

## SINDROMUL LEOPARD. CAZURI FAMILIALE

Sorin Ioan Iurian<sup>1</sup>, Han Brunner<sup>2</sup>, Helger Yntema<sup>2</sup>, Bogdan Mehedințu<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Spitalul Clinic de Pediatrie, Sibiu

<sup>2</sup>Departamentul de Genetică, Universitatea Radboud, Olanda

<sup>3</sup>Unitatea Primiri Urgențe, Spitalul Clinic de Pediatrie, Sibiu

### REZUMAT

Sindromul LEOPARD este o afecțiune ce include multiple anomalii dismorfogenetice. Sindromul LEOPARD, ca și sindromul Noonan, este determinat de mutații ale genei PTPN11. Autorii menționează particularitățile diagnostice la 2 cazuri înrudite cu dismorfism facial. Cazul index este reprezentat de băiat de 10 ani evaluat pentru dismorfism cranio-facial asociat cu retard mental. Antecedente heredo-colaterale: fără consangvinitate; tatăl pacientului și soră cu dismorfism facial. Examenul clinic: retard staturo-ponderal, pistrui axilari, pete café-au-lait diseminate, dismorfism facial, pterigium coli, anomalii scheletice, retard mental. Investigațiile sangvine și eco-cardiografia: fără modificări. Pentru diagnosticul diferențial s-au considerat sindroamele Noonan, Greig, neurofibromatoza tip 1, sindromul Mc Cune-Albright. Evaluarea genetică: cariotip normal; secvențierea genei PTPN11 a relevat mutația ce confirmă sindromul LEOPARD. Analiza genetică a relevat aceeași mutație la tatăl pacientului.

**Concluzii.** Autorii au descris 2 cazuri familiale cu craniu dismorf, anomalii scheletice, pigmentația pielii, dizabilități mentale și statură mică, justificând evaluarea genetică care a identificat o afecțiune genetică foarte rară.

**Cuvinte cheie:** sindromul Leopard, copil

### INTRODUCERE

Sindromul Leopard este o afecțiune dismorfogenetică complexă cu penetranță variabilă și transmitere autozomal-dominantă. Acronimul LEOPARD a fost introdus în 1968: „Lentigines“ (efelide), anomalii de conducere pe Electrocardiogramă, hipertelorism ocular, stenoză pulmonară, anomalii genitale, retard psihic și surditate (deafness). Nu toți pacienții îndeplinesc în totalitate modificările fenotipice.

#### Patogeneză

Sindroamele Noonan și Leopard sunt cauzate de mutații diferite ale aceleiași gene (PTPN11) de la nivelul cromosomului 12q, genă ce codifică fosfataza tirozinei SHP2 (1). Doar 80% dintre cazurile de sdr. Leopard pot fi explicate prin anomalii ale genei PTPN11 (2).

#### Epidemiologie

Afecțiunea este rară (cca 150 de cazuri raportate în literatură).

#### Tablou clinic

Manifestările clinice sunt variabile, 70% dintre cazuri fiind familiale. Criteriile de diagnostic au fost stabilite în 1976 (Voron) (3) și includ elemente cutanate multiple de lentigo, plus două dintre următoarele caracteristici: alte anomalii cutanate (pistrui axilari, macule café-au-lait, hipopigmentație, hiperlaxitate cutanată, sindactilie cutanată), tulburări de ritm cardiac (aritmii cardiace, interval PR prelungit), cardiomiopatie hipertrofică (hipertrofie ventriculară stângă sau dreaptă cu risc de moarte subită) (4), anomalii genito-urinare (criptorhidism, hipospadias), anomalii endocrine, dismorfism cefalo-facial (hipertelorism, prognatism mandibular, piramidă nazală lată, urechi jos inserate, epicantus, boltă palatină ogivală), statură mică (1/3 dintre pacienți) și anomalii scheletice (pectus excavatum, pectus carinatum, anomalii costale, cifoscolioză).

Lentigo reprezintă zone pigmentare, poligonale, culoare maro, dimensiuni 3-5 mm; unele au mari dimensiuni (macule „café noir“, prin analogie cu

Adresa de corespondență:

Sorin Ioan Iurian, Spitalul Clinic de Pediatrie, Str. Pompeiu Onofreiu nr. 2-4, 550166, Sibiu

e-mail: iurian\_sorsab@hotmail.com

maculele cafe-au-lait din neurofibromatoză) (5); sunt frecvent decelate pe față, gât și jumătatea superioară a trunchiului.

Diagnosticul se poate stabili încă din perioada neo-natală dacă pacientul prezintă următoarele caracteristici: dismorfismul facial tipic asociat cu cardiomiopatie hipertrofică și lentigo (6).

## TRATAMENT

Dintre măsurile terapeutice se recomandă, pentru lentigo, crioterapia, laserterapia, Tretinoin/Hidroxiquinonă (creme topice); în caz de aritmii și anomalii cardiace se recomandă antiaritmice și medicație cu tropism cardiac.

Prevenția este reprezentată de sfatul genetic. Pacientul cu sindrom Leopard necesită monitorizare din punct de vedere cardiologic (evaluare periodică EKG și ecografie cardiacă).

## PREZENTARE DE CAZ

Băiatul F.F. în vârstă de 10 ani, mediu rural, se internează pentru evaluare în condițiile în care prezintă dismorfism facial și retard psihic.

Antecedente heredo-colaterale: părinți sănătoși, fără relații de consangvinitate (vezi arborele genealogic).

Antecedente personale: primul copil în familie, 2 surori sănătoase.

Antecedente patologice: intervenție ortopedică corectivă haluce stâng.

Examenul clinic: stare generală medie; indici antropometrici cu greutate și talie sub percentila 5 și perimetrul cranian la percentila 75; dismorfism cranio-facial (hipertelorism, piramidă nazală lată, urechi depărtate de craniu, macrootie cu rotație posterioară pavilion ureche bilateral, pterigium coli – vezi imagini), pigmentație cutanată (lentigo multiple facial/toracal/membre, pistrii axilare), paloare tegumentară; țesut celular subcutanat slab reprezentat global; fără adenopatii patologice; sistem osteo-articular cu boltă palatină ogivală și prognatism mandibular, haluce lat bilateral, cicatrice liniară post-operatorie haluce stâng, torace deformat (stern înfunduliform în 1/3 inferioară și bombat anterior – „în carenă“, corespunzător 1/3 superioare), sindactilie cutanată degete I și II picior bilateral; aparat digestiv cu boltă palatină ogivală, ficat și splină de dimensiuni normale; sistem nervos central – retard psihic. Examenul aparatelor respirator, cardiovascular și urogenital a fost normal.

## INVESTIGAȚII

Hemoleucograma, bilanțul funcțional hepatic și renal, bilanțul fosfo-calcic, profilul lipidic și glucidic: valori în limite normale. Audiograma: fără modificări.

Evaluare psihologică: retard psihic, lentoare cognitivă, IQ = 68.

Imagistic: radiografia de picior cu eroziune osoasă falangă distală haluce drept și osteofitoză haluce drept; ecografie cardiacă – fără patologie valvulară, funcție cardiacă normală; arteră pulmonară de calibru normal; EKG fără modificări.

Rezumând datele clinice și de laborator, am considerat sindromul dismorfic cranio-facial asociat cu tulburările de pigmentare cutanată, anomaliile scheletale și retardul psihic, simptomatologie încadrabilă în sindroame cu fenotip particular.

## Diagnosticul diferențial

Autorii au avut în vedere următoarele sindroame:

– **sindromul Noonan**; dintre caracteristicile acestui sindrom superpozabile cu cazul de față menționăm dismorfismul facial (hipertelorism, fante palpebrale cu dispoziție anti-mongoloidă, pterigium coli), statura mică, deformarea toracică, retardul mental și anomaliile scheletale; substratul genetic este reprezentat de mutațiile a 4 gene ce intervin în transmiterea semnalului de transducție (PTPN11, KRAS, SOS<sub>1</sub>, RAF<sub>1</sub>);

– **sindromul Greig**; caracteristicile sindromului includ poli-sindactilie, haluce și police lat, macrocefalie, hipertelorism, sdr. convulsiv și retard psihic; boala se transmite autosomal-dominant și se datorează mutației genei GLI<sub>3</sub> (cromosom 7); absența la cazul studiat a polidactiliei/sindactiliei face puțin probabilă această entitate;

– **neurofibromatoza tip 1** (von Recklinghausen) a fost considerată prin prisma tulburărilor de pigmentare cutanată (pistrii axilare); întrucât pacientul nu întrunește minimum 2 criterii de diagnostic, se consideră probabilitatea redusă a bolii;

– **sindromul Carney**; se manifestă cu multiple lentigo diseminate, tumori endocrine și ne-endocrine, mixoame localizate la nivelul pielii, sânilor și miocardului; se datorează anomaliilor genei *PRKARIA* (cromosom 17q); manifestările clasice ale sindromului nu se regăsesc la cazul studiat;

– **sindromul McCune-Albright** manifestat prin macule – cafe-au-lait ce respectă linia mediană (de aceeași parte cu leziunile de osteodisplazie), displazie osoasă și anomalii endocrine (menarhă precoce, galactoree, hirsutism, sdr. Cushing); s-a des-

cris anomalia genei  $GNAS_1$ ; pentru cazul de față, acest sindrom se interpretează ca puțin probabil;

– **sindromul Leopard** nu s-a putut exclude (vezi descrierea sindromului); background-ul genetic, așa cum s-a menționat mai sus, este reprezentat de anomalia genei PTPN11.

Evaluarea genetică a inclus cariotiparea (rezultat normal) și secvențierea genei PTPN11 ce a relevat mutația c.1403 C > T, p.Met 468 Thr, confirmându-se sindromul LEOPARD (proband). Evaluarea clinică a celorlalți membri ai familiei a evidențiat fenotip particular la sora și tatăl probandului. Completarea investigațiilor genetice a relevat aceeași mutație și în cazul tatălui. Această anomalie a genei PTPN11 a fost descrisă, în 2007, de către Writzl și colaboratorii la 2 cazuri familiale de sindrom Leopard (7).

Se justifică căutarea activă în familie a altor membri posibil purtători de genă PTPN11 mutantă.

Se impune sfatul genetic pentru membrii afectați din familie, precum și evaluarea periodică (anuală) a acestora: audiograma, EKG, eco-cardiografie, consult neurologic și psihologic.

## CONCLUZII

1. Autorii au descris 2 cazuri familiale cu craniu dismorf, anomalii scheletice, pigmentația pielii și dizabilități mentale, justificând completarea evaluării genetice și evidențindu-se o afecțiune genetică foarte rară.
2. Diagnosticul genetic necesită echipă multidisciplinară: pediatru, cardiolog, medic specialist imagistică, specialist în genetică clinică și de laborator, medic de laborator.
3. Dismorfismul cranio-facial asociat cu retardul psihic și retardul de creștere impune testarea genetică.