



# Medische begeleiding van mensen met het Coffin-Lowry syndroom

*Informatie en advies voor (huis)arts en tandarts*

[www.erasmusmc.nl/avgopleiding](http://www.erasmusmc.nl/avgopleiding) > een leven lang leren > lunchreferaten

[www.nvavg.nl](http://www.nvavg.nl) > diverse publicaties > Publicaties afkomstig van de AVG opleiding (syndromen)

Medische begeleiding van mensen met het Coffin-Lowry syndroom  
M. Michiels, AVG-opleiding 2013

## Algemeen

Het Coffin-Lowry syndroom (CLS) is een vorm van X-gebonden mentale retardatie. Er is hierbij sprake van een mutatie in het RPS6KA3 gen. Dit gen is gelegen op de korte arm van chromosoom X, ter plaatse van band 22 subband 2: ofwel Xp22.2.

### *Belangrijke kenmerken*

Bij mannelijke patiënten wordt CLS gekenmerkt door ernstige tot matig ernstige psychomotore retardatie, geringe lichaamslengte en typerende uiterlijke kenmerken; met name in het gelaat. Bij vrouwen is het klinisch beeld over het algemeen milder. Het klinisch beeld kan echter ook volledig in ernst overeenkomen met dat van mannelijke patiënten; asymptomatisch dragerschap, en alles daar tussenin, komt eveneens voor.

### *Oorzaak en vóórkomen*

De oorzaak is een mutatie in het RPS6KA gen. In ongeveer 70-80% van de gevallen betreft het een *de novo* mutatie. In overige gevallen kan bijvoorbeeld sprake zijn van een kiemcellijnmutatie of dragerschap bij één van de ouders.

Het RPS6KA3 gen codeert voor RSK2, een groeifactor gereguleerd proteïne kinase. Mutaties leiden tot een wisselende mate van verlies van functie. Het gen speelt met name een rol bij neuronale ontwikkeling en functioneren van het brein.

De prevalentie wordt geschat op ongeveer 1 per 50.000 levendgeborenen. Er zijn echter tot heden geen systematische prevalentiestudies verricht. Het syndroom lijkt bij uiteenlopende etnische groepen, wereldwijd, in ongeveer gelijke mate voor te komen.

## Gezondheid

De levensverwachting bij CLS is waarschijnlijk aanzienlijk lager dan de algemene levensverwachting. Bij een cohortstudie waarbij 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.

## Klinische kenmerken

### *1. Zwangerschap, bevalling en eerste levensjaar*

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.

### *2. Ontwikkeling*

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 3 jaar. De mate van verstandelijke beperking is veelal ernstig tot matig ernstig. De meeste mensen met CLS bereiken een zekere mate van mondelinge communicatievaardigheid.

### *3. 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.

### *4. 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, korte gestalte met gebogen houding (kyphoscoliose) en handen met spits toelopende vingers. De typerende gelaatskenmerken worden als volgt beschreven: prominent voorhoofd; downslant van de ooglidspleet; hypertelorisme; lage neusbrug; breed neustussenschot; kleine en naar voren gerichte neusgaten; volle lippen, met eversie van de onderlip, vaak half geopende mond. De handen zijn vaak opvallend zacht. De vingergewrichten zijn vaak hyperextensibel.

### *5. Lichamelijke kenmerken*

De lichaamslengte ligt vaak ruim onder het gemiddelde. Pectus carinatum en/of excavatum wordt frequent gezien. Met het stijgen van de leeftijd ontwikkelt de patiënt veelal kyphoscoliose. Cardiale afwijkingen, zoals mitralisklepinsufficiëntie, komt bij een relatief groot deel van de patiënten voor. Vaak is sprake van gehoorverlies.

### *6. 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.

Medische begeleiding van mensen met het Coffin-Lowry syndroom

M. Michiels, AVG-opleiding 2013

## Gezondheidsproblemen

	<b>0 – 2 jaar</b>	<b>2 – 12 jaar</b>	<b>Vanaf 13 jaar</b>
Neurologisch	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Psychomotore retardatie.</li> <li>- Epilepsie wordt regelmatig gezien. De gerapporteerde frequentie van voorkomen, varieert: 5-30%.</li> <li>- Ernstige malformaties van het brein worden zelden gezien. Er zijn echter verschillende, in omvang beperkte, aanlegstoornissen gerapporteerd.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bij 10-15% van de mensen met CLS worden ‘stimulus induced drop attacks’ gezien; onverwachte tactiele of auditieve stimuli kunnen leiden tot een tijdelijk verlies van spierspaning, vaak met achterwaarts vallen tot gevolg.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Idem.</li> </ul>
Oogheekundig		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Algemene oogheekundige problemen.</li> <li>- Soms: chronische irritatie van oogleden en/of oogschade ten gevolge van veelvuldig wrijven.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Idem.</li> </ul>
Oren en gehoor	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Zowel conductief als sensorineuraal gehoorverlies komt in verhoogde mate voor: tot 30%.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Idem.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Idem.</li> </ul>
Cardiologisch	<ul style="list-style-type: none"> <li>- De geschatte prevalentie van hartafwijkingen bedraagt minimaal 13,5% en 4,5% respectievelijk voor mannen en vrouwen.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Idem.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Idem.</li> </ul>
Respiratoir	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Primaire respiratoire aandoeningen vormen geen typisch kenmerk van het syndroom.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Restrictieve respiratoire problemen kunnen zich ontwikkelen als gevolg van progressieve scoliose.</li> <li>- Overige respiratoire problemen worden soms gezien als gevolg van chronische hartziekten en aspiratie bij epilepsie.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Idem.</li> </ul>
Orthopedisch		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pectus carinatum en/of excavatum wordt vaak gezien.</li> <li>- Kyphoscoliose wordt respectievelijk bij 47% van de mannen en 32% van de vrouwen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Idem.</li> </ul>

		gezien.	
Tandheelkundig		- Er worden frequent tandheelkundige problemen gezien, zoals malocclusie, malpositie. en hypodontie.	- Idem.
Gastrointestinaal	- Uiteenlopende afwijkingen op gastrointestinaal gebied werden gerapporteerd. De frequentie van voorkomen is echter waarschijnlijk niet bijzonder hoog.	- Idem.	- Idem.
Neoplasmata	- Er zijn geen aanwijzingen voor een verhoogd voorkomen van neoplasmata.	- Idem.	- Idem.

Genoemde percentages zijn indicatief.

### Follow-up schema medische begeleiding

Leeftijd	0 – 6 jaar	7 – 18 jaar	Vanaf 19 jaar
Frequentie	Eénmaal per 6 maanden	Eénmaal per jaar	Eénmaal per 5 jaar
Lengte, gewicht, (SO)	X, (1, 2)	X (2)	P
Ontwikkeling	X	X	P
Neurologisch	X (3)	X (3)	X (3)
Oogheekundig	X	X (4)	X
Oren en gehoor	X	X (4)	X
Cardiologisch	X (5)	X (5)	X (5)
Respiratoir	X (6)	P (6)	P (6)
Orthopedisch	X (7)	X (7)	X (7)
Tandheekundig	X	X (8)	X (8)

X, gerichte aandacht geïndiceerd

P, bij klachten en/of problemen.

1. Meestal daling van lengtegroei-curve tot derde percentiel duidelijk zichtbaar vanaf 18 maanden.
2. Aanvullend onderzoek is in ieder geval geïndiceerd bij eventuele verdere afbuiging van groeicurves.
3. Vraag met name naar (aanwijzingen voor) epilepsie en/of drop attacks.
4. Indien er geen bijzonderheden zijn, dan is een lagere controlefrequentie (eenmaal per 2-5 jaar) verantwoord.
5. 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.
6. Met name aandacht voor eventuele luchtwegobstructie en/of apneu.
7. Met name aandacht voor ontwikkeling van kyphoscoliose.
8. In principe 6-12 maandelijks controle vereist.

Medische begeleiding van mensen met het Coffin-Lowry syndroom

M. Michiels, AVG-opleiding 2013

**Meer informatie**

- Cassidy SB and Allanson JE (Ed.). Management of genetic syndromes. Chapter 13. Wiley-Blackwell 2010. Third Edition. ISBN 978-0-470-19141-5.
- Coffin-Lowry syndrome foundation: <http://clsf.info>
- Het syndroom van Coffin-Lowry: [www.kinderneurologie.eu](http://www.kinderneurologie.eu)
- Nederlandse Vereniging van Artsen voor Verstandelijk Gehandicapten: [www.nvavg.nl](http://www.nvavg.nl)
- U.S. National Library of Medicine: <http://ghr.nlm.nih.gov/condition/coffin-lowry-syndrome>
- Vereniging VG netwerken, [www.vgnetwerken.nl](http://www.vgnetwerken.nl)
- VG Belang: [www.vgbelang.nl](http://www.vgbelang.nl)

## Literatuur

- Cassidy SB and Allanson JE (Ed.). Management of genetic syndromes. Chapter 13. Wiley-Blackwell. 2010. Third Edition. ISBN 978-0-470-19141-5.
- Hahn JS, Hanauer A. Stimulus-induced drop episodes in Coffin-Lowry syndrome. *Eur J Med Genet.* 2012. **55**: 335-337.
- Hunter AGW. Coffin-Lowry syndrome: A 20 year follow-up and review of long term outcomes. *Am J Med Genet.* 2002. **111**: 289-294.
- Jones KLJ. Recognizable Patterns of Human Malformation. Coffin-Lowry syndrome. Elsevier Saunders. 2006. Sixth edition. ISBN 978-0-7216-0615-6.
- Pereira PM, Schneider A, Pannetier S, Heron D, Hanauer A. Coffin-Lowry syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2010. **18**: 627-633.
- 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.