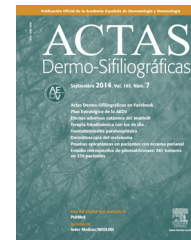




# ACTAS Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at  
[www.actasdermo.org](http://www.actasdermo.org)



## E-CASOS CLÍNICOS

### Síndrome LEOPARD sin sordera ni estenosis pulmonar: a propósito de 2 casos



T.T. Ramos-Geldres<sup>a</sup>, P. Dávila-Seijo<sup>b</sup>, A. Duat-Rodríguez<sup>c</sup>, L. Noguera-Morel<sup>a</sup>,  
B. Ezquieta-Zubicaray<sup>d</sup>, E. Rosón-López<sup>e</sup>, A. Hernández-Martín<sup>a,\*</sup>  
y A. Torrelo-Fernández<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Dermatología, Hospital Infantil del Niño Jesús, Madrid, España

<sup>b</sup> Dermatology and Venereology Department, Umeå University Hospital, Umeå (Suecia)

<sup>c</sup> Servicio de Neurología, Hospital Infantil del Niño Jesús, Madrid, España

<sup>d</sup> Laboratorio de Diagnóstico Molecular, Hospital Materno Infantil, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

<sup>e</sup> Servicio de Dermatología, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España

Recibido el 27 de agosto de 2014; aceptado el 6 de noviembre de 2014

#### PALABRAS CLAVE

Rasopatia;  
Manchas café con  
leche;  
Lentiginosis;  
Síndrome LEOPARD

#### KEYWORDS

Rasopathy;  
Cafe au lait macules;  
Lentiginosis;  
LEOPARD syndrome

**Resumen** El síndrome LEOPARD es una enfermedad autosómica dominante producida por mutaciones germinales en la vía RAS-MAPK. El acrónimo agrupa las manifestaciones más importantes de la enfermedad (*Lentiginosis, ECG conduction anomalies, Ocular hypertelorism/hypertrophic Obstructive cardiomyopathy, Pulmonary stenosis, Abnormalities of genitalia, growth Retardation and Deafness*), pero ninguna de ellas es patognomónica ni constante, por lo que muchos pacientes no las presentan en el momento del diagnóstico. Presentamos 2 casos de síndrome LEOPARD sin sordera ni estenosis pulmonar en los que la detección de la mutación en el gen PTPN11 permitió confirmar la enfermedad, y señalamos la importancia del seguimiento continuado para la detección precoz de las complicaciones, ya que las mismas pueden aparecer en el transcurso de la enfermedad.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. y AEDV. Todos los derechos reservados.

#### LEOPARD Syndrome Without Hearing Loss or Pulmonary Stenosis: A Report of 2 Cases

**Abstract** LEOPARD syndrome is an autosomal dominant disease caused by germline mutations in the RAS-MAPK (mitogen-activated protein kinase) pathway. LEOPARD is an acronym for the main manifestations of the syndrome, namely, multiple Lentiginosis, Electrocardiographic conduction abnormalities, Ocular hypertelorism, Pulmonary stenosis, Abnormalities of genitalia, Retardation of growth, and sensorineural Deafness. None of these characteristic features,

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [ahernandez\\_hnj@yahoo.es](mailto:ahernandez_hnj@yahoo.es) (A. Hernández-Martín).

however, are pathognomonic of LEOPARD syndrome, and since they are highly variable, they are often not present at the time of diagnosis. We describe 2 cases of LEOPARD syndrome without hearing loss or pulmonary stenosis in which diagnosis was confirmed by identification of a mutation in the *PTPN11* gene. Regular monitoring is important for the early detection of complications, as these can occur at any time during the course of disease.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. and AEDV. All rights reserved.

## Introducción

El síndrome LEOPARD, actualmente denominado también síndrome de Noonan con múltiples lentiginos<sup>1</sup> (SNML) (OMIM 151100), es una rasopatía autosómica dominante cuyo acrónimo resume los hallazgos fenotípicos más frecuentes (*Lentiginosis, ECG conduction anomalies, Ocular hypertelorism/hypertrophic Obstructive cardiomyopathy, Pulmonary stenosis, Abnormalities of genitalia, growth Retardation and Deafness* [neurosensorial])<sup>2,3</sup>. Sin embargo, ninguno de ellos es patognomónico ni constante. Presentamos 2 casos de SNML confirmados genéticamente sin miocardiopatía hipertrófica, estenosis pulmonar ni sordera.

## Caso 1

Varón de 6 años, primogénito de padres sanos y no consanguíneos, seguido en neurología desde los 4 años y medio por retraso madurativo y retraso leve del lenguaje. En la exploración física presentaba dismorfismo facial con orejas grandes, despegadas, rotadas hacia delante y de implantación baja, hipertelorismo y puente nasal aplanado. Así mismo se apreciaban 4 máculas hiperpigmentadas de bordes irregulares de unos 5-15 mm de diámetro en la región cervical de la espalda, el glúteo derecho, la axila izquierda y la rodilla derecha. En la región facial, en el tronco y en las extremidades se apreciaban múltiples lentiginos menores de 5 mm (fig. 1). En el examen cardiológico se observó un bloqueo de rama derecha. La audiometría fue normal. El análisis mutacional del gen *protein tyrosine phosphatase non receptor 11* (*PTPN11*) demostró una mutación T468M (p.Thr468Met.) en el exón 12.

## Caso 2

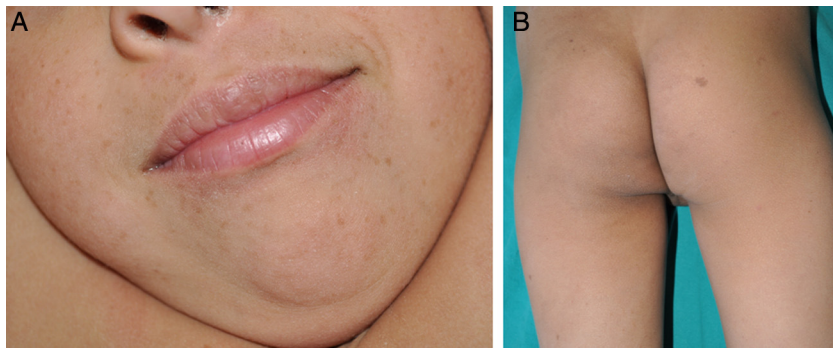
Varón de 6 años, hijo de padres sanos y no consanguíneos, en seguimiento por logopedia por retraso en la adquisición del lenguaje y problemas en la discriminación auditiva de algunos fonemas. En la exploración presentaba dismorfismo facial con facies triangular invertida, cuello corto, orejas grandes de implantación baja, hipertelorismo ocular y megalocórnea, así como pectus excavatum. Dermatológicamente presentaba numerosas máculas café con leche y lentiginos en la cara, el cuello y la parte superior del tronco (fig. 2). El estudio audiológico y cardiológico fueron normales. El análisis genético detectó la mutación R498W (p.Arg498Trp) en el exón 13 del gen *PTPN11*.

## Discusión

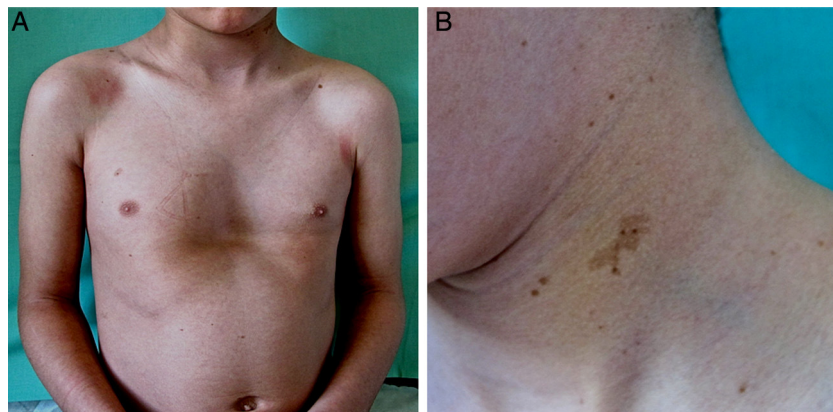
El SNML pertenece al grupo de los síndromes neuro-cardio-facio-cutáneos, un grupo de enfermedades que presenta alteraciones germinales en la vía *rat sarcoma-mitogen activated protein kinase* (RAS-MAPK). Dermatológicamente, el hallazgo más característico son las *lesiones pigmentadas*, particularmente las lentiginos, que se observan en el 90% de los pacientes. Pueden ser congénitas, pero habitualmente aparecen en torno a los 4-5 años o incluso en la pubertad<sup>2,4,5</sup>. Las máculas café con leche, de tamaño algo mayor que las lentiginos, se observan en el 70-80% de los pacientes. La tonalidad de la pigmentación, más oscura que la de las máculas café con leche, justifica la denominación máculas en *café negro*. La *cardiopatía* más frecuente en el SNML (80% de los casos) es la miocardiopatía hipertrófica, que puede ser letal. También puede haber anomalías de las válvulas cardíacas y de las coronarias, siendo la estenosis pulmonar menos frecuente que las valvulopatías mitral y aórtica<sup>2</sup>. Electrocardiográficamente es típico encontrar hipertrofia ventricular izquierda, hipertrofia ventricular derecha y aumento del volumen auricular derecho, así como un gradual desarrollo de bloqueo de rama derecha. La *sordera*, clásicamente considerada muy específica del SNML, solo aparece en el 25-30% de estos pacientes. Es neurosensorial, puede ser uni o bilateral y a veces es profunda (> 95 db). Aunque generalmente se diagnostica en la niñez, la sordera puede desarrollarse tardíamente, por lo que se recomienda realizar controles auditivos periódicos<sup>4</sup>.

Otras manifestaciones incluyen la dismorfia facial, anomalías esqueléticas como pectus carinatum y excavatum, que aparecen hasta en un 75% de neonatos, el retraso puberal y anomalías urogenitales como riñón en herradura, hipoplasia ovárica, menarquia tardía, hipoplasia testicular, micropene e hipospadias<sup>2,4</sup>. El retraso del crecimiento, presente en un 25% de pacientes, no parece tener relación con alteraciones endocrinas ni enfermedades sistémicas. En un 85% de pacientes la talla final será <P25<sup>2</sup>. Al contrario de lo que ocurre en otras rasopatías, la predisposición al cáncer parece mínima, pero se han descrito malignidades hematológicas<sup>6</sup> y no hematológicas, como melanomas<sup>7,8</sup>.

El diagnóstico de certeza requiere análisis genético. El 85-90% de los pacientes con SNML presentan una mutación en los exones 7, 12 y 13 del dominio PTP del oncogén *PTPN11*, el cual codifica la fosfatasa SHP2. A diferencia de lo que ocurre en el síndrome de Noonan, la fosfatasa SHP2 es funcionalmente deficiente, pero su actividad se ve compensada por hipersensibilidad al estímulo de los factores de



**Figura 1** Caso 1. A. Lentiginosis facial. B. Lesiones hiperpigmentadas de distintos tamaños en extremidades inferiores, la mayor de las cuales se localiza en nalga derecha.



**Figura 2** Caso 2. A. Pectus excavatum, lesión esquelética frecuente en pacientes con mutaciones en la vía RAS-MAPK y lesiones hiperpigmentadas lenticulares en el tronco. B. Lesión hiperpigmentada de bordes irregulares junto a múltiples lentigos en el lateral izquierdo del cuello.

crecimiento, un mayor tiempo de contacto con el dominio C-terminal (pTyr ligandos) y el debilitamiento de la interacción del inhibidor SH2 con la zona catalítica<sup>9</sup>, produciendo un fenotipo de ganancia de función<sup>1</sup>. Hasta el momento se han descrito al menos 11 mutaciones distintas, entre las cuales hay 2 altamente recurrentes que aparecen en más de la mitad de los pacientes (Y279 C y T468 M)<sup>2,9,10</sup>. De los casos PTPN11 negativos la tercera parte tendrán mutaciones en el RAF1, y en menos del 5% se asociará la mutación del BRAF<sup>7</sup>. Existe cierta correlación geno-fenotípica, de tal manera los pacientes PTPN11 negativos suelen tener mayor prevalencia de trastornos de conducción cardíaca, hipertrofia ventricular o auricular izquierda, e historia familiar de muerte súbita, los pacientes PTPN11 positivos con afectación del exón 13 presentan un mayor riesgo de miocardiopatía hipertrófica y complicaciones cardíacas severas, el compromiso del exón 7 está más frecuentemente asociado a retraso del crecimiento y sordera, y las mutaciones del BRAF conllevan mayor riesgo de desórdenes cognitivos<sup>7</sup>. La mutación del RAF puede provocar lentiginosis, manchas café con leche, dismorfia facial, miocardiopatía hipertrófica, arritmias y pubertad retrasada<sup>2,4</sup>.

El diagnóstico diferencial incluye principalmente otras enfermedades de la vía RAS-MAPK<sup>11</sup>. La acusada superposición geno y fenotípica de las rasopatías dificulta mucho su diagnóstico diferencial clínico. Fenotípicamente, y sobre

todo en la niñez, el SNML puede ser muy difícil de diferenciar del SN y de la neurofibromatosis tipo 1<sup>12</sup>; el SN carece de lentiginosis y sordera, mientras que las máculas café con leche y la miocardiopatía hipertrófica son más frecuentes en el SNML que en el SN<sup>4,13</sup>.

En conclusión, nuestros 2 casos ponen de manifiesto que la ausencia de sordera y/o la cardiopatía no descartan el SNML. El análisis genético en esta enfermedad es muy aconsejable, ya que orienta el seguimiento y facilita información pronóstica. Sin embargo, independientemente del exón mutado, todos los pacientes con SNML deben tener una valoración dermatológica neurológica, cardiológica y auditiva periódica por la posibilidad de desarrollo tardío de complicaciones.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

### Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Bibliografía

1. Rauen K. The RASopathies. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2013;14:355–69.
2. Martínez-Quintana E, Rodríguez-González F. LEOPARD syndrome: Clinical features and gene mutations. *Mol Syndromol.* 2012;3:145–57.
3. Qiu W, Wang X, Romanov V, Hutchinson A, Lin A, Ruzanov M, et al. Structural insights into Noonan/LEOPARD syndrome-related mutants of protein-tyrosine phosphatase SHP2 (PTPN11). *BMC Struct Biol.* 2014;14:10.
4. Kuburović V, Vukomanović V, Carcavilla A, Ezquieta-Zubicaray B, Kuburović N. Two cases of LEOPARD syndrome-RAF1 mutations firstly described in children. *Turk J Pediatr.* 2011;53:687–91.
5. Carcavilla A, Pinto I, Muñoz-Pacheco R, Barrio R, Martín-Frías M, Ezquieta B. LEOPARD syndrome (PTPN11, T468M) in three boys fulfilling neurofibromatosis type 1 clinical criteria. *Eur J Pediatr.* 2011;170:1069–74.
6. 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.
7. Cao S, Nikkels AF. Dermatologic manifestations of the LEOPARD syndrome. *Open Dermatol J.* 2013;7:11–4.
8. Choi W-W, Yoo J-Y, Park K-C, Kim K-H. LEOPARD syndrome with a new association of congenital corneal tumor, Choristoma. *Ped Derm.* 2003;20:158–60.
9. Yu ZH, Xu J, Walls CD, Chen L, Zhang S, Zhang R, et al. Structural and mechanistic insights into LEOPARD syndrome-associated SHP2 mutations. *J Biol Chem.* 2013;288:10472–82.
10. Begić F, Tahirović H, Kardašević M, Kaleb I, Muru K. Leopard syndrome: A report of five cases from one family in two generations. *Eur J Pediatr.* 2014;173:819–22.
11. Hernandez Martin A, Torrelo A. [Rasopathies: Developmental disorders that predispose to cancer and skin manifestations]. *Actas Dermosifiliogr.* 2011;102:402–16.
12. Digilio MC, Sarkozy A, de Zorzi A, Pacileo G, Limongelli G, Mingarelli R, et al. LEOPARD syndrome: Clinical diagnosis in the first year of life. *Am J Med Genet A.* 2006;140:740–6.
13. Santoro C, Pacileo G, Limongelli G, Scianguetta S, Giugliano T, Piluso G, et al. LEOPARD syndrome: Clinical dilemmas in differential diagnosis of RASopathies. *BMC Med Genet.* 2014;15:44.