuerpo caloso. En corte axial, poco desarrollo de los surcos cerebrales, a predominio fronto parieto temporal con asimetría ventricular. No se precisaron alteraciones cerebelosas (fig. 3A y 3B).

- Potencial evocado auditivo de tallo cerebral (PEATC). Hipoacusia ligera de tipo sensorial y conductiva bilateral.
- Hemoquímica significativa. Hemoglobina/ 8.5 g/l, Fe sérico/ 7 UI, TGP/ 79 UI, TGO/ 90/UI,LDH/ 800 UI, PT/ 40/UI, Albumina/25 UI.
- Ultrasonido de Timó. 17x18x21 mm (lóbulo derecho) y 15 x 17 x 19 mm (lóbulo izquierdo), estimando un volumen de 561.



**Fig. 3** - IRM cráneo simple. 0.35 tesla. A) Corte sagital, secuencia t2, poco desarrollo de los surcos cerebrales e hipoplasia de cuerpo calloso. B) corte axial, secuencia flair, poco desarrollo de los surcos cerebrales e hipomielinización.

Por las características clínicas y EEG, se interpretó como un síndrome de West (SW). Se inició tratamiento con vigabatrina (VGB) a dosis de 25 mg/kg/día, en ascenso cada 3 días hasta llegar a 250 mg/kg/día. En la tercera semana de tratamiento, con una frecuencia al día entre 150 a 200 EI. Se decidió asociar topiramato (TPM) a 1,5 mg/kg/día, en ascenso cada 3 días, hasta 10 mg/kg/día con estabilidad entre 50 a 80 EI diarios.

A las 4 semanas de ingreso hospitalario comenzó con fiebre de 38,5 °C, 2 veces al día y a las 48 horas dificultad respiratoria con tiraje intercostal, FR/60 al minuto y disminución del murmullo vesicular en ambos campos pulmonares. Se realizó radiografía de tórax con lesiones inflamatorias bilaterales, se diagnóstica una bronconeumonía. Se trasladó a la unidad de cuidados progresivos intensivo (UCI). Con incremento en la frecuencia de EI.

Conducta: Se realizó medidas generales de oxigenoterapia por tenedor nasal, con antitérmicos y tratamiento antibiótico de ceftriaxona endovenosa. A las 24 h de estadía en UTIP, signos clínicos de insuficiencia respiratoria aguda, con radiografía que evidenció aumento de lesiones inflamatorias y gasométricamente con acidosis respiratoria,  $PCO_2 /60$ . Requirió de ventilación mecánica y a pesar de adoptar otras medidas médicas; asociación antibiótica a vancomicina, manejo del distrés respiratorio y apoyo inotrópico, falleció en 48 h en parada cardiorespiratoria (PCR). Con estadía hospitalaria de 6 semanas (5 días en UCI).

En anatomía patológica se confirmó lo siguiente:

- Cerebro. En el macro, atrofia y poco desarrollo de los surcos cerebrales de predominio derecho y asimetría ventricular con hipoplasia de cuerpo caloso. En el micro, sin presencia de núcleos grises de la base.
- Otros órganos. En el macro traqueo malacia, pulmones con lesiones micro abscedadas y congestivos. Hipoplasia tímica. Hipoplasia de riñón derecho.

En el micro: miocardio con lesiones trombóticas en vasos coronarios de arteria coronaria anteriores.

## Discusión

La patogénesis de la XP, CS es la base presumiblemente del deterioro de la piel, otros tegumentos y sistemas, tras la exposición a los rayos UV. Constituyen enfermedades cuyo diagnóstico es clínico, apoyado por medios diagnósticos. En determinados casos es necesario demostrar por biopsia de piel y cultivos, la presencia de fibroblastos anormales, acompañados de estudios genéticos-moleculares.<sup>(1,2,3,4,5)</sup>

Entre los fenotipos clínicos de XP, la asociación de XP-DSC es el menos frecuente y más grave, generalmente relacionado con XP tipo A. En el XP-DSC se caracteriza por las lesiones típicas en la piel y otros síntomas de la XP con asociación a síntomas y signos clínicos neurológicos graves y progresivos. Está

gravedad clínica depende de la naturaleza de la piel y de la exposición solar, al existir en el DSC, mayor sensibilidad de la piel a los rayos UV y mayor falla en la reparación del ADN; que favorece claramente el comienzo temprano de las manifestaciones clínicas en piel y sistema nervioso central (SNC).<sup>(1,2,4,7,11,12)</sup>

El paciente no tenía antecedentes de consanguinidad, aunque sus padres son mayores de 30 años y en el examen físico presentan lesiones en piel con nevos hiperpigmentado y félides; hermana paterna con piel actínica. Esto podría dar un argumento de la posible herencia autosómica recesiva y esta recesividad pudiera ser hasta un 25 % de su descendencia,<sup>(1,2)</sup> sin estudios genéticos-moleculares disponibles para demostrarlo. Los APP preperinatales significativos de embarazo de riesgo y CIUR simétrico evidencia en esta forma clínica, que los síntomas y signos clínicos pueden tener una anticipación prenatal.<sup>(1,2,10,11,12)</sup>

Ser nativo de una provincia oriental, zona geográfica, donde la exposición a los rayos UV es extrema, muy calurosa y de temperaturas altas, justifica que se iniciaran las lesiones en piel de forma temprana ante la exposición a luz solar.

En esta variante clínica, las lesiones en la piel comienzan antes de los primeros 6 meses de vida y fue patognomónico en el paciente desde el primer mes de vida, coincidiendo con otros reportes de casos clínicos,<sup>(4,5,6,7,10)</sup> corroborando el diagnóstico de XP con la biopsia de piel.

Por el tiempo de duración tan corto (7 meses), no desarrolló síntomas de hipo- o hiperpigmentación o completa despigmentación de la piel y no se observaron lesiones premalignas y queratosis actínica. No evolucionó a lesiones malignas como melanoma o carcinomas de células basales y escamosas que se describen en esta asociación con frecuencia.<sup>(1,2,4,5,7)</sup>

En el tratamiento y la conducta de esta etapa inicial, se preconiza total protección de la piel a la exposición solar que incluye hogares protegidos de esta. La utilización de métodos protectivos: uso cremas tópicas protectores solares de más del 50 %, gáleas oscuras o uso de agentes quimioterapéuticos (5-fluorouracil), inmunomoduladores y retinoides, según la localización, gravedad o extensión de la lesión y de vitamina-D, suplemento necesario para las deficiencias relacionada con la pigmentación y cicatrización de la piel. Se facilita apoyo psicológico a familiares en grupos interdisciplinarios.<sup>(1,2,6,13)</sup> El paciente

solo recibió medidas específicas acerca de la orientación de la protección y uso de cremas protectoras solares, con apoyo psicológico y grupo interdisciplinario de dermatólogo, pediatras y genetistas.

La mayoría de los pacientes con DSC presentan síntomas y signos oculares característicos de la XP: fotofobia, queratitis, conjuntivitis y retinopatía pigmentaria,<sup>(1,2,5,7,12)</sup> en el examen oftalmológico y el fondo de ojo realizado se constató lesiones de retinitis pigmentaria, papila pálida que supondría atrofia del nervio óptico.

La combinación de estas manifestaciones clínicas de la XP y las neurológicas confirman el diagnóstico del síndrome DSC. Dentro de las características clínicas más distintivas del Síndrome de DSC se relacionan el retraso severo del DPM, la discapacidad intelectual (DI), microcefalia, polineuropatías, sordera neurosensorial, disartrias, ataxia y coreatetosis; con hipotonía inicial, hiporeflexia o areflexia y evolución a la espasticidad con hiperreflexia y presencia de crisis epilépticas. Se evidencia anomalías en EEG, PEATC, electromiografías, estudios de conducción nerviosa y neuroimágenes.<sup>(1,2,4,7,10,12)</sup>

Al observar estas características clínicas en el caso y coincidir con lo reportado.<sup>(4,5,6,7,10)</sup>

Se interpreta como una encefalopatía crónica no evolutiva con carácter progresivo, al presenciarse desde los 5 meses aproximadamente, la asociación de EI.

La relación entre EI, hipsarritmia en el EEG y un retraso previo en el DPM con regresión posterior estableció el diagnóstico clínico-eléctrico de SW o encefalopatía con espasmos epilépticos infantiles (EEI) como se reconoce en la actualidad. Por la connotación o implicancia que tiene esa actividad eléctrica mantenida y la frecuencia de EI, más allá, de la causa que lo provoca en la repercusión motora, cognitiva y social en el individuo.<sup>(14,15,16)</sup>

En la IRM de 0,35 tesla de bajo campo, de cráneo, demostró atrofia cortical, con sospecha de complejo agiria-paquigiria a predominio derecho con trastorno de la mielinización (hipomielinización) e hipoplasia del cuerpo caloso, lo que establece una etiología genética y estructural del SW. Aunque no hubo evidencia en las imágenes de alteraciones cerebelosa y no se realizó TAC de cráneo, el cual

es característico, calcificaciones de los ganglios basales u en otras regiones.<sup>(14,15,16)</sup>

La respuesta terapéutica fue desfavorable, no respondió en 4 semanas a la VGB y tuvo que asociarse TPM, con el cuál solo se redujo 60 % de los EI y persistió la hipsarritmia. Por sus características clínicas no se recomendó el uso de ACTH, droga de elección en el tratamiento del SW, sola o combinada con la VGB.<sup>(14,15)</sup> La presencia de la infección respiratoria incremento los EI.

No hay evidencia en reportes de casos clínicos y revisiones médicas de una asociación exacta de crisis epilépticas y síndromes epilépticos relacionados de manera directa con el XP-DSC y CS,<sup>(1,2,3)</sup> por lo que resulta interesante en el caso. La presencia del SW en el paciente estaría argumentada por la combinación etiológica dual. El pronóstico desfavorable se relaciona, independientemente de la causa, con la severidad de la afectación del DPM desde su nacimiento, la microcefalia, anormalidad en el examen físico neurológico, el inicio temprano de los EI y la pobre respuesta terapéutica con persistencia de la hipsarritmia; así lo describe *Barbarrosa* y otros.<sup>(13)</sup>

El síndrome de DSC es una enfermedad poco frecuente en el mundo, existen en la actualidad menos de 100 casos reportados y en Cuba aparece un reporte de caso en el 1998,<sup>(6)</sup> sin epilepsia y desenlace fatal. El pronóstico de esta forma clínica de XP es grave con peligro para la vida en etapas tempranas, antes de los 2 años. En la evidencia médica y reportes de casos clínicos tampoco existe asociación de manera frecuente XP-DSC y CS.<sup>(17,18,19,20,21)</sup>

En el caso se sospecha CS tipo II o B o también llamado COFS como forma de presentación del XP, por la presencia de los criterios de CS, se requiere de los 4 criterios mayores y 3 menores, para confirmar el diagnóstico. Esta variante es de comienzo prenatal o connatal y precoz; por el retardo en el crecimiento intrauterino y evolución tórpida, agresiva y progresiva. Se evidenció en el caso CIUR y su evolución con "fallo de medro" con afectación multisistémica.<sup>(17,18,19,20,21)</sup>

Las características clínicas más sobresalientes del CS tipo II o B al nacimiento son oculares: microftalmía, microcórnea o hipoplasia del iris, atrofia del nervio óptico y retinitis pigmentaria. Asociado a facie típica que orientan el diagnóstico,

la cara es pequeña, sumida y sin grasa, con apariencia de orejas de "ratón Mickey", nariz fina y "puntuda", enoftalmos y micrognatia y tienen retraso del DPM con anormalidad en el examen físico neurológico. También en su crecimiento los hallazgos dentales son muy frecuentes y pueden dar la apariencia de abandono familiar, caries dentales, erupción dental retrasada, mal oclusión dental o hipodontía y en su evolución progresan hasta la caquexia y le confieren al paciente un aspecto de envejecimiento prematuro, considerado como un síndrome progeriforme.<sup>(17,18,19,20,21)</sup>

El paciente cumplía los criterios mayores y 4 menores. Los criterios mayores fueron fallo en el crecimiento posnatal, relación p/t < del 3 percentil antes de los 2 años, disfunción neurológica progresiva con retraso severo del DPM, anormalidad al examen físico neurológico descrita y EEI. La IRM de cráneo reveló algunas de las alteraciones estructurales frecuentes.<sup>(18,19,20,21,22)</sup>

Los criterios menores fueron la fotosensibilidad cutánea precoz y grave en piel, con lesiones eritemato-escamosas y secas, félices, cabello delgado y frágil (75 % de los pacientes). Retinopatía pigmentaria (55 % a 75 % de los pacientes). Hipoacusia neurosensorial corroborada por PEATC (60 % de los pacientes). La apariencia física características ya descritas.<sup>(18,19,20,21,22)</sup>

En el CS tipo II o B, por la gravedad clínica, es frecuente en algunos pacientes (menos del 10 %) la asociación y la tendencia a tener afectación multisistémica. Signos cardiovasculares: miocardiopatías, dificultad en los abscesos venosos y trombosis con ateromatosis. Signos renales: hipoplasia renal, hipertensión arterial, cálculos renales y evolución al fracaso renal. Signos gastrointestinales: reflujo gastro esofágico y por la dificultades en la deglución y ganancia de peso requerimiento de gastrectomía con técnica anti reflujo. Signos hepáticos: hepatomegalia, varices esofágicas e hipertensión portal, colestasis y falla hepática. Inmunodeficiencias sin precisar tipo característico y neumonías recurrentes. Signos endocrinos: hipotiroidismo, hiperglicemias e hiperinsulinismo. Y otras como: anemia, patrón restrictivo pulmonar, asma, deformidades óseas y escoliosis.<sup>(17,20,21)</sup> Con la presencia de algunas de estas en el caso.

La estadía hospitalaria prolongada y comorbilidades, desnutrición e hipoplasia tímica; elevación discreta de las transaminasas, anemia por déficit de hierro e hipoproteinemia, LDH elevada; trajeron como consecuencia clínica, neumonía asociada a los cuidados sanitarios. En su evolución tórpida en cuidados progresivos con elementos humorales y clínicos de sepsis, fallece a los 7 meses. Al demostrarse en la necropsia alteraciones de órganos que corroboran la causa de la muerte y las características clínicas del CS antes descritas, traqueo malacia, hipoplasia tímica e hipoplasia renal.<sup>(17,20,21)</sup>

Se establece en equipo integrado por servicio de Dermatología, Genética, Neuropediatría, Oftalmología y Anatomía Patológica el diagnóstico de XP-DSC y características de CS tipo II o B; revelando en un mismo paciente las variantes clínicas más graves, lo que resulta interesante y contribuirá a desarrollar futuras investigaciones en el avance de otros estudios y asesoramiento genético.

Por lo que se concluye que la XP-DSC y CS combinan como variantes clínicas más graves en un mismo paciente. En el cual las manifestaciones clínicas en la piel, oculares y neurológicas son patognomónicas y progresivas en asociación de otros sistemas u órganos. El pronóstico y evolución clínica fue grave con *exitus letalis*.

## Referencias bibliográficas

1. Kumar J. De Sanctis-Cacchione Syndrome. Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol. 2020; 24(5):217-21. DOI: [10.4267/2042/70728](https://doi.org/10.4267/2042/70728)
2. DiGiovanna JJ, Kraemer KH. Shining a light on Xeroderma Pigmentosum. Journal of Investigative Dermatology. 2012;(132)3,2:785–796. DOI:[10.1038/jid.2011.426](https://doi.org/10.1038/jid.2011.426)
3. Tiwari V, Baptiste BA, Okur MN, Bohr VA. Current and emerging roles of Cockayne syndrome. Nucleic Acids Res. 2021 [acceso 14/06/2023];49:2418–2434. DOI: [10.3390/ijms231810212](https://doi.org/10.3390/ijms231810212).
4. Cabral CEA, Heluany DNC, Teixeira D, Caetano FA, Braga GW de A, Balena GZ et al. Síndrome de Cockayne: Cockayne syndrome. Brazilian Journal of Health Review. 2022;5(5):18962–18969. <https://doi.org/10.34119/bjhrv5n5-108>.

5. Liy MDC, Durán-Mc Kinster C, Orozco C L, Sáez MDM, Carrasco D, Ruiz-Maldonado R. Xeroderma pigmentoso con retraso psicomotor: síndrome de De Sanctis Cacchione. Reporte de 2 casos de origen mexicano. *DermatolPediatrLat* 2004 (Ene-Abr);2(1):50-3. Disponible en: <https://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/dpl/v02n01/pdf/a10.pdf>.
6. Falcón Lincheta L. Xeroderma pigmentosa. Síndrome de Sanctis Cacchione: Presentación de 1 caso. *Rev. cuban. pediatr.* 1998 [acceso 14/06/2023];70(2):113-116. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/262506105\\_Xeroderma\\_pigmentoso\\_Sindrome\\_de\\_Sanctis\\_Cacchione\\_Presentacion\\_de\\_1\\_caso](https://www.researchgate.net/publication/262506105_Xeroderma_pigmentoso_Sindrome_de_Sanctis_Cacchione_Presentacion_de_1_caso).
7. Rahbar Z, Naraghi M. De Sanctis-Cacchione syndrome: A case report and literature review. *Int J Womens Dermatol.* 2015 [acceso 13/07/2023];1(3):136-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5418870/>
8. Kraemer KH, DiGiovanna JJ. Forty years of research on Xeroderma pigmentosum at the US National Institute of Health. *Photocem Photobiol.* 2015;91(2):452-9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25220021/>
9. Spyropoulou Z, Paspaspyropoulos A, Lagopati N, Myriantopoulos V, Georgakilas AG, Fousteri M, et al. Cockayne Syndrome Group B (CSB): The Regulatory Framework Governing the Multifunctional Protein and Its Plausible Role in Cancer. *Cells.* 2021;10(866): 1-14. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33920220/>.
10. Uribe-Bojanini E, Hernandez-Quiceno S, Cock-Rada AM. Xeroderma Pigmentosum with Severe Neurological Manifestations/De Sanctis-Cacchione Syndrome and a Novel XPC Mutation. *Case Rep Med.* 2017. DOI: [10.1155/2017/7162737](https://doi.org/10.1155/2017/7162737).
11. Kumar J. De Santics-Caccione Syndrome. *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol.* 2020[acceso 13/07/2023];24(5):217-21. Disponible en: <http://documents.irevues.inist.fr/bitstream/handle/2042/70728/08-2019-DeSanctisCacchioneID10109.pdf>.
12. Pérez- Chávez DE, Llópez-Guerra K, Núñez-Lira LA, Palacios-Garay JP, Menacho-Vargas I, Hernández RM. The Xeroderma pigmentosum syndrome: an experience of integral attention to children with special needs in Cuba. *Rev*

Latinoamericana de HTA. 2020 [acceso 13/07/2022];15(2):106-113. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=170265474006>.

13. Barbarrosa EP, Ferrer ICP, Tovani-Palone MR. West Syndrome: Clinical Characteristics, Therapeutics, Outcomes and Prognosis. *Electron J Gen Med*. 2020;17(2):em190. <https://doi.org/10.29333/ejgm/7800>.

14. Hussain SA. Treatment of Infantile Spasms. *Epilepsia Open*. 2018;3(s2):143-54. <https://doi.org/10.1002/epi4.12264>.

15. Sheffer IF, Berkovich S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto, et al. Clasificación de las epilepsias de la ILAE: Documento de posición de la Comisión de Clasificación y Terminología de la ILAE. *Epilepsia*. 2017;58(4):512–21. Disponible en: <https://www.ilae.org/files/ilaeGuideline/ClassificationEpilepsies-Scheffer2017-Spanish.pdf>.

16. Wilson BT, Stark Z, Sutton RE, Danda S, Ekbote AV, Elsayed SM. The Cockayne Syndrome Natural History (CoSyNH) study: clinical findings in 102 individuals and recommendations for care. *Genetic in Medicine*. 2016 [acceso 13/07/2023];18(5):483-493. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4857186/>

17. Santana-Hernández EE, Tamayo-Chang VJ, González-Anta AM. Síndrome Cockayne. Presentación de caso. *Rev Ciencias Médicas*. 2022 [acceso 13/07/2023];26(2):e5340. Disponible en: <http://revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/5340>

18. Cocco A, Calandrella D, Carecchio M, Garavaglia B, Albanese A. Adult diagnosis of Cockayne syndrome. *Neurology*. 2019 [acceso 12/07/2023];93(19):854-5. Disponible en: <https://n.neurology.org/content/neurology/93/19/854.full.pdf>.

19. Patel R. Genetic Diagnosis of Cockayne Syndrome. *Pediatr Neurol Briefs*. 2020 [acceso 17/03/2022];34:9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7713631/pdf/pnb-34-9.pdf>.

20. Sowmini PR, Kumar MS, Velayutham SS, Revathy G, Arunan S. Cockayne syndrome in siblings. *Neurol India*. 2018 [acceso 20/03/2022];66(5):1488-1490. Disponible en: <https://www.neurologyindia.com/article.asp?issn=0028-3886;year=2018;volume=66;issue=5;spage=1488;epage=1490;aulast=Sowmini>

21. Spitz MA, Several F, Obringer C, Baer S, May N Le, Calmels N, Laugel V. Diagnostic and severity scores for Cockayne syndrome. Orphanet J Rare Dis. 2021 [acceso 13/07/2023];(16):63-73. Disponible en:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33536051/>

22. Chidambaram AC, Vidhyasagar K, Dinesh Babu RM, Vijayagopalan DK, Manga HS, Sagayaraj B. A Unique Presentation of Cockayne Syndrome with a Pure Neurological Phenotype. Ann Pediatr Res. 2022; 6(2): 1069. Disponible en:

<https://www.remedypublications.com/annals-of-pediatric-research-abstract.php?aid=9335>

### **Conflicto de intereses**

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.