



112422
2

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ

SINDROME CARDIOFACIOCUTANEO: UN SINDROME
DISTINTO DEL SINDROME DE NOONAN

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
DERMATOLOGIA PEDIATRICA
P R E S E N T A :
DRA. GLORIA MARIA ROSALES SOLIS

ASESORES: DR. CARLOS ALFREDO MENA CEDILLOS
DRA. ADRIANA VALENCIA HERRERA

COASESOR: DRA. ROSA ISELA ORTIZ DE LUNA



MEXICO, D. F.

SEPTIEMBRE, 2003

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**TESIS
CON
FALLA DE
ORIGEN**

B

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ

SINDROME CARDIOFACIOCUTANEO: UN SINDROME
DISTINTO DEL SINDROME DE NOONAN

TESIS QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
DERMATOLOGIA PEDIATRICA

[Handwritten signature]
SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

PRESENTA:
DRA. GLORIA MARÍA ROSALES SOLÍS

ASESORES
DR. CARLOS ALFREDO MENA CEDILLOS
DRA. ADRIANA VALENCIA HERRERA

COASESOR: DRA. ROSABELLA VORTIZ DE LUNA

[Handwritten signatures]
[Handwritten signature]
[Handwritten signature]



MEXICO, D.F.

SEPTIEMBRE 2003

SUBDIRECCION DE
ENSEÑANZA

2003

TESIS CON
FALLA DE URGEN

AGRADECIMIENTOS

A Dios por permitirme culminar una etapa más en mi carrera profesional

A mi amado esposo por el amor y el apoyo recibido en todo momento, la comprensión y paciencia en tiempos difíciles. Gracias por ser mi compañero, amigo, confidente, consejero, la fuente de mi inspiración y la razón de mi vida.

A mis padres por el amor y el apoyo incondicional que siempre he recibido. Gracias por la confianza que en mí han depositado para realizar todas y cada una de mis metas.

A mi hermano por el apoyo profesional, pero sobre todo por el ánimo que me brindas y el buen sentido del humor que te caracteriza.

A mis abuelitos, tíos, primos y amigos por el apoyo de siempre gracias.

D

INDICE

Página

Título.....	1
Introducción.....	1
Justificación.....	23
Objetivo.....	24
Material y Métodos.....	25
Resultados.....	53
Discusión.....	58
Conclusión.....	60
Bibliografía.....	61

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1.- TITULO:

Síndrome Cardio-Facio-Cutáneo: Un Síndrome distinto del Síndrome de Noonan

2.- MARCO TEORICO.

INTRODUCCION.

El Síndrome Cardio-Facio-Cutáneo (CFC) fue descrito por vez primera en 1986 por Reynolds y cols. Este se caracteriza por anomalías ectodérmicas, fásic característica, defectos cardíacos congénitos, falla en el crecimiento y retardo mental. Las anomalías faciales y cardíacas son similares a las descritas en el Síndrome de Noonan (SN), pero sin embargo los autores diferencian el CFC de SN basados en apariencia craneofacial, presencia de anomalías en piel y cabello y su ocurrencia esporádica. Subsecuentemente otros casos de CFC fueron descritos, pero todos los autores comentan sobre la similitud entre este y el SN. (1)

Desde la descripción original por Reynolds y cols. en 1986, el Síndrome CFC ha sido reportado en por lo menos 53 pacientes (Neri y cols. 1987; Verloes y cols. 1988; Charzanowska y cols. 1989; Mucklow, 1989; Sorge y cols. 1989; Gross-Tsur y cols. 1990; Havkin y cols. 1990; Pierard y cols. 1990; Botani y cols. 1991; Corsello y Giuffrè, 1991; Fryer y cols. 1991; Matsuda y cols. 1991; Ades y cols. 1992; Ghezzi y cols. 1992; Kajir y cols. 1992; Somer y cols. 1992; Turnpenny y cols. 1992; Borradori y Blanchet-

TESIS CON
FALLA DE CUBRILLO

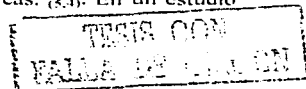
Bardon, 1993; Dunya y cols. 1993; Raymond y Holmes, 1993; Krajewska-Walasek y cols. 1996; Dagmar Wieczorek y cols. 1997; Verloes-Le Ferrer y cols. 1998). Cuatro casos reportados por Cantú y cols. deberían ser agregados a esta lista de casos publicados junto con otros casos reportados por Baraitzen y Patton (1986), quien probablemente describió la misma condición. (2)

Varios diagnósticos diferenciales han sido considerados en pacientes con Síndrome CFC. Uno es el Síndrome de Noonan el cual muestra una notable superposición al CFC. Otro es el Síndrome Neurofibromatosis-Noonan, y Síndrome Costello. Otro posible diagnóstico diferencial, es el síndrome de Watson. Watson describió síndromes familiares de estenosis pulmonar, múltiples manchas café con leche e inteligencia normal baja. Allanson y Watson (1987) concluyeron que este síndrome es una entidad distinta con herencia autosómica dominante. El síndrome de Costello también es uno de los principales diagnósticos diferenciales. Este se caracteriza por pobre crecimiento postnatal, retardo en el crecimiento, facies características y papiloma nasal. Debido a las características superpuestas, facies, defectos cardíacos, anomalías de piel y cabello y retardo mental, puede ser difícil separarlo del síndrome CFC. Sólo la detección de bases moleculares, probaría estas condiciones. El síndrome CFC, Noonan y Costello son realmente entidades distintas.

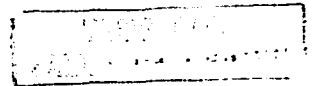
TESIS CON
TALLA DE ORIGEN

El síndrome Cardio-Facio-Cutáneo es una entidad reconocida recientemente, caracterizada por múltiples anomalías congénitas y retardo mental. Las características típicas incluyen anomalías craneofaciales, retardo psicomotor y del crecimiento, defectos cardiacos congénitos y anomalías cutáneas. Algunas de esas manifestaciones fenotípicas se asemejan a las observadas en el Síndrome de Noonan. (3) De esta manera solo pocos estudios han delineado las manifestaciones cutáneas del Síndrome Cardio-Facio-Cutáneo (3,7). Reynolds y cols., describieron por vez primera esta entidad, y observaron ocho pacientes quienes tuvieron cuatro anomalías consistentes: 1) retardo psicomotor y del crecimiento en la infancia temprana, con varios hallazgos neurológicos, tales como hipotonía, atrofia cerebral, macrocefalia o nistagmus; 2) anomalías cardiacas tales como estenosis pulmonar y defectos atrio-septales; 3) características faciales típicas con una relativa desproporción facial, frente alta, constricción bitemporal, inclinación antimongólica de la fisura palpebral, puente nasal deprimido y orejas rotadas posteriormente con hélices gruesos; y 4) piel y cabello anormal. (1,5).

Las manifestaciones cutáneas en el Síndrome Cardio-Facio-Cutáneo han sido pobremente caracterizadas. En muchas instancias descripciones clínicas fueron breves y no dejaron un diagnóstico clínico. A la fecha solo dos reportes han aparecido en publicaciones dermatológicas. (5,6). En un estudio



realizado con 24 pacientes con Síndrome Cardio-Facio-Cutáneo se encontró que todos los pacientes tuvieron anomalías en el cabello. Las alteraciones más frecuentemente observadas fueron cabello rizado, crespo, disperso y/o fino; y menos frecuentemente quebradizo, basto o lanudo, con ocasionalmente con una línea de cabello posteroinferior. El estudio bajo luz polarizada reveló pocos cabellos distróficos con una estructura irregular en la raíz del cabello en un caso. En 45% de los casos se encontró cejas y pestañas dispersas. (3,6). En casi todos los pacientes se encontró hiperqueratosis ictiosiforme (1,3, 7), piel seca, áspera, y escamosa (3, 6, 8, 9), y lesiones foliculares (1, 3, 4, 6, 10). Siete de los ocho pacientes descritos por Reynolds y cols. tuvieron manifestaciones cutáneas que variaron desde una ictiosis severa a áreas de piel seca e hiperqueratósica. Los hallazgos en las biopsias de piel de cuatro pacientes fueron no específicos y solo un caso con patrón de genodermatosis hiperqueratósica. En los reportes de Verloes y cols. (10) y Piérard y cols. (4) un paciente desarrolló queratosis pilar en la cara y brazos, mientras que otros tuvieron queratosis granular sobre hélix y rodillas y placas hiperqueratósicas y eritematosas, sobre mejillas, tronco, y extremidades superiores. En estos casos los hallazgos de la biopsia de piel fueron hiperqueratosis aneal con hiperplasia y distrofia de los conductos de las glándulas sudoríparas. (4,10).



En otros reportan (1) hiperqueratosis de la epidermis con adelgazamiento de la capa granular consistente con ictiosis. Además se encontraron folículos pilosos inmaduros o rotos por queratina defectuosa.

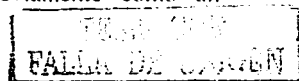
Otras manifestaciones cutáneas frecuentes incluyen dermatitis seborreica o lesiones eccematosas, (1,3,7,8,11) hemangiomas cavernosos y planos, (3,10,12) olor corporal desagradable o sudor maloliente, (3,5,10) distrofia ungueal, (3,7,10,12) finalmente en alguno pacientes se ha observado linfedema de extremidades, anomalías en pliegues palmoplantares y crestas dérmicas (3,8). Sin embargo el diagnóstico de síndrome Cardio-Facio-Cutáneo puede ser hecho virtualmente "a primera vista" en algunos casos (8), y la diferenciación clínica con el síndrome de Noonan puede ser difícil. (3,8,10,13). Además otros síndromes tales como el síndrome de Ullrich-Turner, síndrome C, síndrome Pallister mosaico aneuploide y síndrome Crowe-Dickermann mostraron una superposición fenotípica con el síndrome Cardio-Facio-Cutáneo y el síndrome de Noonan, excepto con lo que respecta a las características faciales. (3,10,14).

En el síndrome de Noonan, las manifestaciones cutáneas incluyen: Nevos pigmentados, manchas café con leche y lentiginos, las cuales fueron reportadas en 25%, 10% y 2% de los casos respectivamente (15). En otros estudios realizados por Méndez y Opitz (16) se encontró que 27% de 121 casos tuvieron nevos, lunares, uñas distróficas, cabello rizado, piel

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

hiperelástica o linfedema. En algunos casos se ha observado una asociación con neurofibromatosis (15). Sin embargo, en contraste con el síndrome Cardio-Facio-Cutáneo, cambios cutáneos ictiosis-like, queratosis pilaris y queratosis pilaris atrófica faciei solo han sido observados en casos únicos (3,15,22), sin embargo más de 300 casos de Síndrome de Noonan han sido reportados (15). Esto permanece siendo visto de todos modos como anomalías cutáneas que representan una verdadera superposición entre el síndrome de Noonan y el síndrome Cardio-Facio-Cutáneo o una integración errónea de casos de síndrome Cardio-Facio-Cutáneo sin el síndrome de Noonan. En efecto, Reynolds y cols. y Verloes y cols. (10), describieron pacientes con síndrome Cardio-Facio-Cutáneo quienes fueron primero diagnosticados como síndrome de Noonan. No es notable que en los casos originalmente descritos por Noonan y Ehmke, el cabello rizado fue la única manifestación cutánea peculiar (23,24). Fryer y cols. (1), sin embargo cuestionaron la validez de separar el síndrome Cardio-Facio-Cutáneo del síndrome de Noonan, por sus múltiples similitudes. Solo estudios moleculares y genéticos permitirá diferenciar a estas dos entidades definitivamente.

El síndrome de Noonan fue reconocido por primera vez en 1963 cuando Noonan y Ehmke describieron series de pacientes con características faciales inusuales y múltiples malformaciones, incluyendo enfermedad cardíaca congénita (23,24). Estos pacientes fueron vistos previamente como un



síndrome de Turner, con el cual el síndrome de Noonan comparte características clínicas. La observación de que estos pacientes cuentan con cariotipo normal fue importante para hacer la distinción entre síndrome de Turner y síndrome de Noonan. Las características cardinales del síndrome de Noonan son facies inusual (hipertelorismo, epicanto, pliegue antimongólico, ptosis, cuello alado), enfermedad cardíaca congénita (50%), estatura corta y deformidad torácica. Aproximadamente 25% de los individuos con síndrome de Noonan tienen retraso mental. Diátesis hemorrágica esta presente en más de la mitad de los pacientes con síndrome de Noonan. Alteraciones esqueléticas, neurológicas, genitourinarias, linfáticas, oculares y cutáneos pueden estar presentes en varios grados (25,26).

En un estudio realizado en un hospital de Roma, se revisaron las características fenotípicas del síndrome de Noonan en 190 niños (ver tabla 3). En este estudio se concluyó que el síndrome de Noonan cuenta con un gran rango de expresión clínica. Las malformaciones cardíacas también son heterogéneas. En la actualidad se desconoce si la variabilidad clínica es reflejo de la expresión variable del mismo defecto congénito o en contraparte la heterogeneidad genética puede estar involucrada en la similitud de fenotipos debido a diferentes entidades genéticas.

Un punto importante fuera de los aspectos clínicos y las malformaciones asociadas al síndrome de Noonan, puede ser el diagnóstico temprano y el

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

tratamiento oportuno. Los pacientes con síndrome de Noonan pueden gozar de buena salud y un grado de inteligencia normal, con una integración adecuada en la vida social.

La asociación del síndrome de Noonan con tipos peculiares de defectos cardíacos podría usarse como dirección para la investigación del gen del síndrome de Noonan para investigar genes específicos.

En el síndrome Cardio-Facio-Cutáneo no hay historia de consanguinidad y edad avanzada en los padres solo se ha reportado en pocos casos (9,10). Todos los casos reportados fueron esporádicos con dos posibles excepciones. (10,11) y ambos sexos fueron igualmente afectados. Esto sugiere que la condición esta relacionada con una nueva mutación de un gen autosómico dominante.

(3,8). Sin embargo, Verloes y cols. (10) observaron características dismórficas y queratosis pilar de los brazos y tórax en el padre de su segundo paciente, lo cual sugirió una transmisión autosómica dominante. Las características dismórficas en la madre de nuestro segundo paciente apoya este hecho. En contraste Chrzanowska y cols. no excluyen la herencia autosómica recesiva.

En el síndrome de Noonan la expresión fenotípica es extremadamente variable, algunos sujetos afectados muestran solo características menores del síndrome. Las malformaciones cardíacas son también heterogéneas. Estenosis pulmonar con o sin displasia de la válvula pulmonar y cardiomiopatía hipertrófica son los defectos cardíacos clásicos reportados en

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

síndrome de Noonan. Sin embargo, defectos atrioseptales, atrioventriculares, lesiones obstructivas izquierdas, tetralogía de Fallot y conducto arterioso también han sido descritas.

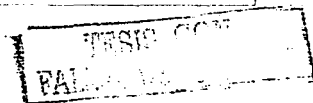
La herencia autosómica dominante ha sido documentada en algunas familias, sin embargo muchos casos aparecen esporádicamente. El diagnóstico de síndrome de Noonan es principalmente clínico debido a que no existe una prueba diagnóstica disponible. Sin embargo, un gen para el síndrome de Noonan ha sido mapeado por análisis del cromosoma 12q, pero el gen o los genes del síndrome no han sido identificados aún.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla I

Resumen de las características principales encontradas en 46 casos publicados de Síndrome Cardio-Facio-Cutáneo.

Características generales	Número
Masculino/femenino	23/23
Edad paterna mayor de 35 años	18/30 (60%) media 38
Edad materna mayor de 35 años	13/33 (39%) media 31
Polihidramnios	8/36 (22%)
Nacimiento prematuro	15/45 (33%)
Pequeño para la edad gestacional	9/33 (27%)
Estatura corta postnatal	31/46 (67%)
Retardo psicomotor (IQ)	43/46 (93%)
<ul style="list-style-type: none"> • Limitrofe • Leve • Moderado a severo • Desconocido 	<p style="text-align: center;">9</p> <p style="text-align: center;">7</p> <p style="text-align: center;">17</p> <p style="text-align: center;">10</p>
Macrocefalia relativa	40/44 (91%)
Pelo anormal	46/46 (100%)
Compromiso cutáneo	41/45 (91%)
Defecto cardíaco/Soplo	39/46 (85%)
Cariotipo normal	45/46 (97%)



Otros hallazgos comunes fueron: Cuello corto (33), Edad ósea retardada (20), cuello alado (15), hipotonía (15), estrabismo (13), nistagmus (10), hidrocefalia (9), tórax en quilla (9), laxitud de articulaciones (9), pectum excavatum (9), EEG anormal (8), atrofia cortical (8), hernia (8), criptorquidia (8), cúbito valgus (8), convulsiones (7), esplenomegalia (7), dilatación ventricular leve (4), hepatomegalia (4), tórax en tonel (4), rigidez (4), disco óptico pálido (3), olor corporal desagradable (2), paladar hendido submucoso (2).

TESIS CON
TALLA DE ORIGEN

Tabla 2

Hallazgos clínicos en 53 pacientes publicados previamente con Síndrome Cardio-Facio-Cutáneo comparado con Síndrome de Noonan

<i>CARACTERISTICAS MAYORES</i>	Síndrome Cardio-Facio-	Síndrome
	Cutáneo (n=53)	Noonan
I. Anomalías ectodérmicas	53/53 (100%)	27-35%
Cabello anormal	53/53 (100%)	27%
Disperso	40/53 (75.5%)	nd
Rizado	30/53% (56%)	27%
Fino/delgado	18/53 (34%)	nd
Cejas y pestañas dispersas	15/53 (28.3%)	nd
Pobre crecimiento de cabello	9/53 (17%)	nd
Piel anormal	44/53 (83%)	2-27%
Hiperqueratosis	23/44 (52.3%)	5%
Piel seca	9/44% (20.5%)	nd
Piel eccematosa	8/44% (18.2%)	nd
Queratosis pilar	5/44 (11.4%)	nd
Dermatitis seborreica	4/44 (9.1%)	nd
Piel laxa	4/44 (9.1%)	nd
Papilomatosa	nd	nd
Acantosis nigricans	2/44 (9.1%)	Nd

TESIS CON
FALLA EN LA BIBLIOTECA

<i>CARACTERISTICAS MAYORES</i>	Síndrome Cardio-Facio- Cutáneo (n=53)	Síndrome Noonan
II. Características faciales	49/53 (92.5%)	
III. Defectos cardíacos	42/53 (79.2%)	50-66.6%
Estenosis pulmonar	16/42 (38.1%)	50%
Defecto atrioseptal	12/42 (28.6%)	10%
Cardiomiopatía	10/42 (23.8%)	10%
Defecto ventriculoseptal	4/42 (9.5%)	5%
Otros	13/42 (31.0%)	Nd
IV. Falla en el crecimiento	40/53 (75.5%)	53-60%
V. Retardo mental	50/53 (94.3%)	24-35%
<i>CARACTERISTICAS MENORES</i>		
Deformidad del tórax	38/53% (71.7%)	53-70%
Macrocefalia relativa	37/53 (69.8%)	nd
Hidrocefalo	21/53% (39.6%)	nd
Anomalías estructurales del cerebro	5/53 (9.4%)	raro
Alto peso al nacer	19/53 (35.8%)	nd
Dificultades en alimentación	17/53 (32.1%)	40-75%
Hipotonía muscular	15/53 (28.3%)	nd
Polihidramnios	10/53 (18.9%)	33%
Nistagmus	9/53 (17.0%)	nd
Convulsiones	6/53 (11.3%)	nd

nd: No descritos

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TABLA 3

Características fenotípicas en 190 pacientes con síndrome de Noonan.

Características clínicas	Individuos afectados	Porcentaje
Talla baja	62/190	32.6%
Macrocefalia	101/190	53.1%
Anomalías faciales	190/190	100%
Hipertelorismo	123/190	64.7%
Fisura palpebral antimongólica	182/190	95.7%
Ptosis palpebral	170/190	89.4%
Épicanto	85/190	44.7%
Implantación baja de orejas	176/190	92.6%
Orejas dismórficas	167/190	87.8%
Cuello corto/cuello alado	56/190	29.45
Defectos cardíacos	160/190	84.2%
Anomalías esternales	102/190	53.65%
Pezones separados	81/190	42.6%
Anomalías en codos	51/190	26.8%
Criptorquidia	71/190	65.7%
Retardo en el desarrollo	24/190	12.6%

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TABLA 4

Defectos cardíacos encontrados en 160 pacientes con síndrome de Noonan.

DEFECTO CARDÍACO	INDIVIDUOS AFECTADOS	PORCENTAJE
Estenosis valvular pulmonar	64/160	40%
Defecto atrioventricular septal	22/160	13.8%
Coartación de la aorta	20/160	12.5%
Cardiomiopatía hipertrofica	14/160	8.8%
Defecto atrioseptal (tipo ostium secundum)	13/160	8.1%
Anomalías de válvula atrioventricular izquierda	7/160	4.4%
Defecto ventricular septal	7/160	4.4%
Tetralogía de Fallot	6/160	3.8%
Conducto arterioso	2/160	1.3%
Atresia pulmonar/septum ventricular intacto	2/160	1.3%
Conexión anómala de venas pulmonares	2/160	1.3%
Dilatación de la aorta ascendente	1/160	0.6%

TESIS COM
FALSA DE ORIGEN

SÍNDROME DE NOONAN

Expresión fenotípica altamente variable que puede cambiar con la edad.

(Figura 1, Figura 2)



Figura 1



Figura 2

Apariencia facial de pacientes masculinos con Síndrome de Noonan a diferentes edades. (Figura 3, Figura 4, Figura 5)

Apariencia de un niño con síndrome de Noonan a los 4 meses de edad.



Figura 3

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Apariencia de un niño con síndrome de Noonan a los 3 años de edad.



Figura 4

Apariencia de un niño con síndrome de Noonan a los 9 años de edad.



Figura 5

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Las anomalías faciales pueden dificultar el reconocimiento de este síndrome en un recién nacido. En efecto la media de edad del diagnóstico, reportado en la literatura es de 9 años. El retardo en el reconocimiento de estas características distintivas probablemente refleja el involucro fenotípico, en particular anomalías oculares y del puente nasal, las cuales se vuelven menos evidentes con el incremento de la edad. (Figura 6)

Apariencia facial de un recién nacido con síndrome de Noonan



Figura 6

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Anormalidades del cuello:

Un obvio y evidente cuello alado esta generalmente presente en solo una cuarta parte de los casos, mientras que un cuello de apariencia corta, con piel redundante sobre el cuello y la implantación posterior de cabello son más comúnmente observados (Figura 7, Figura 8).

Cuello alado e implantación baja de cabello en un niño con Síndrome de Noonan.

**Figura 7****Figura 8**

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Anormalidades esqueléticas:

Deformidad torácica incluyendo el clásico cambio esternal de Síndrome de Noonan, frecuentemente asociado a tórax en quilla (Figura 9). Cifosis y escoliosis son frecuentemente encontrados, sin embargo los tratamientos médicos o quirúrgicos raramente son requeridos. La deformidad bilateral del cúbito es una anomalía frecuente de las extremidades superiores.

Características deformidades torácica y esternal de síndrome de Noonan



Figura 9

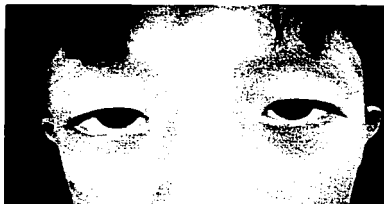
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Síndrome Cardio-Facio-Cutáneo.

Facies dismórfica

**Figura 10**

Ceja y pestañas escasas y dispersas, puente nasal aplanado y base ancha.

**Figura 11**

FALLA DE ORIGEN

Queratosis pilar sobre la superficie flexora y extensora de brazos.

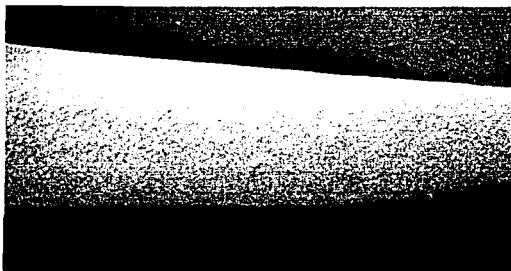


Figura 12

Pectum excavatum en un paciente con Síndrome CFC



Figura 13

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

JUSTIFICACIÓN

En épocas pasadas, se consideraba que el síndrome de Noonan y el síndrome Cardio-Facio-Cutáneo representaban entidades distintas, pero al comparar los signos y síntomas asociados con los dos fenotipos, resulta difícil establecer diferencias entre ambos. Por lo que en la actualidad existe controversia con respecto a estos dos síndromes. En la literatura hay autores que apoyan la teoría de que ambos síndromes se refieren a la misma entidad y otros que establecen que existe una clara diferencia entre ambos. Neri y cols. (1991) defiende el punto de que el síndrome Cardio-Facio-Cutáneo y síndrome de Noonan son clínicamente distinguibles y etiológicamente diferentes.

Por otro lado Fryer y cols. (1991) y Ward y cols. (1994) creen que el síndrome Cardio-Facio-Cutáneo cae dentro del espectro del síndrome de Noonan.

Ciertamente es difícil resolver este problema nosológico en base solo a los hallazgos clínicos, pero futuras investigaciones moleculares pueden ayudar a resolver este problema. Por todo lo anterior se hizo un estudio minucioso de las características clínicas y fenotípicas de pacientes con estos dos padecimientos, para establecer sus similitudes y diferencias.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

OBJETIVO

Estudiar las características clínicas y fenotípicas de los pacientes con síndrome Cardio-Facio-Cutáneo y síndrome de Noonan, y establecer si existen diferencias entre ambos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MATERIAL Y METODO

➤ Diseño del estudio:

Estudio retrospectivo, observacional, comparativo, descriptivo.

➤ Población del estudio:

Pacientes con diagnóstico de Síndrome Cardio-Facio-Cutáneo y Síndrome de Noonan que acuden a los servicios de Dermatología y Genética del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

➤ Sitio de estudio:

Hospital Infantil de México Federico Gómez.

➤ Período del estudio:

Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes con diagnósticos de Síndrome Cardio-Facio-Cutáneo y Síndrome de Noonan en los últimos 16 años en el archivo del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Recursos.

➤ Recursos Humanos:

Asesores de tesis:

Dr. Carlos Alfredo Mena Cedillos, Jefe del Servicio de Dermatología del Hospital Infantil de México.

Dra. Adriana María Valencia Herrera, Adscrito del Servicio de Dermatología del Hospital Infantil de México.

Coasesor:

Dra. Rosa Isela Ortiz De Luna, Adscrito del Servicio de Genética del Hospital Infantil de México Federico Gómez

➤ Tesista:

Dra. Gloria María Rosales Solís. Médico residente de 2º año de Dermatología Pediátrica.

➤ Personal de la Institución:

Personal que labora en el archivo clínico y biblioteca.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

✓ Recursos Materiales:

- Expedientes clínicos
- Acervos bibliográficos y documentos
- Equipo y material de computación
- Fotocopiado y papelería
- Material de impresión y encuadernación.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

REPORTE DE CASOS CLÍNICOS

Caso I

Se trata de femenino de 10 años de edad, nacida de término, madre de 23 años de edad y padre de 36 años, no consanguíneos, ambos sanos. A la exploración presenta pequeñas pápulas e hiperqueratosis folicular sobre la cara y las extremidades, algunas de ellas coalescen para formar placas, presente desde el primer mes de vida. Presentaba también leve retardo en el desarrollo psicomotor. Su cariotipo fue normal. Su desarrollo mental estaba retardado, presentaba fascies dismórfica con hipertelorismo, exoftalmos, constricción bitemporal, Puente nasal deprimido con base ancha, orejas rotadas posteriormente, sus cejas y pestañas estaban dispersas, cabello disperso y crespo, cuello angosto y pectus excavatum y queratodermia palmoplantar (Figura 14-18).

La evaluación ecocardiográfica reveló un defecto atrioseptal. Biopsia de piel con hallazgos compatibles con queratosis pilar.

TOMO CIV
FALLA DE ORIGEN

Apariencia facial con frente prominente, puente nasal deprimido, pliegues epicanto, cejas y pestañas dispersas, con pseudocinofris.



Figura 14

Cabello rizado y crespo, puente nasal aplanado y base ancha y pectum excavatum.



Figura 15

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Vista lateral mostrando implantación baja de orejas, con rotación posterior y engrosamiento del hélix.



Figura 16

Note extensa queratosis pilar en superficies flexoras y extensoras de brazos.



Figura 17

TELLO CUN
FALLA DE ORIGEN

Biopsia de piel: Hiperqueratosis de la epidermis con adelgazamiento de la capa granular, consistentes con ictiosis. Folículos inmaduros situados dentro de la dermis.



Figura 18

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Caso 2

Se trata de paciente femenino de 10 meses de edad, nacida de término, de madre de 33 años y padre de 36 años, obtenida por cesárea, peso al nacer de 2,900 gr. Presentaba hiperqueratosis folicular en cara, tronco y extremidades, formando placas, desarrolladas desde el nacimiento. A la exploración física presentaba moderado retardo en el desarrollo psicomotor, constricción bitemporal, rotación posterior de la oreja, exoftalmos, puente nasal deprimido, cuello angosto, cabello disperso y ceja escasa, soplo cardíaco. Su cariotipo fue normal. El estudio ecocardiográfico reveló una estenosis valvular pulmonar moderada y cardiomiopatía hipertrófica.

Biopsia de piel compatible con queratosis pilar.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Apariencia abultada de bóveda craneal, cejas y pestañas escasas, y pliegue epicanto.



Figura 19

Nótese la constricción bitemporal característica, implantación baja de pabellones auriculares, con rotación posterior, engrosamiento de hélix, puente nasal aplanado y base ancha, lesiones hiperqueratósicas alrededor de la boca y mejillas.



Figura 20

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Biopsia de piel: Hiperqueratosis, acantosis, folículo dilatado con tapón queratósico.

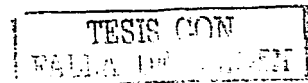


Figura 21

TESIS CON
FALLA DE ENLACE

Caso 3

Se trata de paciente masculino de 1 año 10 meses de edad, hijo de la primera gesta, madre de 24 años y padre de 23 años, cursando con preeclampsia, culmina en cesárea, de 27 semanas de gestación por hipertensión materna incontrolable, peso de 1,230 gr, permaneciendo internado por 2 meses, egresándose sin complicaciones. Antecedente de una hermana fallecida con dermatosis similar y defecto cardíaco. Al examen físico presenta, macrocefalia relativa, hipertelorismo, puente nasal aplanado y con base ancha, implantación baja de pabellones auriculares, pelo y ceja escasa, queratosis pilar, prominencia frontal, estrechamincto bitemporal, epicanto bilateral plegado, desarrollo psicomotor normal, hipotonía muscular, soplo cardíaco detectado desde el nacimiento. El estudio ecocardiográfico reveló corazón normal. La biopsia de piel con hallazgos compatibles con queratosis pilar. cariotipo XY normal.



Bóveda craneal prominente, cabello escaso, implantación baja de pabellones auriculares.



Figura 22

Lesiones queratósicas en cara, eritema, cejas y pestañas escasas y dispersas, puente nasal deprimido y base ancha.



Figura 23

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Biopsia de Piel: Folículo piloso con abundante queratina en su interior.

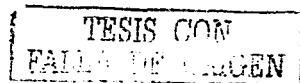


Figura 24

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Caso 4

Paciente femenino de 1 año de edad, producto de la segunda gesta, embarazo normoevolutivo, culminó de término en parto eutócico fortuito, con ligera cianosis, respiro y lloro al nacer; peso al nacer 1,320 gr. es llevada a centro hospitalario donde permanece internada por 15 días y es egresada sin complicaciones. Madre de 24 años aparentemente sana, padre de 23 años sano, hermano de 2 años de edad, con diagnóstico de síndrome Cardio-Facio-Cutáneo. A la exploración física presenta retraso en desarrollo psicomotor, macrocefalia relativa, bóveda craneal prominente, constricción bitemporal, puente nasal aplanada, base ancha, ceja y pelo escaso, implantación baja de pabellones auriculares, engrosamiento del hélix, lesiones hiperqueratósicas en cara y brazos, mancha mongólica en región lumbosacra y soplo cardíaco (Figura 25,26,27). El estudio ecocardiográfico reveló estenosis pulmonar aórtica grave, con hipoplasia anular aórtica e hipoplasia de aorta moderada. Su cariotipo fue normal. Biopsia de piel compatible con queratosis pilar (Figura 28).



Bóveda craneal prominente, macrocefalia relativa, engrosamiento del hélix.



Figura 25

Constricción bitemporal, ceja y cabello escasos, puente nasal aplanado y base ancha.



Figura 26

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Mancha mongólica en región lumbosacra.

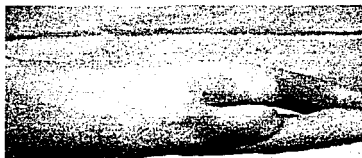


Figura 27

Biopsia de piel: Hiperqueratosis de la epidermis con adelgazamiento de la capa granular. Folículos inmaduros situados dentro de la dermis.



Figura 28

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Caso 5

Paciente masculino de 1 año 9 meses de edad, producto de la tercera gesta, madre de 29 años aparentemente sana, padre de 35 años aparentemente sano, no consanguíneos, 2 hermanos aparentemente sanos. Curso con embarazo normoevolutivo, control prenatal adecuado, culminó de término en cesárea por cesáreas previas, peso de 3800 gr, con datos de apnea obstructiva en cuneros, por lo que ingresa a UCIN, donde permanece por 5 días egresándose sin complicaciones. A la exploración física con talla baja, hipotonía, retardo en el desarrollo psicomotor, manchas café con leche en región dorsal, ptosis palpebral, soplo cardíaco, implantación baja de pabellones auriculares, cuello corto, criptorquidia izquierda, piel laxa.

Biopsia de piel: Diselastosis. Cariotipo normal.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Implantación baja de pabellones auriculares, ptosis palpebral, cuello corto.



Figura 29

Cabello, sin alteraciones., y madarosis



Figura 30

TESIS CON
FALLA DE CUBIEN

Biopsia de piel: Engrosamiento y aumento de la colágena en la dermis, así como fragmentación y variación en el tamaño de las fibras elásticas.

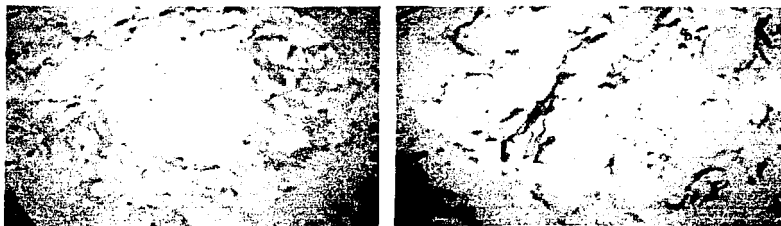


Figura 31

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Caso 6

Paciente masculino de 10 años de edad, producto de la tercera gesta, de madre de 42 años, padre de 50 años, no consanguíneos, 2 hermanos aparentemente sanos. Embarazo normoevolutivo, culmina de término en cesárea por DCP, peso al nacer 4,200 gr, se egresa junto con la madre sin complicaciones. Retraso en el desarrollo psicomotor, con sostén cefálico a los 7 meses de edad. A la exploración física presenta macrocefalia, pelo escaso, ptosis, desviación antimongoloide de ambos ojos, epicanto, implantación baja de pabellones auriculares, implantación baja de cabello, piel elástica y soplo cardíaco. El estudio ecocardiográfico revelo una CIV tipo canal, miocardiopatía hipertrófica y estenosis subaórtica. La biopsia de piel compatible con diselasstosis. Cariotipo XY normal.

TESIS CON
FALLA DE CALIFICACION

Ptosis palpebral, cuello corto, desviación antimongoloide de ambos ojos, epicanto.

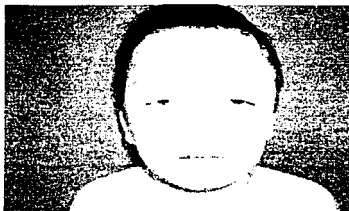


Figura 32

Implantación baja de pabellones auriculares y cabello.



Figura 33

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Biopsia de piel: Fibras fragmentadas de tamaño irregular compatible con disclastosis.



Figura 34

TESIS CON
EVALUACIÓN EN

Caso 7

Paciente masculino de 16 años de edad, producto de la tercera gesta de madre de 27 años, padre de 31 años, no consanguíneos, ambos aparentemente sanos. Cuenta con 2 hermanos aparentemente sanos. Embarazo normoevolutivo, nació de término, por cesárea por presentación pélvica, con datos de asfixia perinatal, permaneciendo internado por dos días. Peso al nacimiento 3,400grs. Retraso en el desarrollo psicomotor, crisis convulsivas e hidrocefalia congénita que requirió colocación de válvula de derivación ventriculoperitoneal a los 6 meses de vida. Antecedente de toracotomía a los 11 años de edad por pericarditis tuberculosa. A la exploración física presenta macrocefalia, pelo escaso, rojizo, frente amplia y prominente, cejas escasas, proptosis ocular, paladar alto, maloclusión dental, pabellones auriculares con implantación baja, soplo sistólico, piel redundante (Figura 35,36,37).

Estudio ecocardiográfico reportó CIV, estenosis pulmonar leve. Cariotipo XY normal. Biopsia de piel compatible con displasias.(Figura 38).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Frente amplia y prominente, cejas y pelo escaso y disperso.



Figura 35

Implantación baja de orejas con anteversión.



Figura 36

TESIS CON
FALLA EN EL JEN

Tórax en quilla con cicatriz quirúrgica.

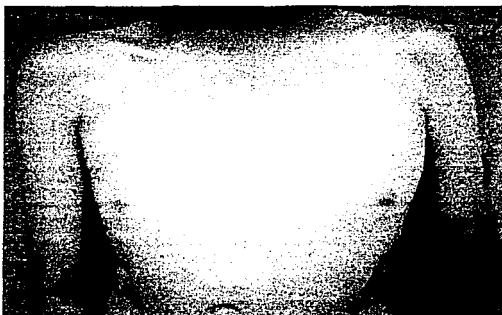


Figura 37

Biopsia de piel: Tinción con H-E para mostrar irregularidad de las fibras de colágena y fragmentación.



Figura 38

TESIS CON
FALLA DE CUBIEN

Caso 8

Paciente masculino de 2 años de edad, producto de la primera gesta, de madre de 24 años de edad, padre de 35 años de edad, no consanguíneos. Embarazo normoevolutivo, culmina de término en parto eutósico, peso al nacer 2,500 gr. Retraso en desarrollo psicomotor. Ectasia pielocalicial bilateral diagnosticada a los 11 meses de edad. A la exploración física presenta dolicocefalia, hipertelorismo, micrognatia, implantación baja de pabellones auriculares, soplo cardíaco, desnutrición grado II, talla baja, piel con lesiones queratósicas en cara y brazos (Figura 39,40,41,42). Estudio ecocardiográfico con CIA. Cariotipo normal. Biopsia de piel no realizada por falta de consentimiento de la madre.

TESIS CON
FALTA DE CARGEN

Dolicocefalia, cejas y pelo escasos.



Figura 39

Implantación baja de orejas, microretrognatia, puente nasal aplanado.



Figura 40

Pectum excavatum.



Figura 41

Queratosis pilaris en brazos.y cara

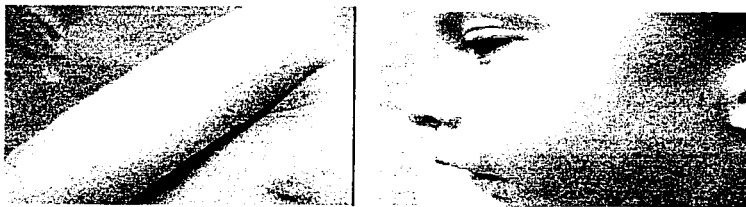


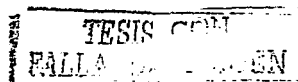
Figura 42

TESIS CON
FALLA DE CALIFICACION

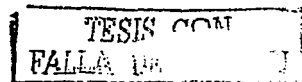
RESULTADOS

Se revisó la literatura sobre el síndrome Cardio-Facio-Cutáneo y el síndrome de Noonan y se describió las características clínicas de cada uno de ellos, y en base a ese análisis se comparó con nuestros pacientes. Se estudiaron un total de 8 pacientes, 2 femeninos y 6 masculinos, con diagnósticos de síndrome CFC (5) y síndrome de Noonan (3). Las principales características y su frecuencia en el síndrome CFC están listadas en la tabla 5. Estos hallazgos son: anomalías ectodérmicas, facies características, defectos cardíacos, falla en el crecimiento y retardo mental. Así también características menores como: Deformidad torácica, relativa macrocefalia, hidrocefalia, anomalías estructurales del cerebro, peso grande al nacer, dificultades en la alimentación, hipotonía muscular, polihidramnios, nistagmus y convulsiones.

Las características faciales de los pacientes con síndrome CFC consistieron en: frente prominente, constricción bitemporal, hipoplasia de cresta supraorbitaria, hipertelorismo, macrocefalia, fisura palpebral antimongólica, puente nasal deprimido y orejas con rotación posterior y hélices prominentes (Ver tabla 3). Los defectos cardíacos se encontraron en 4 de los 5 pacientes con diagnóstico de síndrome CFC (80%). La falla en el crecimiento usualmente es postnatal, sin embargo el peso al nacimiento fue normal en una cantidad considerable de los casos (40%).



El retardo mental puede ser de leve a moderado, y se encontró en el 40% de los pacientes, desafortunadamente no se pudo realizar una prueba formal de coeficiente intelectual en ellos. Las deformidades torácicas se encontraron en el 60% de los casos, siendo el hallazgo más frecuente pectum excavatum. La relativa macrocefalia, se observó en el 100% de los pacientes. En tres de estos se realizó ultrasonido transfontanelar y en uno tomografía axial computada de cerebro confirmando en este último hidrocefalia congénita y atrofia cortical. La frecuencia de anomalías estructurales del cerebro puede ser más alta y quizás explique el significativo retraso mental que acompaña al síndrome CFC. La hipotonía muscular fue mencionada en 60% de los pacientes. Se encontró historia de preeclampsia y prematurez en uno de los pacientes y crisis convulsivas en 1 paciente. No hay historia de consanguinidad en ninguno de los casos, lo cual concuerda con lo reportado en la literatura. La relación hombre-mujer fue casi igual 2:3.



Resumen de las características principales encontradas 5 casos de Síndrome Cardio-Facio-Cutáneo.

Características Generales	Número
Masculino/femenino	2/3
Edad paterna mayor de 35 años	3/5(60%)
Edad materna mayor de 35 años	1 (20%)
Preeclampsia	1 (20%)
Nacimiento prematuro	1 (20%)
Pequeño para la edad gestacional	2 (40%)
Estatura corta postnatal	5 (100%)
Retardo psicomotor (IQ)	5 (100%)
Macrocefalia relativa	5 (100%)
Pelo anormal	5 (100%)
Compromiso cutáneo	5 (100%)
Defecto cardíaco/Soplo	4/1 (80%)
Cariotipo normal	5 (100%)

Hallazgos clínicos encontrados en 5 pacientes con Síndrome Cardio-Facio-Cutáneo comparado con 3 pacientes con Síndrome de Noonan.

<i>CARACTERÍSTICAS MAYORES</i>	Síndrome Cardio-Facio-Cutáneo (n=5)	Síndrome Noonan (n=3)
I. Anomalías ectodérmicas	5/5 (100%)	
Cabello anormal	5/5 (100%)	0
Disperso	5/5 (100%)	nd
Rizado	1/5 (20%)	0
Fino/delgado	4/5 (80%)	nd
Cejas y pestañas dispersas	5/5 (100%)	nd
Pobre crecimiento de cabello	4/5 (80%)	nd
Piel anormal	5/5 (100%)	3/3 (100%)
Hiperqueratosis	4/5 (80%)	0
Piel seca	2/5 (40%)	1/3 (33%)
Piel eccematosa	0/5	nd
Queratosis pilar	4/5 (80%)	1/3 (33%)
Dermatitis seborreica	0/5	nd
Piel laxa	1/5 (20%)	3/3 (100%)

TESIS CON
FACULTAD DE MEDICINA

<i>CARACTERISTICAS MAYORES</i>	Síndrome Cardio- Facio-Cutáneo (n=5)	Síndrome Noonan (n=3)
II. Características faciales	5/5 (100%)	2/3 (66.6%)
III. Defectos cardíacos	4/5 (80%)	2/3 (66.6)%
Estenosis pulmonar	3/5 (60%)	0
Defecto atrioseptal	1/5 (20%)	1/3 (33%)
Cardiomiopatía	0	1/3 (33%)
Defecto ventriculoseptal	0	1/3 (33%)
Otros	0	nd
IV. Falla en el crecimiento	5/5 (100%)	2/3 (66.6%)
V. Retardo mental	2/5 (40%)	0
<i>CARACTERISTICAS MENORES</i>		
Deformidad del tórax	3/5 (60%)	1/3 (33%)
Macrocefalia relativa	5/5 (100%)	0
Hidrocefalo	0	0
Anomalías estructurales del cerebro	1	0
Alto peso al nacer	0	1
Dificultades en alimentación	0	0
Hipotonía muscular	3/5 (60%)	2/3 (66.6%)
Polihidramnios	0	0
Nistagmus	0	0
Convulsiones	1	0

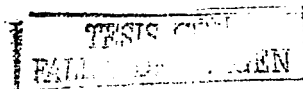
nd: No descrito

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DISCUSIÓN

El síndrome CFC es un síndrome reconocido recientemente, caracterizado por facies anormal, retardo mental variable, enfermedad cardíaca congénita y anomalías ectodérmicas. (3) Sin embargo tiene muchas características en común con el síndrome de Noonan. (13) Este se distingue del síndrome CFC por la presencia de cabello anormal y lesiones hiperqueratóticas y por la ocurrencia esporádica. La apariencia facial no se ha visto sea un criterio fuerte para separar estas dos condiciones. Los defectos cardíacos ocurren frecuentemente en los síndromes CFC (80.4%), y Noonan (50-66%). El espectro de defectos cardíacos se ha visto ser muy similar en ambos síndromes, sin embargo la frecuencia es diferente. La estenosis pulmonar es el defecto cardíaco más común en el síndrome CFC y síndrome de Noonan, seguido por defectos atrioseptales, cardiomiopatías y defectos ventriculoseptales.

La falla en el crecimiento es otra característica común presente en estos dos síndromes. El retardo mental y anomalías ectodérmicas son características principales del síndrome CFC. En general el retardo mental ocurre más frecuentemente en el síndrome CFC (94.6%) que en el síndrome de Noonan. (ver tabla 2), así como también es importante recalcar los grados de este que van desde leve a severo. Las anomalías ectodérmicas han sido reportadas en todos los pacientes con síndrome CFC, sin embargo solo se



han reportado en el 27-35% de los pacientes con síndrome de Noonan. Desafortunadamente la frecuencia de otras anomalías del cabello y la piel no han sido reportadas, a pesar de que el cabello rizado fue descrito primero en el síndrome de Noonan. En particular las lesiones hiperqueratóticas fueron notadas en el 43% de los pacientes con síndrome CFC en contraste con el 5% de los pacientes con síndrome de Noonan.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

TESIS CON
FALLA DE CUBIERTA

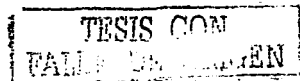
CONCLUSIONES

Las anomalías ectodérmicas, el retardo mental y daño neurológico (hipotonía muscular, nistagmus, convulsiones) son signos clínicos que pueden ayudarnos a distinguir el síndrome CFC del síndrome de Noonan.

Esto también ha sido sugerido por Verloes y cols. (1988), quién sugirió que el retardo mental, hidrocefalia y nistagmus son los principales marcadores que nos ayudan a distinguir estas dos entidades. En contraste Fryer y cols. (1991) encontró que el nistagmus y el cabello disperso son hallazgos consistentes solo con el síndrome CFC y no con el síndrome de Noonan.

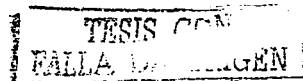
Esto también apoya nuestra revisión en la literatura del síndrome de Noonan.

Más investigaciones clínicas deberían ser hechas para aclarar las diferencias entre estas dos entidades. Las bases moleculares eventualmente resolverán estos problemas, pero por lo tanto el síndrome CFC y el síndrome de Noonan deberían considerarse entidades diferentes.

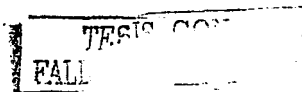


BIBLIOGRAFIA

- 1.- Frayer A.E, Holt PJ, Hughes HE. The Cardio-Facio-Cutaneous (CFC) Syndrome and Noonan Syndrome: Are They the same? Am J Med Genet 1991 38:548-551.(1991)
- 2.- Wieczorek D, Majewski F, Gillessen-Kaesbach G. Cardio-facio-cutaneous (CFC)- syndrome a distinct entity? Report of three patients demonstrating the diagnosis difficulties in delineation of CFC syndrome. Clin Genet 1997; 52: 37-46.
- 3.- Reynolds JF, Neri G, Herrmann JP, y Cols. New multiple congenital anomalies/mental retardation syndrome with cardio-facio-cutaneous involvement: the CFC syndrome. Am J Med Genet 1986; 25: 413-27
- 4.- Piérard GE, Soyeur-Broux M, Arrese-Estrada J, y Cols. Cutaneous presentation of the cardio-facio-cutaneous syndrome. J Am Acad Dermatol 1990; 22:920-2.
- 5.- Borradori L, Blanchet-Bardon C. Skin manifestations of cardio-facio-cutaneous syndrome. J Am Acad Dermatol 1993; 28: 815-819.
- 6.- Bottani A, Hammerer I, Schinzel A. The Cardio-facio-cutaneous syndrome: report of a patient with review of the literature. Eur J Pediatr 1991; 150: 486-8.
- 7.- Gross-Tsur V, Gross-Kieselstein E, Amir N. Cardio-facio-cutaneous syndrome: neurological manifestations. Clin Genet 1990; 38:382-6.



- 8.- Neri G, Sabatino G, Bertini E, y cols. Brief clinical report: the cardio-facio-cutaneous syndrome – report of the first two cases outside the United States. *Am J Med Genet* 1987; 27:76-71.
- 9.- Sorge G, Di Forti F, Scarano G, y cols. CFC syndrome: report on three additional cases. *Am J Med Genet* 1989; 33:476-8.
- 10.- Verloes A, Le Merrer M, Soyeur D, y Cols. CFC syndrome: a syndrome distinct from Noonan syndrome. *Ann Genet* 1988; 31: 230-4.
- 11.- Chrzanowska K, Fryns JP, Van den Berghe H. Cardio-facio-cutaneous (CFC) syndrome: report of a new patient. *Am J Med Genet* 1989; 33: 471-3.
- 12.- Mucklow ES. Brief clinical report: a case of cardio-facio-cutaneous syndrome. *Am J Med Genet* 1989; 33: 474-5.
- 13.- Noonan J. Hypertelorism with Turner phenotype. *Am J Dis Child* 1968; 116: 373-80.
- 14.- Opitz JM. On congenital lymphedema. *Am J Med Genet* 1986; 24:127-9.
- 15.- Allanson JE. Noonan syndrome. *J Med Genet* 1987; 24:9-13.
- 16.- Mendez HMM, Opitz JM. Noonan syndrome : a review. *Am J med Genet* 1985 : 21 : 493-506.
- 17.- Collins E, Turner G. The Noonan syndrome: a review of the clinical and genetic features of 27 cases. *J Pediatr* 1973; 83: 941-50.



- 18.- Wyre HW. Cutaneous manifestations of Noonan's syndrome. Arch Dermatol 1978; 114:929-30.
- 19.- Grob JJ, Laure M, Berge G, y Cols. Les signes cutanés du syndrome de Noonan. A propos d'une observation avec ulérythème ophryogène, Kératose piliare et sudorale disséminée et alopecie progressive. Ann Dermatol Venereol 1988 ; 115 :303-10.
- 20.- Wallach D, Turki K, Paupe A, y Cols. Syndrome de Noonan. Rech Dermatol 1988; 1:51-5.
- 21.- Pierini DO, Pierini AM. Keratosis pilaris atrophicans faciei (Ulerythema ophryogenes): a cutaneous marker in the Noonan syndrome. Br J dermatol 1979; 100: 409-16.
- 22.- Neild VS, Pegum JS, Wells RS. The associated noncardiac malformations in children with congenital heart disease. J Pediatr 1963; 63:468-70.
- 23.- Noonan JA, Ehmke DA. Associated noncardiac malformations in children with congenital heart disease. J Pediatr 1963; 63:468-70.
- 24.- Noonan JA. Hypertelorism with Turner phenotype. A new syndrome with associated congenital heart disease. Am J Dis Child 1968; 116:373-80.
- 25.- Allanson JE. Noonan syndrome. J Med Genet 1987; 24:9-13.
- 26.- Ibrahim Jenn, McGovern. Noonan syndrome. American Society of Human Genetics. 2002; 29: 1-10.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN