

Síndrome LEOPARD (lentiginosis progresiva cardiomiopática)

LEOPARD syndrome (progressive cardiomyopathic lentiginosis)

Olga Aldama,* Liz Domínguez,* Victoria Rivelli,** Graciela Gorostiaga,**
Gloria Mendoza,*** Arnaldo Aldama****

*Residentes; **Dermatólogas; ***Dermatóloga; ****Jefe de Servicio

Servicio de Dermatología, Hospital Nacional, Paraguay

Resumen

El Síndrome LEOPARD, genodermatosis poco frecuente, asocia léntigos, trastornos electrocardiográficos, hipertelorismo, estenosis pulmonar (y malformaciones anatómicas del corazón), anomalías genitales, retardo del crecimiento y sordera neurosensorial, que determinan el uso de este acrónimo.

Se comunica el caso de un paciente de 14 años con casi todos los componentes del síndrome.

Palabras clave: LEOPARD, LÉNTIGOS, LENTIGINOSIS PROGRESIVA CARDIOMIOPÁTICA.

Abstract

LEOPARD's syndrome, a rare genodermatosis, associated with lentigines, electrocardiographic disorders, ocular hypertelorism, pulmonary stenosis (and anatomical malformations of the heart), abnormal genitalia, growth retardation and sensorineural deafness which determine the acronym.

We report a case of a patient of 14 years old with almost all components of the syndrome.

Keywords: LEOPARD, LENTIGINES, PROGRESSIVE CARDIOMYOPATHIC LENTIGINOSIS.

Introducción

El Síndrome LEOPARD, llamado también lentiginosis progresiva cardiomiopática o síndrome de los léntigos múltiples, fue descrito por Zeisler y Becker en 1936 y posteriormente por Moynahan en 1962. Gorlin en 1961¹ le dio el nombre de LEOPARD, acrónimo cuyas iniciales significan: **L**entiginosis, **E**lectrocardiograma con trastornos de la conducción, **H**ipertelorismo **O**cular, **E**stenosis **P**ulmonar, **A**nomalías genitales, **R**etardo del crecimiento, **S**ordera neurosensorial (del inglés **D**eafness).¹⁻³

Se hereda en forma autosómica dominante, de penetración incompleta y expresividad variable, habiéndose descrito formas incompletas, además de otras malformaciones y trastornos relacionados con la herencia. Son posibles los casos de mutaciones espontáneas.^{4,5}

PTPN11 es el principal gen (90% de las mutaciones) involucrado en el Síndrome LEOPARD, otras siete diferentes mutaciones han sido encontradas aisladamente. El análisis genético de estos pacientes debe incluir un Screening de secuencia directa en exones cromosómicos, específicamente el 7 y 12, que representan el 86% de los casos, y luego un análisis del exón 13 que representa una minoría.^{6,7}

Caso clínico

Paciente de sexo masculino, de 14 años de edad, procedente de Capiatá, Paraguay.

Remitido por el Servicio de Cardiología Infantil, del Hospital Nacional para evaluación de manchas oscuras, asintomáticas, presentes desde el nacimiento a nivel de rostro, cuello y tronco, y que paulatinamente fueron aumentando en número y tamaño. Portador de cardiopatía congénita compensada, medicado con un antihipertensivo (enalapril) como remodelador miocárdico. El mismo tiene una hermana gemela no idéntica sin lesiones y niega otros familiares con lesiones similares.

Correspondencia:

Correo electrónico: olgaaldama@yahoo.com.ar

Teléfono: (0513) 4326726 Fax: (021)451764

Al examen físico se observan máculas hiperocrómicas color café con bordes definidos e irregulares, las mayores son de hasta 1 cm de diámetro. Así también otras cuatro manchas mayores de 1.5 cm y con una tonalidad más clara. (fotografía 1). Se toma muestra de ambas lesiones para estudio histológico.

Al examen general presenta facies característica con hipertelorismo, raíz nasal ancha e implantación baja de orejas; además de baja estatura, ausencia de desarrollo genital y puberal, lordosis y escápulas aladas (fotografías 2, 3 y 4).

Los estudios complementarios informaron cardiomegalia observada en la radiografía de tórax. En el electrocardiograma se encontró ondas T negativas de V1 a V3 y el ecocardiograma informó cardiopatía hipertrófica obstructiva con estenosis subaortica severa.



Fotografía 1. Hipertelorismo y léntigos en rostro.



Fotografía 2. Múltiples léntigos y manchas café con leche en tórax.



Fotografía 3. Escápula alada.



Fotografía 4. Hipogonadismo y ausencia de desarrollo puberal.

El estudio oftalmológico (a excepción del hipertelorismo) y el otorrinolaringológico fueron normales.

La histopatología de las manchas de ambas tonalidades fueron semejantes, mostrando acantosis de las crestas interpapilares, hiperplasia de los melanocitos a nivel de la capa basal, aumento del pigmento melánico basal y en estrato de Malpighi hasta la capa córnea. Se observan melanófagos en la dermis así como un discreto infiltrado linfocitario perivascular (fotografía 5).

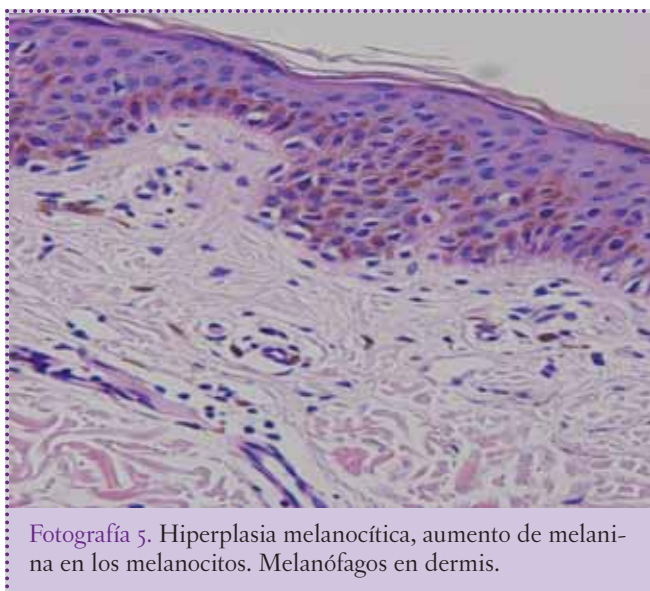
Comentarios

Los léntigos constituyen el elemento característico del Síndrome LEOPARD. Suelen presentarse en el momento del nacimiento, varían en tamaño (son significativos los que son mayores de 5 mm), forma y color (del pardo al negro). Predominan en cara, cuello, tronco superior, cuero cabelludo, axilas, plantas y genitales, pudiendo llegar a generalizarse, aunque las mucosas oral y labial están respetadas. Los mismos aumentan en número y tamaño con la edad y no se afectan con la exposición al sol.⁴⁵

Histológicamente estos léntigos presentan hiperplasia melanocítica, aumento de melanina en los melanocitos y alargamiento de papila.⁸ La literatura describe en algunos casos manchas grandes y oscuras que resultaron ser nevos melanocíticos, histológicamente,^{8,9} situación no observada en este caso, pues léntigos de diferente tamaño y color dieron igual histología.

Los primeros pacientes descritos tenían alteración de la conducción electrocardiográfica, posteriormente se reportaron casos con malformaciones anatómicas cardíacas. Los trastornos electrocardiográficos consisten en desviación del eje a la izquierda, intervalo PR prolongado, hemibloqueo anterior izquierdo y bloqueo de rama^{2,5} aspectos que no presentó nuestro paciente. Sin embargo, entre las malformaciones anatómicas, la miocardiopatía hipertrófica es la más severa, de peor pronóstico y principal causa de muerte⁴⁵ y entre las lesiones valvulares la estenosis subaórtica es la más frecuente.² Ambas lesiones fueron observadas en nuestro paciente, lo que empeoró el pronóstico, sin embargo no presentó trastornos de la conducción ni estenosis pulmonar. Los primeros trabajos descritos en la literatura sugirieron que la estenosis pulmonar era habitual, aunque la miocardiopatía hipertrófica puede imitar clínicamente a la misma, siendo fundamental la ecocardiografía para aclarar el diagnóstico.²

Los pacientes suelen tener dimorfismo craneofacial típico cuyo rasgo más característico es el hipertelorismo ocu-



Fotografía 5. Hiperplasia melanocítica, aumento de melanina en los melanocitos. Melanófagos en dermis.

lar. La cara tiende a ser triangular, con raíz nasal ancha, orejas de implantación baja, como los observados en este caso. En algunos casos puede verse además prognatismo.^{6,7}

También se presentan anomalías esqueléticas como *pectus excavatum*, cifosis dorsal, escápula alada,⁵ las dos últimas características también observadas en el paciente.

En casi todos se presenta un retraso del crecimiento y anomalías de los genitales en los casos masculinos, siendo el más frecuente el retraso puberal por Hipogonadismo,¹⁰ ambos rasgos presentes en el paciente.

No pudimos comprobar sordera neurosensorial, que desde luego, es la menos común de las anomalías del síndrome.⁵ Tampoco otras alteraciones oftalmológicas.

Los principales diagnósticos diferenciales son:

- a) Léntigos como parte de otros síndromes
 - Complejo de Carney: con sus variantes LAMB (Léntigo, Mixoma Auricular y mucocutáneo y nevo azul-Blue) y NAME (Nevo, Mixoma, Neurofibroma y Efélides)⁸
 - Síndrome de Peutz-Jeghers: léntigos periorificiales y pólipos hamartomatosos intestinales. No se observan alteraciones cardíacas
 - Neurofibromatosis: presenta manchas café con leche (en mayores de 5 años más de 6 de 1,5 cm.) y pecas que son tardías y son patognomónicas en las axilas, ingles y las del cuello. Además neurofibromas, neurofibromas plexiformes, malformaciones óseas y facomas. No son frecuentes las alteraciones cardiovasculares.¹¹

- b) Léntigos como manifestación única: algunas veces segmentarias,¹² otras veces generalizadas. Sobre todo en esta última situación el paciente debe ser exhaustivamente examinado para descartar lesiones cardíacas.⁵
- c) Por ultimo, el Síndrome de Noonan, que asocia enfermedad cardíaca congénita, hipertelorismo, baja estatura, anomalías esqueléticas, retardo mental, pero con ausencia de léntigos.²

Conclusión

La presentación de este caso destaca la importancia del examen dermatológico para identificar un síndrome que cursa con varias manifestaciones, siendo la más trascendente la cardiopatía congénita.

Referencias

1. Gorlin RJ, Anderson RC, Blaw M. "Multiple lentigines syndrome". *Am J Dis Child* 1969; 117:652-662.
2. Mosher D, Fitzpatrick T, Hori Y, Ortone J. "Trastornos de la pigmentación". En Fitzpatrick T, Eisen A, Wolff K, Fredberg I, Austen K. *Dermatología en medicina general*, 4ª ed., Panamericana, Buenos Aires, 1997, 949-1044.
3. Cordero A, Cobreros M, Allevato M. *Manifestaciones cutáneas de las enfermedades sistémicas*, Panamericana, Buenos Aires, 1997, 177-178.
4. Rodríguez V, Simón S, Battistella E, Parra C, Aristondo F. "Lentiginosis y síndromes asociados genéticamente determinados". *Rev Chilena Dermatol* 2000; 16(2): 112-116.
5. Vélez García-Nieto A, García Aranda J, Ocaña Wilhelmi M, Moreno Jiménez JC. "Síndrome LEOPARD". *Piel* 2000; 15: 304-310.
6. Sarkozy A, Conti E, Digilio CM, Marino B, Morino E, Pacileo G, et al. "Clinical and molecular analysis of 30 patients with multiple lentigines LEOPARD syndrome". *J Med Genet* 2004;41:68.
7. Limongelli G, Pacileo G, Marino B, Digilio MC, SarKozy A, Elliott P et al. "Prevalence and clinical significance of cardiovascular abnormalities in patients with the LEOPARD syndrome". *Am J Cardiol* 2007; 100:736-4.
8. Elder D, Elenitsas R, Jaworsky C, Johnson B. *Histopatología de la piel*, 8ª ed., Intermedica, Buenos Aires, 1999, 549-594.
9. Selmanowitz VJ. "Lentiginosis profusa syndrome (multiples lentigines syndrome) II. Histological findings modified Crowe's sign, and possible relations hip to von Recklinhausen's disease". *Acta Derm Venerol* 1971; 51: 387-393.
10. Roman Maciá P. "Síndrome LEOPARD". *Piel* 1987; 2: 22-25.
11. Wolff K, Allen R, Suurmond D. Fitzpatrick. *Atlas en color y sinopsis de dermatología clínica*, 5ª ed., McGraw-Hill Interamericana, Madrid, 2005, 463-466.
12. Medina Castillo D, Maldonado García C, Ramos Gambay A. "Lentiginosis unilateral parcial. Estudio de 6 casos". *Piel* 2006; 21(1): 14-21.