

Enfermedades ligadas al cromosoma sexual X

(segunda y última parte)

MC Ernesto Armienta Aldana¹

¹Departamento de Histología y Embriología - Facultad de Medicina U.A.S

Cuando ocurre una enfermedad ocasionada por una mutación en un gen localizado en el cromosoma X hablamos de una enfermedad ligada al X. Existen dos posibles patrones de herencia ligadas al X con base en la expresión de genes, el recesivo y el dominante. La herencia es dominante cuando se expresa en estado de heterocigidad, es decir, en presencia de un solo alelo mutante y recesiva cuando ambos alelos mutantes se expresan (para el caso de las mujeres, mientras que en varones, por tener un solo cromosoma X, se requiere un solo alelo mutante).

ENFERMEDADES CON PATRÓN DE HERENCIA DOMINANTE LIGADA AL X

Un fenotipo ligado al X se describe como dominante si se expresa de manera regular en individuos heterocigotos y cumple con las siguientes características: los varones afectados transmiten el gen mutado a todas sus hijas, pero no lo transmiten a ninguno de sus hijos varones; esto último marca la diferencia entre este tipo de herencia y la autosómica dominante.

Ya que en ésta última si hay transmisión del padre hacia el hijo varón; a) tanto la descendencia materna como paterna de los portadores tienen un 50 % de probabilidad de heredar el gen mutado; b) las mujeres heterocigotas afectadas tienen 50 % de probabilidad de transmitir el gen mutado a todos sus descendientes independientemente del sexo; c) los varones afectados muestran la expresión más grave; d) algunas enfermedades son letales en la etapa prenatal en varones mientras que las mujeres

sobreviven y manifiestan las alteraciones fenotípicas de la enfermedad. La muerte de varones en la etapa prenatal constituye una selección natural contra el gen anormal^{3,6}.

A continuación se describen brevemente algunas de estas enfermedades con patrón de herencia dominante ligada al X :

SÍNDROME X FRÁGIL

Es la forma heredable más frecuente de retraso mental²⁸ y ocupa el segundo lugar, después del Síndrome Down, entre todas las causas de retraso mental en varones⁶, con una ocurrencia del 2 al 6 %³. Afecta ambos sexos, con una incidencia de 1:1500 en varones y 1:2000 a 1:3000 en mujeres⁶, con una penetrancia del 80 % y 30 % respectivamente³. El Síndrome X Frágil (SXF) es causado por una expansión del trinucleótido CGG (mutación completa: > 200 expansiones), lo cual ocasiona una mutación del gen FMR1^{28,29}; en el cual se pueden observar portadores asintomáticos y afectados⁵. El gen responsable se ubica en Xq27.3; éste gen posee una de las tasas de mutación más elevadas que se han descrito hasta la fecha ($\sim 1 \times 10^{-3}$ solo en espermatozoides)⁶. La mutación de FMR1 determina la ausencia de la proteína FMRP, que se encuentra en la mayoría de las neuronas y que conduce al SXF²⁹.

Este síndrome se caracteriza por retraso mental, cara alargada y estrecha con orejas prominentes (imagen 1), hiperlaxitud articular, macroorquidismo y cambios de conducta, tales como hiperactividad, timidez extrema, lenguaje repetitivo y frecuentes estereotipias³⁰. También se observa en algunos casos

epilepsia, prolapso mitral y dilatación de la aorta ascendente³¹, sin embargo el fenotipo en las mujeres es usualmente menos distintivo y severo que en los hombres³². Las mujeres presentan retraso mental leve con problemas de conducta, déficit de aprendizaje y menopausia precoz³¹. Los defectos cognitivos y los problemas de comportamiento, tales como timidez, déficit de atención y ansiedad son menos graves en las mujeres; esto se debe al efecto de ionización, y regularmente están consientes de sus desventajas, llevan una vida dependiente, frecuentemente apoyada por sus familiares y regularmente tienen relaciones y el deseo de tener hijos; no obstante es necesario que asistan a consejo genético para informarse sobre los riesgos que conlleva tener una familia. Las portadoras de premutaciones (43 – 200 expansiones) o mutaciones completas tienen una mayor probabilidad de tener descendientes afectados³².

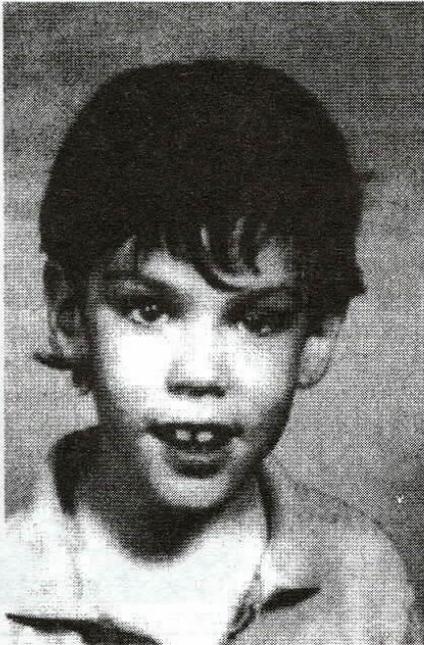


Imagen 1. Características faciales de paciente con SFXF³³.

El SFXF es uno de los motivos más frecuentes de solicitud de análisis cromosómicos, consejo genético y diagnóstico prenatal.

El diagnóstico se confirma mediante análisis citogenéticos del sitio frágil Xq27.3 o por estudios de ADN que muestren la expansión del trinucleótido CGG³³.

Actualmente no se conoce tratamiento. Se recomienda que tanto varones como mujeres afectadas y/o portadoras, acudan junto con sus familiares a terapias con el fin de informarles como mejorar la calidad de vida del paciente y las

consecuencias que conlleva tener una familia, esto en el caso de las mujeres portadoras del gen mutado.

RAQUITISMO HIPOFOSFATÉMICO

A esta enfermedad también se le conoce como resistencia a la vitamina D y se caracteriza por retraso del crecimiento, acompañado por la deformación de las extremidades inferiores. Comúnmente se transmite a través de una herencia dominante ligada al X aunque se han encontrado formas autosómicas³⁴. El raquitismo hipofosfatémico (RH) es causado por la mutación del gen PHEX localizado en la región Xp22.1³⁵, el cual posee 22 exones que codifican para endopeptidasas³⁴.

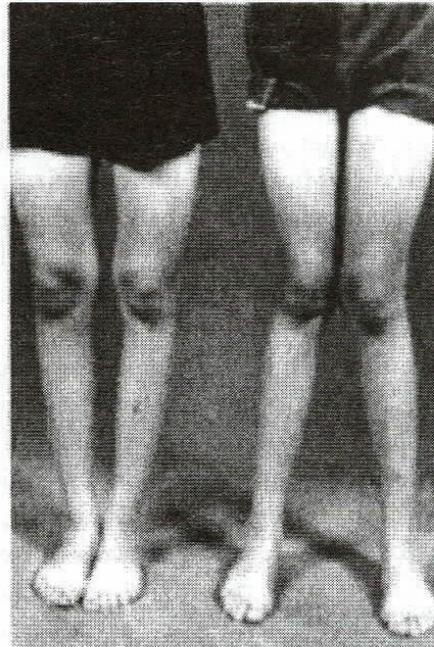


Imagen 2. Deformidad de extremidades inferiores genu valgum (izquierda) genu varum (derecha)³⁴.

Los pacientes con RH presentan hipofosfatemia causada por pérdidas renales, reducción en la absorción intestinal o redistribución del fosfato al interior de la célula³⁶. El grado de ésta enfermedad depende del fallo de degradación de la fosfatonina que interviene en la regulación del metabolismo fosfocálcico³⁵. La fosfatonina es un péptido circulante que inhibe el transporte de fosfato dependiente de sodio en el túbulo renal³⁷. También se observa normocalcemia con hipocalciuria y valores anormales de calcitriol³⁵. Lo anterior ocasiona que a partir de los 6 meses de edad se pueda manifestar talla baja debido a que las

extremidades inferiores presentan una curvatura lateral en genu varum, curvatura anterior, o ambas y en menor frecuencia en genu valgum (imagen 2), dolicocefalia, craneosinostosis, seudofracturas³, osificación extraesquelética, osteoartritis, pobre desarrollo dental y limitaciones en el movimiento³⁴. Ambos sexos son afectados, sin embargo el nivel de fosfato sérico disminuye en menor medida y el raquitismo resulta menos grave en mujeres heterocigotas que en varones⁶. Esta diferencia podría ser causada por los efectos de los esteroides sexuales o la actividad física³⁴.

El diagnóstico se basa principalmente en pruebas de laboratorio, tales como hipofosfatemia, hiperfosfaturia y fosfatasa alcalina sérica; también con análisis radiológicos para buscar deformaciones óseas debido a la carencia de fósforo y calcio. Otros síntomas que se toman en cuenta para el diagnóstico de RH es la característica dental denominada "proporción P", en la cual los valores más altos se encuentra en varones afectados y los intermedios en mujeres heterocigóticas; esta característica puede establecer un indicador de la expresión primaria del gen. El nevo epidermoide es un hallazgo dermatológico poco frecuente que se asocia con RH³.

Como tratamiento se sugieren dosis altas de vitamina D (300,000 o más unidades) combinada con suplemento de fosfato oral y calcitriol para obtener mejores resultados³. Se recomienda suministrar calcitriol de 0.25 a 0.5 mg/día, para mejorar la absorción de calcio alterada por el uso de fosfato oral³⁷. En el caso de las deformidades de las extremidades inferiores es necesaria la corrección quirúrgica³.

SÍNDROME DE RETT

Este es un desorden neurológico progresivo que afecta exclusivamente a mujeres³¹ y que casi siempre son casos únicos, por lo que se considera que resultan de mutaciones de novo⁶. El Síndrome de Rett (SR) debe sospecharse en pacientes del sexo femenino con diagnóstico de parálisis cerebral infantil o retraso mental idiopático³⁸. Presenta una incidencia en mujeres de 1:10,000 a 2:10,000³⁹. No se han encontrado casos indiscutibles en varones⁴⁰ ya que es causa de muerte prenatal en varones⁶. Existen 2 formas del SR: la clásica y la atípica, las cuales presentan desarrollo y características propias⁴⁰. El SR es causado por mutaciones en el gen MECP2,

localizado en la región Xq28, tanto para la forma fenotípica clásica como la atípica⁴¹.

Los primeros síntomas aparecen en los primeros dos años de vida. Se observa pérdida de las habilidades manuales y orales hasta llegar a un retraso mental severo (imagen 3). La mayoría de las pacientes pierden la facultad de expresión verbal antes del quinto año, a ello se le añade una dispraxia oral que dificulta la masticación y la continencia salivar³⁹. También son comunes los trastornos psicomotores, retraso del crecimiento óseo normal³⁸, escoliosis neurogénica, risas inmotivadas bruscas con períodos de chillidos, nocicepción afectada o retrasada⁴⁰, deambulación, epilepsia, hiperventilación, bloqueos y apneas⁴².



Imagen 3. Paciente con SR⁶

El diagnóstico se realiza por medio de la observación y valoración clínica utilizando criterios establecidos internacionalmente que incluye criterios necesarios, complementarios y componentes de exclusión de los fenotipos clásico y atípico^{38,40,42}. Se considera clásico cuando se cumplen todos los criterios necesarios y atípico cuando las manifestaciones clínicas son más alternadas o incompletas³⁸. Actualmente se puede dar un diagnóstico más acertado empleando técnicas de biología molecular mediante el estudio de la mutación del gen MECP2⁴¹.

No existe tratamiento; no obstante se puede mejorar la calidad de vida de los pacientes con

fisioterapia, musicoterapia, dietas adecuadas para favorecer al crecimiento y uso de aceites para prevenir la constipación³⁸.

SÍNDROME DE COFFIN-LOWRY

Forma parte de los llamados síndromes malformativos múltiples pediátricos que se caracterizan por retraso mental, dismorfismo facial y deformidad ósea⁴³. El Síndrome de Coffin-Lowry (SCL) es causado por mutaciones del gen RSK2, ubicado en Xp22.3-p22.1⁴⁴. Las mutaciones son heterogéneas y se deben a una terminación prematura de la traducción o por la pérdida de la actividad de la fosfotransferasa o por ambas⁴⁵. El SCL tiene una incidencia de 1:50,000 a 1:100,000 en varones⁴⁶.

Las características clínicas típicas de este síndrome son retraso mental severo, anomalías cardíacas, hipertelorismo, frente y cejas prominentes, puente nasal amplio, boca y labios anchos, orejas grandes (imagen 4) manos anchas y dedos cortos afilados, estatura corta, deformidad de pectus, cifosis, escoliosis, hipodondia, cataplexia, neuropatía visceral, pérdida auditiva⁴⁷, hernias, radiculomielopatías, cataratas prematuras, áreas hipodensas de materia blanca cerebral⁴⁴, hipotonía muscular, hendidura palpebral antimongoloide, estrechamiento craneal a nivel parietal⁴⁸ y drop attacks que se caracteriza por una pérdida repentina del tono muscular ocasionando una caída en episodios, la cual se induce por medio de un estímulo auditivo o contacto imprevisto con una persona u objeto⁴³.



Figura 4. Características faciales de paciente con SCL⁴⁴

Al igual que muchas enfermedades de herencia ligada al X, las mujeres que padecen este desorden

genético son menos afectadas que los hombres y sus características clínicas varían. Por ejemplo, el retraso mental en las mujeres puede ser moderado y en muchos casos no se presenta; así como también las características dismórficas típicas en cara y manos pueden estar ausentes, por lo que el fenotipo entre pacientes puede ser muy variable, ocasionando confusiones con el diagnóstico en mujeres⁴⁷.

Aunque la expectativa de vida en pacientes con SCL no está bien documentada, diversos reportes indican que la esperanza de vida en hombres se reduce en contraste con las mujeres que pueden sobrevivir hasta edad avanzada. Las causas de muertes en varones pueden ser por miocarditis, neumonía, inhalaciones durante convulsiones y hasta por complicaciones de una anestesia general en extracciones dentales⁴⁷.

El diagnóstico se basa en el examen clínico debido al fenotipo típico⁴⁶. No obstante es necesario el análisis de la mutación del gen RSK2 por medio de técnicas de biología molecular para confirmar el diagnóstico en pacientes sin antecedentes familiares⁴⁵.

Actualmente no existe tratamiento para el SCL. Se debe llegar a un diagnóstico precoz con exploración sistémica exhaustiva, descartar problemas cardíacos, tratamiento ortopédico si existen malformaciones esqueléticas y fisioterapia. La escoliosis puede ser corregida con cirugía. Se recomienda terapias familiares para mejorar la calidad de vida del paciente⁴⁸.

SÍNDROME DE ALPORT

Es un desorden hereditario caracterizado por una recurrencia familiar que se presenta en generaciones sucesivas con nefropatía progresiva con hematuria y proteinuria. El 80 % de los casos de Síndrome de Alport (SA) siguen una herencia ligada al X, el resto se asocia a desórdenes autosómicos⁴⁹. La incidencia del SA es de 1:5,000⁵⁰.

El SA se asocia a una mutación del gen COL4A5, el cual codifica para cadenas α de la colágena tipo IV, componente principal de la membrana basal. El gen se localiza en la región Xq22⁵¹. Se cree que la mutación del gen COL4A5 tiene un efecto pleiotrópico con manifestaciones renales, auditivas u oculares³. Los primeros síntomas usualmente consisten de hematuria micro o macroscópica ocurriendo en etapas tempranas de la vida, especialmente en hombres⁴⁹. Otros síntomas

que se presentan son lesiones oculares diversas⁵², proteinuria, edema, hipertensión y sordera^{50,53}. Los defectos auditivos pueden estar o no presentes en todos los miembros afectados de una familia y este padecimiento es más frecuente en varones⁴⁹ y se asocia a cambios ultraestructurales de la membrana basal glomerular (MBG)⁵⁴. Los varones usualmente presentan enfermedades renales severas las cuales llevan a un deterioro renal progresivo que ocurre antes de la cuarta década de la vida; mientras que las mujeres si son tratadas pueden llegar a tener una vida normal⁴⁹; sin embargo a mayor edad aumenta el riesgo de insuficiencia renal⁵⁴. Los pacientes que presentan fallas renales tienen un alto riesgo de padecer también anomalías cardíacas debido a la hipercalemia o por el uso de inhibidores de canales de calcio⁵⁵. Pocas mujeres son afectadas severamente y presentan características clínicas variables⁵³.

El diagnóstico del SA se basa en la evaluación clínica, historia familiar con insuficiencia renal, sordera o pérdida visual y valoración por microscopía electrónica de la estructura de la MBG^{50,52}. Recientemente, se empezó a utilizar el análisis inmunohistoquímico de las cadenas de la colágena tipo IV de la membrana basal de riñón y piel para confirmar el diagnóstico⁴⁹. Para la detección de portadoras es necesario que se lleve a cabo la cuenta minutada de eritrocitos en orina, debido a que el 12 % de portadoras del SA no presentan alteraciones renales, auditivas ni oculares³.

Hasta ahora no se conoce un tratamiento para retardar el deterioro de la MBG⁵⁴, pero se recomienda el trasplante renal en pacientes con SA que se encuentra en etapa final, ya que se puede lograr la recuperación total de la función renal⁵²; no obstante un 10 % de los varones transplantados pueden sufrir complicaciones por el desarrollo de nefritis anti-GBM⁵³. Se estima que del 2 al 5 % en hombres y 1 % en mujeres con insuficiencia renal crónica sea debido al SA⁵².

CONCLUSIONES

Conocer el papel que desempeñan los factores genéticos en la salud y en la enfermedad permite adoptar un mejor enfoque en la prevención, diagnóstico y tratamiento.

Cada año se descubren nuevos genes cuyas mutaciones son causa de enfermedades hereditarias

ligadas al X, de aquí la importancia de que los profesionales de la medicina conozcan estas enfermedades con el fin de facilitar el entendimiento de sus mecanismos de transmisión, expresión, manifestaciones clínicas, evolución, métodos diagnósticos y en algunos casos, su tratamiento. Es por esto que se requiere que el médico moderno conozca las enfermedades de origen genético con el fin de poder ofrecerle a los pacientes una mejor calidad de vida y prevenir a otros miembros de la familia de los posibles riesgos que puedan tener de transmitir la enfermedad.

Se agradece muy sinceramente el apoyo brindado por el Profesor de Genética y Biología Molecular de la Facultad de Medicina de la UAS, M. en C. Jesús Salvador Velarde Félix por las opiniones brindadas en la elaboración de este artículo y me uno a él, en la solicitud, de analizar la incorporación de la materia de Genética dentro de la currícula de la carrera de Médico Cirujano en la Facultad de Medicina de la UAS en el contexto académico dada su importancia en la medicina actual.

REFERENCIAS

1. Geneser F. Histología. 3ª. Ed. España: Editorial, Medica Panamericana, 2001: 103-148.
2. Navarro AR, Estrella J. Tres consecuencias del proyecto genoma. Avance y Perspectiva. 2002; 21: 101-107.
3. Canún S. Trastornos ligados al cromosoma X. En: Guízar JJ, editor. Genética clínica. Ed. El manual moderno. México, 2001: 225-250.
4. Salamanca F. Genética II. En: Games J, Palacios JL, editores. Introducción a la pediatría. Ed. Mendez. México, 2003: 619-630.
5. Oliva R, Margarit E, Mila M, Casademont J, Colomer D. Genética básica (Y II): Alteraciones moleculares y patrones de herencia. JANO Especial. 2001; 61: 29-40.
6. Thompson MW, McInnes RR, Willard HF. Genética en medicina. 4ª. Ed. México: Editorial, Masson, 1996: 69-79.
7. Chavarría G, Reis A, Azofeifa J. Determinación indirecta, mediante marcadores de ADN, del estado de portadoras de distrofia muscular de Duchenne (DMD) en una familia costarricense. Act Pediatr Costa. 2002; 16: 32-38.
8. Fitzgerald KM, Cibis GW, Gettel AH, Rinaldi R, Harris DJ, White RA. ERG phenotype of a dystrophin mutation in heterozygous female carriers of Duchenne muscular dystrophy. J Med Genet. 1999; 36: 316-322.
9. Smith TA, Yau SC, Bobrow M, Abbs SJ. Identification and quantification of somatic mosaicism for a point mutation in a

- Duchenne muscular dystrophy family. *J Med Genet.* 1999; 36: 313-315.
10. Saito-Ohara F, Fukuda Y, Ito M, Agarwala KL, Hayashi M, Matsuo M, y Cols. The Xq22 inversion breakpoint interrupted a novel Ras-like GTPase gene in a patient with Duchenne muscular dystrophy and profound mental retardation. *Am J Hum Genet.* 2002; 71: 637-645.
11. Torres R, García J. Hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase (HGPRT) deficiency Lesch-Nyhan syndrome. Orphanet Encyclopedia: www.orpha.net. July, 2003.
12. Olson L, Houlihan D. A review of behavioral treatments used for Lesch-Nyhan syndrome. *Behav Mod.* 2000; 24: 202-222.
13. González I, Díaz, M, Pérez, J. SIDA y hemofilia en pediatría: a propósito de un caso. *Rev Cubana Med Trop.* 2003; 55: 54-57.
14. Martínez I. Inmunoglobulina intravenosa: sus aplicaciones. *Rev Cubana Invest Biomed.* 2003; 22: 259-266.
15. Scott C. Gene therapy for hemophilia. *Gac Med Mex.* 2002; 138 (suppl. 1): 7s-9s.
16. Li P, Bellows AB, Thompson JN. Molecular basis of iduronate-2-sulphatase gene mutations in patients with mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome). *J Med Genet.* 1999; 36: 21-27.
17. González L, Gascón FJ, García JJ, Ruiz ML, Madero L, Coll MJ y Cols. Enfermedad de Hunter: revisión clínica y actualización. *Rev Esp Pediatr.* 2002; 58: 346-355.
18. Kaler SG. Diagnosis and therapy of Menkes syndrome, a genetic form of cooper deficiency. *Am J Clin Nutr.* 1998; 67 (suppl): 1029s-1034s.
19. Kim BE, Smith K, Petris MJ. A copper treatable Menkes disease mutation associated with defective trafficking of a functional Menkes copper ATPase. *J Med Genet.* 2003; 40: 290-295.
20. Cordier MP. Menkes disease. Orphanet Encyclopedia: www.orpha.net. March, 2003.
21. Carvajal L, Belmont L, Rodríguez R, Barrios R, Zarco J, Flores JL y Cols. Síndrome de Menkes. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2002; 59: 365-371.
22. Ambrosini L, Mercer JFB. Defective cooper induced trafficking and localization of the Menkes protein in patients with mild and cooper-treated classical Menkes disease. *Hum Mol Genet.* 1999; 8: 1547-1555.
23. Arias B, López M, Hernández NA, Morán S, Barbazalobre A, González AL, Salazar J. Comparación de los niveles séricos de oligoelementos en pacientes con hemodiálisis, diálisis peritoneal continua ambulatoria y sujetos sanos. *Educ Invest Clin.* 2000; 1: 81-85.
24. Alarcón OM, Carnevalí E, Reinoso J, Contreras Y, Ramírez M, Yáñez C. Modificaciones de los lípidos séricos de ratas suplementadas con cobre por vía oral. *Arch Latinoam Nutr.* 2000; 50: 249-256.
25. Aubourg P. X-linked adrenoleukodystrophy. Orphanet Encyclopedia: www.orpha.net. June, 2004.
26. Williams GA, Pearl GS, Pollack MA, Anderson RE. Adrenoleukodystrophy: unusual clinical and radiographic manifestation. *South Med J.* 1998; 91: 770-774.
27. García J, Monte E, Galduf J, Chicano P. Aceite de Lorenzo en el tratamiento de la adrenoleucodistrofia: ¿esperanza o realidad?. *Farm Hosp.* 1996; 20: 1-7.
28. Shoichet SA, Hoffmann K y Cols. Mutations in the ZNF41 gene are associated with cognitive deficits: identification of a new candidate for X-linked mental retardation. *Am J Hum Genet.* 2003; 73: 1341-1354.
29. Jacquemont S, Hagerman RJ y Cols. Fragile X permutation tremor/ataxia syndrome: molecular, clinical and neuroimaging correlates. *Am J Hum Genet.* 2003; 72: 869-878.
30. Brun C, Artigas J. Aspectos psicolingüístico en el síndrome del cromosoma X frágil. *Rev Neurol.* 2001; 33 (Supl 1): 29s-32s.
31. Beteta E. Neurogenética de las funciones cognitivas. *Rev Neuro-Psiquiatr.* 2003; 66: 335-343.
32. De Vries BBA, Van den Boer-van den Berg HMA, Niermeijer MF, Tibben A. Dilemmas in counselling females with the fragile X syndrome. *J Med Genet.* 1999; 36: 167-170.
33. Moore KL, Persaud TV. Embriología clínica. 6ª Ed. México: Mc Graw-Hill Interamericana, 1999: 188-189.
34. Dixon PH, Christie PT, Wooding C, Trump D, Grieff M, Holm I y Cols. Mutational analysis of PHEX gene in X-linked hypophosphatemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83: 3615-3623.
35. García V. Genética de las tubulopatías: túbulo proximal y asa de Henle. *Canarias Pediatr.* 2000; 24: 31-38.
36. Sapunar J, Roa JC, Moscoso S. Hipofosfatemia revertida al extirpar hemangioendelioma compuesto del dedo mayor del pie. *Rev Med Chile.* 2003; 131: 909-914.
37. Fitzgerald PA. Endocrinología. En: Tierney LM, McPhee SJ, Papadakis MA, editores. Diagnóstico clínico y tratamiento. Ed. El Manual Moderno. México, 2003: 1138-1139.
38. Coronel C. Síndrome de Rett: un nuevo reto para los pediatras. *Rev Cubana Pediatr.* 2002; 74: 162-167.
39. Narbona J. El Síndrome de Rett como patología de la hodogénesis. *Rev Neurol.* 1999; 28: 97-101.
40. Nieto M. Formas atípicas del Síndrome de Rett. *Rev Neurol.* 1999; 28: 101-104.
41. Pozzi CM, Rosemberg S. Rett Syndrome: clinical and epidemiological aspects in a Brazilian institution. *Arq. Neuropsiquiatr.* 2003; 61: 909-915.
42. Pineda M, Aracil A, Vernet A, Espada M, Cobo E, Arteaga R y Cols. Estudio del Síndrome de Rett en la población española. *Rev Neurol.* 1999; 28: 105-109.
43. Nelson GB, Hahn JS. Stimulus-induced drop episodes in Coffin-Lowry syndrome. *Pediatr.* 2003; 111: 197-202.
44. Manouvrier S, Amiel J, Jacquot S, Merienne K, Moerman A, Coeslier A y Cols. Unreported RSK2 missence mutation in two male sibs with an unusually mild form of Coffin-Lowry syndrome. *J Med Genet.* 1999; 36: 775-778.
45. Merienne K, Jacquot S, Trivier E, Pannetier S, Rossi A, Scott C y Cols. Rapid immunoblot and kinase assay test for a syndromal form of X linked mental retardation: Coffin-Lowry syndrome. *J Med Genet.* 1998; 35: 890-894.
46. Hanauer A. Coffin-Lowry syndrome (CLS). Orphanet Encyclopedia: www.orpha.net. September, 2001.

47. Hanauer A, Young ID. Coffin-Lowry syndrome: clinical and molecular features. *J Med Genet.* 2002; 39: 705-713.
48. López J, Jiménez MJ. Síndrome de Coffin Lowry, características odontológicas, revisión de la literatura y presentación de un caso clínico. *Med Oral.* 2003; 8: 51-56.
49. Akhtar M. Alport syndrome: from genes to bedside. *Ann Saudi Med.* 1999; 19: 1-3.
50. Mahajan SK, Sud S, Raj Sood B, Patial RK, Prashar N, Prashar BS. Alport syndrome. *JACM.* 2003; 4: 337-339.
51. Donadi EA, Voltarelli JC, Paula-Santos CM, Kimachi T, Ferraz AS. Association of Alport's syndrome with HLA-DR2 antigen in a group of unrelated patients. *Braz J Med Biol Res.* 1998; 31: 533-537.

52. Silvestrim MC, Ferreira D, Cohen J. Alport syndrome: report of a case of total recovery. *Arq Bras Oftalmol.* 2001; 64: 461-463.
53. Sessa A, Meroni M. Alports Syndrome. *Orphanet Encyclopedia: www.orpha.net.* April, 2003.
54. Jais JP, Knebelmann B, Giatras I, De Marchi M, Rizzoni G, Renieri A y cols. X-linked Alport syndrome: natural history and genotype-phenotype correlations in girls and women belonging to 195 families: "European community Alport syndrome concerted action" study. *J Am Soc Nephrol.* 2003; 14: 2603-2610.
55. Ferrari F, Nascimento P, Galvao PT. Complete atrioventricular block during renal transplantation in a patient with Alport's syndrome: case report. *Sao Paulo Med J.* 2001; 119: 184-186. **BM**

Microcápsula Médica

LA INGESTA MODERADA DE CERVEZA AUMENTA LA MASA ÓSEA EN MUJERES REDUCIENDO EL RIESGO DE OSTEOPOROSIS

Madrid (Europa Press).

La ingesta moderada de cerveza (una media de una cerveza y media por día durante al menos un año) aumenta significativamente la masa ósea en mujeres, independientemente de su estado gonadal, y frena, por tanto, la aparición de la osteoporosis, según el estudio "Efecto de la ingesta de cerveza sobre la masa ósea en mujeres sanas, pre, peri y postmenopáusicas", patrocinado por el Centro de Información Cerveza y Salud.

"El estudio muestra un incremento significativo de la densidad ósea en mujeres tanto premenopáusicas como postmenopáusicas", explicó el profesor Juan Diego Pedrera, director del Departamento de Enfermería de la Universidad de Extremadura y director del estudio.

"Aunque el incremento de la masa ósea era mayor en mujeres premenopáusicas consideramos más significativo el aumento en el grupo de postmenopáusicas, ya que, en esta edad el consumo de cerveza es más bajo y además estas mujeres tiene la hormona productora de calcitonina en menor cantidad", continuó.

Los expertos atribuyen este efecto positivo de la cerveza a la combinación de los flavonoides y el bajo contenido alcohólico, ya que, la densidad ósea no experimentó un incremento en mujeres que tomaban vino. La menopausia reduce la secreción de la calcitonina, hormona que detiene la pérdida de masa ósea. El incremento de ésta se relaciona con la ingesta de flavonoides, que en la mujer tienen un efecto fitoestrogénico muy importante, ya que aumentan la actividad de las células que construyen el hueso (osteoblastos) y disminuye la de las destructoras (osteoclastos), según ha demostrado este estudio.

Asimismo, subrayó Pedrera, la cerveza es muy rica en el fitoestrógeno de isoflavonas, sobre todo en daidzeína y la genisteína, de gran capacidad estrogénica, que se encuentran en la cáscara de la cebada y el lúpulo. A esto se suma el efecto positivo del alcohol en dosis moderadas para estimular la secreción de calcitonina.

El estudio evaluó los efectos de consumo de cerveza sobre la masa ósea en 1.100 mujeres españolas mediante densitometría ósea mediante ultrasonidos. Éstas debían consumir entre 4 y 12 botellines de cerveza en una semana desde hace al menos un año, practicar un ejercicio moderado y no tener enfermedades o tomar medicación que afectara al metabolismo cálcico.

En España la osteoporosis afecta a más de tres millones de personas, fundamentalmente a mujeres. "La manifestación más frecuente de esta enfermedad es la rotura de cadera, que presenta una mortalidad más elevada que el cáncer de mama y útero juntos", puntualizó el especialista. "A pesar de estos resultados positivos no se debe tomar la cerveza como un fármaco que puede prevenir o tratar la osteoporosis", concluyó.

