

CASOS PARA EL DIAGNÓSTICO

Queratosis folicular asociada a síndrome dismórfico

Esperanza Martínez-Ruiz y Esperanza Jordá

Servicio de Dermatología del Hospital Clínico Universitario de Valencia.



Figura 1. Aspecto clínico del paciente.



Figura 2. Pápulas queratósicas amarillentas distribuidas en la zona ciliar.

349

Varón de 14 años de edad, sin antecedentes personales ni familiares de interés. Nacido de un parto y un embarazo normales.

Enfermedad actual

El paciente acude remitido desde el servicio de pediatría, para la valoración de sus lesiones cutáneas. En la exploración física destaca un síndrome dismórfico evidente, con talla corta, sin signos de pubertad (estadio Tanner I). En la cara, llaman la atención los siguientes

aspectos: claro hipertelorismo, epicantus interno, ptosis palpebral, orejas de implantación baja y cuello corto (fig. 1). También se observa un esternón hundido, costillas aladas y *genu valgo*. En cuanto a la exploración cutánea, presenta un eritema persistente, sobre todo de distribución en zonas seborreicas, formado por pequeñas pápulas queratósicas (fig. 2), junto con notable queratosis pilar en las extremidades, de años de evolución.

Exploraciones complementarias

En las exploraciones realizadas destaca unos valores hormonales compatibles con hipogonadismo primario. En la radiografía de tórax se aprecia *pectus excavatum*, y en la ecocardiografía se observa una moderada estenosis pulmonar. Se estudió también el cariotipo, que fue normal.

Correspondencia: Dra. E. Martínez-Ruiz.
Servicio de Dermatología. Hospital Clínico Universitario.
Avda. Blasco Ibáñez, 17. 46010 Valencia.

Piel 2001; 16: 349-351.

DIAGNÓSTICO

Ulerythema ophryogenes asociado a síndrome de Noonan.

COMENTARIO

El síndrome de Noonan fue descrito por primera vez en 1968. Se trata de una genodermatosis, en la cual la mayor parte de los casos son debidos a mutaciones esporádicas, aunque existe una herencia autosómica dominante en el 30-70% restante. El cariotipo es normal y la patogenia es desconocida. Tiene una incidencia aproximada de 1:1.000-2.500 recién nacidos vivos, sin predominio de sexo.

Este síndrome multisistémico reviste una especial relevancia para los dermatólogos, debido a los numerosos signos cutáneos descritos¹.

Las manifestaciones clínicas están presentes desde el nacimiento; existe una gran heterogeneidad en cuanto a la expresión del síndrome. Característicamente, en el cráneo y en la cara, destaca la afección ocular, con ptosis palpebral, epicantus, hipertelorismo, pliegue antimongoloide, un cuello corto, *pterigium coli*, unas orejas malformadas y de implantación baja, paladar ojival, micrognatismo, malformaciones dentarias; junto con diversas alteraciones esqueléticas, como talla corta, *pectus excavatum*, *pectus carinatum*, *cubitus valgus*; alteraciones cardiovasculares, como estenosis pulmonar (la más frecuente), defectos septales; alteraciones genitourinarias, como hipogonadismo y criptorquidia; anomalías renales; retraso mental; sordera; epilepsia.

En cuanto a las manifestaciones cutáneas, destaca la presencia de linfedema de manos y pies, debido a hipoplasia o aplasia de los linfáticos de los miembros. El cabello suele ser corto, seco, extremadamente frágil, de color claro y rizado, con una línea baja de implantación, y es típico que en el curso de la enfermedad se desarrolle una alopecia difusa progresiva². También es frecuente la presencia de nevus pigmentados, y manchas café con leche, lo cual complica aún más el diagnóstico diferencial.

Además de las anomalías anteriores, es muy característico que el síndrome de Noonan, curse con alteraciones en la queratinización. El *ulerythema ophryogenes*, también conocido como queratosis pilar atrófica facial, es un tipo de atrofodermia folicular, de etiología desconocida, más frecuente en varones³. Se caracteriza por la presencia de pequeños tapones córneos foliculares, de coloración amarillenta, distribuidos en áreas seborreicas de la cara, acompañados de alopecia de el tercio externo de la ceja, debido a destrucción folicular⁴. El *ulerythema ophryogenes* aparece asociado a distintos síndromes: síndrome de Noonan, síndrome cardiofaciocutáneo, atopia y retraso mental. Recientemente, se ha propuesto al *ulerythema ophryogenes* como marcador cutáneo del síndrome de Noonan⁵. Debido a la escasa frecuencia de *ulerythema ophryogenes* y la baja incidencia de síndrome de Noonan, no parece tratarse de una asociación fortuita.

Diagnóstico diferencial

Debido a la gran heterogeneidad en cuanto a la expresión clínica, el diagnóstico diferencial es difícil y se plantea principalmente con los síndromes cardiofaciocutáneos, con la neurofibromatosis tipo 1 y, debido al fenotipo que presenta, también con el síndrome de Turner.

Neurofibromatosis tipo 1 o síndrome de Von Recklinghausen. Es una genodermatosis, de herencia autosómica dominante, en la que el gen alterado se localiza en el cromosoma 17. Clínicamente, se caracteriza por la presencia de 6 o más manchas café con leche, neurofibromas múltiples, pecas axilares o inguinales y nódulos de Lisch (hamartomas pigmentarios en iris).

La intensidad y extensión de las lesiones cutáneas no es paralela a la afección de otros órganos.

Recientemente, han sido descritos casos de pacientes con fenotipos Noonan y signos de neurofibromatosis tipo 1, por lo que se ha propuesto la existencia de una entidad aparte denominada «neurofibromatosis-síndrome de Noonan». No está del todo claro si se trata de una entidad autónoma, y no de una asociación fortuita o, por el contrario, es una forma particular de una de las dos afecciones.

Buenhing y Curry realizaron una revisión de la bibliografía⁶, y encontraron que algunos pacientes con síndrome de Noonan presentaban alteraciones en el locus del cromosoma de la neurofibromatosis tipo 1.

Síndromes cardiofaciocutáneos. Se ha propuesto que estos síndromes, junto con el síndrome de Noonan, correspondan a expresiones variables del mismo defecto genético⁷.

Síndrome de Watson. Se caracteriza por presentar manchas café con leche en el 60% de los casos, estenosis pulmonar y retraso mental.

La patogenia es desconocida. Para algunos autores se trata de un subtipo de neurofibromatosis tipo 1, ya que observaron que pacientes con síndrome de Watson presentaban las mismas alteraciones cromosómicas de la enfermedad de Von Recklinghausen⁸.

Síndrome LEOPARD. Es un síndrome de herencia autosómica dominante con penetración variable. Se caracteriza por múltiples lentigines, presentes desde el nacimiento o en la infancia temprana, que van aumentando de número. Asimismo, se asocia con otras alteraciones, como anomalías electrocardiográficas, hipertelorismo, estenosis pulmonar, anomalías genitales, retraso del crecimiento y sordera.

Síndrome cardiofaciocutáneo. La mayor parte de los casos de síndrome cardiofaciocutáneo son de aparición esporádica, aunque hay algunos publicados que sugieren una transmisión por herencia autosómica dominante⁹.

Se asocia con estenosis pulmonar, talla corta, facies anormal y retraso mental, junto con alteraciones cutáneas, como el *ulerythema ophryogenes*.

Síndrome de Turner. Fue descrito por primera vez en el año 1938. Se define como una disgenesia gonadal, debida a una pérdida del cromosoma X. El 80% de los casos presentan un cariotipo 45 XO. El resto de los pacientes con síndrome de Turner tienen 46 cromosomas, aunque con alteraciones en la estructura del cromosoma X, o bien diferentes tipos de mosaicismo. Fenotípicamente, el síndrome de Turner y el síndrome de Noonan son muy parecidos. Comparten el dismorfismo facial, el *pterygium coli*, así como alteraciones musculosqueléticas y cardíacas. En cambio, en el síndrome de Turner no es frecuente la aparición de retraso mental (que sí lo es en el síndrome de Noonan), y la cardiopatía más común es la coartación de la aorta (en el 25% de los pacientes con síndrome de Turner). La talla corta es más característica del síndrome de Turner que del síndrome de Noonan.

Por tanto, debemos sospechar que nos encontramos ante un paciente con síndrome de Noonan cuando éste tenga un fenotipo Turner con retraso mental, valvulopatía cardíaca y una talla normal.

A parte de todo lo anterior, la diferencia más importante es que en el síndrome de Turner el cariotipo es anómalo y en el síndrome de Noonan no.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wyre HW Jr. Cutaneous manifestations of Noonan's syndrome. *Arch Dermatol* 1978; 114: 929-930.
2. Grob JJ, Laure M, Berge G, Taramasco M, Bore P, Benderitter T et al. Cutaneous signs of Noonan's syndrome. A propos of a case with ulerythema ophryogenes, disseminated pilar and sudoral keratosis and progressive alopecia. *Ann Dermatol Venereol* 1988; 115: 303-310.
3. Legius E, Scholen E, Matthijs G, Fryns JP. Fine mapping of Noonan/Cardiofaciocutaneous syndrome in a large family. *Eur J Hum Genet* 1998; 6: 32-37.
4. Snell JA, Mallory SB. Ulerythema ophryogenes in Noonan syndrome. *Pediatr Dermatol* 1990; 7: 77-78.
5. Pierini DO, Pierini AM. Keratosis pilaris atrophicans faciei (*ulerythema ophryogenes*): a cutaneous marker in the Noonan syndrome. *Br J Dermatol* 1979; 100: 409-416.
6. Buening L, Curry CJ. Neurofibromatosis-Noonan syndrome. *Pediatr Dermatol* 1995; 12: 267-271.
7. Ward KA, Moss C, McKeown C. The cardio-facio-cutaneous syndrome: a manifestation of the Noonan syndrome? *Br J Dermatol* 1994; 13: 270-274.
8. Allanson JE, Upadhyaya M, Watson G et al. Watson syndrome: is it a subtype of type 1 neurofibromatosis? *J Med Genet* 1991; 28: 752-756.
9. Neri G, Zollino M, Reynolds JF. The Noonan-CFC controversy. *Am J Med Genet* 1991; 39: 367-370.