



Pendekatan Multidisipliner Xeroderma Pigmentosum

Gabriela Reginata

Dokter Internship RSUD DR. R. Soedjono Selong, Lombok Timur, Nusa Tenggara Barat, Indonesia

ABSTRAK

Xeroderma pigmentosum (XP) adalah penyakit kulit autosomal resesif, ditandai dengan gejala fotosensitivitas yang nyata. Penderitanya tidak mampu memperbaiki kerusakan DNA akibat radiasi sinar ultraviolet, menyebabkan berbagai manifestasi klinis: lentiginosis, perubahan pigmentasi dan penuaan dini kulit, abnormalitas oftalmologik dan neurologik, sering disertai keganasan yang menyebabkan kematian. Setidaknya ada delapan bentuk XP, mulai dari XP-A hingga XP-G dan XP-varian (XP-V) yang teridentifikasi hingga saat ini. Diagnosis berdasarkan gambaran klinis yang dikonfirmasi dengan analisis seluler untuk menilai kerusakan reparasi DNA. Pendekatan tatalaksana multidisiplin sangat penting; diagnosis dini dan proteksi ketat dari pajanan sinar matahari dapat meningkatkan kualitas serta harapan hidup penderitanya.

Kata kunci: Pendekatan multidisipliner, xeroderma pigmentosum

ABSTRACT

Xeroderma pigmentosum is an autosomal recessive skin disease, characterized by prominent symptoms of photosensitivity. Affected individuals are unable to repair ultraviolet radiation induced DNA damage, leading to variety of clinical manifestations: lentiginosis, pigmented changes and premature skin aging, ocular and neurological abnormality, often accompanied by malignancy causing death. There are a least eight forms of XP, which are XP-A to XP-G and XP-variant (XP-V) have been identified. Diagnosis is diagnosed based on clinical symptoms, confirmed by cellular analysis to assess defective DNA repair. A multidisciplinary approach is crucial; early diagnosis and rigorous photoprotection can improve the quality of life and life expectancy of affected individuals. **Gabriela Reginata. Multidisciplinary Approach to Xeroderma Pigmentosum**

Keywords: Multidisciplinary approach, xeroderma pigmentosum

PENDAHULUAN

Xeroderma pigmentosum merupakan penyakit autosomal resesif yang jarang, disebabkan oleh defek gen pada jalur eksisi nukleotida (*Nucleotide Excision Repair* - NER) atau sintesis DNA translesional, ditandai dengan fotosensitivitas kulit terhadap cahaya dengan panjang gelombang 280-310 nm.¹ Gambaran klinis sangat bervariasi, termasuk gejala penuaan dini kulit, kanker kulit akibat sinar ultraviolet, abnormalitas oftalmologi dan neurologi.^{2,3} Diagnosis XP berdasarkan gejala klinis didukung analisis genetika molekuler dan fungsional untuk menentukan defek gen yang tepat.² Pada penyakit XP, dibutuhkan perawatan lintas disiplin ilmu untuk meningkatkan kualitas hidup penderita.³

Sejarah

Xeroderma pigmentosum pertama kali dilaporkan pada tahun 1874 di Wina oleh Moritz Kaposi, seorang profesor dermatologi asal Hungaria.⁴ Awalnya disebut xeroderma atau *parchment-like skin* untuk menggambarkan

kulit kering dan pada tahun 1882 ditambahkan "pigmentosum" untuk menekankan kelainan pigmen yang mencolok.⁵ Tahun 1883, Albert Neisser menjelaskan keterkaitan XP dengan degenerasi sistem saraf.⁶ Pada tahun 1932, Carlos De Sanctis dan Aldo Cacchione, dokter dari Italia, melaporkan tiga saudara kandung yang menderita XP dengan degenerasi sistem saraf, retardasi mental, dan abnormalitas fisik lain yang disebut sindrom *De Sanctis-Cacchione*.⁷ Komplikasi neurologi selanjutnya dijelaskan oleh Reed tahun 1965.⁸ Publikasi pertama pada orang kulit hitam di Afrika dilakukan oleh Loewenthal dan Trowell tahun 1938,⁹ sedangkan di Amerika pada tahun 1940 oleh King dan Hamilton.¹⁰

Reparasi DNA

Pasien XP tidak dapat memperbaiki kerusakan DNA yang disebabkan oleh radiasi sinar ultraviolet.^{2,3} Ada mutasi gen yang mengkode protein dalam proses NER (*Nucleotide Excision Repair*), yaitu jalur untuk memperbaiki berbagai jenis kerusakan DNA, termasuk

cyclobutane pyrimidine dimers (CPDs)¹¹ dan *pyrimidine (6-4) pyrimidone* (6-4 PPs)¹² yang diproduksi setelah kulit terekspos sinar ultraviolet. Mutasi satu dari tujuh gen XP (XP-A, XP-B, XP-C, XP-D, XP-E, XP-F, XP-G) akan menimbulkan kerusakan NER.^{2,3,13} Terdapat satu varian lain gen XP yang dikenal dengan XP-V, proses NER berjalan normal namun terdapat mutasi gen polimerase translesional η pada jalur replikasi DNA.¹⁴

Defek gen pada XP bertanggung jawab setidaknya untuk enam bentuk klinis berbeda, yaitu: 1) xeroderma pigmentosum, 2) xeroderma pigmentosum dengan gejala neurologis, 3) *trichothiodystrophy*, 4) xeroderma pigmentosum dengan gejala *trichothiodystrophy*, 5) xeroderma pigmentosum dengan gejala sindrom *Cockayne*, dan 6) sindrom serebrokulofasioskeletal.¹⁵

Epidemiologi

XP ditemukan di seluruh dunia, mencakup



semua kelompok etnis dengan rasio laki-laki dan perempuan sama besar.¹⁴ Di Jepang, insidens kasus XP adalah 1:20.000-100.000,¹⁶ di Amerika sebesar 1:1.000.000,¹⁷ dan estimasi 2,3 per satu juta kelahiran hidup di Eropa Barat.¹⁸ Wilayah geografis tertentu seperti Mayotte (Samudera Hindia), Timur Tengah, dan Afrika Utara mempunyai prevalensi jauh lebih besar, terutama disebabkan wilayahnya yang terisolasi, pengaruh sosiokultural, dan kurangnya mobilitas.^{16,19} Kejadian XP di Jepang 10 kali lebih tinggi dibandingkan dengan negara-negara barat, sekitar 60% adalah grup XP-A.^{16,20} Grup XP-C adalah yang paling banyak di dunia, yaitu sebesar 43%, diikuti oleh grup XP-D (28%), XP-A (9%), XP-V (7%), XP-E dan XP-G (3%), XP-B (1%), serta XP-F (<1%).²¹

GAMBARAN KLINIS

Pasien XP saat lahir tampak normal. Kelainan baru timbul setelah kulit terpajan sinar ultraviolet. Gejala klinis utama adalah fotosensitivitas, reaksi hebat jika sedikit terpajan matahari.^{22,23} Kelainan meliputi gangguan kulit, mata, sistem saraf, hingga pengaruh psikologis.^{3,22}

Kulit

Luka bakar adalah respons normal jika terpajan sinar ultraviolet. Namun pada pasien XP, luka bakar yang terjadi berat dan berlangsung lama.²² Gambaran klinis XP sebagian besar ditentukan oleh tingkat pajanan sinar ultraviolet pada daerah yang terpajan matahari, usia pasien saat didiagnosis, dan saat inisiasi agen fotoproteksi.³

Gejala kulit rata-rata muncul saat usia 1-2 tahun.²² Pada semua pasien XP ditemukan banyak makula hiperpigmentasi (*freckle-like pigmentation*) di bagian tubuh yang terpajan matahari, kulit sangat kering, kasar, dan atrofi.²² Jumlah lentigo sangat banyak dan warnanya menghitam menyerupai kutil. Telangiectasia dapat terjadi setelahnya.²⁰ Keratosis aktinik sebagai lesi pra-kanker dapat muncul pada kulit pasien XP usia muda.²²

Kanker

XP memiliki risiko lebih dari 10.000 kali lipat menjadi kanker kulit non-melanoma dan 2.000 kali lipat berisiko menjadi melanoma pada usia kurang dari 20 tahun. Usia rata-rata diagnosis kanker kulit non-melanoma adalah 8-9 tahun, lebih muda dibandingkan dengan diagnosis melanoma, yaitu pada usia 22 tahun.^{17,21,22}

Pajanan sinar ultraviolet terhadap area perioral menyebabkan keganasan mukokutaneus, yang tersering adalah karsinoma sel skuamosa ujung lidah.²⁴ Keganasan lain yang pernah dilaporkan adalah menyerang otak (sarkoma dan meduloblastoma), sistem saraf pusat (astrocitoma chorda spinalis), tiroid, paru, rahim, payudara, pankreas, lambung, ginjal, testis, dan leukemia.^{17,25-27}

Mata

Kelainan mata sama seringnya dengan kelainan kulit, dan merupakan gambaran penting XP.²² Bagian posterior mata (retina) terlindungi dari pajanan sinar ultraviolet oleh bagian anterior mata, sehingga perubahan oftalmologi hanya dijumpai di bagian anterior, mengenai konjungtiva, kornea, lensa, dan kelopak mata. Kelainan awal berupa fotofobia dan injeksi konjungtiva.^{22,22} *Dry eye*, pinguekula, dan pterigium juga dapat terjadi.² Pajanan ultraviolet terus-menerus menyebabkan keratitis berat yang berlanjut dengan kekeruhan kornea. Kelopak mata akan mengalami hiperpigmentasi dan hilangnya bulu mata. Atrofi kelopak mata menyebabkan ektropion dan entropion.²² Tumor timbul di sekitar mata seperti epiteloma, karsinoma sel skuamosa, dan melanoma.^{13,22}

Sistem Saraf

Abnormalitas sistem saraf terjadi pada kurang lebih 30% penderita XP.²² Kelainan saraf timbul mengikuti gejala kulit.³ *Onset*-nya pada awal masa bayi atau timbul kemudian (dekade kedua) pada beberapa pasien.^{3,22} Kelainan neurologi dapat bersifat ringan (hiporefleksia) sampai berat, dengan retardasi mental, tuli sensorineural, spastisitas, dan kejang. Yang terberat adalah sindrom *De Sanctis – Cacchione*, termasuk kelainan kulit dan mata sebagai gejala klasik XP, disertai abnormalitas tubuh lain seperti mikrosefali, *dwarfism*, hipogonadisme, retardasi pertumbuhan, gangguan pendengaran, koreoatetosis, ataksia, kuadriparesis dengan pemendekan tendon *Achilles*.^{7,22,29}

Psikologis

Isolasi sosial dialami pasien XP. Pada umumnya, pasien XP akan mengalami cemas, kemarahan, hingga depresi dan tidak memiliki harapan. Dampak kondisi ini akan semakin menurunkan kualitas hidup. Pasien yang kehilangan semangat hidup akan makin malas berinteraksi dengan orang lain.²³

Diperlukan perlindungan diri terhadap pajanan sinar ultraviolet seperti pakaian serba tertutup, baju lengan panjang, sarung tangan, kacamata, topi, kaos kaki, sepatu, bahkan masker pelindung muka setiap keluar rumah.^{3,22} Keadaan ini sangat menonjol di mata umum, berpotensi menjadi bahan pembicaraan; di usia sekolah mungkin menjadi ejekan teman-teman sebayanya,³ ditambah dengan keterbatasan berinteraksi dengan orang lain, aktivitas, olahraga, bermain, dan belajar. Kecemasan akan kehilangan ingatan, penyakit kanker, berbagai kelainan fisik, serta prosedur operasi yang terfokus di wajah menjadi beban psikologis penderita. Studi kasus di Finlandia menyatakan bahwa delapan dari sebelas pasien XP mengalami ketakutan berlebihan dan cenderung menutup diri.²⁹

Diagnosis

Secara umum, XP didiagnosis berdasarkan gejala klinis, idealnya melalui kolaborasi beberapa spesialisasi seperti spesialis kulit, mata, saraf, THT, patologi anatomi, dan ahli genetika.² Riwayat eritema, lentigo, dan peningkatan pigmentasi pasca-terpaparan sinar matahari, disertai fotofobia dan konjungtivitis pada anak kecil dapat menjadi tanda awal XP. Diagnosis banding dari XP adalah luka bakar, alergi, reaksi obat, atau kelainan genetik lain.

Tes tingkat seluler menilai kerusakan reparasi DNA.^{2,3} Prosedur ini membutuhkan biopsi dengan mengambil 4 mm kulit yang tidak terpajan matahari seperti di area bokong.^{3,20} Selanjutnya, spesimen ini dikultur fibroblas, diikuti pemajanan terhadap sinar ultraviolet, dan analisis pengukuran *unscheduled DNA synthesized* (UDS) dengan autoradiograf,³⁰ *liquid scintillation counting*,³¹ atau uji fluoresensi.³² UDS mengacu pada kemampuan sintesis DNA baru pasca-kerusakan DNA. Penurunan UDS dapat menjadi tolak ukur diagnosis XP.^{3,20}

XP-V memiliki UDS normal. Sel pada XP-V tidak sensitif terhadap sinar ultraviolet, namun sensitif terhadap kafein, sehingga diagnosis XP-V dilakukan dengan kultur fibroblas yang diinkubasi dalam kafein.³³ Baru-baru ini, skrining terhadap pasien yang diduga XP-C dapat dilakukan dengan cepat menggunakan pewarnaan imunohistokimia (antibodi terhadap protein XP-C), tetapi cara ini tidak dapat digunakan untuk diagnosis³⁴ karena yang terlihat adalah perubahan patologi. Lesi



kulit menunjukkan perubahan *photoaging* berat, lentiginosa, atau keganasan kulit.³⁵ Jika terdapat riwayat keluarga XP, dapat dilakukan deteksi kelainan pra-natal dengan kultur sel yang berasal dari cairan amnion saat usia gestasi 10-12 minggu.³⁶

Konseling Genetika

Pada penyakit yang diturunkan seperti XP, konseling genetika menjadi penting. Pasien atau keluarga diberi saran dan nasihat tentang konsekuensi penyakit, probabilitas progresivitas, pencegahan, dan penanganan penyakitnya. Konseling genetika pra-nikah diberikan pada pasangan yang memiliki latar belakang hubungan keluarga dekat, sedangkan konseling genetika pra-konsepsi diberikan pada pasangan yang sudah menikah, namun berisiko menderita kelainan genetik.^{3,20}

Tatalaksana

Hal terpenting adalah proteksi diri terhadap matahari, pakaian serba tertutup, kerudung, kacamata, masker, dan rambut panjang.²² Penggunaan tabir surya dan *lipbalm* juga sangat dianjurkan.^{3,20} Semua kaca di rumah, mobil, sekolah, tempat kerja harus ditutup, harus dihindari dari pajanan sinar lampu bioskop, rumah sakit, lampu halogen, lampu metal *halide*, dan lampu pijar lain.²² Karena serba tertutup, penderita XP dapat mengalami defisiensi vitamin D, maka diberikan suplemen vitamin D dalam bentuk tablet, *spray*, atau injeksi intramuskuler pada kasus berat.³ Segala bentuk pajanan bahan karsinogenik seperti rokok dan polutan lainnya harus dihindari.^{20,22} Untuk mengatasi *dry eye*, digunakan air mata buatan yang mengandung metilselulosa. Transplantasi kornea dilakukan pada kekeruhan kornea pada keratitis berat.²²

Pemeriksaan rutin dilakukan setiap 3-6 bulan, terutama untuk deteksi lesi prakanker seperti keratosis aktinik.^{20,22} Pemberian pengobatan secara topikal dengan 5-fluorourasil, imiquimod, atau krioterapi dengan nitrogen cair. Terapi fotodinamik dengan *photosensitizer* topikal asam 5-amino levulinat digunakan untuk lesi multipel. Untuk area luas, dermabrasi dapat dilakukan untuk menghilangkan lapisan epidermis yang rusak. Berbagai prosedur pembedahan, elektrodesikasi dan kuretase, ataupun terapi sinar dilakukan untuk menangani keganasan kulit. Preparat isotretinoin oral berguna untuk

mencegah neoplasma baru.²²

Aplikasi topikal enzim fotoliase atau T4 endonuklease untuk mencegah munculnya lesi pra-kanker dan kanker belum diakui FDA (*Food and Drug Administration*).³⁷ Studi terbaru adalah studi mengenai manfaat antibiotik (Gentisin dan Gentamisin) sebagai terapi untuk menghentikan mutasi kodon pada gen XP.³⁸

Dukungan Psikologis

Penderita XP dapat mengalami tekanan psikologis seperti sedih dan putus asa, kurang informasi mengenai penyakitnya, dan biaya pengobatan.³ Penderita XP membutuhkan perhatian agar tetap berpikir positif dan semangat. Dukungan sosial dapat diberikan oleh keluarga, teman, masyarakat, ataupun kalangan profesional untuk mendampingi penderita saat pengobatan dan operasi.

Diagnosis Banding

Pada kasus berat, XP dapat mudah didiagnosis. Namun pada gejala ringan, perlu dipikirkan diagnosis banding lain. Urtikaria pasca-pajanan matahari dapat disingkirkan dengan membaiknya gejala setelah beberapa jam. Pada protoporfiria eritropoetik ditemukan peningkatan kadar protoporfirin dalam plasma dan sel darah merah, serta tidak setiap bagian tubuh yang terpajan matahari mengalami erupsi.²⁰ Untuk sindrom *Cockayne*, manifestasinya berupa lesi eritema tanpa perubahan pigmentasi seperti pada XP, berkaitan dengan kakeksia, *dwarfism*, dan gangguan intelektual berat.^{20,22} Sensitivitas terhadap matahari pada sindrom Rothmund-Thompson juga tidak berhubungan dengan peningkatan pigmentasi kulit. Sindrom Leopard dapat disingkirkan karena lentigo yang paling banyak di leher, badan dan perut, baik pada daerah terpajan maupun tidak terpajan matahari. Pada sindrom Peutz-Jeghers, kelainan kulit berupa makula hiperpigmentasi pada akral dan periorbita, *eyelid*, bibir, dan mukosa bukal. Lesi kulit lama-kelamaan memudar, tapi lesi mukosa menetap.²⁰

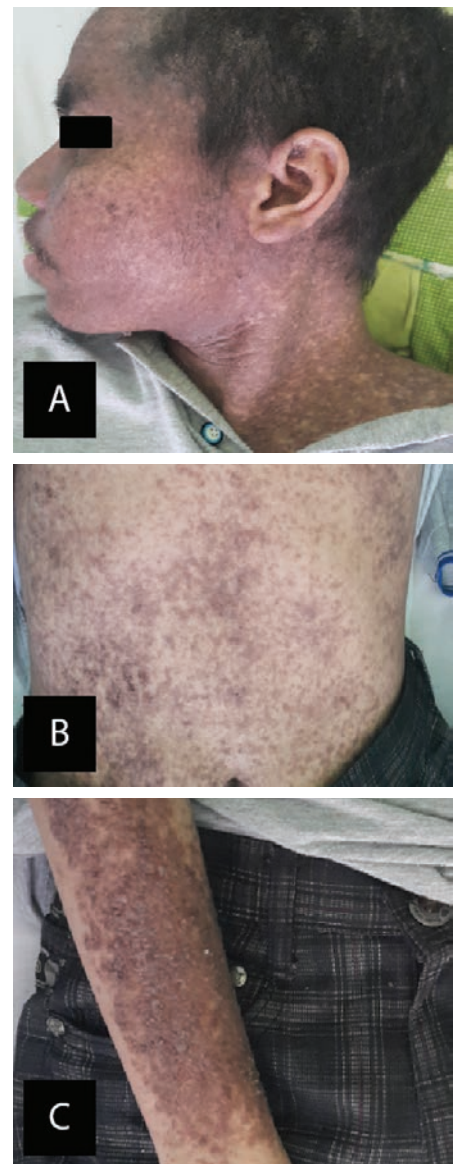
Prognosis

Pasien XP tanpa gejala neurodegeneratif dengan diagnosis dini dan proteksi penuh terhadap pajanan matahari memiliki prognosis yang baik.²⁰ Mereka dapat hidup relatif normal, namun tetap membutuhkan

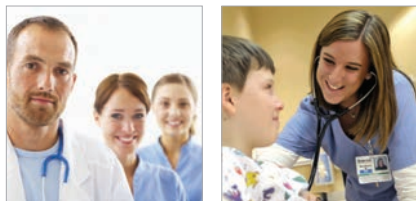
perhatian khusus, terutama saat aktivitas di luar ruangan. Abnormalitas sistem saraf yang progresif dan kanker menyebabkan prognosis kurang baik.^{3,20}

PENUTUP

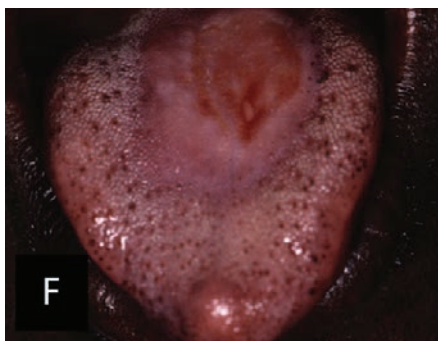
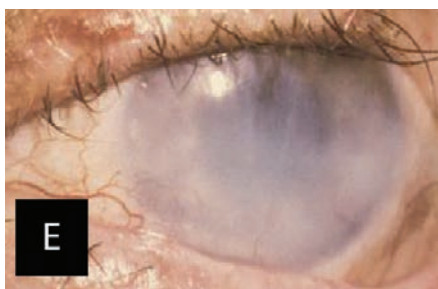
Penelitian masih terus dilakukan.⁴ Meski tidak dapat sembuh, diagnosis XP penting untuk ditegakkan sedini mungkin. Penjagaan ketat dari pajanan sinar ultraviolet penting untuk mencegah keparahan penyakit, dan dibutuhkan pendekatan multidisipliner.³ Analisis genetika dan terapi diharapkan dapat meningkatkan kualitas dan harapan hidup pasien.²⁰



Penderita xeroderma pigmentosum usia 24 tahun. **A.** Perubahan pigmentasi di area yang terpajan matahari seperti wajah. **B.** Pigmentasi



di hampir seluruh batang tubuh. **C.** Kulit di kedua lengan bawah sangat kering (*Sumber: dokumentasi pribadi*)



D. Penderita XP usia 16 tahun dengan hiperpigmentasi, atrofi, dan keilitis.²² **E.** Penderita XP usia 14 tahun dengan kekeruhan kornea, injeksi konjungtiva yang nyata, dan hilangnya bulu mata.²² **F.** Karsinoma sel skuamosa anterior lidah pada penderita XP usia 20 tahun.²⁸ **G.** Penderita XP usia 5 tahun dengan lesi kanker ulseroproliferatif pada sisi kanan wajah.¹³

DAFTAR PUSTAKA :

1. Lynch FW. Xeroderma pigmentosum: A study in sensitivity to light. *Arch Dermatol Syphilol.* 1934;29:858-73.
2. Lehmann J, Schubert S, Emmert S. Xeroderma pigmentosum: Diagnostic procedures, interdisciplinary patient care, and novel therapeutic approaches. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2014;12(10):867-72.
3. Sethi M, Lehmann AR, Fassihi H. Xeroderma pigmentosum: A multidisciplinary approach. *EMJ Dermatol.* 2013;1:54-63.
4. Hebra F, Kaposi M. On disease of the skin including exanthemata. *New Sydenham Soc.* 1874;61:252-8.
5. Kaposi M. Xeroderma pigmentosum. *Ann Dermatol Venereol.* 1883;4:29-38.
6. Neisser A. Ueber das 'xeroderma pigmentosum' (Kaposi): Lioderma essentials cum melanosii et telangiectasia. *Viertel-jahrschr Dermatol Syphil.* 1883;10(1):47-62.
7. De Sanctis C, Cacchione A. L'idiozia xerodermica. *Rivista Sperimentale di Freniatria e Medicina Legale delle Alienazioni Mentali.* 1932; 56: 269-92.
8. Reed WB, Mary SB, Nickel WR. Xeroderma pigmentosum with neurological complications: The de sanctis-cacchione syndrome. *Arch Dermatol.* 1965;91:224-6.
9. Loewenthal LJA, Trowell HC. Xeroderma pigmentosum. *Clin Dermatol.* 1985; 3: 33-69.
10. King H, Hamilton CM. Xeroderma pigmentosum in a Negress. *Arch Derm Syphilol.* 1940; 42: 570-5.
11. Setlow RB, Carrier WL. The disappearance of thymine dimers from DNA: An error-correcting mechanism. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1964; 51: 226-31.
12. Varghese AJ, Patrick MH. Cytosine derived heteroadduct formation in ultraviolet-irradiated DNA. *Nature.* 1969; 223: 299-300.
13. Chaudhary M, Jajoo SN, Agarwal R. Xeroderma pigmentosum: A case report of two siblings. *J Immunodef.* 2012; 1: 2.
14. Schubert S, Lehmann J, Kalfon L, Slor H, Falik-Zaccai TC, Emmert S. Clinical utility gene card for: Xeroderma pigmentosum. *Eur J Hum Genet.* 2014; 22(7).
15. Emmert S. Xeroderma pigmentosum, Cockayne syndrome, and trichothiodystrophy. In: Irvine A, Hoeger P, Yan A, editors. *Harper's textbook of pediatric dermatology.* Oxford: Wiley-Blackwell; 2011. p.1-24.
16. Hirai Y, Kodama Y, Moriwaki S, Noda A, Cullings HM, Macphee DG, et al. Heterozygous individuals bearing a founder mutation in the XPA DNA repair gene comprise nearly 1% of the Japanese population. *Mutat Res.* 2006; 601: 171-8.
17. Bootsma D et al. Nucleotide excision repair syndromes: xeroderma pigmentosum, Cockayne syndrome, and trichothiodystrophy. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. *The genetic basis of human cancer.* 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 211.
18. Kleijer WJ, Laugel V, Berneburg M, Nardo T, Fawcett H, Gratchev A, et al. Incidence of DNA repair deficiency disorders in western Europe: Xeroderma pigmentosum, Cockayne syndrome and trichothiodystrophy. *DNA Repair (Amst).* 2008;7:744-50.
19. Tamura D, DiGiovanna JJ, Kraemer KH. Founder mutations in xeroderma pigmentosum. *J Invest Dermatol.* 2010;130:1491-3.
20. Lehmann AR, McGibbon D, Stefanini M. Xeroderma pigmentosum. *Orphanet Journal of Rare Disease* 2011;6:70.
21. Bradford PT, Goldstein AM, Tamura D, Khan SG, Ueda T, Boyle J, et al. Cancer and neurologic degeneration in xeroderma pigmentosum: Long term follow up characterizes the role of DNA repair. *J Med Genet.* 2011;48:168-76.
22. Lacouture E, Paller AS. Heritable disorders of connective tissue with skin changes. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, editors. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine.* 7th ed. New York: Mc Graw Hill; 2008. p. 1297-311.
23. Eichenfield LF, Gibbs NF. Hyperpigmentary disorders. In: Eichenfield LF, Frieden IJ, Esterly N, editors. *Textbook of neonatal dermatology.* 1st ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 2001. p. 380-1.
24. Kraemer KH, Lee MM, Scotto J. DNA repair protects against cutaneous and internal neoplasia: Evidence from xeroderma pigmentosum. *Carcinogenesis.* 1984;5:511-4.
25. DiGiovanna JJ, Patronas N, Katz D, Abangan D, Kraemer KH. Xeroderma pigmentosum: Spinal cord astrocytoma with 9-year survival after radiation and isotretinoin therapy. *J Cutan Med Sur.* 1998;2:153-8.



26. Kraemer KH, Lee MM, Andrews AD, Lambert WC. The role of sunlight and DNA repair in melanoma and nonmelanoma skin cancer. The xeroderma pigmentosum paradigm. *Arch Dermatol.* 1994;130:1018-21.
27. Hadj-Rabia S, Oriot D, Soufir N, Dufresne H, Bourrat E, Mallet S, et al. Unexpected extradermatological findings in 31 patients with xeroderma pigmentosum type C. *Br J Dermatol.* 2013;168(5):1109-13.
28. Butt FM, Moshi JR, Owibingine S, Chindia ML. Xeroderma pigmentosum: A review and case series. *J Craniomaxillofac Surg.* 2010;38:534-7.
29. Anttinen A, Koulu L, Nikoskelainen E, Portin R, Kurki T, Erkinjuntti M, et al. Neurological symptoms and natural course of xeroderma pigmentosum. *Brain* 2008;131 (Pt 8):1979-89.
30. Stefanini M, Keijzer M, Dalpra L, Elli R, Porro MN, Nicoletti B, et al. Difference in the levels of UV repair and in clinical symptoms in two sibs affected by xeroderma pigmentosum. *Hum Genet.* 1980;54:177-82.
31. Lehmann AR, Stevens S. A rapid procedure for measurement of DNA repair in human fibroblasts and for complementation analysis of xeroderma pigmentosum cells. *Mutat Res.* 1980;69:177-90.
32. Limsirichaikul S, Nimi A, Fawcett H, Lehmann A, Yamashita S, Ogi T. A rapid non-radioactive technique for measurement of repair synthesis in primary human fibroblasts by incorporation of ethynyl deoxyuridine (EdU). *Nucleic Acids Res.* 2009;37:31.
33. Broughton BC, Cordonnier A, Kleijer WJ, Jaspers NG, Fawcett H, Raams A, et al. Molecular analysis of mutations in DNA polymerase eta in xeroderma pigmentosum-variant patients. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002;99:815-20.
34. De Feraudy S, Boubakour-Azzouz I, Fraitag S, Bernburg M, Chan L, Chew K, et al. Diagnosing xeroderma pigmentosum group C by immunohistochemistry. *Am J Dermatopathol.* 2010;32:109-17.
35. Johnson BL, Honig P. Congenital disease (genodermatosis). In: Elder DE, editor. *Histopathology of the skin.* 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 147-8.
36. Kleijer WJ, Van der Sterre ML, Garritsen VH, Raams A, Jaspers NG. Prenatal diagnosis of xeroderma pigmentosum and trichothiodystrophy in 76 pregnancies at risk. *Prenat Diagn.* 2007;27(12):1133-7.
37. Zahid S, Brownell I. Repairing DNA damage in xeroderma pigmentosum: T4N5 lotion and gene therapy. *J Drugs Dermatol.* 2008;7(4):405-8.
38. Kuschal C, DiGiovanna JJ, Khan SG, Gatti RA, Kraemer KH. Repair of UV photolesions in xeroderma pigmentosum group C cells induced by translational readthrough of premature termination codons. *Proc Natl Acad Sci.* 2013;110(48):19483-8.