

Las bases metabólicas y moleculares del síndrome de Cockayne

Luis Javier Flores-Alvarado,* Sergio Alberto Ramirez-Garcia,** Nelly Yazmine Núñez-Reveles***

* Departamento de Biología Molecular y Genómica CUCS, Universidad de Guadalajara.

** Programa de Doctorado en Genética Humana. Universidad de Guadalajara. Unidad de Investigación en Epidemiología Genética., Clínica y Bioinformática en Enfermedades Neurodegenerativas y Metabólicas Crónicas, DIF-Chapala.

*** Programa de Doctorado en Genética Humana, Universidad de Guadalajara.

The metabolic and molecular bases of Cockayne Syndrome

ABSTRACT

Cockayne is a segmental progeroid syndrome that has autosomal recessive inheritance pattern. It is mainly characterized by Intrauterine growth retardation, severe postnatal growth deficiency, cachectic dwarfism, microcephaly, wizened face, sensorineural hearing loss, cataracts, dental caries, cardiac arrhythmias, hypertension, atherosclerosis, proteinuria, micropenis, renal failure, skeletal abnormalities, skin photosensitivity, decreased subcutaneous adipose tissue, cerebral atrophy, dementia, basal ganglia calcifications, ataxia and apraxia. It has a complex phenotype given by genetic heterogeneity. There are five gene responsible for this syndrome: CSA, CSB, XPB, XPD and XPG, in which various mutations have been found. The biochemical effect of these mutations includes dysfunctional protein of the repair system for oxidative damage to DNA, the complex coupled to transcription and the nucleotide excision repair system. Considering the role played for these proteins and its effects on clinical phenotype when they are deficient, we suggest that these genes might be candidates for analyzing susceptibility to common chronic degenerative diseases related to oxidative stress and aging.

Key words. Cockayne. CSA gen. CSB gen. Transcriptional defect. Progeria.

INTRODUCCIÓN

El médico inglés Edward Alfred Cockayne en 1933 describió por primera vez en su libro, los rasgos clínicos del Síndrome de Cockayne (SC); Las anomalías heredadas de la piel y sus apéndices.^{1,2} El SC es causado por una deficiencia en los sistemas de reparación de ADN; BER (Base-excision repair), TCR

RESUMEN

Cockayne es un síndrome progeroide segmental que tiene un patrón de herencia autosómico recesivo, se caracteriza principalmente por retraso del crecimiento intrauterino, retraso del crecimiento postnatal severo, caquexia con enanismo, microcefalia, facies arrugada, sordera neurosensorial, cataratas, caries dental, arritmias cardíacas, hipertensión, aterosclerosis, micropene, proteinuria, insuficiencia renal, diversas alteraciones esqueléticas, fotosensibilidad cutánea, disminución del tejido graso subcutáneo, atrofia cerebral, demencia, calcificaciones de ganglios basales, ataxia y apraxia. Tiene un fenotipo complejo dado por la heterogeneidad genética. Son cinco los genes responsables de este síndrome: *CSA*, *CSB*, *XPB*, *XPD* y *XPG*, en los que se han encontrado diversas mutaciones. El efecto bioquímico de estas mutaciones incluye la producción de proteínas disfuncionales del sistema de reparación por daño oxidativo al ADN, del complejo de acoplado a la transcripción y del sistema de reparación por escisión de nucleótidos. Considerando la función que desempeñan estas proteínas y los efectos en el fenotipo clínico cuando son disfuncionales, sugerimos que estos genes podrían ser candidatos para analizar la predisposición a diferentes enfermedades crónicas degenerativas más comunes relacionadas con el estrés oxidativo y con el proceso de envejecimiento.

Palabras clave. Cockayne. Gen CSA. Gen CSB. Defecto transcripcional. Progeria.

(Transcription-coupled-repair) y NER (Nucleotide Excision Repair).³

El SC se agrupa dentro de las formas progeroides segmentales. Tiene un patrón de herencia autosómico recesivo y su prevalencia es desconocida. Se han reportado 1/100,000 nacidos vivos, aunque la mayoría de los casos son esporádicos.³

Cuadro 1. Principales mutaciones en los genes responsables del Síndrome de Cockayne.

Ref.	Gen	Mutación/Genotipo	Efecto de la mutación	Comentarios
19	CSA	Heterocigoto compuesto: del 279 pb a partir del nt 880 y termina en 1158 Del 81pb en la región CKN1 a partir del nt1078 y termina en 1158.	Los dos transcritos codifican potencialmente para proteínas truncadas de 303 y 369 aminoácidos.	Los afectados eran dos hermanos de padres consanguíneos.
19	CSA	Homocigoto para la transversión C > A 322.	Resulta en codón de terminación que produce una proteína truncada: Y322X.	Encontrada en una línea celular somática de un paciente grupo complementario A.
20, 88	CSA	Heterocigoto compuesto: Transversión 13G > T, cambio puntual 649G > C.	La primera mutación resulta en codón de terminación que produce una proteína truncada: E13X. La segunda mutación resulta en el cambio de aminoácido A205P.	Encontrada en una propositus femenino de 11 años de edad, fotofobia, enanismo, retardo mental, cataratas, retinopatía y atrofia óptica. En un caso de un paciente con síndrome de Cockayne tipo A.
31	CSA	Heterocigoto compuesto: 479C > T, cambio puntual con sentido en el Codón 13.	La primera mutación resulta en un cambio del residuo 160 A > V entre el segundo y tercer dominio WD40. La segunda mutación resulta en codón de terminación que produce una proteína truncada E13X.	Encontrada en una línea celular somática de un paciente grupo complementario A.
29	CSB	Homocigoto para la transición 1630G>A.	Sustitución del residuo 517 Trp>Ter (W517X).	Paciente de ascendencia turca, hijo de padres consanguíneos.
29	CSB	Heterocigoto compuesto; 1597delG, Transversión 3363G-C.	Primera mutación produce en el codón determinación en el residuo 506. La segunda resulta en un cambio de aminoácido (P1095R).	Un raro ejemplo en un paciente afroamericano.
89	CSB	Homocigoto para la transición 1436C>T.	Resulta en un codón de terminación prematuro: R453X.	Genotipo encontrado en dos pacientes italianos con fenotipo severo y sin fotosensibilidad.
89	CSB	Heterocigoto compuesto: (1051insA) codón 325, 2053insTGTC codón 659.	Primera mutación causa un recorrimiento el marco de lectura creando en los codones 368 y 682 una secuencia que lleva a la terminación prematura que resultan en una proteína de 367 y 681 aminoácidos.	Este genotipo se encontró en un paciente italiano con fenotipo severo.
90	CSB	Homocigoto para 1034insT en el exón 5. Frecuencia de portadores 1:15 en la comunidad Village de Israel.	Se recorre el marco de lectura y se produce de una proteína truncada.	Encontrada en una larga genealogía, los propositi fueron severamente afectados y murieron a la edad de cinco años.
52	XPB	Heterocigoto compuesto: IVS14AS-6C>A transversión	Localizada en un sitio aceptor para el corte y empalme en el intrón 14.	Individuos no relacionados de Slovenia y Alemania, con fenotipo severo XP-SC.
38	XPB	Heterocigoto compuesto: 2101G > C y 2083delA.	La primera mutación conduce al cambio G676A y la segunda mutación conduce a una proteína truncada.	Deterioro neurológico severo.
36	XPG	Homocigoto para la transversión 215C > A.	Cambio P > H en el residuo 72 localizado en el dominio de Endonucleasa.	Los pacientes tienen mayor deterioro neurológico y rasgos progeroides evidentes.

Búsqueda de referencias para las mutaciones, basada en: Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM (TM). McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University (Baltimore, MD) and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine (Bethesda, MD) (data of download). URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>

La clasificación del SC se basa en la edad de presentación, características clínicas y en los defectos moleculares. Incluye tres tipos y el complejo con el xeroderma pigmentosum (XP-SC).^{3,4} El SC tipo I que

se debe a mutaciones en el gen CSA (del inglés Cockayne Syndrome A) y corresponde a los casos clásicos. La patología se presenta entre el primero y segundo año de vida.³⁻⁵ El SC tipo II (antes denomi-

nado síndrome Pena Shokeir tipo II) se produce por mutaciones en el gen *CSB* (del inglés Cockayne Syndrome B) con inicio de la enfermedad desde el nacimiento.^{3,6} El SC tipo III, que se caracteriza por afección moderada y coeficiente intelectual normal, no se ha determinado aún el defecto molecular.⁷ El complejo Cockayne-Xeroderma Pigmentoso (XP-SC) se manifiesta con tres subtipos y es causado por mutaciones en los genes *XPB*, *XPD* y *XPG*.⁸⁻¹⁰ En este complejo los propósitos tienen características de ambas enfermedades como las pecas faciales y neoplasias de la piel que no están descritos en el SC clásico y que están presentes en el XP; el retraso mental, talla baja severa e hipogonadismo son características del SC y no están presentes en el XP. Recientemente se ha descrito una forma leve con locus en 1p33-p31.1, que presenta los rasgos clínicos del SC, además de trombocitopenia, nefrosis y sensibilidad intermedia a la luz ultravioleta (entre lo normal y el estándar de SC).¹¹

BASES MOLECULARES

Actualmente se han identificado cinco genes responsables del síndrome de Cockayne: *CSA*, *CSB*,

XPB, *XPD* y *XPG*. Se consideran gerontogenes (junto con RECQ, RECQL2, LMNA/C, *PSEN2*, *PSEN1*), codifican para proteínas de tres sistemas de reparación del ADN.^{9,12-15} El sistema BER que se activa por daño oxidativo, alquilación, hidrólisis o desaminación. El sistema NER que se activa cuando hay grandes lesiones o distorsiones del ADN como los dímeros de pirimidina. Y el sistema TCR que se activa cuando hay defectos durante la síntesis del ARN heterogéneo nuclear.⁹

El gen *CSA* tiene su locus en 5q12.3, codifica para la proteína ERCC8 (excision-repair cross-complementing, group 8) de 396 aminoácidos, con peso molecular de 44 KDa. Contiene dominios con secuencias repetidas de los aminoácidos WD₄₀ que forman complejos con ERCC6 y con la subunidad p44 del factor de transcripción basal TFIIH de la ARN polimerasa II (ARN pol II) (Figura 1A).^{9,16,17}

El gen *CSB* tiene su locus en 10q11-21, codifica para la proteína ERCC6 (excision-repair cross-complementing, group 6) de 1493 aminoácidos, tiene un peso molecular de 168 KDa y pertenece a la superfamilia de wsi/snf que son ATPasas que participan en el empaquetamiento de la cromatina.^{3,9,17,18} La expresión de *CSB* está regulada negativamente por

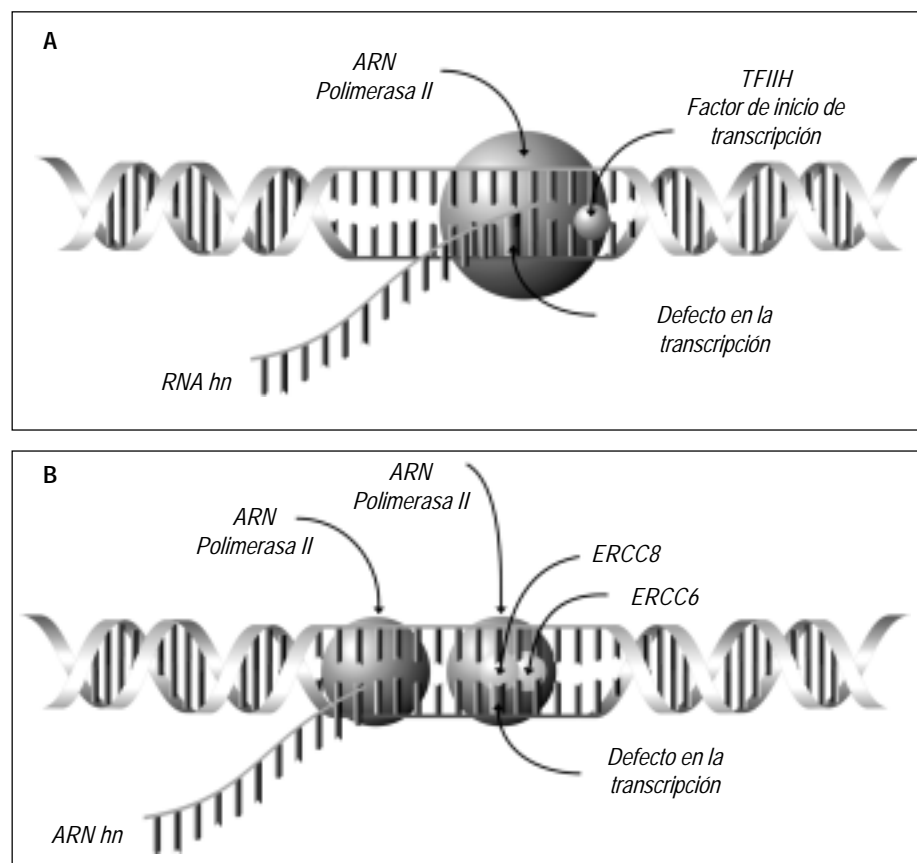


Figura 1. A. Muestra un defecto en la transcripción reconocido por la ARN pol II. **B.** A la derecha se muestra la activación de algunos elementos del sistema de reparación acoplado a la transcripción, tras la detección de un error. Hacia la izquierda se aprecia el desplazamiento de la ARN pol II y la formación del reparisoma.

p53.^{19,20} La proteína ERCC6 está altamente conservada, contiene siete dominios de helicasa-ATPasa y un dominio de interacción con ERCC8, actúa como dímero y tiene múltiples funciones.¹⁷⁻²² Cuando existe un defecto durante la transcripción, la proteína ERCC6 provoca una disrupción parcial de la unión ARN pol II al ADN, lo que facilita el paso de proteínas que permiten la reparación acoplada a la transcripción (Figura 1B). Lo anterior favorece la ubiquitinización de la fracción larga de la ARN pol II.^{3,9,19} ERCC6 requiere de calcio como cofactor y forma parte del sistema de reparación BER. En presencia de 8-hidroxiguanina o formamidopirimidinas se activa la endonucleasa-glicolasa NEIL1 para remover y procesar los productos de lipoperoxidación como el trans-4-hidroxi-2-nonenal, que actúan como inhibidores transcripcionales.^{21,23-25}

El gen *XPB* tiene su locus en 2q21, codifica para la proteína ERCC3 de 782 aminoácidos, la cual presenta actividad ADN-helicasa que es esencial al inicio de la transcripción.⁹

El gen *XPD* tiene su locus en 19q13.2, codifica para la ERCC2, está formada por 760 aminoácidos, contiene seis dominios con actividad ADN-helicasa, y se sugiere que su principal función es mantener la estabilidad de TFIIF al inicio de la transcripción.^{8,10,15}

El gen *XPG* tiene su locus en 13q32-33, codifica para la ERCC5, proteína formada por 1186 aminoácidos con actividad de endonucleasa indispensable en el sistema BER. También participa en el sistema de reparación TCR, estabilizando el factor TFIIF y regulando la transactivación de los receptores nucleares.^{8,9,26-28}

GENÉTICA Y EPIDEMIOLOGÍA MOLECULAR

Veinticinco por ciento de los pacientes presentan mutaciones en el gen *CSA* y 75% en *CSB*. Las mutaciones en los genes *XPB*, *XPD*, *XPG* en los pacientes con SC son poco frecuentes.^{6,29} El efecto metabólico global es la deficiencia de los sistemas BER, TCR y NER.^{3,5,6,29,30}

Setenta por ciento de las mutaciones patogénicas en el gen *CSA* consisten en cambios puntuales en los exones, así como en las regiones donadoras oceptoras para el corte y empalme. En menor proporción se presentan deleciones.^{5,6,29,30} Algunas de las mutaciones afectan la estructura primaria de los dominios conservados de ERCC8, como la transversión A > C en el exón 4 que conduce al cambio de Q>P en el residuo 106 (p.Q106P) en un dominio de secuencias repetidas

de los aminoácidos WD₄₀, la transición 479C > T que resulta en el cambio de A > V del residuo 160 (p.A10V) entre el segundo y tercer dominio WD₄₀. Estas mutaciones disminuyen o anulan la interacción con otros elementos del sistema TCR.^{5,31} Otras mutaciones dan lugar a codones de terminación que producen proteínas truncadas, como en el caso de la transversión G > T en el codón 13 del (p.Q13X).^{29,31}

La mayoría de las mutaciones reportadas con efecto patogénico del gen *CSB* son cambios puntuales con sentido.^{3,5,6,29,30} Algunas son responsables del síndrome cerebro-óculo-facio-esquelético (2047C > T, 2254A > G) (COFS) y del síndrome de fotosensibilidad a la luz ultravioleta (UV) (77C > T, p.R77X).^{30,32,33} El fenotipo COFS representa una forma más severa de las mutaciones del gen *CSB* y el síndrome de fotosensibilidad a la luz UV una forma leve. El genotipo heterocigoto compuesto 2282C > T (p.R735X)/1436C > T (p.R453X), es responsable de la variante De-Sanctis-Cacchione.²⁹ Algunas mutaciones responsables del SC afectan dominios conservados de ERCC6, como la transición 2087C > T que conduce al cambio de R > W en el residuo 670 localizado en uno de los dominios conservados de ADN-helicasa.²⁹ Otras mutaciones favorecen a formas truncadas de proteínas como la transición 1630G > A (p.W517X), la inserción TGTG2053 y la deleción 174pb en el exón 10 que conduce a la pérdida de 58 residuos que incluyen parte de uno de los dominios ADN-helicasa.^{5,6,29,34}

Las mutaciones en el gen *XPB* producen un fenotipo moderado del complejo XP-SC, mientras que las mutaciones en los genes *XPD* y *XPG* por lo general tienen un efecto fenotípico más grave.^{8,9,10} Los modelos murinos para las mutaciones en los genes *XPB* y *XPD* muestran que los ratones nacen, pero debido al fenotipo severo que presentan mueren en la etapa neonatal. Lo anterior sugiere que las mutaciones permiten el desarrollo embrionario, pero tienen un efecto metabólico letal.³⁵ Por ello tal vez se observa una baja frecuencia de casos de SC por estos genes.

Las mutaciones en el gen *XPD* afectan dos sistemas de reparación del ADN; BER y NER, mientras que las mutaciones del gen *XPG* afectan los sistemas NER y TCR.¹⁰ Las mutaciones en los genes *XPD* y *XPG* correlacionan con mayor deterioro neurológico, tienen rasgos progeroides más evidentes, fotosensibilidad exagerada, queratosis solar severa y mayor riesgo de cáncer de piel en comparación con los otros grupos complementarios del SC; tal es el caso de la transición 526C > T que resulta en un codón prematuro de terminación que favorece a una proteína truncada con menor actividad, o la trans-

versión 215C > A que resulta en el cambio P > H en el residuo 72 localizado en el dominio de endonucleasa.^{10,31,36-39}

En el SC se han reportado dos tipos de mutaciones cromosómicas; la delección intersticial de la banda q21.1 del cromosoma 10 (que incluye el locus de *CSB*) en un grupo pequeño de pacientes con crecimiento normal e inicio tardío del deterioro neurológico (14) y la translocación t (7:14) (p13; q11.2) en un paciente con la forma grave de XPG-SCB.^{3,40} Esta evidencia sugiere que el SC-XP podría cursar con inestabilidad genómica. La deficiencia de ERCC6 agrava la inestabilidad genómica debido a que los productos inducidos por la luz UV (ciclobutano, dímeros de pirimidina, y los productos derivados de la 6-pirimidina-4-pirimidona) que provocan rompimientos incontrolados del ADN.⁴¹⁻⁴³

GRUPOS COMPLEMENTARIOS Y CARACTERÍSTICAS BIOQUÍMICAS

Con base en los estudios de reparación del ADN, síntesis de ARN en cultivos de las líneas celulares de los pacientes y fusión de núcleos.^{3,9} El SC se dividía en tres grupos de complementación: A, B y C. La radiación con luz UV de líneas celulares de los pacientes con afección moderada muestran tasas de síntesis de ADN de normal a semiconservada. Los pacientes con SC grave presentan defecto completo para reparar los dímeros de timina inducidos por luz UV y una tasa baja de síntesis de ARN.⁴⁴⁻⁴⁶ Los pacientes con XP-SC tienen de igual manera disminución en la síntesis de ADN y ARN. No se han reportado diferencias raciales, clínicas o celulares en los grupos complementarios A y B.⁴⁷ Los cultivos de células de pacientes con el grupo complementario B del SC tras la exposición al mutágeno KBrO₃ presentan una cantidad incontrolada de rompimientos de las hebras de ADN.⁴³

Los estudios moleculares han revelado que el grupo A esta dado por mutaciones en el gen *CSA*, el grupo B por mutaciones en el gen *CSB* mientras que el grupo C no se ha estudiado su causa. Aunque se han reportado casos que presentan una delección intersticial en 10q21.1.^{3,40}

El líquido cefalorraquídeo de los pacientes con SC presenta una disminución del ácido 5-hidroxi-indolacético, precursor de la serotonina y melatonina.⁴⁸

CORRELACIÓN GENOTIPO-FENOTIPO Y LOS GENES MODIFICADORES

Durante muchos años se ha considerado que la correlación genotipo-fenotipo es difícil de establecer

en muchas enfermedades monogénicas incluyendo el SC, ya que en ocasiones una proporción de individuos con la mutación pueden presentar síntomas, mientras que otra no. En otros casos un grupo de propositi aunque tienen la misma mutación tienen rasgos diferentes.⁴⁹⁻⁵² En la clínica esto se explica por una penetrancia incompleta o una expresividad variable. La primera se refiere a la capacidad de un gen de expresarse fenotípicamente y la segunda al grado de variabilidad del fenotipo.

Desde el punto de vista molecular estos conceptos son obsoletos ya que las diferencias fenotípicas se pueden explicar por genotipos heterocigotos compuestos y/o combinados que si se han demostrado en el SC. La heterogeneidad fenotípica también se puede explicar por la acción de genes modificadores; el efecto aditivo de las variaciones en otros genes determina la expresividad. O por el efecto aditivo en la función de las proteínas que tienen los bloques de haplotipos que conducen a cambio de aminoácido. La heterogeneidad también se puede explicar por la epistasia; la interacción de múltiples loci determina el fenotipo.^{10,16,29,31,49} La epistasia, el estudio de haplotipos y los genes modificadores son líneas de investigación no estudiadas en el SC.

Para establecer una mejor correlación genotipo-fenotipo sería de gran utilidad realizar estudios de polimorfismos de cambio de una sola base (SNPs) en los genes responsables y en los posibles genes modificadores. Se proponen cinco categorías de genes modificadores:

- Genes que codifican para proteínas de interacción, con el complejo TIFII.
- Gerontogenes.
- Genes del tejido conectivo.
- Genes de respuesta al daño oxidativo.
- Protocógenes y genes relacionados con la división, crecimiento y diferenciación celular (Figura 2).

FISIOPATOLOGÍA

El efecto ocasionado por las mutaciones puede ser el arresto de la ARN pol II durante la transcripción, incremento de la apoptosis y de las especies reactivas de oxígeno. Lo anterior podría conducir a la hipoplasia de tejido cerebral, laminación de la neocorteza, retraso mental, retraso en el crecimiento, deterioro neurológico grave, envejecimiento prematuro, caquexia y degeneración multiorgánica.^{26,53-56}

Los estudios post-mortem cerebrales muestran arteriosclerosis prematura, calcificación de los ganglios

basales con acumulación excesiva de lipofusina en neuronas, fibrosis meníngea, marañas neurofibrilares similares a las del Alzheimer y cuerpos de Hirano.^{1,57} Se ha encontrado mielopatía central y periférica que aumenta con la edad, lo que sugiere que este síndrome es una leucodistrofia. También se ha encontrado pérdida neuronal en la corteza, ganglios basales y especialmente en el cerebelo, con una proliferación de dendritas apicales de las células de Purkinje.

Todos estos cambios neuronales pueden explicar la rigidez motora, espasticidad y debilidad que se presentan en el SC. El deterioro auditivo progresivo es el resultado de la degeneración celular de los elementos de la cóclea. Los pacientes con SC también presentan ataxia por la degeneración cerebelar progresiva y por pérdida celular del laberinto vestibular, así como osteoporosis.⁵⁷⁻⁶¹ La progresión del daño neuronal puede producir calcificación de ganglios basales.⁹ Otras rasgos que se pueden presentar debido a los defectos celulares son dilatación de los ventrículos cerebrales, cerebelo hipoplásico y quistes aracnoideos cercanos a la cisterna magna.^{8,30}

En muestras de cerebro de pacientes con XP-SC se ha encontrado reducción de la expresión de las superóxido dismutasas de cobre/zinc e incapacidad para reparar ADN genómico y mitocondrial provocado por 2,6-diamino-4-hidroxi-5-formamidopirimidina y la 4,6-diamino-5 formamidopirimidina.^{25,62-63}

Conforme progresa la incapacidad celular para reparar el daño al ADN inducido por la radiación UV y por los radicales libres, se hace más evidente la caquexia, la nariz adelgazada, labios abermellados, caries dental prematura, piel arrugada (aspecto progeroide), y aumento en la fotosensibilidad cutánea y deterioro visual-auditivo causado por cataratas, retinosis pigmentosa, atrofia óptica y osteoporosis.^{9,64-67}

La progresión de la afección orgánica en los casos de SC tipo II podría estar relacionada con la incapacidad de ERCC6 para reparar la (5'S)-8,5'-ciclo-2'-deoxiadenosine, ya que el cúmulo de estos metabolitos favorece la distorsión en tándem de las hebras de ADN como se ha observado en un modelo de knockout para el gen *CSB*.⁶⁸ Estudios en embriones de ratones deficientes en ERCC6 sometidos al

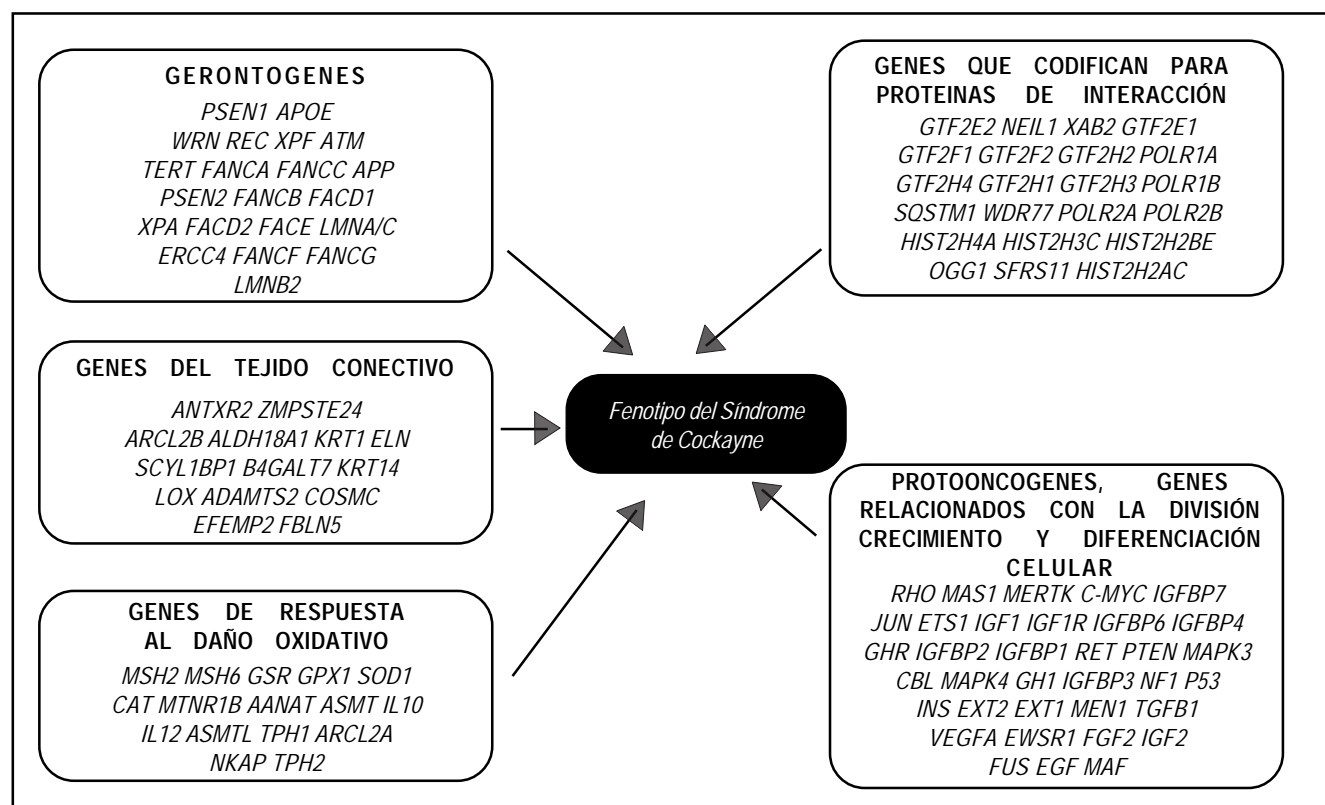


Figura 2. Propuesta de genes modificadores o moduladores del fenotipo bioquímico, fisiológico y morfológico del síndrome de Cockayne. Las mutaciones en los gerontogenes y en los genes del metabolismo del tejido conectivo son responsables del desarrollo de síndromes progeroides o de envejecimiento prematuro. Algunas mutaciones en el humano y/o deficiencias en modelos animales de los protooncogenes y o genes para proteínas relacionadas con la división, crecimiento y diferenciación celular favorecen el desarrollo de cáncer, cataratas, diabetes mellitus.

ataque del ADN con especies reactivas de oxígeno resultan en la inactivación transcripcional mediada por la oxoguanina-glucosilasa.⁶⁹

El cáncer de piel es menos frecuente en SC que en el XP debido al arresto transcripcional. Sin embargo, los pacientes con el complejo XP-SC desarrollan carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas o melanoma, lo que sugiere que las alteraciones en otros sistemas de reparación del ADN como el BER y NER podrían ser determinantes de este rasgo.⁸⁻⁹

La homeostasis celular proporcionada por el eje de la hormona de crecimiento ha sido una línea de estudio en el proceso de envejecimiento prematuro en modelos murinos con deficiencia de CSB/XPA inducida por knockout en donde se ha encontrado una represión de los genes GH e IGF1 asociada a la atenuación del crecimiento, caquexia y muerte antes del destete.⁷⁰ Sin embargo no se han realizado estudios de la expresión de estos genes en pacientes con SC; aunque se han estudiado los niveles basales de hormona de crecimiento y con estimulación con insulina, arginina y glucagón, además de la prueba de tolerancia a la glucosa sin que se haya encontrado una asociación con la caquexia y talla baja severa observadas en pacientes con SC.^{8,56}

Es importante mencionar que en el SC se observan las complicaciones asociadas al proceso de envejecimiento: hidrocefalia, blefaroconjuntivitis, infecciones recurrentes –especialmente de vías respiratorias bajas–, enfisema pulmonar, cardiomiopatía dilatada, hipertensión arterial sistémica, aterosclerosis, aneurisma de la aorta ascendente, hepatopatía e insuficiencia renal.⁷¹⁻⁷⁵

PRONÓSTICO

En el tipo I del síndrome la muerte ocurre en la primera o segunda década de la vida aunque se han reportado casos hasta la edad de 30 años.³ En el SC tipo II la afección se puede presentar desde el nacimiento y no sobreviven por mas de 10 años.³ En el complejo XP-SC la muerte ocurre entre los seis meses y los seis años de vida.⁸

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

El SC tipo I se sospecha cuando se presentan dos criterios mayores y tres criterios menores, especialmente si hay un aumento de fotosensibilidad cutánea. Los criterios mayores son retraso del crecimiento postnatal, disfunción neurológica pro-

gresiva, seguido por el deterioro del comportamiento e intelectual progresivo, leucodistrofia, calcificaciones intracraneales. Los criterios menores son fotosensibilidad cutánea, pelo seco, neuropatía periférica desmielinizante (diagnosticado por electromiografía, prueba de conducción nerviosa, y/o biopsia de nervio), retinopatía pigmentaria y/o cataratas, pérdida de la audición neurosensorial, caries dental, aspecto físico característico de enanismo con caquexia, adelgazamiento de la piel y el cabello, ojos hundidos, engrosamiento de la bóveda craneal, epífisis esclerótica, anomalías de los cuerpos vertebrales y de la pelvis, presencia de un hermano o familiar con los mismos rasgos que el propósitus.⁷⁶ El SC tipo II se sospecha por retraso en el crecimiento con aumento de la altura o circunferencia del cráneo poco después, cuando hay deterioro neurológico severo, cataratas, microftalmos, microcórnea e hipoplasia del iris.⁷⁶

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Para hacer el diagnóstico diferencial se deben considerar siete rasgos pivote⁷⁶:

- Problemas en el crecimiento; descartar cromosomopatías, problemas endocrinos y/o gastrointestinales.
- Leucodistrofia con retardo en el crecimiento; excluir Pelizaeus-Merzbacher.
- Calcificaciones centrales o de los ganglios basales; descartar infecciones por rubéola, toxoplasmosis, defectos del metabolismo del calcio y fósforo.
- Fotosensibilidad cutánea; descartar xeroderma pigmentoso, síndrome de Bloom, progeria de Hutchinson-Gilford, síndrome de Werner, síndrome de Rothmund-Thompson y deficiencia de ERCC1.
- Retinopatía pigmentaria temprana; descartar un defecto mitocondrial o de la biogénesis de los peroxisomas como Zellweger.
- Falla profunda en el crecimiento; hacer diferencial con Cornelia de Lange, Dubowitz, Hallerman-Streiff, Rubinstein-Taybi, Russell-Silver, Seckel y Wiedemann-Rautenstrauch.
- Si se tiene microcefalia, microftalmia, microcórnea, descartar el MICRO síndrome; se concluye cuando el resultado del estudio de sensibilidad a la luz UV es normal, cataratas, atrofia óptica, retardo mental, displasia cortical frontal, hipoplasia del cuerpo calloso, hipotonía, hipogenitalismo, artrogriposis, pie plano-valgo congénito y retraso en el crecimiento.

La secuenciación automatizada es el estándar de oro para realizar la detección de mutaciones en los diferentes genes. Con esta se han detectado 70% de las mutaciones en el gen *CSA* y más de 95% de las mutaciones en el gen *CSB*.⁷⁶

El diagnóstico prenatal se puede realizar mediante estudios de sensibilidad y reparación del ADN posterior a la exposición con radiación ultravioleta, así como también estudios para la detección molecular en cultivos de células fetales y de vellosidades coriónicas obtenidas mediante amniocentesis o de tejido placentario entre las 12-18 semanas.⁷⁷

TRATAMIENTO

El tratamiento de los pacientes con SC requiere un manejo multidisciplinario. Se ha visto mejoría de las complicaciones motoras tras la administración de 25 mg/100 mg de Carbidopa-levodopa en propositi con mutaciones en los genes *CSA* y *CSB*.⁷⁸ Algunos pacientes presentan calcificación de la glándula pineal y otros tienen disminución del precursor de la melatonina.^{48,78} Por ello consideramos que los pacientes con SC pudieran verse beneficiados con su administración vía oral, por su efecto antioxidante, citoprotector e inmunomodulador, que puede ser un adyuvante en el manejo de las complicaciones relacionadas con el estrés oxidativo y envejecimiento.⁷⁹⁻⁸²

PREDISPOSICIÓN PARA ENFERMEDADES MULTIFACTORIALES

El daño al ADN por las especies reactivas de oxígeno en las células está relacionado con el proceso de envejecimiento y con el desarrollo de enfermedades crónicas frecuentes, como la diabetes mellitus tipo 2, osteoporosis, cataratas, glaucoma, cirrosis hepática, insuficiencia renal, hipertensión, demencia y cáncer, entre otras.⁸² Los polimorfismos en los genes responsables del SC podrían ser factores de predisposición para estas enfermedades, sin embargo, no se han realizado suficientes estudios en este sentido. En población asiática y en estadounidenses los SNPs rs2228526, rs4253160, rs12571445, rs3793784 y rs3793784 del gen *CSB* constituyen factores de riesgo para cáncer pulmonar y degeneración macular relacionada con la edad.⁸³⁻⁸⁵ En población caucásica europea el polimorfismo p.D1104H de ERCC5 es un factor de predisposición para sarcomas de tejidos blandos, mientras que el polimorfismo p.K751Q de ERCC2 es un factor de riesgo para cáncer pulmonar.^{86,87}

El síndrome de Cockayne es un síndrome cuya complejidad esta dada principalmente por la heterogeneidad genética. El análisis de su base metabólica-molecular permite entender las repercusiones de la deficiencia grave de los sistemas BER, TCR, NER, cuyo resultado es el envejecimiento prematuro, así como también el efecto de la deficiencia leve, que se puede traducir como predisposición genética para el desarrollo de enfermedades crónicas comunes como el cáncer. Algunas de las nuevas líneas de investigación en el SC podrían ser la búsqueda de los genes modificadores, la deficiencia de la síntesis de melatonina, la terapéutica vía oral con esta hormona y el efecto de los genes responsable del SC en la predisposición para enfermedades crónicas degenerativas comunes o multifactoriales.

REFERENCIAS

1. Cockayne E. Dwasfism with retinal atrophy and deafness. *Arc Dis Child* 1936; 21: 52-4.
2. McKusick VA. Genetics and dermatology, or if I were to rewrite Cockayne's Inherited Abnormalities of the Skin. *J Invest Derm* 1973; 60: 343-59.
3. Pérez G, Ornelas-Arana M, Ramirez-Garcia SA, Ceja-Moreno H, Larios-Hernández G, Soto-Mancilla JL, et al. Cockayne. En: Pérez-García G, Ornelas-Arana M, Zendejas-Martínez N, Pérez-Aranda MA (Eds.). Bioquímica. Casos clínicos, correlación clínica, bioquímica y genética. Guadalajara: Gráficos de México; 2005, p. 227-33.
4. Lehmann AR, Bootsma D, Clarkson SG, Cleaver JE, McAlpine PJ, Tanaka K, et al. Nomenclature of human DNA repair genes. *Mutat Res* 1994; 315: 41-2.
5. Ren Y, Saijo M, Nakatsu Y, Nakai H, Yamaizumi M, Tanaka K. Three novel mutations responsible for Cockayne syndrome group A. *Genes Genet Syst* 2003; 78: 93-102.
6. Hanawalt PC. The bases for Cockayne Syndrome. *Nature* 2000; 405: 415-6.
7. Czeizel AE, Marchalkó M. Cockayne syndrome type III with high intelligence. *Clin Genet* 1995; 48: 331-3.
8. Rapin I, Lindenbaum Y, Dickson DW, Kraemer KH, Robbins JH. Cockayne syndrome and xeroderma pigmentosum. DNA repair disorders with overlaps and paradoxes. *Neurol* 2000; 55: 1442-9.
9. Bootsma D, Kraemer K, Cleaver J, Hoeijmakers J. Nucleotide excision repair Syndromes: Xeroderma Pigmentosum, cockayne syndrome, and trichodystrophy. In: Scriver C.R, Beaudet AI, Sly WS, Valle D (Eds.). The metabolic and molecular bases of inherited or disease. New York: Mc Graw-Hill; 2001, p. 677-98.
10. Lehmann A. The xeroderma pigmentosum group D (XPD) gene: one gene, two functions, three diseases. *Genes Dev* 2001; 15: 15-23.
11. Forsythe E, Wild R, Sellick G, Houlston RS, Lehmann AR, Wakeling E. A novel DNA repair disorder with thrombocytopenia, nephrosis and features overlapping Cockayne syndrome. *Am J Med Genet* 2009; 149(10): 2075-9.
12. Pérez-García G, Ornelas-Arana ML, Sedano-Ramos A, Avalos-Huizar X, Soto-Mancilla JL, González-Pérez G, et al. Laminin-

- nas nucleares, envejecimiento y progeria Hutchinson-Gilford. En: Pérez-García G, Ornelas-Arana M, Zendejas-Martínez N, Pérez-Aranda MA (Eds.). Bioquímica. Casos clínicos, correlación clínica, bioquímica y genética. Guadalajara: Gráficos de México; 2005, p. 208-17.
13. Ornelas-Arana ML, Soto-Mancilla JL, Vega-Ornelas MR, Avalos-Huizar X, Pérez-García G. Proteína WRNp, envejecimiento y síndrome de Werner. En: Pérez-García G, Ornelas-Arana M, Zendejas-Martínez N, Pérez-Aranda MA (Eds.). Bioquímica. Casos clínicos, correlación clínica, bioquímica y genética. Guadalajara: Gráficos de México; 2005, p. 218-26.
 14. Pérez-García G, Ornelas-Arana ML, Soto-Blancuel JL, Vega-Ornelas MR, Rodríguez-Lara SQ, Ramírez-García SA. Amiloide B, Presenilinas y enfermedad de Alzheimer. En: Pérez-García G, Ornelas-Arana M, Zendejas-Martínez N, Pérez-Aranda MA (Eds.). Bioquímica. Casos clínicos, correlación clínica, bioquímica y genética. Guadalajara: Gráficos de México; 2005, p. 36-40.
 15. Van Gool A, Van der Horst G, Citterio E, Joeijmakers J. Cockayne syndrome: defective repair of transcription? *EMBO J* 1997; 16: 4155-62.
 16. Henning KA, Li L, Iyer N, McDaniel LD, Reagan MS, Legerski R, et al. The Cockayne syndrome group A gene encodes a WD repeat protein that interacts with CSB protein and a subunit of RNA polymerase II TFIIH. *Cell* 1995; 82: 555-64.
 17. Selby CP, Sancar A. Cockayne syndrome group B protein enhances elongation by RNA polymerase II. *Proc Natl Acad Sci* 1997; 94:11205-9.
 18. Newman JC, Bailey AD, Weiner AM. Cockayne syndrome group B protein (CSB) plays a general role in chromatin maintenance and remodeling. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 25: 9613-8.
 19. Bregman DB, Halaban R, Van Gool AJ, Henning KA, Friedberg EC, Warren SL. UV-induced ubiquitination of RNA polymerase II: A novel modification deficient in Cockayne syndrome cells. *Proc Natl Acad Sci* 1996; 93: 11586-90.
 20. Yu A, Fan H-Y, Liao D, Bailey AD, Weiner AM. Activation of p53 or loss of the Cockayne syndrome group B repair protein causes metaphase fragility of human U1, U2, y 5s genes. *Mol Cell* 2000; 5(5): 801-10.
 21. Tuo J, Jaruga P, Rodríguez H, Dizdaroglu M, Bohr VA. The Cockayne syndrome group B gene product is involved in cellular repair 8-hydroxyadenine in DNA. *J Biol Chem* 2002; 277: 30832-7.
 22. Christiansen M, Thorslund T, Jochimsen B, Bohr VA, Stevnsner T. The Cockayne syndrome group B protein is a functional dimer. *FEBS J* 2005; 272: 4306-14.
 23. Berquist BR, Wilson DM 3rd. Nucleic acid binding activity of human Cockayne syndrome B protein and identification of Ca(2+) as a novel metal cofactor. *J Mol Biol* 2009; 391: 820-32.
 24. Muftuoglu M, De Souza-Pinto NC, Dogan A, Aamann M, Stevnsner T, Rybanska I, et al. Cockayne syndrome group B protein stimulates repair of formamidopyrimidines by NEIL1 DNA glycosylase. *J Biol Chem* 2009; 284: 9270-9.
 25. Maddukuri L, Speina E, Christiansen M, Dudzińska D, Zaim J, Obtutowicz T, et al. Cockayne syndrome group B protein is engaged in processing of DNA adducts of lipid peroxidation product trans-4-hydroxy-2-nonenal. *Mutat Res* 2009; 666: 23-31.
 26. Cooper P, Nospikel T, Clarkson S, Leadon S. Defective transcription-coupled repair oxidative base damage in Cockayne Syndrome patients from XP group G. *Science* 1997; 275: 990-3.
 27. Nospikel T, Lalle P, Leandon S, Cooper P, Clarkson S. A common mutational pattern in Cockayne syndrome patients from xeroderma pigmentosum group G: implications for a second XPG function. *Proc Natl Acad Sci* 1997; 94: 3116-21.
 28. Ito S, Kuraoka I, Chymkowitch P, Compe E, Takedachi A, Ishigami C, et al. XPG stabilizes TFIIH, allowing transactivation of nuclear receptors: implications for Cockayne syndrome in XP-G/CS patients. *Mol Cell* 2007; 26: 231-43.
 29. Mallery DL, Tanganelli B, Colella S, Steingrimsdottir H, Van Gool AJ, Troelstra C, et al. Molecular analysis of mutations in the CSB (ERCC6) gene in patients with Cockayne Syndrome. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 77-85.
 30. Lisiane B, Graham J Jr, Cheryl R, et al. Manitoba aboriginal with cerebro-oculo-facio-skeletal syndrome has a mutation in the Cockayne syndrome group B (CSB) gene. *Am J Hum Genet* 2000; 66: 1221-8.
 31. Ridley AJ, Colley J, Wynford-Thomas D, Jones CJ. Characterization of novel mutations in Cockayne syndrome type A and xerodermapigmentosum group C subjects. *J Hum Genet* 2005; 50(3): 151-4.
 32. Fujiwara Y, Ichihashi M, Kano Y, Goto K, Shimizu K. A new human photosensitive subject with a defect in the recovery of DNA synthesis after ultraviolet-light irradiation. *J Invest Derm* 1981; 77: 256-63.
 33. Horibata K, Iwamoto Y, Kuraoka I, Jaspers NGJ, Kurimasa A, Oshimura M, et al. Complete absence of Cockayne syndrome group B gene product gives rise to UV-sensitive syndrome but not Cockayne syndrome. *Proc Nat Acad Sci* 2004; 101: 15410-5.
 34. Colella S, Nardo T, Botta E, Lehmann AR, Stefanini M. Identical mutations in the CSB gene associated with either Cockayne Syndrome of the DeSabetis-Cacchione variant of xeroderma pigmentosum. *Hum Mol Genet* 2000; 9: 1171-5.
 35. Andressoo JO, Weeda G, De Wit J, Mitchell JR, Beems RB, Van Steeg H, et al. An Xpb mouse model for combined xeroderma pigmentosum and cockayne syndrome reveals progeroid features upon further attenuation of DNA repair. *Mol Cell Biol* 2009; 29(5): 1276-90.
 36. Zafeiriou DI, Thorel F, Andreou A, Kleijer WJ, Raams A, Garritsen VH, et al. Xeroderma pigmentosum group G with severe neurological involvement and feature of Cockayne Syndrome in infancy. *Pediatr Res* 2001; 49: 407-12.
 37. McDaniel L, Legerski R, Lehmann A, Friedberg E, Schultz R. Confirmation of homozygosity a single nucleotide substitution mutation in Cockayne syndrome patient using monoallelic mutation analysis in somatic cell hybrids. *Hum Mutat* 1997; 10(4): 317-21.
 38. Broughton BC, Thompson AF, Harcourt SA, Vermeulen W, Hoeijmakers JH, Botta E, et al. Molecular and cellular analysis of the DNA repair defect in a patient in xeroderma pigmentosum complementation group D who has the clinical features of xeroderma pigmentosum and Cockayne syndrome. *Am J Hum Genet* 1995; 56: 167-74.
 39. Kobayashi T, Uchiyama M, Fukuro S, Tanaka K. Mutations in the XPD gene in Xeroderma pigmentosum group C cell strains: confirmation of genotype-phenotype correlation. *Am J Med Genet* 2002; 110(3): 248-52.
 40. Fryns J, Bulke J, Verdu P, Carton H, Kleczkowska A, Van den Berghe. Apparent clinical onset cockayne syndrome and interstitial deletion of the long arm of chromosome 10(del10)(q11.23q21.2). *Am J Med Genet* 1991; 40(3): 343-4.
 41. Neveling K, Bechtold A, Hoehn H. Genetic instability syndromes with progeroid features. *Z Gerontol Geriatr* 2007; (5): 339-48.
 42. Trapp C, Reite K, Klungland A, Epe B. Deficiency of the Cockayne syndrome B (CSB) gene aggravates the genomic instability caused by endogenous oxidative DNA base damage in mice. *Oncogene* 2007; 26: 4044-8.
 43. Mosesso P, Penna S, Pepe G, Lorenti-Garcia C, Palitti F. Potassium bromate but not X-rays cause unexpectedly elevated le-

- vels of DNA breakage similar to those induced by ultraviolet light in Cockayne syndrome (CS-B) fibroblasts. *Cytogenet Genome Res* 2004; 104: 178-81.
44. Lehmann AR. Three complementation groups in Cockayne syndrome. *Mut Res* 1982; 106: 347-56.
 45. Mayne LV, Lehmann AR. Failure of RNA synthesis to recover after UV irradiation: an early defect in cells from individuals with Cockayne's syndrome and xeroderma pigmentosum. *Cancer Res* 1982; 42: 1473-8.
 46. Jaeken J, Klocker H, Schwaiger H, Bellmann R, Hirsch KM, Schweiger M. Clinical and biochemical studies in three patients with severe early infantile Cockayne syndrome. *Hum Genet* 1989; 83: 339-46.
 47. Stefanini M, Fawcett H, Botta E, Nardo T, Lehmann AR. Genetic analysis of twenty-two patients with Cockayne syndrome. *Hum Genet* 1996; 97: 418-23.
 48. Ellaway CJ, Duggins A, Fung VS, Earl JW, Kamth RK, Parsons PG, et al. Cockayne syndrome associated with low CSF5-hydroxindole acetic acid levels. *J Med Genet* 2000; 37: 553-7.
 49. Enfermedades genéticas. En: Kumar V, Abbas AK, Fausto N (Eds.). Patología estructural y funcional. España: Elsevier; 2007, p. 147-96.
 50. Sonmez FM, Celep F, Ugur SA, Tolun A. Severe form of Cockayne syndrome with varying clinical presentation and no photosensitivity in a family. *J Child Neurol* 2006; 21: 333-7.
 51. Pasquier L, Laugel V, Lazaro L, Dollfus H, Journal H, Edery P, et al. Wide clinical variability among 13 new Cockayne syndrome cases confirmed by biochemical assays. *Arch Dis Child* 2006; 91: 178-82.
 52. Oh KS, Khan SG, Jaspers NG, Raams A, Ueda T, Lehmann A, et al. Phenotypic heterogeneity in the XPB DNA helicase gene (ERCC3): xeroderma pigmentosum without and with Cockayne syndrome. *Hum Mutat* 2006; 27: 1092-103.
 53. Moyer D, Marquis P, Shertzer M, Burton B. Cockayne syndrome with early onset of manifestations. *Am J Med Genet* 1982; 13: 225-30.
 54. Jaspers NG, Raams A, Silengo MC, Wijgers N, Niedernhofer LJ, Robinson AR, et al. First reported patient with human ERCC1 deficiency has cerebro-oculo-facio-skeletal syndrome with a mild defect in nucleotide excision repair and severe developmental failure. *Am J Hum Genet* 2007; 80(3): 457-66.
 55. Nishio S, Matsuo T, Ichihashi M, Hito H, Fujiwara Y. Cockayne syndrome: Magnetic resonant images of the brain in a severe form with early onset. *J Inher Metab Dis* 1988; 11: 88-102.
 56. Nance M, Berry S. Cockayne syndrome a review of 140 cases. *Am J Med Genet* 1992; 42: 68-84.
 57. Soffer D, Grotsky H, Rapin I, Suzuki K. Cockayne syndrome: unusual neuropathological findings and review of the literature. *Ann Neurol* 1979; 6: 340-8.
 58. Salminen A, Suuronen T, Huuskonen J, Kaarniranta K. NEMO shuttle: a link between DNA damage and NF-kappaB activation in progeroid syndromes? *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 367(4): 715-8.
 59. Hishiya A, Watanabe K. Progeroid syndrome as a model for impaired bone formation in senile osteoporosis. *J Bone Miner Metab* 2004; 22: 399-403.
 60. Traboulsi E, Becker I, Maumenee I. Ocular findings in Cockayne syndrome. *Am J Ophthalmol* 1992; 114: 579-83.
 61. Soffer D, Grotsky H, Rapin I, Suzuki K. Cockayne syndrome: unusual neuropathological findings and review of the literature. *Ann Neurol* 1979; 6: 340-8.
 62. Hayashi M. Roles of oxidative stress in xeroderma pigmentosum. *Adv Exp Med Biol* 2008; 637: 120-7.
 63. Hayashi M. Oxidative stress in developmental brain disorders. *Neuropathol* 2009; 29(1): 1-8.
 64. Muftuoglu M, De Souza-Pinto NC, Dogan A, Aamann M, Stevnsner T, Rybanska I, et al. Cockayne syndrome group B protein stimulates repair of formamidopyrimidines by NEIL1 DNA glycosylase. *J Biol Chem* 2009; 284: 9270-9.
 65. Stevnsner T, Nyaga S, De Souza-Pinto N, Van der Horst G, Gorgels T, Hogue B, et al. Mitochondrial repair of 8 oxoguanidine is deficient in Cockayne syndrome group B. *Oncogene* 2002; 21: 8675-82.
 66. Osterod M, Larsen E, Le Page F, Hengstler JG, Van Der Horst GT, Boiteux S, et al. A global DNA repair mechanism involving the Cockayne syndrome B (CSB) gene product can prevent the in vivo accumulation of endogenous oxidative DNA base damage. *Oncogene* 2002; 21: 8232-9.
 67. Flohr C, Burkle A, Radicella J, Epe B. Poly(ADP-ribosyl)ation accelerates DNA repair in pathway dependent on Cockayne syndrome B protein. *Nucleic Acids Res* 2003; 18: 5332-7.
 68. Kirkali G, De Souza-Pinto NC, Jaruga P, Bohr VA, Dizdaroglu M. Accumulation of (5'S)-8,5'-cyclo-2'-deoxyadenosine in organs of Cockayne syndrome complementation group B gene knockout mice. *DNA Repair* 2009; 8: 274-8.
 69. Khobta A, Kitsera N, Speckmann B, Epe B. 8-Oxoguanine DNA glycosylase (Ogg1) causes a transcriptional inactivation of damaged DNA in the absence of functional Cockayne syndrome B (Csb) protein. *DNA Repair* 2009; 8: 309-17.
 70. Van der Pluijm I, Garinis GA, Brandt RM, Gorgels TG, Wijnhoven SW, Diderich KE, et al. Impaired genome maintenance suppresses the growth hormone—insulin-like growth factor 1 axis in mice with Cockayne syndrome. *PLoS Biol* 2007; 1: e2.
 71. Higginbottom M, Griswold W, Jones K, Vasquez M, Mendoza S, Wilson C. The Cockayne syndrome: an evaluation of hypertension and studies of renal pathology. *Pediatrics* 1979; 64: 929-34.
 72. Cunningham M, Godfrey S, Moffat W. Cockayne's syndrome and emphysema. *Arch Dis Child* 1978; 53: 722-75.
 73. Patton M, Giannelli F, Francis A, Baraitser M, Harding B, Williams A. Early onset Cockayne's syndrome: case reports with neuropathological and fibroblast studies. *J Med Genet* 1989; 26: 154-9.
 74. Bhojwani R, Lloyd IC, Alam S, Ashworth J. Blepharokeratoconjunctivitis in Cockayne syndrome. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2009; 46: 184-5.
 75. Ovaert C, Cano A, Chabrol B. Aortic dilatation in Cockayne syndrome. *Am J Med Genet* 2007; 143A: 2604-6.
 76. Neilan EG. 2008. Gene Review <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=cockayne>
 77. Conte C, D'Apice MR, Botta A, Sangiulio F, Novelli G. Prenatal diagnosis of Cockayne syndrome type A based on the identification of two novel mutations in the ERCC8 gene. *Genet Test Mol Biomarkers* 2009; 1: 127-31.
 78. Laugel V, Dalloz C, Tobias ES, Tolmie JL, Martin-Coignard D, Drouin-Garraud V, et al. Cerebro-oculo-facio-skeletal syndrome: three additional cases with CSB mutations, new diagnostic criteria and an approach to investigation. *J Med Genet* 2008; 45: 564-71.
 79. Tamura H, Nakamura Y, Terron MP, Flores LJ, Manchester LC, Tan DX, et al. Melatonin and pregnancy in the human. *Reprod Toxicol* 2008; 25: 291-303.
 80. Tan DX, Manchester LC, Terron MP, Flores LJ, Reiter RJ. One molecule, many derivatives: a never-ending interaction of melatonin with reactive oxygen and nitrogen species? *J Pineal Res* 2007; 42(1): 28-42.
 81. Reiter RJ, Tan DX, Manchester LC, Pilar TM, Flores LJ, Koppi-sepi S. Medical implications of melatonin: receptor-mediated and receptor-independent actions. *Adv Med Sci* 2007; 52: 11-28.
 82. Kamenisch Y, Berneburg M. Progeroid syndromes and UV-induced oxidative DNA damage. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2009; 14(1): 8-14.

83. Ma H, Hu Z, Wang H, Jin G, Wang Y, Sun W, et al. ERCC6/CSB gene polymorphisms and lung cancer risk. *Cancer Lett* 2009; 8(273): 172-6.
84. Lin Z, Zhang X, Tuo J, Guo Y, Green B, Chan CC, et al. A variant of the Cockayne syndrome B gene ERCC6 confers risk of lung cancer. *Hum Mutat* 2008; 29(1): 113-22.
85. Tuo J, Ning B, Bojanowski CM, Lin Z, Ross RJ, Reed GF, et al. Synergic effect of polymorphisms in ERCC6 5-prime flanking region and complement factor H on age-related macular degeneration predisposition. *Proc Nat Acad Sci* 2006; 103: 9256-61.
86. Le Morvan V, Longy M, Bonaïti-Pellié C, Bui B, Houédé N, Coindre JM, et al. Genetic polymorphisms of the XPG and XPD nucleotide excision repair genes in sarcoma patients. *Int J Cancer* 2006; 119: 1732-5.
87. Rosell R, Taron M, Camps C, López-Vivanco G. Influence of genetic markers on survival in non-small cell lung cancer. *Drugs Today* 2003; 39: 775-86.
88. Cao H, Williams C, Carter M, Hegele RA. CKN1 (MIM 216400): Mutations in Cockayne syndrome type A and a new common polymorphism. *J Hum Genet* 2004; 49: 61-3.
89. Colella S, Nardo T, Mallery D, Borroni C, Ricci R, Ruffa G, et al. Alterations in the CSB gene in three Italian patients with the severe form of Cockayne syndrome (CS) but without clinical photosensitivity. *Hum Molec Genet* 1999; 8: 935-41.
90. Falik-Zaccai TC, Laskar M, Kfir N, Nasser W, Slor H, Khayat M. Cockayne syndrome type II in a Druze isolate in northern Israel in association with an insertion mutation in ERCC6. *Am J Med Gene* 2008; 146A: 1423-9.
91. Smits MG, Gabreels FJ, Renier WO, Joosten EM, Gabreels-Festen AA, ter Laak HJ, et al. Peripheral and central myelinopathy in Cockayne's syndrome. Report of 3 siblings. *Neuropediatrics* 1982; 13: 161-7.
92. Gandolfi A, Horoupian D, Rapin I, De Teresa R, Hyams V. Deafness in Cockayne's syndrome: morphological, morphometric, and quantitative study of the auditory pathway. *Ann Neurol* 1984; 15: 135-43.
93. Weidenheim KM, Dickson DW, Rapin I. Neuropathology of Cockayne syndrome: Evidence for impaired development, premature aging, and neurodegeneration. *Mech Ageing Dev* 2009; 130: 619-36.
94. Verulashvili IV, Glonti LSh, Miminoshvili DK, Maniia MN, Mdivani KS. Basal ganglia calcification: clinical manifestations and diagnostic evaluation. *Georgian Med News* 2006; 140: 39-43.

Reimpresos:

M. en C. Sergio Alberto Ramirez-Garcia

Álvaro Obregón 132-A

Col. Plaza de Torsos

45900, Chapala, Jal.

Correo electrónico: sergio7genetica@hotmail.com

Recibido el 25 de febrero de 2010.

Aceptado el 24 mayo de 2010.