

5. Garzzoni A, Severo C, Barra M, Severo L. Atypical micro-morphology and uncommon location of cryptococcosis: A histopathologic study using special histochemical techniques (one case report). *Mycopathologia*. 2009;167:197-202.
6. Tzerbos F, Kabani S, Booth D. Cryptococcosis as an exclusive oral presentation. *J Oral Maxillofac Surg*. 1992;50:759-60.
7. Reinstadler DR, Dadwal S, Maghami E. Cryptococcal tongue lesion in a stem cell transplant patient: First reported case. *Case Rep Otolaryngol*. 2012;2012:517415.
8. Mohamad I, Abdullah B, Salim R, Rajet KA, Naik VR. Cryptococcosis: A rare fungal infection of the tongue. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2010;41:1188-91.
9. Iatta R, Napoli C, Borghi E, Montagna MT. Rare mycoses of the oral cavity: A literature epidemiologic review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2009;108:647-55.
10. Perfect JR, Bicanic T. Cryptococcosis diagnosis and treatment: What do we know now. *Fungal Genet Biol*. 2014;78:49-54.

J. Ballén^{a,*}, C. Quiroga^b
y F. Palma^c

^a *Dermatología, Fundación Universitaria Sanitas, Bogotá D.C., Colombia*

^b *Servicio de Infectología, Colsanitas, Bogotá D.C., Colombia*

^c *Dermatopatología, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá D.C., Colombia*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jobaf@hotmail.com (J. Ballén).

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2019.02.018>

0001-7310/ © 2020 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Melanoma en el síndrome de Noonan con lentigos múltiples (síndrome de LEOPARD): presentación de un nuevo caso



Melanoma in Noonan Syndrome With Multiple Lentiginos (Leopard Syndrome): A New Case

Sr. Director:

El síndrome de Noonan con lentigos múltiples (SNLM), también conocido como síndrome de LEOPARD, es una rara genodermatosis cuyo acrónimo responde a la descripción en inglés de sus manifestaciones clínicas más habituales: lentigos múltiples, anomalías electrocardiográficas de la conducción, hipertelorismo ocular, estenosis pulmonar,

anomalías genitales, retraso del crecimiento y sordera neurosensorial. Este síndrome se asocia habitualmente a una mutación en el gen *PTPN11*, lo que produce alteraciones de la vía de transducción RAS-mitogen activated protein kinase pathway (MAPK). Esta vía de transducción de señales desempeña un papel fundamental en la tumorigénesis de diversas neoplasias. Además, se han descrito mutaciones en otros genes como *RAF1* o *BRAF*¹, lo que permite clasificar este síndrome dentro del grupo de las denominadas «rasopatías»². La alteración de la función de las vías de transducción de señales anteriormente descritas puede incrementar el riesgo de neoplasias, habiéndose hallado un aumento del riesgo de leucemias y neuroblastomas, entre otros³. Sin embargo, la asociación con melanoma se halla escasamente descrita en la literatura médica, habiéndose publicado solo 4 casos hasta la fecha⁴⁻⁷.

Un varón de 44 años afecto de SNLM, confirmado mediante estudio genético de la mutación p.Tyr279Cys



Figura 1 A) Marcada lentiginosis generalizada afectando a tronco y extremidades. Se aprecian lentigos menores de 1 cm y manchas «café noir» (CN) mayores a 1 cm. B) En la zona dorsal izquierda se aprecia una lesión intensamente pigmentada de reciente aparición (flecha).

(c.8364>G) en heterocigosis en el gen *PTPN11*, consultó en el servicio de dermatología para revisión de sus lesiones cutáneas. Como manifestaciones clínicas propias del síndrome presentaba una lentiginosis múltiple, alteraciones electrocardiográficas (bloqueo de rama derecha incompleto y hemibloqueo anterior), una estenosis pulmonar infundibular intervenida quirúrgicamente y alteraciones auditivas.

A la exploración física se apreciaba una marcada lentiginosis generalizada en tronco y extremidades, con lesiones en su mayoría menores a 1 cm y otras de mayor tamaño en número más escaso. De entre todas las lesiones, destacaba una de ellas a nivel dorsal, de reciente aparición y diferente a las demás lesiones del paciente, con morfología irregular, un diámetro aproximado de 2 × 1,2 cm y pigmentación más intensa. A la dermatoscopia de luz polarizada se apreciaba un retículo pigmentado atípico y áreas azul gris (figs. 1 y 2).

Dadas las características clínico-dermatoscópicas y evolutivas de la lesión, se realizó una exéresis completa de la misma. El resultado histopatológico fue de un melanoma de extensión superficial microinfiltrante con un índice de Breslow de 0,15 mm, sin ulceración, mitosis, invasión vascular ni neurotropismo evidente (fig. 3).

El estadio del paciente, según la clasificación de la AJCC de 2017, fue por tanto de un IA.

Recientemente han sido descritas las características clínicas, anatomopatológicas y dermatoscópicas del SNLM⁸, donde se presentan tanto lentigos simples (lesiones menores a 1 cm de diámetro) como manchas CN (lesiones mayores a 1 cm de diámetro) que, en función de su pigmentación, características histológicas y dermatoscópicas se han subclasificado en manchas CN de tonalidad oscura y manchas CN de tonalidad medio o claras.

Pese a los pocos casos publicados, se considera que los pacientes con SNLM podrían presentar un riesgo aumentado de desarrollar melanoma. Este incremento del riesgo se explica porque el 90% de los casos de SNLM presentan mutación del gen *PTPN11*¹, que codifica para una proteína (SHP-2) con actividad tirosina fosfatasa, la cual regula la actividad de la vía de señalización RAS. Esta proteína actúa como transdutora citoplasmática de distintos factores de crecimiento, citoquinas, hormonas e integrinas que producen el fenotipo del SNLM.

Este gen *PTPN11* fue el primer proto-oncogén identificado que codificaba para una proteína con actividad tirosina fosfatasa que es capaz de promover la activación de la vía de señalización RAS-ERK implicada en diversos tipos de cáncer⁹. También se ha planteado la hipótesis de que este gen pudiera comportarse en algunos tipos celulares como un gen supresor tumoral mediante la inhibición de la vía RAS-ERK. Así

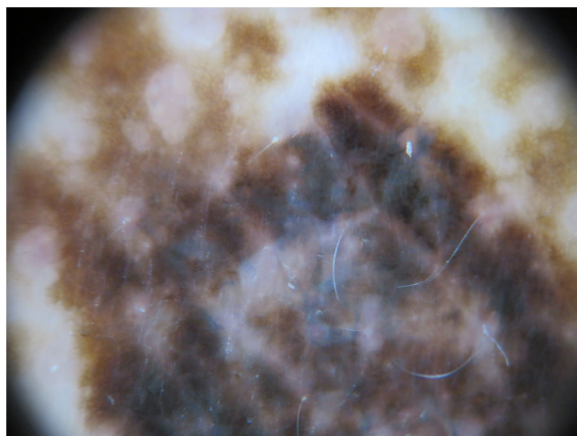


Figura 2 Imagen dermatoscópica en la que se aprecia el retículo atípico y áreas azul gris.

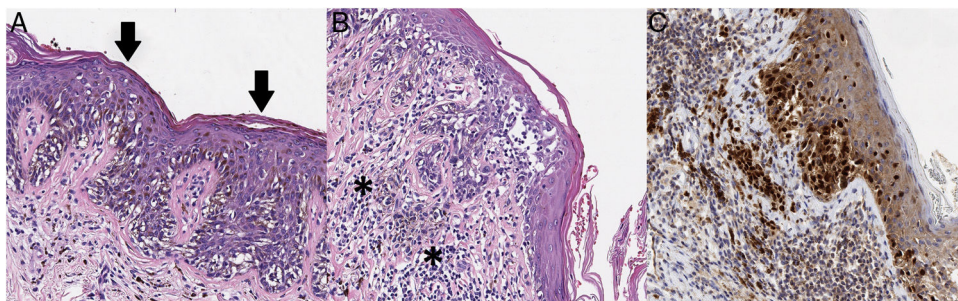


Figura 3 A) En el análisis histopatológico se aprecia una neoplasia melanocítica atípica de crecimiento lentiginoso, con diseminación pagetoide (flechas) y apolillamiento de la epidermis (hematoxilina-eosina, ×200). B) En otras áreas se observan melanocitos atípicos infiltrando la dermis en su parte más superficial (asterisco), asociados a fibroplasia de dermis papilar e infiltrado inflamatorio (hematoxilina-eosina, ×200). C) Con inmunohistoquímica se aprecia positividad nuclear en los melanocitos intradérmicos e intraepidérmicos (Sox10, ×200).

la supresión de la proteína SHP-2 favorece la tumorigénesis debido a una alteración de la vía STAT3, vía también implicada en la génesis del melanoma¹⁰.

A pesar de que existen pocos casos descritos en la literatura médica, debemos tener en consideración el probable incremento del riesgo de melanoma en pacientes con SNLM. Por ello, estos pacientes deberían someterse a un seguimiento dermatológico periódico y exhaustivo, en busca de lesiones de características atípicas y/o de reciente adquisición. Las características fenotípicas en este síndrome convierten esta tarea en un auténtico reto para el dermatólogo, pudiendo ayudar a su manejo los programas de seguimiento digital con mapas corporales.

Bibliografía

1. Gelb BD, Tartaglia M. Noonan Syndrome with Multiple Lentiginos. En: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al, editores. GeneReviews®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2007. p. 1993–2018.
2. Lauriol J, Kontaridis MI. PTPN11-associated mutations in the heart: has LEOPARD changed its RASpots? Trends Cardiovasc Med. 2011;21:97–104.
3. Kratz CP, Rapisuwon S, Reed H, Hasle H, Rosenberg PS. Cancer in Noonan Costello, cardiofaciocutaneous and LEOPARD syndromes. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2011;157C: 83–9.
4. Colmant C, Franck D, Marot L, Matthijs G, Sznajder Y, Blomme S, et al. Patient with confirmed LEOPARD syndrome developing multiple melanoma. Dermatol Pract Concept. 2018;8:59–62.
5. Cheng YP, Chiu HY, Hsiao TL, Hsiao CH, Lin CC, Liao YH. Scalp melanoma in a woman with LEOPARD syndrome: Possible implication of PTPN11 signaling in melanoma pathogenesis. J Am Acad Dermatol. 2013;69:e186–7.

6. Seishima M, Mizutani Y, Shibuya Y, Arakawa C, Yoshida R, Ogata T. Malignant melanoma in a woman with LEOPARD syndrome: Identification of a germline PTPN11 mutation and a somatic BRAF mutation. Br J Dermatol. 2007;157:1297–9.
7. Jurecka W, Gebhart W, Knobler R, Schmoliner R, Möslacher H. The leopard syndrome, a cardio-cutaneous syndrome. Wien Klin Wochenschr. 1983;95:652–6 [Article in German].
8. 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 Dermatol Venereol. 2018;32:e100–1.
9. Chan RJ, Feng GS. PTPN11 is the first identified proto-oncogene that encodes a tyrosine phosphatase. Blood. 2007;109:862–7.
10. Lesinski GB. The potential for targeting the STAT3 pathway as a novel therapy for melanoma. Future Oncol. 2013;9:925–7.

M.F. García-Gil^{a,*}, M. Álvarez-Salafranca^a,
A. Valero-Torres^b
y M. Ara-Martín^a

^a Servicio de Dermatología, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España

^b Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: miguelgarciagil@outlook.com (M.F. García-Gil).

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2019.01.017>

0001-7310/ © 2020 El Autor(s). Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de AEDV. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Pseudoflujo en tumores anexiales cutáneos



Pseudoflow in Adnexal Skin Tumors

Sr. Director:

El uso de los ultrasonidos (US) en dermatología está ampliamente extendido, especialmente para el diagnóstico de neoplasias malignas y benignas¹, además, la utilización del Doppler color y del power Doppler nos permiten evaluar la vascularización del tejido². En la literatura se han documentado múltiples artefactos del Doppler². Describimos dos

casos de pseudoflujo en el contexto de hidrocistomas cutáneos, que puede llevar a un diagnóstico erróneo. No hemos encontrado reportes previos sobre este artefacto Doppler en tumores cutáneos en la literatura revisada.

CASO 1: presentamos el caso de una mujer de 80 años con una pápula azulada de tiempo de evolución indeterminado, localizada en la mejilla izquierda (fig. 1). La lesión era asintomática. La ecografía mostró una lesión quística hipocóica subdérmica con un Doppler color que demostraba un flujo turbulento (fig. 2). Se sospechó una ectasia venosa y se realizó una extirpación quirúrgica. El diagnóstico anatomopatológico final fue hidrocistoma.

CASO 2: el segundo caso fue un hombre de 72 años con un nódulo translúcido en la sien derecha (fig. 3). El diagnóstico

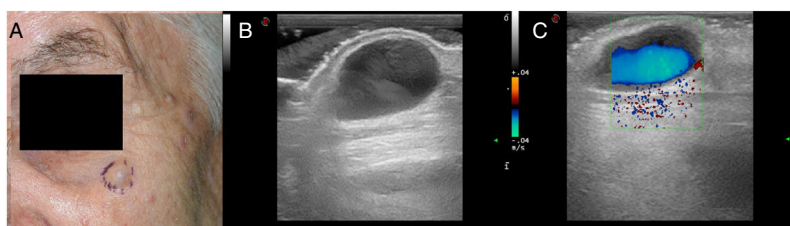


Figura 1 Caso 1. A) Imagen clínica: nódulo azulado situado en la mejilla izquierda. B) Imagen US. Modo-B: lesión quística hipocóica heterogénea subdérmica. C) Imagen US: Doppler-color: flujo turbulento de color Doppler.