

Ana Karen Pérez-Peña^{1a}, Daniela Juárez-Melchor^{2b}, Yazmin Hernández-Castañeda^{2c}

Resumen

Introducción: el síndrome de Coffin-Lowry (SCL, OMIM #303600) es una afección hereditaria dominante ligada al cromosoma X causada por variantes en el gen *RPS6KA3* ubicado en Xp22.12 y afecta principalmente a los hombres. Se relaciona con diversos fenotipos, entre los que se incluyen rasgos faciales dismórficos, deterioro del desarrollo neurológico, estatura baja y deformidades esqueléticas. El objetivo fue presentar un caso de SCL, describir las manifestaciones clínicas encontradas, compararlo con lo reportado en la literatura y colaborar en la ampliación del espectro fenotípico y molecular, debido a que presenta una variante no reportada previamente.

Caso clínico: paciente del sexo masculino de 4 años, hijo de padres sanos, no consanguíneos, que presenta características clínicas distintivas de SCL: retraso global del neurodesarrollo, hipertelorismo, fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo, puente nasal deprimido, fosas nasales antevertidas, boca ancha, dientes espaciados, pabellones auriculares de implantación baja, prominentes y dedos anchos. El análisis genético reveló una variante probablemente patogénica en estado hemicígote en el gen *RPS6KA3* c.1762G>A (p.Glu588Lys) asociada a SCL.

Conclusiones: el SCL es una entidad poco frecuente que suele diagnosticarse en la infancia. Los cambios faciales típicos y los signos clínicos y radiológicos específicos en las manos son de gran utilidad en el diagnóstico.

Abstract

Background: Coffin-Lowry syndrome (CLS, OMIM #303600) is an X-linked dominant inherited condition caused by variants in the *RPS6KA3* gene located at Xp22.12 and mainly affects men. It is associated with various phenotypes, including dysmorphic facial features, neurodevelopmental impairment, short stature, and skeletal deformities. The objective was to present a case of CLS, describe the clinical manifestations found, compare it with what is reported in the literature and collaborate in expanding the phenotypic and molecular spectrum, because it presents a previously unreported variant.

Clinical case: A 4-year-old male, son of healthy, non-consanguineous parents, who presents distinctive clinical features of CLS: global neurodevelopmental delay, hypertelorism, low-set and prominent ears, down-slanted palpebral fissures, depressed nasal bridge, anteverted nostrils, wide mouth, widely spaced teeth, and broad fingers. Genetic analysis revealed a likely pathogenic hemizygous variant *RPS6KA3* c.1762G>A (p. Glu588Lys) associated with CLS.

Conclusions: CLS is a rare entity that is usually diagnosed in childhood. Typical facial changes and specific clinical and radiological signs in the hands are very useful in diagnosis.

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General de Zona No. 20 "La Margarita", Servicio de Patología Clínica. Puebla, Puebla, México

²Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General de Zona No. 20 "La Margarita", Servicio de Genética Médica. Puebla, Puebla, México

ORCID: 0000-0003-0619-5454^a, 0000-0001-9060-7241^b, 0000-0003-1535-4760^c

Palabras clave
Síndrome de Coffin-Lowry
Cromosoma X
Enfermedades Raras


Keywords
Coffin-Lowry Syndrome
X Chromosome
Rare Diseases


Fecha de recibido: 13/07/2025

Fecha de aceptado: 26/09/2025

Comunicación con:

Daniela Juárez Melchor

 aleinad_juarez@hotmail.com

 222 434 9759

Cómo citar este artículo: Pérez-Peña AK, Juárez-Melchor D, Hernández-Castañeda Y. Síndrome de Coffin Lowry: reporte de un caso en México. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2026;64(3):e6738. doi: 10.5281/zenodo.18715449

Introducción

El *síndrome de Coffin-Lowry* (SCL, OMIM 303600) es un trastorno genético dominante ligado al cromosoma X que es poco común y tiene una prevalencia de 1:100,000 a 1:50,000.^{1,2} Desde su primer informe en la literatura, se han descrito aproximadamente 200 individuos con SCL en todo el mundo; sin embargo, su prevalencia y características no han sido investigadas a fondo.^{3,4} Su herencia dominante ligada al cromosoma X suele provocar que los varones se vean gravemente afectados, mientras que las mujeres presentan características clínicas mucho más leves y de forma variable. Aproximadamente el 70-80% de los pacientes son casos esporádicos, mientras que entre el 20 y el 30% tienen más de un familiar afectado.⁵

El SCL es causado por mutaciones en el gen *RPS6KA3*, ubicado en Xp22.2, que codifica un miembro de la familia de proteínas quinasas ribosómicas S6.^{2,6} La RSK2 es una serina-treonina proteína quinasa regulada por el factor de crecimiento de 740 aminoácidos (90 kDa) que actúa en el extremo distal de la vía de señalización de la proteína quinasa activada por mitógenos RAS (MAPK). La proteína, a su vez, funciona como un factor de crecimiento regulado por proteína quinasa, ribosomal S6 quinasa 2 (RSK2). Hay otras 3 proteínas relacionadas con RSK2 (RSK1, RSK3 y RSK4), las cuales son codificadas por genes diferentes. Esta familia de genes es parte de la vía de señalización Ras-MAPK.^{7,8,9}

La proteína muestra una fuerte expresión en humanos, como en el embrión y el cerebro de ratón adulto, en regiones cruciales para la función cognitiva y el aprendizaje, como la actividad sináptica, neocórtex, hipocampo y células de Purkinje. Las variantes se extienden a lo largo del gen, aunque la mayoría están ubicadas en uno de los 2 dominios quinasa.^{2,8,9}

Hasta la fecha, se han identificado más de 182 variantes en *RPS6KA3*, cuyo espectro incluye 82 variantes sin sentido, 28 variantes del sitio de empalme, 33 pequeñas deleciones (≤ 20 pb) y 15 pequeñas inserciones (≤ 20 pb).¹⁰

Las personas afectadas por este trastorno son típicamente varones que presentan discapacidad intelectual, retraso en el crecimiento, anomalías faciales, anomalías esqueléticas, como cifoescoliosis y deformidad del tórax. Además, algunos casos pueden presentar afectación auditiva, cardiovascular, oftalmológica, respiratoria y neurológica.¹¹ Los rasgos faciales distintivos son frente prominente, hipertelorismo ocular, fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo, epicanto, pabellones auriculares grandes y prominentes, labios gruesos, dientes espaciados, columna ancha, además de presentar manos pequeñas y dedos distalmente afilados.¹²

Existe una variación fenotípica considerable entre las mujeres con SCL que son heterocigotas para una variante patogénica en *RPS6KA3*, que va desde apariencia e inteligencia normales, con baja estatura y anomalías en los dedos, hasta rasgos faciales característicos, con discapacidad intelectual y del desarrollo moderado.¹³

El diagnóstico de SCL depende principalmente de las manifestaciones clínicas y el análisis molecular.¹⁴

Caso clínico

Paciente del sexo masculino de 4 años, hijo de padres sanos, no consanguíneos, con restricción del crecimiento intrauterino durante el embarazo, antecedentes de infecciones respiratorias de repetición. Hermano de 10 años con trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH). Entre los antecedentes familiares de importancia del paciente destaca la presencia de tía y abuela materna con diagnóstico de TDAH.

El paciente presentó retraso en el desarrollo psicomotor (sedestación a los 7 meses, gateo a los 9 meses) retraso del lenguaje, edad ósea atrasada y sin control de esfínteres. A la exploración física con peso de 19 kg (p 90-97), talla de 1.08 m (p > 97), perímetro cefálico de 50.5 cm (p 25-50). Sus características faciales fueron compatibles con SCL (figura 1): frente amplia, fisuras palpebrales dirigidas hacia abajo, distancia interpupilar límite de 5.5 cm en p 97, *filtrum* plano y ancho, dientes espaciados, pabellones auriculares prominentes (figura 2), cuello cilíndrico, tórax con ruidos cardíacos rítmicos sin agregados, abdomen blando, genitales masculinos con testículo retráctil izquierdo, extremidades superiores con dedos anchos y cónicos (figura 3), extremidades inferiores integra, región posterior sin alteraciones.

Figura 1 Exploración física craneofacial del paciente



Se muestran las características craneofaciales del paciente: frente prominente, hipertelorismo, puente nasal ancho con narinas antevertidas, labios gruesos y dientes espaciados

Figura 2 Exploración física de pabellones auriculares del paciente



Se muestran los pabellones auriculares prominentes del paciente

Se realizó estudio de cariotipo que reportó 46,XY en 100 metafases. Una vez descartadas alteraciones cromosómicas numéricas y estructurales se llevó a cabo panel genético que incluyó análisis de secuencia, deleción y duplicación de 491 genes relacionados con epilepsia, rasopatías, síndromes de sobrecrecimiento y trastornos del neurodesarrollo. La secuenciación fue realizada por Invitae Corporation y las regiones específicas se secuenciaron con una profundidad $\geq 50x$ con tecnología Illumina y la secuencia de referencia humana GRCh37. Se reportó una variante probablemente patogénica en estado hemicígote en el gen *RPS6KA3* c.1762G>A (p.Glu588Lys). Dicha variante se asocia a SCL y sus características clínicas presentan correlación con el paciente.

Se otorgó asesoramiento genético a los papás y se les explicaron las características de la patología, el pronóstico, así como el riesgo de recurrencia. El paciente se mantiene en seguimiento por un equipo multidisciplinario, con una vigilancia dirigida ante el diagnóstico de base. Cardiopediatría reportó ecocardiograma sin alteraciones; el servicio de

Figura 3 Exploración física de extremidades superiores del paciente



Se muestran los dedos anchos y afilados típicos del síndrome de Coffin-Lowry

Neuropediatría reportó electroencefalograma con disfunción bioeléctrica moderada para su edad, tomografía computada de cráneo con resultado normal y *test* Denver que demostró 2 años de retraso para su edad cronológica en el área personal social. La valoración oftalmológica reportó ametropía en ambos ojos. Se realizaron radiografías de columna y cráneo y no presentaron alteraciones; la radiografía de mano presentó edad ósea de 3 años; el resultado del ultrasonido renal fue normal. El paciente contó con biometría hemática, química sanguínea, electrolitos séricos, pruebas de función hepática y pruebas de función tiroidea en rangos de referencia para su edad.

La información recabada, las fotografías y la muestra biológica fueron obtenidas con el consentimiento informado por escrito de los padres.

Discusión

El SCL es un síndrome dominante ligado al cromosoma X que se caracteriza típicamente por retraso psicomotor y del crecimiento, dismorfia facial, anomalías en los dedos y cambios esqueléticos progresivos. Sin embargo, la presentación clínica del síndrome puede ser notablemente variable en gravedad y en la expresión de las características clínicas.^{7,15} Las alteraciones esqueléticas incluyen cifoescoliosis progresiva, hiperostosis cortical y otros cambios radiológicos menores. Además, se pueden encontrar cambios cardiacos, neurológicos o psiquiátricos.^{1,9} Se informan anomalías cardiacas en menos del 20% de los varones afectados, y la miocardiopatía es una de las complicaciones raras pero informadas de este trastorno. Sin embargo, la miocardiopatía no está bien caracterizada en el SCL.^{16,17}

Aproximadamente el 70-80% de los casos surgen de mutaciones *de novo*.^{18,19} En el caso del paciente, no fue posible contar con estudio de segregación de la madre, por lo que no es posible confirmar si se trata de una variante *de novo* o heredada. Actualmente, se han reportado más de 140 variantes diferentes en pacientes, incluidas 30% de variantes de sentido equivocado, 15% de variantes sin sentido, 20% de errores de corte y empalme y 30% de microdeleciones o inserciones.¹⁴ En este caso, se encontró en el gen *RPS6KA3* la variante c.1762G>A (p.Glu588Lys) en estado hemicígote, la cual es una variante de sentido equivocado que no se ha reportado previamente en la literatura y no está presente en la base de datos de población gnomAD. Consiste en un cambio de guanina por adenina en el nucleótido 1762 de la secuencia codificante del gen, lo que origina un cambio de ácido glutámico por lisina en el aminoácido 588 de la proteína codificada. De acuerdo con las directrices del Colegio Americano de Genética Médica y Genómica para la interpretación de variantes de secuencia,

esta variante se clasifica como probablemente patogénica (PP3, PM2, PM5, PP2).²⁰

En China, Fung *et al.* reportaron pacientes con SCL del sexo masculino y las características que comparten estos pacientes con el aquí reportado son las craneofaciales, discapacidad intelectual y retraso en el desarrollo global.⁴ Castelluccio *et al.* en Estados Unidos de Norteamérica reportaron pacientes varones con SCL que comparten con el caso aquí reportado retraso en el habla y anomalías dentales, y dife-

ren de él en la presencia de pezones supernumerarios, *pectus carinatum* y apnea obstructiva del sueño.⁹ Tan *et al.* en Malasia, Costa *et al.* en Brasil y Song *et al.* en Corea presentaron casos de hombres y mujeres con SCL, con poca similitud con el paciente ante la falta de alteraciones esqueléticas, hipertrigliceridemia y esteatosis hepática (cuadro I).¹⁰

Di Satzio *et al.* en Italia, Lv *et al.* en China y Yamoto *et al.* en Japón presentaron casos de hombres y mujeres con SCL en los que sobresalieron alteraciones de tipo oftalmológicas

Cuadro I Casos clínicos de síndrome de Coffin-Lowry reportados en la literatura

País	Autor-año	Sexo	Edad (años)	Breve descripción del caso
Brasil	Costa <i>et al.</i> , 2023 ²	H	8	El paciente presentó discapacidad intelectual, retraso en el desarrollo, hipertelorismo ocular, orejas grandes, maduración esquelética características esqueléticas e hipotonía muscular
Turquía	Kocaaga <i>et al.</i> , 2023 ³	H	4	El paciente presentó discapacidad intelectual, retraso en el habla, braquicefalia, microcefalia, fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo, hipotonía muscular, características faciales, esqueléticas y dentales
China	Fung <i>et al.</i> , 2019 ⁴	H	10	Este paciente presentó discapacidad intelectual, características faciales, micrognatia, dedos cónicos, pliegue hipotenar transverso, anomalías de la columna, alteraciones conductuales, hipotonía muscular y enfermedad cardiovascular
China	Fung <i>et al.</i> , 2019 ⁴	H	3	El paciente presentó retraso en el neurodesarrollo, características faciales, micrognatia, eversión del labio inferior, <i>pectus carinatum</i> , estatura baja, anomalías de la columna, hipotonía muscular, pérdida auditiva neurosensorial y enfermedad cardiovascular
China	Jin <i>et al.</i> , 2022 ⁵	H	5 meses	El paciente de este caso presentó retraso en el desarrollo global, hipertelorismo ocular, puente nasal deprimido, estatura baja, hipotonía muscular, pérdida auditiva neurosensorial, enfermedad cardiovascular, audición anormal y cráneo anormal
EEUU	Castelluccio <i>et al.</i> , 2019 ⁹	H	12	Este paciente presentó paladar hendido, laringomalacia y reflujo vesicoureteral, discapacidad intelectual, retraso en el habla, ptosis, hipertelorismo ocular, nariz de base ancha, anomalías dentales, úvula bifida, pezones supernumerarios, manifestaciones esqueléticas y apnea obstructiva del sueño
EEUU	Castelluccio <i>et al.</i> , 2019 ⁹	H	11	El paciente presentó discapacidad intelectual, retraso en el habla, características faciales, pezones supernumerarios e invertidos, manifestaciones esqueléticas
Malasia	Tan <i>et al.</i> , 2023 ¹⁰	H	3	Paciente con antecedentes perinatales de restricción de crecimiento intrauterino, al nacimiento ictericia, hipertrigliceridemia y esteatosis hepática, retraso en el desarrollo, frente prominente, fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo, hipertelorismo ocular, tabique nasal grueso, labios gruesos, alteraciones esqueléticas, <i>pectus carinatum</i> , pseudo epífisis metacarpianas y dedos cónicos
Italia	Di Satzio <i>et al.</i> , 2021 ¹¹	H	20	El paciente presentó discapacidad intelectual, retraso en el habla, problemas de conducta, características faciales, esqueléticas e hipotonía muscular
Corea	Song <i>et al.</i> , 2023 ¹²	M	8	La paciente presentó discapacidad intelectual, frente prominente, hipertelorismo ocular, anomalías dentales, micrognatia, <i>pectus carinatum</i> , estatura baja, dedos cónicos, anomalías de columna y menstruación irregular
China	Cong <i>et al.</i> , 2022 ¹⁸	M	17	Esta paciente presentó discapacidad intelectual, retraso en el habla, fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo, puente nasal deprimido, nariz de base ancha, narinas antevertidas, enfermedad cardiovascular y menstruación irregular
China	Lv <i>et al.</i> , 2019 ¹⁹	H	1	El paciente no tuvo antecedentes perinatales ni al nacimiento, presentó discapacidad intelectual, retraso en el desarrollo global, frente prominente, fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo, hipertelorismo ocular, eversión del labio inferior, pabellones auriculares grandes, estatura baja, dedos cónicos, pérdida auditiva neurosensorial, audición anormal y resonancia magnética o radiografía de cráneo con anomalías
Japón	Yamoto <i>et al.</i> , 2020 ²¹	M	6	Esta paciente presentó discapacidad intelectual, retraso en el habla, problemas de conducta, características faciales, esqueléticas y convulsiones

H: hombre; M: mujer; EEUU: Estados Unidos

y neurológicas similares a nuestro caso.^{11,19,21} Cong *et al.* en China, Kocaaga *et al.* en Turquía y Jin *et al.* en China presentaron casos de hombres y mujeres con SCL en los que destaca la presencia de cráneo anormal, hipotonía muscular, pérdida auditiva neurosensorial, enfermedad cardiovascular y menstruación irregular. De estas características, nuestro paciente presentó alteraciones en cráneo como frente y pabellones auriculares prominentes (cuadro I).^{3,5,18}

Cabe mencionar que varios autores como Fung *et al.*, Jin *et al.*, Song *et al.* y Lv *et al.* reportaron estatura baja; sin embargo, el paciente aquí reportado presentó peso y talla en percentiles altos: p 90-97 y p > 97, respectivamente, lo que contribuye a ampliar la variabilidad fenotípica de este síndrome.^{4,12,19} Al mismo tiempo, la talla en percentiles altos en conjunto con características faciales como la frente amplia y las fisuras palpebrales dirigidas hacia abajo llevaron a considerar en algún momento el probable diagnóstico de síndrome de Sotos, el cual no se describe generalmente como un diagnóstico diferencial; de estos, los más reconocidos son el síndrome FG tipo 1, el síndrome de Borjeson-Forsman-Lehmann, el síndrome de Pitt-Hopkins y el síndrome de Williams.²²

Conclusiones

Se hizo correlación clínica-molecular entre las características clínicas del paciente y las reportadas en la literatura para el SCL, por lo cual se llegó a la conclusión del diagnóstico, ya que el paciente presentaba características clínicas compatibles, entre estas la frente amplia y abombada, fisuras palpebrales dirigidas hacia abajo, *filtrum* plano, diastema, pabellones auriculares prominentes, dedos anchos y cónicos, edad ósea retrasada, retraso del lenguaje y del neurodesarrollo.

Para el diagnóstico del SCL es necesario tanto un abordaje clínico como estudios específicos de biología molecular. Asimismo, al establecer la correlación clínica-molecular se contribuyó a la ampliación del espectro fenotípico. Además, se encontró una variante de sentido equivocado del gen *RPS6KA3* c.1762G>A (p.Glu588Lys), no reportada previamente en la literatura, con lo que también se contribuyó a la ampliación del espectro molecular.

Declaración de conflicto de interés: las autoras han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno relacionado con este artículo.

Referencias

1. Rogers RC. Coffin-Lowry syndrome. Cassidy and Allanson's Management of Genetic Syndromes. 2020;171-84. doi: 10.1002/9781119432692.ch
2. Costa M, Prudente GD, Vicente JF, et al. Síndrome de Coffin-Lowry: uma abordagem diagnóstica, evolução clínica e revisão. Braz J Hea Rev. 2023;6(5):21871-9. doi: 10.34119/bjhrv6n5-219
3. Kocaaga A, Yimenicioglu S. A rare case of Coffin-Lowry syndrome accompanied by a copper-beaten skull appearance. Neurol Asia. 2023;28(1):227-31. doi: 10.54029/2023jyx
4. Fung JLF, Rethanavelu K, Luk H-M, et al. Coffin-Lowry syndrome in Chinese. Am J Med Genet A. 2019;179(10):2043-8. doi: 10.1002/ajmg.a.61323
5. Jin H, Li H, Qiang S. Coffin-Lowry Syndrome induced by RPS6KA3 gene variation in China: A case report in twins. Medicina (Kaunas). 2022;58(7):958. doi: 10.3390/medicina58070958
6. Figueira H, Medina P, Jesus G, et al. Oral findings in Coffin-Siris syndrome: A case report. Rev Port Estomatol Med Dent Cir Maxilofac. 2021;62(1). doi: 10.24873/j.rpemd.2021.03.826
7. Brás A, Pedruco A, Maia S, et al. A bizarre gait as a result of overlapping functional disorder with coffin-Lowry syndrome. Mov Disord Clin Pract. 2019;6(6):491-3. doi: 10.1002/mdc3.12778
8. Wen X, Du J, Li Z, et al. Establishment of linkage phase, using Oxford Nanopore Technologies, for preimplantation genetic testing of Coffin-Lowry syndrome with a de novo RPS6KA3 mutation. Front Genet. 2023;14. doi: 10.3389/fgene.2023.1169868
9. Castelluccio VJ, Vetrini F, Lynnes T, et al. An unusual cause for Coffin-Lowry syndrome: Three brothers with a novel microduplication in RPS6KA3. Am J Med Genet A. 2019;179(12):2357-64. doi: 10.1002/ajmg.a.61353
10. Tan SL, Ahmad Narihan MGB, Koa AJ. An unexpected presentation of very severe hypertriglyceridemia in a boy with Coffin-Lowry syndrome: a case report. BMC Pediatr. 2023;23(1). doi: 10.1186/s12887-023-04376-5
11. Di Stazio M, Bigoni S, Luso N, 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):1105. doi: 10.3390/brainsci11081105
12. Song A, Im M, Kim M-S, et al. First female Korean child with Coffin-Lowry syndrome: a novel variant in RPS6KA3 diagnosed by exome sequencing and a literature review. Ann Pediatr Endocrinol Metab. 2023;28(1):67-72. doi: 10.6065/apem.2142134.067
13. Ghose S, Nisar F, Aleem BA. Airway management of a patient with coffin-lowry syndrome: a case report. BMC Anesthesiol. 2024;24(1):291. doi: 10.1186/s12871-024-02667-7
14. Marques P, Schneider A, Pannetier S, et al. Coffin-Lowry syndrome. Eur J Hum Genet [Internet]. 2010;18(6):627-33. doi: 10.1038/ejhg.2009.189
15. Tise CG, Matalon DR, Manning MA, et al. Short bones, renal stones, and diagnostic moans: Hypercalcemia in a girl found to have Coffin-Lowry syndrome. J Investig Med High Impact Case Rep. 2022; 10:23247096221101844. doi: 10.1177/23247096221101844
16. Touma M, Moukarzel A, Yammine T, et al. Novel missense mutation c.1784A>G, p. Tyr595Cys in RPS6KA3 gene re-

- sponsible for Coffin–Lowry syndrome in a family with variable features and diabetes 2. *Clin Dysmorphol*. 2021;30(1):32-5. doi: 10.1097/mcd.0000000000000343
17. Facher JJ, Regier EJ, Jacobs GH, et al. Cardiomyopathy in coffin–Lowry syndrome. *Am J Med Genet A*. 2004;128A(2):176-8. doi: 10.1002/ajmg.a.30056
 18. Cong Y, Jin H, Wu K, et al. Case Report: Chinese female patients with a heterozygous pathogenic RPS6KA3 gene variant c.898C>T and distal 22q11.2 microdeletion. *Front Genet*. 2022;13. doi: 10.3389/fgene.2022.900226
 19. Lv Y, Zhu L, Zheng J, et al. Growth concerns in coffin–Lowry syndrome: A case report and literature review. *Front Pediatr*. 2019;6. doi: 10.3389/fped.2018.00430
 20. Richards S, Aziz N, Rehm H, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: A joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genetics in Medicine*. 2015;17(5):405-24. doi: 10.1038/gim.2015.30
 21. Yamoto K, Saito H, Fujisawa Y, 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 Rep*. 2020;8(6):1076-80. doi: 10.1002/ccr3.2826
 22. Rogers RC, Abidi FE. RPS6KA3-Related Intellectual Disability. 2002 Jul 16 [Updated 2023 Mar 16]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. *Gene Reviews*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2025. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1346/>