South American Publishing

SAP Health and Policy. 2026;5:337
doi: 10.62486/shp2026337

ORIGINAL

# Cuban patients with suggestive clinical presentation of xeroderma pigmentosum and normal biochemical markers of disease

## Pacientes cubanos con presentación clínica sugestiva de xeroderma pigmentoso y marcadores bioquímicos normales de la enfermedad

**Judith Beatriz Pupo-Balboa**[1]
**Mónica Marín-García**[2]
**Lucía Fariñas-Rodríguez**[3]
**Paulina Araceli Lantigua-Cruz**[4]

[1] Centro Nacional de Genética Médica, Laboratorio de Citogenética. La Habana, Cuba
[2] Centro Provincial de Genética Médica. Cienfuegos, Cuba
[3] Centro Nacional de Genética Médica. La Habana, Cuba
[4] Centro Nacional de Genética Médica, Departamento de docencia e investigaciones. La Habana, Cuba

Recibido: 19-01-2026 | Revisado: 22-02-2026 | Aceptado: 16-04-2026 | Publicado: 17-04-2026

**Autor de correspondencia:** Judith Beatriz Pupo-Balboa

**ABSTRACT**

Background: Xeroderma pigmentosum is a rare disease; however, it is important to be aware of it and differentiate it in current clinical practice due to its significant clinical heterogeneity. It can range from mild to moderate sensitivity to ultraviolet radiation to extreme photosensitivity and skin cancer at an early age. Objective: To describe the biochemical markers that allow the exclusion of the diagnosis of xeroderma pigmentosum in patients with suggestive clinical presentation. Method: Cross-sectional descriptive study that included 12 Cuban patients with a presumptive diagnosis of xeroderma pigmentosum, established by a multidisciplinary national medical commission. They presented with photodamage of varying intensity, with signs of chronic actinic damage and/or premalignant lesions or skin cancer. A clinical-biochemical algorithm was applied for disease diagnosis: DNA repair capacity with ultraviolet C radiation was evaluated using alkaline comet assay, and eta polymerase expression was determined using Western blot assay. Blood lymphocytes were used. Key results: DNA repair capacity was normal in all patients (52.4% to 131.7%), indicating a competent repair phenotype. The protein band observed in the Western blot showed normal expression of eta polymerase. Consequently, the diagnosis of the disease was excluded. The variability observed in repair combined with the clinical characteristics suggested a differentiated analysis in patients with 50% to 60% repair rates. Conclusion: The normal biochemical markers analyzed allowed the exclusion of xeroderma pigmentosum diagnosis in a group of patients with signs of chronic actinic damage, premalignant lesion or skin cancer.

Keywords: Xeroderma Pigmentosum, Nucleotide Excision Repair, eta polymerase, alkaline comet assay, Western Blot

**RESUMEN**

Introducción: El xeroderma pigmentoso resulta pertinente tenerlo presente y diferenciarlo en la práctica clínica por la gran heterogeneidad clínica que muestra. Puede presentarse desde una sensibilidad leve a moderada a las radiaciones ultravioletas hasta una fotosensibilidad extrema y cáncer de piel en edades tempranas. Objetivo: Describir los marcadores bioquímicos que permiten la exclusión del diagnóstico de xeroderma pigmentoso en pacientes con presentación clínica sugestiva. Método: Estudio descriptivo transversal que incluyó a 12 pacientes cubanos con diagnóstico presuntivo de xeroderma pigmentoso, establecido por una comisión médica nacional multidisciplinaria. Presentaron fotodaño de diverso grado de intensidad con signos de daño actínico crónico y/o lesión premaligna o cáncer de piel. Se aplicó un algoritmo clínico-bioquímico para el diagnóstico de la enfermad: se evaluó la capacidad de reparación del ADN con radiación ultravioleta C mediante ensayo cometa alcalino y se determinó la expresión de la polimerasa eta mediante ensayo western blot. Se utilizaron linfocitos sanguíneos. Resultados: La capacidad de reparación del ADN fue normal en todos los pacientes (52,4% a 131,7 %), lo que indicó un fenotipo reparador competente. La banda de la proteína observada en el western blot mostró expresión normal de la polimerasa eta. Consecuentemente, se excluyó el diagnóstico de la enfermedad. La variabilidad observada en la reparación unido a las características clínicas sugirió un análisis diferenciado en los pacientes con reparaciones del 50% al 60%. Conclusión: La normalidad de los marcadores bioquímicos analizados permitió la exclusión del diagnóstico de xeroderma pigmentoso en un grupo de pacientes con signos de daño actínico crónico y/o lesión premaligna o cáncer de piel.

Palabras clave: Xeroderma Pigmentosum, Reparación por escisión de nucleótidos, Polimerasa eta, Ensayo Cometa alcalino, Western Blot

© 2026; Los autores. Este artículo de acceso abierto se distribuye bajo la licencia CC BY 4.0.

## INTRODUCCIÓN

La radiación ultravioleta (rUV), componente de la radiación solar, ha sido designada como un carcinógeno completo y constituye el principal factor de riesgo ambiental en el desarrollo del cáncer de piel. La exposición a la RUV desencadena la formación de especies reactivas de oxígeno y provoca lesiones estructurales en el ADN. La acumulación de este daño genómico es crucial en el proceso de carcinogénesis.(1)

En la población general, el riesgo de cáncer de piel y el desarrollo de dermatosis precancerosas se correlacionan directamente con el incremento de la edad y la exposición crónica a la rUV. La susceptibilidad aumenta significativamente en individuos de constitución de piel clara, historia familiar de cáncer de piel, inmunosupresión, exposición a radiación ionizante y a metales pesados y deficiencia en la reparación del ADN.(2-4)

En individuos con xeroderma pigmentoso este riesgo está incrementado desde edades muy tempranas, debido a que tienen afectada la capacidad celular para reparar el daño inducido por la rUV, específicamente las fotolesiones, y otros agentes genotóxicos. La patogenia de la enfermedad se centra en la pérdida de función de dos mecanismos moleculares. Uno es el mecanismo de reparación del ADN por escisión de nucleótidos (REN), esencial para el reconocimiento y la escisión de lesiones voluminosas como las inducidas por rUV en regiones adyacentes de pirimidinas. Las formas clásicas de XP (subtipos XPA a XPG y ERCC1) son causadas por variantes patogénicas bialélicas en los ocho genes correspondientes, que intervienen en el reconocimiento y la escisión del daño. El otro mecanismo, la síntesis trans-lesión, actúa durante la replicación del ADN en aquellas regiones donde el daño no ha sido reparado por la REN. La enzima clave en este proceso es la polimerasa eta (POLH). La afectación de su función resulta en la forma XP variante (XPV).(5-8)

El XP es una enfermedad genética de herencia autosómica recesiva poco frecuente. No obstante, resulta pertinente tenerla presente y diferenciarla en la práctica clínica actual debido a la gran heterogeneidad clínica que muestra. Puede presentarse, desde una sensibilidad leve a moderada a las rUV semejante a la de la piel actínica, hasta una extrema fotosensibilidad y cáncer de piel en edades tempranas.(9,10) Además, carece de cura, por lo que el diagnóstico temprano y la protección rigurosa contra agentes genotóxicos, como la rUV y el humo del tabaco, son fundamentales para un manejo adecuado y para mejorar el pronóstico. Un diagnóstico tardío o una protección inadecuada exacerban la aparición de cambios pigmentarios y de múltiples carcinomas cutáneos, empeorando significativamente el pronóstico del paciente.(5-8)

En Cuba se han desarrollado varias investigaciones para contribuir al diagnóstico de la enfermedad.(11-14)

La estrategia diagnóstica se ha perfeccionado a través de un algoritmo clínico-bioquímico. Dado que los métodos de secuenciación de ADN para la identificación de variantes patogénicas específicas no están universalmente disponibles, el diagnóstico se ha fundamentado en: las manifestaciones clínicas e historia natural de la enfermedad; en la evaluación funcional de la eficiencia del mecanismo REN frente a rUV-C y en la determinación de la expresión de la POLH/XPV, en correspondencia con los mecanismos moleculares que se alteran en la enfermedad.(15) Los estudios previos en pacientes cubanos se han basado en la utilización del ensayo cometa alcalino como método funcional para evaluar la eficiencia del mecanismo de la REN después de exponer linfocitos sanguíneos a rUV-C.(11-13) El aumento de las unidades arbitrarias (UA) en las células post irradiadas indican la presencia de rupturas intermediarias del ADN de corta vida originadas por la acción de las proteínas XP-A a XP-G, que intervienen en las actividades de reconocimiento y escisión del daño.(16) Investigaciones precedentes han validado el ensayo cometa alcalino como una herramienta útil para el diagnóstico de la forma clásica de la enfermedad.(16, 17) A partir de la utilidad del ensayo western para determinar la expresión de la polimerasa eta para el diagnóstico de la forma XP variante,(5, 7, 9) se estandarizó la detección de XPV/POLH entre 2018 y 2022. Esto permitió identificar dos pacientes con expresión disminuida de POLH en extractos proteicos totales de linfocitos (15) El ensayo western blot también ha sido reportado para el diagnóstico de pacientes XPV.(10, 18-20)

La investigación actual se centró en describir los marcadores bioquímicos que permiten la exclusión del diagnóstico de xeroderma pigmentoso en pacientes con presentación clínica sugestiva.

## MÉTODOS

Estudio descriptivo transversal realizado en el Centro Nacional de Genética Médica de 2018 a 2022. Como parte del algoritmo para contribuir al diagnóstico del xeroderma pigmentoso en pacientes cubanos, se determinaron: el fenotipo del mecanismo REN, para lo cual se evaluó la capacidad de reparación con rUV-C mediante ensayo cometa alcalino; y la expresión de POLH mediante western blot.(15)

Pacientes. Participaron 12 pacientes con diagnóstico presuntivo de xeroderma pigmentoso, establecido por la comisión nacional multidisciplinaria de la enfermedad; y que tuvieron seguimiento en la consulta de Genética Clínica de Referencia Nacional, Hospital Pediátrico "Juan Manuel Márquez". Presentaron fotodaño de diverso grado de intensidad y biopsia de piel con signos de atrofia epidérmica, elastosis, telangiectasias de la dermis, algunos presentaron queratosis actínica, y uno, cáncer de células basales (CCB). Los criterios de exclusión comprendieron el embarazo, la lactancia, las enfermedades infecciosas y crónicas descompensadas, la exposición a rayos X y rayos gamma, y la ingesta de medicamentos 30 días previos a la toma de muestra.

Obtención y procesamiento de la muestra. Se utilizaron tres mL de sangre periférica con EDTA para el aislamiento de linfocitos sanguíneos según el método habitual,(21) y que fueron empleados en la determinación de los marcadores bioquímicos.(15) Dos mL de sangre en tubo seco se emplearon para constatar en el momento del estudio que la cuantificación de hemoglobina, leucograma, glicemia, creatinina, ácido úrico y actividades enzimáticas hepáticas fue normal.

Evaluación de la capacidad de reparación frente a UV-C. El ensayo cometa se utilizó alcalino para evaluar la eficiencia de la REN para lo que se indujo daño en el ADN con rUV-C (254 nm).(16, 17) Se siguió el procedimiento detallado en un estudio previo.(15) Brevemente, la suspensión celular de linfocitos en RPMI 1640 frío se irradió seis segundos sobre hielo a 20 J/m2 con lámpara UV Chromato-Vue C-70G. La intensidad de la irradiación se midió con un foto-radiómetro HD2102.2 y sonda UV-C. Los linfocitos irradiados se extendieron con agarosa de bajo punto de fusión sobre láminas portaobjetos por duplicado. Posteriormente se incubaron en medio de cultivo Quantum PBL a 37°C y 5% CO2 durante 0, 15, 45, 60 y 240 minutos. Se prosiguió con los pasos del ensayo cometa alcalino y la tinción de los núcleos con nitrato de plata. El del daño del ADN se cuantificó en UA.(15, 21)

Fenotipo de la REN: Se calculó el por ciento de la diferencia (PD) entre los 0 y 45 minutos post rUV-C. Como valores de referencia de la cinética se utilizó la cinética de reparación con igual diseño experimental de sujetos aparentemente sanos, controles del laboratorio.(15) El mecanismo de reparación se consideró competente si la eficiencia de la reparación fue mayor del 20%.(12, 15)

Detección de la polimerasa eta (POLH/XPV) mediante western blot. La obtención de lisados celulares totales, la transferencia de proteínas y la fase inmunológica para la detección de POLH/XPV se realizó igual al procedimiento enunciado en un trabajo precedente.(15) Brevemente, las células aisladas de dos mL de sangre se lisaron en tampón Laemmli 2x (sc-286962, Santa Cruz Biotechnology, Inc.) suplementado con una mezcla de inhibidores de proteasas con agitación en vórtex 30 segundos y ebullición 5 minutos (95-100°C). Continuó la electroforesis a 100 V 1 h y 30 minutos en geles de poliacrilamida al 10% de 1mm de grosor (XPV 78.4KDa, OMIM 603968). Se aplicaron 35 µg de proteína total (correspondiente con 25 µL de lisados celulares) y 10 µL de marcadores de peso molecular de amplio rango (sc-2361, Santa Cruz Biotechnology, Inc.). Las proteínas separadas se transfirieron por difusión pasiva a una membrana de nitrocelulosa de 0.45 µm (sc-3724, Santa Cruz Biotechnology, Inc.) con tampón Tris-HCL, metanol al 20% y SDS al 0.02%, toda la noche a temperatura ambiente. Se comprobó la transferencia proteica con tinción de las membranas con rojo Ponceau y ácido acético al 5%. La fase inmunológica incluyó los pasos de bloqueo de las membranas en tampón Tris-salino, Tween 20 al 0.05 % y albúmina de suero bovino al 1%; la incubación con el anticuerpo primario monoclonal de ratón POL H (B-7) diluido 1:50 en tampón de bloqueo; la incubación con el anticuerpo secundario anti IgG Fab específico de ratón conjugado a Fosfatasa Alcalina A2179, diluido 1:5000 en tampón de bloqueo; y el revelado con BCIP/NBT (número catálogo B3679). Se utilizó el anticuerpo monoclonal de ratón A2228, Clone AC-74, a 0.5 µg/m para la detección de la beta actina como control de carga de las muestras.

Análisis de los datos. Se procedió análogamente a lo referido en un estudio anterior.(15) En el ensayo cometa se utilizaron los valores de referencia de la cinética de reparación con igual diseño experimental en sujetos aparentemente sanos en el rango de edades de los pacientes, controles del laboratorio. La eficiencia de la REN se evaluó a los 45 minutos de incubación. Se utilizó el tercer cuartil del daño del ADN en este punto (158,5 UA) como punto de corte. El valor promedio de capacidad de reparación (100.4 %±26), se consideró como el 100%. En el ensayo western blot la expresión de la proteína XPV se evaluó cualitativamente: normal, si la banda de la proteína fue del tamaño molecular esperado y de intensidad similar que la del control positivo (C+); disminuida, si la banda de la proteína fue del tamaño molecular esperado, pero de menor intensidad que la del C+ (banda clara); se consideró ausente si no se detectó la banda de la proteína del tamaño molecular esperado.

Consideraciones éticas. Esta investigación fue aprobada por el Comité de Ética de la Investigación y el Consejo Científico del Centro Nacional de Genética Médica. Se acataron los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos establecidos en la Declaración de Helsinki, actualizada en 2024. Se obtuvo la autorización de los participantes para colaborar mediante la firma del consentimiento informado como testimonio de la voluntariedad de participar (los tutores, en el caso de los menores de edad). Se garantizaron las medidas para proteger la confidencialidad y la privacidad de la información.

## RESULTADOS

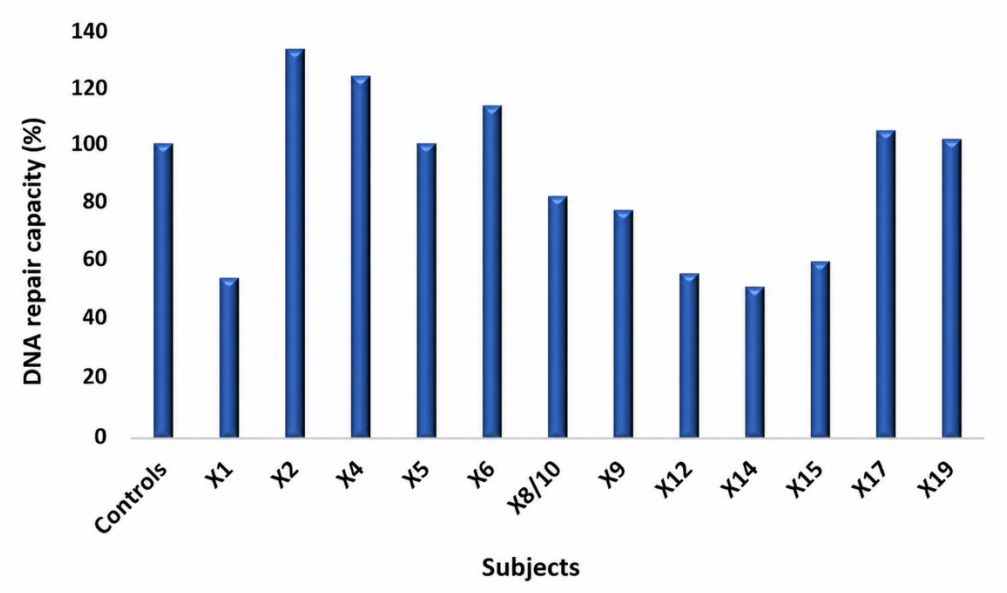
### Características bioquímicas de los pacientes

La eficiencia de la reparación se evaluó a los 45 minutos acorde a la cinética de referencia. El fenotipo de la REN fue normal en los 12 pacientes, al mostrar la capacidad de reparación competente (PD a los 45 minutos). Se observó que en el 41,6% (5/12) el daño del ADN en este punto estuvo por debajo del valor de corte establecido (158,5 UA). En relación con el daño cuantificado se observó que la actividad de la REN varió en un rango entre el 52% y valores mayores del 100% en varios sujetos. (Figura 1, Tabla 1)

En el ensayo western blot se detectó la proteína XPV del tamaño esperado en todos los pacientes. La evaluación cualitativa de la señal de la proteína se consideró normal respecto a la señal del control positivo. (Figura 2)

Todos los pacientes presentaron un fenotipo reparador del ADN y la expresión de la polimerasa eta normales. Las características bioquímicas y las características clínicas de cada uno de los pacientes se resumen en la tabla 1.

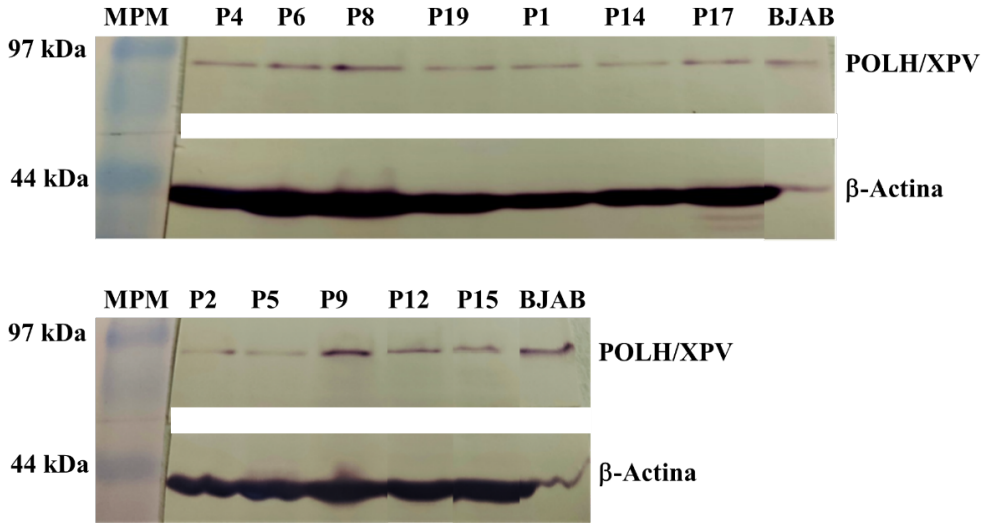
**Figura 1. Capacidad de reparación con radiación ultravioleta C mediante ensayo cometa alcalino en linfocitos sanguíneos.**




Fuente: Elaboración propia

El gráfico presenta la capacidad de reparación con rUV-C como inductor de daño del ADN (PD a los 45 minutos de incubación post rUV-C) de cada paciente; y el valor promedio (100.4 %±26) de un grupo de sujetos aparentemente sanos en el rango de edades de los pacientes, controles del laboratorio, utilizado como referencia.

**Figura 2. Expresión de POLH/XPV mediante ensayo western blot en lisados totales de linfocitos sanguíneos.**




Fuente: Elaboración propia

Como control positivo se utilizaron extractos proteicos de la línea celular BJAB (número de catálogo sc-2145). MPM, marcador de peso molecular. Se muestra la banda de la proteína de POLH/XPV, y de β-Actina, utilizada como control de carga de los lisados celulares.

**Tabla 1. Características bioquímicas y clínicas de los pacientes**

| Pacientes (Sexo/Edad) | Daño del ADN post rUV-C a los 45 minutos (UA) | Capacidad de reparación del ADN (%) | Fenotipo de la REN ** | Expresión de la polimerasa eta | Características clínicas |
|---|---|---|---|---|---|
| P1 (M/12 años) | 110,5# | 54,4 | Competente | Normal | Fototipo V de piel Edad de inicio de los síntomas: 2 años No eritema a mínima exposición solar Efélides y léntigos en cara y resto del cuerpo Piel seca. Fotofobia. Trastorno del aprendizaje CCB a los 12 años FE III |
| P2 (M/18 años) | 266,5 | 131,2 | Competente | Normal | Fototipo II de piel Edad de inicio de los síntomas: 1 año Eritema a mínima exposición solar Efélides aisladas en zonas de exposición solar, nevus aislados, discreto eritema en mejillas Daño actínico crónico FE I |
| P4 (F/19 años) | 247,5 | 122 | Competente | Normal | Fototipo I de piel Edad de inicio de los síntomas: lactante Eritema a mínima exposición solar Efélides en todo el cuerpo, más abundantes en cara y hombros, pequeñas maculas hipocrómicas Daño actínico crónico FE I |
| P5 (F/15 años) | 227,5 | 102,65 | Competente | Normal | Fototipo I de piel Edad de inicio de los síntomas: lactante Eritema a mínima exposición solar Efélides en todo el cuerpo Daño actínico crónico FE I |

| Pacientes (Sexo/ Edad) | Daño del ADN post rUV-C a los 45 minutos (UA) | Capacidad de reparación del ADN (%) | Fenotipo de la REN ** | Expresión de la polimerasa eta | Características clínicas |
|---|---|---|---|---|---|
| P5 (F/15 años) | 227,5 | 102,65 | Competente | Normal | Fototipo I de piel Edad de inicio de los síntomas: lactante Eritema a mínima exposición solar Efélides en todo el cuerpo Daño actínico crónico FE I |
| P6 (M/17 años) | 228 | 112,25 | Competente | Normal | Fototipo III de piel Edad de inicio de los síntomas: 4 años Eritema a mínima exposición solar Efélides y nevus en zonas de exposición solar en la espalda Trastorno del lenguaje y bajo rendimiento académico Queratitis actínica Fotofobia FE I |
| P8 (M/12 años) | 196,5 | 96,74 | Competente | Normal | Fototipo II de piel Edad de inicio de los síntomas: 4 años Eritema a mínima exposición solar Efélides en zonas de exposición solar Piel ligeramente seca Eritema en mejillas y nariz, múltiples nevus APF de cáncer de piel III grado. Daño actínico crónico Fotofobia FE I |
| P9 (F/2 años) | 158# | 78 | Competente | Normal | Fototipo III de piel Edad de inicio de los síntomas: lactante Eritema a mínima exposición solar Efélides y nevus en áreas de exposición solar, incluso en cabeza Piel seca, cabello seco quebradizo Nevo de Spitz Elastosis focal, daño actínico FE I |
| P12 (M/18 años) | 111,5# | 54,8 | Competente | Normal | Fototipo III de piel Edad de inicio de los síntomas: 3 años Eritema a mínima exposición solar Efélides abundantes en cara, menos en cuello y brazos Piel ligeramente seca Daño actínico crónico FE I |
| P14 (M/21 años) | 106,5# | 52,4 | Competente | Normal | Fototipo I-II de piel Edad de inicio de los síntomas: 3 años Eritema a mínima exposición solar Efélides por todo el cuerpo Daño actínico crónico Fotofobia FE I |
| P15 (M/17 años) | 122# | 60 | Competente | Normal | Fototipo I de piel Edad de inicio de los síntomas: lactante (9meses) Eritema a mínima exposición solar, Abundantes efélides y maculas hipercrómicas en todo el cuerpo Piel seca APF de cáncer de piel II grado. Queratosis actínica a los 11 años FE II |
| P17 (M/6 años) | 267,5 | 131,7 | Competente | Normal | Fototipo I-II de piel Edad de inicio de los síntomas: 1 año Eritema a mínima exposición solar Abundantes lesiones hiperpigmentadas, efélides y léntigos en cara, tronco, hombros y brazos Lesión cicatricial atrófica en pirámide nasal Queilitis de los labios Hiperqueratosis, daño actínico FE I-II |
| P19 (M/18 años) | 210 | 103,4 | Competente | Normal | Fototipo I-II de piel Edad de inicio de los síntomas: lactante Eritema a mínima exposición solar Efélides en la cara Múltiples nevus pigmentados Fotofobia Psoriasis, Daño actínico FE I |

M: masculino; F: femenino; UA: unidades arbitrarias; CCB: carcinoma de células basales; FE: Fase evolutiva de la enfermedad; APF: antecedentes patológicos familiares

#Daño del ADN post rUV-C a los 45 minutos de incubación por debajo de 158,5 UA, tercer cuartil, punto de corte de los valores de referencia del laboratorio

**El PD de cada individuo fue mayor del 20% del valor promedio de referencia del laboratorio, considerado como el 100% de la actividad de reconocimiento y escisión de la REN (100.4 %±26)

Fuente: Elaboración propia

## DISCUSIÓN

En el presente trabajo la aplicación del algoritmo diagnóstico de XP en pacientes cubanos (15) permitió descartar la enfermedad en los doce sujetos estudiados, con características clínicas sugestivas de la enfermedad. Al mostrar una REN eficiente se excluye el XP clásico, mientras la expresión normal observada de la polimerasa eta permite desestimar el XP variante. Varias investigaciones previas en pacientes cubanos han descrito la exclusión de la forma clásica de la enfermedad mediante la utilización del ensayo cometa alcalino, al mostrar una capacidad REN competente post rUV-C.(11-13) Sin embargo, en estos trabajos no se reporta todavía la aplicación del ensayo western blot para contribuir al diagnóstico del subtipo XPV. Recientemente fue descrita la expresión disminuida de POLH mediante este ensayo en dos pacientes y su identificación como candidatos de presentar XP variante.(15) En el estudio actual se dedujo que los 12 pacientes no presentan la forma variante de la enfermedad, al considerarse normal la expresión de la proteína.

Por otra parte, la variabilidad interindividual observada de la actividad de la REN, en conjunto con las características clínicas, sugirió el análisis de otras posibilidades diagnósticas. En pacientes XPE se han reportado actividades de reparación de hasta un 50% y 60%, aunque determinado por síntesis de ADN no programada.(9,22,23) Este subtipo genético tiene conservada la REN en regiones transcripcionalmente activas, por lo presentan una reparación residual funcional. Esta actividad residual de reparación ha permitido explicar la respuesta cutánea menos severa a las rUV. Los pacientes XPE pueden presentar un fenotipo clínico leve con el grado más bajo de sensibilidad a la radiación solar de todos los grupos XP. Las alteraciones pigmentarias progresan gradualmente desde los 2-3 años, sin desarrollar respuesta exagerada por quemadura a la mínima exposición solar, aunque el fotoenvejecimiento y el cáncer de piel ocurren desde edades tempranas en zonas expuestas.(6,8, 24) En esta serie, cuatro pacientes (P1, P12, P14 y P15) tuvieron reparaciones semejantes con un comienzo de los síntomas en el rango de edad mencionado, excepto uno que inició en la etapa de lactante. Tres de ellos manifestaron eritema a la mínima exposición, en correspondencia con los fototipos bajos de piel que exhibieron, y tuvieron cambios pigmentarios progresivos. No presentaron cáncer de piel, aunque uno presentó queratosis actínica a los 11 años, considerada un carcinoma escamoso in situ de la piel; (3) mientras que el paciente con fototipo V de piel desarrolló un CCB en la mejilla izquierda a los 12 años. Coincidentemente, las lesiones precancerosas y cancerosas de piel se describen a edades tempranas en individuos XP.(5-9) No obstante, el XPE es poco frecuente, representa el 1% con respecto al resto de los subtipos genéticos. Su diagnóstico ha resultado controversial debido a la clínica leve y a los niveles elevados de reparación, que hacen difícil distinguirlo de pacientes XPV y de individuos normales. Algunos pacientes XPE han sido reclasificados a otros grupos genéticos (XPF, XPV, Síndrome de sensibilidad a la rUV).(25) Otro subtipo genético en el que se ha evidenciado actividad de reparación residual que puede ser del 50% es el XPD.(7,9) Este diagnóstico podría descartarse dado que no presentaron una respuesta exagerada a la minina exposición y la degeneración neurológica no está presente.(6,9,22)

### Variaciones genéticas que afectan el funcionamiento de la REN

Otras posibilidades diagnósticas que pudieran explicar el fenotipo clínico en este grupo de pacientes son las variaciones genéticas que pueden afectar el funcionamiento de la REN. Por ejemplo, la edición alternativa del transcrito primario de genes de esta vía, con un grado funcional variable, puede llevar a una disminución de la capacidad de reparación y de otras funciones que realicen, ejerciendo un efecto dominante negativo.(26) Así, una isoforma de XPC que reduce la capacidad de reparación al 50%, se detectó en un paciente XPC y en sujetos sanos, donde podría estar asociada con una probabilidad dos veces mayor de presentar melanoma.(27) Isoformas patológicas de XPG con actividad residual de reparación produjeron un fenotipo clínico menos severo y una mayor supervivencia libre de cáncer de piel en pacientes con el complejo XP-Síndrome de Cocaine.(28) Análogamente, la variabilidad en la capacidad de reparación observada podría deberse a polimorfismos genéticos de la REN. Resultados similares de ensayo cometa con UV-C han sido reportados en sujetos sanos, en los que algunos individuos presentaron una capacidad de reparación más baja que el resto. Esta variabilidad en la capacidad de reparación debido a diferencias genéticas ha sido relacionada con una mayor susceptibilidad genética para el cáncer.(16,29) Particularmente, se ha confirmado la asociación de polimorfismos en XPA con el CCB.(30, 31) y de XPC con el melanoma.(26) Los niveles de reparación del 50% al 60% en los cuatro pacientes en análisis, podrían estar reflejando una actividad de reparación ligeramente disminuida debida a algún polimorfismo en genes de este mecanismo, en especial en los pacientes P1 y P15 que desarrollaron tempranamente cáncer de piel y queratosis actínica, respectivamente.

En individuos de piel clara polimorfismos en XPD se han relacionado con el riesgo de desarrollar melanoma.(32,33) o cáncer de piel no melanoma, que fue mayor en individuos con historia familiar de la enfermedad.(34) Cabe señalar que el paciente P15 presentó antecedentes familiares de cáncer de piel.

Otro grupo de polimorfismos que pueden afectar la REN, la pigmentación de la piel y el riesgo de cáncer de piel son los reportados en MCR1 (del inglés melanocortin 1 receptor), el gen del receptor 1 de la melanocortina; principal regulador de la pigmentación de la piel; y del que se han hallado más de 200 variantes polimórficas en poblaciones caucásicas. Algunos causan pérdida de la función del receptor que resulta en disminución de la síntesis de melanina y de la relación eumelanina/ feomelanina. La feomelanina posee efecto pro-oxidante y se asocia con el fenotipo "color rojo del cabello" (alelos RHC, del inglés Red Hair Color), piel clara, efélides, tendencia a las quemaduras y pobre habilidad de bronceado tras la exposición solar.(35,36) El MC1R participa en otras funciones independientes de la pigmentación de la piel como la activación del mecanismo REN y la defensa antioxidante.(36-38) Conforme a lo anterior pudiera considerarse que los individuos del presente estudio que tienen fototipos de piel clara fueran portadores de algunas de las variantes polimórficas del MC1R con un grado variable de disfunción. Se ha evidenciado una asociación significativa entre la presencia de efélides y de variantes de este gen, de manera independiente del color de la piel.(39) Al respecto, todos estos pacientes presentaron efélides en zonas de exposición, incluido el paciente con fototipo V de piel. En el caso específico de los pacientes que tuvieron una reparación del 50 al 60%, la presencia hipotética de alguno de estos polimorfismos sugeridos podría afectar la actividad de la REN, considerando la función reguladora que ejerce el MCR1 en la REN. Recientemente, se ha encontrado asociación de estos polimorfismos con la predisposición al melanoma en niños y adolescentes independiente del fototipo de piel, indicando la participación del MCR1 en vías no relacionadas con la pigmentación de la piel.(38)

En estos pacientes podría considerarse también el Síndrome de sensibilidad a la radiación UV (del inglés, UVSS) debido a mutaciones en los genes de la REN CSA, CSB o UVSSA. En este síndrome, de herencia autosómico recesiva, se produce fotosensibilidad y cambios pigmentarios, fundamentalmente efélides. El crecimiento, desarrollo mental y la esperanza de vida son normales. La reparación es eficiente y no existe predisposición a desarrollar cáncer,(40) por lo que se exceptuarían los pacientes que presentaron lesiones premalignas y CCB.

En el paciente de fototipo V de piel que presentó CCB podría considerarse además el Síndrome Gorlin o Síndrome de carcinoma de células basales nevoides. Múltiples CCB de aparición temprana en la pubertad caracterizan a esta entidad. Aunque presenta herencia autosómica dominante, con alta penetrancia y expresividad variable, en el 50% es esporádico; y solo en el 40% afecta a individuos afro-americanos, pues la pigmentación oscura de la piel los protege de las rUV.(41, 42) Una reevaluación multidisciplinaria del paciente permitiría detallar la presencia de criterios diagnósticos que contribuyan a su confirmación.

Finalmente, a partir de la normalidad de los marcadores bioquímicos determinados, los pacientes fueron descartados de presentar XP. Ello permitió valorar con más certeza otros presuntos diagnósticos, aunque cada hipótesis planteada requiere ser demostrada con estudios de secuencia del ADN que identifiquen las posibles variantes patogénicas o polimórficas. No obstante, el algoritmo diagnóstico aplicado constituye una herramienta útil más económica que orienta hacia un manejo y tratamiento más acertado.

## CONCLUSIONES

La normalidad de los marcadores bioquímicos analizados permitió la exclusión del diagnóstico de xeroderma pigmentoso en un grupo de pacientes con signos de daño actínico crónico y/o lesión premaligna o cáncer de piel.

## REFERENCIAS

1. Tang X, Yang T, Yu D, Xiong H, Zhang Sh. Current insights and future perspectives of ultraviolet radiation (UV) exposure: Friends and foes to the skin and beyond the skin. Environment International. 2024; 185. 108535. DOI: https://doi.org/10.1016/j.envint.2024.108535
2. Christian P, Vanover J, Scott T, Tullo G, D'Orazio JA. 2011. Epidermal Pigmentation, Nucleotide Excision Repair and Risk of Skin Cancer. J Carcinogene Mutagene S4:001. https://doi.org/10.4172/2157-2518.S4-001
3. Hosseini TM, Park SJ, Guo T. The Mutational and Microenvironmental Landscape of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A Review. Cancers. 2024; 16(16):2904. DOI: https://doi.org/10.3390/cancers16162904
4. Acuña Aguilarte PM, Gainza Bello GL, García Gómez R, Duquesne Alderete A, Chichay Torres L. Daño actínico crónico en pacientes pediátricos cubanos. Rev Cubana Pediatría [Internet]. 6 de octubre de 2025 [citado 13 de noviembre de 2025];97. Disponible en: https://revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/7479
5. Cleaver JE. Diagnosis of Xeroderma Pigmentosum and Related DNA Repair-Deficient Cutaneous Diseases. Curr Med Lit Dermatol. 2008; 13(2): 41–48. PMID: 22025901; PMCID: PMC3198809
6. Kraemer KH, DiGiovanna JJ, Tamura D. XerodermaPigmentosum. 2003 Jun 20 [Updated 2022 Mar 24]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2025. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1397/
7. Lehmann J, Seebode C, Martens MC and Steffen E. Xeroderma Pigmentosum. Facts and Perspectives. Anticancer Research. 2018; 38: 1159-1164. DOI: https://doi.org/10.21873/anticanres.12335
8. Leung AKC, Barankin B, Lam JM, Leong KF, Hon KL. Xeroderma pigmentosum: an updated review. Drugs Context. 2022;11: 2022-2-5. DOI: https://doi.org/10.7573/dic.2022-2-5
9. Moriwaki S, Kanda F, Hayashi M, Yamashita D, Sakai Y, Nishigori Ch. Xeroderma pigmentosum clinical practice guidelines. Journal of Dermatology. 2017; 44(10): 1087–1096. DOI: https://doi.org/10.1111/1346-8138.13907
10. Ono R, Masaki T, Takeuchi T, Shimizu A, Tanioka M, Kambe N et al. Three school-age cases of xeroderma pigmentosum variant type. Photodermatol Photoimmunol Photomed. 2013; 29: 132–139. DOI: https://doi.org/10.1111/phpp.12038
11. Roblejo H, Cuétara E, Acosta T, Lantigua A, Gutiérrez R, Pupo J, et al. Descripción clínica y capacidad de reparación del ADN por escisión de nucleótidos en pacientes cubanos con Xeroderma Pigmentoso. Rev Cubana Genet Comunit [Internet]. 2009 [citado 2023 Mar 24];3(1): [aprox. 6p.]. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/rcgc/v3n1/rcgc080109.htm.
12. Pupo Balboa Judith Beatriz, Gutiérrez Guriérrez Reinaldo, Lantigua Cruz Araceli, Suárez Pérez Neysi Luisa, Acosta Sánchez Tatiana, Pandolfi Blanco Anamarys et al. Fenotipo de la reparación por escisión de nucleótidos en pacientes cubanos con hipersensibilidad al sol. Rev Cubana Pediatr [Internet]. 2014 Jun [citado 2025 Nov 13]; 86( 2 ):[aprox. 12p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312014000200002&lng=es
13. Pupo JB, Acosta T, Gutiérrez R, Riverón G, Lantigua A, Pandolfi A, et al. Reparación por escisión de nucleótidos y estado redox en pacientes cubanos con hipersensibilidad a la radiación solar. Rev Cubana Genet Comunit [Internet]. 2016 [citado 2023 Mar 24];10(2):[aprox. 9p.]. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/rcgc/v10n2/rcgc050216.html
14. Velázquez Avila Y, Utra Jiménez M, Rodríguez Valenciano CR, Morales Solís M, Rodríguez Rey J. Propuesta de elementos clínicos para establecer criterios diagnósticos del xeroderma pigmentoso. Folia dermatol. cuban. [Internet]. 14 de marzo de 2023 [citado 2025 Nov 13];16(1). Disponible en: https://revfdc.sld.cu/index.php/fdc/article/view/244
15. Pupo-Balboa J, Marín-García M, Pandolfi-Blanco A, Fariñas-Rodríguez L, Lantigua-Cruz P. Pacientes jóvenes cubanos con diagnóstico clínico y bioquímico de xeroderma pigmentoso. Revista Finlay [revista en Internet]. 2024 [citado 2025 Nov 8]; 14(3):[aprox. 12 p.]. Disponible en: https://revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/1382
16. Cipollini M, He J, Rossi P, Baronti F, Micheli A, Barale.R. Can individual repair kinetics of UVC-induced DNA damage in human lymphocytes be assessed through the comet assay? Mutation Research. 2006; 601:150–161. DOI: DOI: https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2006.06.004.Epub 2006
17. Alapetite C, Benoit A, Moustacchi E, Sarasin A. The comet assay as a repair test for prenatal diagnosis of Xeroderma pigmentosum and trichothiodystrophy. J Invest Dermatol. 1997; 108(2): 154-9. DOI: https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12332692
18. Opletalova K, Bourillon A, Yang W, Pouvelle C, Armier J, Despras E et al. Correlation of phenotype/genotype in a cohort of 23 xeroderma pigmentosum-variant patients reveals 12 new disease-causing POLH mutations. Hum Mutat. 2014 Jan;35(1):117-28. DOI: https://doi.org/10.1002/humu.22462
19. Inui H, Oh KS, Nadem C, Ueda T, Khan, Ahmet M. Xeroderma Pigmentosum-Variant Patients from America, Europe, and Asia. J Invest Dermatol. 2008; 128(8):2055–2068. DOI: https://doi.org/10.1038/jid.2008.48
20. Tanioka M, Masaki T, Ono R, Nagano T, Otoshi-Honda E, Matsumura Y et al. Molecular Analysis of DNA Polymerase Eta Gene in Japanese Patients Diagnosed as Xeroderma Pigmentosum Variant Type. Journal of Investigative Dermatology. 2007; 127: 1745–1751. DOI: https://doi.org/10.1038/sj.jid.5700759
21. Pupo JB, Gutiérrez R, Pandolfi A, Cásido M, Valdés L, de Armas A. Daño basal del ADN en un grupo de individuos cubanos sanos mediante ensayo cometa. Acta Bioquím Clín Latinoam [Internet]. 2014[citado 2023 Mar 24];48(3):[aprox. 5p.]. http://www.scielo.org.ar/pdf/abcl/v48n3/v48n3a10.pdf.
22. Fassihi H, Sethib M, Fawcett H, Wing J, Chandlerd N, Mohammed S, et al. Deep phenotyping of 89 xeroderma pigmentosum patients reveals unexpected heterogeneity dependent on the precise molecular defect. PNAS. 2016:1236-1245. DOI: https://doi.org/10.1073/pnas.1519444113

23. Tang J, Chu G. Xeroderma pigmentosum grupo de complementación E y proteína de unión al ADN dañada por los rayos UV. Reparación del ADN (Amst). 2002; 1(8):601-16. DOI: https://doi.org/10.1016/s1568-7864(02)00052-6
24. Yurchenko, AA, Rajabi, F., Braz-Petta, T. et al. Genomic mutation landscape of skin cancers from DNA repair-deficient xeroderma pigmentosum patients. Nat Communications. 2023; 14:2561. DOI: https://doi.org/10.1038/s41467-023-38311-0
25. Itoh T, Linn S, Ono T, Yamaizumi M. Reinvestigation of the classification of five cell strains of xeroderma pigmentosum group E with reclassification of three of them. J Invest Dermatol. 2000 May;114(5):1022-9. DOI: https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.2000.00952.x.
26. Martens MC, Steffen E Steffen Emmert and Boeckmann L. Xeroderma Pigmentosum: Gene Variants and Splice Variants. Genes. 2021; 12: 1173. DOI: https://doi.org/10.3390/genes12081173
27. Pesz KA, Bieniek A, Gil J, Laczmanska I, Karpinski P, Makowska I, Trusewicz A, Sasiadek MM. Polymorphisms in nucleotide excision repair genes and basal cell carcinoma of the skin. International Journal of Dermatology. 2014;53:1474–1477. DOI: https://doi.org/10.1111/ijd.12156
28. Lehmann J, Schubert S, Seebode Ch, Apel A, Ohlenbusch A and Emmert S. Splice variants of the endonucleases XPF and XPG contain residual DNA repair capabilities and could be a valuable tool for personalized medicine. Oncotarget. 2018; 9(1):1012-1027. DOI: https://doi.org/10.18632/oncotarget.23105
29. Zheng W, He JL, Jin LF, Lou JL, Wang BH. Detecting DNA repair capacity of human lymphocytes exposed to ulytraviolet C with comet assay. Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi. 2004 abril; 22 (2): 93-5. Chinese. PMID: 15130435. DOI: https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1001-9391.2004.02.004
30. Lin Y, Chahal HS, Wu W, Cho HG, Ransohoff KJ, Song F, Tang JY, Kavita Y. Sarin KG, Han J. Association study of genetic variation in DNA repair pathway genes and risk of basal cell carcinoma. Int. J. Cancer. 2017; 141: 952–957. DOI: https://doi.org/10.1002/ijc.30786
31. Yuan M, Yu Ch and Yu K. Association of human XPA rs1800975 polymorphism and cancer susceptibility: an integrative analysis of 71 case–control studies. Cancer Cell Int. 2020; 20:164. DOI: https://doi.org/10.1186/s12935-020-01244-5
32. Qingyi We. Chapter 24 / Repair of UV-Induced DNA Damage and Melanoma Risk. From Melanocytes to Melanoma: The Progression to Malignancy. Edited by Vincent J. Hearing and Stanley P.L. Leong. 678 pp. illustrated. Totowa, NJ, Humana Press, 2006. DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-59259-994-3_24
33. Mocellin S, Verdi D and Nitti D. DNA repair gene polymorphisms and risk of cutaneous melanoma: a systematic review. and meta-analysisCarcinogenesis. 2009; (30)10: 1735–1743. DOI: https://doi.org/10.1093/carcin/bgp207
34. Vogel UB, Hedayati M, Dybdahl M, Grossman L, Nexø B. Polymorphisms of the DNA repair gene XPD: correlations with risk of basal cell carcinoma revisited. Carcinogenesis 2001;22(6):899-904 DOI: https://doi.org/10.1093/carcina/22.6.899. Erratum in: Carcinogenesis 2002; 23(2):373
35. Tagliabue E, Gandini S, Bellocco R, Maisonneuve P, Newton-Bishop J, Polsky D et at. MC1R variants as melanoma risk factors independent of at-risk phenotypic characteristics: a pooled analysis from the M-SKIP Project. Cancer Management and Research. 2018; 10: 1143–1154. DOI: https://doi.org/10.2147/CMAR.S155283
36. Swope VB and Abdel-Malek ZA. MC1R: Front and Center in the Bright Side of Dark Eumelanin and DNA Repair. Int. J. Mol. Sci. 2018; 19: 2667. DOI: https://doi.org/10.3390/ijms19092667.
37. Tagliabue E, Fargnoli MC, Gandini S, Maisonneuve P, Liu F, Kayser M, Nijsten T, Han J, Kumar R, Gruis NA, Ferrucci L, Branicki W, Dwyer T, Blizzard L, Helsing P, Autier P, García-Borrón JC, Kanetsky PA, Landi MT, Little J, Newton-Bishop J, Sera F, Raimondi S. MC1R gene variants and non-melanoma skin cancer: a pooled-analysis from the M-SKIP Project. British Journal of Cancer. 2015; 113: 354–363. DOI: https://doi.org/10.1038/bjc.2015.231.
38. Pellegrini C, Botta F, Massi D, Martorelli C, Facchetti F, Gandini S et al. MC1R variants in childhood and adolescent melanoma: a retrospective pooled analysis of a multicentre cohort. Lancet Child Adolesc Health. 2019 mayo;3(5):332-342. DOI: https://doi.org/10.1016/S2352-4642(19)30005-7.
39. Bastiaens M, ter Huurne J, Gruis N, Bergman W, Westendorp R, Vermeer BJ, Bouwes Bavinck JN. The melanocortin-1-receptor gene is the major freckle gene. Hum Mol Genet. 2001 Aug 1;10(16):1701-8. DOI: https://doi.org/10.1093/hmg/10.16.1701
40. Spivak G, Hanawalt PC. Photosensitive Human Syndromes. Mutat Res. 2015; 776: 24–30. DOI: https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2014.11.003
41. Poladian K, Difato TC, Anderson KL, Taylor SL. Gorlin syndrome in a patient with skin type VI. Dermatol Online J. 2019 Nov 15;25(11):13030/qt64c4p1sq. PMID: 32045149.
42. Evans DG. Nevoid Basal Cell Carcinoma Syndrome. 2002 jun 20 [Updated 2024 Feb 22]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2025. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1151/

## AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a todos los pacientes y tutores por acceder a participar en la investigación, a los sujetos sanos que contribuyeron a establecer los valores de referencia del laboratorio, así como a la comisión nacional multidisciplinaria y a los dermatólogos que evaluaron a estos pacientes. Agradecen asimismo al Centro de Investigaciones Científicas de la Defensa Civil de Cuba por la valiosa asesoría en la estandarización del ensayo western blot.

## FINANCIACIÓN

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo de la presente investigación.

## CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

## CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

Conceptualización: Judith Beatriz Pupo-Balboa, Mónica Marín-García, Paulina Araceli Lantigua-Cruz
Curación de datos: Judith Beatriz Pupo-Balboa, Mónica Marín-García, Lucía Fariñas-Rodríguez
Análisis formal: Judith Beatriz Pupo-Balboa, Mónica Marín-García, Paulina Araceli Lantigua-Cruz
Investigación: Judith Beatriz Pupo-Balboa, Mónica Marín-García, Paulina Araceli Lantigua-Cruz
Metodología: Judith Beatriz Pupo-Balboa, Mónica Marín-García, Lucía Fariñas-Rodríguez
Administración del proyecto: Judith Beatriz Pupo Balboa.
Recursos: Judith Beatriz Pupo-Balboa
Software: Judith Beatriz Pupo-Balboa
Supervisión: Judith Beatriz Pupo-Balboa
Validación: Judith Beatriz Pupo-Balboa, Lucía Fariñas-Rodríguez, Paulina Araceli Lantigua-Cruz
Visualización: Judith Beatriz Pupo-Balboa
Redacción del borrador original: Judith Beatriz Pupo-Balboa
Redacción – revisión y edición: Judith Beatriz Pupo-Balboa, Mónica Marín-García, Paulina Araceli Lantigua-Cruz, Lucía Fariñas-Rodríguez