

SÍNDROME DE COFFIN-LOWRY - RELATO DE QUATRO CASOS E ELABORAÇÃO DE CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO CLÍNICO

ANA CLARA MORETT AMORIM¹; MAKSLANE MAX A.T. L. C. N. SISENANDO¹; ISAÍAS SOARES DE PAIVA²

¹Acadêmicos do Curso de Medicina da Universidade do Grande Rio – Prof. José de Souza Herdy – UNIGRANRIO. Barra da Tijuca, RJ. Trabalho de Conclusão de Curso apresentado a UNIGRANRIO, como parte dos requisitos parciais para a obtenção do Grau de Médico.

²Professor do Curso de Medicina da UNIGRANRIO. Barra da Tijuca, RJ. Orientador do Trabalho de Conclusão de Curso

RESUMO

A Síndrome de Coffin-Lowry (SCL) é uma doença genética rara caracterizada por deficiência intelectual (DI), dismorfias craniofaciais, déficit de crescimento e malformações ósseas. É causada por mutações no gene *RSK2* (Ribosomal S6 Kinase 2) do cromossomo X. No Brasil, não há dados disponíveis sobre o diagnóstico da SCL, havendo perdas ou atrasos de diagnósticos. O objetivo do trabalho é relatar quatro crianças com fenótipo da SCL, propondo critérios de diagnóstico clínico e contribuindo para a divulgação do conhecimento da síndrome. A pesquisa se baseou em relato de casos e revisão bibliográfica. O diagnóstico da SCL nos probandos foi baseado em critérios clínicos, caracterizados por dismorfias faciais, atraso do DNPM, BE e dedos fusiformes. Os autores sugerem que estes sinais sejam critérios diagnósticos.

Descritores: Síndrome de Coffin-Lowry; Ribosomal S6 Kinase 2; RPS6KA3.

ABSTRACT

The Coffin-Lowry Syndrome (CLS) is a rare genetic disorder characterized by intellectual disability (ID), craniofacial dysmorphism, growth retardation and skeletal malformations. It is caused by mutations in the gene *RSK2* (Ribosomal S6 Kinase 2) of chromosome X. In Brazil, there are no data available on the diagnosis of SCL, with diagnostic losses or delays. The objective of this study is to report four children with

SCL phenotype, proposing criteria for clinical diagnosis and contributing to the dissemination of the knowledge of the syndrome. The research was based on case reports and bibliographic review. The diagnosis of SCL in probands was based on clinical criteria, characterized by facial dysmorphism, delay DPD, SE and fusiform fingers. The authors suggest that these signals are diagnostic criteria.

KEYWORDS: Coffin-Lowry syndrome; Ribosomal S6 Kinase 2; RPS6KA3

INTRODUÇÃO

Conceito

A Síndrome de Coffin-Lowry^{1,2} (SCL; #OMIM 303600) é uma doença genética rara caracterizada clinicamente por múltiplas anomalias congênitas, deficiência intelectual (DI) associada a anormalidades craniofaciais, déficit de crescimento, malformações ósseas e distúrbio paroxístico do movimento que costumam tornar-se aparentes nos primeiros anos de vida^{17,18}. É causada por mutações no gene *RSK2* (*Ribosomal S6 Kinase 2*) com padrão de herança ligada ao cromossomo X^{9,11,12,17}.

As anomalias craniofaciais mais frequentes são: hipertelorismo ocular, bossas frontais, macrostomia com lábios grossos e fissuras palpebrais oblíquas voltadas para baixo. O fenótipo facial típico é geralmente aparente apenas no segundo ano de vida, com face progressivamente mais grosseira com aumento da proeminência da glabella e protrusão dos lábios¹⁹. O déficit de crescimento e neuropsicomotor tornam-se aparente nos primeiros anos de vida assim como surdez neurossensorial e microcefalia^{8,19,20}. As malformações esqueléticas incluem atraso na maturação óssea, cifose ou escoliose da coluna, e *pectus carinatum* ou *excavatum*^{6,21}. Déficits cognitivos e do desenvolvimento da fala são muito proeminentes^{3,4,22}.

Epidemiologia

Não é conhecida a exata prevalência da SCL^{1,2}, porém é estimada em 1 caso em cada 50.000 a 1 caso em cada 100.000¹³. Aproximadamente 70-80% dos casos não têm história familiar sendo considerados como esporádicos, enquanto 20-30% são herdados com mais de um membro da família afetado¹³. Não há diferença na prevalência da SCL em populações negras ou branca. Tendo em vista o padrão de herança ligado ao X, indivíduos do sexo masculino são afetados com maior

frequência e possuem fenótipos mais marcantes^{18,19,23}. Peso ao nascer, idade dos pais e idade gestacional não influenciam no surgimento da síndrome^{4,13}.

Genética e Patogenia

A SCL é causada por mutações heterogêneas, geralmente esporádicas, que cursam com perda da função no gene *RPS6KA3* (*Ribosomal Protein S6 Kinase, 90-kd, 3*; OMIM #300075) localizado no cromossomo X (*locus* Xp22.1 p22.2)²⁴. As mutações comprometem a síntese da proteína serina/treonina quinase do tipo 2, conhecida como RSK2. Esta proteína pertence à família de quatro quinases homólogas (RSK1-4 homólogos) que exercem sua função através do estímulo da ERK 1 e 2 (Extracellular signal-regulated kinase type 1 and 2), que atua na via de controle do ciclo celular RAS-MAPK em resposta aos fatores de crescimento, hormônios, quimiocinas e neurotransmissores²⁵.

Quando ativadas, as proteínas RSK promovem, no citosol, a fosforilação de muitos substratos, a proteína p53, L1CAM (*L1 cell adhesion molecule*), GSK3 (*Glycogen synthase kinase 3*), entre outros. Além disso, uma fração da molécula RSK citosólica transloca-se para o núcleo, onde irá regular a expressão de genes através da fosforilação de fatores de transcrição, tais como CREB (*cAMP-response element Binding*), ATF4 (*Activating transcription factor 4*) e histonas, onde estes fatores associados aos citosólicos atuam no funcionamento celular. Assim, os papéis das RSKs na progressão do ciclo celular, diferenciação, funcionamento e sobrevivência das células são bem conhecidos, no entanto, suas implicações em processos biológicos *in vivo* ainda não foram bem definidas^{25,26,27}.

A proteína RSK2 é expressa em regiões de intensa atividade sináptica como o hipocampo e apresenta atividade reduzida ou inibida, comprometendo a fosforilação da proteína CREB, que está diretamente envolvida nas funções de memória e aprendizagem, explicando, assim, a deficiência intelectual grave observada nos pacientes com SCL^{28,29,30}.

Pesquisas realizadas em camundongos RSK2-Knockout, que exibiam sintomas semelhantes a SCL, revelaram altos níveis corticais de dopamina, acompanhados de expressão elevada de receptores dopaminérgicos tipo 2 e de transportadores de dopamina. Acredita-se que essa desregulação dopaminérgica tenha ocorrido por uma hiperatividade da Tirosina Hidroxilase (TH), enzima que

atua na formação da dopamina. Esta hiperconcentração dopaminérgica cortical também pode ajudar a explicar as alterações cognitivas observadas na síndrome³¹.

As anormalidades esqueléticas, umas das características da SCL, podem ser causadas pelo comprometimento na fosforilação do fator de transcrição ATF4 existente nos osteoblastos, pois este é importante para o início e término da diferenciação dos osteoblastos e expressão de seus genes específicos. A RSK2 também participa na regulação da síntese de colágeno do tipo I, o principal componente da matriz óssea²⁷.

O tipo de mutação no gene *RSK2* e as respectivas consequências sobre a formação da proteína RSK2 determina o grau de acometimento da SCL. Em dois terços dos casos, as mutações são devidas à parada prematura da tradução, resultando na perda total da função da proteína RSK2 e produzindo fenótipos mais severos da doença. Em outros tipos de mutações, a proteína RSK2 mutante preserva alguma atividade de fosforilação, resultando em quadros com fenótipo mais brando^{11,32,33,34}.

Quadro Clínico

O quadro clínico da SCL é complexo, envolve vários sistemas e é composto por anormalidades craniofaciais, alterações osteoarticulares, cardiopulmonares, cognitivas e comportamentais além de distúrbio paroxístico do movimento^{5,6,13}.

Porém, é importante relatar que pacientes do sexo feminino são heterozigotos para a SCL e apresentam alterações cognitivas moderada assim como o restante do fenótipo que passa a ser mais discreto, enquanto que no sexo masculino as anomalias congênitas são mais comuns e proeminentes^{19,23}.

Características Craniofaciais

A face típica da SCL é grosseira e bem sugestiva, composta por: fronte proeminente, diâmetro bitemporal estreito, hipertelorismo ocular, fissuras palpebrais oblíquas e voltadas para baixo, epicanto bilateral, orelhas grandes e proeminentes, lábios grossos e evertidos, macrostomia, septo nasal espesso com narinas antevértidas e base nasal ampla. Em alguns casos, pode estar presente hipoplasia do terço médio da face, em contraste com prognatismo mandibular¹³. Os achados orodentais incluem palato elevado e estreito, sulco mediano profundo ao longo de toda a superfície dorsal da língua e hipodontia³⁵.

Alterações Cognitivas e do Comportamento

A DI é uma característica marcante na SCL e a grande maioria dos pacientes é severamente afetada sob o ponto de vista cognitivo. Estudos revelam ainda que estes pacientes possuem um volume cerebral total reduzido, com efeito particular no cerebelo e hipocampo, podendo também apresentar anormalidades na substância branca subcortical profunda, hipoplasia do vermis cerebelar e assimetria dos ventrículos laterais³⁶. Essas alterações cerebrais ocorrem como consequência de perturbações na organização e plasticidade neuronal³⁶⁻⁴⁰.

Apesar da DI importante, não é comum encontrar microcefalia em pacientes com SCL. Dilatação ventricular cerebral já foi relatada em alguns pacientes, porém permanece a dúvida se a causa é pelo aumento da pressão intracraniana ou pela retração do parênquima³⁷.

As habilidades verbais são limitadas, muitos dos indivíduos não desenvolvem a fala, entretanto possuem capacidade de se comunicar através de outros meios. O atraso no desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM) é importante, caracterizando uma hipotonia generalizada na infância e dificuldades na deambulação que pode persistir até a vida adulta^{22,40}.

Problemas comportamentais têm sido relatados apenas em um grupo menor de pacientes do sexo masculino. As crianças com SCL são geralmente alegres, sociáveis e amigáveis, porém doenças psiquiátricas como depressão, comportamento psicótico e esquizofrenia já foram descritas em indivíduos com a síndrome⁴⁰.

Alterações Osteoarticulares

O envolvimento osteocartilaginoso pode acometer todo o esqueleto, sendo mais grave o comprometimento das vértebras e discos intervertebrais. Nos primeiros anos de vida dos pacientes com SCL, as características físicas são geralmente leves e não específicas. Em recém-nascidos começam a surgir, mais frequentemente, hipotonia e frouxidão articular com parâmetros de crescimento na faixa normal que evoluem para baixa estatura (BE) posteriormente⁴¹. A BE torna-se progressivamente aparente durante a infância, porém já foi relatada como manifestação precoce em lactente com apenas cinco meses de idade. A estatura final no adulto geralmente encontra-se bem abaixo do percentil 2,5 e pode ainda diminuir às custas do agravamento das lesões em coluna vertebral^{6,21}.

As malformações ósseas aparecem progressivamente na maioria dos pacientes com a síndrome e incluem atraso no desenvolvimento ósseo, cifose, escoliose, *pectus carinatum* ou *excavatum*. Costelas supranumerárias e comprometimento da bacia pélvica também podem estar presentes. Dentre as alterações radiológicas destacam-se a hiperostose craniana, anormalidades na forma e nas placas terminais dos corpos vertebrais, atraso na idade óssea e tufo em falanges distais^{6,21}.

As mãos dos pacientes são tipicamente hiperextensíveis, macias e volumosas com articulações frouxas, dedos curtos e grossos que se afinam nas extremidades com aspecto fusiforme ou baquetado. Estas últimas características surgem desde o nascimento, e estão obrigatoriamente presentes em todos os casos relatados na literatura, constituindo um dado de grande importância para o diagnóstico^{5,6,13}.

A prega horizontal na região hipotenar é encontrada em pacientes com SCL. Em relação aos membros superiores é comum o achado de antebraços proeminentes devido ao aumento da gordura subcutânea. As unhas podem apresentar aumento exacerbado da convexidade e, mais raramente, pés planos e encurtamento unilateral de membros inferiores podem ocorrer levando à marcha atípica cambaleante^{6,13}.

A SCL leva a alterações no metabolismo do colágeno e de glicosaminoglicanos e, por isso, os pacientes estão sujeitos à calcificação do ligamento amarelo que acaba por promover um estreitamento acentuado do canal espinhal cervical levando ao quadro de radiculomielopatia cervical com lordose cervical marcante^{6,42}.

Alterações Cardiopulmonares

O envolvimento cardíaco foi encontrado em cerca de 15% dos casos, geralmente sob a forma de disfunção da válvula mitral. Tais anomalias cardíacas podem contribuir para a morte prematura dos pacientes^{43,44}.

O acometimento pulmonar pode ocorrer através de pneumonias de repetição secundárias a distúrbios na deglutição ou refluxo gastroesofágico¹³.

Distúrbio Paroxístico do Movimento

A presença de crises epiléticas é rara, afetando aproximadamente 5% dos indivíduos. Episódios de quedas sem perda de consciência ocorrem em cerca de 20% dos pacientes, surgindo geralmente no período de transição da infância para a

adolescência^{46,47}. Estudos descrevem pacientes com SCL apresentando episódios de queda descritos como uma perda instantânea do tônus muscular em membros inferiores consequente de estímulos auditivos e táteis inesperados^{16,46,47}. Manifestações estas que foram consideradas como um fenômeno semelhante à cataplexia relacionada à disfunção neuro-muscular⁴⁵.

Diagnóstico

O diagnóstico precoce da SCL é essencial para o controle adequado da doença, visando melhorar o desenvolvimento e a qualidade de vida dos pacientes através de cuidados de saúde que podem ser iniciados o mais cedo possível. Além de ser importante para o aconselhamento genético e diagnóstico pré-natal³².

Os pacientes com a síndrome podem ser diagnosticados com base na apresentação clínica e nas alterações radiológicas sugestivas. No entanto, o diagnóstico é dificultado, especialmente em recém-nascidos, pré-escolares ou mulheres adultas, os quais costumam apresentar quadros mais leves com manifestações clínicas inespecíficas e variadas. Não existem critérios na literatura que facilitem o diagnóstico clínico e o diagnóstico diferencial com outras síndromes que cursam com DI. Nestes casos, a análise da mutação *RSK2* é o único meio pelo qual um diagnóstico precoce, rápido e definitivo é possível^{13,32}.

A análise genética pode ser feita a partir da técnica do polimorfismo conformacional de fita simples, conhecido como SSCP (Single-strand conformation polymorphism) que permite detectar mutações no gene *RPS6KA3* na região codificadora da proteína *RSK2*. Contudo, resultados negativos não excluem o diagnóstico da síndrome³².

O Western Blot mostrou-se muito eficaz na identificação de pacientes, principalmente do sexo masculino, que não possuíam mutações detectáveis ao SSCP, porém apresentavam fenótipo consistente com a SCL⁴⁸. Um novo método de análise da atividade das quinases *in vitro*, a partir de células de fibroblasto do probando, vem sendo desenvolvido e poderá ser o método de escolha, pois seria capaz de detectar todos os tipos de mutações e fornecer informações sobre uma possível atividade enzimática residual⁴⁹. Porém, ambos os ensaios não são úteis para a detecção na mulher portadora devido à inativação aleatória do cromossomo X^{3,13}.

É importante ressaltar que, apesar de todos os avanços, o número de pacientes com fenótipos característicos porém sem mutações encontradas no gene *RPS6KA3*, inclusive após análises mais aprofundadas feitas pelo western blot, chega a aproximadamente 50% dos casos. Isso pode ser fruto tanto de erros no diagnóstico clínico, quanto da possibilidade de heterogeneidade de *locus* gênico⁴⁹.

Manejo Terapêutico

O manejo terapêutico da SCL baseia-se na vigilância clínica, na qual recomenda-se avaliações periódicas da audição, odontológicas e exames de visão, exame cardíaco anual, incluindo ecocardiograma a partir dos 10 anos de idade e repetidos a cada 5 a 10 anos, e a monitorização regular da coluna vertebral para cifoescoliose progressiva^{15,43,44}.

O reconhecimento precoce de problemas de coluna, tais como estenose e cifoescolioses, permitem a prevenção da progressão e/ou intervenção para evitar complicações cardiovasculares ou neurológicas de longo prazo que pioram a qualidade de vida do probando, podendo ser até fatais. Da mesma forma, o reconhecimento precoce de anomalias cardíacas podem permitir a prevenção de complicações secundárias ou preservar a função adequada do coração. Alguns indivíduos com SCL podem exigir profilaxia para endocardite bacteriana subaguda por apresentarem lesão valvar. Vale ressaltar ainda que o déficit auditivo neurossensorial deve ser abordado o mais precoce possível para melhorar o desenvolvimento e a qualidade de vida dos pacientes¹⁰.

Não há nenhum tratamento específico para a SCL, sendo utilizados apenas sintomáticos, como nos casos de ataques de queda estímulo-induzida, em que se observou que o uso de benzodiazepínicos ajudam a evitar a ocorrência de novos episódios. Porém, se os episódios de queda ocorrem com grande frequência, a utilização de uma cadeira de rodas torna-se necessária para evitar quedas e lesões⁵⁶. Tem sido relatado ainda, efeitos positivos no uso da Risperidona para o tratamento de pacientes com SCL que apresentavam comportamento destrutivo ou auto-prejudicial⁵⁷.

Prognóstico

O prognóstico da SCL é desfavorável visto que não há tratamento curativo, porém a evolução da síndrome é variável dependendo da idade em que foi realizado o diagnóstico da doença e quando foi instituída a terapia de suporte físico e

ocupacional. Evitar o atraso diagnóstico e manter o acompanhamento com geneticista para a gestão adequada da doença e vigilância de complicações que ela pode trazer, acaba contribuindo significativamente para melhorar a qualidade de vida dos probandos^{14,15}

OBJETIVO:

O objetivo do presente trabalho é realizar pesquisas bibliográficas sobre a Síndrome de Coffin-Lowry obtendo dados clínicos e correlacionando-os com os dos probandos para que assim possamos propor critérios diagnósticos que possam ajudar no reconhecimento de casos suspeitos.

METODOLOGIA

Estudo observacional descritivo, constando de quatro relatos de casos. Os dados para os relatos foram obtidos através da consulta ao prontuário médico dos pacientes no Serviço de Genética da UNIGRANRIO campus Barra, Serviço de Genética da UNIGRANRIO campus Caxias e Serviço de Genética da UNIFESO. Dados adicionais foram obtidos através de entrevista com os pais e com o médico assistente.

A revisão bibliográfica sobre a SCL foi realizada em bancos de dados online da literatura médica, utilizando os termos “Coffin-Lowry Syndrome”. No site da BVS¹ foram originadas inicialmente 90 referências, aplicando filtros, (português, inglês e espanhol), a pesquisa foi reduzida para 88 artigos. Após a leitura do título e do resumo de todos esses artigos foram selecionados manualmente 39 artigos, dos quais foram obtidos os textos integrais. No site do PubMed², utilizando o mesmo termo, foram produzidos 211 artigos, excluídos artigos coincidentes com a BVS, foram obtidos mais 123, dos quais, após a leitura do resumo, 19 foram selecionados e obtidos os textos integrais. Quando oportuno algumas referências encontradas nos artigos consultados também foram consideradas e citadas. O texto sobre a SCL no site Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM)³ foi consultado integralmente, incluindo as citações.

¹ BVS: <http://www.bireme.br/php/index.php>

² PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

³ OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man): <http://omim.org/entry/180849>

Os dados dos probandos foram correlacionados com os encontrados na pesquisa bibliográfica. Pesquisa adicional foi realizada procurando sistematizar o fenótipo dos quatro pacientes.

RESULTADOS

Probando 1

DCS, masculino, 6 anos e 10 meses de idade, raça negra, procedente de Teresópolis-RJ, adotado aos 15 meses de idade. Foi referido ao Serviço de Genética por neurologista, por baixa estatura (BE) e por melitúria positiva, em exame de triagem para Erro Inato do Metabolismo (EIM). A hipótese diagnóstica inicial, considerada pelo neurologista, foi de atraso do desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM), por falta de estímulo. Ao ser adotado DCS apresentava hipotonia e desnutrição. Aos 16 meses iniciou fisioterapia e fonoterapia. Aos 20 meses foi reavaliado pelo neurologista, devido a atraso do fechamento de fontanela anterior. tomografia computadorizada de crânio, que foi normal.

Os pais biológicos não são consangüíneos. A mãe biológica, com idade desconhecida à época da gestação, era Gesta VII, Para VII, etilista, com relato de uso diário de bebidas alcóolicas e drogas ilícitas durante a gravidez. Há relato de uma irmã com fenótipo semelhante, com os outros cinco irmãos normais. Gestação do probando sem assistência pré-natal. Nasceu de parto normal, no termo, sem asfixia perinatal. Pesou 2.900 g, mediu 49 cm, perímetro cefálico 32 cm, sendo classificado como adequado para a idade gestacional (AIG)⁵⁹. Sem relato de intercorrências perinatais.

Sentou sozinho aos 18 meses, engatinhou aos 20 meses e andou aos 24 meses. Os dados do desenvolvimento da linguagem e da cognição foram prejudicados, porque a mãe adotiva não sabia informar com precisão. Há relato de antecedentes mórbidos significativos, como pneumonias de repetição e cinco episódios de crise convulsiva febril, tônico-clônicas generalizadas. A mãe adotiva desconhece patologias anteriores à adoção. História patológica familiar desconhecida.

No momento faz uso contínuo de Carbamazepina e Fenobarbital. Atualmente faz acompanhamento fisioterápico, fonoaudiológico e psicopedagógico.



Figura 1 – Face do **probando 1**. Observar aspecto “*coarse*” face, fronte ampla, base nasal plana, narinas antevertidas, filtro longo, macrostomia, lábios grossos e evertidos, língua protrusa, orelhas grandes.

Exame Morfológico: crânio simétrico, microcefalia, face grosseira (aspecto *coarse face*), fronte ampla, cabelos com implantação alta, sobrancelhas espessas, fissuras palpebrais curtas e assimétricas, orelhas grandes, base nasal plana e alargada, septo nasal espessado, filtro longo e apagado, narinas levemente antevertidas, telecanto, hipertelorismo ocular, macrostomia, lábios grossos e evertidos, dentes cônicos, espaçados e irregulares, língua protrusa com sulco mediano (Figura 1). *Pectus carinatum*, BE, hipertricose generalizada, pés planos, dedos fusiformes, com espessamento de falanges médias (“dedos em tufo”) (Figura 2).

Exame físico geral e segmentar: face adenoideana com respiração anasalada. Ritmo cardíaco regular (RCR), em dois tempos, bulhas normofonéticas, com sopro sistólico (+/4+) em borda esternal esquerda; Frequência Cardíaca: 85 bpm; Semiologia do aparelho respiratório normal; Frequência Respiratória: 15 irpm; Pressão Arterial: 100 x 70 mmHg. Exame físico geral e segmentar sem outras anormalidades.

Exames Complementares: radiografias de tórax, coluna lombar e de mãos: *pectus carinatum*, leve cifose dorsal, dedos curtos com extremidades afiladas (falanges distais com aspecto “em tufo”). Eletroencefalograma: sinais de atividade epileptiforme generalizada. Triagem para EIM: negativos. Pesquisa de

Glicosaminoglicanos (GAGs) negativa. Cariótipo: 46, XY [15]. Ecocardiograma e Audiometria normais.



Figura 2 – Mãos do **probando 1**. Observar dedos fusiformes, com espessamento de falanges médias – aspecto de “dedos em tufo” (a). Raio-X das mãos mostrando falanges distais afiladas (aspecto em tufo) (b).

Probando 2

ARS, masculino, 7 anos de idade, raça branca, procedente do Rio de Janeiro–RJ. Referenciado ao Ambulatório de Genética aos 3 anos e 8 meses de idade, pela Pediatria, para investigação de síndrome genética por alterações morfológicas e atraso no DNPM.

Filho de pais jovens e não consanguíneos. Sem relato de casos semelhantes na família. Mãe com 36 anos na gestação. Gesta II Para II. Gestação do probando planejada, desejada, sem intercorrências e com assistência pré-natal completa com 10 consultas. Mãe hipertensa fez uso de Losartana previamente à gravidez e relata resultado positivo para Citomegalovírus (CMV) com IgM positiva no 6º mês de gestação. Nasceu de parto cesáreo na 39ª semana, em ambiente hospitalar, sem intercorrências. Pesou 2,650 Kg. Mediu 47 cm. Perímetro Cefálico: 36 cm. Classificado como AIG. Apgar 07/09 no primeiro e quinto minuto, respectivamente.

Após o nascimento, necessitou internação em UTI neonatal por apresentar alterações morfológicas como blefarofimose, fenda palatina, hipospádia, hérnia inguinal bilateral e hipotonia. Foi realizada herniorrafia inguinal bilateral no 7º dia de vida e cirurgia de reparo de fenda palatina no 8º dia de vida. Ecocardiograma evidenciando forame oval patente amplo (FOP) com shunt direito-esquerdo. Triagem neonatal, oftalmológica e auditiva sem alterações. Suspeita de Síndrome de Denys-Drash inicialmente, descartada pelo cariótipo simples sem alterações (46,XY).

Aleitamento materno exclusivo até 21 dias de vida, a mãe parou de amamentar por iniciativa própria e passando a usar fórmula com leite de vaca aos 12 meses. Sono regular e reparador. Calendário vacinal (Programa Nacional de Imunizações-PNI do Ministério da Saúde) atualizado.

Internação aos 15 meses por reação alérgica à vacina, a qual não sabe especificar. Fez uso de Fenobarbital aos cinco meses, por apresentar convulsões frequentes tendo tido início nessa idade. Atualmente sem crises convulsivas e sem espasmos, em uso de Ácido Valpróico (300 mg/dia) e Beclometasona spray nasal à noite.

Desenvolvimento neurológico: hipotonia importante. Não senta sozinho e sem apoio, sustentou a cabeça com 2 anos. Não sustenta tronco. Deficiência intelectual.

Exame Morfológico: BE, Fronte ampla e proeminente, fendas palpebrais com inclinação inferior, nariz bulboso com columela curta, lábios grossos e evertidos, língua protrusa, microtia esquerda; clinodactilia de 5^o quirodáctilo; mãos espessas, pregas palmares pouco marcadas, dedos fusiformes; *pectus carinatum*.

Exame físico geral e segmentar: criança pouco cooperativa. Pediculose em couro cabeludo. Semiologia cardíaca e pulmonar normais. Abdome sem visceromegalias. Genitália masculina, criptorquidia esquerda, micropênis com hipospádia.

Exames Complementares: ressonância Magnética (RM) de encéfalo demonstrando aparente redução da espessura da substância branca periventricular nas regiões posteriores, ectasia do sistema ventricular supratentorial e de forma discreta do 4^o ventrículo, observando-se também afilamento difuso do corpo caloso um pouco mais evidente nas regiões posteriores. Videoeletroencefalograma com sinais de moderado comprometimento córtico-subcortical difuso, anormalidades paroxísticas com características epileptogênicas e com projeções generalizada e multifocal. Cariótipo banda G: 46,XY [20]. Array-CGH (hibridização genômica comparativa por *array*): normal. Ecocardiograma, USG de abdome e Eletroforese de hemoglobina normais. Idade óssea (IO) menor que 3 meses. Radiografia de mãos mostra falanges distais com aspecto em tufos. Radiografia de coluna cervical, torácica e lombar sem alterações.

Atualmente, probando em acompanhamento com fisioterapeuta e fonoaudiólogo. Consultando regularmente oftalmologista por hipermetropia e astigmatismo, usa lentes corretivas.

Probando 3

JSJ, maculino, pardo, 13 anos de idade, procedente de Saracuruna-RJ. Foi referido ao Ambulatório de Genética aos 5 anos por pediatra por atraso do desenvolvimento e face sindrômica.

Filho de pais não consanguíneos; um irmão tem fenótipo semelhante; a mãe tem deficiência intelectual. Mãe 32 anos à época da gestação, Gesta V Para V. Gestação não planejada, porém desejada. Pré-natal com 9 consultas. Nasceu, em ambiente hospitalar, de parto cesáreo, na 32^a semana após episódio de sangramento e cólicas intensas. Pesou 1,995 Kg. Mediu 44 cm. Perímetro Cefálico: 33 cm. Classificado com pequeno para a idade gestacional (PIG). Apgar 8/9 no primeiro e quinto minuto, respectivamente.

Após o nascimento necessitou de cuidados de UTI neonatal pela prematuridade; fototerapia por hiperbilirrubinemia. Evoluiu com atraso do DNPM. Duas internações por convulsão febril, aos 6 meses e 4 anos de idade. Varicela aos 8 anos, sem complicações. Pneumonia aos 10 anos.

Aleitamento materno até os 6 meses com introdução de alimentação pastosa à base de frutas e verduras em seguida. Sono regular e reparador de 10 horas por noite. Acompanhamento em neurologista desde os 2 anos devido à agressividade e irritabilidade, fazendo uso de Periciazina (2,5 mg/dia).

JSJ não tem deambulação por deformidade das articulações coxofemorais, necessitando de cadeira de rodas. Iniciou fisioterapia e fonoterapia e escola em classe especial aos 6 anos de idade. Aos 9 anos iniciou uso de prótese auditiva por diagnóstico de surdez neurosensorial. Atualmente em acompanhamento em neurologia, otorrino e ortopedia, fonoaudiologia e fisioterapia.



FIGURA 3 - Face do **probando 3**. Observar fronte proeminente, nariz pequeno, base nasal plana, narinas antevertidas.

Exame Morfológico: BE proporcionada, baixo peso, macrocefalia, dolicocefalia. Face: fronte proeminente, base nasal plana e alargada, telecanto, hipertelorismo ocular, nariz pequeno, narinas antevertidas, pirâmide nasal pequena e larga, hipoplasia de face média, ptose palpebral leve, filtro apagado e largo, lábios grossos e evertidos, macroglossia, hipoplasia do lobo da orelha (Figura 3). Tórax: *pectus carinatum*, hipertelorismo mamilar, clinodactilia de 5º pododáctilo direito, mãos espessas, dedos fusiformes.

Exame físico geral e segmentar sem anormalidades significativas. Cadeirante, apresenta surdez (usa prótese auditiva). Marcos do desenvolvimento motor no primeiro ano de vida obtidos muito tardiamente – sustentou a cabeça aos 2 anos, sentou aos 3 anos. Atualmente fala somente “mamãe”, sendo avaliado como tendo deficiência intelectual profunda. Adicionalmente, apresenta distúrbio de comportamento com agressividade.

Exames Complementares: radiografia de mãos e punho demonstrando IO compatível com 2 anos e 6 meses. Radiografia de coluna cervical dorsal e lombosacra demonstrando espinha bífida em 5ª vértebra lombar e moderado desvio do eixo lombar para a esquerda. Pesquisa para mucopolissacaridoses (MPS): negativo. Cariótipo banda G: Normal, sexo masculino, 46 XY. Array-CGH: Não foram detectados ganhos ou perdas dos seguimentos cromossômicos. Eletrocardiograma

e ecocardiograma sem anormalidades. Eletroencefalograma com atividade de base organizada e simétrica sem sinais de alterações encefálicas.

Probando 4

RSS, masculino, 12 anos, pardo, procedente de Saracuruna-RJ. Encaminhado ao Ambulatório de Genética pelo neurologista por grave atraso global do DNPM, dismorfias craniofaciais e irmão com fenótipo semelhante.

RSS é irmão do probando 3. Gestação não planejada, porém desejada. Pré-natal de 10 consultas. Nasceu de parto vaginal na 37^a semana, sem intercorrências. Não houve disponibilidade dos dados do parto.

Internação no 1^o ano de vida devido à convulsão febril. Episódios de crise convulsiva do tipo tônico-clônica generalizada desde os 4 anos. Dificuldade para ingerir alimentos sólidos devido à mastigação ineficiente desde os 2 anos de idade. Sono regular e reparador. Dificuldade de controle esfinteriano.



FIGURA 4 – Face do **probando 4**. Fronte ampla, base nasal plana e alargada, filtro liso e alargado, macrostomia, lábios evertidos e orelhas

Exame Físico Global e Segmentar: criança cooperativa interage com o examinador, hipocorada. Odontológico: ausência de quatro incisivos centrais superiores, presença de cáries em dentes pré-molares e cúspides com desgaste acentuado. Semiologia cardiorrespiratória e abdominal normais.

Exame Morfológico: BE proporcionada, baixo peso. Craniofacial: dolicocefalia, fronte ampla, fendas palpebrais oblíquas para baixo, base nasal plana e alargada, hipertelorismo ocular, telecanto, filtro liso, lábios grossos e evertidos, macrostomia, orelhas grandes (Figura 4). Dedos fusiformes, mãos espessas, prega simiesca.

Exame Neurológico: instabilidade postural, necessitando de apoio para deambular; quedas frequentes, não sobe escada. Fala poucas palavras e combina duas; dificuldade de deglutição. Idade mental de 18 meses em idade cronológica de 12 anos, apresentando DI grave.

Exames complementares solicitados: radiografia de mãos e punho demonstrando afilamento de falanges distais e aspecto de tufo. Radiografia de bacia evidenciando espinha bífida em L5. TC de crânio revelando expansão leve do sistema ventricular supratentorial e áreas de leucodesmielinização sequelar.

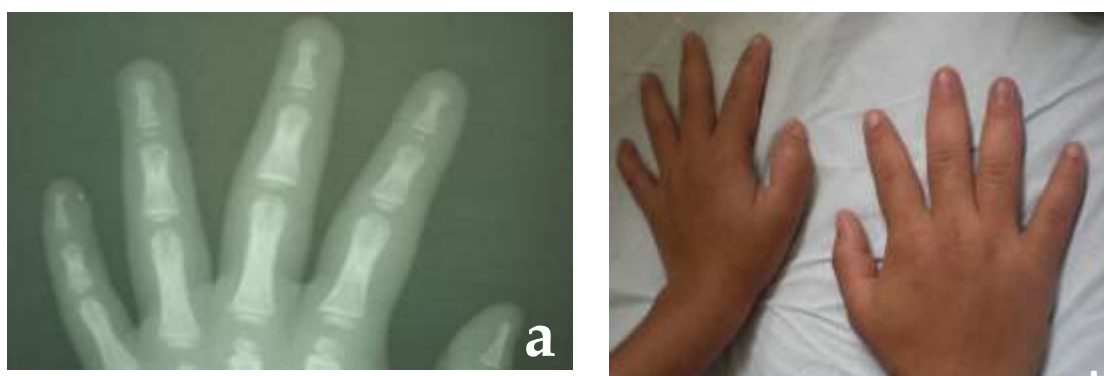


FIGURA 5 – Raio-X das mãos do **probando 4** – falanges distais afiladas em aspecto de tufo (a). Dedos fusiformes, com alargamento das falanges médias e distais com aspecto “em tufo” (b).

Atualmente segue em acompanhamento na fisioterapia, fonoaudiologia e neurologia em uso de Fenobarbital (100 mg/dia). Relato de quedas frequentes e instabilidade postural decorrente da espinha bífida, necessitando apoio para deambulação. Apresenta deficiência intelectual grave com limitação da comunicação.

Os probandos 3 e 4 são irmãos. A irmã tem fenótipo facial muito semelhante aos probandos 3 e 4 e apresenta deficiência intelectual leve. A mãe apresenta deficiência intelectual moderada, sem aparência facial característica da síndrome (Figura 6).



FIGURA 6 – Foto dos **probandos 3 e 4**, da **irmã** e da **mãe**. A irmã tem o mesmo fenótipo facial e deficiência intelectual leve. A mãe tem deficiência intelectual leve e não tem fenótipo facial.

DISCUSSÃO

Os quatro probandos apresentam fenótipo característico da Síndrome de Coffin-Lowry (SCL). Esse diagnóstico foi considerado pela presença de dismorfias faciais típicas da síndrome, deficiência intelectual (DI) grave, déficit de crescimento com baixa estatura (BE) e dedos fusiformes em aspecto de “tufos”.

Como a SCL tem padrão de herança ligada ao X, os homens expressam o fenótipo mais intensamente^{18,19,23}. Os quatro probandos relatados neste estudo são todos do sexo masculino e apresentam fenótipo com muitos sinais típicos. Todos eram casos esporádicos, concordante com os relatos de 70 a 80% dos pacientes com SCL que não têm história familiar da síndrome¹³. A irmã dos probandos 3 e 4 tem fenótipo facial muito semelhante aos irmãos, sugerindo ser afetada, expressando a síndrome em menor intensidade. A mãe apresenta deficiência intelectual moderada, sem aparência facial característica da síndrome. Estes achados são característicos da herança ligada ao X.

A característica mais importante e que indicou o encaminhamento ao serviço de Genética foi o atraso do desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM) ou DI. Todos apresentavam DI. Esta é uma das características mais importantes na SCL¹⁸, podendo ser considerado como uma característica maior ou cardinal, com a maioria apresentando DI grave ou profunda¹³. As habilidades verbais são limitadas e muitos não desenvolvem completamente a linguagem ou a fala^{22,40}, como é o caso do probando 3 que só fala a palavra “mamãe” e do probando 4 que só é capaz de combinar duas palavras. Os quatro probandos evoluíram na infância com hipotonia e atraso importante na obtenção dos marcos do DNPM, o que é concordante com o descrito em muitos relatos da SCL^{22, 40}.

O comprometimento neurológico na SCL é frequente. São descritos episódios de queda com perda instantânea do tônus muscular em membros inferiores consequente de estímulos auditivos e táteis inesperados^{16,46,47}, interpretados como fenômeno semelhante à cataplexia relacionada à disfunção neuromuscular⁴⁵. As quedas frequentes foram referidas na anamnese de todos os probandos, entretanto, não sabemos se estas quedas representam os episódios semelhantes à cataplexia, descritos na SCL. Todos apresentaram crises convulsivas. Entretanto, a presença de crises convulsivas é rara na SCL, afetando aproximadamente 5% dos indivíduos^{46,47}.

A maioria das crianças com SCL possuem temperamento alegre, são sociáveis e amigáveis com o meio em que vivem⁴⁰. O probando 3 apresenta distúrbio de comportamento.

O déficit de crescimento é outra característica marcante e, portanto, é considerado como sinal cardinal na SCL⁶. Todos os pacientes apresentaram BE na primeira consulta e é esperado que a estatura final seja abaixo do percentil 2,5^{21, 41}.

As manifestações osteoarticulares ocorrem na SCL. As deformidades torácicas como “*pectus carinatum*” e *pectus excavatum* são habitualmente descritas na SCL^{6,21} e os quatro probandos tinham *pectus carinatum*. As mãos tipicamente hiperextensíveis, macias e volumosas com dedos curtos e grossos que se afilam nas extremidades com aspecto fusiforme, estão relatados em todos os casos de SCL constituindo um dado de grande importância para o diagnóstico^{5,6,13}. Todos apresentavam esta característica, sugerindo ser também um critério maior ou cardinal.

Os achados orodentais descritos na SCL incluem palato elevado e estreito, sulco mediano profundo ao longo de toda a superfície dorsal da língua e hipodontia³⁵. O probando 4 não tinha os quatro dentes incisivos, possuía cáries dentárias e cúspides desgastes. Estes achados poderiam ser interpretados como uma combinação de fatores ambientais relativos a má higiene associados a condições da própria síndrome.

O probando 2 apresentou hérnia inguinal bilateral necessitando de procedimento cirúrgico nos primeiros dias de vida. A presença de hérnia inguinal já foi relatada em pacientes com a síndrome e é descrita na literatura como uma das apresentações clínicas^{13,18}.

A surdez neurossensorial é descrita na SCL^{8,20}. Apenas o probando 3 apresentou essa surdez.

O probando 1 tinha antecedente de mãe com exposição ao álcool ou drogas ilícitas na gestação. É importante observar que todos os pacientes exibiam alterações da fenda palpebral, filtro apagado e liso, dismorfias características do fenótipo da Síndrome Álcool-Fetal (SAF)^{60,61}. Nenhum apresentou lábio superior fino. O diagnóstico de SAF é feito pela presença de quatro critérios – comprometimento neurológico incluindo DI, déficit de crescimento, fenótipo facial (comprometimento de fenda, filtro e lábio superior) e uso de álcool na gestação⁶². De acordo com estes critérios, somente o probando 1 enquadra-se como diagnóstico de SAF. Este padrão facial com comprometimento da fenda palpebral e filtro ocorre tanto na SAF quanto na SCL. O lábio é fino na SAF e grosso e evertido na SCL. Acreditamos que estas duas condições existem no probando 1 e que pela similaridade das dismorfias faciais, os achados da SCL são, em conjunto, mais evidentes.

Na descrição dos quatro probandos desse estudo, foram relatadas diversas características compatíveis com o diagnóstico de SCL. Por outro lado, não foram observadas outras características comuns à síndrome, tais como: escoliose ou lordose, anomalias cardíacas, costelas supranumerárias e comprometimento da bacia pélvica, acúmulo de gordura subcutânea e acometimento pulmonar^{6,13,21,43,44}.

Acreditamos que os quatro probandos possuem de fato a SCL, sendo que no probando 1 encontramos efeitos da SAF associados.

Os seguintes sinais foram observados nos quatro pacientes: baixa estatura, DI, hipotonia, crise convulsiva, aspecto facial “coarse”, fronte proeminente,

sobrancelhas espessas e arqueadas, hipertelorismo ocular, fissuras palpebrais para baixo, nariz largo, macrostomia com lábios grossos e evertidos, macrotia, mãos volumosas, macias com dedos fusiformes, falanges distais com aspecto em “tufos” e *pectus carinatum*. O padrão de herança ligado ao X com expressão leve em mulheres também foi observado em todos os pacientes.

Assim, propomos como critérios para o diagnóstico clínico da SCL: (a) sinais cardinais: BE, DI, aspecto facial “coarse”, dedos em “tufos”, hipotonia. (b) fenótipo facial: fronte proeminente, sobrancelhas espessas e arqueadas, hipertelorismo ocular, fissuras palpebrais para baixo, nariz largo, macrostomia com lábios grossos e evertidos e macrotia.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os quatro probandos apresentavam fenótipo característico da SCL, com diagnóstico baseado em parâmetros clínicos. A média do diagnóstico foi na faixa etária de 10 anos. O probando 1 tem fenótipo característico da SCL e obedece aos critérios clínicos para a Síndrome Álcool-Fetal (SAF). Ressaltamos a necessidade do reconhecimento precoce do fenótipo da SCL por clínicos, especialmente pediatras.

Propomos como critérios para o diagnóstico clínico da SCL: (a) sinais cardinais: BE, DI, aspecto facial “coarse”, dedos em “tufos”, hipotonia. (b) fenótipo facial: fronte proeminente, sobrancelhas espessas e arqueadas, hipertelorismo ocular, fissuras palpebrais para baixo, nariz largo, macrostomia com lábios grossos e evertidos e macrotia.

REFERÊNCIAS

1. Coffin GS, Siris E, Wegienka LC. Mental retardation with osteocartilaginous anomalies. *Am. J. Dis. Child.* 112: 205-213, 1966.
2. Lowry RB, Miller JR, Fraser FC. A new dominant gene mental retardation syndrome: associated with small stature, tapering fingers, characteristic facies, and possible hydrocephalus. *Am. J. Dis. Child.* 121:496-500, 1971.
3. Hanauer A, Young ID. Coffin-Lowry syndrome: clinical and molecular features. *J. Med. Genet.* 39:705–713, 2002.
4. Young, ID. The Coffin-Lowry syndrome. *J. Med. Genet.* 25: 344-348, 1988.
5. Temtamy SA, Miller JD, Hussels I. The Coffin-Lowry syndrome: an inherited facio-digital mental retardation syndrome. *J. Pediat.* 86: 724-731, 1975.
6. Herrera JA, Santiago A, Segal LS, Ramirez N, Tamai J. The musculoskeletal manifestations of the Coffin-Lowry syndrome. *J Pediatric Orthop.* 27:85-9, 2007.
7. Machin GA, Walther GL, Fraser VM. Autopsy findings in two adult siblings with Coffin-Lowry syndrome. *Am. J. Med. Genet. Suppl.* 3: 303-309, 1987.

8. Rosanowski F, Hoppe U, Proschel U et al. Late-onset sensorineural hearing loss in Coffin-Lowry syndrome. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 60:224-6, 1998.
9. Trivier E, De Cesare D, Jacquot S et al. Mutations in the kinase Rsk-2 associated with Coffin-Lowry syndrome. *Nature* 384: 567-570, 1996.
10. Rogers RC, Abidi FE. Coffin-Lowry Syndrome. *GeneReview* 112: 205-213, 2002
11. Field M, Tarpey P, Boyle J et al. Mutations in the RSK2(RPS6KA3) gene cause Coffin-Lowry syndrome and nonsyndromic X-linked mental retardation. *Clin Genet.* 70:509–515, 2006.
12. Pereira P, Heron D, Hanauer A. The first large duplication of the RSK2 gene identified in a Coffin-Lowry syndrome patient. *Hum. Genet.* 122: 541-543, 2007.
13. Pereira P, Schneider A, Pannetier S, Heron D, Hanauer. A Coffin-Lowry syndrome. *Europ. J. Hum. Genet.* 18: 627-633, 2010.
14. Hunter AG. Coffin-Lowry syndrome: a 20-year follow-up and review of long-term outcomes. *Am. J. Med. Genet.* 111: 345–355, 2002.
15. Hunter AG. Coffin-Lowry syndrome: Management of Genetic Syndromes, 2nd ed. Hoboken, NJ:Wiley-Liss. 127–138, 2005.
16. Stephenson JB, Hoffman MC, Russell AJ et al. The movement disorders of Coffin-Lowry syndrome. *Brain Dev.* 27: 108–113, 2005.
17. Delaunoy J, Abidi F, Zeniou M et al. [Mutations in the X-linked RSK2 gene \(RPS6KA3\) in patients with Coffin-Lowry syndrome.](#) *Hum. Mutat.* 17:103-16, 2001.
18. Gilgenkrantz S, Mujica P, Gruet P et al. [Coffin-Lowry syndrome: a multicenter study.](#) *Clin. Genet.* 34:230-45, 1988.
19. Plomp AS, Meinecke P, Ypma-Verhulst JM, Lissone DA, Fryns JP. [Coffin-Lowry syndrome: clinical aspects at different ages and symptoms in female carriers.](#) *Genet. Couns.* 6:259-68, 1995.
20. Hartsfield JK, Hall BD, Grix AW, Kousseff BG, Salazar JF, Haufe SM. [Pleiotropy in Coffin-Lowry syndrome: sensorineural hearing deficit and premature tooth loss as early manifestations.](#) *Am. J. Med Genet.* 45:552-7, 1993.
21. [Procopis PG, Turner B.](#) Mental retardation, abnormal fingers, and skeletal anomalies: Coffin's syndrome. *Am. J. Dis. Child.* 124:258-61, 1972.
22. Kesler SR, Simensen RJ, Voeller K, Abidi F, Stevenson RE, Schwartz CE. [Altered neurodevelopment associated with mutations of RSK2: a morphometric MRI study of Coffin-Lowry syndrome.](#) *Neurogenetic Epub.* 8:143-7, 2007.
23. Nishimoto HK, Jones JR, Dwivedi A, Cho HM, Layman LC. [The historical Coffin-Lowry syndrome family revisited: identification of two novel mutations of RPS6KA3 in three male patients.](#) *Am. J. Med. Genet. A.* 164:2172-9, 2014.
24. Hanauer A, Alembik Y, Gilgenkrantz S et al. Probable localisation of the Coffin-Lowry locus in Xp22.2-p22.1 by multipoint linkage analysis. *Am. J. Med. Genet.* 30:523-30, 1988.
25. Frödin M, Gammeltoft S. Role and regulation of 90 kDa ribosomal S6 kinase (RSK) in signal transduction. *Mol. Cell Endocrinol.* 151:65–77, 1999.
26. Hauge C, Frödin M. RSK and MSK in MAP kinase signalling. *J. Cell. Sci.* 119:3021-3023, 2006.
27. Yang X, Matsuda K, Bialek P, Jacquot S, Masuoka HC et al. ATF4 is a substrate of RSK2 and an essential regulator of osteoblast biology: implication for Coffin-Lowry Syndrome. *J. Cell. Sci.* 117:387–398, 2004.

28. Cesare D, Jacquot S, Hanauer A, Sassone-Corsi P: Rsk-2 activity is necessary for epidermal growth factor-induced phosphorylation of CREB protein and transcription of c-fos gene. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 95:12202–12207, 1998.
29. Poirier R, Jacquot S, Vaillend C, Southiphong A et al. [Deletion of the Coffin-Lowry syndrome gene Rsk2 in mice is associated with impaired spatial learning and reduced control of exploratory behavior.](#) *Behav. Genet. Epub.* 37:31-50, 2006
30. Guimiot F, Delezoide A, Hanauer A, Simonneau M. Expression of the Rsk2 gene during early human development. *Gene Expr.* 4:111–114, 2004.
31. Pereira P, Gruss M, Braun K et al. Dopaminergic system dysregulation in the mrsk2_KO mouse, an animal model of the Coffin-Lowry syndrome. *J. Neurochem.* 107:1325–1334, 2008.
32. Delaunoy J, Dubos A, Pereira P, Hanauer A. Identification of novel mutations in the RSK2 gene (RPS6KA3) in patients with Coffin-Lowry syndrome. *Clin. Genet.* 70:161-166, 2006.
33. Manouvrier-Hanu S, Amiel J, Jacquot S et al. Unreported RSK2 missense mutation in two male sibs with an unusually mild form of Coffin-Lowry syndrome. *J. Med. Genet.* 36:775–778, 1999.
34. Merienne K, Jacquot S, Pannetier S et al. A missense mutation in RPS6KA3 (RSK2) responsible for non-specific mental retardation. *Nat. Genet.* 22:13–14, 1999.
35. Igari K, Hozumi Y, Monma Y, Mayanagi H. [A case of Coffin-Lowry syndrome with premature exfoliation of primary teeth.](#) *Int. J. Paediatr. Dent.* 16:213-7, 2006.
36. Soekarman D, Fryns JP. [Corpus callosum agenesis in Coffin-Lowry syndrome.](#) *Genet. Couns.* 5:77-80, 1994.
37. Wang Y, Martinez JE, Wilson GL, He XY et al. [A novel RSK2 \(RPS6KA3\) gene mutation associated with abnormal brain MRI findings in a family with Coffin-Lowry syndrome.](#) *Am. J. Med. Genet.* 140:1274-9, 2006.
38. Tos T, Alp MY, Aksoy A, Ceylaner S, Hanauer A. [A familial case of Coffin-Lowry syndrome caused by RPS6KA3 C.898C>T mutation associated with multiple abnormal brain imaging findings.](#) *Genet. Couns.* 26:47-52, 2015.
39. Kondoh T, Matsumoto T, Ochi M, Sukegawa K. [New radiological finding by magnetic resonance imaging examination of the brain in Coffin-Lowry syndrome.](#) *J. Hum. Genet.* 43:59-61, 1998.
40. Simensen RJ, Abidi F, Collins JS, Schwartz CE, Stevenson RE. [Cognitive function in Coffin-Lowry syndrome.](#) *Clin. Genet.* 61:299-304, 2002.
41. Vles J, Haspeslagh M, Raes M, Fryns J et al. [Early clinical signs in Coffin-Lowry syndrome.](#) *Clin. Genet.* 26:448-52, 1984.
42. [Ishida Y, Oki T, Ono Y, Nogami H.](#) Coffin- Lowry syndrome associated with calcium pyrophosphate crystal deposition in the ligamenta flava. *Clin. Orthop.* 275:144-51, 1992.
43. Massin M, Radermecker M, Verloes A, Jacquot S, Grenade T. [Cardiac involvement in Coffin-Lowry syndrome.](#) *Acta. Paediatr.* 88:468-7, 1999.
44. Facher J, Regier E, Jacobs G, Siwik E, Delaunoy J, Robin NH. [Cardiomyopathy in Coffin-Lowry syndrome.](#) *Am. J. Med. Genet.* 128:176-8, 2004.
45. [Fryssira H, Kountoupi S, Thomaidis L.](#) A female with Coffin-Lowry syndrome and "cataplexy". *Genet. Couns.* 13:405-9, 2002.
46. Nakamura M, Yamagata T, Mori M, Momoi MY. [RSK2 gene mutations in Coffin-Lowry syndrome with drop episodes.](#) *Brain. Dev.* 27:114-7, 2005.

47. Hahn J, Hanauer A. [Stimulus-induced drop episodes in Coffin-Lowry syndrome](#). Eur. J. Med. Genet. 55:335-7, 2012.
48. Merienne K, Jacquot S, Trivier E, Pannetier S et al. Rapid immunoblot and kinase assaytests for a syndromal form of X-linked mental retardation: Coffin-Lowry syndrome. J. Med. Genet. 35:890-4, 1998.
49. Zeniou M, Pannetier S, Fryns JP, Hanauer A. Unusual splice-site mutations in the RSK2 gene and suggestion of genetic heterogeneity in Coffin-Lowry syndrome. Am. J. Hum. Genet. 70:1421, 2002.
50. Wilkie A, Zeitlin H, Lindenbaum R et al. Clinical features and molecular analysis of the alpha-thalassemia/mental retardation syndromes. Cases without detectable abnormality of the alpha-globin complex. Am. J. Hum. Genet. 46:1127-1140, 1990.
51. Donnai D, Clayton J, Gibbons R, Higgs D. The non-deletion alpha-thalassaemia/mental retardation syndrome: further support for X linkage. J. Med. Genet. 28:742-745, 1991.
52. Lower K, Turner G, Kerr B et al. Mutations in PHF6 are associated with Borjeson-Forssman-Lehmann syndrome. Nat. Genet. 32:661-5, 2002.
53. Turner G, Lower K, White S et al. The clinical picture of the Borjeson-Forssman-Lehmann syndrome in males and heterozygous females with PHF6 mutations. Clin. Genet. 65:226-232, 2004.
54. Burn J. Williams syndrome. J. Med. Genet. 23:389-395, 1986.
55. Grimm T, Wesselhoeft H. Genetik des Williams-Beuren-Syndroms und der isolierten Form der supralvulaeren Aortenstenose (Untersuchungen von 128 Familien). Z. Kardiol. 69:168-172, 1980.
56. Nakamura M, Yamagata T, Momoi MY, Yamazaki T. Drop episodes in Coffin-Lowry syndrome:exaggerated startle responses treated with clonazepam. Pediatr. Neurol. 19:148-50, 1998.
57. Valdovinos M, Napolitano D, Zarcone J, Hellings J et al. Multimodal evaluation of risperidone for destructive behavior: functional analysis, direct observations, rating scales, and psychiatric impressions. Exp. Clin. Psychopharmacol. 10:268-75, 2002.
58. Charles S, Passuti N, Rogez JM, David A. [Fatal cardiac complications in a child operated on for severe scoliosis with a Coffin-Lowry syndrome](#). Chir. Pediatr. 29:36-8, 1988.
59. Battaglia FC, Lubchenco LO. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. J Pediatr, v. 71, n. 2, p. 159-63, 1967.
60. Streissguth AP, Sampson PD, Barr Hm. Neurobehavioral dose-response effects of prenatal alcohol exposure in humans from infancy to adulthood. Annals of the New York Acad of Sci. 562:145-158, 1989.
61. Streissguth AP, Aase JM, Clarren SK, Randels SP, Ladue Ra, Smith DF. Fetal alcohol syndrome in adolescents and adults. J. Am. Med. Ass. 265 (15):1961-1967, 1991.
62. Jones KL, Smith DW. Recognition of the fetal alcohol syndrome in early infancy. Lancet. 2:999-1001, 1973.