



## RELATO DE CASO

# Síndrome de Coffin-Lowry

## Coffin-Lowry syndrome

José C.S. Guitti<sup>1</sup>, Fabianne F. Peres<sup>2</sup>

### Resumo

**Objetivo:** Colaborar para a disseminação do conhecimento da síndrome de Coffin-Lowry e contribuir para o delineamento da mesma.

**Métodos:** Relato de caso.

**Resultados:** São descritos e comentados os sinais clínicos de um paciente com síndrome de Coffin-Lowry.

**Conclusões:** A síndrome de Coffin-Lowry, doença genética com herança ligada ao cromossomo X, é provavelmente subdiagnosticada no Brasil. Facies característica, anomalias dento-esqueléticas e retardo mental sugerem o diagnóstico, que pode ser comprovado clinicamente pela radiografia das mãos.

*J. pediatr. (Rio J.). 2000; 76(4):305-309:* retardo mental, alterações esqueléticas, anomalias dentárias.

### Abstract

**Objective:** To promote the diffusion of the knowledge on the Coffin-Lowry syndrome and to contribute to the outline of the disease.

**Methods:** Case report.

**Results:** The clinical signs of a patient with the Coffin-Lowry syndrome are described and discussed.

**Conclusions:** The Coffin-Lowry syndrome, a X-linked genetic disease, is probably underdiagnosed in Brazil. The typical facies, dental-skeletal anomalies and mental retardation suggest the diagnosis, which can be clinically established by radiographic study of the hands.

*J. pediatr. (Rio J.). 2000; 76(4):305-309:* mental retardation, skeletal anomalies, dental abnormalities.

### Introdução

Coffin et al.<sup>1</sup>, em 1966, e Lowry et al.<sup>2</sup>, em 1971, descreveram, independentemente e de forma complementar, pacientes com retardo mental e facies característica. Em 1975, Temtamy et al.<sup>3</sup> identificaram as duas descrições como fazendo parte de uma só entidade, que passou a ser denominada síndrome de Coffin-Lowry (SCL).

É uma síndrome bem estabelecida, ligada ao cromossomo X. Biancalana et al.<sup>4</sup> comprovaram que o gene RSK2 — de cuja mutação se origina a síndrome — está localizado no cromossomo X. Recentemente, Schutz et al.<sup>5</sup> identificaram a localização exata do gene em Xp22.13-p22.2. Jacquot et al. determinaram a estrutura genômica do gene RSK2 e demonstraram que o isolamento da substância protéica responsável pela mutação permite estabelecer o diagnóstico de certeza<sup>6</sup>.

Até 1988 haviam sido descritos 58 casos, segundo revisão feita por Young<sup>7</sup>. Desde então, outros 35 pacientes foram referidos na literatura.

Embora a facies de seus portadores seja típica, é provável que a SCL esteja sendo subdiagnosticada, possivelmente porque os médicos generalistas não estejam devidamente treinados para a realização de exame dismorfológico. Evidência dessa possibilidade é não haver qualquer referência sobre publicação na América Latina (Medline, Lilacs), exceto o relato de dois casos no México<sup>8</sup>.

### Relato do caso

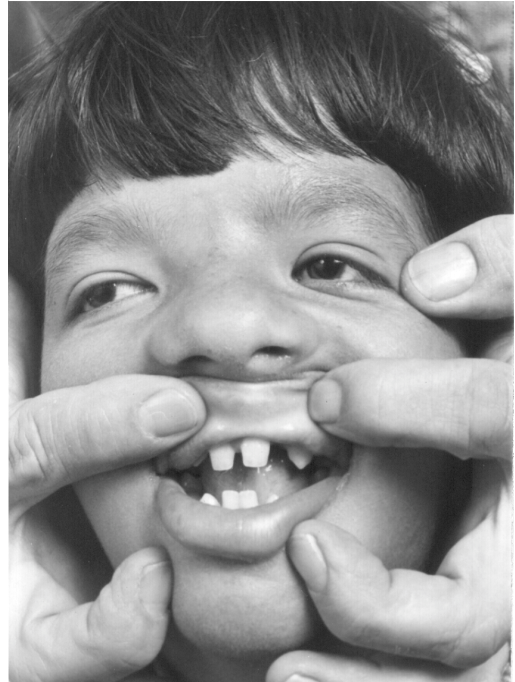
Criança com 9 anos e 3 meses, sexo masculino, branco, procedente de Londrina (Paraná). Produto da única gestação em casal não consanguíneo, nascido de parto normal eutócico (peso: 3.100g; comprimento: 49cm; perímetro cefálico e torácico: 34cm e 33cm, respectivamente), sem intercorrências no período neonatal. A partir do 10º mês de vida tornaram-se aparentes traços faciais grosseiros e retardo do desenvolvimento neuropsicomotor, que se acentua-

1. Professor adjunto de Pediatria do Departamento Materno-Infantil e Saúde Comunitária. Centro de Ciências da Saúde. Universidade Estadual de Londrina. Londrina, Paraná.

2. Médica-residente em Pediatria. Hospital Universitário Regional do Norte do Paraná. Universidade Estadual de Londrina. Londrina, Paraná.

ram progressivamente. Anda com dificuldade, requerendo apoio, e não adquiriu a fala. Está sob tratamento anticonvulsivante desde há um ano, em virtude de quedas freqüentes sem motivo aparente. Cansa-se facilmente à deambulação e apresenta pneumonia de repetição. Não há referência a doença semelhante na família. A mãe nega moléstias e ingestão de medicamento e de drogas, assim como exposição a poluentes ou a calor excessivo durante a gravidez.

**Exame físico:** peso = 30 kg (percentil 25-50); estatura = 117,5 cm (percentil << 2,5); perímetro cefálico = 51 cm (percentil 50); pressão arterial 108 x 65. Pulso rítmico, 86 bpm. Sopros regurgitativo proto-sistólico, grau II/VI, em áreas tricúspide e mitral; sopros sistólico ejetivo, grau II/VI em área pulmonar; primeira bulha normal; segunda bulha ligeiramente hiperfonética, com desdobramento fixo. Pulmões livres. Sem visceromegalia. Coluna sem desvios patológicos. Membros normais, simétricos. Pés planos. Facies grotesca (Figura 1), com estreitamento do diâmetro bitemporal, hipertelorismo orbitário, fendas palpebrais com acentuada inclinação para baixo e pálpebras espessas; nariz com base alargada e septo engrossado; lábio inferior saliente e evertido; língua lisa. Orelhas com implantação baixa. Hipodontia (Figura 2). Pele espessa e frouxa, de superfície aveludada. Mãos pequenas, porém volumosas, dedos curtos com baqueteamento discreto e ausência de prega hipop-



**Figura 2** - Hipodontia: ausência congênita de incisivos laterais. Incisivos centrais pequenos e estreitos



**Figura 1** - Síndrome de Coffin-Lowry. Aspectos fisionômicos

tenar anômala. Marcha insegura, cambaleante e com base larga. Reflexos osteotendinosos diminuídos. Cicatriz correspondente a correção de hérnia inguinal direita. Genitais normais. Audição aparentemente normal. Comportamento dócil, com momentos de irritabilidade, emitindo apenas sons desarticulados para exprimir insatisfação.

**Familiares:** mãe com estatura no percentil 10-25. Aspecto normal, à exceção de septo nasal discretamente espessado, proeminência frontal bilateral e diâmetro bitemporal estreito (Figura 3). Pai com aspecto normal. Avós, três tios e sete tias maternas referidos como de aparência normal, assim como um casal de primos em primeiro grau. Família paterna referida como normal. (Familiares não foram examinados por residirem em outro estado da Federação).

**Investigação complementar:** cariótipo 46, XY (análise citogenética de células metafásicas). Hemograma e urina tipo I normais. Radiografia de tórax: partes ósseas sem anormalidades; sinais de estase venosa em circulação pulmonar; área cardíaca discretamente aumentada, com arco médio abaulado. Radiografia de coluna vertebral normal; radiografia de membros inferiores: colo de fêmur curto e alargado bilateralmente. Radiografia de crânio e face: au-



**Figura 3** - Mãe do paciente: septo nasal espesso, proeminência frontal bilateral e diâmetro bitemporal estreito

sência de seios frontais; septo nasal e arcada orbitária superior espessados; hipodontia múltipla. Radiografia de mãos: falanges distais com extremidade em baqueta de tambor e aspecto de tufo (Figura 4). Pesquisa de refluxo gastro-esofágico normal. Tomografia computadorizada de crânio: atrofia cortical discreta, com pequena dilatação de sistema ventricular supratentorial. Eletroencefalograma: atividade irritativa encefálica difusa. Eletrocardiograma: ritmo sinusal; complexos QRS de baixa voltagem e alterações difusas da repolarização ventricular. EcoDopplercardiograma: *situs solitus*; análise segmentar normal; aumento discreto das quatro câmaras; comprometimento difuso, pouco expressivo, de ventrículo esquerdo; insuficiência em grau moderado de válvulas tricúspide e mitral; pressão em artéria pulmonar: 69 mmHg; fração de ejeção: 0,54; comunicação interatrial tipo ostium secundum, com 0,4 cm de diâmetro (Figura 5). Audiometria: não realizada.

### Discussão

As apresentações originais de Coffin *et al.*<sup>1</sup> e de Lowry *et al.*<sup>2</sup> listam os sinais clínicos mais comuns na SCL: retardo mental, baixa estatura, facies grosseira e sugestiva, mãos volumosas com dedos curtos hiper-extensíveis e deformi-

dades esqueléticas, principalmente em coluna vertebral. Outros autores, subseqüentemente, acrescentaram novas características não obrigatoriamente presentes em todos os casos. O sexo masculino é mais gravemente afetado, enquanto nas mulheres as manifestações costumam ser sutis, podendo passar despercebidas<sup>3,5</sup>.

A baixa estatura torna-se progressivamente aparente durante a infância, embora já tenha ocorrido como manifestação precoce em lactente com apenas cinco meses de idade<sup>9</sup>. A estatura final no adulto usualmente situa-se bem abaixo do percentil 2,5 e pode ainda diminuir às custas de agravamento das lesões em coluna vertebral<sup>7</sup>. A despeito do retardo mental acentuado, microcefalia é raramente observada. Dilatação dos ventrículos cerebrais já foi documentada<sup>1-3,10</sup>, embora não esteja claro ser decorrente de aumento da pressão intracraniana ou de retração do parênquima<sup>7</sup>. As características crânio-faciais são consistentes e típicas, salientando-se hipertelorismo orbitário, fissuras palpebrais oblíquas para baixo, nariz com base ampla e septo espesso, lábios grossos e diâmetro bitemporal estreito. É comum a ocorrência de hipodontia e, em alguns casos, detecta-se hipoplasia do terço médio da face, em contraste com prognatismo mandibular<sup>7</sup>.

Além destas, outras características oro-dentais já foram descritas, como palato elevado e estreito, má oclusão e sulco mediano profundo ao longo de toda a superfície dorsal da língua<sup>11</sup>.

Anomalias do tronco incluem *pectus excavatum* ou *carinatum* e desvios da coluna vertebral. A ocorrência de hérnia inguinal, prolapso retal e uterino já foi descrita<sup>2,3,12</sup>, assim como envolvimento cardíaco – insuficiência mitral e cardiomiopatia<sup>1,3,10</sup>. Não há registro na literatura de defeito cardíaco estrutural. Assim sendo, a presença de comunicação interatrial no caso ora apresentado provavelmente seja apenas uma circunstância acidental.



**Figura 4** - Radiografia das mãos. Falanges terminais em baqueta de tambor e imagem de tufo



**Figura 5** - EcoDopplercardiograma: comunicação interatrial (CIA)

As alterações nas extremidades são discretas porém características. As mãos são volumosas, com dedos curtos e hiper-extensíveis, com ponta baqueteada ou fusiforme. As unhas podem apresentar convexidade exagerada. Ocasionalmente ocorrem pés planos e encurtamento de um dos membros inferiores, o que concorre para a acentuação da marcha cambaleante e insegura<sup>3</sup>.

O envolvimento osteocartilaginoso pode comprometer todo o esqueleto, sendo mais grave quando acomete vértebras e discos intervertebrais<sup>1-3,10</sup>. Costelas supranumerárias e comprometimento da bacia pélvica já foram igualmente relatados<sup>10</sup>. A alteração óssea mais notável, obrigatoriamente presente em todos os casos e que constitui dado indispensável ao diagnóstico, é o formato das falanges distais em baqueta de tambor e aspecto de tufo<sup>2,13</sup>. Dentre as alterações dermatoglíficas, a mais comum é a presença de prega transversal na região hipotenar<sup>1,3,14</sup>, que constitui evidência suficiente para que a suspeita diagnóstica seja aventada<sup>3</sup>.

O comprometimento neurológico inclui, além dos dados já referidos, anormalidades na base do crânio, assim como alterações importantes do corpo caloso<sup>15,16</sup>. Surdez neuro-sensorial e psicoses com predomínio de componente depressivo também podem estar presentes<sup>17</sup>.

Recentemente Crow *et al.*<sup>18</sup> interrogaram a respeito da verdadeira natureza da manifestação considerada como convulsiva, apresentada por portadores da SCL. Os episódios de atonia muscular e queda súbita seriam uma forma de cataplexia relacionada a disfunção neuro-muscular. Esta hipótese foi bem defendida pelos autores, por meio de observação contínua dos pacientes (feita por vídeo), ultrasonografia e biópsia muscular, além de estudos eletromio-

gráficos e eletroencefalográficos. O insucesso do tratamento com drogas anticonvulsivantes em pacientes com SCL reforçam a hipótese sustentada. Até o momento, nenhum medicamento se mostrou eficaz no controle dessas manifestações<sup>18</sup>.

A ocorrência de pneumonias de repetição, provavelmente secundárias a distúrbios na deglutição ou a refluxo gastro-esofágico foi assinalada por Bustos Lozano *et al.*<sup>19</sup>. O paciente objeto do presente relato já teve quatro pneumonias, a despeito de não apresentar evidências clínicas e radiográficas compatíveis com a presença dos fatores predisponentes acima referidos. Vários autores observaram que as manifestações da doença derivam, basicamente, de alteração do tecido conectivo. Coffin *et al.*<sup>1</sup> detectaram redução acentuada de fibras elásticas na pele e no tecido subcutâneo, além de distribuição anômala de condrócitos. Temtamy *et al.*<sup>3</sup> encontraram, em um de seus pacientes, aspectos histopatológicos de depósito de substância anormal nos lisossomos, que pode estar presente também em células cartilaginosas<sup>20</sup>. Esses achados não foram confirmados por outros autores<sup>10</sup>. O metabolismo do sulfato de proteodermatan mostrou-se alterado em cultura de fibroblastos<sup>21</sup>. Todas essas especulações, se verdadeiras, poderiam explicar a origem do envolvimento osteocartilaginoso característico da doença, mas falhariam em justificar o envolvimento do sistema nervoso<sup>18</sup>.

Os lactentes com facies sugestiva e retardo do desenvolvimento, assim como as crianças maiores com expressão clínica pouco exuberante admitem diagnóstico diferencial com hipercalcemia idiopática (síndrome de Williams), embriopatia por hidantoína, trissomia 21, cretinismo, mucopolissacaridose, síndrome de Sotos, síndrome do X frágil e acromegalia nos pacientes adultos<sup>3,5,10</sup>. Deve ser ainda lembrada a síndrome de hipertermia materna na gravidez, que pode cursar com retardo mental e distúrbios<sup>11</sup>.

Em todas as famílias nas quais várias gerações mostraram-se afetadas, a transmissão genética foi feita através das mulheres, não existindo evidência, até o momento, de transmissão pelos homens<sup>7</sup>. Hunter *et al.*<sup>10</sup> estudaram 16 famílias, sendo que em apenas seis havia mais de um indivíduo afetado; as demais fizeram-se representar por um único portador da síndrome, fato provavelmente decorrente de novas mutações. Recentemente Jacquot *et al.*<sup>22</sup> estudaram uma família na qual, de quatro filhos, dois eram normais e dois apresentavam mutações no DNA e características clínicas da SCL. O DNA das células somáticas (linfócitos) da mãe não apresentava indícios de mutação. Tais observações foram consideradas consistentes com a hipótese de a mutação ocorrer como evento pós-zigótico, configurando mozaico germinativo, o que impossibilitaria nesse, e em casos semelhantes, o aconselhamento genético feito da forma convencional. Os mesmos autores concluem que, por tais motivos, torna-se imperiosa a precisa identificação, em todos os casos, do fator causador das mutações.

**Referências bibliográficas**

1. Coffin GS, Siris E, Wegienka LC. Mental retardation with osteochondrogenous anomalies. *Am J Dis Child* 1966; 112: 205-13.
2. Lowry B, Miller JR, Fraser FC. A new dominant gene mental retardation syndrome: association with small stature, tapering fingers, characteristic facies, and possible hydrocephalus. *Am J Dis Child* 1971; 121: 496-500.
3. Temtamy AS, Miller JD, Hussels-Maumenee I. The Coffin-Lowry syndrome: an inherited faciocardinal mental retardation syndrome. *J Pediat* 1975; 86: 724-31.
4. Biancalana V, Trivier E, Weber C, Weissenbach J, Rowe PS, O'Riordan JL et al. Construction of a high-resolution linkage map for Xp22.1-p22.2 and refinement of the genetic localization of the Coffin-Lowry syndrome gene. *Genomics* 1994; 22: 617-25.
5. Schutz CK, Ives EJ, Chalifoux M, MacLaren L, Farrell S, Robinson PD et al. Regional localization of an X-linked mental retardation gene to Xp21.1-Xp22.13 (MRX38). *Am J Med Genet* 1996; 64: 89-96.
6. Jacquot S, Merienne K, De Cesare D, Pannetier S, Mandel JL, Sassone-Corsi P et al. Mutation analysis of the RSK2 gene in Coffin-Lowry patients: extensive allelic heterogeneity and a high rate of *de novo* mutations. *Am J Human Genet* 1998; 63: 1631-40.
7. Young ID. The Coffin-Lowry syndrome. *J Med Genet* 1988; 25: 344-48.
8. Barajas LO, Rivera H, Fragoso R, Nazara Z, Cantu JM. Síndrome Coffin-Lowry: descripción de dos casos. *Bol Med Hosp Inf Mex* 1986; 43: 378-81.
9. Wilson WG, Kelly TE. Early recognition of the Coffin-Lowry syndrome. *Am J Med Genet* 1981; 8: 215-20.
10. Hunter AGW, Partington MV, Evans JA. The Coffin-Lowry syndrome. Experience from four centres. *Clin Genet* 1982; 21: 321-35.
11. Salinas CF. Orofacial findings and genetic disorders. *Birth Defects* 1982; 18: 79-120.
12. Kousseff BG. Coffin-Lowry syndrome in an Afro-American family. *Am J Med Genet* 1982; 11: 373-5.
13. Smith DW. Síndromes de malformações congênitas. 2ª ed. São Paulo: Ed. Manole; 1997. p.273-4.
14. Procopis PG, Turner B. Mental retardation, abnormal fingers, and skeletal anomalies. Coffin's syndrome. *Am J Dis Child* 1972; 124: 258.
15. Tokumaru AM, Barkovitch AJ, Ciricillo SF, Edwards MS. Skull base and calvarial deformities: association with intracranial changes in craniofacial syndromes. *Am J Neuroradiol* 1996; 17: 619-30.
16. Soekarman D, Fryns JP. Corpus callosum agenesis in Coffin-Lowry syndrome. *Genetic Counseling* 1994; 5: 77-80.
17. Sivagamasundari U, Fernando H, Jardine P, Rao JM, Lunt P, Jayewardene SL. The association between Coffin-Lowry syndrome and psychosis: a family study. *J Intellect Disab Res* 1994; 38: 469-73.
18. Crow YJ, Zuberi SM, McWilliam R, Tomie JL, Hollman A, Pohl K, et al. "Cataplexy" and muscle ultrasound abnormalities in Coffin-Lowry syndrome. *J Med Genet* 1998; 35: 94-8.
19. Bustos Lozano G, Barrionuevo Porras JL, Sanchez de Pozo J, Lledo G, Gallego M. Coffin-Lowry syndrome with repeated pneumonia. *An Esp Pediat* 1988; 28: 451-3.
20. Gorlin RJ, Brown D, Sauk J. Coffin-Lowry syndrome - a storage disorder? *Birth Defects* 1978; 14: 175.
21. Beck M, Glössl J, Rüter R, Kresse H. Abnormal proteodermatan sulfate in three patients with Coffin-Lowry syndrome. *Pediat Res* 1983; 17: 926-29.
22. Jacquot S, Merienne K, Pannetier S, Blumenfeld S, Schinzel A, Hanauer A. Germline mosaicism in Coffin-Lowry syndrome. *Eur J Human Genet* 1998; 6: 578-82.

Endereço para correspondência:  
Dr. José Carlos dos Santos Guitti  
Rua Paranaguá, 934 - 86020-030 - Londrina - PR  
Fone: (43) 324.6095 - E-mail: jcguitti@sercomtel.com.br