

# Síndrome de Coffin-Lowry\*

NANCY MARTÍNEZ<sup>1</sup>, RICARDO ORLANDO<sup>2</sup>, KELLY JOSÉ MUÑOZ<sup>3</sup>

## Resumen

El síndrome de Coffin-Lowry es una enfermedad genética ligada al cromosoma X, caracterizada por múltiples deformidades esqueléticas, talla baja, retraso en el desarrollo neurológico, además de alteraciones renales, auditivas y otras. Si no se detecta y trata en forma temprana, lleva al paciente a pérdida de la audición neurosensorial y deformidad progresiva de la columna vertebral.

Se presenta el caso de un niño de 10 años con los hallazgos clínicos característicos del síndrome de Coffin-Lowry: hipotonía, retardo del crecimiento y del desarrollo psicomotor, y deformidades esqueléticas progresivas.

Se resalta la importancia de un diagnóstico precoz para mejorar la calidad de vida del paciente, controlando la pérdida de la audición neurosensorial y la deformidad progresiva de la columna vertebral (escoliosis o cifosis).

**Palabras clave:** síndrome, cromosoma X, hipotonía muscular.

## Title

Coffin-Lowry syndrome

## Abstract

The Coffin-Lowry syndrome is an X-linked genetic disease, characterized by multiple skeletal deformities, short stature, and developmental delay, neurological disorder, cardiac disorders, renal and other disturbances. If not detected and treated early the syndrome may cause neural sensory hearing loss and progressive spine deformation.

---

\* Este caso clínico fue presentado en el *Plenum* de Pediatría en la Universidad de La Sabana en octubre de 2009.

Nota: la madre autorizó la obtención de las imágenes y su publicación con fines académicos.

1 Profesor asistente, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.C., Colombia.

2 Profesor *ad honorem*, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.C., Colombia.

3 Residente de tercer año, Servicio de Pediatría, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.C., Colombia.

Recibido: 23-02-2010

Revisado: 06-08-2010

Aceptado: 06-09-2010

We report the case of a Coffin-Lowry syndrome in a 10 year old boy with hypotonic clinical characteristics, short stature, neurological development delay and progressive spine deformation.

We stress the importance of early diagnosis to improve the quality of life of the patient by controlling neural sensory hearing deficit and progressive spine deformation (scoliosis and/or Kyphosis).

**Key words:** Coffin-Lowry syndrome, genetic disease, X-linked, muscle hypotonic failure to thrive, mental retardation.

## Introducción

El síndrome de Coffin-Lowry es una entidad genética rara, ligada al cromosoma X, que se presenta predominantemente en hombres, en quienes tiene una expresión variable y suele ser más grave, además de cursar con retraso mental, hipotonía, pérdida de la audición y deformidades esqueléticas

progresivas. En las mujeres, se presenta en forma más leve[1]. Tiene una prevalencia de 1 en 4.500 nacidos vivos. Su detección precoz es importante para mejorar la calidad de vida del paciente.

## Reporte de caso

Se trata de un paciente de 10 años que fue llevado a consulta a Javesalud por retraso neurológico y talla baja. En el examen físico se encontró una talla de 130 cm (percentil 3) y un peso de 30 kg (percentil 25-50).

Su frente era ancha, con hirsutismo frontal y baja implantación del cabello, facies abotagada, nariz incurvada y labios gruesos; además, esternón corto, extremidades cortas, y piel redundante en cuello, manos y pies (figura 1).



**Figura 1.** Recién nacido que presenta frente ancha, hipertelorismo, puente nasal ancho y *pectus excavatum*.

Fue producto del cuarto embarazo de una madre de 35 años. A las 35 semanas de gestación, la ecografía mostró hidrocefalia leve y posible páncreas anular, por lo que se practicó cesárea a las 38 semanas, sin complicaciones. El recién nacido fue de sexo masculino, con peso de 3.050 g, talla de 49 cm, perímetro cefálico de 37,5 cm e hipotonía generalizada.

Fue valorado por un médico genetista y se tomaron muestras para estudios de laboratorio. El cariotipo fue normal: 46 XY. En la radiografía de los miembros inferiores se observó acortamiento y ensanchamiento femoral bilateral; en la ecografía cerebral, ventriculomegalia, y en la tomografía axial de cráneo, displasia del cuerpo calloso. La resonancia magnética cerebral demostró ventriculomegalia supratentorial de predominio posterior, con prominencia del espacio subaracnoideo de la convexidad.

En el ecocardiograma se encontró conducto arterial persistente y agujero oval permeable. El concepto de neurología pediátrica fue que se trataba de un recién nacido hipotónico con características dismórficas, en quien se descartaba hipotiroidismo y mucopolisacaridosis.

Presentó bronquiolitis al tercer mes y reflujo gastroesofágico a los cuatro meses, manejados médicamente. A los 3 años sufrió infección de vías urinarias

en tres ocasiones, por lo cual fue estudiado por el Servicio de Nefrología.

A los cinco años se le practicó una resonancia magnética cerebral que reveló leucoencefalopatía y cambios corticales atróficos supratentoriales.

A los seis años, fue valorado por Servicio de Endocrinología por talla baja y se encontró disminución de la hormona del crecimiento. El carpograma, practicado a los ocho años, mostró retraso de 5 a 6 meses de la maduración ósea. La epífisis del radio distal, el núcleo del piramidal y el epifisario proximal del primer metacarpiano y el distal del segundo al quinto metacarpianos estaban ausentes.

Dos años y medio después fue valorado por los servicios de Genética, Endocrinología, Ortopedia y Pediatría, por sospecha de síndrome de Coffin-Lowry. En las radiografías se encontró escoliosis del vértice izquierdo de la columna lumbar, y derecha baja e izquierda alta de columna torácica, con aumento de la distancia interpedicular de T12. El estudio radiológico de las articulaciones coxofemorales, manos, rodillas y cráneo fue normal. En la audiometría se encontró hipoacusia neurosensorial.

El médico genetista solicitó un análisis de mutaciones del gen *RSK2* (22 exones) y el análisis por Western blot fue positivo (figuras 2 y 3).



**Figura 2.** A los 10 años, labios grandes y gruesos, con alteraciones dentales.



**Figura 3.** Manos grandes con dedos acortados y fusiformes.

## Discusión

El síndrome de Coffin-Lowry es una entidad genética poco frecuente, ligada al cromosoma X. Fue descrita en 1966 por Coffin *et al.*[2] y, posteriormente, en 1971, en diferentes familias por Lowry[3]. En 1975, los investigadores concluyeron que se trataba de una misma entidad[4], con algún grado de variación en su forma de presentación clínica.

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-p22.2[5, 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 variable[5, 7].

El crecimiento se altera en la primera infancia, según la hormona del crecimiento o somatotropina[8]. En la vida adulta persiste la talla baja y el retraso de la maduración ósea[9]. En

las mujeres puede ser su única manifestación.

En los hombres se presenta hipotonía desde el nacimiento, retardo global del desarrollo y retardo mental. En las mujeres el desarrollo es normal. Algunas de las alteraciones descritas en las imágenes diagnósticas se manifiestan principalmente en el cuerpo calloso y, además, se puede presentar ventriculomegalia, la cual no está claro aún si hace parte del síndrome genético o es una alteración adquirida[7, 10, 11].

Las alteraciones faciales están presentes desde el nacimiento: frente amplia, fisuras palpebrales estrechas, aplanamiento del puente nasal, hipoplasia del tercio medio facial, labios grandes y gruesos, y alteraciones dentales como hipodoncia, paladar alto y mala oclusión dental; en algunos pacientes puede haber algún grado de prognatismo[4, 5, 7, 11, 12].

En el sistema musculoesquelético, 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 progresivas[5, 7, 9, 11].

Existen otras manifestaciones menores 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 mielopatías[6, 7, 10, 11]. También, se presentan alteraciones cardíacas como valvulopatías, especialmente de la válvula mitral, y miocardiopatías[13].

## Conclusión

Dado su carácter genético, 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.

## Bibliografía

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.* 1966; 112:205-13.
3. Lowry B, Miller JR, Fraser FC. A new dominant gene mental retardation syndrome. *Am J Dis Child.* 1971;121:496-500.
4. Temtamy SA, Miller JD, Hussels-Maumenee I. The Coffin-Lowry syndrome: an inherited faciodigital 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). 2000; 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.* 1999;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.

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*. 1999;88:468-70.