

Síndrome de Coffin Lowry.

Descripción de una familia con cuatro varones enfermos.

Elayne Esther Santana Hernández^I, Víctor Jesús Tamayo Chang^{II} Nilson Márquez Ibáñez^{III}

Resumen

El síndrome de Coffin-Lowry es una enfermedad hereditaria, recesiva ligada al cromosoma X, se presenta severamente en varones. Se manifiesta clínicamente por retraso del crecimiento ponderal, deficiencia mental severa, alteraciones neurológicas, dismorfia facial características, alteraciones neurológicas, alteraciones esqueléticas y de las extremidades. Las manifestaciones de la enfermedad, son secundaria a una alteración del metabolismo del sulfato de proteodermatan y aun cuando no se ha establecido el mecanismo bioquímico exacto, tiene características de ser una enfermedad por atesoramiento lisosomal. Recientemente se identificó el locus del gen en el brazo corto del cromosoma X. Presentamos una familia con cuatro individuos enfermos con las mismas características faciales el mismo retraso en el desarrollo pondoestatural y psíquico con un retraso mental severo. En esta familia tenemos una mujer de 35 años que desea embarazarse y nos solicitó asesoramiento genético ya que tiene temor porque sus dos hermanos varones y sus dos sobrinos tienen iguales características faciales y retraso mental severo. Como el diagnóstico de esta enfermedad es clínico nos dispusimos a realizar esta revisión. La detección temprana del síndrome a través de los signos clínicos, es útil para su atención oportuna, el manejo de las complicaciones, y para otorgar un adecuado asesoramiento genético.

Abstract

Coffin Lowry's syndrome is a hereditary disease, recessive related to the X chromosome, still it presents itself severely in males. He becomes manifest clinically for delay of the growth pertaining to weight, severe mental deficiency, neurological alterations, facial dismorfia characteristic, neurological alterations, skeletal and all fours alterations. The manifestations of the disease, music secondary even though no has established the biochemical exact mechanism itself, the lisosomal has characteristics to be a disease for hoarding to an alteration of the metabolism of proteodermatan's sulfate and. Recently the locus of the gene in the X chromosome's short arm provided evidence of identity . We introduced a family with four individual sick persons with same facial characteristics the same delay in development pondoestatural and psychic with a severe mental deficiency. In this family we have a woman of 35 years that wishes to become pregnant and requested us genetic advising since fear because his two german males and his two nephews have equals has facial characteristics and mental severe delay. As the diagnosis of this disease is clinical we set out to accomplish this revision. The premature detection of the syndrome through clinical signs, he is useful for his opportune attention, the handling of complications, and to grant an adequate genetic advising.

I. Máster en Atención Integral al Niño. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Especialista en Primer Grado en Genética Clínica. Profesor

Instructor. Centro Provincial de Genética Médica de Holguín. E-mail:
esantana@hpuh.hlg.sld.cu

II. Máster en Atención Integral al Niño. Especialista en Primer Grado en Genética Clínica. Profesor auxiliar. Centro Provincial de Genética Médica de Holguín.

III. Máster en Asesoramiento Genético. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Centro Municipal de Genética municipio Urbano Noris. Provincia Holguín.

Introducción

El síndrome de Coffin-Lowry fue descrito por primera vez independientemente por Coffin (1966) y por Lowry (1971) y reconocida posteriormente como una entidad patológica por Temtamy (1975)¹. Se trata de un síndrome malformativo complejo, de etiología desconocida, aunque se ha relacionado con una transmisión recesiva ligada al cromosoma X. El gen responsable del síndrome parece ser, entre otros, el RSK-2, perteneciente a la familia de las proteín-quinasas reguladoras de factores de crecimiento². Está caracterizado por retraso mental grave, moderado retraso del crecimiento que provoca una estatura baja, anomalías craneofaciales con facies dismórfica (ojos inclinados hacia abajo, hipertelorismo, maxilares pequeños, nariz ancha, etc.), alteraciones esqueléticas (esternón corto, cifoescoliosis, calcificación del ligamento amarillo, estrechamiento de los espacios intervertebrales, coxa valga, manos grandes y blandas, dedos afilados, falanges distales abultadas, ligamentos laxos), alteraciones cardíacas y neurológicas (anomalías del sistema nervioso central, hipotonía¹⁻⁴. Mientras que los varones presentan un cuadro clínico con prácticamente todas las características de este síndrome, las mujeres presentan el cuadro clínico de manera parcial (escoliosis, anomalías digitales, etc.)

Formando parte de los llamados síndromes malformativos múltiples pediátricos se encuentra el Coffin Lowry (CL), todos ellos tienen unas características comunes, como retraso del crecimiento, deficiencia física, psíquica y algunos rasgos fenotípicos y sistémicos individuales típicos de cada uno de ellos ^{1,2}. El síndrome de CL presenta unas alteraciones predominantes craneofaciales. Fue descrito por Coffin (1966) y Lowry (1971) siendo una entidad de extrema rareza, Rosanowski informa de la presencia únicamente de 60 casos en 1998³. Se transmite de forma hereditaria dominante heterosómica ligada al cromosoma X, la delección se sitúa a nivel de los locus Xp22.3–22.2-22.1 ¹⁻⁶, siendo su presencia más grave en los varones³⁻⁹. También se puede observar en un alto porcentaje como una mutación de novo ¹⁰⁻¹².

En la inspección general destaca un retraso mental profundo en los varones y moderado en las mujeres, que actuarían como portadoras¹³. Disminución física con torpeza en los movimientos, hipotonía muscular, retraso del crecimiento de una o dos desviaciones estándar¹⁻⁷. La facies presenta un aspecto fenotípico característico dismórfico con aspecto tosco, labios gruesos, cabello lacio, pseudo-prognatismo provocado por una hipoplasia del tercio medio facial, falta de permeabilidad de las fosas nasales con la boca abierta, nariz corta y ancha con las narinas antevertidas, estrechamiento craneal a nivel parietal, arcos superciliares acentuados, hipertelorismo y hendidura palpebral antimongoloidea, orejas grandes y despegadas²⁻⁷. Hipoacusia mucho más acusada cuando se presenta en varones ¹⁴. La causa de la sordera es la presencia de alteraciones morfológicas a nivel del oído interno ¹².

En el tórax destaca la presencia de posibles alteraciones cardíacas, como la insuficiencia mitral. Existen alteraciones esqueléticas como tórax en quilla o excavado y cifoscoliosis que se va acentuando con la edad¹⁻⁴.

En el abdomen se observan la presencia de hernias, debido a la mayor laxitud e hipotonía muscular. Las extremidades ofrecen unas características determinantes para su diagnóstico, las manos son grandes y gruesas con hiperlaxitud articular, los dedos son gruesos y cortos con un estrechamiento de las falanges distales, también presentan hiperlaxitud²⁻⁷. Los pies presentan alteraciones similares, siendo a menudo planos. La boca normalmente está entreabierta con respiración bucal por la disfunción nasal. Los labios son gruesos y figurados. Hipodoncia, dientes conoides y diastema interincisal¹³. En cuanto al recambio dentario, la única cita que se encuentra en la revisión bibliográfica es la exfoliación prematura en un caso clínico¹¹. En ocasiones torus palatino¹.

En el estudio neurológico se observa una disminución de la memoria y de la capacidad de aprendizaje con retraso mental, que se va agravando progresivamente⁷⁻¹⁰. En ocasiones aparecen convulsiones. Hay autores que han encontrado como causa de la epilepsia la existencia de lesiones vasculares cerebrales¹².

Al diagnóstico se llega a través de las características fenotípicas; radiografías de la mano, con falanges anchas y cortas que se van adelgazando de forma progresiva, estrechamiento de los discos intervertebrales⁴. El diagnóstico diferencial se debe realizar con los demás síndromes polimalformativos pediátricos genéticos, que cursan con unas características similares. En cuanto a las perspectivas terapéuticas, se debe llegar a un diagnóstico precoz, exploración sistémica exhaustiva, descartar patología cardíaca o tratarla de forma precoz si existiera, tratamiento ortopédico si existen malformaciones esqueléticas, fisioterapia y estimulación precoz⁴.

Presentación de casos.

Familia forma por un matrimonio que tuvieron 4 hijos, dos hembras y dos varones, los varones con retraso mental severo iguales dismorfias faciales, unas de estas hijas ha tenido dos hijos varones de dos matrimonios diferentes con iguales características dismórficas que sus tíos y con igual retraso mental severo, interesada en tener descendencia una de las hijas, que solicitan valoración por un genetista clínico.

Para la publicación, fue confeccionado un consentimiento informado a la familia en general y en particular a la las madres de estos afectados.

Este matrimonio con cuatro hijos dos hembras desarrollo normal y dos varones con retraso en el desarrollo pondoestatural y psicomotor desde pequeños que fueron seguidos por pediatría y neurología en el Estudios efectuado en el 2002 de Retraso Mental se les realizó cariotipos que fueron normales 46,XY en ambos casos. En estos momentos tienen 37 y 35 años, la hija mayor tuvo un hijo que tiene 19 años con iguales características que sus tíos desde pequeños comenzó con hipotonía retraso en el desarrollo psíquico y características faciales igual a la de sus tíos (hendiduras palpebrales antimongoloideas, puente nasal ancho, fultum largo, labios gruesos, labios entre abiertos, paladar ojival, orejas despegadas gruesas), escoliosis, esternón corto, manos largas con dedos finos, y retraso mental severo.

Se le realizan estudio familiar para frágil X, a todas las mujeres posibles portadoras y a los varones enfermos, el estudio concluyo que no tiene mutación ni premutación para

esta enfermedad, nace otro niño varón, que en la actualidad tiene 5 años con retraso en el desarrollo motor y psíquico.

Discusión

El síndrome de Coffin-Lowry es una entidad genética poco frecuente, ligada al cromosoma X. Definido por una facies francamente anormal y tosca, anomalías en los dedos y manos y retraso mental. Hay que admitir su rareza, teniendo en cuenta la posible confusión previa con otros síndromes de rasgos similares como el síndrome de Frágil X. Se cree que este síndrome es causado por alteraciones en el gen RSK2, el cual codifica para una proteína cinasa (serina-treonina) que actúa como factor regulador del crecimiento. En 75% de los individuos afectados que han sido estudiados, se han encontrado delecciones o mutaciones en este gen. Éste se localiza en el brazo corto del cromosoma X, en los locus Xp22.1-p22.2¹⁻⁶.

Las alteraciones ligadas al cromosoma X se expresan más en hombres; en las mujeres, las manifestaciones de la enfermedad son más leves, aunque la expresión del gen afectado puede tener diferentes grados de penetración, lo cual hace que su espectro clínico sea variable⁵⁻⁷.

El crecimiento se altera en la primera infancia, según la hormona del crecimiento o somatotropina⁸. En la vida adulta persiste la talla baja y el retraso de la maduración ósea⁹. Como podemos ver en estos pacientes. En las mujeres puede ser su única manifestación. En los hombres se presenta hipotonía desde el nacimiento, retardo global del desarrollo y retardo mental. Algunas de las alteraciones descritas en las imágenes diagnósticas se manifiestan principalmente en el cuerpo calloso y, además, se puede presentar ventrículomegalia, la cual no está claro aún si hace parte del síndrome genético o es una alteración adquirida⁷⁻¹¹.

El aspecto hipopsíquico por retraso mental constante y grave en todos los varones, como se expresa en estos cuatro pacientes desde edades muy tempranas. En los cuatro pacientes se ven las alteraciones faciales típicas y se van marcando con la edad, aunque ya de lactante se pueden apreciar los rasgos principales: frente amplia, fisuras palpebrales estrechas, arcos superciliares acentuados, hendiduras palpebrales antimongoloideas, aplanamiento del puente nasal, nariz corta y bulbosa, pabellones auriculares grandes, prominentes y orientados hacia adelante, hipoplasia del tercio medio facial, boca abierta, labios grandes y gruesos, y alteraciones dentales como hipodoncia, paladar alto y mala oclusión dental; en algunos pacientes puede haber algún grado de prognatismo, todas estas características coinciden con las descritas por otros autores⁴⁻¹².

Otros describen en el sistema músculo esquelético, las manos y pies son grandes, con dedos cortos y fusiformes, y hay alteraciones ungulares. Se puede presentar pectus excavatum o pectus carinatum, acortamiento del esternón y costillas supernumerarias. Las alteraciones en la columna vertebral comprometen las vértebras y los discos intervertebrales, ocasionando cifosis y escoliosis progresivas⁵⁻⁹, en estos cuatro pacientes las alteraciones de las manos corresponden a estas descripciones y en columna solo presentan escoliosis progresiva.

Existen otras manifestaciones menores que no han sido encontradas en estos pacientes como: alteraciones auditivas de tipo neurosensorial, las cuales suelen ser de carácter progresivo; trastornos convulsivos; trastornos psiquiátricos, como psicosis con componente depresivo; episodios de caídas, y mielopatías⁶⁻¹¹. También, se presentan alteraciones cardíacas como valvulopatías, especialmente de la válvula mitral, y miocardiopatías¹³.

Los rasgos faciales la escoliosis y los ortopédicos en general tienden en su agravación con la edad, así como las consecuencias del retraso mental.

Para el síndrome de Coffin-Lowry aún no existe ningún tipo de tratamiento de carácter curativo, y su manejo se centra en la terapia de apoyo, especialmente física y ocupacional para mejorar las habilidades motoras, y en la corrección temprana de la pérdida de audición neurosensorial, para mejorar el desarrollo lingüístico. Se puede controlar la progresión de la escoliosis de la columna vertebral, lo que mejora la capacidad funcional del paciente en su vida diaria. De ahí la importancia de hacer un diagnóstico temprano para mejorar la calidad de vida.

Esta familia por todas las características clínicas y radiológicas de sus cuatro afectados, al no existir en nuestro país todavía posibilidad de estudio molecular, asesoramos a la familia y concluimos los cuatro enfermos como Síndrome de Coffin Lowry, ya que se delineó muy bien el fenotipo y en el diagnóstico tiene mucho valor las características clínicas.

Cuando se confecciona la hoja informativa se le explica a través del árbol genealógico la probabilidad de nacer otro afectado si fuera varón, por lo que a la hermana que solicitó asesoramiento genético para tener descendencia le brindamos diagnóstico molecular de sexo explicándole que aún no contamos con estudio molecular para este síndrome monogénico por lo que no tenemos posibilidad de brindarle diagnóstico prenatal, solo le podemos brindar diagnóstico de sexo para que ella decida si fuera varón y si fuera hembra le aclaramos que pudiera tener algunas manifestaciones óseas menores.

Referencias Bibliográficas

1. Aravena T, Castillos, Villaseca C. Síndrome de Coffin siris: casos clínicos y revisión de la literatura. *Rev Chil Pediatr.* 2001;72:224-9.
2. Coffin GS, Siris E, Wegenkia LC. Mental retardation with osteocartilaginous anomalies. *Am J Dis Child.* 2000; 112:205-13.
3. Lowry B, Miller JR, Fraser FC. A new dominant gene mental retardation syndrome. *Am J Dis Child.* 2001;121:496-500.
4. Temtamy SA, Miller JD, Hussels Maumenee I. The Coffin-Lowry syndrome: an inherited faciigital mental retardation syndrome. *J Pediatric.* 1975;86:724-31.
5. Hanauer A, Young ID. Coffin-Lowry syndrome: Clinical and molecular features. *J Med Genet.* 2002;39:705-13.
6. Field M, Tarpey P, Boyle J, Edkins S, Goodship J, Luo Y, et al. Mutations in the RSK2(RPS6KA3) gene cause Coffin-Lowry syndrome and nonsyndromic X-linked mental retardation. *Clin Genet.* 2006;70:509-15.
7. Guitti JCS, Peres FF. Coffin-Lowry syndrome: Mental retardation, skeletal anomalies, dental abnormalities. *J Pediatr. (Rio de Janeiro).* 2008; 76:305-9.
8. Manouvrier-Hanu S, Amiel J, Jacquot S, Merienne K, Moerman A, Coëslie A, et al. Unreported RSK2 missense mutation in two male sibs with an unusually mild form of Coffin-Lowry syndrome. *J Med Genet.* 2001;26:775-8.
9. Herrera-Soto JA, Santiago-Cornier A, Segal LS, Ramirez N, Tamai J. The musculoskeletal manifestations of the Coffin-Lowry syndrome. *J Pediatric Orthop.* 2007;27:85-9.
10. Simensen RJ, Abidi F, Collins JS, Schwartz CE, Stevenson RE. Cognitive function in Coffin-Lowry syndrome. *Clin Genet.* 2002;61:299-304.433 Univ. Méd. Bogotá (Colombia), 51 (4): 427-433, octubre-diciembre, 2010
11. Hanauer A. Coffin-Lowry syndrome. Orphanet Encyclopedia; 2001. Fecha de consulta: julio 06 del 2009. Disponible en: <http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-coffin.pdf>.
12. López-Jiménez J, Giménez-Prat MJ. Síndrome de Coffin-Lowry, características odontológicas. Revisión de la literatura y presentación de un caso clínico. *Med Oral.* 2003;8:51-6.
13. Massin MM, Radermecker MA, Verloes A, Jacquot S, Grenade TH. Cardiac involvement in Coffin-Lowry syndrome. *Acta Pediatrics.* 2003;88:468-70.

Árbol genealógico.

