



Síndrome de leopard asociado a estenosis pulmonar

René Rodríguez Cruz,* Luis Manuel López Gómez,* Leobardo Valle Molina*

RESUMEN

La lentiginosis múltiple o síndrome de leopard es una enfermedad de gran penetrancia y expresión genética, en la que se han involucrado varios alelos cromosómicos, y de gran expresión clínica que recibe su nombre por las siglas en inglés de las condiciones clínicas que lo representan como: "*Lentigines, ECG abnormalities, Ocular hypertelorism, Obstructive cardiomyopathy, Pulmonary valve stenosis, Abnormalities of genitalia in males, Retardation of growth, and Deafness*". Presentamos el caso de una mujer de 23 años de edad portadora de lentiginosis múltiple y revisión de la literatura.

Palabras clave: *Lentiginosis múltiple, alelos cromosómicos, estenosis pulmonar.*

ABSTRACT

The multiple lentigines leopard syndrome or a disease of high penetrance and gene expression, which involved several 0, and high clinical expression gets its name from the acronym in English of clinical conditions that represent as: "*Lentigines, ECG abnormalities, Ocular hypertelorism, Obstructive cardiomyopathy, Pulmonary valve stenosis, Abnormalities of genitalia in males, Retardation of growth, and Deafness*". Present the case of a 23-year-old carrying multiple lentigines and review of the literature.

Key words: *Multiple lentigines, chromosomal alleles, stenosis pulmonary.*

REPORTE DE CASO

Se trata de paciente femenina de 23 años de edad con historia familiar de crisis convulsivas, valorada en el Servicio de Neurología del Hospital Juárez de México por crisis convulsivas tónico-clónicas generalizadas de diez años de evolución e hipoacusia moderada, a la exploración inicial se le observa en piel manchas color café que oscilaban entre 3 y 6 mm de diámetro sin relieve, predominantemente en porción superior de tronco, cara y cuello, así como mucosa bucal, que respetaban palmas y plantas (Figura 1).

En la exploración de tórax destaca soplo grado II/VI, mesocárdico de mayor intensidad en foco pulmonar, que ocupa la totalidad de la sístole, incrementa a la inspiración profunda, sin otros hallazgos relevantes, se realiza ecocardiograma transtorácico donde se identificó estenosis pulmonar ligera, y audiometría que reportó sordera neurosensorial izquierda de 60% mediante audiometría (Figuras 2 y 3).

DISCUSIÓN

La lentiginosis cardiocutánea también conocida como síndrome de leopard ha recibido varias denominaciones desde su descripción inicial por Gorlin y cols., en 1969,¹ como lentiginosis múltiple, lentiginosis generalizada, lentiginosis centro facial, síndrome de lentiginosis profusa, lentiginosis-sordera-cardiopatía y síndrome de Moynahan. En esta entidad de gran penetrancia y expresión genética variable ha sido difícil establecer su incidencia por los pocos reportes existentes en la literatura, sin embargo, hasta 1976 existían 100 reportes,² desde entonces a la fecha los casos nuevos no superan esa cantidad. Si bien es cierto que desde antes de 1969 cuando Gorlin la llamó síndrome de leopard ya existían algunos casos reportados como el de una mujer de 24 años con lentiginosis y "*pectus carinatum*" descrita por Zeisler y Becker, en 1936,³ es a Gorlin a quien se le atribuye la documentación oficial del síndrome.

El síndrome de leopard es un desorden autosómico dominante, con expresión de múltiples anomalías congénitas, cuya mutación recurrente se ubica en gen PTP11 que codifica a la proteína fosfatasa de tirosina a nivel del exón 7 (Tyr279Cys) y 12 (Thr468Mct).⁴ Recientemente se

* Servicio de Cardiología, Hospital Juárez de México.



Figura 1. Lentiginosis en cara y cuello.

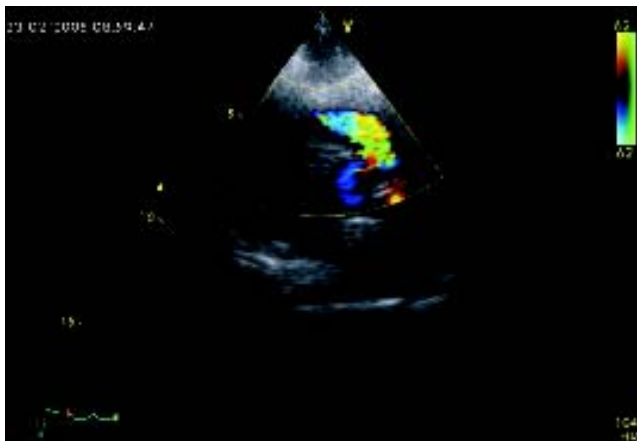


Figura 2. Ecocardiograma en eje corto a nivel de la válvula pulmonar que muestra la aceleración del flujo con Doppler color.

demonstraron mutaciones del gen PTPN11 (Gin506Pro),⁵ en 21 (88%) de 24 pacientes con síndrome de leopard, por lo que parece una anomalía recurrente que podría utilizarse para el diagnóstico por superar los criterios clínicos establecidos.⁴ También comparte características clínicas y genéticas con el síndrome de Noonan, donde se ha demostrado mutaciones PTPN11 a nivel de la codificación de la fosfatasa de tirosina en la proteína SHP2 hasta en 40% de los casos.⁶

El defecto primario de la lentiginosis múltiple parece tener origen en las mutaciones del neuroectodermo que podría explicar la asociación con miocardiopatía hiper-

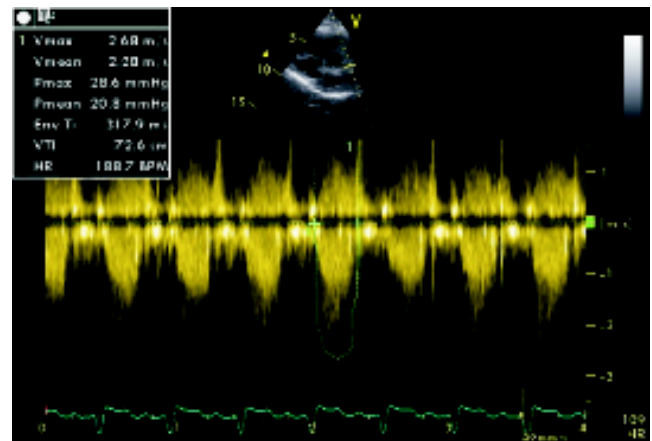


Figura 3. Doppler continuo de la válvula pulmonar con gradiente máximo instantáneo de 28.6 mmHg.



Figura 4. Lentiginosis de tronco y brazos.



Figura 5. Hipertelorismo.

trófica obstructiva, así como su relación con otros síndromes neuroectodérmicos, por ejemplo, la neurofibromatosis, esclerosis tuberosa y feocromocitoma. Sin embargo, esto aún no se aclara con certeza, pues histológicamente



la lentiginosis se caracteriza por la acumulación de grandes gránulos de melanina limitados por la membrana de las células de Langerhans y los melanomas gigantes observados en la neurofibromatosis son poco frecuentes en la lentiginosis.⁷

Los rasgos clínicos incluyen manifestaciones cutáneas, cardíacas y extracardíacas. En las manifestaciones cutáneas destaca la existencia de lesiones maculares cafés de aproximadamente 5 mm de diámetro sin llegar a rebasar 5 cm. Estas lesiones aparecen en la infancia y continúan incrementando conforme el individuo crece, se localizan fundamentalmente en cara, cuello y región superior del tórax (Figura 4), son menos abundantes en palmas y plantas, genitales, escleras y menos frecuentes en la mucosa oral.^{7,8} Las manifestaciones cardíacas se caracterizan por estenosis valvular pulmonar hasta en 40%, displasia pulmonar, estenosis subaórtica o subpulmonar, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva, menos frecuente son los defectos del tabique auricular o ventricular (30%).⁹ Los trastornos del ritmo son variables y se ubican en un amplio contexto clínico desde un componente benigno hasta ser causales de muerte súbita por arritmias ventriculares.⁷ Finalmente, los rasgos clínicos craneo faciales son característicos e incluyen hipertelorismo hasta en 25% de los pacientes (Figura 5), implantación baja de pabellón auricular, ptosis palpebral, cuello corto, prognatismo; además de haberse informado de hiperelasticidad articular, "pectum excavatum y carinatum", sindactilia y escoliosis. Es factible identificar hasta en 26% de estos pacientes anomalías genitales que incluyen microfalo y criptorquidia bilateral. La asociación con retraso mental, sordera, anosmia y nistagmos es poco común.⁷

En un estudio realizado en Italia en 30 pacientes con lentiginosis múltiple se encontró correlación existente entre las mutaciones del gen PTPN11 con las manifestaciones clínicas: lentiginosis múltiple 86%, dismorfismo facial 90%, cardiopatía congénita 71% (de éstos en 80% cardiomiopatía hipertrófica) y sordera neurosensorial 25%.⁴ Esto demuestra que todos los pacientes con sospecha de síndrome de leopard deben realizarse ecocardiograma para descartar anomalías cardiovasculares.

El diagnóstico de síndrome de leopard se basa en la historia familiar detallada, cumpliendo alguno de los dos siguientes criterios:

- Cuando el paciente tiene lentiginosis se requiere de al menos otro criterio clínico.
- Cuando la lentiginosis no esté presente se requiere que un familiar en línea directa presente al menos tres criterios clínicos.²

Es necesaria la realización de diagnóstico diferencial con síndrome de Noonan, neurofibromatosis tipo 1 y síndrome de NAME, principalmente.

Por el momento aún no se han descrito anomalías metabólicas o bioquímicas de esta enfermedad y el tratamiento está encaminado a la resolución de las cardiopatías congénitas identificadas y las lesiones dermatológicas existentes con rayos láser de onda pulsada de alta intensidad.¹⁰ En términos generales es una entidad relativamente benigna cuando las manifestaciones cardiovasculares no son severas.

REFERENCIAS

1. Gorlin RJ, Anderson RC, Blas M. Multiple lentigines syndrome. *Am J Dis Child* 1969; 117: 652-62.
2. Voron DA, Hatfiel HH, Kalkhoff RK. Multiple lentigines syndrome. Case report and review of the literature. *Am J Med* 1976; 60: 447-56.
3. Zeisler EP, Becker WS. Generalised lentigo. *Arch Dermatol Syph* 1936; 32: 109-25.
4. Sarkozy A, Conti E, Digilio MC, et al. Clinical and molecular analysis of 30 patients with multiple lentigines LEOPARD syndrome. *J Med Genet* 2004; 41: 680-6.
5. Sarkozy A, Conti E, Seripa D, et al. Correlation between PTPN11 gene mutations and congenital heart defects in Noonan and LEOPARD syndrome. *J Med Genet* 2003; 40: 704-8.
6. Karen B, Hadchouel A, Saba S, et al. PTPN11 mutation in patients with LEOPARD syndrome: a French multicentric experience. *J Med Genet* 2004; 41: 117-20.
7. Abdelmalek NF, Gerber TL, Menter S. Cardiocutaneous syndromes and associations. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 161-83.
8. Shamsadini S, Avbazzardi H, Shamsadini F. Leopard syndrome. *Lancet* 1999; 354: 1530-31.
9. Sutton MJ, Tajik AJ, Giulliani ER, Gordon H, Daniel WP. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy and lentiginosis: a little known neuroectodermal syndrome. *Am J Cardiol* 1981; 47: 214-17.
10. Kontoes PP, Vlachos SP, Marayiannis SV. Intense pulsed light for treatment of lentigines in LEOPARD syndrome. *Br Assoc Plast Surg* 2003; 56: 607-10.

Solicitud de sobretiros:

Dr. René Rodríguez Cruz
Hospital Juárez de México
Av. Instituto Politécnico Nacional, Núm. 5160
Col. Magdalena de las Salinas
Del. Gustavo A. Madero
C.P. 07760, México, D.F.
Tel.: 5747-7560, Ext. 7215
Correo electrónico: rene1703@prodigy.net.mx