

Síndrome de superposición. LEOPARD con neurofibromatosis. Reporte de caso

Iris Marina Revollo-Guerra,^a Ruth Vázquez-Román^b

Overlap syndrome. LEOPARD and neurofibromatosis. A case report

We expose a clinical case of a 43-year-old patient who was attended at the Dermatology service in a general hospital of the Instituto Mexicano del Seguro Social, with a disseminated pattern of lentiginos, psychomotor retardation and electrocardiographic abnormalities. Afterwards, we made an analysis of the literature.

Resumen

Se presenta el caso de un paciente varón de 43 años de edad, que fue atendido en el servicio de Dermatología de un hospital general de zona del Instituto Mexicano del Seguro Social, con lesiones lentiginosas diseminadas, retraso psicomotor y alteraciones electrocardiográficas. Posteriormente, realizamos un análisis de la literatura.

Se presenta el caso de un paciente de 43 años de edad, el cual consultó el servicio de Dermatología llevado por sus familiares. Presentó los siguientes antecedentes de importancia: AHF: un hermano con riñones atróficos y trasplante renal.

Producto de embarazo a término, aparentemente eutócico, durante su infancia el paciente tuvo retraso psicomotor. A los siete años de edad se le diagnosticó déficit mental moderado. En 1984 presentó datos de oclusión intestinal y fue intervenido quirúrgicamente en tres ocasiones, lo cual llegó a la realización de colostomía en 1989. Durante su infancia el paciente padeció de poliomielitis, la cual le generó secuelas motoras en miembro pélvico izquierdo.

El padecimiento actual inició a los cinco años con aparición de múltiples manchas ovaladas pequeñas (de 0.5 a 1 mm) y grandes (> 5 mm) de color café, diseminadas en tórax, cuello, cara y extremidades, que aumentaron en número, con la aparición de múltiples tumores tipo fibroma de los ocho a los 35 años.

En el examen físico el paciente presentó signos vitales estables, estuvo consiente, alerta, orientado, con ligera implantación baja de pabellones auriculares, ruidos cardíacos rítmicos, sin soplos, pulmones sin agregados, sin datos de aumento del trabajo respiratorio, presencia de colostomía en flanco derecho. También presentó disminución de la fuerza muscular en miembro pélvico derecho y manchas color café con leche, así como fibromas blandos en tronco, cara, extremidades. Los genitales externos estaban normales. No colaboró para la realización de fondo de ojo. Se le realizaron los siguientes estudios de laboratorio:

- En la biometría hemática presentó: Hb: 17.0 g/d; Hto: 48.5%; leucocitos de 6800 ul; linfocitos de 29%; neutrófilos de 60%; plaquetas de 276 000 ul; glucosa de 86 mg/dL; creatinina de 0.89 mg/dL; ácido úrico 4.8 mg/dL; colesterol de 152 mg/dL; triglicéridos de 57 mg/dL; bilirrubinas y pruebas de función hepática en límites normales.
- El examen general de orina estuvo en los límites normales.
- El electrocardiograma mostró datos de hemibloqueo del fascículo anterior de rama izquierda del haz de His.
- El ecocardiograma se reportó en los límites normales.

Keywords	Palabras clave
LEOPARD syndrome	Síndrome LEOPARD
Lentigo	Lentigo
Pigmentation disorders	Trastornos de la pigmentación
Congenital abnormalities	Anomalías congénitas

^aServicio de Terapia Intensiva

^bServicio de Dermatología

Hospital General de Zona No. 30 "Iztacalco", Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México

Comunicación con: Iris Marina Revollo Guerra
Correo electrónico: irisdra05@gmail.com

Diagnóstico diferencial

Los lentigos, como parte de otros síndromes, entran en el diagnóstico diferencial, como el síndrome de Peutz-Jeghers, que se caracteriza por lentigos periorificiales y pólipos hemartomatosos intestinales. En este síndrome no se observan alteraciones cardíacas. El complejo de Carney, con sus variantes LAMB (lentigo, mixoma auricular y mucocutáneo, nevo azul) y NAME (nevo, mixoma, neurofibroma y efélides). Los lentigos, como manifestación única, pueden ser segmentarios o generalizados, por lo que deben descartarse lesiones cardíacas con estudios complementarios. El síndrome de Noonan se asocia a enfermedad cardíaca congénita, hipertelorismo, baja estatura, anomalías esqueléticas, retardo mental, pero presenta ausencia de lentigos.^{1,2,3}

Diagnóstico clínico

Con los datos clínicos presentes se establecieron los posibles diagnósticos de síndrome de LEOPARD frente a neurofibromatosis. Las características clínicas de los lentigos (la aparición en la infancia, coloración, distribución, presencia de retraso psicomotor, alteraciones electrocardiográficas) los hace parte de los criterios diagnósticos del síndrome de LEOPARD. Consideramos que se trata de un caso de superposición de dos síndromes, LEOPARD y neurofibromatosis, ya que este paciente también reunió tres criterios de diagnóstico para neurofibromatosis, como la presencia de las manchas color café con leche mayores de 5 mm, en número de cinco o más, distribuidas por toda la piel (figuras 1, 2 y 3); la presencia de efélides inguinales y axilares; y el reporte de una biopsia de las lesiones que confirmó neurofibroma. Sin embargo, no todos los criterios están presentes, ya que en este paciente no se confirmó presencia de nódulos de Lisch por falta de cooperación en la valoración oftalmológica, ni antecedentes familiares de esta patología. Llama la atención que el paciente cursó con cuadro de obstrucción intestinal que requirió intervención quirúrgica y llegó a la colostomía, además de alteraciones de la movilidad secundarias a secuelas de poliomielitis, las cuales no están relacionadas directamente con estos dos síndromes.

Diagnóstico histopatológico

Con la intención de establecer un diagnóstico diferencial, se le realizó al paciente biopsia de piel en la región posterior del cuello y hubo reporte histopatológico de neurofibroma.

Discusión

El síndrome de LEOPARD, conocido también como lentiginosis múltiple o lentiginosis cardiocutánea, ha recibido varias denominaciones desde su descripción inicial, por Gorlin *et al.* en 1969, hasta la actualidad.⁴ Su nombre es un acrónimo y se debe a las iniciales de *L*: lentigos, *E*: alteraciones electrocardiográficas, *O*: hipertelorismo ocular, *P*: estenosis pulmonar, *A*: anomalías genitales, *R*: retraso del crecimiento, *D*: (*deafness*), sordera de conducción.^{2,5} Se refiere a una dermatosis compleja, rara, de mecanismos etiopatogénicos desconocidos, que puede heredarse de forma autosómica dominante o presentarse en forma aislada.⁶ Genéticamente tiene alta penetración y expresividad variable, caracterizándose en la piel por la aparición sucesiva de múltiples lentigos simples. El lentigo se manifiesta por una mácula de forma circular u ovoide, de tamaño variable, generalmente de 5 mm de diámetro y de color café, la cual se localiza en cualquier sector de la piel y las mucosas. Los lentigos pueden aparecer desde el nacimiento o en los primeros años de vida y pueden ir aumentando en número hasta la adolescencia.⁵ Con respecto a la neurofibromatosis tipo I existen los siguientes criterios: a) más de seis manchas café con leche mayores de 5 mm, b) presencia de efélides axilares e inguinales, c) neurofibromas planos o plexiformes múltiples, d) glioma óptico, e) hamartoma del iris (nódulo de Lisch), f) displasia del esfenoideos, g) herencia familiar de primer grado.^{7,8}

La patogénesis del síndrome de LEOPARD sigue sin conocerse. Se han propuesto diferentes mecanismos, uno de los cuales es un defecto en la cresta neural, caracterizado por hiperactividad de los melano-



Figura 1 Múltiples lentigos de diferente tamaño, de menos de 5 mm y otros mayores de 5 mm, con presencia de neurofibromas en tórax



Figura 2 Múltiples lentigos y manchas color café con leche, con neurofibromas nodulares en tórax

nocitos en la piel que causa la lentiginosis y aumento en la actividad de los efectos betaadrenérgicos en el músculo cardíaco, lo cual genera la cardiomiopatía y las alteraciones electrocardiográficas. Otra es la mutación genética en las células pluripotenciales del neuroectodermo.



Figura 3 Manchas color café con leche mayores de 5 mm y múltiples lentigos en las extremidades inferiores

Por ser un síndrome clínico variable, su diagnóstico es difícil, ya que la mayoría de los pacientes no presentan todas las señales del síndrome y muchos de ellos pueden desarrollar algunas de las manifestaciones clínicas después de la pubertad.⁹

La semiología de la piel permite afirmar la presencia de lentigos simples, lo que se traduce histopatológicamente en un aumento de los melanocitos en la capa basal, con incremento en la melanina de los melanocitos y los queratinocitos basales, así como presencia de melanófagos en la dermis superior.^{1,5,6}

Para el diagnóstico es necesario tener, además de los múltiples lentigos, por lo menos otros dos de los hallazgos del acrónimo; se describen otras anomalías para establecer el diagnóstico, como las anomalías cutáneas, alteraciones cardiovasculares, alteraciones endocrinológicas, defectos neurológicos, dimorfismos craneofaciales, talla baja, alteraciones oculares y anomalías esqueléticas.⁶

En caso de no presentar lentiginosis, se requiere que un familiar en línea directa presente al menos tres criterios clínicos.

La afectación cardíaca debe valorarse siempre, ya que marca la pauta para el pronóstico de los pacientes, por lo que se debe realizar electrocardiograma y ecocardiograma en búsqueda de trastornos de la conducción miocárdica, miocardiopatía hipertrófica y defectos valvulares que van desde una estenosis pulmonar a prolapso mitral, lo cual conlleva arritmias fatales y muerte súbita.^{5,9,10,11,12}

Genéticamente, este síndrome se ha relacionado con mutaciones en el gen *PTPN11*, el cual se localiza en el cromosoma 12q24.13, que codifica una proteína tirosina fosfatasa que se requiere para el control de distintos procesos del desarrollo y para la proliferación, diferenciación, migración y apoptosis celular.^{3,13,14,15,16} Esta mutación genética se ha encontrado en el 90% de los casos.³ Este síndrome se presenta generalmente de forma incompleta.

El tratamiento requiere de un equipo multidisciplinario, integrado por especialistas de dermatología, quienes frecuentemente hacen el planteamiento primario del síndrome lentiginoso; pediatría, que lo diagnostican a temprana edad; cardiología, que valoran los efectos en el corazón por la realización del ecocardiograma.

En la edad adulta requiere de valoraciones por especialistas de medicina interna y, en algunos casos, apoyo del médico intensivista para el manejo en la terapia intensiva cuando las manifestaciones cardiovasculares son severas.⁵

Es importante destacar que en la literatura revisada la mayoría de los pacientes fueron pediátricos, ya que este diagnóstico se realiza a temprana edad, por la aparición de las lesiones lentiginosas desde el nacimiento, aunque es más común que se desarrollen en la niñez,

haciéndose más numerosas en la vida adulta. Aunque no hay datos exactos acerca de su prevalencia, se han descrito al menos 200 casos en la literatura médica, lo que supone que es una entidad infradiagnosticada, debido a su amplia variedad fenotípica, lo que dificulta su identificación y correcto diagnóstico, haciendo de los estudios genéticos una clave fundamental.¹⁰

Conclusiones

Las lesiones lentiginosas generalizadas son parte de las manifestaciones clínicas de una variedad de síndromes, los cuales pueden estar aislados o super-

puestos. El carácter evolutivo y cambiante de las características fenotípicas hace del diagnóstico un reto. Es indispensable el estudio exhaustivo de otras manifestaciones clínicas para hacer diagnóstico diferencial, lo que incluye un equipo multidisciplinario. Así podremos prevenir y disminuir las complicaciones asociadas, lo cual conllevará a una mejor atención de este grupo de pacientes.

Declaración de conflicto de interés: las autoras han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

1. Aldama O, Domínguez L, Rivelli V. Síndrome de LEOPARD (Lentiginosis progresiva cardiomiopática). *Dermatología Pediátrica de Paraguay*. 2009;7(2).
2. Fernández-Bussy R, Larraza M, Bernardini MC. Manifestaciones cutáneas de enfermedades sistémicas. *Revista Médica de Rosario Argentina*. 2013; 79:78-89.
3. Sarkozy A, Conti E, Digilio MC, Marino B, Morini E, Pacileo G, et al. Clinical and molecular analysis of 30 patients with multiple lentigines LEOPARD Syndrome. *J Med Genet*. 2004 May;41(5):e68.
4. Rodríguez-Cruz R, López LM, Valle-Molina L. Síndrome de LEOPARD asociado a estenosis pulmonar. *Revista Hospital Juárez México*. 2011;78(3):11.
5. Galván-Moreira O, Salmentón G. Síndrome de lentiginosis múltiple. *Revista Pediátrica Uruguaya*. 2004; 75(4):316-9.
6. Won-Woo C, Jong-Yeop Y, Kyoung-Chan P, Kyu-Han K. LEOPARD Syndrome with a new association of congenital corneal tumor, choristoma. *Pediatric Dermatology*. 2003;20(2):158-60.
7. Garg S, Green J, Leadbitter K, Emsley R, Lehtonen A, Evans DG, et al. Neurofibromatosis Type 1 and Autism Spectrum Disorder. *Pediatrics*. 2013 Dec; 132(6):e1642-8.
8. Darrigo LG, Geller M, Bonalumi-Filho A. Prevalence of plexiform neurofibroma in children and adolescents with type I neurofibromatosis. *J Pediatr*. 2007; 83(6):571-3.
9. Camini L, Scheibe A, Masiero N, Cesteri T. ¿Qué síndrome es? *Dermatology*. 2006;4(2).
10. Carcavilla A, Santomé J, Pinto I. Síndrome de LEOPARD: una variedad del Síndrome de Noonan con fuerte asociación a miocardiopatía hipertrófica. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66:350-6.
11. Rodríguez-Bujaldón A. LEOPARD Syndrome: What are café noir spots? *Pediatric Dermatology*. 2008;25 (4):444-8.
12. Lehmann LH, Schaeufele T, Buss SJ, Balanova M, Hartschuh W, Ehlermann P, et al. A patient with LEOPARD syndrome and PTPN11 mutation. *Circulation*. 2009 Mar 10;119(9):1328-9.
13. Scacchi MF, Boldrini P, Boggio P. Síndrome de LEOPARD: comunicación de cuatro casos familiares y revisión de la literatura. *Dermatology Pediatric Lat*. 2011;9(2).
14. Laux D, Kratz C, Sauerbrey A. Common Acute Lymphoblastic Leukemia in a girl with genetically confirmed LEOPARD Syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2008 Aug;30(8):602-4.
15. Ucar C, Calypkan U, Martini S, Heinritz W. Acute myelomonocytic leukemia in boy with LEOPARD Syndrome (PTPN11 Gene mutation positive). *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. March 2006; 28(3):123-5.
16. Keren B, Hadchouel A, Saba S, Sznajer Y, Bonneau D, Leheup B, et al. PTPN11 mutations in patients with LEOPARD syndrome: a French multicentric experience. *J Med Genet*. 2004 Nov;41(11):e117.