

LEOPARD-syndrom

Reservelæge Kirsten Risby, overlæge Lars Kjærgård Hansen, overlæge Anette Bygum & overlæge Anne-Marie Gerdes

Odense Universitetshospital, Pædiatrisk Afdeling, Afdeling for Biokemi og Farmakologi og Genetik

Resume

En 12 år gammel dreng med LEOPARD-syndromet beskrives. Drengen og hans mor fik påvist en mutation i PTPN11-genet. Andre familiemedlemmer har klinisk også LEOPARD-syndromet. Den kliniske diagnose, behovet for opfølgning, genetisk rådgivning og den molekylær-genetiske baggrund gennemgås såvel som relationen til den allele sygdom Noonans syndrom.

LEOPARD-syndrom (LS) er en sjælden dominant arvelig sygdom. LS er en memoteknisk betegnelse for: multipel lentiginos (ML), elektrokardiografiske forandringer, okulær hypertelorisme, pulmonalstenose, abnormiteter af genitalia, retardering af vækst, døvhed af sensoneural type. Sygdommen omfatter også andre træk som f.eks. store udstående ører, løst bundet hud, mental retardering, hypertrofisk kardiomyopati og ptose. ML er meget karakteristisk for LS, men udvikles først gennem barndommen. I de første leveår er karakteristiske ansigtstræk, café au lait-pletter og hypertrofisk kardiomyopati kardinalsymptomer. Kriterier for LS er foreslået som ML og to andre sygdomstræk. Hvis ML mangler, forudsætter diagnosen at en 1. grads-slægtning har LS, og at patienten har mindst tre andre tegn på syndromet [1-3]. Vi beskriver LS i en familie, hvor to af familiemedlemmerne har en genetisk verificeret diagnose.

Formålet med denne kasuistik er at henlede opmærksomheden på et karakteristisk hereditært syndrom, der medfører behov for opfølgning og genetisk rådgivning, dertil at omtale den molekylær-genetiske mekanisme bag LS samt forskelle og ligheder med den allele tilstand Noonans syndrom.

Sygehistorie

Tvilling B blev født af en 44-årig 5. para-kvinde ved sectio halvanden måned før termin på mistanke om væksthæmning af tvilling A. Tvilling B's fødselsvægt var 2.292 g, og barnets fødselslængde var 47 cm. Barnet opnåede fuld Apgar-score. Ved fødslen bemærkedes, at barnet havde et påfaldende stort kranium. Da drengen var 15 måneder gammel, blev han vurderet for hydrocephalus, og han blev siden fulgt i neuropædiatrisk regi, hvor man noterede sig flere café au lait-pletter. Mange diagnoser blev overvejet inkl. neurofibromatose, og specifikke genetiske testninger afkræftede et større antal syndromforslag. Magnetisk resonans (MR)-skanning af cerebrum

viste nogen central atrofi og hypoplasi af vermis. Der var synsnedsættelse på 6/18 på venstre øje og hypermetropi. Der var meget smalle øregange og normal hørelse. Ekkokardiografi og elektrokardiogram var normale. Røntgen af skelettet var normalt. Han fik foretaget akilleseneforlængelse samt operation for inguinalhernie retentio testis og syndaktyli af venstre 3. og 4. finger. Han var let mentalt retarderet og gik i specialklasse.

Ved undersøgelse som 12-årig bemærkedes et dysmorft udseende med højt kranium, lavt placerede store udstående ører, hypertelorisme, ptose samt let hængende nedre øjelåg (Figur 1). Der var underbid, højhvelvet gane og kort hals med let pterygium. Drengen var hypermobil med antydet syndaktyli af flere fingre samt firfinger-furer. Han havde ML. Huden var påfaldende blød og dejagtig samt hyperelastisk med abdomen pendens. På baggrund af fænotypen mistænkte LS, hvilket blev bekræftet ved fund af en mutation i PTPN11-genet, der er typisk for LS: Thr468Met (c.1403C > T). Familieanamnesen afslørede, at patientens gravide halvsøster med fælles mor, moderen og hendes to brødre og to søstre samt mormoderen havde et lignende udseende med talrige fregnelignende hudforandringer. Nogle familiemedlemmer havde associerede anomalier, herunder makrocephalus, mental retardering, epilepsi, syndaktyli og hjertermisdannelse. Moderen havde et meget højt ansigt, ptose, løst bundet hud, udbredte ML samt pulmonalstenose. Hudbiopsi var forenelig med lentigo som led i LS.

Diskussion

LS illustrerer et karakteristisk klinisk syndrom med påvist molekylær-genetisk årsag. ML er det mest typiske og hyppigste

Figur 1. En 12 årig dreng med LEOPARD-syndrom. Bemærk det høje kranium, de lavtsiddende udstående ører, hypertelorisme, ptose, let hængende nedre øjelåg og kort hals med vingedannelse.



træk og også for vores tilfælde afgørende for korrekt diagnose. ML mangler ofte i småbarneårene, hvor andre forhold er vigtige: ansigtstræk, café au lait-pletter og hypertrofisk kardiomyopati [2]. Kardiale ledningsforstyrrelser udvikles gradvist, og der forekommer tilfælde af pludselig død. Elektrokardiografiske abnormiteter ses hos ca. halvdelen. Udredning og kontrol inkl. ekkokardiografi anbefales [4]. LS har mange lighedspunkter med det noget hyppigere Noonans syndrom (NS). NS er karakteriseret ved lav højde, dårlig trivsel i det første leveår, forsinket psykomotorisk udvikling, øget afstand mellem øjnene, lateralt nedadskrående øjenspalter, bagud-drejede, små og fortykkede ører, kort hals med vingedannelse, hjertefejl, evt. døvhed og blødningstendens. ML forekommer sjældent ved NS. Begge syndromer kan skyldes mutationer i genet PTPN11, som koder for en tyrosinfosfatase Shp2. Denne fosfatase tilhører en undergruppe af gruppen protein-tyrosin-fosfataser, som via regulering af fosfotyrosin-indholdet i intracellulære proteiner spiller en vigtig rolle i celledernes signaltransduktion i forhold til bl.a. cellevækst. Da de to omtalte syndromer skyldes mutationer i det samme gen, er de således allele sygdomme. Selve mutationstypen ved syndromerne er imidlertid forskellige forstået på den måde, at mutationerne ved NS virker aktiverende på enzymfunktionen, mens mutationerne ved LS er katalytisk defekte, men har en dominant negativ effekt på enzymfunktionen [5]. I begge situationer nedarves sygdommen autosomt dominant og med varierende ekspressivitet. Den diagnostiske latenstid var hhv. 12 og 56 år, og et antal familiemedlemmer er fortsat uafklarede. Sygehistorien peger på vigtigheden af eksakte og gerne tidlige syndromdiagnoser for at kunne sikre relevant opfølgning og mulighed for genetisk rådgivning.

Summary

Kirsten Risby, Lars Kjærgård Hansen, Anette Bygum & Anne-Marie Gerdes:

LEOPARD syndrome

Ugeskr Læger 2009;171(4):247

We describe a 12-year-old boy with a typical phenotype of the LEOPARD syndrome (LS). The diagnosis was confirmed in the boy and his mother, who both had a mutation in the PTPN11 gene at Thr468Met (c.1403C > T). Several other members of the maternal family are suspected also to have the LEOPARD syndrome. We discuss the clinical characteristics of LS, the need for follow up and genetic counselling, and the molecular-genetic background as well as the relationship to the allelic disease Noonan syndrome.

Korrespondance: Lars Kjærgård Hansen, Pædiatrisk Afdeling, Odense Universitetshospital, DK-5000 Odense C.
E-mail: lars.kjaersgaard.hansen@ouh.regionsyddanmark.dk

Antaget: 24. september 2007
Interessekonflikter: Ingen

Taksigelse: Overlæge Jens Michael Hertz, Klinisk Genetisk Afdeling, Århus Universitetshospital, Århus Sygehus for gentest

Litteratur

1. Kontaridis MI, Swanson KD, David FS et al. PTPN11 (Shp2) Mutations in Leopard syndrome have dominant negative, not activating effects. *J Biol Chem* 2006;281:6785-92.
2. Digilio MC, Sarkozy A, de Zorzi A et al. Leopard syndrome: Clinical diagnosis in the first year of life. *Am J Med Genet* 2006;140A:740-6.
3. Kristensen M, Thestrup-Pedersen K. Leopard-syndromet. *Ugeskr Læger* 1989;151:1760.
4. Jozwiak S, Schwartz RA, Krysicka J et al. Familial occurrence of the LEOPARD syndrome. *Int J Dermatol* 1998;37:37-51.
5. Tartaglia M, Martinelli S, Stella L et al. Diversity and functional consequences of germline and somatic PTPN11 mutations in human disease. *Am J Hum Genet* 2006;78:279-90.