

Síndrome de Coffin-Siris: 2 casos clínicos y revisión de la literatura

Teresa Aravena C.¹, Silvia Castillo T.¹, Cecilia Villaseca G.²

Resumen

Presentamos los casos clínicos de 2 pacientes de sexo femenino de 10 y 5 años de edad, que tenían retraso del crecimiento de inicio posnatal, retardo mental, cabello ralo, hirsutismo corporal, facies tosca, cejas pobladas, nariz ancha, filtrum largo, boca grande, micrognatia, escoliosis, braquidactilia de predominio distal, pulpejos prominentes e hipoplasia ungueal del quinto dedo bilateral. El cariógrama en sangre fue normal, 46XX. Considerando las características clínicas de ambas pacientes se realizó el diagnóstico de síndrome de Coffin-Siris, enfermedad genética de la que existen menos de 100 casos publicados. La forma de herencia de este síndrome, al parecer autosómica dominante, aún se encuentra en discusión. El síndrome de Coffin-Siris debe ser considerado en el diagnóstico diferencial del retardo mental asociado a rasgos toscos.

(**Palabras clave:** genética, síndrome, Coffin-Siris, hipoplasia ungueal, retardo mental.)

Coffin-Siris syndrome: 2 clinical cases and a review of the literature

We present the clinical cases of 2 girls, 5 and 10 years old, who presented with post natal growth retardation, mental retardation, scarce hair, body hirsutism, coarse facies, brushy eyebrows, broad nose, long filtrum, wide mouth, micrognathia, scoliosis, distal brachydactyly, prominent finger pads and hypoplastic 5th fingernails. Both patients had a normal blood cariotype, 46XX. The clinical characteristics are consistent with the diagnosis of Coffin-Siris syndrome, a genetic disorder of which there are less than 100 cases reported. Although the inheritance is apparently autosomal dominant there is still discussion about the exact mode of inheritance. The Coffin-Siris syndrome should be considered in the differential diagnosis in cases of children with mental retardation associated with coarse facies.

(**Key words:** genetic, syndrome, Coffin-Siris, mental retardation, ungueal hypoplasia.)

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Coffin-Siris (OMIN 135900) es una rara enfermedad genética de la que han sido publicados menos de 100 casos desde que fuera descrita en 1970 por Coffin y Siris¹. Este síndrome se caracteriza por rasgos faciales toscos, pelo ralo con hirsutismo corporal, hipoplasia ungueal de los meñiques y retraso del desarrollo mental y pondoestatural².

En los casos descritos hay una mayor frecuencia de pacientes de sexo femenino, pero las características clínicas son similares en ambos sexos³.

La mayoría de los casos son esporádicos. La forma de herencia de este síndrome aún no ha podido ser definida y se ha planteado tanto herencia autosómica dominante con expresividad variable como autosómica recesiva. El cariotipo (generalmente) es normal y aún no ha podido ser definida su localización cromosómica⁴.

1. Médico. Servicio de Genética, Hospital Clínico de la Universidad de Chile.

2. Médico. Servicio de Genética, Hospital Roberto del Río.

Trabajo recibido el 29 de noviembre de 2000, aceptado para publicación el 28 de marzo de 2001.

Correspondencia: e.mail: taravena@ns.hospital.uchile.cl

Presentamos los casos de dos pacientes que consultaron en el Servicio de Genética del Hospital Clínico de la Universidad de Chile, por presentar los rasgos clínicos característicos del síndrome de Coffin-Siris y realizamos una revisión actualizada de la literatura publicada sobre este síndrome. Esta genopatía debe ser planteada en el diagnóstico diferencial del paciente con retardo mental.

CASOS CLÍNICOS

La primera paciente, de sexo femenino, consultó a los 10 años de edad. Es la única hija de una pareja sana, no consanguínea, de 26 años de edad con un aborto espontáneo previo a los 3 meses de embarazo. No hay antecedente de uso o abuso de potenciales teratógenos. El padre trabaja como cajero bancario y la madre estudia auditoría.

El embarazo fue controlado y de evolución fisiológica, con ecografías prenatales normales. El parto fue por cesárea a las 40 semanas de gestación, sin antecedentes de asfixia, con peso de nacimiento de 3 200 gramos y talla de nacimiento de 49 cm.

En su evolución presentó retraso del desarrollo psicomotor y pondoestatural. Actualmente asiste a escuela especial y tiene re-

tardo mental con severo compromiso del lenguaje, no habla, pero comprende órdenes simples.

Al examen físico, a la edad de 10 años, presentaba un peso de 28 kg (percentil 50) y una talla de 119 cm (percentil 3). Circunferencia craneana: 54 cm (percentil 75). Hirsutismo corporal con cabello grueso y ralo, especialmente en las zonas frontal y parietal (figura 1). Sus rasgos faciales eran toscos con frente estrecha, fisuras palpebrales con canto interno hacia abajo, ojerosa. La nariz era bulbosa con la columela corta y las alas nasales hipoplásicas. Las orejas estaban rotadas hacia posterior. El filtrum largo y liso. La boca grande de labios gruesos, con las comisuras hacia abajo, macroglosia y micrognatia (figura 2). El cuello corto. Las aréolas separadas y bajas. El examen cardiopulmonar no presentaba alteraciones. En las manos presentaba surco palmar transversal bilateral, pulgares anchos, falanges distales cortas con pulpejos prominentes (figura 3) e hipoplasia ungueal de los meñiques. Los pies con ortejos mayores anchos, hallux valgus derecho y pie plano bilateral.

Entre los exámenes realizados destaca un electroencefalograma y el escaner cerebral que eran normales. El cariograma fue normal, 46XX.

La segunda paciente, también de sexo femenino, de 5 años de edad, hija de una pareja sana no consanguínea de 30 años de edad. No refieren contacto con teratógenos. El padre es técnico electricista y la madre dueña de casa. La madre tiene una hija de 8 años de edad con otra pareja, cuyo embarazo y parto fueron de evolución fisiológica, y es aparentemente sana.



Figura 1: Paciente 1: Visión lateral del rostro. Nótese el cabello grueso y ralo, especialmente en la región parietal.



Figura 2: Paciente 1: Toma frontal del rostro que permite apreciar la nariz bulbosa, el filtrum largo y la boca grande de labios gruesos.



Figura 3: Paciente 1: Los pulpejos de las manos son prominentes y hay acortamiento de las falanges distales.

El embarazo del caso índice fue controlado desde el sexto mes de embarazo y no habría presentado patologías. El parto fue a las 37 semanas en domicilio, con posterior traslado a un centro hospitalario. Al nacer su peso fue de 3 750 g y su talla de 49 cm.

Los primeros meses de vida presentó reflujo gastroesofágico, con una desnutrición severa de inicio posnatal, por lo que fue internada en un centro especializado en nutrición entre los 6 y los 14 meses de vida.

Se planteó el diagnóstico de síndrome de Ehlers Danlos y se realizó una biopsia de piel que no fue concluyente.

En el examen físico a los 5 años de vida destacaba un peso de 15 kg (bajo el percentil 5) y una talla de 96,5 cm (bajo el percentil 5). La circunferencia craneana era de 46 cm (bajo el percentil 3). Presentaba retraso psicomotor y pondoestatural severos. Su piel era laxa y tenía hirsutismo corporal con cabello ralo, especialmente en las regiones parietales (figura 4). Su facie era tosca, con estrabismo divergente, nistagmus y nariz bulbosa. Las orejas estaban rotadas hacia posterior. El filtrum era largo y liso, la boca grande y de labios gruesos (figura 5). En el tórax presentaba escoliosis, mamilas separadas y el examen cardiopulmonar era normal. En las extremidades tenía falanges distales cortas con pulpejos prominentes e hipoplasia ungueal del quinto dedo bilateral.

Entre los exámenes practicados destacaban un screening metabólico negativo, el escaner cerebral normal y el cariograma normal (46XX).

DISCUSIÓN

Las dos pacientes descritas presentan los rasgos típicos del síndrome de Coffin-Siris, incluyendo retardo mental y pondoestatural, facie tosca con nariz ancha y labios gruesos, hirsutismo corporal con cabello

ralo, hipoplasia de las falanges distales de los dedos e hipoplasia ungueal de ambos meñiques y ortijos menores².

Otras anomalías descritas en pacientes con este síndrome, que no estaban presentes en nuestras pacientes, son hipotonía, fisura palatina, malformación de Dandy Walker, anomalías en el cerebelo y en los genitales internos², ausencia de la falange distal del meñique, articulaciones laxas, edad ósea retrasada, hipoplasia de las rótulas, dislocación de la cabeza del radio, defectos cardíacos congénitos, criptorquidia en los varones, anomalías gastrointestinales y hernia inguinal⁵.

Las dificultades en la alimentación y las infecciones respiratorias recurrentes, como las que presentó la segunda de nuestras pacientes, son frecuentes en el período de lactantes de los pacientes con este síndrome. En algunos casos los problemas de alimentación se han asociado a la presencia de patologías gastrointestinales que han sido descritas en algunos pacientes, como mal rotación intestinal, úlcera gástrica y duodenal, invaginación intestinal y mucosa gástrica redundante con obstrucción⁶, ninguna de estas anomalías fueron demostradas en nuestras pacientes.

El 30% de los casos publicados presentan enfermedad cardíaca congénita, como ductus arterioso persistente, defectos septales y tetralogía de Fallot⁶. En nuestros casos el examen cardiológico era normal.

La deficiencia en el crecimiento posnatal que presentan nuestras pacientes es característica de los niños mayores que presentan este síndrome, aun cuando puede presentarse desde el período prenatal en alrededor de 30% de los casos. Con la edad



Figura 4: Paciente 2: Toma lateral del rostro que muestra el cabello ralo y las orejas rotadas hacia posterior.



Figura 5: Paciente 2: Visión frontal del rostro que es tosco, con nariz ancha y boca grande.

la hipotricosis del cabello se acentúa y los rasgos faciales tienden a hacerse más toscos, pudiendo no estar presentes estas características al nacer³.

El grado de retraso mental es variable, siendo con frecuencia moderado a severo. La mayoría de los pacientes no logra autonomía. Nuestras pacientes presentan retraso psicomotor y mental severo⁷.

La etiología del síndrome de Coffin-Siris aún no ha podido ser aclarada. La mayoría de los casos son esporádicos, pero se ha planteado una posible herencia autosómica recesiva por algunos casos de hermanos afectados⁸, aun cuando posteriormente se ha discutido el diagnóstico en dichos casos y se han encontrado padres con alteraciones fenotípicas menores que concuerdan con el síndrome, por lo que otros autores sugieren una herencia autosómica dominante⁹. Hasta la fecha la forma de herencia aún se encuentra en discusión. Nuestras pacientes son las únicas afectadas en sus familias, por lo que podrían tratarse de mutaciones frescas dominantes, pero la herencia autosómica recesiva no puede ser descartada.

Se han publicado 3 casos de síndrome de Coffin-Siris asociado a anomalías metabólicas. Un paciente con deficiencia parcial de biotinidasa (Burlina en 1990), enzima que participa en el metabolismo de la vitamina B. Un caso se asoció a hiperfosfatasa (Rabe en 1991) y otro a hipoglicemia (Imai-zumi en 1995). Todos estos hallazgos no han podido ser confirmados posteriormente en otros pacientes, y en nuestros casos no hay evidencias que los sugieran.

En 1997 Mc Pherson publicó un caso con los rasgos típicos del síndrome que presentaba en su cariotipo 46XY,t (1;7) (q21.3; q34), una translocación de novo aparentemente balanceada entre los cromosomas 1 y 7¹¹. La presencia de una anomalía cromosómica es sorpresiva, porque todos los casos descritos previamente presentan un cariotipo normal, como es el caso de nuestras pacientes. Los puntos de fractura de la translocación sugieren que en dichas zonas podrían estar localizados genes que participen en la enfermedad, pero aún no se ha logrado definir un gen candidato responsable de la enfermedad.

El diagnóstico diferencial del síndrome de Coffin-Siris incluye a las enfermedades metabólicas por la presencia de rasgos toscos y retardo mental, la trisomía 9p que puede ser descartada por medio del cariotipo, el síndrome de hidantoína fetal en que existe el antecedente del uso del fármaco durante el embarazo, el síndrome de Cornelia de Lange que se presenta con sinofris y sin la hipoplasia ungueal de los meñiques, el síndrome uña-rótula que se caracteriza por hipoplasia ungueal e hipoplasia del cóndilo femoral lateral y de la rótula, el síndrome DOOR que presenta sordera y un pulgar trifalángico, y el síndrome de Coffin-Lowry que no presenta hirsutismo ni hipoplasia ungueal⁵.

La presencia de retardo mental asociado a rasgos faciales toscos, hirsutismo corporal con cabello ralo, acortamiento de las falanges distales e hipoplasia ungueal del quinto dedo, como en el caso de nuestras pacientes, deben hacernos pensar en el síndrome de Coffin-Siris como parte del diagnóstico diferencial del retardo mental y de las enfermedades metabólicas.

REFERENCIAS

1. Coffin GS, Siris E: Mental retardation with absent fifth fingernail and terminal phalanx. *Am J Dis Child*. 1970; 119: 433-9.
2. Levy P, Baraitser M: Coffin Siris syndrome. *J Med Genet* 1991; 28: 338-41.
3. Qazi QH, Heckman LS, Markouizos D: The Coffin Siris syndrome. *J Med Genet* 1990; 27: 333-6.
4. Rabe P, Haverkamp F, Emons D, Roskamp R, Zerres K, Passarge E: Syndrome of developmental retardation, facial and skeletal anomalies, and hyperphosphatasia in two sisters: nosology and genetics of the Coffin Siris syndrome. *Am J Med Genet* 1991; 41: 350-4.
5. Braun-Quentin C, Kapferer L, Kotzot: Variant of Coffin Siris syndrome or undescribed syndrome? *Am J Med Genet* 1996; 64: 568-72.
6. Imaizumi K, Nakamura M, Masuno M, Makita Y, Kuroki Y: Hypoglycemia in Coffin Siris syndrome. *Am J Med Genet* 1995; 59: 49-50.
7. DeBassio W, Kemper T, Knoefel J: Coffin Siris syndrome. Neuropathologic findings. *Arch Neurol* 1985; 42: 350-3.
8. Haspeslagh M, Frins J, Van Den Berghe H: The Coffin-Siris syndrome: report of a family and further delineation. *Clin Genet* 1984; 26: 374-8.
9. Foasso M, Hermire M, Descos B, Collet J, Perron F: Coffin Siris syndrome. Critical study of the literature apropos of a case. *Pediatric* 1983; 38: 111-7.
10. Burlina A, Sherwood W, Zacchello F: Partial biotinidase deficiency associated with Coffin Siris syndrome. *Eur J Pediatr* 1990; 149: 628-9.
11. McPherson E, Laneri G, Clemens M, Kochmar S, Surti U: Apparently balanced t (1;7) (q21.3;q34) in an infant with Coffin-Siris syndrome. *Am J Med Genet* 1997; 71: 430-3.

AVISO A LOS AUTORES

Por acuerdo del Comité Editorial, la Revista Chilena de Pediatría devolverá sin tramitar todos los trabajos que no den estricto cumplimiento al *Reglamento de Publicaciones* y a las *Instrucciones a los Autores* que se editan en cada número de la Revista.