

Samenvatting syndroomreferaat Coffin-Lowry syndroom

Beknopte samenvatting n.a.v. referaat 06-09-2021 van AVG-opleiding en opleiding Klinische Genetica Erasmus MC

Eerste versie door M. Michiels, 2013

Tweede versie door J. Hornman en W. Landheer, 2023

Disclaimer: Van de 66 artikelen die de afgelopen 10 jaar zijn verschenen over dit syndroom is ongeveer 50% casuïstiek met een lage bewijskracht, 25% gaat over de RSK2 pathway, 25% gaat niet specifiek over het Coffin-Lowry syndroom of is niet beschikbaar in het Engels. Er is één goed review artikel dat in maart 2023 is bijgewerkt. Dat is het stuk van Rogers en Abidi in GeneReviews waar deze samenvatting grotendeels op is gebaseerd.

Etiologie en prevalentie (7,9)

De prevalentie van het Coffin-Lowry syndroom (CLS) wordt geschat op ongeveer 1 per 50.000 levendgeborenen. Er zijn echter tot op heden geen systematische prevalentiestudies verricht. Het syndroom lijkt bij uiteenlopende etnische groepen, wereldwijd, in ongeveer gelijke mate voor te komen. Het syndroom werd voor het eerst in 1966 beschreven door Dr. G.S. Coffin en in 1971 door Dr. R.B. Lowry. In 1975 kwam men erachter dat het om hetzelfde syndroom ging. Sinds die tijd zijn er wereldwijd ongeveer 200 mensen met CLS gediagnosticeerd. En ongeveer evenveel artikelen over het syndroom gepubliceerd.

Het CLS is een vorm van X-gebonden mentale retardatie. Het komt daarom vaker voor bij mannen dan bij vrouwen. Er is hierbij sprake van een loss of function mutatie, deletie of duplicatie in het RPS6KA3-gen. Het RPS6KA3 gen codeert voor RSK2, een groeifactor gereguleerd proteïne kinase. Het gen speelt met name een rol bij neuronale ontwikkeling en functioneren van het brein. Dit gen is gelegen op de korte arm van het X-chromosoom, ter plaatse van band 22 subband 2: ofwel Xp22.2. In ongeveer 70-80% van de gevallen betreft het een de novo mutatie. In de overige gevallen kan er bijvoorbeeld sprake zijn van een kiemcellijnmutatie of dragerschap bij één van de ouders.(2)

Diagnostiek (9)

Om CLS aan te tonen kan er gebruikgemaakt worden van moleculair genetisch onderzoek dat gen-gericht is (zoals MLPA) en/of het hele genoom screent (zoals bij Whole Exome Sequencing). Waarvoor gekozen wordt, zal afhangen van de uiterlijke kenmerken van de patiënt en de familiegeschiedenis. Van de mensen met een verstandelijke beperking die RPS6KA3-gerelateerd is, worden de meeste pathogene varianten, namelijk 85-90%, met behulp van sequentieanalyse gevonden.

Genotype-fenotype correlatie (8,9)

Er is geen sterke genotype-fenotype correlatie. Mogelijk geven bepaalde missense varianten een milder fenotype en geven truncerende varianten in of upstream van de N-terminal kinase domein vaker stimulus-induced drop attacks (SIDAs).

Klinische kenmerken en Gezondheidsproblemen (9)

Belangrijkste kenmerken

Bij mannelijke patiënten wordt CLS gekenmerkt door matige tot zeer ernstige verstandelijke beperking, psychomotore retardatie, opvallende faciale en digitale kenmerken, groeiretardatie, progressieve skeletafwijkingen en soms hartafwijkingen.

Het klinisch beeld van een vrouw is afhankelijk van de genetische mutatie of deletie (bijvoorbeeld als beide RPS6KA3-genen zijn aangedaan) en of er sprake is van meer uitschakeling van haar goede X-chromosoom (scheve X-inactivatie). Hoe minder goed het RPS6KA3-gen op haar geactiveerde X-chromosoom werkt, hoe ernstiger haar symptomen. Over het algemeen is het klinisch beeld bij vrouwen milder, maar het kan ook volledig in ernst overeenkomen met dat van mannelijke patiënten. Vrouwen met CLS zijn meestal zwak begaafd tot matig verstandelijk beperkt, hebben milde typische uiterlijke kenmerken. 32% heeft een progressieve kyfosciose. Daarnaast hebben ze mogelijk vaker psychische problemen dan de rest van de populatie. Zelden is er bij hen sprake van epilepsie of stimulus induced drop attacks (zie verderop).

Uiterlijke kenmerken

Bij jonge kinderen zijn specifieke uiterlijke kenmerken vaak moeilijk herkenbaar. Op latere leeftijd ontstaat bij mannen vaak een duidelijk herkenbaar klinisch beeld, gekenmerkt door een typisch gelaat

met grove trekken, korte gestalte met gebogen houding (kyphoscoliose) en handen met spits toelopende vingers.

De belangrijkste faciale kenmerken zijn: hypertelorisme, down slant van de ogen, lage neusbrug, stompe neuspunt, volle neusvleugels met kleine neusgaten en volle lippen met eversie van de onderlip. Verder hebben ze ook vaak: microcefalie, prominent voorhoofd, forse wenkbrauwen, brede vaak open mond, prominente oren, tandafwijkingen (kleine tanden, hypodontie) en een hoog palatum.

De handen zijn vaak zacht en voelen vlezig aan, er is hyperextensie, de vingers lopen taps toe en de onderarmen zijn vol en vlezig. Verder is er bij ongeveer 15% sprake van een hartafwijking, met name mitralisklepinsufficiëntie en cardiomyopathie.

Skeletafwijkingen die vaak voorkomen zijn: kleine lengte, pectus carinatum en excavatum en progressieve kyfoscoliose.

Zwangerschap, bevalling, en de eerste levensjaren

Tijdens de prenatale periode worden over het algemeen geen opvallende afwijkingen gezien. Pasgeborenen hebben meestal een normale lichaamslengte, gewicht en hoofdomtrek. Tijdens een periode van enkele maanden tot anderhalf jaar na de geboorte wordt groeivertraging echter vaak kenbaar, met name bij mannelijke zuigelingen met CLS. Over het algemeen zijn er geen specifieke voedingsproblemen.

De meeste mijlpalen in de vroege ontwikkeling van het kind verlopen vertraagd. Er is meestal sprake van gegeneraliseerde hypotonie. De gemiddelde leeftijd waarop het kind gaat lopen, ligt rond de 3 jaar.

Groei

Vanaf een leeftijd van 18 maanden buigt de lengtegroei-curve in veel gevallen af tot bij het derde percentiel. Hierbij ligt de hoofdomtrek eveneens vaak onder het gemiddelde, maar dit hoeft niet per sé het geval te zijn.

Neurologische problemen

De mate van verstandelijke beperking is veelal matig tot zeer ernstig (IQ 15-60). De meeste mensen met CLS bereiken een zekere mate van mondelinge communicatievaardigheid, maar wel een spraakachterstand. Communicatie wordt bemoeilijkt doordat 30% slechthorend is. Bij 5%-30% is er sprake van epilepsie.

Stimulus-Induced Drop Attack (SIDA) (3,8,10)

Een opvallend kenmerk van CLS zijn de Stimulus Induced Drop Attacks (SIDAs). Deze komen voor bij ongeveer 13-20% van de mensen met CLS en starten meestal rond 8,6 jaar (range 4-17 jaar). Bij een SIDA is sprake van plotseling vallen na meestal een onverwachte auditieve of tactiele prikkel.

Vervolgens is er gedurende enkele seconden tonusverlies in de benen bij een verder normaal bewustzijn. Er zijn geen post-ictale klachten en het EEG is normaal (in tegenstelling tot een epileptisch insult). Perifere spierzwakte en atrofie komen soms voor. Bij SIDA's is het vooral belangrijk om de trigger te vermijden. Verder zijn er mogelijk positieve effecten van valproaat, clonazepam, SSRI's en GHB, maar het effect wisselt sterk per persoon.

Skeletafwijkingen (5,12,13)

Mensen met CLS hebben vaak (40-80%) spinale deformiteiten, zoals een thoracale lordose en thoracolumbale kyfoscoliose (40%). Deze spinale deformiteiten zijn vaak progressief. 80% heeft een pectus carinatum/excavatum. Er is één casestudy met 6 patiënten die bij 3 van hen een progressieve spasticiteit/paraplegie in de benen beschrijft, veroorzaakt door calcificaties in het ligamentum flavum met een stenose van het wervelkanaal. Kortom, de skeletafwijkingen kunnen zorgen voor cardiopulmonale en neurogene complicaties.

Psychologische kenmerken en psychiatrische problemen

Mensen met CLS zijn meestal ernstig tot matig ernstig verstandelijk beperkt; het IQ ligt meestal tussen 15-60. Het gedrag wordt vaak, ook wanneer sprake is van een ernstige mate van verstandelijke beperking, beschreven als gelukkig, vriendelijk en overwegend coöperatief. Mogelijk is er sprake van een verhoogde gevoeligheid voor ontwikkeling van psychose, met name bij vrouwen.

Cardiovasculaire afwijkingen (4,5)

14% van de mannen en 5% van de vrouwen heeft cardiovasculaire afwijkingen. Het gaat dan vooral om kleplijden en cardiomyopathie.

Lange termijn gevolgen (5)

De levensverwachting bij CLS is waarschijnlijk aanzienlijk lager dan de algemene levensverwachting. Al moet daarbij wel als kanttekening worden geplaatst dat de follow-up studie die daarvoor als referentie wordt gebruikt mensen opvolgde met CLS waarbij dit was vastgesteld voordat de nieuwere technieken zoals WES bestonden. Daardoor zullen voornamelijk ernstige gevallen van CLS geselecteerd zijn. Bij deze cohortstudie waarin 111 individuen met CLS werden beschreven, bleek dat 12 van de 89 mannen en 1 van de 22 vrouwen ten tijde van de rapportage niet meer in leven was. Hierbij werd voor mannen een gemiddelde overlijdensleeftijd van 22,5 jaar gerapporteerd (spreiding 13-34 jaar). De enige vrouwelijke patiënte met CLS, waarvan de overlijdensleeftijd binnen deze studie gerapporteerd werd, heeft een leeftijd van 48 jaar bereikt. Uit (spaarzame) casuïstische rapportages blijkt dat cardiale, respiratoire en neurologische oorzaken, alsmede skeletafwijkingen (kyphoscoliose) en neoplasmata als hoofdoorzaak van overlijden zijn beschreven.

Differentiaal Diagnose (9)

X-gebonden syndroom met Alfa-thalassemie en verstandelijke beperking (ATR-X syndroom)

Dit is een X-gebonden erfelijke aandoening die gepaard gaat met een milde-ernstige verstandelijke beperking. Net als bij Coffin-Lowry heeft het fenotype ook een klein hoofd met grovere gelaatstrekken, hypertelorisme en een dikke onderlip. 75% heeft een milde alfa-thalassemie die geen behandeling behoeft. Meestal is er sprake van genitale afwijkingen zoals hypospadie, niet ingedaalde testikels of ambigue genitalia.

FG syndroom type 1 (FGS1)

Net als bij CLS is er sprake van een breed voorhoofd, hypertelorisme, down slant van de ogen, kyfoscoliose, pectus excavatum. Echter, hierbij is anders dan bij CLS meestal sprake van een macrocefalie, brede duimen en brede grotetenen, kleine schotelvormige oren. Vaak is er sprake van voedingsproblemen en obstipatie. Het karakteristieke gedrag is vriendelijk, men wil de ander behagen.

Borjeson-Forssman-Lehann syndroom (BFLS)

Dit is ook een X-gebonden erfelijke aandoening die gepaard gaat met een verstandelijke beperking, zij het dan ernstig. Het fenotype heeft ook vlezige handen, grote oren en een kyfoscoliose. Wat ontbreekt is onder andere het hypertelorisme met de down slant van de ogen en de volle lippen. Specifiek voor dit syndroom zijn het hypogonadisme en de gynaecomastie.

Pitt-Hopkins syndroom

Dit is ook een syndroom dat gepaard gaat met een verstandelijke beperking, zij het meestal matig tot ernstig. Een groot gedeelte van de patiënten uiten zich niet verbaal. Wel houden ze ervan te glimlachen of spontaan in lachen uit te barsten. Het syndroom gaat vaak samen met een autismespectrumstoornis, epilepsie en een myopie. 50% heeft last van episodes met hyperventilatie of het inhouden van hun adem. Net als bij CLS worden de typische gelaatstrekken pas op latere leeftijd duidelijk. Hierbij is sprake van een grote neus, grote naar beneden gekrulde lippen en een prominente kin.

Williams syndroom

De mensen met dit syndroom hebben dezelfde soort gelaatstrekken als die met CLS. Ook het gedrag is vergelijkbaar. Soms is men te vriendelijk. De verstandelijke beperking is vaak mild. Bij deze patiënten komen vaker bindweefsel-aandoeningen, endocriene en cardiovasculaire problemen, ADHD en bepaalde angststoornissen voor.

Behandeling

Het Coffin-Lowry syndroom kan niet worden genezen. Bepaalde bijkomende aandoeningen zoals epilepsie en SIDA's kunnen behandeld worden. Om een zo goed mogelijke kwaliteit van leven te bereiken en te behouden is het verstandig als er regelmatig preventieve consulten gedaan worden.

Health Watch (9)

Let bij evaluatie op de volgende punten (belangrijkste aandachtspunten zijn vetgedrukt)

Fysieke Ontwikkeling	Monitoren groeicurve en screenen op overgewicht. Meestal is een daling van de lengtegroei-curve tot de derde percentiel duidelijk zichtbaar vanaf 18 maanden. Aanvullend onderzoek is in ieder geval geïndiceerd bij eventuele verdere afbuiging van groeicurves.
Psychomotore ontwikkeling	<ul style="list-style-type: none">- Monitoren mijlpalen; cognitie, motoriek, taal, sociaal-emotioneel en adaptief gedrag- Cognitieve ontwikkeling: NB: psychomotore retardatie komt bij vrijwel alle patiënten voor- Gedragsproblemen: iedereen ouder dan 1 jaar screenen op gedragsproblemen, met name slaapproblemen, ADHD, ASS
Neurologisch	Controleer op: <ul style="list-style-type: none">- SIDA's- Epilepsie- Spasticiteit- Darm/blaasfunctie- Gangbeeld
Orthopedisch	Controleer op: <ul style="list-style-type: none">- Pectusafwijkingen- Kyfoscoliose- Contracturen- Grove en fijne motoriek
Oogheelkundig	Controleer op: visusverlies, blefaritis en andere oogheelkundige problemen.
Gehoör	Controleer op conductief en sensorineuraal gehoorverlies
Cardiologisch	ECG bij diagnose, op leeftijd van 10 jaar en daarna iedere 5-10 jaar. Wegens de hoge prevalentie van hartafwijkingen wordt het laagdrempelig verrichten van een echocardiogram aangeraden. Controleer op: <ul style="list-style-type: none">- Cardiomyopathie- Kleplijden
Respiratoir	Controleer op: <ul style="list-style-type: none">- Obstructief slaapapneu syndroom- Restrictieve respiratoire problemen die zich ontwikkelen t.g.v. progressieve scoliose of andere thoraxdeformiteit
Gebit	Controleer op: <ul style="list-style-type: none">- Malocclusie- Microdontie- Hypodontie- Malpositie- Prematuur tandverlies
Gastro-intestinaal	- Op casus niveau zijn er uiteenlopende afwijkingen op gastro-intestinaal gebied gerapporteerd. De prevalentie is echter waarschijnlijk niet hoog.
Neoplasië	- Er zijn geen aanwijzingen voor een verhoogd voorkomen van neoplasmata.

Follow-up schema:

Leeftijd	0-6 jaar	7-18 jaar	Vanaf 19 jaar
Frequentie	Elke 6 maanden	Elk jaar	Elke 3* jaar
Fysieke ontwikkeling: Lengte, Gewicht, Schedelomtrek	X	X	P
Psychomotore ontwikkeling	X	X	P
Neurologisch	X	X	X
Orthopedisch	X	X	X
Oogheelkundig	X	X elke 2-5jr / P	X elke 2-5jr / P
Gehoor	X	X elke 2-5jr / P	X elke 2-5jr / P
Cardiologisch	X ECG: bij diagnose	X ECG: elke 5-10jr / P	X ECG: elke 5-10jr / P
Respiratoir	X	P	P
Tandheelkundig	X	X elke 6-12 mnd	X elke 6-12 mnd

X: Gerichte aandacht geïndiceerd.

P: Evalueren bij klachten en/of problemen.

*: Hiervoor bestaat geen wetenschappelijk bewijs. Dit zal naar inzicht van de behandelaar per individu moeten worden bepaald.

Meer informatie

- Cassidy SB and Allanson JE (Ed.). Management of genetic syndromes. Chapter 13. Wiley-Blackwell 2010. Third Edition. ISBN 978-0-47019141-5.
- Coffin-Lowry syndrome foundation: <http://clsf.info>
- Het syndroom van Coffin-Lowry: www.kinderneurologie.eu
- Nederlandse Vereniging van Artsen voor Verstandelijk Gehandicapten: www.nvavg.nl
- U.S. National Library of Medicine: <http://ghr.nlm.nih.gov/condition/coffin-lowry-syndrome>
- Vereniging VG netwerken, www.vgnetwerken.nl
- VG Belang: www.vgbelang.nl

Referenties

1. Cassidy SB and Allanson JE (Ed.). Management of genetic syndromes. Chapter 13. Wiley-Blackwell. 2010. Third Edition. ISBN 978-0-47019141-5.
2. Delaunoy J, Abidi F, Zeniou M, Jacquot S, Merienne K, Pannetier S, et al. Mutations in the X-linked RSK2 gene (RPS6KA3) in patients with Coffin-Lowry syndrome. Hum Mutat. (2001) 17:103–16.
3. Hahn JS, Hanauer A. Stimulus-induced drop episodes in Coffin-Lowry syndrome. Eur J Med Genet. 2012. 55: 335-337.
4. Hanauer A, Young ID. Coffin-Lowry syndrome: clinical and molecular features. J Med Genet. 2002 Oct;39(10):705-13. doi: 10.1136/jmg.39.10.705. PMID: 12362025; PMCID: PMC1734994.
5. Hunter AGW. Coffin-Lowry syndrome: A 20 year follow-up and review of long term outcomes. Am J Med Genet. 2002. 111: 289-294.
6. Jones KLJ. Recognizable Patterns of Human Malformation. Coffin-Lowry syndrome. Elsevier Saunders. 2006. Sixth edition. ISBN 978-0-72160615-6.
7. Marques Pereira PM, Schneider A, Pannetier S, Heron D, Hanauer A. Coffin-Lowry syndrome. Eur J Hum Genet. 2010. 18: 627-633.
8. Nakamura M, Yamagata T, Mori M, Momoi MY. RSK2 gene mutations in Coffin-Lowry syndrome with drop episodes. Brain Dev. 2005 Mar;27(2):114-7. doi: 10.1016/j.braindev.2004.02.015. PMID: 15668050.
9. Rogers RC, Abidi FE. RPS6KA3-Related Intellectual Disability. 2002 Jul 16 [updated 2023 Mar 16]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023. PMID: 20301520.
10. Stephenson JB, Hoffman MC, Russell AJ, Falconer J, Beach RC, Tolmie JL, McWilliam RC, Zuberi SM. The movement disorders of Coffin-Lowry syndrome. Brain Dev. 2005 Mar;27(2):108-13. doi: 10.1016/j.braindev.2003.11.010. PMID: 15668049.
11. Touraine R-L, Zeniou M, Hanauer A. A syndromic form of X-linked mental retardation: The Coffin-Lowry syndrome. Eur J Pediatr. 2002. 161:179-187.

12. 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 Rep.* 2019 Jan-Dec;7:2324709618820660. doi: 10.1177/2324709618820660. PMID: 30791716; PMCID: PMC6350156.
13. 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 Feb 1;12(1):70-75. doi: 10.1302/1863-2548.12.170101. PMID: 29456757; PMCID: PMC5813128.