

Síndrome LEOPARD

LEOPARD syndrome

María Angélica Macías¹, Ana María Téllez², John Ballén², Carolina Hernández³

1. Médica, dermatóloga pediatra, Hospital Simón Bolívar, Bogotá, D.C., Colombia
2. Médico dermatólogo, Fundación Universitaria Sanitas, Bogotá, D.C., Colombia
3. Médica pediatra, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, D.C., Colombia

RESUMEN

El síndrome LEOPARD es una genodermatosis esporádica o autosómica dominante de gran penetrancia y expresividad variable, poco frecuente, con pocos casos reportados en la literatura científica.

Su nombre es un acrónimo que, por sus siglas en inglés, resume las principales características del síndrome: L, lentiginosis; E, alteraciones electrocardiográficas; O, hipertelorismo ocular; P, estenosis de la arteria pulmonar; A, anomalías genitourinarias; R, retraso del crecimiento, y D (*deafness*), sordera neurosensorial.

Se presenta un caso que ilustra algunas de las manifestaciones clásicas del síndrome LEOPARD, y se resalta la importancia del estudio, abordaje y seguimiento multidisciplinario.

PALABRAS CLAVE: enfermedades cutáneas genéticas; cardiomiopatía hipertrofica; síndrome LEOPARD.

SUMMARY

The LEOPARD syndrome is a rare sporadic or autosomal dominant genodermatosis with high penetrance and variable expressivity.

The name LEOPARD is an acronym for its major features, which characterize the syndrome: multiple lentigines, electrocardiographic conduction defects, ocular hypertelorism, pulmonary stenosis, genitourinary abnormalities, retardation of growth and sensorineural deafness.

We present a case that illustrates some of the classic manifestations of the LEOPARD syndrome and highlight the importance of the studying, the monitoring and the multidisciplinary approach.

KEY WORDS: Cardiomyopathy, hypertrophic; LEOPARD syndrome; skin diseases, genetic.

CASO CLÍNICO

Se trata de un paciente de sexo masculino de cinco años de edad, con un cuadro clínico presente desde los 18 meses, consistente en la aparición progresiva de manchas pardas generalizadas. Como antecedente familiar de importancia, el hermano tenía diagnóstico de síndrome LEOPARD.

Correspondencia:

John Ballén

Email:

jjobaf@gmail.com

Recibido: 12/01/16

Aceptado: 07/16/18

Conflictos de interés:

No se reportan conflictos de interés.

Financiación:

Ninguna.

En el examen físico se encontró aplanamiento del dorso nasal, hipertelorismo, implantación baja de las orejas, criptorquidia izquierda, talla en el percentil 3-10, y numerosas máculas pardas lenticulares que comprometían el tórax, el abdomen y la cara, donde respetaban el bermellón y las mucosas (**figura 1**). Además, presentaba otras máculas congénitas de mayor tamaño, entre 0,5 y 1 cm, de color pardo oscuro, localizadas en el tórax y el abdomen (**figura 2**).

Con la impresión diagnóstica de síndrome LEOPARD, se hizo un estudio integral. En el ecocardiograma se evidenció hipertrofia miocárdica con desviación del eje cardíaco a la izquierda; la hormona de crecimiento fue de 0,97 ng/ml; el cariotipo fue normal, y el paciente no presentaba alteraciones neurológicas, oftalmológicas, renales ni auditivas.

Con estos hallazgos, se confirmó el diagnóstico de síndrome LEOPARD, por lo que se inició manejo multidisciplinario y, actualmente, no presenta complicaciones.

COMENTARIO

El síndrome LEOPARD, también conocido como síndrome de lentiginosis múltiple, síndrome cardio-cutáneo, síndrome de Moynaham, lentiginosis profusa o lentiginosis progresiva cardiomiopática, es una genodermatosis autosómica dominante de gran penetrancia y expresividad variable, poco frecuente y con pocos casos reportados en la literatura ⁽¹⁾.

Es el segundo síndrome cardio-facio-cutáneo más frecuente, después del síndrome de Noonan ⁽²⁾, aunque se desconoce su prevalencia exacta al nacimiento. Fue descrito en 1936 por Zeisler y Becker; posteriormente, en 1969, Gorlin propuso el acrónimo de LEOPARD.

El síndrome LEOPARD puede ser esporádico o heredado de forma autosómica dominante. Aproximadamente, el 85 % de los pacientes presentan mutaciones heterocigotas, con pérdida de sentido (*missense*) en el gen *PTPN11*, localizado en el cromosoma 12q24.1, y mutaciones alélicas con el síndrome de Noonan ^(1,3).



Figura 1. Hipertelorismo y máculas pardas lenticulares en cara, cuello y tórax.



Figura 1. Múltiples máculas pardas lenticulares en tórax anterior, posterior, región lumbar y abdomen. Algunas máculas pardas oscuras de mayor tamaño en abdomen, tórax anterior y posterior.

El *PTPN11* codifica para la proteína tirosina fosfatasa SH2, implicada en la señalización de factores de crecimiento, citocinas y receptores hormonales que controlan el proceso de desarrollo. Se han descrito 11 mutaciones localizadas en los exones 7, 12 o 13, siendo las más frecuentes Y279C y T468M⁽¹⁻³⁾. En una minoría de los pacientes, se han descrito también mutaciones en los genes *RAF-1* y *BRAF*⁽¹⁻⁴⁾.

El síndrome LEOPARD tiene un amplio espectro de manifestaciones clínicas con gran variabilidad en su expresión. Los lentigos múltiples constituyen una característica distintiva, presentes en el 90 % de los casos⁽²⁾. Usualmente, no son congénitos, aparecen antes de los cinco años de edad, independientemente de la exposición solar, y se van incrementando hasta la pubertad^(2,4-7). Son máculas pardas, de menos de 5 mm de diámetro, que comprometen principalmente la cara, el cuello y la parte superior del tronco, respetando el bermellón y las mucosas^(4,8), también, pueden afectar la esclerótica, los genitales, las palmas y las plantas⁽²⁾. El principal hallazgo dermatoscópico es una red de pigmento y, en algunos casos, pueden observarse zonas multifocales uniformes, puntos negros, glóbulos café o líneas ramificadas⁽⁹⁾. Aproximadamente, 70 a 80 % de los pacientes presentan máculas de color café con leche, similares a las de la neurofibromatosis de tipo

1^(2,4); a diferencia de los lentigos, estas suelen ser congénitas, son más grandes y presentan una coloración más oscura, por lo que también se conocen como manchas café-negras^(5,8,10).

En la histopatología, tienen características de lentigo simple; sin embargo, otras muestran un patrón de nevo melanocítico^(5,8), por lo que algunos autores sugieren que pueden corresponder a nevos melanocíticos congénitos^(5,9). Otras manifestaciones cutáneas mucho menos frecuentes, son máculas hipopigmentadas, onicodistrofia, hiperlaxitud y alopecia en parches⁽²⁾.

El dismorfismo facial constituye otra característica fundamental del síndrome LEOPARD; puede ser muy sutil en el recién nacidos y se hace más evidente durante la infancia⁽²⁾. Se presenta con hipertelorismo en el 100 % de los casos^(2,10), como en el paciente descrito. El aplanamiento del puente nasal y el dismorfismo de las orejas, se presentan en el 87 % de los casos⁽²⁾. Otras características son ptosis palpebral, fisuras palpebrales, ensanchamiento de las narinas, implantación baja de las orejas y *pterygium colli*⁽¹⁰⁾.

En cuanto a las alteraciones cardíacas, es frecuente encontrar anomalías en el electrocardiograma y alteraciones de la conducción. El 75 % de los pacientes presenta desviación del eje e hipertrofia ventricular izquierda, que pueden asociarse con ondas q, prolonga-

ción del QT y anomalías de la repolarización⁽²⁾. La estenosis de la válvula pulmonar es característica; sin embargo, se presenta solo en 10 a 20 % de los casos⁽¹¹⁾. La miocardiopatía hipertrófica es la alteración más frecuente, presente en el 87 % de los pacientes con anomalías cardíacas⁽¹¹⁾, hallazgo que se presentó en este caso. La miocardiopatía hipertrófica es asimétrica y afecta principalmente el tabique interventricular y el ventrículo izquierdo; puede causar obstrucción significativa del trayecto de salida en el 40 % de los casos^(2,3,12). Puede ser congénita o desarrollarse después de la aparición de los lentigos, es progresiva y se incrementa simultáneamente con su aparición. La miocardiopatía hipertrófica es la principal causa de muerte en el síndrome LEOPARD^(2,3,12). Otras alteraciones cardíacas son el prolapso de la válvula mitral y los defectos del tabique aurículo-ventricular, entre otros⁽²⁾.

En cuanto a las alteraciones genitourinarias, el 50 % de los pacientes presenta criptorquidia bilateral⁽²⁾. También son frecuentes las hipospadias y la hipoplasia genital. Se han reportado malformaciones, como el riñón en herradura, así como ovarios hipoplásicos y pubertad retardada^(2,10).

El peso y la talla son normales al nacimiento, pero, aproximadamente, el 25 % cursa con retardo del crecimiento y talla baja final^(2,4).

Aproximadamente, 15 a 25 % de los pacientes presenta sordera neurosensorial congénita, aunque esta puede desarrollarse durante los primeros años de vida, incluso en la adultez^(2,10).

El retardo mental no es frecuente, sin embargo, se han reportado dificultades en el aprendizaje en el 30 % de los casos⁽²⁾. Las malformaciones esqueléticas ocurren en el 75 %, de las cuales el *pectus carinatum* y el *pectus excavatum* son las más frecuentes^(2,10). Además, se han reportado anomalías oculares, como el glaucoma congénito⁽²⁾.

El diagnóstico del síndrome LEOPARD es clínico. Según Voron, *et al.*, se deben cumplir los siguientes criterios: presencia de múltiples lentigos y afección de dos o más órganos. En este caso, el paciente cursaba con lentiginosis múltiple, alteraciones cardíacas, hipertelorismo, criptorquidia y retardo del crecimiento. En ausencia de lentiginosis, debe haber compromiso de tres o más órganos y un familiar en primer grado con diagnóstico de síndrome LEOPARD^(6,10).

El síndrome LEOPARD comparte características fenotípicas con la neurofibromatosis de tipo I, el síndrome de Costello, el síndrome cardio-facio-cutáneo, el complejo de Carney y el síndrome de Peutz-Jeghers⁽²⁾. El principal diagnóstico diferencial es con el síndrome de Noonan, también causado por mutaciones del gen

PTEN11; se caracteriza por dismorfismo facial, alteraciones cardíacas, principalmente estenosis de la válvula pulmonar, talla baja y alteraciones cutáneas, como lentigos o manchas café con leche, con menor frecuencia⁽¹²⁾.

En términos generales, el pronóstico del síndrome LEOPARD a largo plazo es bueno. No obstante, estos pacientes requieren un seguimiento periódico⁽³⁾. Aunque aún no hay una asociación clara con el desarrollo de tumores malignos, se cree que los pacientes con síndrome LEOPARD presentan cierta predisposición para su desarrollo⁽²⁾.

La consejería genética constituye el pilar del manejo de estos pacientes, por lo que, ante la sospecha del síndrome LEOPARD, debe hacerse la tamización respectiva⁽¹⁰⁾. Con respecto al tratamiento estético de las lesiones cutáneas, se ha documentado el uso de luz intensa pulsada, con buenos resultados^(13,14).

CONCLUSIÓN

El síndrome LEOPARD es una condición potencialmente fatal que compromete múltiples órganos, por lo cual, ante un paciente con patrones faciales característicos, cardiomiopatía hipertrófica y manchas café con leche, debe sospecharse este síndrome para establecer un diagnóstico oportuno e implementar un manejo y un seguimiento multidisciplinario, lo cual es importante para detectar el compromiso y prevenir las complicaciones relacionadas.

REFERENCIAS

1. Kalev I, Muru K, Teek R, Zordania R, Reimand T, Köbas K, *et al.* LEOPARD syndrome with recurrent *PTPN11* mutation Y279C and different cutaneous manifestations: Two case reports and a review of the literature. *Eur J Pediatr.* 2010;169:469-73.
2. Martínez-Quintana E, Rodríguez-González F. LEOPARD syndrome: Clinical features and gene mutations. *Mol Syndr.* 2012;3:145-57.
3. Carcavilla A, Santomé JL, Pinto I, Sánchez-Pozo J, Guillén-Navarro E, Martín-Frías M, *et al.* LEOPARD Syndrome: A variant of Noonan syndrome strongly associated with hypertrophic cardiomyopathy. *Rev Esp Cardiol.* 2013;66:350-6.
4. Tartaglia M, Gelb BD, Zenker M. Noonan syndrome and clinically related disorders. *Best Pr Res Endocrinol Metab.* 2011;25:161-79.
5. Rodríguez-Bujaldón A, Vásquez-Brayo C, Jiménez-Puya R, Galán-Gutiérrez M. LEOPARD syndrome:

- What are café noir spots? *Pediatr Dermatol.* 2008;25:444-8.
6. Kato H, Yoshida R, Tsukamoto K, Suga H, Eto H, Higashino T, *et al.* Familial cases of atypical clinical features genetically diagnosed as LEOPARD syndrome (multiple lentiginos syndrome). *Int J Dermatol.* 2010;49:1146-51.
 7. Digilio M, Sarkozy A, de Zorzi A, Pacileo G, Limongelli G, Mingarelli R. Leopard syndrome: Clinical diagnosis in the first year of life. *Am J Med Genet A.* 2006;140:740-6.
 8. Treadwell P. Systemic conditions in children associated with pigmentary changes. *Clini Dermatol.* 2015;33:362-7.
 9. Banuls J, Álvarez-Chinchilla PJ, Lucas A, Poveda I, Encabo-Durán B, Niveiro M, *et al.* Clinical, pathological and dermoscopic characteristics of cutaneous lesions in LEOPARD syndrome. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2018;32:e100-1.
 10. Koller VM, Giovanna PD, Otero M, García S, Cabrera H. Síndrome LEOPARD a propósito de la mancha café negro. *Arch Argent Dermatol.* 2009;59:53-7.
 11. Jurko T, Jurko A, Krsiakova J, Jurko A, Minarik M, Mestanik M. Importance of cardiovascular examination in patients with multiple lentiginos: Two cases of LEOPARD syndrome with hypertrophic cardiomyopathy. *Acta Clin Belgica Int J Clin Lab Med.* 2018;3286:1-4.
 12. Martínez-Quintana E, Rodríguez-González F. RA-Sopathies: From Noonan to LEOPARD Syndrome. *Rev Esp Cardiol.* 2013;66:756-7.
 13. González-Rodríguez A, Lorente-Gual R. Current indications and new applications of intense pulsed light. *Actas Dermosifiliogr.* 2015;106:350-64.
 14. Kontoes PP, Vlachos SP, Marayiannis KV. Intense pulsed light for the treatment of lentiginos in LEOPARD syndrome. *Br J Plast Surg.* 2003;56:607-10.