

Diagnóstico clínico del síndrome de Leopard

Clinical Diagnosis of Leopard Syndrome

Tania Alemán Martínez^{1,2*} <https://orcid.org/0000-0003-4404-4315>

Yunia Flores Ruiz^{1,3} <https://orcid.org/0000-0003-2354-8864>

Daril Luis López Martín^{1,3} <https://orcid.org/0000-0002-8800-2283>

Daniela María Hernández Alemán¹ <https://orcid.org/0000-0001-7656-6404>

¹Universidad de Ciencias Médicas de Ciego de Ávila. Cuba.

²Policlínico Docente "Julio Castillo". Ciego de Ávila, Cuba.

³Hospital Provincial "Roberto Rodríguez". Ciego de Ávila, Cuba.

*Autor para la correspondencia: ta.martinez@nauta.cu

RESUMEN

Introducción: El síndrome de Leopard es una genodermatosis autosómica dominante, cuyos hallazgos fenotípicos más frecuentes son lentiginosis múltiple o manchas café con leche, alteraciones electrocardiográficas, hipertelorismo ocular, estenosis pulmonar valvular o miocardiopatía hipertrófica, anomalías genitales, retardo en el crecimiento y sordera. Sin embargo, ninguno de ellos es patognomónico ni constante.

Objetivo: Presentar un caso de síndrome de Leopard cuyo diagnóstico se basó en criterios clínicos.

Presentación del caso: Un adolescente masculino de 16 años presentó un cuadro cutáneo diseminado por casi toda la superficie corporal, efélides múltiples y lentigos de tamaño y color variables, manchas café con leche y café negro asociadas a criptorquidia unilateral y alteraciones cardiovasculares manifiestas clínicamente por síncope y bradicardia, trastornos de la conducción en el electrocardiograma y

degeneración mixomatosa de las válvulas mitral, tricúspide y pulmonar; con insuficiencia de ligera a moderada de esas válvulas y valvas de la mitral elongadas en el ecocardiograma. El paciente fue evaluado por un equipo multidisciplinario, que coincidió en que los hallazgos clínicos eran concluyentes de un síndrome de Leopard.

Conclusiones: Es posible realizar el diagnóstico del síndrome de Leopard de acuerdo con criterios clínicos. Su diagnóstico temprano, la valoración de las complicaciones cardiovasculares y la atención multidisciplinaria resultan fundamentales para un correcto tratamiento del paciente.

Palabras clave: síndrome de Leopard; genodermatosis; valvulopatías.

ABSTRACT

Introduction: Leopard syndrome is an autosomal dominant genodermatosis, whose most frequent phenotypic findings are multiple lentigines or café-au-lait spots, electrocardiographic abnormalities, ocular hypertelorism, valvular pulmonary stenosis or hypertrophic cardiomyopathy, genital abnormalities, growth retardation and deafness. However, none of these are pathognomonic or constant.

Objective: To report a case of Leopard syndrome whose diagnosis was based on clinical criteria.

Case report: A 16-year-old male adolescent presented a skin condition disseminated over almost the entire body surface, multiple ephelides and lentigines of variable size and color, café-au-lait and black coffee spots associated with unilateral cryptorchidism and cardiovascular alterations clinically manifested by syncope and bradycardia, conduction disorders on the electrocardiogram and myxomatous degeneration of the mitral, tricuspid and pulmonary valves; with mild to moderate insufficiency of these valves and elongated mitral valve leaflets on echocardiogram. The patient was evaluated by a multidisciplinary team, which agreed that the clinical findings were conclusive of Leopard syndrome.

Conclusions: It is possible to diagnose Leopard syndrome according to clinical criteria. Early diagnosis, assessment of cardiovascular complications and multidisciplinary care are essential for proper treatment of the patient.

Keywords: Leopard syndrome; genodermatosis; valvulopathies.

Recibido: 06/04/2024

Aceptado: 17/04/2024

Introducción

Las genodermatosis son enfermedades de origen genético, que por su variada heterogeneidad se consideran raras,^(1,2) y de difícil diagnóstico y manejo. Su expresión fenotípica en la piel constituye su manifestación clínica principal o diagnóstica. Con frecuencia generan un estigma social en quienes las padecen.

El síndrome de Leopard (SL) –o de Moynahan– se encuentra entre las genodermatosis.⁽¹⁾ También llamado lentiginosis múltiple o síndrome cardiocutáneo,⁽³⁾ el SL es una rasopatía autosómica dominante, que tiene como hallazgos fenotípicos más frecuentes los siguientes: lentiginosis múltiple o manchas café con leche, alteraciones electrocardiográficas, hipertelorismo ocular, estenosis pulmonar valvular o miocardiopatía hipertrófica, anomalías genitales, retardo en el crecimiento y sordera. Sin embargo, ninguno resulta patognomónico ni constante.^(4,5)

El SL es poco frecuente y se desconoce su prevalencia exacta en el momento del nacimiento.⁽³⁾ Resulta difícil estimar la prevalencia de las enfermedades genéticas por varias causas, por ejemplo, su rareza y complejidad clínica, que muchas veces obstaculiza el diagnóstico y el reconocimiento.⁽⁵⁾

La enfermedad se describió por primera vez en 1936 por Zeisler y Becker.⁽⁶⁾ En 1969 Gorlin y otros colaboradores introdujeron el acrónimo Leopard, el cual resume las principales manifestaciones clínicas que dan nombre al síndrome.^(6,7)

Los lentigos múltiples de pigmentación oscura constituyen el sello distintivo y visible del SL.⁽³⁾ El lentigo es una mácula de forma circular u oval, cuya coloración varía del pardo al pardo-negrusco, de tamaño variable, que se localiza en cualquier área de la superficie cutánea, o en las mucosas, sin que ocurran modificaciones con la exposición al sol. Estos pueden presentarse desde el nacimiento, o aparecer en los primeros años de vida y aumentar en número hasta la adolescencia.^(6,7)

Puesto que se trata de una enfermedad poco frecuente, es importante tenerla presente para poder realizar el diagnóstico y prevenir las complicaciones.

El objetivo de este trabajo fue presentar un caso de síndrome de Leopard, cuyo diagnóstico se basó en criterios clínicos.

Presentación del caso

El paciente era un adolescente masculino de 16 años, con antecedentes de presentar desde temprana edad manchas hiperpigmentadas en la cara, las cuales fueron aumentando en número con el transcurso del tiempo. Además, refirió sintomatología cardiovascular dada por bradicardia y síncope, por lo que fue atendido en el servicio de Cardiología.

Como antecedentes familiares presentaba dos tíos paternos con lentiginosis múltiple.

Con el examen físico se constató un cuadro cutáneo diseminado por casi toda la superficie corporal, dado por efélides múltiples y lentigos de tamaño y color variables, desde pardo hasta pardo-negrusco (fig. 1).



Fig. 1 - Múltiples lentigos faciales.

También se constató la presencia de una mancha café con leche muy tenue, de alrededor de 18 cm de diámetro, que abarcaba la cara interna del brazo y parte del antebrazo derecho; y otras café negro, de menor tamaño, de aproximadamente 5 cm de diámetro (fig. 2).



Fig. 2 - Mancha café negro en el hombro.

El examen cardiovascular evidenció bradicardia de 52 latidos por minuto, cifras de tensión arterial 100/60; y la auscultación, ruidos cardíacos bradiarrítmicos con soplo grado II/VI mesocárdico más intenso en foco pulmonar.

En el aparato genitourinario se encontró criptorquidia unilateral.

Se realizó un electrocardiograma que mostró trastornos en la conducción (bradiarritmia) (fig. 3).

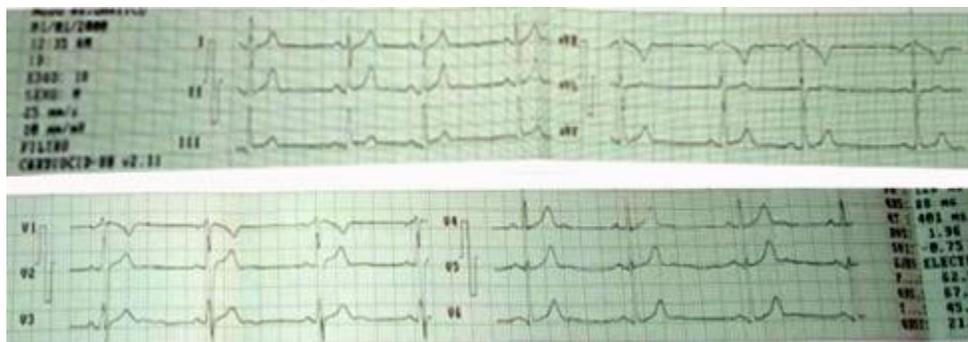


Fig. 3 - Bradiarritmia (frecuencia cardíaca menor de 60 latidos por minutos y complejos QRS no equidistantes).

El ecocardiograma informó degeneración mixomatosa de las válvulas mitral, tricúspide y pulmonar; con insuficiencia ligera de las válvulas mitral y tricúspide, e insuficiencia moderada de la pulmonar. Valvas de la mitral elongadas. Sin defecto septal.

Se realizó una biopsia de piel que mostró características típicas del lentigo simple, hiperpigmentación de la capa basal epidérmica, con proliferación de melanocitos y acantosis.

El paciente fue evaluado por un equipo multidisciplinario, integrado por un pediatra, un dermatólogo, un cardiólogo, un urólogo, un otorrino y un genetista, quienes coincidieron en que los hallazgos clínicos eran concluyentes de un síndrome de Leopard.

Discusión

El SL es una genodermatosis que puede ser esporádica o heredada de forma autosómica dominante, de gran penetrancia y expresividad variable, con pocos casos reportados en la literatura científica.

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. Es el segundo síndrome cardio-facio-cutáneo más frecuente después de este último.⁽⁸⁾

El SL tiene un espectro de manifestaciones clínicas muy amplio, con una gran variabilidad en su expresión.^(6,8) La característica distintiva, presente en el 90 % de

los casos, está dada por los lentigos múltiples,^(3,8) los cuales aparecen, generalmente, antes de los cinco años de edad, sin relación con la exposición solar, y se van incrementando hasta la pubertad.

Los lentigos son máculas pardas, de menos de 5 mm de diámetro, que afectan la piel de la cara, el cuello y la parte superior del tronco fundamentalmente. También pueden afectar la esclerótica, los genitales, las palmas y las plantas, respetando la mucosa oral y los labios.^(6,8) El principal hallazgo dermatoscópico consiste en una red de pigmento, y, en algunos casos, se pueden observar zonas multifocales uniformes, puntos negros, glóbulos cafés o líneas ramificadas.^(8,9)

Entre el 70 y 80 % de los casos, se aprecian máculas café con leche que suelen ser más grandes y pueden tener una coloración más oscura, conocidas como manchas café-negras. Con menor frecuencia pueden encontrarse máculas hipopigmentadas, onicodistrofia, hiperlaxitud y alopecia en parches.⁽⁸⁾

Las alteraciones cardíacas resultan frecuentes y están dadas por anomalías en el electrocardiograma, bloqueos de rama, bloqueos auriculoventriculares e hipertrofia ventricular izquierda.^(4,8,10)

Las anomalías de las válvulas cardíacas y coronarias también son frecuentes. La estenosis pulmonar es característica, pero menos frecuente⁽⁸⁾ que las valvulopatías mitral y aórtica.⁽⁴⁾ La miocardiopatía hipertrófica constituye la alteración más frecuente y la principal causa de muerte en el SL, presente en el 87 % de los pacientes con trastornos cardíacos.

El prolapso de la válvula mitral y los defectos del tabique aurículo-ventricular se encuentran entre las demás alteraciones cardiovasculares que pueden aparecer.⁽⁸⁾ En el presente caso se encontraron manifestaciones cardíacas relevantes.

El dismorfismo facial constituye otra característica de la enfermedad. Con frecuencia se presenta hipertelorismo y dismorfismo de las orejas. Otras manifestaciones clínicas son la criptorquidia bilateral, las hipospadias y la hipoplasia genital.

El 25 % cursa con retardo del crecimiento y baja talla. Se ha encontrado sordera neurosensorial en el 15-25 % de los casos. Se han reportado dificultades en el aprendizaje. Las malformaciones esqueléticas ocurren en el 75 %; de ellas, el *pectus carinatum* y el *pectus excavatum* resultan las más frecuentes. También se ha reportado glaucoma congénito como manifestación ocular.⁽⁸⁾

Para el diagnóstico clínico se consideran los criterios de Voron: la presencia de múltiples lentigos y dos manifestaciones clínicas del acrónimo. En ausencia de

lentiginosis, debe haber compromiso de tres o más órganos, y un familiar en primer grado con diagnóstico del síndrome.^(6,8)

En este caso, el adolescente presentaba lentiginosis múltiple, manchas café con leche y café negro, alteraciones cardíacas y criptorquidia unilateral.

En la investigación de *Carcavilla* y otros,⁽⁷⁾ de un total de 19 casos, 15 cumplían los criterios clínicos de Voron; en los cuatro restantes consideraron que tenían una forma parcial de SL. Estos pacientes presentaban características clínicas típicas del SL, pero no tenían lentiginosis múltiple ni historia familiar de síndrome de SL. Teniendo en cuenta que la lentiginosis múltiple puede tardar en manifestarse hasta bien entrada la pubertad, es importante el seguimiento evolutivo de estos casos.

Alves de Oliveira y otros⁽¹¹⁾ presentaron un caso pediátrico con diagnóstico de SL donde predominaban numerosas manifestaciones dermatológicas: lentiginosis múltiples, máculas hipercrómicas e hipocrómicas, pápulas eritematosas, alteraciones cardíacas y oftalmológicas, baja talla y retraso en el aprendizaje.

Galazka y otros⁽¹²⁾ describieron la presencia de miocardiopatía hipertrófica en una serie de casos pertenecientes a una familia con síndrome Leopard.

Naranjo Ugalde y otros⁽¹³⁾ encontraron asociación de la miocardiopatía hipertrófica en dos pacientes con síndrome de Costello, lo que se corresponde con la rara incidencia de esta entidad, incluida en las rasopatías, dentro de las cuales están los síndromes de Noonan y Leopard. Hasta 71 % de los pacientes cursan con una miocardiopatía hipertrófica.

En cuanto a las alteraciones genitourinarias, el 50 % de los pacientes presenta criptorquidia bilateral,⁽⁸⁾ aspecto clínico presente en este caso.

Macías y otros⁽⁸⁾ concluyeron que el SL es una condición potencialmente fatal que compromete múltiples órganos. 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 adecuados.

Esta entidad se manifiesta con lesiones dermatológicas características que pueden ser marcadores de enfermos de alto riesgo. Su reconocimiento por parte del médico resulta fundamental para buscar otros hallazgos que orienten al diagnóstico y permitan el manejo multidisciplinario de estos pacientes, elementos determinantes en el pronóstico.

La afección cardíaca constituye uno de los factores que marcan el pronóstico de esta entidad; de ahí la importancia de su seguimiento para evitar complicaciones mayores.

Como una limitación del presente reporte, no se pudieron realizar pruebas moleculares para identificar las mutaciones genéticas, lo que hubiera reforzado el diagnóstico.

Conclusiones

Es posible realizar el diagnóstico del síndrome Leopard basado en criterios clínicos. Su diagnóstico temprano, la valoración de las complicaciones cardiovasculares y la atención multidisciplinaria resultan fundamentales para un correcto tratamiento del paciente.

Referencias bibliográficas

1. Velázquez-Ávila Y, Morales-Solís M. Enfermedades genéticas de la piel. Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta. 2015 [acceso 29/01/2023];40(11). Disponible en: <https://revzoilomarinaldo.sld.cu/index.php/zmv/article/view/363>
2. Velázquez-Ávila Y, Valenciano-Rodríguez C. Genodermatosis in Las Tunas Province, Cuba, 1989-2019. MEDICC Review. 2021 [acceso 29/01/2023];23(2):34-41. Disponible en: <https://www.redalyc.org/journal/4375/437572378009/html/>
3. Rodríguez Morena E, Rodríguez López L, Gavilanes Hernández R, Milord Fernández Y, Ercia Arenal J, Cuéllar Gallardo A, et al. Muerte súbita en paciente con síndrome LEOPARD. CorSalud. 2015 [acceso 29/01/2023];7(4):314-7. Disponible en: <https://revcorsalud.sld.cu/index.php/cors/article/view/79/158>
4. Ramos-Geldres TT, Dávila-Seijo P, Duat-Rodríguez A, Noguera-Morel L, Ezquieta-Zubicaray B, Rosón-López E, et al. Síndrome LEOPARD sin sordera ni estenosis pulmonar: a propósito de 2 casos. Actas Dermosifilogr. 2015 [acceso 29/01/2023];106(4):19-22. Disponible en: <https://www.actasdermo.org/es-sindrome-leopard-sin-sordera-ni-articulo-S0001731014004803>

5. Carcasés Carcasés E, Orive Rodríguez N, Romero Portelles L, Silva González G. Enfermedades genéticas más frecuentes en pacientes atendidos en consulta de genética clínica. *Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta*. 2015 [acceso 29/01/2023];40(3). Disponible en: <https://revzoilomarinellosldcu/index.php/zmv/article/view/84>
6. Ramírez Hidalgo Y, Velázquez Ávila Y, Morales Solís M. Genodermatosis hiperpigmentadas. *Rev Cubana Pediatr*. 2022 [acceso 12/12/2022];94(4). Disponible en: http://scielo.sldcu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312022000400008&lng=pt
7. Carcavilla A, Santomé J, Pinto I, Sánchez-Pozo J, Guillén-Navarro E, Martín-Frías M, et al. Síndrome LEOPARD: una variante del síndrome de Noonan con fuerte asociación a miocardiopatía hipertrófica. *Rev Esp Cardiol*. 2013 [acceso 29/01/2023];66(5):350-6. Disponible en: <https://www.revespcardiol.org/es-sindrome-leopard-una-variante-del-articulo-S030089321200601X>
8. Macías MA, Téllez AM, Ballén J, Hernández C. Síndrome LEOPARD. *Rev Asoc Colomb Dermatol Cir Dermatol*. 2018 [acceso 29/01/2023];26(3):198-202. Disponible en: <https://revista.asocolderma.org.co/index.php/asocolderma/article/view/62>
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 [acceso 29/01/2023];32(3):100-1. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jdv>
10. Fraga Enriquez VM, Sliva Cardona E. Síndrome de LEOPARD y miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho. *Rev Ocronos*. 2022 [acceso 29/01/2023];5(12):363-5. Disponible en: <https://revistamedica.com./sindrome-leopard-miocardiopatia-arritmogenica-ventriculo-derecho/amp/>
11. Alves de Oliveira N, Ferreira Tenório L, Silva Flores E, da Rocha Martino N, de Oliveira A. Síndrome de Leopard. *BWS Journal*. 2018 [acceso 29/01/2023];1:1-5. Disponible en: <https://bwjournalemnvens.com.br/bwsj/article/download/3/9/49>
12. Galazka P, Jain R, Muthukumar L, Sanders H, Bussh M, Jan MF, et al. Familial LEOPARD Syndrome with Hypertrophic Cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2020 [acceso 29/01/2023];115(135):168-73. Disponible en: [https://www.ajconline.org/article/S0002-9149\(20\)30884-5/fulltext](https://www.ajconline.org/article/S0002-9149(20)30884-5/fulltext)
13. Naranjo Ugalde AM, Fleitas Ruisanchez E, Aguilera Sánchez E. Una década de atención al paciente con miocardiopatía hipertrófica. *Rev Cubana Pediatr*. 2021

[acceso 29/01/2023];93(3). Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312021000300007&lng=es

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.