

MeB – Pagine Elettroniche

Volume II

Marzo 1999

numero 3

CONTRIBUTI ORIGINALI - CASI CONTRIBUTIVI

La sindrome CFC (Cardio-facio-cutaneous syndrome): un caso con piastrinopenia

Aurelia Borrelli, Gaetano Pinto

¹Dirigenti I livello Divisione Pediatria, Azienda Ospedaliera G. Moscati, Avellino

CFC syndrome: a thrombopenia case

Abstract

The Case — MLPI is a female child aged 4, who was referred for bronchial pneumonia. She was born at the 39th week (weight 1,900 grams). Karyotype studied during pregnancy, then on normal peripheral blood. Remote history: 2 hospitalisations at 1 year for difficult growth and hepatosplenomegaly (biopsy: slight microvesicular steatosis); at 2 months for febrile convulsions and cardiac murmur (normal EEG, CAT with slight enlargement of ventricles, echocardiogram with sub-aortic interventricular defect and pervious duct, psychomotor retardation). After hospitalisation, she suffered from other febrile convulsions, even with luminal prophylaxis. An asymptomatic thrombopenia was confirmed on several occasions. In addition to bronchial pneumonia, the child showed: weight and stature 5th centile, hypotrophic and hypotonic muscles, very distant nipples; short and stocky hands, transitional line, short carpal bones, clinodactylism of the 5th finger; facial dysmorphism with high forehead and bitemporal restraint, hypoplastic supraorbital arch and nasal saddle, hypertelorism, anteverted nares, slight micrognathia, retroangular ears, thin lips, high palate; curly and dry hair, thin nails, neck skin hyperkeratosis, small areas of hyperkeratosis to lower limbs; heart: proper cardiac impulse, holosystolic murmur 2/6 to mesocardium; liver protruding 2-3 from the arch, spleen 2 cm. An increase in transaminase and thrombopenia was confirmed. Moreover, a glycaemia before eating was confirmed which was higher than 100 mg%ml with occasional glycosuria. **The Problem of Diagnosis** — All the aforementioned alterations led to a CDC (Cardio-Facio-Cutaneous) syndrome diagnosis. The CFC syndrome features are: a) low stature; b) congenital heart disease (usually DIA and/or pulmonary stenosis); c) face with high forehead and bitemporal restraint, hypoplastic supraorbital arches and saddle, antimongolian cut, retroangular ears; d) deric dysplasia (curly, rare, dry hair; skin lesions with hyperkeratosis up to ichthyosis); e) psychomotor retardation; f) other abnormalities, from inguinal or annular hernia to nistagmus or splenomegaly. CFC syndrome is similar to Noonan's syndrome (low stature, psychomotor retardation, congenital heart disease, dysmorphism, absence of detectable chromosomal abnormalities). Since the father is quite old, we assumed a dominant hereditary disease with a high rate of spontaneous mutation. It involves diagnosis and prognosis rather than non-hepatic transaminase: What kind of muscular dystrophy is the one that can allow a 15 years old person to play sports? What is the diagnosis to be put? **The Contri-**

bution — CFC syndrome is to be included among genetic causes for low stature and heart disease that a paediatrician should be able to detect. It is quite similar to Noonan's syndrome and could be a variant of it with a gene located in 12q24. In our case, features which not described until now could be detected: a) rare type of heart disease; b) hyperglycaemia and glycosuria; c) slight hepatosis (steatosis with transaminite); d) thrombopenia; e) recurrent febrile convulsions; f) low weight at birth. Since CFC syndrome is very variable, all contributions on this subject are very precious. In this case, thrombopenia, which is not described with reference to CFC syndrome, but which is described with reference to Noonan's syndrome, could support the idea that these are two variants of the same genetic default.

IL CASO

Giunge alla nostra osservazione, per una broncopolmonite, una bambina di 4 anni, L.P.I.; è unicogenita, nata alla 39° settimana di una gravidanza complicata da minaccia di aborto, da parto eutocico, con peso alla nascita di 1900 g.

Il cariogramma era stato già studiato in gravidanza su cellule amniotiche, e poi ricontrollato dopo la nascita sul sangue periferico ed era risultato normale (46XX).

Nella anamnesi remota si annoverano 2 ricoveri.

Il primo, all'età di un anno, per stentata crescita ed epatosplenomegalia con movimento delle transaminasi (epato-biopsia: lieve steatosi di tipo microvescicolare). Il secondo ricovero, all'età di 21 mesi, per convulsioni febbrili e soffio cardiaco (in quell'occasione l'EEG era risultato normale, la TAC aveva dimostrato solo un lieve allargamento dei ventricoli laterali, l'ecocardiogramma aveva individuato un difetto interventricolare sottoaortico con pervietà del dotto di Botallo; era già evidente un moderato ritardo psicomotorio). Dopo questo ricovero, la piccola ha avuto altri episodi convulsivi febbrili, anche durante un prolungato periodo di profilassi con lumiale. E' stata inoltre messa in evidenza, e confermata a più riprese, una piastrinopenia asintomatica moderata, così come è stato confermato il movimento delle transaminasi.

Al momento del ricovero, la piccola presenta i segni di una malattia respiratoria acuta, con tosse, febbre e dispnea, ipofonesi e soffio bronchiale alla base sinistra. A parte l'episodio di polmonite, che si esaurisce in pochi giorni, si evidenziano le seguenti caratteristiche cliniche:

- peso e statura al quinto centile, masse muscolari ipotrofiche e ipotoniche, capezzoli alquanto distanziati;
- mani corte e tozze, con presenza di linea transizionale, ossa carpali corte, clinodattilia del V dito della mano;
- dismorfismo facciale, con fisionomia caratterizzata da fronte alta con costrizione bitemporale, ipoplasia dell'arcata sovraorbitaria e della sella nasale, ipertelorismo, narici antever-

se, micrognazia lieve, impianto retroangolare delle orecchie, labbra sottili, palato alto

- capelli ricci e secchi, unghie sottili, cute ipercheratosica al collo; piccole aree di ipercheratosi anche agli arti inferiori
- cuore: itto in sede, soffio olosistolico 2/6 al mesocardio
- fegato debordante di 2-3 cm dall'arcata, milza a 2 cm.

Figura

Gli esami di laboratorio confermano i reperti già noti riguardanti le transaminasi e la piastrinopenia; inoltre mettono in evidenza, in più di una occasione, una glicemia a digiuno superiore a 100 mg%ml con occasionale glicosuria.

IL PROBLEMA DIAGNOSTICO

Porre un'etichetta a una sindrome polidismorfica, con difetto staturale e psicomotorio non è un lavoro né agevole, né divertente, ed anche poco produttivo ai fini del futuro del paziente e della famiglia. Tuttavia è un lavoro necessario, e spesso ha bisogno dell'aiuto del computer per confrontare i dati osservazionali del proposito con quelli elencati nelle varie associazioni sindromiche, e/o del genetista (che per lo più userà anche lui il computer e che potrà a volte mettere in atto indagini genomiche più o meno sofisticate, e che darà una consulenza genica qualificata, ma non sempre più precisa di quella clinica).

In questo caso, ci troviamo di fronte ad una patologia polimalformativa o "sindromica", in cui al difetto di crescita prenatale si somma una scarsa crescita post-natale con statura e peso nella bassa norma, un ritardo psicomotorio, una cardiopatia congenita non comune (DIV sottoaortico + dotto di Botallo), una serie di piccole anomalie metaboliche ("transaminite", steatosi epatica, possibile diabete tipo Mody), una piastrinopenia non spiegata, una convulsività apparentemente del tipo "convulsioni febbrili"; inoltre una serie di alterazioni degli arti (braccia e mani corte e tozze con metacarpi corti, clinodattilia e presenza di stria transizionale), del tronco (capezzoli iperdistanziati) e della faccia; e infine, alcune peculiarità degli annessi (capelli ricci e secchi, aree di discheratosi, unghie fragili).

L'insieme delle alterazioni, che ricorda molto da vicino la sindrome di Noonan (ipostaturalità, ritardo psicomotorio, cardiopatia congenita, dismorfismi, in assenza di anomalie cromosomiche riconoscibili) si può far risalire, per la presenza di una definita patologia ectodermica (capelli secchi e ricci, chiazze ipercheratosiche) e per le peculiarità della *facies*, con costrizione bitemporale, alla sindrome CFC (Cuore, Faccia, Cute) o Cardio-Facio-Cutaneous syndrome.

Le caratteristiche della sindrome CFC sono:

- a) bassa statura;
- b) cardiopatia congenita (per lo più DIA e/o stenosi della polmonare);
- c) facies con macrocefalia relativa, fronte alta con costrizione bitemporale, ipoplasia delle arcate sopraorbitarie e della sella nasale, epicanto, ptosi palpebrale, padiglioni auricolari angolati posteriormente;

d) displasia ectodermica (capelli ricci, radi, secchi, lesioni cutanee da ipercheratosi localizzata ad una vera e propria ittiosi);

e) ritardo psicomotorio;

f) altre anomalie (dall'ernia inguinale o ombelicale, al nistagmo, alla splenomegalia).

L'associazione di queste anomalie, e particolarmente di quelle cardiache, facciali e cutanee, permette la diagnosi clinica; riteniamo che il nostro caso risponda perfettamente alla descrizione, e che questa diagnosi possa essere accettata.

LA DISCUSSIONE

La sindrome CFC è stata così etichettata e descritta da Reynolds e coll. nel 1986, in 4 bambine con difetto mentale, difetto di statura, anomalie ectodermiche con capelli fragili e alterazioni cutanee, che vanno da una ipercheratosi a chiazze all'ittiosi, cardiopatia congenita, per lo più del tipo stenosi aortica + difetto atriale, e un viso caratterizzato da fronte alta con costrizione bitemporale, ipoplasia delle arcate orbitali, taglio antimongolico dell'occhio, orecchie angolate posteriormente con elice accentuato. La scarsa numerosità dei casi sinora osservati impedisce di definirne il tipo di ereditabilità, forse autosomica dominante, da mutazione "de novo", come suggerisce la associazione con l'età paterna avanzata (Bottani e coll., Corsello e Giuffrè).

Ma non si può parlare della ereditarietà della sindrome CFC senza fare riferimento (vedi sotto) a quella della sindrome di Noonan.

Nel 1988 Verloes e coll., descrivendo altri 2 casi di sindrome CFC, ne segnalavano la somiglianza e la possibile sovrapposizione con la sindrome di Noonan. Questa, a sua volta, descritta nel 1968 su 19 casi, di cui 17 con stenosi aortica e 2 con dotto arterioso pervio, è stata a suo tempo definita come "sindrome di Turner maschio" (in realtà la sindrome di Noonan riguarda sia maschi che femmine, assomiglia al Turner per la faccia, la bassa statura, l'occasionale pterigio, le possibili deformità dello sterno, il difetto cardiaco, le anomalie del viso, e se ne distingue per la normalità del cariotipo, XX46). Molto più recentemente anche Ward e coll., Wiczorek e coll. e Neri si domandavano se le due sindromi fossero veramente distinguibili. Merita di ricordare, a questo proposito, tenendo conto della piastrinopenia cronica e non spiegata della nostra paziente, che nella sindrome di Noonan (e non nella sindrome CFC) è stata notata la frequente associazione con piastrinopenia e/o turbe polifattoriali dell'emostasi (de Hann e coll. 1988, Witt e coll. 1988), attribuite al difetto di un fattore di regolazione interessante il sistema intrinseco (contatto) e la sintesi o il consumo piastrinico.

Della sindrome di Noonan sono stati riportati casi a probabile ereditarietà recessiva (fratelli di genitori normali e figli di cugini) (Abdel-Salem e Temtamy 1969), altri (Baird e De Jong 1972) probabile ereditarietà X-associata (trasmissione madre-figlio maschio, in un gruppo familiare studiato per tre generazioni), e altri (Bolton 1974, Qazi 1974) infine ad ereditarietà autosomica dominante (5 figli su 6 della stessa madre,

con due padri diversi in una famiglia, 4 figli dello stesso padre in un'altra famiglia).

Le osservazioni più recenti tendono ad individuare la sindrome di Noonan come malattia dovuta ad anomalie di un gene collocato sul cromosoma 12 (12q-22, tra i marker D12S84 e D12S366) (Jamieson e coll. 1994, Brady e coll. 1997).

Legius e collaboratori, nel 1998 descrissero una famiglia che nel corso di 4 generazioni ha dato luogo sia a casi di Noonan che a casi di CFC; mappato il gene responsabile tra D12S84 e D12S1341, in 12q24, essi proposero che la sindrome di Noonan e la CFC derivino da una variabile espressione di disordini dello stesso gene. Nello stesso senso parla l'osservazione Leichtman (1996), che ha osservato una madre con sindrome di Noonan e una figlia con sindrome CFC.

Nel nostro caso sono presenti peculiarità sinora non descritte:

- a) il raro tipo della anomalia cardiaca;
- b) la iperglicemia-glicosuria, che sarà da seguire nel tempo, e da rivalutare con carico di glucosio;
- c) la piccola epatopatia (steatosi con transaminite) che di solito è presente negli obesi (non è il nostro caso) e che certamente evidenzia una deviazione dalla norma del metabolismo dell'epatocita;
- c) la piastrinopenia;
- d) la ricorrenza di convulsioni febbrili;
- e) il basso peso alla nascita.

La variabilità clinica della sindrome CFC (di cui è stato riportato, di recente, anche un caso senza ritardo mentale) da una parte rende preziosi i contributi che la arricchiscono; dall'altra, si adatta con l'ipotesi che si possa trattare, in analogia, altre condizioni legate alla perdita di piccolissime quantità di materiale genetico, di una sindrome da geni contigui, o infine che possa essere una manifestazione fenotipica comune ad errori genetici differenti.

Ma la cosa che ci sembra più importante segnalare è il difetto di piastrine, condizione sinora non descritta nella sindrome CFC, descritta invece nella sindrome di Noonan. Questa associazione sembra rinforzare l'idea che la sindrome CFC e la sindrome di Noonan siano in verità due espressioni, in parte dissimili, dello stesso difetto genetico.

CONTRIBUTO

Il contributo di questo caso è di due ordini:

a) far conoscere una sindrome rara, la CFC, collocata nel ben più consistente gruppo delle sindromi con fisionomia sui generis, bassa statura e cardiopatia (sindrome di Williams, sindrome di Noonan, sindromi da microdelezione di geni contigui su 22q11, fino alla sindrome CATCH — Cardiac defect, Abnormal facies, Thymic aplasia, Cleft palate, Hypoparathyroidism). E in particolare nel gruppo della sindrome Noonan-simili, di cui potrebbe essere una variante.

Oggi non c'è reparto pediatrico, e forse non c'è pediatra di famiglia che non si trovi di fronte al problema della definizione eziologica (e quindi genetica) di sindromi polidismorfiche

con bassa statura; e la sindromologia è divenuta una materia alla quale non si può evitare di avvicinarsi;

b) contribuire, con la presentazione di un caso complesso, e caratterizzato da anomalie associate non comuni, all'inquadramento della sindrome CFC: la presenza di una piastrinopenia, spesso associata alla sindrome di Noonan, e sinora non descritta nella sindrome CFC, suggerisce, in accordo con la letteratura più recente, che le due sindromi corrispondano ad espressioni diverse di difetti interessanti lo stesso gene, che le più recenti osservazioni collocherebbero in 12q-22.

Bibliografia

- Abdel-Salem E, Temtamy SA: Familial Turner phenotype. *J Pediatr* 74, 67-72, 1969
- Baird PA, De Jong BP: Noonan' syndrome (XX and XY Turner phenotype) in three generations of a family. *J Pediatr* 80: 110-114, 1972
- Bolton MR, Pugh DM, Mattioli LF, et al: The Noonan syndrome: a family study. *Ann Intern Med* 80, 626-629, 1974
- Bottani A, Hammerer I, Scchinzal A: The cardio-facio-cutaneous syndrome: report of a patient and review of the literature. *Europ J Pediatr* 15, 486, 1991
- Brady AF, Jamieson CR, van der Burgt et al: Further delineation of the critical region for noonan syndrome on the long arm of chromosome 12. *Europ J Hum Genet* 5, 336-337, 1977
- Corsello G, Giuffré L. Cardiofaciocutaneous syndrome: notes on clinical variability and natural history. *Amer J Med Genet* 33, 471, 1991
- Fryer AE, Holt PJ, Huges HE: The cardio-facio-cutaneous (C.F.C.) Syndrome and Noonan Syndrome: are they the Same? *Am J Med Genet* 38, 548-551, 1991
- Hann M, Van de Kamp JJP, Briet E, Dubbledam J: Noonan Syndrome, partial factor IX deficiency. *Am J Med Genet* 29, 277, 1988
- Jamieson CR, van der Burgt I, Brady AF, et al: Mapping a gene for Noonan syndrome to the long arm of chromosome 12. *Nature Genet* 8, 357-360, 1994
- Legius E, Schollen E, Matthijs G, et al: Fine mapping of Noonan/cardio-facio cutaneous syndrome in a large family. *Europ J Hum Genet* 6, 32-37, 1998
- Leichtman LG: Are cardio-facio-cutaneous syndrome and Noonan syndrome distinct? A case of CFC offspring of a mother with Noonan syndrome. *Clin Dysmorph* 5, 61-64, 1996
- Manoukian S, Lalatta F, Selicorni A, et al: Cardio-Facio-Cutaneous (C.F.C.) Syndrome: Report of an adult without mental retardation. *Am J Med Genet* 63, 382-385, 1996
- Mucklow ES: A case of Cardio-Facio-Cutaneous syndrome. *Am J Med Genet* 33, 474-475, 1989
- Neri G, Zollino M, Reynolds JF: The Noonan-CFC controversy. *Am J Med Genet*, 39, 367, 1987
- Neri G, Sabatino G, Bertini E, et al: Brief Clinical Report: The C.F.C. Syndrome. Report of the first two cases outside the United States. *Am J Med Genet* 27, 767, 1987
- Qazi QH, Arnon RG, Paydar MH, et al: Familial occurrence of Noonan syndrome. *Am J Dis Child* 127, 696-698,

1974

- Reynolds JF, Neri G, Herrmann JP et al. New multiple congenital anomalies/mental retardation syndrome with cardio-facio-cutaneous involvement — the CFC syndrome. *Am J Med Genet* 25, 413, 1986
- Sabatino G, Verrotti A, Domizio S, et al: The Cardio-Facio-Cutaneous syndrome: a long-term follow up of two patients, with special reference to the neurological features. *Child Nerv Syst* 4, 238-241, 1997
- Van der Burgt I, Berends E, Lommen E, et al: Clinical and molecular studies in a large Dutch family with Noonan syndrome. *Am J Med Genet* 53, 187-191, 1994
- Verloes A, Le Merrer M, Soyeur D et al.: CFC syndrome: a syndrome distinct from Noonan syndrome. *Ann Genet* 23, 31, 1988
- Ward KA, Moss C, McKeown C: The cardiofaciocutaneous syndrome: a manifestation of Noonan syndrome? *Brit J Derm* 27, 131, 1994
- Wieczorek D, Majewski F, Gillesen-Kaesbach G: Cardio-Facio-Cutaneous Syndrome — a distinct entity? *Clin Genet* 52, 37-46, 1997
- Witt D, Allanson J, Wadsworth L, et al: Bleeding disorders in 7 cases of Noonan syndrome; further evidence of heterogeneity (Abstract). *Am J Hum Genet* 37, A83, 1985
- Witt DR, McGillivray BC, Allanson JE, et al: Bleeding diathesis in Noonan syndrome: a common association. *Am J Med Genet* 31, 305-317, 1988