

## Síndrome Leopard y Miocardiopatía Hipertrófica: una Asociación Relacionada a la Muerte Súbita

Murillo de Oliveira Antunes, Edmundo Arteaga, Afonso Yoshikiro Matsumoto, Barbara Maria Ianni

Instituto do Coração - InCor - FMUSP, São Paulo, SP - Brasil

Relatamos la rara asociación entre síndrome Leopard y miocardiopatía hipertrófica en una mujer de 27 años, poco sintomática, que vino para estratificación y prevención de riesgo de muerte súbita. Portadora de un síndrome raro, que se manifiesta con pequeñas manchas diseminadas por el cuerpo, además de alteraciones oculares, genitales, cardíacas y de crecimiento. La asociación de miocardiopatía hipertrófica con factores de riesgo de muerte súbita determinó la indicación del implante de cardiodesfibrilador (CDI) para prevención primaria.

### Introducción

La miocardiopatía lentiginosa se conoce como síndrome Leopard, regla mnemotécnica para lesiones lentiginosas múltiples, alteraciones de electrocardiograma, hipertelorismo ocular, estenosis pulmonar, anomalías genitales y reproductivas, retardo del crecimiento y disminución de la audición<sup>1</sup>.

Los pacientes presentan lesiones lentiginosas, típicas de la enfermedad, diseminadas por el cuerpo. Se encuentran también, de forma variada, hipertelorismo ocular e implantación baja de las orejas, además de retardo en el crecimiento y atraso en la formación de los caracteres sexuales secundarios<sup>2</sup>.

Las alteraciones cardíacas pueden ser: prolongación del intervalo PR, bloqueo de ramas y bloqueo atrioventricular completo e hipertrofia asimétrica del ventrículo izquierdo que afecta principalmente la pared anterior y el septo interventricular caracterizando miocardiopatía hipertrófica (MCH)<sup>3</sup>.

### Palabras clave

Síndrome Leopard, cardiomiopatía hipertrófica, lentigo, muerte súbita.

Éste es el primer relato descrito en Brasil de la asociación del síndrome Leopard y MCH, en el cual se discute la forma de estratificación y prevención de muerte súbita cardíaca.

### Caso clínico

Paciente de 27 años vino para consulta y evaluación de riesgo de muerte súbita, relatando antecedente de un primo que tuvo muerte súbita a los 23 años.

Se quejaba de disnea a los esfuerzos extra habituales (clase funcional II NYHA), además de palpaciones taquicárdicas de corta duración. Negaba síncope o dolor torácico.

Portadora de enfermedad de Von Willebrand diagnosticada a los 13 años de edad. Con 23 años fue internada para tratamiento de endocarditis infecciosa en válvula mitral con antibioticoterapia endovenosa, que ocurrió después de tratamiento dental.

Presentaba al examen físico múltiples lesiones lentiginosas en cuello y tronco (fig.1), hipertelorismo ocular, estrabismo convergente y retardo ponderoestatural. La auscultación cardíaca evidenció soplo rudo en borde esternal izquierdo (3+/6) que se intensificaba con maniobra de Valsalva y soplo suave en foco mitral (2+/6) irradiado hacia la axila.

El electrocardiograma mostró sobrecarga de cámaras izquierdas, ondas S prominentes en V2 y ondas R en V5, alteraciones difusas de la repolarización ventricular con infradesnivel del segmento ST, tipo *strain* en derivaciones precordiales y sobrecarga atrial izquierda (fig.2). El ecocardiograma confirmó el diagnóstico de MCH con grosor máximo en pared septal de 32 mm, obstrucción en la vía de salida del ventrículo izquierdo con gradiente dinámico de 130 mmHg y aumento de atrio izquierdo de 43 mm. La fracción de eyección era normal. El test ergométrico mostró respuesta tensional normal con alteraciones electrocardiográficas del segmento ST en la presencia de sobrecarga ventricular izquierda.

El Holter de 24 horas mostró 10 episodios de taquicardia ventricular no sostenida (TVNS) con frecuencia cardíaca superior a 120 lpm, y en la resonancia magnética (RM) del corazón se observó fibrosis miocárdica difusa en septo y pared inferior del ventrículo izquierdo. La paciente venía haciendo uso de atenolol 200 mg/día y losartan 100 mg/día. A pesar del último ser proscrito en la MCH, especialmente en la forma obstructiva, se mantuvo ya que refería mejora de la disnea con su introducción.

Correspondencia: Murillo de Oliveira Antunes •

Unidade Clínica de Miocardiopatias - Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44

- Cerqueira César - 05403-000 - São Paulo, SP - Brasil

E-mail: murillo\_antunes@cardiol.br

Artículo recibido el 20/02/08, revisado recibido el 19/05/08; aceptado el 02/07/08.



Fig. 1 - Múltiples manchas lentiginosas en cara y tronco.

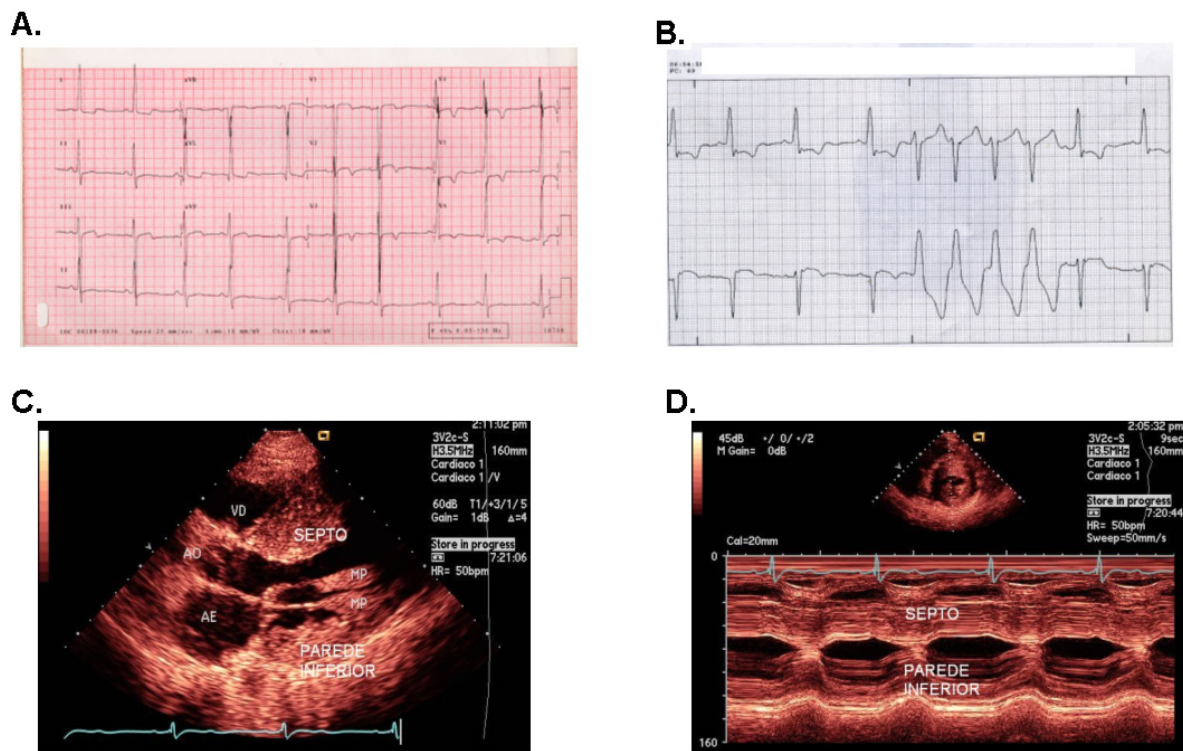


Fig. 2 - A - Electrocardiograma evidenciando sobrecarga ventricular izquierda; B - Holter de 24 horas con taquicardia ventricular no sostenida; C - Ecocardiograma bidimensional, corte longitudinal destacando hipertrofia del septo ventricular; D - Ecocardiograma modo M en el plano del eje menor del VI. VD - ventrículo derecho; AE - atrio izquierdo; AO - aorta; MP - músculo papilar.

## Discusión

Se trata de paciente de 27 años, con queja de disnea a los esfuerzos extra habituales y diagnóstico de MCH asociado al síndrome de Leopard.

La MCH tiene prevalencia estimada en torno de 1:500

adultos (0,2%) con edad entre 25 y 35 años. Es una enfermedad genética, de herencia autosómica dominante, causada por alteraciones en 10 cromosomas y más de 400 mutaciones de genes que codifican proteínas sarcoméricas<sup>4</sup>. La muerte súbita cardíaca (MSC) es la complicación más temida de esta entidad, que ocurre especialmente en individuos

## Informe de Caso

jóvenes y asintomáticos, pudiendo llegar a una incidencia del 30%, cuando múltiples factores de riesgo están presentes<sup>5</sup>. Fibrilación atrial, dilatación ventricular y endocarditis infecciosa (en la forma obstructiva, en que es obligatoria la realización de profilaxis) son complicaciones comunes con la evolución de la enfermedad.

La MCH también puede estar asociada a diferentes malformaciones congénitas y, de forma muy rara, al síndrome de Leopard<sup>6</sup>.

El síndrome lentiginosos múltiple, denominado por Gorlin, Anderson y Blaw en 1969 como síndrome Leopard, en una enfermedad genética autosómica dominante con alta penetración y expresión variable<sup>1</sup>. Es rara, con aproximadamente 100 casos descritos hasta el año 2006, afectando igualmente a ambos sexos, y su patogénesis aun es desconocida<sup>1</sup>.

La posible explicación de la patogenia este síndrome es una alteración de las células de la cresta neural, que dan origen a las células de los ganglios autonómicos y células de Schwann de nervios periféricos, y de las terminaciones nerviosas del sistema simpático en los ventrículos cardíacos. Estas células pueden también aumentar los melanocitos y podrían explicar la asociación con la lentiginosis. El defecto genético asociado al desarrollo del síndrome fue localizado en el cromosoma 12 (12q24.1), y mutaciones del mismo gen pueden determinar otras enfermedades genéticas con defectos cardíacos, como síndrome de Noonan, cardiomiopatía lentiginosa y síndrome Leopard<sup>7</sup>.

En la paciente en cuestión, poco sintomática con miocardiopatía hipertrófica importante, el punto fundamental consiste en estratificar el riesgo de muerte súbita y determinar cuál es la mejor opción terapéutica.

Las directrices de la ACC/AHA/ESC de 2006 para MSC determinan cinco factores de riesgo mayores<sup>8</sup>: 1. historia familiar de muerte súbita (menor de 45 años de edad); 2. síncope inexplicado; 3. grosor septal  $\geq 30$ mm; 4. TVNS en el holter (FC  $> 120$  lpm) 5. Respuesta anormal de la presión arterial en el ejercicio (no elevación o disminución de la presión sistólica  $> 20$  mmHg ejercicio)<sup>8</sup>. Pacientes con dos o más factores presentan un riesgo del 5% al año de MSC, al tiempo que, cuando no se encuentra ninguno de los factores,

presentan riesgo de sólo un 1% al año<sup>5</sup>.

También deben considerarse otros hallazgos en la evaluación del paciente: edad al momento de la aparición de la enfermedad, presencia de gradiente en la vía de salida del VI  $> 30$  mmHg, genotipo con mutaciones particularmente malignas (gen de la troponina T y cadena pesada de beta miosina)<sup>8</sup>. La RM del corazón con la presencia del realce tardío, evidenciando áreas de fibrosis, presentando valor pronóstico. El patrón difuso, de la distribución de la fibrosis, se relacionó con peor pronóstico para MSC y dilatación del ventrículo izquierdo<sup>9</sup>.

Estudios previos no pudieron demostrar el beneficio de medicaciones antiarrítmicas para la prevención de la muerte súbita. La amiodarona mostró ser capaz de suprimir las arritmias ventriculares complejas, sin embargo no protege contra la MSC. Su uso estaría limitado a paciente en que el implante de CDI no es factible y presenten alguno de los factores de riesgo mayor para MSC o incluso historia de TV sostenida/FV<sup>8,10</sup>.

Para pacientes considerados de alto riesgo, con dos o más factores, se indica el implante de CDI, para la prevención primaria de MSC, con incidencia del 5% al año de choques apropiados<sup>7</sup>.

La paciente, portadora de un síndrome raro asociado a la MCH, fue considerada de alto riesgo para muerte súbita por los siguientes factores: historia familiar de muerte súbita, hipertrofia miocárdica  $> 30$  mm, TVNS observada en holter y fibrosis miocárdica en la RM; siendo indicado el implante de CDI para prevención primaria.

### Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

### Fuentes de Financiamiento

El presente estudio no tuvo fuentes de financiamiento externas.

### Vínculo Académico

No hay vínculo de este estudio a programas de post grado.

## Referencias

1. Cerqueira RS, Romiti AR, Belda Jr W, Oliveira ZNP, Machado MCR, Romiti R. Você conhece esta síndrome? An Bras Dermatol. 2006; 81: 599-601.
2. Sarkoy A, Conti E, Digillio MC, Marino B, Morini E, Pacileo G, et al. Clinical and molecular analysis of 30 patients with multiple lentiginous LEOPARD syndrome. J Med Genet. 2004; 41: e68.
3. Blanco F, Zuelgaray JC, Vidal L. LEOPARD: um raro síndrome asociado com miocardiopatía hipertrófica. Rev Argent Cardiol. 2004; 72: 384-6.
4. Arteaga E, Ianni BM, Fernandes F, Mady C. Benign outcome in a long-term follow-up of patients with hypertrophic cardiomyopathy in Brazil. Am Heart J. 2005; 149: 1099-105.
5. Elliott PM, McKenna WJ. Ventricular arrhythmias and sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. [Access in 2007 Jul 10]. Available in <http://www.uptodate.com> 2006.
6. Woywodt A, Welzel J, Haase H, Dueholz A, Wiegand U, Potratz J, et al. Cardiomyopathic Lentiginosis/LEOPARD Syndrome presenting as sudden cardiac arrest. Chest. 1998; 113: 1415-7.
7. Adriaenssens T, Ibrahim T, Seyfarth M. The LEOPARD syndrome: a rare condition associated with hypertrophic cardiomyopathy. Eur Heart J. 2007; 28: 3066.
8. Zipes PD, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. Eur Heart J. 2006; 27: 2099-140.
9. Moon JC, McKenna WJ, McCrohon JA, Elliott PM, Smith CC, Pennell DJ. Toward clinical risk assessment in hypertrophic cardiomyopathy with gadolinium cardiovascular magnetic resonance. J Am Coll Cardiol. 2003; 41: 1561-7.
10. Melacini P, Maron BJ, Bobbo F, Basso C, Tokajuk B, Zucchetto M. Evidence that pharmacological strategies lack efficacy for the prevention of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. Heart. 2007; 93: 708-10.