

Tras La Información que Cura



Revista Electrónica
Zoilo E. Marinello Vidaurreta



Volumen 38

Número 3

ISSN 1029-3027 | RNPS 1824



PRESENTACIÓN DE CASO

**Rara causa de discapacidad intelectual:
síndrome de Coffin Lowry**

**A rare cause Intellectual Disability: Coffin
Lowry Syndrome**

Autores: Dra. Elibett Carcasés Carcasés*,
Dr. Jorge Lefebre Navarro**, Dra. Nora Orive
Rodríguez ***, Dr. Orlando Peña Mancebo
****.

* Especialista de I Grado en Genética
Médica. Profesora Asistente. Centro
Provincial de Genética Médica, Las Tunas.

** Especialista de I Grado en Genética
Médica. Centro Provincial de Genética
Médica, Las Tunas.

*** Especialista de I Grado en Genética
Médica. Profesora Asistente. Centro
Provincial de Genética Médica, Las Tunas.

**** Especialista de I Grado en Medicina
General Integral. Máster en Asesoramiento
Genético. Profesor Asistente. Centro
Provincial de Genética Médica, Las Tunas.

Correspondencia a:

Dra. Elibett Carcasés Carcasés

E-mail: cpgenetica@ltu.sld.cu

RESUMEN

El síndrome de Coffin–Lowry (CLS) es una rara forma sindrómica de retardo mental, que muestra una herencia dominante ligada al X. Sus signos principales son el retardo del desarrollo psicomotor y del crecimiento, las dismorfias craneofaciales, las anomalías digitales y las alteraciones esqueléticas progresivas. Se aplicó el método clínico y la técnica comparativa o de patrón para realizar el diagnóstico del CLS en escolar femenina, blanca, de 8 años, que llegó a servicio de Genética remitida de la consulta de Ortopedia, donde era atendida por hiperlaxitud articular y escoliosis. Por su baja frecuencia esta entidad es poco conocida, por lo que resulta interesante la presentación de este caso, identificando las principales manifestaciones clínicas, que permiten un diagnóstico precoz y el manejo adecuado que incluye al paciente y su familia.

Palabras clave: SÍNDROME DE COFFIN–LOWRY, RETRASO MENTAL SINDRÓMICO, RETRASO MENTAL LIGADO AL X.

Descriptores: RETRASO MENTAL LIGADO AL CROMOSOMA X.

SUMMARY

Coffin–Lowry syndrome (CLS) is a rare syndromic form of mental retardation that shows an X-linked dominant inheritance. Its main signs are severe growth and psychomotor retardation, facial dysmorphism, digital abnormalities, and progressive skeletal changes. The clinical method and the comparative or pattern technique for the diagnosis of the CLS were applied to an 8 year-old white female who arrived at the Genetic Center from the orthopedic consultation where she was assisted because of a hyper-extensible hand joints and spinal scoliosis. This is a poorly known entity due to its low frequency, so this case report is important for identifying the most significant clinical manifestations to lead to an early diagnosis and correct management of patient and family.

Key words: COFFIN–LOWRY SYNDROME, SYNDROMIC MENTAL RETARDATION, X-LINKED, MENTAL RETARDATION.

Descriptors: MENTAL RETARDATION, X-LINKED.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Coffin–Lowry (CLS; OMIM 303600) es una rara forma sindrómica de retardo mental, que muestra una herencia dominante ligada al X. Esta condición fue descrita por primera vez independientemente por Coffin y sus colaboradores en 1966, y por Lowry en 1971. Luego Tentamy, en 1975, demostró que las entidades que Coffin y Lowry habían descrito por separado eran en realidad la misma y propuso el epónimo de Síndrome de Coffin – Lowry.. (1- 3)

Aproximadamente el 70-80% de los casos no tienen historia familiar de CLS, la incidencia estimada del síndrome es de 1: 50 mil a 1: 100 mil. (2) Los signos principales son: el retardo del desarrollo psicomotor y del crecimiento, las características faciales, las anomalías digitales y las alteraciones esqueléticas progresivas. Mutaciones del gen RPS6KA3 son responsables del síndrome, mapeado en Xp 22.2 y formado por 22 exones, que codifican para una kinasa serina- treonina (RSK2). (4-7)

Por su baja frecuencia es una entidad poco conocida, por lo que resulta interesante la presentación de este caso, identificando las principales manifestaciones clínicas que

permiten un diagnóstico precoz y el manejo adecuado, que incluye al paciente y su familia.

PRESENTACIÓN DE CASO

Los padres ofrecieron por escrito su consentimiento informado para la toma de fotografía y publicación.

Caso Clínico: Escolar de ocho años de edad, femenina, blanca, segundo hijo del matrimonio formado por madre de 21 años y padre de 25 años en el momento de la concepción, con antecedentes de salud. Nace a las 39 semanas mediante parto distócico por cesárea iterada. Apgar 8/9, peso 6.5 libras, talla 46 cm. Presentó retardo del desarrollo psicomotor, sostuvo la cabeza a los cinco meses, se sentó a los diez meses, se paró a los 15 meses y caminó a los 22 meses, primeras palabras después de los dos años. A los cuatro años comenzó a asistir a consulta de ortopedia por presentar hiperlaxitud articular, luego se diagnostica una escoliosis. Es remitida a nuestro servicio, donde se aplicó el método clínico y la técnica comparativa o de patrón para realizar el diagnóstico.

Los signos clínicos encontrados en el caso y los descritos para el CLS aparecen en la **tabla 1**. Las **figuras 1 y 2** permiten apreciar

las **dismorfias craneofaciales** y las características de las manos de la paciente.

TABLA 1. Signos clínicos descritos en el síndrome de Coffin Lowry y encontrados en la paciente

Signos clínicos descritos	Presentes en la paciente
Hipertelorismo orbital	+
Prominencia frontal y de arcos superciliares	+
Desviación antimongoloide de las hendiduras palpebrales	+
Epicanto,	-
Orejas prominentes	-
Labios gruesos y evertidos,	+
Tabique nasal deprimido con narinas antevertidas.	+
Paladar alto y estrecho	+
Hipodontia e incisivos en forma de peg	-
En manos hiperlaxitud articular, piel laxa y dedos con afinamiento distal	+
Surco horizontal en la región hipotenar	+
Escoliosis,	+
Pectus carinatum o excavatum	+
Otros cambios esqueléticos	+
Discapacidad intelectual	+
Afectación del lenguaje	+
Retardo del crecimiento	+



FIGURA 1. Signos faciales característicos de la paciente con Síndrome de Coffin Lowry. Nótese la prominencia frontal y de los arcos superciliares, hipertelorismo y labio inferior grueso y evertido.



FIGURA 2. Características de la manos. Nótese el afinamiento distal de los dedos.

Se realizó Rx de senos peri nasales observándose hiperneumatización del seno frontal derecho (**figura 3**), en RX de columna vertebral completa vista AP de pie y descalza, presenta desviación escoliótica de 18 grados a nivel de columna dorsal de convexidad izquierda, y de 20 grados a nivel de columna lumbar de convexidad derecha (**figura 4**). En Rx de ambas manos se distingue la forma característica de las falanges distales que se asemejan a palillos de tambor.

FIGURA 3. Radiografía de senos perinasales. Nótese hiperneumatización del seno frontal derecho.



FIGURA 4. Radiografía de Columna completa AP. Nótese escoliosis dorsal y lumbar.



DISCUSIÓN

No existen criterios clínicos definidos para el diagnóstico, este se realiza básicamente por la presentación clínica y los hallazgos radiológicos. Es difícil en edades tempranas y en el sexo femenino por su variabilidad en la expresión clínica. (4) La apariencia gruesa de los antebrazos por aumento de la grasa subcutánea es un signo útil en el diagnóstico en niños pequeños. (8)

Los rasgos faciales típicos de los varones adultos son la prominencia frontal, hipertelorismo orbital, desviación antimongoloide de las hendiduras palpebrales, epicanto, orejas grandes y prominentes, labios gruesos y evertidos, tabique nasal deprimido con narinas antevertidas. Los signos orales incluyen el paladar alto y estrecho, hipodontia. Además existe a nivel de las manos hiperlaxitud articular, piel laxa y dedos anchos en su

parte más proximal y finos en la distal. (3, 8) Otros signos pueden ser un surco horizontal en la región hipotenar, alteraciones esqueléticas progresivas como la escoliosis, cifosis, pectus carinatum o excavatum, cambios radiográficos como la hiperostosis craneal, retardo de la edad ósea, pseudoepífisis de metacarpianos y falanges distales en forma de palillos de tambor. (9) La deficiencia intelectual es variable, la mayoría de los pacientes están severamente afectados con un CI entre 15 y 60. El desarrollo del lenguaje también se encuentra afectado, con gran variabilidad, algunos logran la comunicación oral con la terapia del lenguaje, mientras otros nunca logran hablar, fundamentalmente cuando se asocia a hipoacusia. El desarrollo motor es retardado por hipotonía generalizada en la infancia. Las mujeres heterocigóticas muestran gran variabilidad en la expresión de la enfermedad que va desde dedos característicos, sin dimorfismos y con inteligencia normal, hasta marcado dimorfismo facial y discapacidad intelectual moderada. (9, 10)

Nuestra paciente presenta casi la totalidad de los signos dismórficos y radiológicos descritos en este síndrome, además de una discapacidad intelectual moderada y un pobre desarrollo del lenguaje, lo cual puede

obedecer a un fenómeno de inactivación desfavorable del cromosoma X.

El diagnóstico molecular está limitado, ya que solo en el 50% de los casos con clínica sugestiva se encuentran mutaciones y estas se encuentran ampliamente dispersadas a lo largo del gen. Existe una gran heterogeneidad alélica, con más de 140 mutaciones distintas, distribuidas por todo el gen, la mayoría presentes en una sola familia. Entre ellas mutaciones simples, en sitios de empalme, deleciones y duplicaciones cortas. Invariablemente todas resultan en una terminación prematura de la transcripción del gen con la consecuente pérdida de la actividad de la proteína. (5)

La RSK2 presenta 740 aminoácidos, pertenece a una familia de proteínas que incluye cuatro tipos, llamada familia MAPKAP-K1, codificadas por diferentes genes e identificadas en varias especies, ampliamente expresada en mamíferos y en varios tipos de células. Es activada por factores de crecimiento, insulina y neurotransmisores. Parece jugar su papel en la estimulación de la célula entre las etapas G0 y G1 de la interfase, actuando en la etapa final de la cascada de fosforilación de la vía MAPK (Ras-Mitogen-Activated Protein Kinasa). A través de esta vía el factor de crecimiento epidérmico estimula la

fosforilación de la histona 3. También se plantea que RSK2 activa un factor de transcripción CREB (cAMP response element-binding protein) que según hipótesis está involucrado en los procesos de aprendizaje y memoria del ser humano. Las demás características del síndrome faciales y óseas pueden obedecer a daño en la expresión de otros genes activados por CREB. (6, 7)

El síndrome Coffin–Lowry es confundido con otros síndromes con dismorfias faciales parecidas, fundamentalmente en varones, por lo que el diagnóstico diferencial debe hacerse con:

- á-talasemia con retraso mental (ATR-X): presenta además anomalías genitales y manifestaciones hematológicas.
- Síndrome Borjeson-Forssman-Lehmann: difiere por las orejas grandes, obesidad, hipogonadismo y ginecomastia.
- Síndrome de Williams: su facie de duende característica, el iris estrellado y la presencia de cardiopatía permiten descartarlo.
- Síndrome de frágil X: las orejas grandes y las manos con dedos largos y no cortos permiten establecer las diferencias.
- Síndrome de Sotos: la macrocefalia y el sobrecrecimiento contrastan con el cráneo normal o pequeño y el retardo del crecimiento del CLS.

Sigue siendo actualmente la aplicación del método clínico la herramienta imprescindible para la realización del diagnóstico, aun cuando extraordinarios son los avances de la biología molecular aplicables a la Genética Médica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Temtamy SA, Miller JD, Hussels-Maumenee I. The Coffin-Lowry syndrome: an inherited faciodigital mental retardation syndrome. *J Pediatr.* 1975;86:724–731.
2. Marques P, Schneider A, Pannetier S, Heron D, Hanauer A. Coffin–Lowry syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2010 June; 18(6): 627–633.
3. Hanauer A, Young ID. Coffin-Lowry syndrome: clinical and molecular features. *J Med Genet.* 2002;39:705–713.
4. Kesler SR, Siemensen RJ, Voeller K, Stevenson RE, Schaartz CE, Reiss AL. Altered neurodevelopment associated with mutations of RSK2: a morphometric MRI study of Coffin - Lowry syndrome. *Neurogenetics.* 2007; 8: 143- 147.
5. Delaunoy JP, Dubos A, Marques Pereira P, Hanauer A. Identification of novel mutations in the RSK2 gene (RPS6KA3) in

patients with Coffin-Lowry syndrome. Clin Genet. 2006;70:161–166.

6. Nakamura M, magata T, Mori M, Momoi MY. RSK2 gene mutations in Coffin-Lowry syndrome with drop episodes. Brain Dev. 2005; 27:114–117.

7. Harum KH, Alemi L, Johnston M V. Cognitive impairment in Coffin-Lowry syndrome correlates with reduced RSK2 activation. Neurology. 2001; 56: 207-214.

8. Hersh, J H, Weisskopf B, DeCoster C. Forearm fullness in Coffin-Lowry syndrome: a misleading yet possible early diagnostic clue. Am. J. Med. Genet. 1984; 18: 195-199.

9. Hunter AG. Coffin-Lowry syndrome: a 20-year follow-up and review of long-term outcomes. Am J Med Genet. 2002;111:345–355.

10. Frissira H, Kountoupi S, Delaunoy J P, Thomaidis L. A female with Coffin-Lowry syndrome and 'cataplexy'. Genet. Counsel. 2002;13: 405-409.