

Síndrome de Coffin Lowry, características odontológicas, revisión de la literatura y presentación de un caso clínico

Julián López Jiménez (1-2), M^a José Giménez Prats (2)

(1) Universidad Internacional de Cataluña. Barcelona.

(2) Hospital Nen Deu de Barcelona.

Correspondencia:

Dr. Julián López Jiménez

C/ Consejo de Ciento, 284 Entlo.

08007 Barcelona

Recibido: 20-7-2001 Aceptado: 23-11-2002

López-Jiménez J, Giménez -Prats MJ. Síndrome de Coffin Lowry, características odontológicas, revisión de la literatura y presentación de un caso clínico. Med Oral 2003;8:51-56
© Medicina Oral S. L. C.I.F. B 96689336 - ISSN 1137 - 2834

RESUMEN

Se describen las características generales y estomatológicas del Síndrome de Coffin Lowry. Se realiza una revisión de la literatura y se aporta un caso clínico.

Palabras clave: Síndrome de Coffin Lowry, características estomatológicas.

INTRODUCCION

Formando parte de los llamados síndromes malformativos múltiples pediátricos se encuentra el Coffin Lowry (CL), todos ellos tienen unas características comunes, como retraso del crecimiento, deficiencia física, psíquica y algunos rasgos fenotípicos y sistémicos individuales típicos de cada uno de ellos (1,2).

El síndrome de CL presenta unas alteraciones predominantes craneofaciales. Fue descrito por Coffin (1966) y Lowry (1971) siendo una entidad de extrema rareza, Rosanowski informa de la presencia únicamente de 60 casos en 1998 (3).

Se transmite de forma hereditaria dominante heterosómica ligada al cromosoma X, la delección se sitúa a nivel de los locus Xp22.3-22.2-22.1 (1,3-6), siendo su presencia más grave en los varones (3,7-

9). También se puede observar en un alto porcentaje como una mutación de novo (9-12).

En la inspección general destaca un retraso mental profundo en los varones y moderado en las mujeres, que actuarían como portadoras (13). Disminución física con torpeza en los movimientos, hipotonía muscular, retraso del crecimiento de una o dos desviaciones estándar (1,6,7).

La facies presenta un aspecto fenotípico característico dismórfico con aspecto tosco, labios gruesos, cabello lacio, pseudo-prognatismo provocado por una hipoplasia del tercio medio facial, falta de permeabilidad de las fosas nasales con la boca abierta, nariz corta y ancha con las narinas antevertidas, estrechamientocraneal a nivel parietal, arcos supraciliares acentuados, hipertelorismo y hendidura palpebral antimongoloide (2,4,6,7). Orejas grandes y despegadas (2,4,7). Hipoacusia mucho más acusada cuando se presenta en varones (3,14). La causa de la sordera es la presencia de alteraciones morfológicas a nivel del oído interno (15).

En el tórax destaca la presencia de posibles alteraciones cardíacas, como la insuficiencia mitral. Existen alteraciones esqueléticas como tórax en quilla o excavado y cifo-escoliosis que se va acentuando con la edad (1,4).

En el abdomen se observan la presencia de hernias, debido a la mayor laxitud e hipotonía muscular (1). Las extremidades ofrecen unas características determinantes para su diagnóstico, las manos son grandes y gruesas con hiperlaxitud articular, los dedos son gruesos y cortos con un estrechamiento de las falanges distales, también presentan hiperlaxitud (2,7). Los pies presentan alteraciones similares, siendo a menudo planos (1,4).

La boca normalmente está entreabierta con respiración bucal por la disfunción nasal. Los labios son gruesos y fisurados. Hipodoncia, dientes conoides y diastema interincisal (16). En cuanto al recambio dentario, la única cita que se encuentra en la revisión bibliográfica es la exfoliación prematura en un caso clínico (17). En ocasiones torus palatino (1).

En el estudio neurológico se observa una disminución de la memoria y de la capacidad de aprendizaje con retraso mental, que se va agravando progresivamente (7,18). En ocasiones aparecen convulsiones (2). Hay autores que han encontrado como causa de la epilepsia la existencia de lesiones vasculares cerebrales (19,20).

Al diagnóstico se llega a través de las características fenotípicas; radiografías de la mano, con falanges anchas y cortas que se van adelgazando de forma progresiva, estrechamiento de los discos intervertebrales (4).

El diagnóstico diferencial se debe realizar con los demás síndromes polimalformativos pediátricos genéticos, que cursan con unas características similares (4).

En cuanto a las perspectivas terapéuticas, se debe llegar a un diagnóstico precoz, exploración sistémica exhaustiva, descartar patología cardíaca o tratarla de forma precoz si existiera, tratamiento ortopédico si existen malformaciones esqueléticas, fisioterapia y estimulación precoz (4).

CASO CLINICO

Acude a nuestro centro solicitando tratamiento odontológico, un paciente 29 años de edad diagnosticado de síndrome de CL y neuropatía desmielinizante (fig.1).

Como antecedentes patológicos médicos destaca una probable primo infección tuberculosa a los 6-7 años. Hepatitis a los 8 años. Neumonías e infecciones respiratorias de repetición que han requerido diversas hospitalizaciones.

Respecto a los antecedentes quirúrgicos destaca una herniorrafia inguinal izquierda a los 12 años. Extrac-

ción de una tumoración cervical paramedial diagnosticada de hiperplasia ganglionar linfóide difusa a los 13 años y dos intervenciones bajo anestesia general para llevar a cabo sendos tratamientos de odontología.

En la exploración neurológica destaca una disminución física y psíquica muy severas. Presenta movilidad en las cuatro extremidades pero con gran dificultad en la deambulación. En un scanner craneofacial destaca una hiperostosis craneal difusa así como calcificaciones dures y ligamentosas. A pesar de no presentar antecedentes de epilepsia, el diagnóstico electroencefalográfico indica unos signos de hiperexcitabilidad neurónica meso-diencefálica. No tiene control en la micción y lleva pañal por la incontinencia.

El informe cardio-respiratorio descarta la presencia de soplos o malformaciones cardíacas o pulmonares, destaca a la auscultación la presencia de un murmullo vesicular con algún roncus bilateral en ambas bases pulmonares.

Los valores del hemograma están dentro de la normalidad. En la radiografía de tórax se observa un aumento de la trama bronquial bilateral, la radiografía de abdomen no presenta alteraciones.

En la ecografía abdominal, se observa el hígado y bazo con una forma y tamaño normal. Vesícula alitiásica. Riñones de tamaño y estructura normal, sin litiasis ni dilatación de vías urinarias. Vejiga normal. Próstata pequeña y homogénea.

En la exploración física, presenta un buen estado general, baja estatura, lesiones de rascado en el dorso de las manos, dedos cortos y gruesos con un estrechamiento acusado de las terceras falanges clinodactilia (fig.2).

En la exploración craneofacial se observa un aumento del tejido conectivo graso cervical. El cabello tiene una implantación normal. Mordida abierta y respiración bucal. Las orejas son de tamaño normal con una implantación baja, ligero plegamiento hacia delante y una disminución los pliegues del hélix (fig.3). Los labios son muy gruesos, pero con una incompetencia que mantiene la boca abierta en reposo (fig.1). Se observa una disminución de la altura del tercio medio facial siendo posiblemente la causa de la disfunción en la ventilación nasal. A nivel oftalmológico no se observan alteraciones, únicamente un aumento de la distancia interpupilar (hipertelorismo), con el pliegue palpebral en forma antimongoloide.

En la exploración intraoral se observan unos dientes de tamaño normal. Ectopia e inclusión del diente 25

con persistencia del 65. Ausencia de los terceros molares y ectopia del 27 y 37; todas estas alteraciones se detectan en una ortopantomografía oral de muy deficiente calidad, por la falta de colaboración del paciente. Se observan caries en los dientes 15,16, 26, 35, 36, 46, 65.

El grado de higiene oral es nulo, hay placa en todas las caras de todos los dientes. Se observa gingivitis y periodontitis, con sangrado espontáneo en algunas zonas.

La relación de ambas arcadas dentarias y bases óseas es de clase I molar y canina de Angle, con una ligera mordida abierta anterior con resalte. El paladar es ojival. Existe una hipertrofia del frenillo labial que origina un diastema interincisal muy acusado.

El tratamiento odontológico se llevó a cabo bajo sedación endovenosa y anestesia local en una sola sesión, permaneciendo el paciente ingresado únicamente seis horas. Se obturaron todas las lesiones cariosas, salvo el 65 que se optó por la exodoncia; con fenestración del 25. Se realizó el tratamiento periodontal que consistió en un raspado, alisado y pulido.

DISCUSION

El caso clínico en cuestión estaba diagnosticado de forma clara y con un historial médico muy detallado como Síndrome de Coffin – Lowry. Todas las características fenotípicas coinciden con las encontradas en la revisión bibliográfica, no obstante siempre que se sospeche la existencia de un síndrome polimalformativo genético se deben extremar las precauciones para descartar o detectar una patología sistémica adicional. Hay que solicitar informes médicos para valorar el estado cardiopulmonar, hepático, renal, hematológico, que podrían modificar de forma sustancial el plan de tratamiento odontológico o interferir con los fármacos que hemos de administrar.

Es imprescindible además de la valoración del riesgo médico, el grado de colaboración ante las manipulaciones orales, para determinar la técnica complementaria de manejo de la conducta que se utilizaran para llevar a cabo el tratamiento dental.

En este caso, a pesar del retraso mental profundo, el paciente presentaba un cierto grado de colaboración, lo cual nos llevó a indicar la sedación profunda con anestesia local para llevar a cabo el tratamiento estomatológico.

Al finalizar el tratamiento odontológico es imprescindible remitir al paciente al servicio de odontología preventiva, dando unas normas de higiene oral, impli-

cando a la familia o educadores; una revisión de la dieta en calidad y consistencia y administrar flúor y clorhexidina además de recomendar un cepillo eléctrico.

ENGLISH

Coffin-lowry syndrome: odontologic characteristics. Review of the literature and presentation of a clinical case

LOPEZ-JIMENEZ, J; GIMENEZ -PRATS, MJ. COFFIN-LOWRY SYNDROME: ODONTOLOGIC CHARACTERISTICS. REVIEW OF THE LITERATURE AND PRESENTATION OF A CLINICAL CASE. MED ORAL 2003;8:51-56

SUMMARY

A description is made of the general and odontologic characteristics of Coffin-Lowry syndrome, with a review of the literature and the report of a clinical case.

Key words: *Coffin-Lowry syndrome, odontologic characteristics.*

INTRODUCTION

Coffin-Lowry syndrome (CLS) forms part of the so-called pediatric multiple malformation syndromes, all of which share a number of characteristics such as retarded growth and physical and mental deficiencies, together with certain systemic and phenotypic features typical of each individual syndrome (1,2). In this context, CLS presents a series of predominant craniofacial alterations. The condition, described by Coffin (1966) and Lowry (1971), is extremely rare – Rosanowski reporting only 60 cases documented in the literature up to 1998 (3).

CLS presents a dominant heterosomal hereditary pattern linked to chromosome X. The underlying deletion is localized in locus Xp22.3-22.2-22.1 (1,3-6), and its presence implies more serious consequences in males than in females (3,7-9). A large proportion of cases also present as a result of *de novo* mutations (9-12).

General examination reveals profound and moderate mental retardation in affected males and females, respectively – the



Fig. 1. Se observan los estigmas fenotípicos característicos del síndrome. La implantación del cabello, posición de las orejas, labios gruesos, incompetencia labial con resalte y aumento del tejido adiposo cervical.

Fig. 1. Typical phenotypic alterations of Coffin-Lowry syndrome. Note the hairline, position of the ears, thick lips, lip incompetence with overjet and increased cervical adipose tissue.



Fig. 3. Pabellones auriculares de implantación baja, disminución de los pliegues de hélix.

Fig. 3. Low implanted ears with a reduced helix folds.



Fig. 2. La alteración de las manos es característica, dedos cortos, con un acortamiento más manifiesto de la tercera falange, clinodactilia. En este caso también se aprecian las lesiones de rascado.

Fig. 2. The alterations of the hands are characteristic, with short and thick fingers presenting a more manifest shortening of the third phalanges, and clinodactyly. Scratch lesions were also seen in this case.



Fig. 4. Aspecto intraoral con el separador labial. Destaca el gran diastema interincisal, hipertrofia del frenillo labial, presencia de placa bacteriana en todos los dientes y la mordida abierta.

Fig. 4. Intraoral image with lip separator. Note the important interdental diastema, lip frenulum hypertrophy, the presence of bacterial plaque affecting all teeth, and the open bite.

latter acting as carriers of the syndrome (13). Physical deficiency is noted, with clumsy movements, muscle hypotonia, and retarded growth equivalent to one or two standard deviations (1,6,7). The patients present typically dysmorphic facial characteristics, with a coarse appearance, thick lips, the lack a nasal permeability (with the mouth open), a short and broad nose with anteverted nares, cranial narrowing at parietal level, a marked supraciliary arc, hypertelorism and an antimongoloid palpebral cleft (2,4,6,7). The ears are large and stand out (2,4,7). Hypoacusia is much more accentuated when diagnosed in males (3,14), the cause of deafness being the presence of morphological alterations of the inner ear (15). At

thoracic level the patients may present cardiac alterations such as mitral valve insufficiency. The potential skeletal alterations comprise a keeled or excavated chest, and kypho-scoliosis, which accentuates with age (1,4). The abdomen in turn shows herniations due to the increased muscle laxity and hypotonia (1). The limbs present a series of characteristics which are fundamental for establishing the diagnosis of the disease, with large and thick hands and joint hyperlaxity. The fingers are short and thick, with narrowing of the distal phalanges and likewise present hyperlaxity (2,7). The feet show similar alterations and are often flat (1,4).

As regards the oral cavity, the mouth is generally kept open, with buccal respiration as a result of the nasal dysfunction. The lips are thick and fissured. The patients present hypodontia, conoid teeth and interincisal diastema (16). Regarding tooth replacement, the only reference found in a review of the literature corresponded to premature exfoliation in one clinical case (17). A palatal torus is sometimes observed (1).

The neurological study shows reduced memory and learning capacity, with mental retardation that gradually worsens over time (7,18). Seizures sometimes occur (2). In this context, some authors have pointed to vascular brain lesions as the cause of such epileptic episodes (19,20).

The diagnosis is established as a result of the phenotypic characteristics of the patient, with X-rays of the hands (broad and short phalanges with gradual distal thinning) and spine (narrowing of the intervertebral discs)(4). The differential diagnosis should be established with the other pediatric genetic polymalformation syndromes which manifest with similar clinical features (4).

As regards the therapeutic perspectives, an early diagnosis is required, with an exhaustive systemic exploration to discard cardiac pathology or treat the latter as soon as possible when present. Orthopedic treatment is indicated in the presence of skeletal malformations, with physiotherapy and early stimulation (4).

The present study describes a case of Coffin-Lowry syndrome in a 29-year-old male.

CLINICAL CASE

A 29-year-old male diagnosed with Coffin-Lowry syndrome and demyelinating neuropathy presented for dental treatment (Fig.1). The medical history showed probable primary tuberculosis infection at 6-7 years of age, hepatitis at 8 years of age, and repeated respiratory infections and pneumonias requiring hospital admission on a number of occasions. The surgical history showed left inguinal herniorrhaphy at 12 years of age, the extraction of a paramedial cervical tumor diagnosed as diffuse lymph node hyperplasia at age 13, and two operations under general anesthesia for dental care.

The neurological exploration revealed very important physical and mental retardation. All four limbs were motile, though with great walking difficulties. Craniofacial computed tomography showed diffuse cranial hyperostosis, together with dural and ligamentous calcifications. Despite the absence of antecedents of epilepsy, the electroencephalographic study indicated the existence of mesodiencephalic neuronal hyperexcitability. The patient was unable to control micturition and wore diapers due to the urinary incontinence. The cardiorespiratory report discarded the presence of heart murmurs or cardiac or pulmonary malformations; auscultation identified vesicular murmur with occasional bilateral rhonchi in both lung bases.

The complete blood count proved normal. The chest X-rays revealed bilateral bronchial enhancement, while the abdominal radiological study was unremarkable. Abdominal ultrasound showed the liver and spleen to be of normal size and shape, with no gallbladder stones. The kidneys were of

normal structure and size, without lithiasis or urinary tract dilatation. The bladder appeared normal, and the prostate gland was found to be small and homogeneous.

Physical examination revealed a good general condition, with a low body height, scratch-induced lesions on the back of the hands, short and thick fingers with marked narrowing of the third phalanges exhibiting clinodactyly (Fig. 2). The craniofacial exploration showed an increase in cervical fatty connective tissue. The hairline was normal.

The patient presented open bite with buccal breathing. The ears were of normal size with a low implantation, slight anterior folding and reduced helix folds (Fig. 3). The lips were very thick but proved incompetent – the mouth remaining open in the resting position. The middle third of the face was of reduced height – a fact which may have been the cause of the observed nasal ventilatory dysfunction. The ophthalmologic study showed no alterations, with the exception of an increased interpupil distance (hypertelorism) and an antimongoloid palpebral fold.

Intraoral exploration revealed the presence of teeth of normal size, ectopia and impaction of tooth 25, and persistence of 65. The third molars were missing, and 27 and 37 were ectopic. All these alterations were identified from an orthopantomograph of very deficient quality, due to the lack of patient cooperation. Caries were identified in 15, 16, 26, 35, 36, 46 and 65. Oral hygiene was negligible – with plaque on all dental surfaces. Gingivitis and periodontitis were identified, with spontaneous bleeding in some zones (Fig. 4).

The relation between the two dental arches and bony bases corresponded to Angle molar and canine class I, with slight anterior open bite and overjet. A gothic palate was identified. Hypertrophy of the lip frenulum was observed, giving rise to a very important interincisal diastema. Dental treatment was carried out under endovenous sedation and local anesthesia in a single session, the duration of admission limited to six hours. All the caries were filled, with the exception of tooth 65, where extraction was preferred, with fenestration of 25. Periodontal treatment in the form of rasping, smoothing and polishing was carried out.

DISCUSION

The present patient was clearly diagnosed with Coffin-Lowry syndrome and presented a very detailed case history. All the phenotypical features coincided with those described in the literature. However, whenever a genetic polymalformation syndrome is suspected, maximum caution is required to either discard or identify the existence of additional systemic pathology. Medical reports should be requested to assess the cardiopulmonary, liver, renal and hematological conditions, as the latter could substantially modify the dental treatment plan or interfere with the required drug prescriptions.

Moreover, it is essential to assess the medical risk and the degree of patient cooperation in the event of oral manipulation, in order to define the complementary behavioral management techniques required for dental treatment. In the present case, and despite the profound mental retardation, the patient offered

some measure of cooperation, which led us to carry out stomatological treatment under deep sedation with local anesthesia.

At the end of dental therapy it is essential to refer the patient to a preventive odontologic service, with the provision of instructions regarding oral hygiene, and implicating the family or educators. A revision of dietary quality and consistency is indicated, with the administration of fluor and chlorhexidine, in addition to recommending oral hygiene with an electric toothbrush.

BIBLIOGRAFIA/REFERENCES

1. Cruz M. Tratado de pediatria. Vol. I , 7th edition. Barcelona: Ed. Espax; 1994. p. 304-7.
2. Crow YJ, Zuberi SM, McWilliam R. "Cataplexy" and muscle ultrasound abnormalities in Coffin-Lowry syndrome. *J Med Genet* 1998; 35:94-8.
3. Rosanowski F, Hoppe U, Proschel U et al. Late-onset sensorineural hearing loss in Coffin-Lowry syndrome. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1998;60:224-6.
4. Cruz M, Bosch J. Atlas de síndromes pediátricos. Barcelona: Ed. Espax; 1998. p. 167-70.
5. Farreras Rozman. Medicina Interna. Vol. I. 13th edition. Madrid: Ed. Mosby – Doyma libros; 1995. p. 1233-6.
6. Trivier E, De cesare D, Jacquot S. Mutations in the kinase Rsk-2 associated with Coffin-Lowry syndrome. *Nature* 1996;384:567-70.
7. Abidi F, Jacquot S, Lassiter C. Novel mutations in Rsk-2, the gene for Coffin-Lowry syndrome (CLS). *Eur J Hum Genet* 1999;7:20-6.
8. Jacquot S, Merienne K, Pannetier S. Germline mosaicism in Coffin-Lowry syndrome. *Eur J Hum Genet* 1998;6:578-82.
9. Biancalana V, Briard ML, David A et al. Confirmation and refinement of the genetic localization of the Coffin-Lowry syndrome locus in Xp22.1-p22.2. *Am J Hum Genet* 1992;50:981-7.
10. Jacquot S, Merienne K, De Cesare D. Mutation analysis of the Rsk-2 gene in Coffin-Lowry patients: extensive allelic heterogeneity and a high rate of de novo mutations. *Am J Hum Genet* 1998;63:1631-40.
11. Biancalana V, Trivier E, Weber C et al. Construction of the 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.
12. Donnelly AJ, Choo KH, Kozman HM. Regional localisation of a non-specific X-linked mental retardation gene to Xp22. *Am J Med Genet* 1994;5:581-5.
13. Plomp AS, De Die-Smulders CE, Meinecke P. Coffin-Lowry syndrome: clinical aspects at different ages and symptoms in female carriers. *Genet Couns* 1995;6:259-68.
14. Sivagamasundari U, Fernando H, Jardine P. The association between Coffin-Lowry syndrome and psychosis: a family study. *J Intellect Disabil Res* 1994;38:469-73.
15. Higashi K, Matsuki C. Coffin-Lowry syndrome with sensorineural deafness and labyrinthine anomaly. *J Laryngol Otol* 1994;108:147-8.
16. Bird H, Collins AL, Oley C et al. Crossover analysis in a British family suggests that Coffin-Lowry syndrome maps to a 3.4-cM interval in Xp22. *Am J Med Genet* 1995;59:512-6.
17. Day P, Cole B, Welbury R. Coffin-Lowry syndrome and premature tooth loss: a case report. *ASDC Journal of Dentistry for Children* 2000; 67:148-50.
18. Johnston MV, Harum KH. Recent progress in the neurology of learning: memory molecules in the developing brain. *J Dev Behav Pediatr* 1999;20:50-6.
19. Kondoh T, Matsumoto T, Ochi M et al. New radiological finding by magnetic resonance imaging examination of the brain in Coffin-Lowry syndrome. *J Hum Genet* 1998;43:59-61.
20. Tokumaru AM, Barkovich AJ, Ciricillo SF et al. Skull base and cavarial deformities: association with intracranial changes in craniofacial syndromes. *Am J Neuroradiol* 1996;17:619-30.