

Síndrome de Coffin-Lowry

Su asociación con canal cervical estrecho congénito y mielomalacia

Adrián García-Suárez,^a Arie Benoit Dansac-Rivera^a

Coffin-Lowry syndrome. Its association with congenitally narrow cervical canal and myelomalacia

Background: Typical clinical features of the Coffin-Lowry syndrome include facies with hypertelorism, small nose, wide mouth, full and everted lips; short stature, mental retardation, pectus deformity, mitral valve dysfunction, hippocampal and cerebellar involvement, hearing loss and spinal disorders such as kyphosis and scoliosis. Due to its scarce incidence, it is difficult making an early diagnosis. The aim of this report was to document the anatomical peculiarities identified during the surgical treatment of a patient with this syndrome.

Clinical case: Male patient with Coffin-Lowry syndrome who evolved with narrow cervical canal plus myelomalacia at short age, making decompression from C3 to C6 and instrumentation from C2 to C7 necessary. During the surgery, in addition to calcification of the yellow ligament, adhesions on the dura mater from C4 to C4, dark purplish color in this area and hourglass-shaped thinning were found; the ends at C3 and C6 were normal. The purpose of the surgery was to stop the myopathy. Post-operatively, the patient had pulmonary complications; at the sixth day he passed away due to ventilatory complications and inadequate secretion control.

Conclusions: The Coffin-Lowry syndrome is a rare diagnosis in our country; neurological involvement at the spinal level is characterized by kyphosis or scoliosis; for its diagnosis, an adequate medical history and a karyotype are necessary.

Keywords Palabras clave

Coffin-Lowry syndrome	Síndrome de Coffin-Lowry
RPS6KA3 protein kinase	Proteína quinasa RPS6KA3
Intellectual disability	Discapacidad intelectual
Ligaments	Ligamentos
Spinal diseases	Enfermedades de la columna vertebral

A continuación describimos la evolución de un paciente con síndrome de Coffin-Lowry, quien presentó canal cervical estrecho congénito y mielomalacia, por lo que fue tratado con descompresión vía posterior de C3 a C6 e instrumentación de C2 a C7.

Caso clínico

Hombre de 17 años de edad con diagnóstico de lumbalgia, referido al Servicio de Columna Ortopédica del Hospital de Ortopedia, Instituto Mexicano del Seguro Social, México, al que se presentó en silla de ruedas, con reflejos osteotendinosos aumentados en lado derecho, disminuidos en el lado izquierdo, fuerza muscular 1/5 para C7, 2/5 para C8 y 3/5 en C5 bilateral, Hoffman positivo, miembros pélvicos con fuerza muscular 0/5 bilateral en todos los grupos musculares, hiper-reflexia en L4 y S1 bilateral, clonus inagotable. Durante el interrogatorio, la madre informó que su hijo a los 15 años de edad presentó disminución paulatina de la marcha, a la que se sumó pérdida de la fuerza de mano y pierna izquierdas, para finalmente evolucionar a ausencia total de la fuerza en las extremidades inferiores y pérdida del control de esfínteres.

Entre los exámenes auxiliares de diagnóstico se solicitaron potenciales evocados, con los cuales se identificó anomalía en tibial posterior y retraso en la conducción de origen central. En la tomografía axial computarizada con reconstrucción se observó cifosis lumbar con lordosis torácica, así como rotación de 8 grados a nivel de la columna torácica baja, con cambios degenerativos en las plataformas vertebrales de L1 y L2, como esclerosis y contorno irregular. También fue posible observar una hernia de Schmorl entre T12 y L1 (figura 1).

Mediante una resonancia magnética nuclear se evidenció disminución de 50 % del diámetro del conducto cervical estrecho de C3 a C6 (con predominio en C5 y C6), con cambios por mielomalacia. El plan terapéutico fue descompresión vía posterior más instrumentación de C2 a C7 (figura 2).

La cirugía se realizó ocho meses después de la atención inicial en el Servicio de Columna Ortopédica, con una duración de cinco horas 30 minutos. Los hallazgos fueron esclerosis importante entre C4 y C6, hipertrofia del ligamento amarillo adherido a la duramadre, con

^aServicio de Columna Ortopédica, Hospital de Ortopedia, Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal, México

Introducción: Las características clínicas típicas del síndrome de Coffin-Lowry son facies con hipertelorismo, nariz pequeña, boca amplia, labios amplios y evertidos; estatura corta, retardo mental, deformidad del pectus, disfunción de la válvula mitral, afectación de hipocampo y cerebelo, pérdida de la audición y trastornos de la columna, como cifosis o escoliosis. Debido a su escasa incidencia es difícil realizar el diagnóstico temprano. El objetivo de este informe fue documentar las peculiaridades anatómicas identificadas durante el tratamiento quirúrgico de un paciente con este síndrome.

Caso clínico: varón con síndrome de Coffin-Lowry quien evolucionó con canal cervical estrecho más mielomalacia a corta edad, por lo que fue necesaria

descompresión de C3 a C6 e instrumentación de C2 a C7. Durante la cirugía se encontró, además de la calcificación del ligamento amarillo, adherencias a la duramadre desde C4 a C5, color violáceo oscuro en esta área y adelgazamiento en forma de reloj de arena; los extremos en C3 y C6 eran normales. El objetivo de la cirugía fue detener la miopatía. En el posquirúrgico, el paciente presentó complicaciones pulmonares; al sexto día falleció por complicaciones ventilatorias y mal manejo de secreciones.

Conclusiones: el síndrome de Coffin-Lowry es un diagnóstico raro en nuestro país, la afección neurológica a nivel de la columna se caracteriza por cifosis o escoliosis, para su diagnóstico es necesario una adecuada historia clínica y un cariotipo.

Resumen

estrechez severa del conducto cervical, así como duramadre con aspecto violáceo y áspero en C4 y C5.

El paciente evolucionó de manera tórpida en el posquirúrgico, principalmente por complicaciones

pulmonares, por lo que fue trasladado a cuidados intensivos. Falleció seis días después de la cirugía debido a complicaciones ventilatorias.

Discusión

El síndrome de Coffin-Lowry es una patología rara ligada al cromosoma X, con afectación multiorgánica. En los varones suele presentarse con sintomatología más severa. Se caracteriza clínicamente por una facies característica, pérdida prematura de dientes primarios,¹



Figura 1 Tomografía axial computarizada toracolumbar con reconstrucción tridimensional en la que se observa acunamiento de L1 y L2 e hipocifosis en un paciente con el síndrome de Coffin-Lowry



Figura 2 Resonancia magnética nuclear en T1 en la que se observa compresión medular importante en un paciente con el síndrome de Coffin-Lowry

estatura corta, retardo mental, deformidad del pectus, disfunción de la válvula mitral, afectación del hipocampo y cerebelo,² pérdida de la audición y afectación de la columna vertebral con cifosis o escoliosis³ (cuadro I).

El síndrome fue descrito en 1966 por Coffin *et al.* y cinco años más tarde por Lowry *et al.*,⁴ pero fueron Temtamy *et al.*, quienes dedujeron que esas descripciones aludían a una misma patología.

Actualmente se ha localizado la génesis de esta patología en el factor regulador del crecimiento RSK2, localizado en el gen RPS6KA3 en el brazo corto del cromosoma X 22.2.⁵ En este gen se han descrito más de 150 distintas mutaciones desactivantes relacionadas con el síndrome de Coffin-Lowry.^{6,7}

Un evento interesante en este síndrome son las caídas inducidas por estímulos auditivos o táctiles no esperados.⁸ Estos episodios no se presentan en todos los individuos afectados, son heterogéneos y se producen por hipotonía y colapso. Aún no se comprende cabalmente su fisiopatología.⁹

Entre los trastornos de la columna vertebral se ha descrito cifosis, escoliosis y calcificación del ligamento amarillo, por lo que en los casos severos debe vigilarse la evolución por el compromiso pulmonar.¹⁰ También se ha registrado acunamiento anterior de las vértebras (figura 3), disminución de los espacios discales y degeneración vertebral concomitante.¹¹

Ishida *et al.*¹² reportaron cuatro casos de síndrome de Coffin-Lowry, de los cuales tres tenían miopatía relacionada con depósitos de cristales de pirofosfato de calcio deshidratado en el ligamento amarillo.

En el paciente aquí descrito, además de la calcificación del ligamento amarillo, durante la cirugía (laminectomía completa de C4 y C5 y parcial de C3 y C6) encontramos adherencias a la duramadre de C4 a C5, de color violáceo oscuro a nivel de la duramadre y adelgazamiento en forma de reloj de arena; por su parte, los extremos en C3 y C6 eran de características normales. La cirugía se llevó a cabo con el objetivo de disminuir el avance de la miopatía.¹³

El primer día después de la cirugía fue difícil valorar los niveles sensitivos o motores, ya que el paciente cursó con dificultad respiratoria y no fue posible extubarlo. En el segundo día se agregó mal manejo de secreciones y proceso infeccioso pulmonar, por lo que fue necesario trasladar al paciente a un hospital de especialidades. Finalmente falleció al sexto día por complicaciones de las vías aéreas.

Se han descrito diversas complicaciones quirúrgicas en los pacientes con síndrome de Coffin-Lowry debido a las afectaciones multiorgánicas, principalmente cardíacas y respiratorias, que incluso provocan la muerte.¹⁴ De ahí la necesidad de una amplia valoración por parte del anestesiólogo para prevenir complicaciones trans y posoperatorias.¹⁵

Cuadro I. Anomalías en pacientes con el síndrome de Coffin-Lowry

Facies	Macrocefalia Hipoplasia maxilar Paladar estrecho
Esqueléticas	Estatura corta Cifoescoliosis <i>Pectus excavatum/carinatum</i>
Cardíacas	Falla cardíaca Cardiomiopatía dilatada Disfunción de la válvula mitral
De la vía aérea	Macroglosia Nariz chata Labios gruesos
Neurológicas	Retardo mental Caídas inducidas por estímulos Hipotonía



Figura 3 Tomografía axial computarizada simple toracolumbar en la que puede observarse afectación de la plataforma superior de L2 en un paciente con síndrome de Coffin-Lowry

Conclusiones

El síndrome de Coffin-Lowry es una patología subestimada en México, principalmente por la falta de diagnóstico clínico y genético. Los pacientes afectados tienen un pronóstico sombrío. Poco se ha documentado sobre las características anatómicas del área quirúrgica, complicaciones y las opciones terapéuticas para resolverlas. Una vez que se identifica al paciente se debe entablar contacto con el genetista, cardiólogo, neumólogo, anestesiólogo, médico intensivista, cirujano de columna y familiares, para ofrecer el mejor tratamiento disponible.

Actualmente, las investigaciones se orientan a las mutaciones genéticas relacionadas con el factor regulador del crecimiento RSK2, así como a esclarecer la vía fisiopatológica responsable de las manifestaciones clínicas, con el fin de intervenir en estas vías para brindar un mejor tratamiento.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Referencias

1. Norderyd J, Aronsson J. Hypoplastic root cementum and premature loss of primary teeth in Coffin-Lowry syndrome: A case report. *Int J Paediatr Dent.* 2012;22(2):154-6.
2. Touraine RL, Zeniou M, Hanauer A. A syndromic form of X-linked mental retardation: The Coffin-Lowry syndrome. *Eur J Pediatr.* 2002;161(4):179-87.
3. Martínez HR, Niu MC, Sutton VR, Pignatelli R, Vatta M, Jefferies JL. Coffin-Lowry syndrome and left ventricular noncompaction cardiomyopathy with a restrictive pattern. *Am J Med Genet A.* 2011;155A(12):3030-4.
4. Márques-Pereira P, Schneider A, Pannetier S, Heron D, Hanauer A. Coffin-Lowry syndrome. *Eur J Med Genet.* 2010;18:627-33. Texto libre en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2987346/>
5. Zeniou-Meyer M, Gambino F, Ammar MR, Humeau Y, Vitale N. The Coffin-Lowry syndrome-associated protein RSK2 and neurosecretion. *Cell Mol Neurobiol.* 2010;30(8):1401-6.
6. Senel S, Ceylaner S, Ceylaner G, Sahin AH, Andrieux J, Delaunoy JP. A novel mutation in the RPS6KA3 gene in a patient with Coffin-Lowry syndrome. *Genet Couns.* 2011;22(1):21-4.
7. Rogers RC, Abidi F. Coffin-Lowry syndrome. En: Pagon RA, Bird D, Dolan CR, et al. *GeneReviews* [Internet]. Seattle, WA: University of Washington, Seattle; 2009. [Initial posting: July 16, 2002; Last Update: March 27, 2014]. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1346/>
8. Schneider A, Maas SM, Hennekam RC, Hanauer A. Identification of the first deep intronic mutation in the RPS6KA3 gene in a patient with a severe form of Coffin-Lowry syndrome. *Eur J Med Genet.* 2013;56(3):150-2.
9. Hahn JS, Hanauer A. Stimulus-induced drop episodes in Coffin-Lowry syndrome. *Eur J Med Genet.* 2012;55(5):335-7.
10. Rojnueangnit K, Jones JR, Basehore MJ, Robin NH. Classic phenotype of Coffin-Lowry syndrome in a female with stimulus-induced drop episodes and a genotype with preserved N-terminal kinase domain. *Am J Med Genet A.* 2014;164(2):516-21.
11. Plomp AS, De Die-Smulders CE, Meinecke P, Ypma-Verhulst JM, Lissone DA, Fryns JP. Coffin-Lowry syndrome: Clinical aspects at different ages and symptoms in female carriers. *Genet Couns.* 1995;6(3):259-68.
12. Ishida Y, Oki T, Ono Y, Nogami H. Coffin-Lowry syndrome associated with calcium pyrophosphate crystal deposition in the ligamenta flava. *Clin Orthop Relat Res.* 1992;(275):144-51.
13. Epstein N. Posterior approaches in the management of cervical spondylosis and ossification of the posterior longitudinal ligament. *Surg Neurol.* 2002;58(3):194-207.
14. Charles S, Passuti N, Rogez JM, David A. Fatal cardiac complications in a child operated on for severe scoliosis with a Coffin-Lowry syndrome. *Apropos of a case. Chir Pediatr.* 1988;29(1):36-8.
15. Singh PM, Baidya DK, Govindarajan S, Trikha A. Ocular surgery in a child with Coffin-Lowry syndrome: Anesthetic concerns. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2013;29(1):114-6. Texto libre en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3590515/>