

Síndrome de Noonan: Reporte de 13 casos y revisión de la literatura

Por los Dres.:

RICARDO GÜELL*, RUBÉN PADRÓN**, JORGE MÁS***
y Prof. OSCAR MATEO de ACOSTA***

Güell, R. et al. *Síndrome de Noonan: Reporte de 13 casos y revisión de la literatura*. Rev. Cub. Ped. 45: 3, 1973.

Se reportan los 13 primeros casos del llamado síndrome de Noonan, presentados en nuestro país. Se describen las características clínicas de nuestros pacientes, destacándose las alteraciones somáticas y cardiovasculares halladas. Enumeramos los resultados de los estudios hormonales, citogenéticos y radiológicos en este grupo de pacientes, señalándose las anomalías esqueléticas. Se describen los patrones dermatoglíficos observados en nuestros casos y se comparan con lo reportado por otros autores. Hacemos hincapié en las diferencias entre este síndrome, y el clásico síndrome de Turner, revisándose la literatura actual sobre ambos.

INTRODUCCION

Esta entidad, hasta ahora mal entendida ha recibido distintas denominaciones que dependen del autor, del sexo y de los casos reportados, además de algunas de sus características principales. El primer caso reportador de este cuadro clínico fue descrito por *Kobylinski* en 1883.¹⁸ Posteriormente se han reportado numerosos casos en uno y otro sexos y *Flavel*²¹ en 1943 fue el primero en utilizar el nombre de síndrome de Turner masculino (Turner syndrome in the male) para estos casos en el varón.

Los nombres más comúnmente utilizados como sinónimos de este síndrome han sido: síndrome de Turner mascu-

lino^{9,13,32} síndrome de Turner en varones fenotípicos,^{7,30} fenotipo de Turner en el varón,^{6,16} síndrome de Ulrich,⁸ síndrome de pseudo-Turner (en hembras),³ fenotipo de Turner con cariotipo normal,²⁴ (46, XX en hembras y 46, XY en varones), síndrome de Pterigium Colli¹⁵ y fenotipo de Turner familiar o hereditario.^{2,23}

En 1963, *Noonan*²² caracteriza el síndrome, por lo que *Optiz*²⁵ propuso dar a este cuadro clínico el nombre de síndrome de Noonan, para evitar confusiones con el uso de tantos sinónimos. Las diferencias más notables con el clásico síndrome de Turner han sido enfatizadas por *Noonan*,²¹ *Wright* y col.³⁷ y *Summitt*.³⁴

En este síndrome no existe anomalía patognomónica alguna ni necesariamente tiene que aparecer otra,¹⁸ aunque las más frecuentes son el pterigium colli y el cubitus valgus.³³

El objetivo de este trabajo es reportar la primera serie de esta patología en

* Endocrinólogo, Especialista de Primer grado. Jefe del Departamento de Endocrinología Infantil del Instituto de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas, Zapata y D, Vedado, La Habana.

** Médicos residentes de 3er. Año del I.E.E.M.

*** Director del Instituto de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas. Vedado, La Habana.

nuestro medio, describir las características clínicas de nuestros casos, revisar la literatura actual sobre la entidad y destacar sus diferencias con el clásico síndrome de Turner.

MATERIAL

Se revisan 13 pacientes portadores del síndrome de Noonan estudiados en el Instituto de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas, entre 1966 y 1972.

Los estudios realizados consistieron en historia clínica completa; estudio radiológico del esqueleto, cardiovascular, urografa y pelvineumografía. Estudio de la función endocrina del eje hipofisogonadal. Estudio citogenético y de los dermatoglifos y valoración psicométrica.

RESULTADOS

Sexo, raza, edad y antecedentes familiares:

En nuestra serie tenemos 7 pacientes del sexo femenino y 6 del masculino. Once casos son de la raza blanca, uno de la negra y uno mestizo. Cinco pacientes son mayores de 16 años (2 hembras y 3 varones) y el resto son menores de 12 años (5 hembras y 3 varones).

En 6 de los casos hubo antecedentes familiares de bocio, dos con epilepsia y uno con antecedente de cardiopatía congénita familiar. No consanguinidad en ninguno.

Pubertad:

Entre los pacientes mayores de 16 años, uno del sexo masculino tuvo la pubarquía a los 13 años con erección y eyaculación normales; los otros dos no tienen signos puberales. Las dos hembras no han presentado la pubarquía ni la menarquía. En una de ellas se constató escaso desarrollo mamario.

Antropometría:

Tres casos tienen talla normal y 10 tienen baja talla. La antropometría de los cinco pacientes mayores de 16 años

(Cuadro I) no mostró alteración en la relación brazada-talla en ninguno; cuatro de ellos presentan una diferencia mayor de 6 cm entre los segmentos inferior y superior del cuerpo. Uno de los varones tiene predominio de la circunferencia de caderas sobre la circunferencia torácica. No hubo alteraciones de la relación entre los diámetros bitrocantéreo y biacromial.

Examen físico general y regional:

Ocho pacientes presentan implantación anómala de los dientes (Fig. 1), siete tienen caries dentales múltiples y en uno se hallaron dientes supernumerarios. Todos los pacientes presentan más de 10 malformaciones somáticas, excepto uno que sólo presenta 7 (Cuadro II).

En el examen genital de los 5 casos mayores de 16 años encontramos lo siguiente: los dos casos del sexo femenino presentan los genitales externos hipoplásicos. Uno de los del sexo masculino presenta pene infantil y testículos pequeños, duros y poco sensibles; otro tiene pene infantil y criptorquidia unilateral con el otro testículo pequeño y el tercer caso tiene un pene bien desarrollado tipo adulto y testículos normales.

De los 3 pacientes restantes (menores de 12 años) uno de ellos (D.B.D.) presentó un pene malformado de 2 cm de largo por 2 cm de circunferencia y un testículo atrófico, no palpándose el otro testículo en la bolsa escrotal ni en canal inguinal; otro presenta una criptorquidia unilateral (R.M.R.) y los otros 6 pacientes presentaron genitales externos normales. En un caso se constató una hernia inguinoescrotal derecha. Un caso presentó clínicamente fenómeno miotónico, y se comprobó por electromiografía.

Examen cardiovascular: (Cuadro III)

En el examen físico se comprobó SS de diferente intensidad en mesocardio

CUADRO I

ANTROPOMETRIA (MAYORES DE 16 AÑOS DE EDAD)

Casos	Sexo	Talla	Relación Brazada- Talla	Relación PP-VP ¹	Relación DBA-DBT ²	Relación C.CAD. C.T. ³
1— M.G.F.	M	N	N	P	N	P
2— J.M.F.	F	N	N	P	N	N
3— J.G.S.	M	N	N	P	N	N
5— A.M.R.	F	BAJA	N	N	N	N
12— N.N.G.	M	BAJA	N	P	N	N

N = NORMAL

P = PATOLÓGICO

RELACIONES NORMALES:

¹ Pubis-Planta — Vertex Pubix = < 6 cm.

² Diámetro Biaxromial — Diámetro Bitrocantéreo = > 2 cm.

³ Circunferencia de Caderas — Circunferencia Torácica = < 7 cm.

en 7 casos, P₂ reforzado en 1 y disminuido en 2. Dedos en palillo de tambor en un caso.

El ECG fue anormal en 7 pacientes: 4 con H.V.D., 2 con H.V.I., y uno con ritmo nodal. El cateterismo cardíaco fue patológico en el caso en que se realizó (estenosis pulmonar).

Se halló cardiomegalia en el telecardiograma que se les realizó a 4 de estos 6 pacientes (2 global, 1 izquierda y 1 derecha); con circulación pulmonar disminuida en un caso. El angiocardiograma mostró estenosis pulmonar con violación del foramen en un caso.

Estudio radiológico:

La silla turca fue normal en todos los casos excepto en uno que se halló pequeña. La edad ósea estuvo retrasada en 7 casos. Se halló macrocráneo en dos pacientes y asimetría craneofacial en uno, separación de las órbitas en uno y prognatismo en otro.

Se encontraron anomalías de los huesos de las manos en 11 casos; 7 de

los cuales tenían el cuarto metacarpiano corto. Hallamos anomalías vertebrales en 7 de los 8 casos en los que se hizo un estudio completo, siendo las anomalías diferentes en cada caso.

Se halló anomalía renal en 2 de los 9 casos estudiados con pielografía descendente (pelvis bifida y pelvis, y uréter derecho doble, respectivamente).

En 5 de las 6 hembras se hizo pelvionemografía, no visualizándose los ovarios en 3 de ellas que también tenían útero disminuido de tamaño, en las otras dos pacientes se visualizaron los ovarios normales.

En 3 casos de 7 estudiados se observó inclinación del platillo tibial interno con prominencia del cóndilo femoral interno y en uno de éstos se halló la metafisis tibial interna prominente.

Estudio psicológico:

En 12 pacientes se constató retardo mental de diferente grado y sólo uno tiene una inteligencia normal. Se realizó EEG en 8 casos y sólo fue anormal en uno de ellos.

CUADRO II
ANOMALIAS SOMATICAS

CASOS	Pectus excava um	Paladar alto	Cuello alado	Orejas bajas o malformadas	Anomalías dentarias	Cuello corto	Implantación baja cabello	Cubitus valgus	Hipertelorismo	Epicanto	Teletelia	Malformaciones de dedos	Raiz nasal ancha	Malformaciones columna vertebral
1- M.G.F.	X	X	X	X	-	-	-	X	-	-	-	X	-	X
2- J.M.F.	-	X	X	X	-	-	X	X	-	-	X	X	-	X
3- J.G.S.	X	X	X	X	X	-	X	X	-	-	-	X	-	X
4- E.S.C.	X	X	-	-	X	X	X	X	X	X	X	X	-	-
5- A.M.R.	X	X	X	X	X	X	X	X	X	-	-	X	X	X
6- V.M.V.	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	-	-	X	-
7- D.B.D.	X	X	-	X	X	X	X	-	X	X	X	X	X	X
8- B.B.L.	-	-	X	X	X	X	-	-	X	X	X	X	X	-
9- M.A.M.	X	X	X	-	-	X	-	-	-	-	X	X	-	-
10- J.F.L.	X	X	-	-	X	-	-	-	X	X	X	X	X	X
11- R.M.R.	X	-	X	X	X	-	-	X	-	-	-	X	-	X
12- N.N.G.	X	-	X	X	-	X	-	X	X	X	X	X	X	X
13- M.S.C.	X	X	X	X	-	X	X	X	X	X	X	X	X	-

Estudio hipofisogonadal:

Las gonadotrofinas urinarias se investigaron en 4 de los casos mayores de 16 años, demostrándose cifras menores de 5 *ud* ratón en 24 h en todos.

En el paciente con eyaculación se encontró un semen patológico (oligospermia severa con movilidad, velocidad y morfología alteradas).

Se realizó biopsia testicular en uno de los pacientes mayores de 16 años, observándose una imagen histológica compatible con testículo prepuberal.

Estudio citogénico y dermatoglífico:

La cromatina sexual fue negativa en los casos del sexo masculino y positiva en los del femenino.

El cariotipo fue 46, XY en los varones, y 46, XX en las hembras. El estudio de los dermatoglifos se resume en el cuadro IV.

DISCUSION

En el síndrome de Turner clásico existe siempre una disgenesia gonadal, mientras que en las hembras portadoras del síndrome de Noonan la función gonadal es muy variable y puede ir desde el agonadismo hasta lo normal.^{34,36} Esta variabilidad se comprobó en nuestra serie, ya que en 4 de los 6 casos del sexo femenino se constataron genitales externos normales, y en dos de ellas se hallaron genitales internos también normales. Las otras dos pacientes presentaron genitales externos e internos poco desarrollados.

La función gonadal de los casos del sexo masculino con este síndrome también es muy variable, y se han descrito múltiples alteraciones,^{1,9,12,14,27,29} pero esta función también puede ser normal.^{8,16,31,33} En los 6 casos masculinos estudiados por nosotros se comprobó lo

reportado por otros autores, tanto en lo referente a los genitales externos como a la función testicular actual. Estos hallazgos pueden atribuirse al diferente grado de severidad de la alteración genética.

La baja talla es un hallazgo constante en el síndrome de Turner, pero la talla es variable en el síndrome de Noonan, y muchos de estos últimos tienen talla normal.^{6,10,37} Esta variación de la talla es ostensible entre nuestros pacientes, tres de los cuales tienen una talla normal.

Las alteraciones halladas por nosotros en la antropometría de algunos casos debe estar en relación con la disfunción gonadal existente, aunque debemos señalar que el índice de sexualidad que se alteró con más frecuencia fue la relación intersegmentos, que parece ser el índice de menos especificidad.²⁶

En nuestra serie hay un caso de la raza negra y uno mestizo, lo que ha sido reportado raras veces.^{17,33}

Hemos dicho que ninguna anomalía es patognomónica y que tampoco otra es característica de este síndrome,¹⁸ pero algunas malformaciones son más comunes que otras.^{8,21,33} Las malformaciones más frecuentes en la presente serie fueron las siguientes: pectus excavatum, teletelia, paladar alto u ojival, mal implantación dentaria, cuello alado, cuello corto, implantación baja del cabello, implantación baja o anomalías de las orejas, cubitus valgus, hipertelorismo, epicanto, raíz nasal ancha, malformaciones de los dedos de manos y pies, y malformaciones de la columna vertebral. Además se hallaron otras malformaciones que se enumeran en el Cuadro II-A.

Todos los casos de esta serie (menos el 2 y el 8) presentaron pectus excavatum, que junto al pectus cavum o carinatus son hallazgos comunes en el síndrome de Noonan,^{8,34} pero no en el síndrome de Turner. En este último suele existir pecho en escudo.

CUADRO II—A

ANOMALIAS SOMATICAS

CASOS	OTRAS MALFORMACIONES								
1— M.G.F.	7	—	8	—	13	—	15	—	16
2— J.M.F.	3	—	13	—	16	—	17		
3— J.G.S.	2	—	6	—	8	—	9		
4— E.S.C.	8	—	15	—	17				
5— A.M.R.	14	—	17						
6— V.M.V.	1								
7— D.B.D.	5	—	10	—	11	—	12		
8— B.B.L.	1	—	3	—	4	—	6	—	8 — 9 — 10
9— M.A.M.	6								
10— J.F.L.	3	—	18						
11— R.M.R.	1	—	4	—	13	—	18		
12— N.N.G.	1	—	16						
13— M.N.C.	3	—	4	—	17				

- 1— Ptosis papebral
- 2— Estrabismo
- 3— Ojos antimongoloides
- 4— Boca en V invertida
- 5— Lengua bífida
- 6— Mandíbula hipoplásica
- 7— Prognatismo
- 8— Asimetría o alargamiento del macizo facial
- 9— Linfedema actual o pasado.

- 10— Anomalías del pezón
- 11— Surco de harrison
- 12— Ombligo anómalo
- 13— Atrofia tenar e hipotenar
- 14— Alteraciones de uñas
- 15— Genus valgus
- 16— Malformaciones de los pies
- 17— Nevus abundantes
- 18— Hiperextensibilidad de articulaciones

La maloclusión dentaria y anomalías dentales se constataron en 8 de nuestros pacientes. Estas anomalías son frecuentes en el síndrome de Noonan y es otra de las diferencias con el síndrome de Turner.³⁴

Una de las diferencias que debe destacarse entre los dos síndromes es la característica de la enfermedad cardiovascular.³⁵ Las más frecuentes en el Turner son las que afectan el corazón izquierdo

(coartación o estenosis aórtica), mientras que en el síndrome de Noonan suele afectarse el lado derecho del corazón (estenosis pulmonar),^{6,34} aunque pueden observarse otras anomalías.^{3,8} Entre nuestros pacientes (Cuadro III) encontramos 2 con estenosis pulmonar diagnosticada y dos con comunicación intraventricular. No hallamos caso alguno con patología del corazón izquierdo exclusivamente.

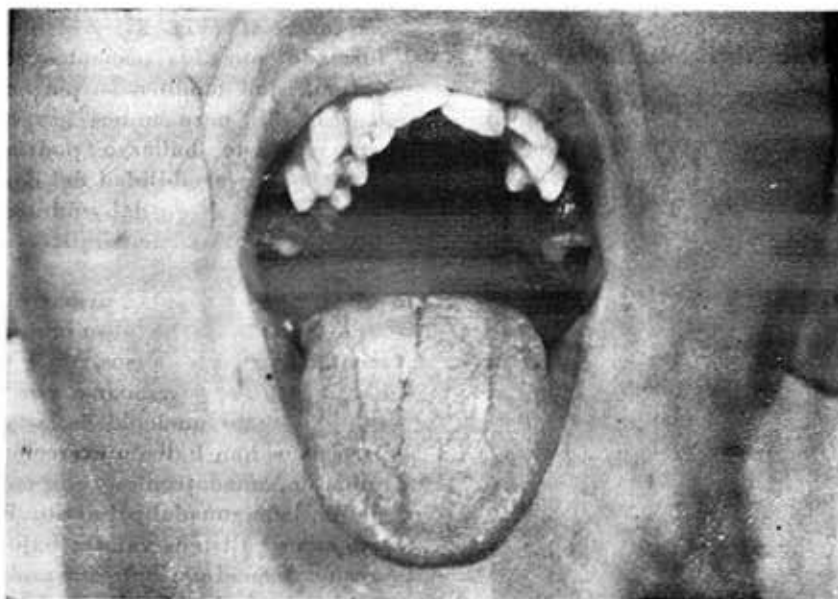


Fig. 1.—Caso 3. Anomalías de la implantación de los dientes.

Las anomalías esqueléticas son frecuentes y muy disímiles en el síndrome de Noonan; las más frecuentes en esta serie fueron las anomalías de los huesos de las manos y las anomalías vertebrales. Hallamos algunas malformaciones óseas que no hemos visto reportadas anteriormente, como son: aumento del diploc, separación marcada de las órbitas y aumento de los surcos vasculares venosos del cráneo.

Las anomalías renales son de incidencia diferente en los dos síndromes, apareciendo con gran frecuencia en el síndrome de Turner y pocas veces en el de Noonan.^{3,84} Nosotros practicamos examen radiológico renal en 8 casos, demostrándose anomalía renal definida sólo en dos de ellos, lo que coincide con lo dicho anteriormente.

El retardo mental fue una de las características halladas por Noonan²² en su serie original, y Summitt^{84,85} estima

que dicho retardo es común en esta entidad, mientras que en el síndrome de Turner tal condición no es tan frecuente. En 11 casos de este grupo se constató retardo mental de variable intensidad, aunque sólo se comprobaron alteraciones electroencefalográficas en un caso.

Se ha reportado la incidencia del síndrome de Noonan en familias,^{2,5,24} pero según Summitt,²⁴ probablemente es más importante un escrutinio acucioso de los padres y hermanos no afectados, los que comúnmente tienen estigmas menores del síndrome. Este tipo de investigación se está llevando a cabo entre los familiares de nuestros casos, y los resultados se reportarán posteriormente.

Según Noonan,²¹ las alteraciones presentes en la facies de estos casos determinar que se parezcan unos a otros. En nuestra serie hemos encontrado dos grupos de pacientes: un grupo formado por los pacientes con baja talla que se pare-



cen entre sí (Fig. 2) y el otro grupo formado por los pacientes con talla normal, que también se parecen entre sí (Fig. 3), pero ambos grupos no se parecen. Este hallazgo podría explicarse por la variabilidad del daño genético en la etiología del síndrome y por la afectación de genes similares en cada grupo.

(a) Las gonadotropinas urinarias se han reportado normales, disminuidas o aumentadas en estos casos,^{12,19,27,31} lo que ha tratado de relacionarse por algunos con el estado funcional de las gónadas, pero otros han hallado excreción disminuida de gonadotropinas aun en presencia de daño gonadal primario. En nuestros casos hallamos valores bajos de excreción, y en el paciente que pudo hacerse biopsia de la gónada se observó una imagen histológica compatible con un déficit gonadotrópico. Estos hallazgos indican la posibilidad de que en algunos pacientes con este síndrome, la alteración gonadal sea secundaria a una alteración hipotálamo-hipofisaria; o también que concomiten las lesiones gonadales primarias con las alteraciones antes mencionadas. En uno u otro caso la etiología estaría genéticamente determinada.

(b) Las características de la cromatina sexual y del cariotipo distinguen netamente el síndrome de Noonan en hembras del síndrome de Turner. En este último suele encontrarse cromatina sexual negativa, o con un bajo porcentaje de positividad, o con alteraciones de su tamaño; cariotipo 45,XO, mosaicismo

(c) *Fig. 2.—Algunas características de la facies de pacientes con síndrome de Noonan. (a) caso 10; (b) caso 7; (c) caso 4; los que tienen además como denominador común talla baja. Obsérvese la similitud de estas facies entre sí, así como lo diferente de éstas con la de los casos con talla alta en la fig. 3.*



(c) (b) (a)
Fig. 3.—Sindrome de Noonan con talla alta o normal. (a) caso 2; (b) caso 3; (c) caso 1. Las fotos muestran la semejanza entre estos pacientes y su diferencia con los de talla baja en la fig. 2.

CUADRO III
ESTUDIO DEL APARATO
CARDIOVASCULAR

CASOS	DIAGNOSTICO
1— M.G.F.	H.V.I.
2— J.M.F.	Normal
3— J.G.S.	Normal
4— E.S.C.	Estenosis pulmonar
5— A.M.R.	Normal
6— V.M.V.	Estenosis pulmonar
7— D.B.D.	Normal
8— B.B.L.	H.V.I. ?
9— M.A.M.	C.I.V. (operada)
10— J.F.L.	Normal
11— R.M.R.	Normal
12— N.N.G.	Normal ?
13— M.S.C.	Defecto septal

o anomalías cromosómicas estructurales. En el síndrome de Noonan la cromatina sexual siempre es positiva normal y el cariotipo es 46, XX normal.³

En los varones portadores del síndrome de Noonan la cromatina sexual y el cariotipo también son normales,^{4,20} correspondiendo con su fenotipo; aunque en pocos casos se han hallado fórmulas cromosómicas distintas a 46,XY.^{8,19,30,32} En los 13 casos de esta serie, comprobamos, que tanto la cromatina sexual, como el cariotipo, coincidían con su fenotipo, o sea, eran normales.

Los estudios dermatoglíficos de los pacientes con el síndrome de Noonan difieren de los realizados en el síndrome de Turner.^{7,24,34} Los hallazgos más comunes descritos han sido: a) ángulo atd normal, b) posiciones anómalas del tri-radio axial, c) número de crestas normales, altas o bajas, d) en ocasiones patrones en las regiones tenar e hipotenar. En nuestros casos, aunque se han encontrado algunas anomalías en los dermatoglifos, no podemos considerar estos hallazgos como patognomónicos.

SUMMARY

Güell, R., et al. *Noonan's syndrome: Report of 13 cases and literature review*. Rev. Cub. Ped. 45: 3, 1973.

The first 13 cases in our country of the so-called Noonan's syndrome are reported. Clinical characteristics of our patients are described and the observed somatic and cardiovascular changes are outlined. Results of hormonal, cytogenetical and radiological studies on these groups of patients are listed and the found skeletal abnormalities stressed. The dermatoglyphic patterns observed in our cases are described and compared to that reported by other authors. Emphasis is laid on the differences between this syndrome and the classical Turner's syndrome. The current literature on both entities is reviewed.

RESUME

Güell, R. et al. *Syndrom de Noonan. Rapport de 13 cas et révision de la littérature*. Rev. Cub. Ped. 45: 3, 1973.

On rapporte les 13 premiers cas du syndrome de Noonan chez nous. On décrit les caractéristiques cliniques de nos patients, en faisant ressortir les altérations somatiques et cardiovasculaires trouvées. On expose les résultats des études hormonales, cytogénétiques et radiologiques dans ce groupe de patients, en soulignant les anomalies squelettiques. On décrit les patrons dermatoglyphiques observés dans nos cas, en les comparant aux cas reportés par d'autres. On souligne les différences de ce syndrome et celui de Turner. On fait une révision de la littérature actuelle de deux syndromes.

РЕЗЮМЕ.

Гуэль Р., и др. Синдром Ноонан: Сообщение 13 случаев и пересмотр литературы. Rev. Cub. Ped. 45: 3, 1973

Приводится сообщение о 13 первых случаях в нашей стране так называемого синдрома Ноонан. Делается описание клинических характеристик наших больных, причем выделяются обнаруженные соматические и сердечно-сосудистые изменения. Приводится перечень результатов гормональных, цитогенетических и радиологических исследований, произведенных этой группе больных и отмечаются аномалии скелета. Описываются дерматоглифные образцы, обнаруженные у наших больных и сравниваются с сообщениями других авторов. Настаивается на различиях между этим синдромом и классическим синдромом Тернера и проводится пересмотр литературы об указанных двух заболеваниях.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—Aarskog, D.: Clinical and cytogenetic studies in hypospadias. Acta Paediat. Scand. Suppl. 203: 45, 1970.
- 2.—Abdel-Salam, E., Temtamy, S. A.: Familial Turner phenotype. J. Pediat. 74: 67, 1969.
- 3.—Baker, D. H. et al.: Turner's Syndrome and Pseudo Turner's Syndrome. Amer. J. Roentgen, 100: 40, 1967.
- 4.—Becker, C. E. et al.: Pheochromocytoma and hyporesponsiveness to Thyrotrophin in a 46, XY male with features of the Turner Phenotype. Ann. Intern. Med. 70: 325, 1969.
- 5.—Bochnacke, H., Lenz, W.: Citado por Ciovárnache et al.
- 6.—Celermajer, J. M. et al.: Pulmonary stenosis in patients with Turner phenotype in the male. Amer. J. Dis. Child. 116: 351, 1968.
- 7.—Ciovárnache, M. et al.: Les dermatoglyphes dans le syndrome de Turner a phenotype Masculin. Rev. Roum. Endocrinol. 7: 167, 1970.
- 8.—Chávez Carballo, E., Hayles, A. B.: Ulrich-Turner syndrome in the male: Review of the literature and report of a case with Lymphocytic (Hashimoto's) Thyroiditis. Mayo Clin. Proc. 41: 843, 1966.
- 9.—Dupnis, C. et al.: Le syndrome dit de "Turner Male". Arch. Franc. Pediat. 25: 511, 1968.
- 10.—Ferguson-Smith, M.: Karyotype-Phenotype correlations in Gonadal Dysgenesis and their bearing on the pathogenesis of malformations. J. Med. Genet., 2: 142, 1965.
- 11.—Flavell, G.: Webbing of the neck with Turner's Syndrome in the male. Brit. J. Surg. 31: 150, 1943.
- 12.—Fraccaro, M. et al.: Testicular germinal dysgenesis (Male Turner's syndrome). Report of a case with chromosomal studies and review of the literature. Acta Endocr. 36: 98, 1961.
- 13.—Gaillard, L. et al.: Syndrome de Turner Masculin. Sem. Hop. Paris, 43: 2044, 1967.
- 14.—Grumbach, M. M., Barr, M. L.: Cytologic tests of chromosomal sex in relation to sexual anomalies in man. Recent Progr. Horm. Res. 14: 255, 1958.
- 15.—Gustavson, K-H et al.: The Ptergium-Colli Syndrome in the male. A clinical, histological and cytogenetic study of two cases. Acta Paediat., 53: 454, 1964.
- 16.—Heller, R. H.: Turner phenotype in the male. J. Pediat. 66: 48, 1965.
- 17.—Hung, W. et al.: Turner's syndrome in 6-Year-old negro boy. J. Urol. 92: 317, 1964.
- 18.—Kaplan, M. S. et al.: Noonan's Syndrome. Amer. J. Dis. Child. 116: 359, 1968.
- 19.—Lagnens, R. et al.: Estudio cromosómico en el síndrome de Turner en el varón. Rev. Clin. Esp. 81: 330, 1961.
- 20.—Milcu, S. M. et al.: Somatic and visceral malformations in Turner's Syndrome and in its variants. Rev. Roum. Endocrinol. 7: 103, 1970.
- 21.—Noonan, J. A.: Hypertelorism with Turner phenotype. A new syndrome with associated congenital heart disease. Amer. J. Dis. Child. 116: 373, 1968.
- 22.—Noonan, J. A., Ehmke, D. A.: Associated non cardiac malformations in children with congenital heart disease. J. Pediat. 63: 468, 1963.
- 23.—Nora, J. J., Sinha, A. K.: Hereditary Turner phenotype. Lancet, 2: 256, 1967.
- 24.—Nora, J. J., Sinha, A. K.: Direct familial transmission of the Turner phenotype. Amer. J. Dis. Child. 116: 343, 1968.
- 25.—Opitz, J. M., Sarto, G. E., Summitt, R. L.: Turner's syndrome and phenotype. Lancet, 2: 282, 1966.
- 26.—Padrón-Durán, R. S.: Infertilidad Masculina: Etiología, clínica y Tratamiento. Tesis I.E.E.M., 1972.

- 27.—*Paulsen, C. A.* : Los trastornos de la espermatogénesis; en *Endocrinología Clínica II*. Ed. E. B. Astwood y C. E. Cassidy. Editora: Ediciones Toray, Barcelona, p. 551, 1968.
- 28.—*Pocnaru, S.* et al : Citado por Milcu y cols. (20).
- 29.—*Reforzo-Membrives, J.* et al : A case of Rudimentary testes, delayed growth and congenital malformations. Turner's syndrome in a male. *J. Clin. Endocr.* 9: 1333, 1949.
- 30.—*Ross, G. T.* et al : XO/XY chromosomal mosaicism and extragenital stigmata of Turner's syndrome in a phenotypic male. *J. Clin. Endocr.* 25: 141, 1965.
- 31.—*Saez, J. M.* et al : Endocrine function in males with Noonan's Syndrome. *Lancet*, 2: 1078, 1969.
- 32.—*Schoen, E. J.* : Diminished testicular function in "Male Turner's Syndrome". *J. Clin. Endocr.*, 25: 101, 1965.
- 33.—*Steiker, D. D.* et al : Turner's syndrome in the male. *J. Pediat.* 58: 321, 1961.
- 34.—*Summitt, R. L.* : Turner syndrome and Noonan's syndrome. *J. Pediat.*, 74: 155, 1969.
- 35.—*Summitt, R. L.* et al : Noonan's syndrome in the male. *J. Pediat.* 67: 936, 1965.
- 36.—*Williams, G. H.* et al.: A Turner's syndrome variant with Polycystic ovaries and Idiopathic myocardial hypertrophy. *Ann. Int. Med.*, 70: 571, 1969.
- 37.—*Wright, N. L.* et al : Noonan's Syndrome and Ebstein's malformations of the tricuspid valve. *Amer. J. Dis. Child.* 116: 367, 1968.