

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

"SÍNDROME DE COFFIN-LOWRY: INFORME DE CASO EN UNA NIÑA ECUATORIANA"

TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE MÉDICO

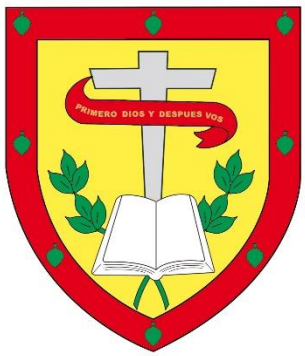
AUTOR: KERLY GABRIELA CAMACHO SEMINARIO

DIRECTOR: DR. CRISTIAN CARLOS RAMÍREZ PORTILLA

CUENCA - ECUADOR

2023

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

"SÍNDROME DE COFFIN-LOWRY: INFORME DE CASO EN UNA NIÑA ECUATORIANA"

TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE MÉDICO

AUTOR: KERLY GABRIELA CAMACHO SEMINARIO

DIRECTOR: DR. CRISTIAN CARLOS RAMÍREZ PORTILLA

CUENCA - ECUADOR

2023

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

Kerly Gabriela Camacho Seminario portador(a) de la cédula de ciudadanía Nº **0751011099**. Declaro ser el autor de la obra: **"Síndrome de Coffin-Lowry: Informe de caso en una niña ecuatoriana"**, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 5 de abril de 2023

F: .....

Kerly Gabriela Camacho Seminario
C.I. 0751011099

CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado "**Síndrome de Coffin-Lowry: Informe de caso en una niña ecuatoriana**" realizado por **Kerly Gabriela Camacho Seminario** con documento de identidad **No. 0751011099**, previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, 07 de junio de 2023

F: .....

Dr. Cristian Carlos Ramírez Portilla
DIRECTOR / TUTOR

DEDICATORIA

Dedico esta tesis a Dios por ser mi guía y mi fortaleza en todo el transcurso de mi formación académica, de igual manera dedico este proyecto a mi familia y de manera especial a mi madre por brindarme su apoyo incondicional, su cariño y su amor para que yo no me sienta sola y así poder llegar al sueño tan anhelado de ser profesional, estoy segura que este logro también le pertenece a ella.

AGRADECIMIENTO

En primer lugar, agradezco a Dios por darme vida y salud y a su vez por brindarme sabiduría para poder llegar a la meta propuesta, en segundo lugar, a mi familia por ser inspiración en mi vida, de igual manera agradezco a la Universidad Católica de Cuenca por formarme por medio de mis excelentes docentes, asimismo, a todos mis compañeros por otorgarme apoyo incondicional en este bello e inolvidable camino.

De manera especial agradezco a mi tutor Dr. Cristian Ramírez Portilla por ofrecerme su ayuda altruista y asesoría académica para poder culminar con éxito mi carrera profesional.

RESUMEN

Introducción: El síndrome de Coffin-Lowry es una enfermedad rara, posee una prevalencia a nivel mundial de 1 por cada 50 a 100 mil nacidos vivos, presenta un patrón de herencia ligada al cromosoma X, con alteración en el gen RSK2.

Presentación del caso: Paciente femenina, de 7 años de edad, quien desde su nacimiento presentó alteraciones craneofaciales, además de problemas psicomotrices; con el paso del tiempo no tenía mejoría en su talla para la edad sumándose retraso neurológico. A la edad de 7 años se le realizó un examen citogenético y se confirmó el diagnóstico de Síndrome de Coffin-Lowry. Su tratamiento fue pluridisciplinario con el fin de mejorar la calidad de vida de la paciente, mejorar la funcionabilidad y minimizar las complicaciones. Actualmente la paciente se encuentra estable, recibiendo su tratamiento integral, sin complicaciones.

Palabras clave: Cromosoma X, Genética Humana, Informe de caso, Síndrome de Coffin-Lowry.

ABSTRACT

Introduction: Coffin-Lowry Syndrome is a rare disease with a worldwide prevalence of 1 in every 50 to 100 thousand live births. It follows an X-linked inheritance pattern and is associated with an alteration in the RSK2 gene.

Case Presentation: A 7-year-old female patient has presented craniofacial abnormalities since birth, along with psychomotor problems. Over time, there was no improvement in her growth for her age, and neurological delays were noted. At the age of 7, a cytogenetic examination was conducted, confirming the diagnosis of Coffin-Lowry Syndrome. Her treatment has been multidisciplinary, aiming to enhance the patient's quality of life, improve functionality, and minimize complications. Currently, the patient is stable and receiving comprehensive treatment without complications.

Keywords: X Chromosome, Human Genetics, Case Report, Coffin-Lowry Syndrome.

ÍNDICE

DEDICATORIA 5
AGRADECIMIENTO 6
RESUMEN 7
ABSTRACT 8
INTRODUCCIÓN 10
REPORTE DEL CASO 12
DISCUSIÓN 15
CONCLUSIONES 19
CONFLICTO DE INTERESES 19
BIBLIOGRAFÍA 20
GLOSARIO 22
ANEXOS 23

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Coffin-Lowry (CLS), es una patología poco común que presenta un patrón de herencia ligada al cromosoma X, con alteración en el gen RSK2, descrita por primera vez por Coffin et al. en 1966 y Lowry et al. en 1971 [(1)].

La prevalencia a nivel mundial es de 1 por cada 50 a 100 mil nacidos vivos [(2)], y aproximadamente entre el 70% y el 80 % de los pacientes no tienen antecedentes familiares, mientras que entre el 20% y el 30 % poseen más de un familiar afectado [(3)]. Hasta la actualidad en Ecuador, no existe evidencia de casos publicados, por lo que no se le brinda la importancia necesaria, existiendo muy pocas investigaciones pertinentes.

En cuanto a su patogenia, al ser una enfermedad multisistémica es muy poco conocida, y diversos estudios señalan que las alteraciones surgen de mutaciones de pérdida de función en el gen RPS6KA3, ubicado a nivel de Xp22.2 [(4,5)]. Las variantes patogénicas están presentes en el gen sin un punto de mutación específico. Aproximadamente del 70% al 80% de los casos de CLS suelen ser mutaciones de novo y el resto de madres a hijos [(6)].

Las características clínicas en las mujeres afectadas por la inactivación del cromosoma X varían ampliamente, desde un déficit intelectual leve hasta los síntomas típicos de CLS en los hombres. La mayoría de las personas afectadas son hombres y experimentan déficit intelectual severo, retraso de crecimiento, cambios en el sistema esquelético y rasgos craneofaciales como: fisuras palpebrales descendentes, orejas grandes, boca y labios grandes y gruesos, alas nasales y filtro engrosado [(1)].

El diagnóstico actualmente resulta ser un desafío clínico, a pesar de poseer un sin número de métodos avanzados. Existe una cifra escasa de casos en los cuales se ha podido diagnosticar esta enfermedad durante el periodo prenatal y postnatal por medio de estudios de cribado neonatal [(7)]. Una de las pruebas que confirman el diagnóstico son las técnicas de genética molecular, encontrando mutación en el gen RPS6KA3, las cuales no solo ayudan al diagnóstico precoz, sino también al seguimiento del mismo, pues los pacientes presentan cambios esqueléticos continuos, que encierran escoliosis y espondilolistesis, que se debe identificar y tatar durante su seguimiento. Sin embargo, en los casos en donde no se logre usar este estudio se debe tomar en cuenta la presencia de rasgos clínicos y manifestaciones típicas del CLS [(7)].

El tratamiento es de carácter complejo y es de manejo multidisciplinario, pero en términos generales se puede mencionar que el tratamiento y seguimiento se centran en las deformidades esqueléticas, la epilepsia y la miocardiopatía [8].

Informamos una mutación del gen RPS6KA3 a nivel del Xp22 en una niña ecuatoriana. Quien presenta apariencia fenotipo típico, incluyendo atraso en el crecimiento y en el desarrollo intelectual.

REPORTE DEL CASO

Se presenta el caso de una paciente de 7 años que fue llevada a consulta médica por retraso intelectual y talla baja. Al examen físico se evidenció una talla de 105 cm (bajo el percentil 3; en el percentil 50 para 5 años) y un peso de 17.5 kg (bajo el percentil 3; en el percentil 50 para 5 años). Es una paciente femenina con piel oscura, ligeramente extensible, habito delgado, cara redonda con frente pequeña, pelo de implantación baja en frente y en nuca, negro, liso, seco, cejas escasas, edema en párpados superiores e inferiores, epicanto interno, ojos pequeños, nariz con dorso angosto y plano, punta nasal plana con narinas amplias y alas nasales prominente, mejillas prominentes, boca grande con labios gruesos, dientes de forma y tamaño irregulares, ausencia de algunas piezas, las piezas presentes tienen filos en sierra, orejas de implantación normal, grandes, en forma de copa, cuello corto y ancho, hombros caídos que le dan una apariencia de continuidad entre la parte lateral del cuello y de los hombros (figura 1).



Figura 1. *Fotografía de la paciente que muestra los dismorfismos faciales distintivas de un niño con síndrome de Coffin-Lowry, facies abotagada, orejas prominentes, ojos muy espaciados, fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo, nariz corta con columela ancha, alas nasales y tabique gruesos, labios grandes y gruesos.*

Presenta pectorales prominentes, omoplatos alados, manos con dedos gruesos, puntas anchas, braquidactilia y clinodactilia de quintos dedos, clinodactilia de cuartos (figura 2) pies anchos,

planos, con dedos cortos y anchos en la base y afilados en las puntas. Genitales externos femeninos normales.



Figura 2. *Manos cortas con dedos gruesos, puntas anchas, braquidactilia y clinodactilia de quintos dedos, clinodactilia de cuartos dedos.*

La antropometría muestra talla y peso bajos para su edad y sexo, hay crecimiento simétrico de segmentos, pero asimetría entre la talla y la brazada.

Antropometría:

T: 105 cm (bajo el percentil 3; en el percentil 50 para 5 años). Segmento inferior: 56 cm. Relación de segmentos S/I: 0.87. Brazada: 111 cm. Diferencia Talla/Brazada: 6 cm. PC: 49 cm (percentil 20). Peso: 17.5 kg (bajo el percentil 3; en el percentil 50 para 5 años).

No existía antecedentes familiares de discapacidad intelectual o anomalías esqueléticas. Fue producto del segundo embarazo de una mujer de 18 años, nacida a término (38 SG), parto normal, peso: 2.700 g, talla: 43 cm, perímetro cefálico: 36,5 cm e hipotonía muscular generalizada. Presentó sufrimiento fetal agudo por aspiración de líquido amniótico.

Al año de edad presentó una infección por rotavirus, manejado médicamente. Le detectan un soplo cardíaco y rinitis alérgica. Comenzó a sentarse sola a los 10 meses y no pudo mantenerse en pie sin ayuda hasta los 13 meses. Tuvo dificultad para permanecer sentado o concentrarse durante la realización de alguna tarea. Camina a los dos años de edad, necesitó terapia del lenguaje y actualmente tiene retraso en el desarrollo psicomotor y en el aprendizaje. A los cinco

años se le realizó un estudio radiográfico de extremidades inferiores en el que se observó acortamiento y ensanchamiento femoral bilateral.

A los siete años fue valorada por un genetista y se recolectaron muestras para estudio citogenético: se realiza cultivo de linfocitos de sangre periférica, se estudian 30 metafases y se encuentra cariotipo femenino normal: 46 XX. Se comprueba con bandas GTG. El estudio citogenético no presentó alteraciones cromosómicas numéricas ni estructurales, lo que indica que la patología es genética lo que podría corresponder al Síndrome de Coffin-Lowry.

En cuanto al tratamiento, se debe tener en cuenta que no hay cura para el CLS. Por lo que la paciente recibe tratamiento pluridisciplinario que le ayuda a mejorar la calidad de vida, la funcionabilidad y minimizar las complicaciones. Posee seguimiento de pediatría, neurología, traumatología, cardiología, odontología y audiología. Además, recibe terapia educativa personalizada. Actualmente la paciente no necesita medicación, se mantiene estable con su patología crónica y no presenta complicaciones. No presenta problemas de marcha ni deformidades esqueléticas graduales significativas.

DISCUSIÓN

El síndrome de Coffin-Lowry (CLS) es un raro trastorno genético ligado al cromosoma X en el que los individuos sufren discapacidad intelectual asociada con deformidades faciales y digitales y alteraciones esqueléticas progresivas [6].

Describimos una paciente relacionada con una forma de Síndrome de Coffin-Lowry (CLS) típica. El (CLS) tiene herencia ligada al X dominante, las mujeres con este síndrome presentan cuadros clínicos moderados a leves. El gen alterado (RPS6KA3) codifica para una kinasa ribosomal S6 y se encuentra localizado en el cromosoma X en el brazo corto en la posición 22.2 (Xp22.2) [7].

El riesgo de recurrencia para los padres de la paciente, en cualquier otro embarazo depende de que si la madre es portadora o no de la mutación y el riesgo de transmisión a la descendencia de la paciente es del 50% en cada embarazo independientemente del sexo. Si son mujeres portadoras pueden o no presentar cuadro clínico, puesto que esto depende de la inactivación del cromosoma X. No obstante, el sexo masculino presentará el cuadro clínico probablemente más severo que el sexo femenino [9].

La patogénesis de las mutaciones de RSK2 que afectan al sistema musculoesquelético aún no está clara. Esto debido a la gran variabilidad de mutaciones en RSK2, lo que da lugar a distintos grados de escisión de proteínas y gravedad de las consecuencias fenotípicas. A pesar del dilema, se han logrado avances. Se descubrió en un estudio realizado en ratones para RSK2 tenían gliogénesis y neurogénesis anormales, sugiriendo que la hipotonía es debida a la falta de diferenciación de las células precursoras neuronales [10]. Además, anomalías del sistema óseo y anomalías del colágeno son debidas a la ausencia de fosforilación y activación de ATF4 y CREB por RSK2. ATF4, factor de transcripción que desempeña un papel importante en la diferenciación de osteoblastos y la expresión genética. De igual forma es un elemento significativo en regular la síntesis de colágeno tipo 1, y las mutaciones de este factor están asociadas con una edad ósea tardía [2,11]. Los descubrimientos orales y dentales en pacientes con CLS también manifiestan un papel importante de RSK2 en el desarrollo dental [10].

La complicación odontológica es la pérdida prematura de dientes debido a defectos en el desarrollo del cemento dental. Las mutaciones en los genes ALPL o RSK2 causan defectos del desarrollo o pérdida de cemento en pacientes con hipofosfatasia o con Síndrome de Coffin-Lowry, lo que provoca desprendimiento del ligamento periodontal adyacente (PDL), aflojamiento y pérdida de los dientes [12].

Los signos cínicos son heterogéneos y de expresión variable, estos incluyen discapacidad intelectual severa, anomalías óseas, estatura baja (95%), deformidad del pectus (80%), cifosis o escoliosis (80%), rasgos craneofaciales característicos como: frente y orejas prominentes, hipertelorismo, fisura palpebral inclinado hacia abajo, puente nasal plano, nariz de base ancha con narinas antevertidas, tabique nasal ancho y boca ancha con labios gruesos y alteraciones dentales. Con menor frecuencia suelen presentarse convulsiones, pérdida auditiva neurosensorial y alteración cardiaca como disfunción de la válvula mitral [13–15].

Los hombres presentan retraso en el desarrollo, lenguaje más afectado que las destrezas motoras y una incapacidad intelectual de moderada a grave. Las características neurológicas incluyen: hipotonía, ataques de caída inducidos por estímulos, espasticidad progresiva/paraplejía, convulsiones [16]. Características musculoesqueléticas: cifoescoliosis de inicio en la niñez que por lo general es progresiva, pectus carinatum y/o excavatum. Características físicas: Hallazgos craneofaciales (especialmente en un niño mayor o adulto), frente y orejas prominentes, hipertelorismo, fisura palpebral inclinado hacia abajo, puente nasal plano, nariz de base ancha con narinas antevertidas, tabique nasal ancho y boca ancha con labios gruesos y alteraciones dentales [6,17]. Estos rasgos por lo general son leves en la infancia y en la adolescencia se vuelven más pronunciados. Hallazgos manuales: manos pequeñas, suaves y carnosas; dedos distalmente ahusados con pequeñas falanges terminales y uñas pequeñas; dedos hiperextensibles [8].

Las mujeres presentan retraso en el desarrollo con o sin discapacidad intelectual. Cuando presentan discapacidad intelectual por lo general es de grado leve a moderado. Características neurológicas y musculoesqueléticos. pueden presentarse de varias formas en mujeres heterocigotas, a menudo en un grado más leve. Características físicas: Hallazgos craneofaciales: son sutiles y según estudios algunas características son similares a las manifestadas en los hombres. Hallazgos manuales: dedos carnosos, suaves y ligeramente ahusados [18].

En 1971, Lowry B., et al [13] describieron estas características basándose en el patrón de herencia genética, encontrando que el trastorno se transmitió a través de tres generaciones en una misma familia. Para el efecto, estudiaron a una familia de diez individuos, encontrando discapacidad intelectual, hendidura palpebral, antimongoloide, hipertelorismo y falanges terminales en palillo de tambor.

En 1998, Merienne K., et al [19] realizaron un estudio para evaluar los ensayos de inmunotransferencia y quinasa RSK2 como una prueba diagnóstica rápida y simple, utilizando líneas celulares cultivadas de linfoblastoides o fibroblastos, concluyendo que son importantes

herramientas diagnósticas, especialmente con respecto a pacientes muy jóvenes sin antecedentes familiares de la afección.

Rogers RC, Abidi FE, [8] mencionan en su artículo que el diagnóstico de CLS se sospecha por las características clínicas, hallazgos de imagen y se confirma con las técnicas de genética molecular, las cuales no solo ayudan al diagnóstico precoz, sino también al seguimiento del mismo, pues los pacientes presentan cambios esqueléticos continuos, que encierran escoliosis y espondilolistesis, que se debe identificar y tatar durante su seguimiento[8]. Como es en el caso de nuestra paciente que se sospechó desde la infancia por los dismorfismos faciales distintivos y se confirmó el diagnóstico con el examen citogenético.

Tise CG., et al [20] insisten en que conforme se vuelven más comunes los exámenes genéticos perinatales a personas con características sugerentes o antecedentes de CLS, mejor será el diagnóstico de CLS en la infancia. La proteína responsable de RPS6KA3 es el polipéptido 3 de la proteína quinasa S6 ribosómica (RSK2), una serina/treonina quinasa de la familia de las proteínas quinasas activadas por mitógenos [21].

En Japón, en el año 2020, Yamoto K., et al [22] reportó el caso de una niña con fenotipo del síndrome de Coffin-Lowry, cuyo propósito fue examinar la secuenciación del genoma completo, obteniendo como resultado la interrupción de RPS6KA3 por la translocación y al analizar la inactivaciónde X mostró una inactivación preferencial del cromosoma X normal.

En cuanto al tratamiento, Jin H, et al [7] sugieren que este síndrome necesita una atención pluridisciplinaria de soporte con el fin de mejorar la calidad de vida del paciente, mejorar la funcionabilidad y minimizar las complicaciones. Para ello se necesita manejo integral con especialista en genética clínica y pediatría, así como especialistas en salud del desarrollo, neurólogos, ortopedistas, cardiólogos, odontólogos y audiólogos. La terapia incluye apoyo educativo y de desarrollo, medicamentos antiepilépticos, atención cardíaca, corrección de la alteración auditiva y manejo de la apnea del sueño.

Además, Castillon C., et al [6] agregan que el manejo ortopédico para las anormalidades de la columna es especialmente de suma importancia, ya que la cifoescoliosis progresiva puede afectar la función neurológica (lo que lleva a paraplejía espástica) como la función pulmonar.

Para monitorizar la progresión de la enfermedad, optimizar las habilidades funcionales y de comunicación, y abordar nuevas alteraciones de la patología, Cong Y., et al [9] recomiendan evaluaciones multidisciplinarias periódicas y una evaluación de las necesidades educativas y del desarrollo.

El CLS es una enfermedad subestimada en Ecuador, no existe evidencia de casos publicados hasta la actualidad. Surge entonces la necesidad de indagar y recopilar toda la información científica pertinente en un solo documento, para disponer de un banco de datos fehaciente que esté a disposición del cuerpo médico, fundamentalmente, y de personas interesadas en conocer a profundidad esta enfermedad, de esta manera su aparecimiento o brote en nuestro país o ciudad podrá ser mitigado con profesionalismo.

CONCLUSIONES

El presente estudio es el primero en informar un caso ecuatoriano de CLS. Este estudio proporciona evidencia para la sospecha de diagnóstico de CLS en niños según rasgos faciales especiales consistentes, retraso motor y tono muscular bajo. La paciente comparte fenotipo reconocible y características faciales de CLS. El diagnóstico se confirmó mediante estudio citogenético. El tratamiento es multidisciplinario y se recomienda que el seguimiento se centre en las deformidades esqueléticas, la epilepsia y la miocardiopatía.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fung JLF, Rethanavelu K, Luk H ming, Ho MSP, Lo IFM, Chung BHY. Coffin–Lowry syndrome in Chinese. Am J Med Genet Part A. 2019;179(10):2043–8.
2. Welborn M, Farrell S, Knott P, Mayekar E, Mardjetko S. The natural history of spinal deformity in patients with coffin-lowry syndrome. J Child Orthop. 2018;12(1):70–5.
3. Lv Y, Zhu L, Zheng J, Wu D, Shao J. Growth concerns in Coffin-Lowry syndrome: A case report and literature review. Front Pediatr. 2019;6(JAN).
4. Di Stazio M, Bigoni S, Iuso N, Vuch J, Selvatici R, Ulivi S, et al. Identification of a new mutation in RSK2, the gene for coffin–lowry syndrome (CLS), in two related patients with mild and atypical phenotypes. Brain Sci. 2021;11(8).
5. Touma Boulos, Marianne; Moukarzel, Adib; Yammine, Tony; Salem, Nabiha; Souaid, Mirna; Farra C b. Novel missense mutation c.1784A>G, p.Tyr595Cys in RPS6KA3 gene responsible for Coffin–Lowry syndrome in a family with variable features and diabetes 2. Clin Dysmorphol. 2021;30(1):32–5.
6. Castillon C, Lunion S, Desvignes N, Hanauer A, Laroche S, Poirier R. Selective alteration of adult hippocampal neurogenesis and impaired spatial pattern separation performance in the RSK2-deficient mouse model of Coffin-Lowry syndrome. Neurobiol Dis [Internet]. 2018;115:69–81. Available from: https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.04.007
7. Jin H, Li H, Qiang S. Coffin-Lowry Syndrome Induced by RPS6KA3 Gene Variation in China: A Case Report in Twins. Med. 2022;58(7).
8. Rogers RC, Abidi FE. RPS6KA3 -Related Intellectual Disability Summary Genetic counseling GeneReview Scope. 2023;1–29.
9. Cong Y, Jin H, Wu K, Wang H, Wang D. Case Report: Chinese female patients with a heterozygous pathogenic RPS6KA3 gene variant c.898C>T and distal 22q11.2 microdeletion. Front Genet. 2022;13(August):1–9.
10. Nottmeier C, Decker MG, Luther J, von Kroge S, Kahl-Nieke B, Amling M, et al. Accelerated tooth movement in Rsk2-deficient mice with impaired cementum formation. Int J Oral Sci [Internet]. 2020;12(1):1–8. Available from: http://dx.doi.org/10.1038/s41368-020-00102-4
11. Gonzalez L, Sébrié C, Laroche S, Vaillend C, Poirier R. Delayed postnatal brain development and ontogenesis of behavior and cognition in a mouse model of intellectual disability. Neurobiol Dis. 2023;183(March).
12. Spodzieja K, Olczak-Kowalczyk D. Premature Loss of Deciduous Teeth as a Symptom of Systemic Disease: A Narrative Literature Review. Int J Environ Res Public Health. 2022;19(6).
13. Castelluccio VJ, Vetrini F, Lynnes T, Jones J, Holloway L, Belonis A, et al. An unusual cause for Coffin–Lowry syndrome: Three brothers with a novel microduplication in RPS6KA3. Am J Med Genet Part A. 2019;179(12):2357–64.
14. Miyata Y, Saida K, Kumada S, Miyake N, Mashimo H, Nishida Y, et al. Periventricular small cystic lesions in a patient with Coffin-Lowry syndrome who exhibited a novel

mutation in the RPS6KA3 gene. Brain Dev [Internet]. 2018;40(7):566–9. Available from: https://doi.org/10.1016/j.braindev.2018.03.012

15. Tatsuto Wakami, Kosuke Yoshizawa, Toshi Maeda, Otohime Mori NT. Mitral valve repair and tricuspid annuloplasty for Coffin-Lowry syndrome. Asian Cardiovasc Thorac Ann. 2022;30(9):1017–9.

16. Brás A, Pedruco A, Maia S, Fineza I, Morgadinho A, Bento C. A Bizarre Gait as a Result of Overlapping Functional Disorder With Coffin–Lowry Syndrome. Mov Disord Clin Pract. 2019;6(6):491–3.

17. Jed G Nuchtern, MD, FACS, FAAPOscar H Mayer M. Pectus carinatum and arcuatum. uptodate. 2023;

18. Song A, Im M, Kim MS, Noh ES, Kim C, Jang J, et al. First female Korean child with Coffin-Lowry synd-rome: a novel variant in RPS6KA3 diagnosed by exome sequencing and a literature review. Ann Pediatr Endocrinol Metab. 2023;28(1):67–72.

19. Venter F, Evans A, Fontes C, Stewart C. Severe Restrictive Lung Disease in One of the Oldest Documented Males With Coffin-Lowry Syndrome. J Investig Med High Impact Case Reports. 2019;7:0–2.

20. Tise CG, Matalon DR, Manning MA, Byers HM, Grover M. Short Bones, Renal Stones, and Diagnostic Moans: Hypercalcemia in a Girl Found to Have Coffin-Lowry Syndrome. J Investig Med High Impact Case Reports. 2022;10.

21. Fischer M, Raabe T. Animal models for coffin-lowry syndrome: RSK2 and nervous sysstem dysfunction. Front Behav Neurosci. 2018;12(May):1–7.

22. Yamoto K, Saitsu H, Fujisawa Y, Kato F, Matsubara K, Fukami M, et al. Coffin-Lowry syndrome in a girl with 46,XX,t(X;11)(p22;p15)dn: Identification of RPS6KA3 disruption by whole genome sequencing. Clin Case Reports. 2020;8(6):1076–80.

GLOSARIO

CLS: Síndrome de Coffin-Lowry.

Síndrome: Conjunto de síntomas característicos de una enfermedad o un estado determinado.

Cromosoma: Filamento condensado de ácido desoxirribonucleico (ADN), visible en el núcleo de las células durante la mitosis y cuyo número es constante para las células de cada especie animal o vegetal.

Gen: Secuencia de ADN que constituye la unidad funcional para la transmisión de los caracteres hereditarios.

Mutación: Alteración en la secuencia del ADN de un organismo, que se transmite por herencia.

Fenotipo: Manifestación variable del genotipo de un organismo en un determinado ambiente.

Patogénesis: Origen y desarrollo de las enfermedades.

Gliogénesis: Formación de la neuroglía.

Neuroglía: Conjunto de células nerviosas, derivadas del neuroepitelio.

Hipertelorismo: Aumento de la distancia entre ambas órbitas óseas.

Ahusado: forma cilíndrica y alargada, más estrecho en los extremos.

ANEXOS

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARA LA PUBLICACIÓN DE UN CASO CLÍNICO

Con este consentimiento, se le solicita que considere la posibilidad de que se permita usar información sobre su (condición / enfermedad) para escribir lo que se llama un Caso Clínico.

Lea atentamente este consentimiento y tómese su tiempo para tomar una decisión y hacer cualquier pregunta que pueda tener. **Su decisión de participar es completamente voluntaria** y usted podrá retirar su consentimiento antes de que el caso clínico haya sido publicado, sin tener que dar un motivo o sin que ello altere a la calidad de su atención en el futuro y a sus derechos legales. Una vez que el caso clínico haya sido publicado, no será posible que retire su consentimiento.

Un caso clínico es un documento que recoge información detallada sobre el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de un paciente en particular, y normalmente se usa para compartir información novedosa que puede ser de utilidad para otros médicos y profesionales de la salud, aumentando así el conocimiento científico. Puede ser publicado (en forma impresa y / o mediante difusión en Internet) para que otros puedan leerlo o presentarlo en una conferencia. Se le informará sobre cualquier información nueva relacionada con este caso clínico que pueda afectarle.

No se divulgará su información personal (por ejemplo, nombre, fecha de nacimiento, número de historia clínica). Aunque su información personal se mantendrá confidencial y protegida en la medida máxima de la ley, al tratarse de una publicación basada en una experiencia única, existe un riesgo muy limitado de pérdida de confidencialidad. El Material puede mostrar o incluir detalles de su enfermedad o lesión y cualquier pronóstico, tratamiento o cirugía que haya tenido, tuviera o pueda tener en el futuro.

No se beneficiará directamente de la publicación de este caso clínico. Sin embargo, la información que se puede compartir con otros profesionales de la salud podría mejorar la atención que recibirán otros pacientes en el futuro.

Permitir que su información se use en esta publicación no implicará ningún gasto adicional para usted. Usted no recibirá ninguna compensación.

DECLARACION DE CONSENTIMIENTO

FECHA: 24 Julio 2023

1.- IDENTIFICACION:

1.1. NOMBRE DEL PACIENTE: María del Roisne Vargas Bastilla

2.- INFORMACION:

Yo, Gladys Verónica Bastilla Zapata, mayor de edad, con documento de identificación número 070462436-0 cedula..... pasaporte....., actuando en mi propio nombre o en calidad de Madre del paciente María del Roisne Vargas Bastilla, por medio del presente documento, de manera expresa, libre, en pleno uso de mis facultades mentales manifiesto que

doy mi consentimiento para la publicación del caso clínico.

Nombre del representante legal en caso de incapacidad de la paciente, con indicación del carácter con el que interviene (padre, madre, tutor, etc).....Gladys Verónica Bastidas Zapata.....

Firma del representante legal CI

Para constancia de lo indicado, suscribo, en la ciudad de Santa Rosa a los .....24.....días, del mes de .....Julio.....de 2023.

V. Bastidas

....

Paciente y/o Representante Testigo

REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

Con fecha..... revoco el consentimiento prestado y no deseo el procedimiento, procedimiento que doy con esta fecha por finalizado.

Firma de la paciente
CI

Firma del médico
CI

Nombre del representante legal en caso de incapacidad de la paciente, con indicación del carácter con el que interviene (esposo, padre, madre, tutor, etc).....

Firma del representante legal CI

AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Kerly Gabriela Camacho Seminario portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0751011099**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación **"Síndrome de Coffin-Lowry: Informe de caso en una niña ecuatoriana"** de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, **15 de abril de 2023**

F: .....

Kerly Gabriela Camacho Seminario
C.I. **0751011099**