

Muerte súbita en paciente con síndrome LEOPARD

Dra. Eliany Rodríguez Moreno^a, Dr. Luis A. Rodríguez López^b✉, Dr. Reinaldo Gavilanes Hernández^b, Dr. Yorsenka Milord Fernández^b, Dr. José M. Ercia Arenal^b, Dr. Ángel Cuéllar Gallardo^b y Dr. Reinaldo C. Gavilanes García^a

^a Universidad de Ciencias Médicas Dr. Serafín Ruiz de Zárate Ruiz. Santa Clara, Villa Clara, Cuba.

^b Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Celestino Hernández Robau. Santa Clara, Villa Clara, Cuba.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido: 26 de febrero de 2015

Aceptado: 2 de abril de 2015

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses

Abreviaturas

LEOPARD: *Lentigenes, Electrocardiographic conduction abnormalities, Ocular hypertelorism, Pulmonary stenosis, Abnormal genitalia, Retarded growth, Deafness*

Versiones On-Line:

Español - Inglés

✉ LA Rodríguez López

Hospital Celestino Hernández Robau
Calle Cuba s/n, e/ Barcelona y
Hospital. Santa Clara, CP 50200.
Villa Clara, Cuba. Correo electrónico:
luisrl@hchr.vcl.sld.cu

RESUMEN

El síndrome LEOPARD o de Moynahan, también llamado lentiginosis múltiple, es una rara enfermedad de origen genético que origina múltiples anomalías viscerales, que incluye al corazón, y puede ser causa de muerte súbita. Se presenta el caso de una mujer de 26 años de edad, con antecedentes de miocardiopatía hipertrófica diagnosticada desde la infancia temprana que es remitida por pérdida de la conciencia relacionada con esfuerzos físicos moderados y muerte súbita recuperada. El estudio demostró la presencia de un síndrome LEOPARD con estenosis pulmonar subvalvular y miocardiopatía hipertrófica del ventrículo izquierdo como causa de la muerte súbita de origen cardíaco.

Palabras clave: Síndrome LEOPARD, Lentiginosis múltiple, Estenosis subvalvular pulmonar, Muerte súbita

Sudden death in patients with LEOPARD syndrome

ABSTRACT

LEOPARD or Moynahan syndrome, also called multiple lentigines, is a rare genetic disease which causes multiple visceral abnormalities, including heart abnormalities, and may trigger sudden death. The case of a 26-year-old woman with a history of hypertrophic cardiomyopathy since early childhood is reported. She was referred to consultation due to loss of consciousness, associated with moderate exertion, and a resuscitated sudden death episode. The study revealed the presence of LEOPARD syndrome with subvalvular pulmonary stenosis and left ventricular hypertrophic cardiomyopathy, both of which cause sudden cardiac death.

Key words: LEOPARD Syndrome, Multiple lentigines, Pulmonary subvalvular stenosis, Sudden death

INTRODUCCIÓN

El síndrome LEOPARD o de Moynahan, también llamado lentiginosis múltiple o síndrome cardio-cutáneo, es una rara enfermedad de origen genético y transmisión hereditaria, según un patrón autosómico dominante que se ca-

racteriza por alteraciones en la piel (lentiginosis múltiples) y en la estructura y función del corazón, el oído interno, la cabeza y la cara (cráneo-facial) o los genitales¹. Según Sarkozy *et al.*² y Wakabayashi *et al.*³, fue descrito inicialmente por Zeisler y Becker en 1936, luego por Moynahan y Walther en 1969, y posteriormente Gorlin lo denominó con el nombre con el que se le conoce en la actualidad, LEOPARD.

El término LEOPARD es un acrónimo formado por las iniciales en inglés de las principales manifestaciones (*Lentigenes, Electrocardiographic conduction abnormalities, Ocular hypertelorism, Pulmonary stenosis, Abnormal genitalia, Retarded growth, Deafness*)⁴⁻⁶.

Afecta a todas las razas y es levemente más frecuente en los hombres que en las mujeres, su incidencia es de menos de un caso por cada millón de habitantes. La gama y gravedad de los síntomas y características físicas pueden variar en cada uno de los sujetos. Se desconoce el origen de la enfermedad, pero se cree que se relaciona con una mutación germinal en los exones 7, 12 y 13 del gen PTPN11, encontrada aproximadamente en el 90 % de los pacientes con síndrome LEOPARD, que da lugar a una alteración en la diferenciación embriológica de las células precursoras de las crestas neurales⁷.

Este síndrome es una de las múltiples causas de muerte súbita de origen cardíaco.

CASO CLÍNICO

Mujer de 26 años de edad, mestiza, con antecedentes de miocardiopatía hipertrófica diagnosticada al año de nacida, que mantuvo seguimiento por Cardiología Pediátrica y que, además, presentaba antecedentes de hipertensión arterial desde la niñez sin tratamiento médico actual. Acudió en busca de atención médica

porque hacía aproximadamente un año había presentado, en dos ocasiones, pérdida súbita de la conciencia, con recuperación rápida, asociada a la realización de un ejercicio físico moderado.

Durante la investigación ambulatoria necesitó ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Sagua la Grande, su área de salud, por muerte súbita recuperada (parada cardiorrespiratoria en fibrilación ventricular), por lo que fue remitida a nuestro centro para la implantación de un desfibrilador automático implantable.



Figura 1. Región antero-superior del tórax de la paciente con diagnóstico de síndrome LEOPARD, donde se evidencian las lesiones en piel (lentiginosis múltiple).

Al ingreso se observaron múltiples máculas hiperpigmentadas diseminadas en toda la piel (**Figura 1**), compatibles con lentiginosis, y se le realizaron varios estudios como el electrocardiograma (**Figura 2**), que mostró un eje del QRS a la derecha (+ 120 grados), signos de sobrecarga sistólica e hipertrofia del ventrículo derecho; y el ecocardiograma (**Figura 3**) donde se constató la presencia de dilatación de cavidades derechas (ventrículo derecho: 69 mm), morfología normal

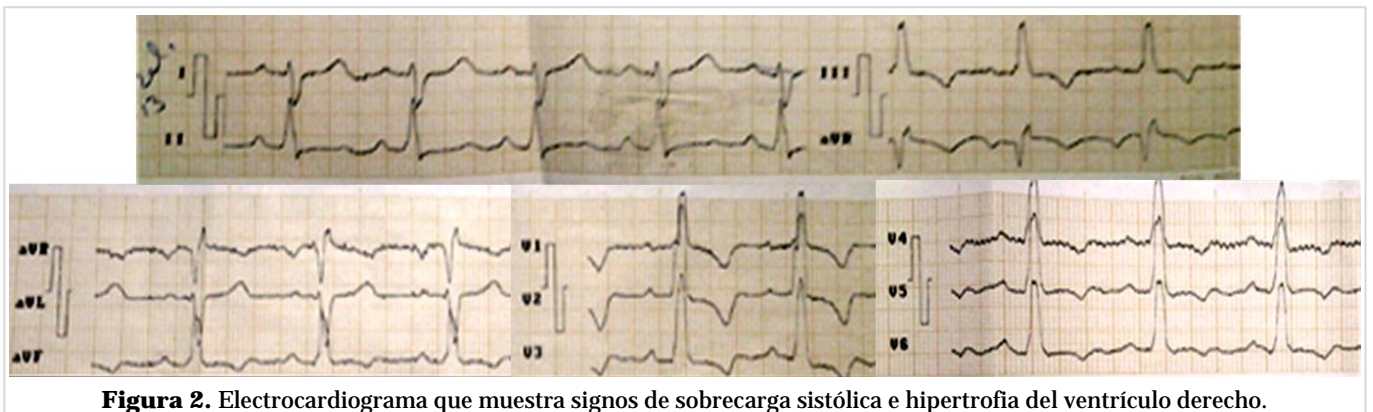


Figura 2. Electrocardiograma que muestra signos de sobrecarga sistólica e hipertrofia del ventrículo derecho.

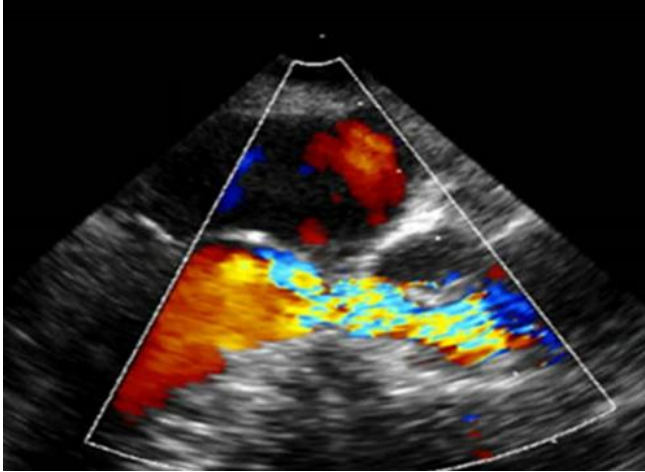


Figura 3. Imagen por ecocardiografía transesofágica de la estenosis subvalvular pulmonar.

del aparato valvular pulmonar con membrana subvalvular que producía un gradiente estenótico máximo (pico) de 114 mmHg y medio de 61 mmHg, con flujo turbulento por Doppler color. Además, hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo con reducción de los diámetros telesistólico y telediastólico, y función sistólica normal. Había desproporción entre ambos ventrículos, con predominio del derecho, y el resto de cámaras y aparatos valvulares eran morfológicamente normales.

La paciente, diagnosticada de Síndrome LEOPARD (lentiginosis múltiple y estenosis pulmonar subvalvular grave), mientras se encontraba en espera del desfibrilador y el tratamiento quirúrgico, hizo otra parada cardíaca de la cual no se logró reanimar.

COMENTARIO

Los lentigos múltiples de pigmentación oscura son el sello distintivo visible del síndrome LEOPARD, los cuales usualmente no se manifiestan antes de los 5 años de edad, aunque pueden estar presentes desde el nacimiento o aparecer en los primeros años de vida y aumentar de número hasta la adolescencia³. Son máculas de forma circular u oval, de tamaño variable, generalmente menor de 5 mm de diámetro, de color castaño, que se localizan en cualquier sector de la piel y mucosa, y no se modifican con la exposición solar⁷⁻⁹.

El síndrome LEOPARD se caracteriza también por la presencia de múltiples anomalías viscerales (cardíacas, esqueléticas y genitourinarias)⁷: *pectus excavatum* (tórax en embudo), *pectus carinatum* (en quilla), cifo-

coliosis, escápulas aladas, anomalías costales, sindactilia y dientes supernumerarios^{4,7-9}. Las anomalías genitourinarias aparecen en cerca del 26 % de los casos, fundamentalmente en varones, las más frecuentes son criptorquidia e hipospadias. Algunos sujetos también pueden presentar pubertad tardía, retraso mental, dificultades del habla u otras alteraciones físicas y, como en el caso que nos ocupa, muerte súbita¹⁰.

Los defectos congénitos del corazón, usualmente estenosis pulmonar o estenosis subvalvular aórtica, son los síntomas más graves. En el caso que se presenta, los principales síntomas fueron los lunares múltiples, la excesiva separación entre los ojos (hipertelorismo), la estenosis pulmonar subvalvular grave y las alteraciones de la musculatura del corazón (miocardiopatía hipertrófica).

Los pacientes pueden presentar múltiples anomalías viscerales siendo las más frecuentes las anomalías cardíacas valvulares, como es la estenosis pulmonar que determina su pronóstico. A pesar de la frecuencia de estas anomalías muchos pacientes son asintomáticos.

La miocardiopatía no se había incluido anteriormente en esta regla, pero es una característica importante del cuadro al asociarse con una mortalidad significativa y ser *per se*, causa de muerte súbita. Se recomienda que todos los pacientes con múltiples lentigos sean investigados cuidadosamente con el fin de detectar tempranamente, entre otras alteraciones, una posible causa de muerte súbita de origen cardíaco.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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; 100:736-41.
2. Sarkozy A, Digilio MC, Dallapiccola B. Leopard syndrome. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2008 [citado 14 Ene 2015];3:13. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2467408/pdf/1750-1172-3-13.pdf>
3. Wakabayashi Y, Yamazaki K, Narumi Y, Fuseya S, Horigome M, Wakui K, *et al.* Implantable cardioverter defibrillator for progressive hypertrophic cardiomyopathy in a patient with LEOPARD syndrome and a novel PTPN11 mutation Gln510His. *Am J Med Genet A.* 2011;155A:2529-33.

4. Kim J, Kim MR, Kim HJ, Lee KA, Lee MG. LEOPARD Syndrome with PTPN11 gene mutation showing six cardinal symptoms of LEOPARD. *Ann Dermatol*. 2011;23:232-5.
5. Porciello R, Divona L, Strano S, Carbone A, Calvieri C, Giustini S, et al. Leopard syndrome. *Dermatol Online J [Internet]*. 2008 [citado 14 Ene 2015];14:7. Disponible en: <http://escholarship.org/uc/item/4p76479r>
6. Martínez-Quintana E, Rodríguez-González F. LEOPARD Syndrome: Clinical Features and Gene Mutations. *Mol Syndromol*. 2012;3:145-57.
7. Legius E, Schrandt-Stumpel C, Schollen, Pulles-Heintzberger C, Gewillig M, Fryns JP, et al. PTPN11 mutations in LEOPARD syndrome. *J Med Genet*. 2002;39:571-4.
8. Laux D, Kratz C, Sauerbrey A. Common acute lymphoblastic leukemia in a girl with genetically confirmed LEOPARD syndrome. *J. Pediatr Hematol Oncol*. 2008;30:602-4.
9. Carcavilla A, Santomé JL, 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;66:350-6.
10. Iwasaki Y, Horigome H, Takahashi-Igari M, Kato Y, Razzaque MA, Matsuoka R. Coronary artery dilatation in LEOPARD syndrome. A child case and literature review. *Congenit Heart Dis*. 2009;4:38-41.