

SÍNDROME DE COFFIN-LOWRY: PRESENTACIÓN DE UN CASO Y GUÍAS DIAGNÓSTICO-EVOLUTIVAS Y ANTICIPATORIAS

A. Sanchis^{1,2}, F. Martínez Castellano³, M. Aleu⁴, G. Pí^{2,5}, E. Ballester¹

¹ Servicio de Pediatría del Hospital Universitario Doctor Peset. Valencia

² Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Valencia. Grupo U724.

³ Servicio de Genética del Hospital Universitario La Fe. Valencia

⁴ Servicio de Pediatría del Hospital General Universitario de Valencia

⁵ Servicio de Pediatría del Hospital La Ribera. Alzira (Valencia)

Summary

Title: Coffin-Lowry syndrome: Report of a case and diagnostic-evolutive anticipatory guidances.

Coffin-Lowry syndrome (CLS) is a syndromic form of X-linked mental retardation, which is characterized in male patients by psychomotor delay and growth retardation, large soft hands with distally tapering fingers, and other skeletal anomalies. Characteristic features change and become more marked with age but are already apparent by the second year of life. About 20% of patients have paroxysmal drop attacks in response to unexpected noises or tactile stimuli. Sensorineural deafness has been reported, rarely with late onset. Female heterozygotes commonly express the condition to a less severe degree, but psychotic behaviour may also be an occasional manifestation.

CLS is caused by mutations in RSK2 gene, located at Xp22.2, which encodes a growth factor-regulated serine-threonine protein kinase in the RASMAPK signalling pathway. Mutations are extremely heterogeneous, and a high rate of new mutations and germinal mosaicism are also reported. Gene expression and protein synthesis, mediated by the transcription factor CREB, play an important role in memory and learning. RSK2 activates CREB by phosphorylation and is also required for osteoblasts differentiation and function, mediated by phosphorylation ATF4. This suggests that loss of RSK2 function may contribute to the cognitive deficits and skeletal anomalies in CLS patients.

A 10-year-old patient with typical phenotype is described here. He and his mother have a new mutation (c.407C>T) not previously described. We review clinical, etiologic, diagnostic and molecular aspects of CLS.

Introducción

El síndrome de Coffin-Lowry (CLS, de sus siglas en inglés) (OMIM # 303600) fue descrito por ambos autores en 1966¹ y 1971² respectivamente, y representa una forma infrecuente de retraso mental (RM) ligado al X. Su frecuencia se ha calculado en un intervalo de 1/50.000-100.000 varones³. Además, incluye retraso del crecimiento postnatal, anomalías esqueléticas, déficit importante del lenguaje y con frecuencia hipoacusia, anomalías dentales y trastorno paroxístico del movimiento. Con la edad, se agravan los rasgos fenotípicos, y la esperanza de vida se acorta por complicaciones cardíacas, neurológicas y respiratorias secundarias a la cifoescoliosis. Mientras que los varones afectados presentan RM grave, importantes problemas de aprendizaje y trastorno de la memoria, las mujeres portadoras pueden ser física y mentalmente normales o presentar retraso mental medio, inteligencia límite, cambios faciales, manos típicas, obesidad, talla baja y desarrollo de cuadros psicóticos a partir de la segunda

década de la vida.

El CLS se incluye dentro del grupo de síndromes asociados a RM causados por anomalías en genes que están involucrados en mecanismos epigenéticos.

En este artículo se describe el caso de un paciente de 10 años, y se revisan los aspectos clínicos, etiológicos y moleculares.

Caso clínico

Varón de 10 años de edad remitido a la consulta por retraso mental y motor importante de causa desconocida y dismorfia facial. Presenta un buen estado de nutrición, con peso de 33 Kg. (percentil 50), talla baja de 124,5 cm, (muy por debajo del percentil 3) y un perímetro craneal adecuado, de 52,5 cm (p25-50%). El retraso mental es evidente, con déficit grave de lenguaje (no compone frases), comportamiento inquieto e incontrolable y deambulación inestable con amplia base de sustentación. No controla esfínteres.

En la exploración física destaca dismorfia facial

consistente en cara redonda con frente abombada, hipertelorismo, hendiduras palpebrales hacia abajo, epicantus, nariz corta, filtrum largo y liso, boca abierta con labios gruesos, paladar ojival, dientes pequeños e incisivos superiores separados, orejas de implantación baja con lóbulos pequeños (Figura 1). También presenta las siguientes alteraciones esqueléticas: cifosis dorsal alta, hombros caídos, antebrazos gruesos y deformidad torácica con pectus carinatum. Las articulaciones son laxas, las manos son anchas con dedos cortos, más gruesos en la parte proximal y afilados distalmente (Figura 2). El resto de la exploración es normal. En la radiografía de mano se observa correlación de edad ósea y cronológica y braquidactilia con falanges terminales triangulares y adelgazadas.

El parto fue a término, eutócico, tras un embarazo sin complicaciones, con parámetros perinatales de crecimiento normales. En el primer año se observó hipotonía con retraso del desarrollo psicomotor evidente y a partir del 2º año retraso del crecimiento. Nunca ha presentado convulsiones ni trastornos paroxísticos del movimiento.

Los estudios que se le habían realizado previamente descartaron hipotiroidismo, metabopatías y mucopolisacaridosis. El EEG era anodino y las imágenes de Resonancia magnética cerebral no mostraron alteraciones. El estudio cromosómico fue normal (46,XY), habiéndose descartado también el Síndrome de X Frágil y la microdelección del brazo largo

del cromosoma 22. Se le realizó un Array-CGH (Agilent aCGH 44K) que no puso de manifiesto alteraciones de dosis génica que pudieran ser responsables del cuadro clínico del paciente.

La madre también tiene talla baja (147 cm), obesidad troncular, facies redonda y peculiar, con hipertelorismo, orejas de soplillo y manos semejantes a las de su hijo. En la entrevista refiere que lleva una vida normal, aunque su lenguaje es pobre en vocabulario y construcción. Tiene otra hija de 16 años que define como normal y niega la existencia de familiares con retraso mental.

Análisis molecular

Clínicamente, el cuadro del paciente sugería el diagnóstico de CLS. Por ello, se decidió realizar el estudio molecular del gen RSK2 localizado en el cromosoma Xp22.2-p22.1. Se estudiaron los 21 exones del gen RSK2 donde se localizan todas las mutaciones conocidas de este síndrome, junto con las secuencias intrónicas flanqueantes, mediante PCR a partir de oligonucleótidos cebadores específicos⁴. Tras un tratamiento con ExoSAP-IT (USB), los productos amplificados fueron secuenciados en ambos sentidos (BigDye Terminator Cycle sequencing v1.0) y analizados en el secuenciador ABIPRISM 3130xl (Applied Biosystems).

FIGURA 1. Facies típica con boca abierta, labios gruesos, incisivos separados, hendiduras palpebrales hacia abajo, orejas de implantación baja.



FIGURA 2. Manos anchas, regordetas, con falanges proximales abultadas.



Los resultados mostraron un cambio sinónimo en el exón 10 (c.798C>A), correspondiente a una variante polimórfica sin repercusión clínica, así como el cambio de nucleótido c.407C>T en el paciente y también en la madre, que es portadora en heterocigosis. Este cambio implica la sustitución del aminoácido alanina por valina en la posición 136 de la proteína, y no se ha descrito previamente como mutación patogénica ni como variante polimórfica. No obstante, supone la modificación de un aminoácido muy conservado evolutivamente, tanto en otras especies de vertebrados (genes ortólogos) como en otros miembros de la familia génica (genes parálogos), y que forma parte del dominio catalítico serina/treonina protein quinasa. Además, afecta al primer nucleótido del exón 6, por lo que podría alterar el correcto procesamiento del ARN mensajero.

Mediante el estudio *in silico* del grado de ajuste a las secuencias consenso de procesamiento (http://www.fruitfly.org/seq_tools/splice.html), se puede predecir que la sustitución de una citosina por una timina, como primer nucleótido del exón, supone una ligera reducción en la eficacia del reconocimiento de la secuencia aceptora del exón 6 (de un score de 72 a 66). Por otra parte, la predicción de elementos reguladores del procesamiento con otra herramienta bioinformática (ACESCAN2 Web Server; URL <http://genes.mit.edu/acescan2/index.html>) indica que la mutación genera un elemento silenciador del procesamiento (ESS) que aparentemente inhibiría el reconocimiento correcto del exón 6.

Como conclusión, se describe una mutación nueva (c.407C>T) identificada en un paciente con el síndrome de Coffin-Lowry y en su madre. Esta mutación podría asociarse a un doble mecanismo patológico, ya que por un lado modifica un aminoácido muy conservado evolutivamente que forma parte del dominio catalítico de la proteína para la que codifica el gen RSK2, y por otra parte el análisis bioinformático predice que el cambio de nucleótido afecta al procesamiento correcto del ARN mensajero mediante la aparición de una secuencia silenciadora del procesamiento (ESS).

Diagnóstico diferencial

Aunque con la edad el diagnóstico clínico es más fácil al evolucionar a un fenotipo característico, habría que realizar un diagnóstico diferencial fundamentalmente con el hipotiroidismo y con el síndrome del X Frágil, pero también con los siguientes síndromes de herencia ligada al X:

1) ATR-X o alfa Talasemia con retraso mental

(OMIM 300032). Estos varones suelen tener anomalías genitales y en su sangre periférica se detecta hemoglobina H. Las portadoras no muestran signos clínicos patológicos.

2) Síndrome FG (OMIM 309550), en el que las anomalías gastrointestinales son muy frecuentes.

3) Síndrome de Borjeson-Forssmann-Lehmann (OMIM 301900), que cursa con microcefalia, hipogonadismo y facies típica.

Guías diagnósticas-evolutivas y anticipatorias

Es muy difícil diagnosticar a estos pacientes al nacimiento y durante los primeros meses de vida, por lo que sólo con los cambios físicos que van apareciendo progresivamente con la edad, se logra establecer un diagnóstico clínico⁵. Sin embargo, dada la gran importancia que tiene su diagnóstico precoz, vamos a ofrecer una serie de consideraciones que ayuden a ese reconocimiento temprano.

En la Tabla 1 se resumen las principales características de los pacientes con CLS. En cualquier niño lactante cuya evolución empiece por presentar algunos de los siguientes rasgos, se debe incluir este síndrome como sospecha diagnóstica:

- *Somatometría*: Aunque habitualmente normales al nacer, la talla y el peso caen por debajo del percentil 3 en los hemicigotos y en un 50% de las heterocigotas en el período de lactancia. Durante el primer año muestran retraso de las adquisiciones motoras.

- *Facies*: Los cambios faciales son progresivos y llamativos a partir de los 2 años. Con la edad aumenta la protrusión de los pliegues supraorbitarios y de los labios, muy gruesos, con boca abierta. El pelo es tieso y tosco. La frente es prominente y ancha y el occipucio es plano. Se hacen más evidentes el hipertelorismo, las hendiduras palpebrales estrechas y hacia abajo, las cejas arqueadas y pobladas, y la ptosis e hipoplasia medio facial con nariz de "boxeador". Estos rasgos componen el aspecto facial más típico. Durante la lactancia, la mandíbula es pequeña, pero con la edad es frecuente el prognatismo. Las características faciales de las mujeres portadoras son menos acusadas, pero algunas tienen una cara tosca, con ojos muy separados e inclinación de las fisuras palpebrales hacia abajo, y labios gruesos. Suelen ser obesas y de talla baja. Los rasgos más acentuados se observan en mujeres

TABLA 1
CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES DEL SÍNDROME DE COFFIN-LOWRY

DIAGNÓSTICO	CLÍNICO	VARONES AFECTADOS FACIES Y MANOS TÍPICAS	MUJERES PORTADORAS (FENOTIPO NORMAL / MEDIO)
	ETIOLÓGICO	MUTACIÓN RSK2 (50%) < FUNCIÓN PROTEÍNA	
RIESGO DE RECURRENCIA	ESPORÁDICO (80%) MADRE PORTADORA MOSAICISMO GERMINAL	MITAD HIJOS VARONES AFECTADOS	MITAD HIJAS PORTADORAS
NEUROLÓGICO	RETRASO MENTAL RETRASO MOTOR DÉFICIT DE LENGUAJE TRASTORNO PAROXÍSTICO DEL MOVIMIENTO		
ESQUELÉTICO	TALLA BAJA DEFORMIDAD TORÁCICA ESCOLIOSIS RADICULOPATÍA		
ODONTOLÓGICO	OLIGODONCIA, PROGNATISMO PÉRDIDA PREMATURA DE DIENTES DEFINITIVOS		
SENSORIAL	HIPOACUSIA CATARATAS Y DEGENERACIÓN RETINIANA PRECOZ		
CARDIOLÓGICO	PROLAPSO MITRAL MIOCARDIOPATÍA		
ACORTAMIENTO ESPERANZA DE VIDA	PROBLEMAS CARDÍACOS RESPIRATORIOS Y NEUROLÓGICOS		

portadoras con menor inteligencia, y todo ello está en relación con el patrón de inactivación del cromosoma X.

- *Esqueleto*: El cráneo puede ser grande, con grave retraso en el cierre de la fontanela pero también se describe microcefalia. Las manos son anchas y blandas con dedos finos en la parte distal y anchos en la proximal. En ocasiones, se observa un pliegue horizontal corto en la región hipotenar. Las uñas son cortas y anchas. Es frecuente el pectus carinatum/excavatum, asociado o no a un esternón corto y bífido. Con el crecimiento desarrollan cifosis/escoliosis torácica que exacerba la cortedad de la talla. Radiológicamente se observa un calvario grueso, displasia de los cuerpos vertebrales y de la unión toraco-lumbar. La edad ósea suele estar retrasada, las falanges distales pueden ser en palillo de tambor o hipoplásicas, con pseudoepífisis en los metacarpianos y las falanges medias suelen estar mal modeladas. A partir de la segunda década de la vida, desarrollan frecuentemente calcificación de los ligamentos paravertebrales con estrechez del canal espinal cervical que produce radiculomielopatía, resultando en una postura con acentuación

de la lordosis cervical. La hipotonía y la laxitud ligamentosa, predisponen a hernias y pies planos.

- *Sensorial*: Son frecuentes la hipoacusia neurosensorial, que acentúa más el déficit de lenguaje, y la presencia de cataratas y cambios retinianos precoces.

- *Neurológico*: Se ha descrito agenesia o hipoplasia del cuerpo calloso, hidrocefalia no obstructiva, asimetría de ventrículos cerebrales, infartos talámicos y disminución del volumen cerebral (hipocampo, lóbulo temporal y cerebelo), que se relacionan con el grado de RM existente.

Hacia los 10 años de vida, hasta un 20% de los varones afectados sufren trastorno paroxístico del movimiento (*Drop attacks*), consistente en episodios de pérdida de tono muscular en miembros inferiores y cuello, con caída al suelo pero sin pérdida de conciencia como consecuencia de un estímulo táctil o auditivo inesperado, y con recuperación inmediata. Pueden llegar a sufrir más de 20 al día resultando muy invalidantes, ya que pueden confinar al paciente a una silla de ruedas. Aunque se ha descrito que hasta un 5% de pacientes

presentan crisis epilépticas infantiles, estos episodios no registran actividad epiléptica electroencefalográfica durante su ocurrencia, ni están desencadenados por risa o emociones como la cataplejía, aunque comparten apariencia clínica con ella y también con las reacciones patológicas de sobresalto (hiperekplejia) con aumento de tono en miembros superiores⁶⁻⁷. Se han intentado múltiples tratamientos con clonacepan, tiagabina, varios antiepilépticos, inhibidores de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos y, recientemente, el oxibato sódico o gamma hidroxibutirato, también utilizado en la narcolepsia, sin la absoluta resolución de las crisis^{6,8-9}. La presencia de estos trastornos paroxísticos del movimiento se ha intentado relacionar con determinado tipo de mutaciones en el gen RSK2, pero no se ha podido demostrar¹⁰.

- *Odontología:* Además del pseudoprognatismo provocado por la hipoplasia del tercio medio facial, es frecuente el retraso de la dentición, la hipodoncia y la enfermedad periodontal con pérdida prematura de dientes definitivos¹¹.

- *Cardiológico:* Hasta un 15% de los afectados tienen prolapso de la válvula mitral en la adolescencia¹². Las complicaciones cardiológicas, como el desarrollo de miocardiopatía, contribuyen a la muerte prematura, junto a la neumopatía secundaria a las deformidades torácicas.

Genética

Menos de la mitad de los pacientes con un cuadro clínico altamente sugestivo de este síndrome presentan mutaciones en el gen *RSK2* (también conocido como *RPS6KA3*) en Xp22.2-p22.1¹³. Este gen, que tiene 22 exones, codifica una proteína quinasa de serina-treonina, que participa en la ruta de activación del factor de crecimiento MAPK (*Ras-Mitogen-Activated Protein Kinase*). Los genes de la familia RAS promueven la proliferación y la supervivencia celular, y frecuentemente se encuentran mutaciones activadoras en algunos de ellos en tumores humanos.

Las mutaciones del CLS se detectan a lo largo de todo el gen y no muestran correlación fenotipo/genotipo, habiéndose observado también mosaicismo germinal que hay que valorar al predecir el riesgo de recurrencia. Las mutaciones conocidas son extremadamente heterogéneas, se han descrito más de 140, mayoritariamente únicas que suelen dar lugar a una ausencia de la proteína, una parada temprana

y cambios de aminoácido que afectan a regiones críticas¹⁴⁻¹⁵.

Muchas de estas mutaciones son *de novo*, por lo que son habituales los casos esporádicos (cerca del 80%). Cambios puntuales que dan lugar a una proteína mutante con cierta actividad residual se detectan en los pacientes con manifestaciones más leves, o incluso en formas inespecíficas de retraso psicomotor¹⁶.

El estudio de la proteína quinasa RSK2 por análisis Western Blot usando ARN de una línea celular linfoblástica permitió identificar una proteína de mayor tamaño e inactiva *in vitro*, en un paciente con clínica muy sugestiva de CLS que no mostraba mutación (por secuenciación mediante la técnica de PCR) de los exones del gen RSK2, y que resultaba de una duplicación en tándem de los exones 17 a 20, e identificada por secuenciación directa del ADNc del gen. Los autores señalan la importancia para el diagnóstico del CLS tanto del análisis de expresión de la proteína como de pruebas moleculares capaces de detectar reordenamientos genómicos mutacionales, ya sean deleciones o duplicaciones amplias, en pacientes que no muestran mutaciones por secuenciación del gen¹⁷.

Finalmente, la ausencia de mutaciones en el gen *RSK2* o un resultado normal en ensayos funcionales del mismo en la mitad de pacientes con supuesto CLS sugiere que este síndrome puede presentar heterogeneidad genética^{12,18}.

Función del gen: El gen RSK2 codifica un factor de crecimiento que regula la proteína-quinasa serina-treonina, que es necesario para la activación de factores de transcripción específicos que inducen la expresión de proteínas que intervienen en la sinapsis. Esta sinapsis es el mecanismo fundamental para el aprendizaje y la memoria, que están alterados en el CLS. Los niveles más altos de expresión del gen RSK2 en el cerebro del ratón adulto y del embrión humano se observan en regiones con alta actividad sináptica como: neocórtex, hipocampo y células de Purkinje del cerebelo, que son esenciales en la función cognitiva y en el aprendizaje¹⁹.

En humanos, la proteína RSK2 procede de una familia de 4 proteínas homólogas producidas en todas las regiones cerebrales, codificadas por distintos genes. Las proteínas RSK son fosforiladas y activadas en respuesta a factores de crecimiento, hormonas polipeptídicas y neurotransmisores que juegan un papel importante en la progresión del ciclo celular. Se piensa que en el núcleo, las proteínas RSK actúan regulando la expresión génica a través de la fosforilación de factores

de transcripción, tales como CREB1 e histonas. Aunque no se sabe la contribución de cada proteína RSK a cada sustrato, se ha demostrado que la fosforilación de CREB y de la histona H3 está alterada en el CLS, por lo que se deduce que el RSK2 actúa activando específicamente dichos sustratos¹².

La exocitosis es un proceso celular involucrado en funciones fisiológicas como la migración y reparación celular, la secreción y la neurotransmisión. La exocitosis de las hormonas y los neurotransmisores se produce por medio de la fusión de las vesículas secretoras con la membrana plasmática y este proceso está regulado por la RSK2 fosforilada. En los ratones modelo de CLS, deficientes en RSK2, se afecta gravemente la respuesta exocítica, mostrando coordinación escasa y reducción de la capacidad de aprendizaje. Por tanto, se ha propuesto que el defecto de la actividad exocítica endocrina y neuronal secundaria al déficit de RSK2 debido a la pérdida de función por las mutaciones podría contribuir al efecto observado en pacientes con CLS²⁰.

En el ratón deficiente RSK2, se ha determinado también un fallo de la activación osteoblástica y de la regulación de la síntesis de Colágeno tipo 1, principal constituyente de la matriz ósea. El factor de transcripción ATF4 (perteneciente a la familia CREB), es un regulador crítico de la actividad de los osteoblastos y es activado al ser fosforilado por RSK2, por lo que se especula que ése pudiera ser el mecanismo responsable de las anomalías esqueléticas del CLS^{19,21}.

A pesar de todas estas investigaciones, el mecanismo involucrado en el CLS y la relación genotipo-fenotipo no están claramente establecidos. Las funciones específicas fisiológicas de RSK2 también son inciertas, aunque la identificación de un número creciente de sustratos sugiere muchas de las posibilidades comentadas.

En resumen, *las funciones atribuidas al RSK2 incluyen la activación* de factores de transcripción e histonas, acorde con un papel principal en la regulación de la expresión génica. El camino de la investigación actual está focalizado en la caracterización de la vía molecular que está controlada por el RSK2 y en particular en la identificación de los genes diana cuya expresión está directamente influida por RSK2 en el córtex y el hipocampo cuyo descubrimiento podría ayudar a un potencial tratamiento¹².

Guía anticipatoria para el manejo clínico del Síndrome de Coffin-Lowry

En cualquier lactante o niño que presente retraso de las adquisiciones, retraso del crecimiento y dismorfia facial se debería sospechar el CLS y realizar los siguientes pasos para hacer un enfoque anticipatorio del problema:

– *Tratar de detectar precozmente el RM en varones.*

– *Investigar el fenotipo facial* a partir de los 2 años de edad, en varones con RM y del lenguaje no filiado, que asocien hipotonía y manos típicas. Los afectados requerirán estimulación motriz y escolarización especial.

– *Descartar hipoacusia neurosensorial* en el primer año de vida, para evitar mayor repercusión en el déficit del lenguaje.

– *Cambios en el patrón de crecimiento* con caída de los percentiles de peso y talla en los 2 primeros años de vida y retardo en el cierre de la fontanela anterior. Dado que en la segunda infancia suele aparecer la obesidad troncular con talla corta final, pese al retraso de edad ósea en la infancia, se deben controlar el peso y la alimentación.

– *Vigilancia odontológica:* es importante porque estos niños suelen presentar oligodoncia, dientes hipoplásicos, prognatismo y pérdida temprana de dientes definitivos, siendo frecuente la enfermedad periodontal.

– *Sistema nervioso:* Realizar pruebas de imagen cerebral, para descartar anomalías asociadas y valorar el volumen cerebral en relación con el desarrollo cognitivo. Desarrollo de trastornos paroxísticos del movimiento sobre los 10 años de edad, presentes en el 20% de los pacientes.

– *Sistema esquelético:* Vigilar el desarrollo de deformidades torácicas por escoliosis en adolescentes y desarrollo de radiculopatía cervical a partir de la 2ª década de la vida

– *Cardiológico:* Evaluar con ecocardiografía en la infancia, por desarrollo de prolapso de la válvula mitral en el 15% de pacientes y de miocardiopatía en la adolescencia y juventud.

– *Oftalmológico*: Vigilancia de desarrollo de cataratas precoces a partir de los 30 años y cambios degenerativos retinianos.

– En *mujeres portadoras* puede existir retraso mental leve o moderado o tener desarrollo intelectual normal. Entre las primeras es frecuente la talla baja, la obesidad y los cuadros psicóticos a partir de la 2ª década de la vida.

Referencias

- Coffin GS, Siris E, Wegienka LC. Mental retardation with osteocartilaginous anomalies. *Am J Dis Child*. 1966;112:205-213.
- Lowry RB, Miller JR, Fraser FC. A new dominant gene mental retardation syndrome: associated with small stature, tapering fingers, characteristic facies, and possible hydrocephalus. *Am J Dis Child*. 1971; 121:496-500.
- Poirier R, Jacquot S, Vaillend C, Soutthipong AA, Davis S, Laroche S, Hanauer A, Welzl H, Lipp HP, Wolfer DP. Deletion of the Coffin-Lowry Syndrome gene *Rsk2* in mice is associated with impaired spatial learning and reduced control of exploratory behaviour. *Behav Genet*. 2007; 37:31-50.
- Jacquot S, Merienne K, De Cesare D, Pannetier S, Mandel JL, Sassone-Corsi P, Hanauer A. Mutation analysis of the *RSK2* gene in Coffin-Lowry patients: Extensive allelic heterogeneity and a high rate de novo mutations. *Am J Hum Genet*. 1998; 63:1631-1640.
- Syndromes with unusual facies: Well know syndromes. In: Hennekam RCM, Krantz ID, Allanson JE. *Gorlin's syndromes of the head and neck* 5th edition. New York. Oxford University Press, 2010: 1080-1052.
- Nelson GB, Hahn JS. Stimulus-induced drop episodes in Coffin-Lowry syndrome. *Pediatrics*. 2003; 111: e197-e202.
- Stephenson JBP, Hoffman MC, Rusell AJC, Falconer J, Beach RC, Tolmie JL, Mc William RC, Zuberi SM. The movement disorders of Coffin-Lowry syndrome. *Brain Dev*. 2005; 27: 108-113.
- O'Riordan S, Patton M, Schon F. Treatment of drop episodes in Coffin-Lowry syndrome. *J Neurol*. 2006; 253: 109-110.
- Havaligi N, Matadeen-Ali Ch, Khurana DS, Marks H, Kothare SV. Treatment of drop attacks in Coffin-Lowry syndrome with the use of sodium oxybate. *Pediatr Neurol*. 2007; 37: 373-374.
- Nakamura M, Yamagata T, Mori M, Momoi MY. *RSK2* gene mutations in Coffin-Lowry syndrome with drop episodes. *Brian Dev*. 2005; 27: 114-117.
- 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.
- Marques Pereira P, Schneider A, Pannetier S, Heron D, Hanauer A. Coffin-Lowry syndrome. *Eur J Hum Genet*. 2010; 18: 627-633.
- Trivier E, De Cesare D, Jacquot S, Pannetier S, Zackai E, Young I, Mandel LJ, Sasone-Corsi P, Hanauer A. Mutations in the kinase *Rsk-2* associated with Coffin-Lowry syndrome. *Nature*. 1996; 384: 567-570.
- Hanauer A, Young ID. Coffin-Lowry syndrome: Clinical and molecular features. *J Med Genet*. 2002; 39: 705-713.
- Martínez Garay I, Ballesta MJ, Oltra S, Orellana C, Palomeque A, Moltó MD, Prieto F, Martínez F. Intronic L1 insertion and F268S, novel mutations in *RPS6KA3* (*RSK2*) causing Coffin-Lowry syndrome. *Clin Genet*. 2003; 64:491-496.
- Field M, Tarpey P, Boyle J, Edkins S, Goodship J, Luo Y, Moon J, Teague J, Stratton MR, Futreal PA, Wooster R, Raymond FL, Turner G. Mutations in the *RSK2* (*RPS6KA3*) gene cause Coffin-Lowry syndrome and non syndromic X-linked mental retardation. *Clin Genet*. 2006; 70:509-515.
- Marques Pereira P, Heron D, Hanauer A. The first large duplication of the *RSK2* gene identified in a Coffin-Lowry syndrome patient. *Hum Genet*. 2007; 122: 541-543.
- Falco M, Romano C, Alberti A, Greco D, Scuderi C, Avola E, Fialla P, Belli S, Tolmie J, Amata S, Fichera M. Identification of novel mutations in patients with Coffin-Lowry syndrome by a denaturing HPLC-based assay. *Clin Chemistry*. 2005; 12:2356-2358.
- Zeniou M, Ding T, Trivier E, Hanauer A. Expression analysis of *RSK* gene family members: the *RSK2* gene, mutated in Coffin-Lowry syndrome, is prominently expressed in brain structures essential for cognitive function and learning. *Hum Mol Genet*. 2002; 11:2929-2940.
- Zeniou-Meyer M, Liu Y, Beglé A, Olanich ME, Hanauer A, Becherer U, Retting J, Bader MF, Vitale N. The Coffin-Lowry syndrome-associated protein *RSK2* is implicated in calcium-regulated exocytosis through the regulation of *PLD1*. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008; 105:8434-8439.
- Elefteriou F, Benson MD, Sowa H, Starbuck M, Liu X, Ron D, Parada LF, Karsenty G. *ATF4* mediation of *NF1* functions in osteoblast reveals a nutritional basis for congenital skeletal displasiae. *Cell Metab*. 2006; 4:441-451.