SÍNDROME DE COFFIN-SIRIS

Tacuri Ordóñez Mayra Pricila (1), Jaramillo Oyervide Julio Alfredo (2)

(1) Licenciada en Enfermería. Responsable del área de Enfermería del Centro de Desarrollo Infantil de la Universidad de Cuenca (CEDIUC).

(2) Doctor en Psicología Clínica, Master of Arts in Education, Magister en Salud Integral del/la Adolescente, Máster en Investigación de la Salud, Diploma Superior en Bioestadística, Docente de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Cuenca, PhD en Ciencias de la Salud.

Correspondencia: jajo156@yahoo.com.ar

Fecha de recepción:
05 de julio de 2016

Fecha de aprobación:
10 de noviembre de 2016

RESUMEN

El presente estudio describe un caso de un niño de 6 años 9 meses de edad, atendido en el Centro de Desarrollo Infantil de la Universidad de Cuenca (CEDIUC), con las características del Síndrome de Coffin –Siris. El cariotipo 46xy, inv9 (p12q13), determinó por rasgos clínicos, el diagnóstico de Síndrome de Coffin –Siris.

Niño producto de cuarta gesta; antecedentes prenatales: amenaza de aborto; antecedentes natales: nace a las 38.4 semanas de gestación con un diagnóstico de distrés respiratorio, por lo cual estuvo internado durante 15 días en la Unidad de Cuidados intensivos de la clínica Humanitaria; antecedentes post-natales: presentó retraso global en el desarrollo, además de otras afectaciones como cardiopatía congénita, comunicación interventricular. Recibe tratamiento en varios Centros.

El síndrome de Coffin-Siris es una enfermedad genética rara, con baja incidencia por lo que es poco estudiada, caracterizada por retardo mental, retraso en el desarrollo psicomotor, facies toscas, pelo ralo e hipoplasia de la uña del quinto dedo.

Se realizó una exhaustiva revisión bibliográfica, encontrándose que el síndrome de Coffin-Siris es una enfermedad genética poco frecuente; existen alrededor de 10 casos publicados en Latinoamérica; la etiología aún está en controversia, no ha podido definirse su localización cromosómica, pero algunos autores han planteado una posible herencia autosómica recesiva.

Palabras clave: Síndrome CoffinSiris; Retardo Mental; Hipoplasia del Quinto Dedo; Herencia Autosómica Recesiva.

ABSTRACT

This study describes a case of a 6-years and 9-months-old child, who was attended at the Child Development Center of the University of Cuenca (CEDIUC), with the characteristics of the Coffin-Syndrome. The karyotype 46xy, inv9 (p12q13), determined by clinical features the diagnosis of Coffin-Syndrome.

Child product of the fourth pregnancy, prenatal history: threatened abortion; natal history: he born at 38.4 weeks of gestation with a diagnosis of respiratory distress, for this reason he was hospitalized for 15 days in the Intensive Care unit of the Humanitarian clinic; post-natal history: he presented global developmental delay, in addition to other affections such as congenital heart disease and ventricular septal defect. He receives treatment in several centers.

The Coffin-Siris syndrome is a rare genetic disease, with a low incidence and for this reason it is not studied enough, it is characterized by mental retardation, delayed psychomotor development, coarse facies, thinning hair and hypoplasia of the fifth finger nail.

A comprehensive bibliographic review was performed, and Coffin-Siris syndrome is a rare genetic disease with about 10 cases published in Latin America; the etiology is still controversial, its chromosomal location has not been defined, but some authors have raised a possible autosomal recessive inheritance.

Keywords: Coffin Siris syndrome; Mental Retardation; Hypoplasia of the fifth finger; Autosomal Recessive inheritance.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Coffin Siris o también conocido como síndrome del quinto dígito, es una enfermedad genética rara, que fue descrita en 1970 por los Doctores Coffin y Siris (1). Los pacientes que padecen esta enfermedad tienen un grado de retraso mental y desarrollo deficiente (2), el Síndrome de Coffin –Siris está caracterizado por la presencia de rasgos como facies toscas (3), malformaciones en el paladar (paladar hendido), lengua grande, microcefalia, cabello ralo, esternón corto, rótulas pequeñas, anomalías en la piel, baja estatura, articulaciones laxas, escoliosis, hipoplasia de uña del quinto dedo (4); además puede estar acompañado de otros problemas como: infecciones del tracto respiratorio,dificultades en la alimentación, anomalías oftalmológicas, microcefalia, malformaciones cerebrales y pérdida de audición (5).

Durante el crecimiento, el niño empieza a presentar retraso en las actividades motoras y también en el lenguaje.

La etiología del síndrome de Coffin Siris está en discusión, no ha podido definirse su localización cromosómica; la mayoría de los casos son esporádicos, pero se ha planteado una posible herencia autosómica recesiva o dominante (6),a pesar que los casos descritos son aislados y se han encontrado padres con alteraciones fenotípicas menores que concuerdan con el síndrome de Coffin-Siris.

En los casos estudiados, los pacientes son de sexo femenino e incluso se halló una relación de 4 a 1 (7), pero las características clínicas son las mismas en ambos sexos.

En la actualidad, el diagnóstico de síndrome de Coffin-Siris se basa en los hallazgos clínicos. La combinación de síntomas tales como el aspecto facial tosco, la peculiaridad del quinto dedo y el retraso en el desarrollo sugiere la pertenencia a este síndrome (6).

Debido a la rareza, a la gama de síntomas y a la variabilidad del síndrome de Coffin-Siris, el diagnóstico definitivo puede llegar a ser difícil.

Desafortunadamente, hasta la fecha no ha habido criterios clínicos compatibles para ayudar en el diagnóstico (14), es importante descartar otros trastornos que pueden tener síntomas similares; estos incluyen el síndrome de Coffin-Lowry y síndrome de Cornelio de Lange.

"Recientemente, se demostró que las mutaciones en el gen arid1b son la principal causa de CSS, que representan el 76% de las mutaciones identificadas" (10).

Los pacientes con síndrome de Coffin Siris, con el apoyo necesario pueden vivir hasta la edad adulta; el estilo de vida de un individuo con este síndrome es dependiente en gran medida del grado de retraso mental y retraso en el desarrollo psicomotor que presenta; el tratamiento fisioterapéutico puede ayudar a mejorar el desenvolvimiento sensorio- motor a portadores del síndrome de CoffinSiris (13).

PRESENTACIÓN DEL CASO

En el Centro de Desarrollo Infantil de la Universidad de Cuenca, se presentó un paciente de sexo masculino con características del síndrome de Coffin -Siris.

Progenitores consultan por el retraso en el desarrollo psicomotor y del lenguaje, el niño tiene 6 años nueve meses de edad, con madre de 37 años, de familia funcional; niño producto de cuarta gesta, madre cursó un embarazo con complicaciones: amenaza de aborto y sangrado, para lo cual se prescribió reposo absoluto, seguimiento con ecografías mensuales a partir de segundo mes, durante la gestación el niño recibe maduración pulmonar con betametazona, nace a las 38.4 semanas por parto eutócico, con un peso de 3 600 grs. y una talla de 50.5 centímetros con diagnóstico de recién nacido a término para la edad gestacional más síndrome de distrés respiratorio, estuvo internado en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) en la clínica humanitaria durante 15 días.

En la actualidad el niño no presenta retraso en el desarrollo psícomotor según prueba Brunet Lezine; hemiparesia izquierda y acortamiento marcado de miembro inferior izquierdo (según criterio clínico de fisiatría); en el área del lenguaje se aplica test de Mecanismo Oral Periférico, Test de Articulación (TAR), test PLS4 dando como resultado niño normo hablante;

asiste a una escuela regular; presenta coeficiente intelectual de 93 aplicando test de Kauffma o K- Bit (según criterio psicológico).

Sintomatología

El niño a los 6 meses de edad presenta retraso moderado en el desarrollo psicomotor; al mismo tiempo es diagnosticado de cardiopatía congénita; a los 11 meses presenta hendidura fronto-parietal derecha sumando hipertrofia de adenoides grado II, agenesia de huesos propios de la nariz a los 28 meses, luego a los 30 meses presenta epilepsia generalizada, polimicrogiria, Hemiparesia izquierda, además agresividad, retraso en el desarrollo psicomotor, del lenguaje, hipoacusia bilateral y miopía.

Examen físico

Al examen físico, el niño presenta peso de 20.4kg, talla de 114cm, Perímetro cefálico (PC) de 50cm.

Cabeza: pelo grueso y ralo, rasgos faciales toscos con la frente estrecha.

Nariz: Desviación septal, hipertrofia de lado izquierdo de la narina, sin columela nasal, filtrum largo, leve sinofis ehipertelorismo.

Tórax: Soplo sistémico en focos de la punta, mitral y tricúspide (criterio pediátrico).

Miembros superiores e inferiores: miembro superior izquierdo presenta mano en puño(patrón hemiparético),pulgares anchos, braquidactilia (acortamiento de los dedos, disminución de la longitud de las falanges), miembro inferior izquierdo, con acortamiento marcado.

Genitales: testículos de tamaño normal, glande y pene normal.

Figura 1: Frente estrecha, la nariz bulbosa, el filtrum largo y labios gruesos.

Figura 2: Miembro superior izquierdo en flexión y aducción con inclusión de pulgar, rodilla y pie izquierdo en valgo, acortamiento de miembro inferior izquierdo y pies planos.

Figura 3: presencia de escoliosis.

Figura 4: pies con acortamientos en las falanges distales.

Figura 5: Braquidactilia dedos cortos, específicamente en el dedo pulgar.

Diagnósticos presuntivos

Síndrome de Coffin Lawry
Síndrome de Cornelio de Large
Síndrome de Coffin Siris

Intervenciones

El niño fue intervenido quirúrgicamente para la extracción de adenoides y amígdalas a los 4 años de edad según la madre; ya que no recuerda la fecha exacta.

En los exámenes realizados: En diciembre de 2009 fue diagnosticado de cardiopatía congénita, comunicación interventricular muscular apical con ligera repercusión hemodinámica. En mayo de 2010 se realizó tomografía en la que se observó hendidura fronto-parietal derecha no comunicada con el sistema ventricular y que puede corresponder con una probable esquizencefalia de labios cerrados. En febrero de 2011 se efectuó el primer electroencefalograma, se realizó registro en sueño inducido dando como resultado registro de desorganización difusa leve del ritmo de fondo, con actividad paroxística de ondas agudas focal fronto-temporal derecha.

En Octubre de 2011 se realizó tomografía de senos paranasales, con reporte de agenesia de huesos propios de la nariz, tabique nasal desviado hacia la izquierda, velamiento del seno maxilar bilateral, adecuada neumatización de las celdillas etmoidales, cavidad orbitaria con estructuras internas de características normales.

En la proyección lateral de nasofaringe se registra disminución de la columna aérea de la rinofaringe por hipertrofia de adenoides grado II, agenesia de huesos propios de la nariz. En diciembre de 2011 se realizó examen de cariotipo o citogenética humana con los siguientes resultados: 46 xy, inv9 (p12q13).

Genopatía:

• Síndrome de Coffin-Siris, Resonancia Magnetica (RM) cerebral muestra malformación hemisférica derecha de polimicrogiria, Tomografia axial Computarizada (TAC) de senos paranasales muestran hipoplasia de senos paranasales.

• Hallazgos clínicos

Hemiparesia izquierda: epilepsia generalizada criptogénica, trastorno del desarrollo cortical.

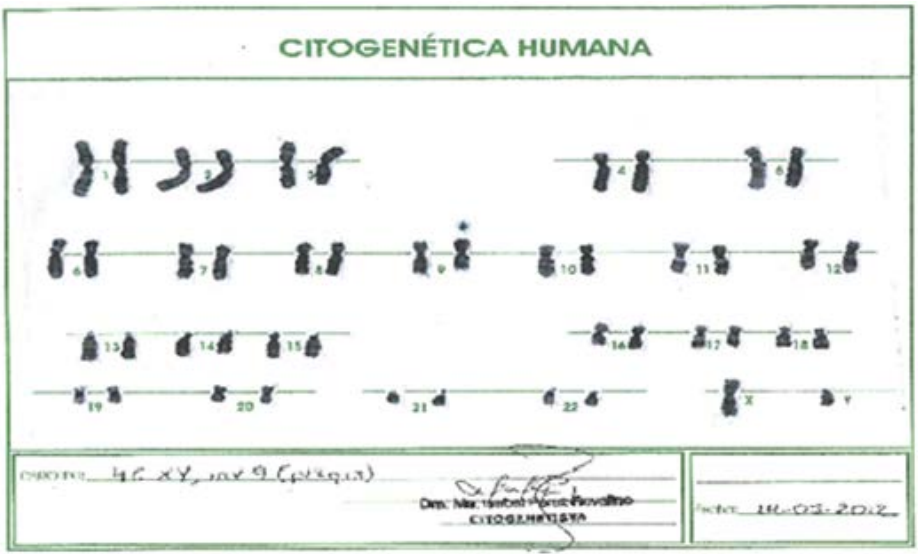

Figura 6: Alteración en el cromosoma 46 xy, inv9(p12q13).

En el año 2012 se realizó evaluación de desarrollo de la primera infancia en la cual se utilizó la escala Brunet Lezine la misma que mide el control postural y motricidad, coordinación óculo motriz y adaptación a los objetos, lenguaje y socialización con resultados de: retraso moderado en el desarrollo en todas las áreas, no se realiza test de coeficiente intelectual por la edad del niño.

En enero del 2013, se realiza ecocardiograma transtorácico modo M, bidimensional, con análisis de flujos mediante Doppler pulsado, continuo y codificado en color, con los siguientes hallazgos: comunicación Interventricular con ligera repercusión hemodinámica ehipertensión arterial pulmonar ligera.

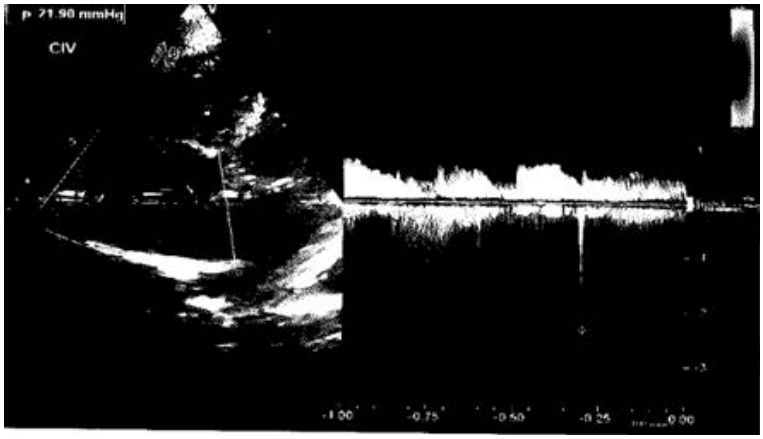

Figura 7: Existe comunicación interventricular muscular de localización apical aproximadamente de 2mm.

En mayo del 2016 se realizó ecografía pélvica, dando como resultado riñón izquierdo con presencia de ectasia pielocalicial leve y vejiga con moderada repleción, con pared regular y fina, presentan ecos flotantes en su interior en relación a posible sedimento.

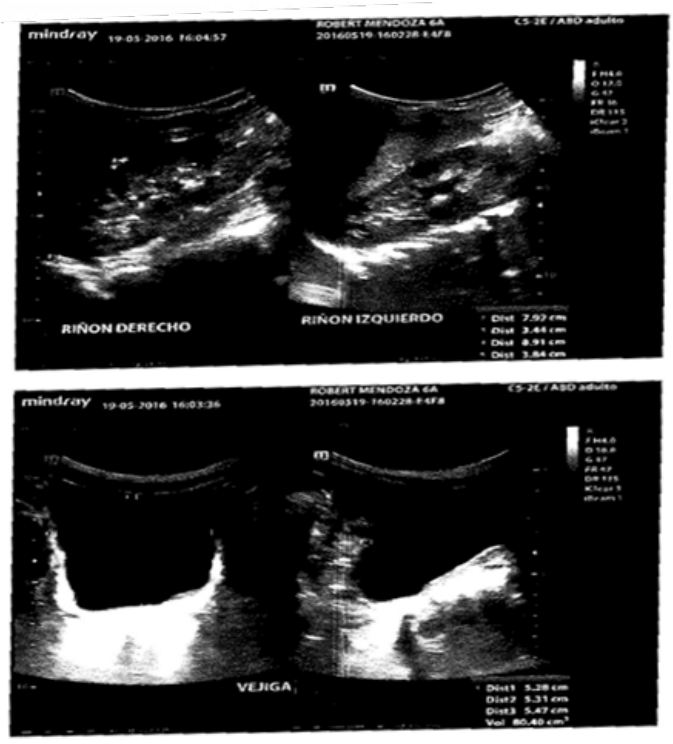

Figura 8: Riñón izquierdo con ligera ectasia pielocalicial leve, vejiga con moderada repleción con volumen pre-micción de 80cc y residuo post-micción de 5cc.

Diagnóstico definitivo

Según lo que ha podido investigar hasta el momento tenemos los siguientes signos: dismorfias faciales características del síndrome de Coffin-Siris, ectasia pieolocalicial del riñón izquierdo, ensanchamiento de las metáfisis dismorfias características de los artejos, hipoacusia bilateral; basado en los hallazgos clínicos se lo define como Síndrome de Coffin Siris.

Tabla de hitos importantes

Octubre de 2011	Diagnosticado de agenesia de huesos propios de la nariz, tabique nasal desviado hacia la izquierda, velamiento del seno maxilar bilateral
Diciembre de 2011	Citogenética humana con los siguientes resultados: 46 xy, inv9(p12q13). Con posibles diagnósticos: Síndrome de Coffin Lawry Sindrome de Cornelio de Large Síndrome de Coffin Siris
Enero de 2012	Evaluación del desarrollo, presentando retraso moderado en el desarrollo cognitivo, motriz y del lenguaje
Enero de 2013	Electrocardiograma, encontrandose comunicación interventricular con ligera repercusión hemodinámica ehipertensión arterial pulmonar ligera.
Mayo de 2016	Ecografia pélvica con riñón izquierdo con presencia de ectasia pielocalicial leve

Elaboración: los autores

DISCUSIÓN

El paciente presenta los rasgos típicos del síndrome de Coffin-Siris; esta patología fue descrita por primera vez en 1970 por Coffin y Siris; también se la conoce como síndrome de quinto dígito (8). Como describe Margarita Posso Rivera, las personas con este síndrome tienen algún grado de retraso mental o retraso en el desarrollo, pero lo más característico de este síndrome es el fenotipo cara: facies toscas, cejas espesas y pestañas largas, puente nasal plano, punta de la nariz ancha, boca ancha con labios gruesos, paladar hendido, además presenta braquidactilia en los dedos de las manos (9), sintomatología presente en nuestro caso con excepción del retraso mental.

Según la revista Intractable & Rare Diseases Research, el síndrome de Coffin-Siris se caracteriza por retraso en el desarrollo tanto físico y cognitivo, deterioro del lenguaje severo o moderado, hipertricosis y agenesia del cuerpo calloso (10), se han reportado otras características como defectos cardíacos como comunicación interventricular apical (presente en nuestro paciente) y anomalías genitales (en caso investigado genitales normales) (11). Como lo describe la Organización

Nacional de Enfermedades Raras,el tono muscular se ve disminuido (hipotonía) ya que presenta hemiparesia del lado izquierdo, suceden infecciones respiratorias frecuentes en la zona superior: nariz, garganta y oídos y en ocasiones los niños con este trastorno tienen problemas de visión como: miopía y astigmatismo (presente en el niño investigado).

Además el paciente presenta los rasgos típicos del Síndrome de Coffin-Siris: el no cierre de suturas craneales, hipoacusia conductiva de oído derecho, presenta problemas en la visión como miopía y astigmatismo; las cuales son características clínicas asociadas a este síndrome (12), en la parte renal presenta ectasia pielocalicial del riñón izquierdo; en la parte ósea, ensanchamiento epifisiario de huesos largos. En estudio de careotipo convencional presenta inversión del cromosoma 9, con un coeficiente intelectual del 93 (inteligencia conservada); el informe psicológico reportó: hiperactividad, compulsividad y agresividad. El paciente presenta dos de los tres signos mayores a favor del síndrome de CoffinSiris y cuatro del fenotipo correspondiente a la inversión del cromosoma 9, además presentó crisis convulsivas hasta los 4 años de edad; este cuadro corresponde sobre todo con la inversión del cromosoma 9; está pendiente estudio molecular sobre genes ubicados en los cromosomas 2p25.2, 1p36.11, 6q25.3, 19p13.2, 22q11.3, esto para diagnostico confirmativo molecular, ya que hasta ahora es clínico por presencia de dismorfias mayores y menores.

CONCLUSIÓN

El presente caso nos ayudó a determinar el tipo de síndrome que presentaba el niño y como poder intervenirlo, recalcando la importancia de un diagnóstico temprano para mejorar su calidad de vida; al ser un síndrome con poca incidencia no existen exámenes que determinen de una forma rápida su diagnóstico, ya que es definido solamente por los hallazgos clínicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Averano T, Castillo S, Villaseca C. Sindrome de Coffin-Siris.Rev. Chil.pediatr.v72n.3. Mayo 2011.1,2.

2. Haspeslagh M, Frinds J, Ban Den Berghe. The Coffin-SirisSyndrome,Perort of a family and further delineation. Clinical Genetics.

3. Matsumoto N. Ocamoto N. Sindrome de Coffin-Siris. Orpha 1465.2014.1.

4. Fleck J,Pandya A, Vanner L, Kerkering K, Bodurtha K,-Coffin-Siris syndrome: Review and presentation of new cases from a questionnaire study. Wiley Genetics ,First published: 6 February 2001

5. Samantha A SchrierVergano, MD, Gijs Santen, MD, PhD, Dagmar Wieczorek, MD, Bernd Wollnik, MD, Naomichi Matsumoto, MD, PhD, and Matthew A Deardorff, MD, PhD. GeneReviews, Coffin-Siris Syndrome,nitial Posting: April 4, 2013; Last Revision: July 11, 2013, disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK131811/.

6. Samantha A. Schrier, Joann N. Bodurtha,Barbara Burton, Albert E. Chudley, Mary Anne D. Chiong, Maria Gabriella D'avanzo, Sally Ann Lynch, Antonio Musio,Dmitriy M. Nyazov, Pedro A. Sanchez-Lara, Stavit A. Shalev, and Matthew A. Deardorff . The Coffin-Siris syndrome: A Proposed Diagnostic Approach and Assessment of 15 Overlapping Cases. Am J Med Genet A. 2012 Aug; 158A(8): 1865–1876. Published online 2012 Jun 18.

7. Posos M, Alcantara A. Paediatrica, Síndrome de CoffinSiris: Reporte de un caso y revisión de literatura, 8(2) 2006, 68.Online:http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/paediatrica/v08_n2/pdf/a04v8n2.pdf.

8. Marquez.R, Sindrome de Coffin-Siris relato de caso,Pediatria(Sao Paulo)32:148, 2010.

9. Uszkiewicz, A Jezela- Stanek, E Marsza?, B Kalemba, E Jamrozde Coffin-Siris niña de cuatro años de edad? Presentación de un caso.Internet Diario de Pediatría y Neonatología.2004 Volumen 5 Numero 2

10. Sonmez F, Uctepe E, Gunduz M, Gormez Z, Erpolat S, Oznur M, SagirogluM,Demirci H, Gunduz E, Coffin-Sirissíndrome with café-au-lait spots, obesity and hyperinsulinism caused by a mutation in the ARID1Bgene,Intractable & Rare Diseases Research,Vol. 5 (2016)N- 3.

11. NORD, National Organization of Rare Disorders, Coffin Siris Syndrome,Editorial Intern from the University of Notre Dame, and Samantha A. Vergano, MD, FAAP, Attending Physician, Division of Medical Genetics and Metabolism, Children's Hospital of The King's Daughters, Norfolk, VA, for assistance in the preparation of this report. Online:https://www.google.com/search?q=condition/coffin-siris-syndrome.

12. Zarate Y,Bhoj E, Kaylor J, Li D, Tsurusaki Y, Miyake N, Matsumoto N, Phadke S, Escobar L, Irani A, Hakonarson H, Schrier A,SMARCE1,a rare cause of Coffin–Siris Syndrome: Clinical description of three additional cases, RevistaWileyOnlineLibrary,Junio 2016Volume 170, Issue 8,August 2016,Pages 1967–1973

13. Thomazinho, P; Silva, L; Ribeiro, C; Carvalho, S, Abordagen fisioterapeuta na Síndrome de Coffin-Siris: Estudio de caso. Rev. Bras, Fisioter,. Vol.14, n Suppl.2. p. 88-88.