

## Síndrome de Leopard: comunicación de un caso Asociación de lentiginosis, hipoacusia y cardiopatía

Irma Peralta<sup>1</sup>, Mariela Bertorello<sup>2</sup> y César Damián Berenstein<sup>3</sup>

**RESUMEN:** Paciente de 33 años de sexo masculino que fue evaluado en nuestro hospital con diagnóstico presuntivo de síndrome de Leopard; en él hallamos lentiginosis múltiple presente desde el nacimiento con exacerbación en la adolescencia distribuida en cara, tronco y miembros, miocardiopatía hipertrófica, hipertelorismo e hipoacusia perceptiva.

Se trata de una patología de escasa prevalencia, de origen genético y transmisión autosómica dominante, que combina el hallazgo dermatológico con patología cardiovascular que puede incluir estenosis de válvula pulmonar o aórtica, hipoacusia, alteraciones genitales y patologías musculoesqueléticas. El hallazgo de este patrón sindrómico debe guiar al médico hacia la pesquisa de las anomalías asociadas, ya que algunas pueden tener implicancias pronósticas.

**Palabras clave:** lentiginosis – miocardiopatía hipertrófica- síndrome de Leopard.

**ABSTRACT:** A 33 year-old male patient was evaluated in our hospital with a presumptive diagnosis of Leopard Syndrome. He had multiple lentigenes since birth, with exacerbation during adolescence, involving the face, trunk and extremities. Also, hypertrophic miocardiopathy, hypertelorism and perceptive deafness. This is a condition with low prevalence, genetic origin and dominant autosomal transmission, that combines dermatologic findings with cardiovascular disorder, deafness and musculoskeletal alterations. These findings may guide the physician to search for associated abnormalities, since some may have prognostic implications.

### INTRODUCCION

El síndrome de Leopard es una patología de origen genético de muy baja prevalencia. Descrito inicialmente por Gorlin en 1969<sup>1</sup>, constituye una asociación de malformaciones transmitidas en forma autosómica dominante, determinada por un único gen cuyas características se agrupan bajo el acrónimo "Leopard" y cuyo porcentaje de mutaciones espontáneas se desconoce.

Es un trastorno que se origina en el neuroectodermo y que compromete diversos órganos de la anatomía. Los hallazgos que originan su nombre son los siguientes:

L lentiginosis

E alteración en el electrocardiograma

O hipertelorismo ocular

P estenosis pulmonar

A anomalía genital

R retardo en el crecimiento

D deafness (sordera sensorial)<sup>2,3</sup>

El paciente fue atendido en el Servicio de Dermatología del Hospital Regional de Ushuaia, confirmándose los hallazgos del síndrome a través de la consulta cardiológica y otorrinolaringológica. El diagnóstico anatómopatológico fue realizado en el Servicio de Anatomía Patológica de LALCEC de esta ciudad.

### CASO CLINICO

Se presentó a la consulta un paciente de 33 años de edad, sexo masculino, con lentiginosis múltiple localizada en cara, tronco y miembros (Figs. 1 y 2), presentes desde el nacimiento pero con exacerbación en la adolescencia.

<sup>1</sup> Servicio de Dermatología del Hospital Regional de Ushuaia.

<sup>2</sup> Servicio de Anatomía Patológica de LALCEC Ushuaia.

<sup>3</sup> Servicio de Cardiología de la Clínica San Jorge de Ushuaia y Hospital Regional de Ushuaia.



Figura 1.

El estudio histopatológico de piel confirma la presencia de lentigo simple, con melanófagos en dermis papilar y epidermis con áreas de ligera elongación de las redes de cresta e hiperpigmentación de la capa basal (Fig. 3).

En la anamnesis se obtuvo el hallazgo de sordera de oído izquierdo y al examen físico se observó hipertelorismo, implantación baja de las orejas (Fig. 4) y soplo cardíaco. Estudiado por su defecto auditivo, se encontró en audiometría hipoacusia severa perceptiva y en estudio neurofisiológico lesión severa perceptiva del oído izquierdo. A nivel cardiovascular se halló un soplo sistólico regurgitativo de escasa intensidad predominando en foco mitral. El electrocardiograma (ECG) mostraba una importante hipertrofia ventricular izquierda con marcados cambios secundarios de repolarización. La radiografía de tórax ilustró una silueta cardíaca dentro de los parámetros normales, siendo llamativa la prominencia vascular en ambos hilios pulmonares. Se completó con tomografía computada contrastada que no sugirió alteraciones significativas en los componentes vasculares pulmonares. El ecocardiograma demostró miocardiopatía hipertrófica del ventrículo izquierdo a predominio de sectores apicales y laterales con escaso gradiente intraventricular y reflujo mitral leve. No se observaron signos de compromiso estenótico del tracto de salida del ventrículo derecho ni de la válvula aórtica.



Figura 2.

El paciente se presentó asintomático desde el punto de vista cardiovascular, completándose estudios para su estadificación pronóstica con ECG ambulatorio de 24 horas (Holter) que evidenció extrasistolia ventricular muy frecuente pero sin acoplamiento extrasistólico y con prueba ergométrica graduada en la cual se observó buena capacidad funcional y extrasistolia ventricular aislada.

La evolución luego de 4 años de seguimiento es estable, manteniéndose el paciente asintomático.

## DISCUSION

El síndrome de Leopard es una patología de baja prevalencia. Se han presentado tres tipos diferentes de mutaciones del gen PTPN11 en el síndrome de Leopard en el estudio Francés Multicéntrico Noonan.

Hay dos mutaciones previamente descritas: Y279C en EXON7 y T468M en EXON12, pero hay dos nuevas mutaciones Y279S que fueron encontradas en un niño, el cual desarrolló una leucemia mieloide aguda y otra variación Q510P. La comparación de los fenotipos T468M e Y279C mostraron una diferencia significativa de los ECG anómalos y posible tendencia por defectos del corazón, retardo en el crecimiento y sordera.

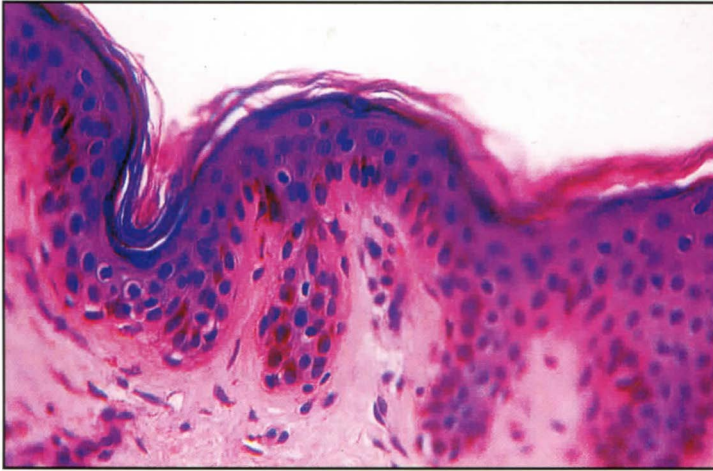


Figura 3.



Figura 4.

Por primera vez se presenta una leucemia mieloide aguda en el S.L, que no es una complicación rara en el síndrome de Noonan en la mutación Y279S. La manifestación dermatológica es probablemente la puerta de entrada a este complejo signológico. La lentiginosis se observa en el 80% de los pacientes, suele estar presente desde el nacimiento y se presenta con forma y tamaño variables. Su coloración va desde el tono marrón al negro y puede afectar toda la superficie corporal incluyendo palmas y plantas. No suele comprometer mucosa oral. Puede exacerbarse su manifestación en la adolescencia y no es sensible a la luz solar, ya que predomina en áreas cubiertas. La histopatología muestra melanosomas gigantes en melanófagos dérmicos, melancitos y queratinocitos en la epidermis<sup>2 3 6</sup>.

Las alteraciones cardiovasculares son las más frecuentes y potencialmente mortales, observándose en el 95% de estos pacientes. En el ECG se observan trastornos de conducción: prolongación del intervalo P-R, bloqueo de rama derecha, hemibloqueo anterior izquierdo y menos frecuentemente bloqueo cardíaco completo. Los hallazgos ecográficos son estenosis de la válvula pul-

monar, a veces asociada a estenosis aórtica. En segundo lugar se puede encontrar miocardiopatía hipertrófica, como es el caso de nuestro paciente, coincidiendo con un patrón electrocardiográfico de sobrecarga de cavidades izquierdas<sup>6</sup>. Es una patología que puede generar arritmia ventricular y en algunos casos puede llevar al cuadro de muerte súbita. Las formas obstructivas pueden derivar en insuficiencia cardíaca a veces graves o letales, requiriendo de tratamiento específico ya sea farmacológico como no farmacológico (marcapasos bicameral, septostomía, trasplante cardíaco)<sup>4 5</sup>.

Completan el cuadro la hipoacusia de tipo perceptiva e irreversible y el evidente hipertelorismo e implantación baja de las orejas, que se puede observar en nuestro caso (Fig. 4).

Otras manifestaciones que no fueron observadas en este paciente son las anomalías genitales (hipospadia y criptorquidia), alteraciones musculoesqueléticas (pectum excavatum o carinatum, pragmatismo mandibular, hipermotilidad articular, escápulas aladas, cifosis dorsal)<sup>2 3</sup>.

La decisión de presentar este caso se origina en la observación de una enfermedad de escasa prevalencia, con la finalidad de incentivar la pesquisa de las patologías asociadas ya que algunas marcarán el pronóstico del paciente.

## BIBLIOGRAFIA

1. Gorlin, R.J.; Anderson, R.C.; Blaw, M.: Multiple lentigenes syndrome. *Am J Dis Child* 1969; 117: 652-662.
2. Cordero, A.; Cobreros, M.; Allevalo, M.; Donatti, L.: Síndrome de lentiginosis múltiple. En: Manifestaciones cutáneas de las enfermedades sistémicas. Editorial Médica Panamericana; Buenos Aires; 1997; págs. 177-178.
3. Franks (h), A.G.: Síndrome lentiginoso múltiple. En: Fitzpatrick, T.B.; Eisen, A.; Wolf, K.; Freedberg, I.; Austen, K.F.: Dermatología en medicina general. Editorial Panamericana; Buenos Aires; 1993; pág. 2196-2197.
4. ACC/ESC Consensus document on hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1687-1713.
5. Maron, B.J.: Hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review. *JAMA* 2002; 287: 1308-1320.
6. Marini, M.; Dahbar, M.; Carbia, S.; Casas, G.: Síndrome de lentiginosis múltiple. *Dermatol Argent* 2002; 8: 274-277.
7. Keren, B.; Hadchouel, A.; Saba, S.; Sznajder, Y.; Bonneau, D.; Leheup, B.; Boute, O.; Gaillard, D.; Lacombe, D.; Layet, V.; Marlin, S.; Mortier, G.; Toutain, A.; Beylot, C.; Baumann, C.; Verloes, A.; Cavé, H.; French Collaborative Noonan Study Group: PTPN11 mutations in patients with LEOPARD syndrome: a French multicentric experience. *J Med Genet* 2004; 41; e117.

## Dirección postal

I. Peralta  
 Servicio de Dermatología del Hospital Regional de Ushuaia.  
 12 de octubre y Maipú.  
 9410. Ushuaia  
 E-mail: ircape2004@yahoo.com.ar