

# LEOPARD-syndrom er en sjælden tilstand, som ofte er ledsaget af fregner og strukturel hjertesygdom

Lone Due Vestergård, Thomas Olsen & Jens Mogensen

## KASUISTIK

Hjertemedicinsk  
Afdeling B, Odense  
Universitetshospital

Ugeskr Læger  
2014;176:V11130663

Hypertrofisk kardiomyopati (HCM) er en hyppig arvelig hjertemuskel sygdom, som forekommer med en prævalens på 1:500. Med veletablerede algoritmer for risikostratificering kan man finde de patienter, som har høj risiko for alvorlige sygdomskomplikationer og pludselig død. Denne risiko kan reduceres ved rettidig behandling. I sjældne tilfælde ses HCM som led i et syndrom med involvering af andre organ-systemer.

## SYGGEHISTORIE

En 25-årig fysisk aktiv mand uden familiær disposition til hjertesygdom blev henvist til undersøgelse på grund af anstrengelsesudløst hjertebanken og åndenød. Hjertestetoskopi afslørede en systolisk mislyd over prækordiet.

Ekg'et var abnormt med udbredt negativisering af T-takkerne (**Figur 1A**). Ved en ekkokardiografi afslørede der moderat koncentrisk hypertrofi af venstre ventrikel (LVH). Mitralfligene var lange og havde

en karakteristisk fremadrettet bevægelse i systolen (*systolic anterior movement*), hvilket medførte obstruktion i udløbsdelen af venstre ventrikel med en hvilegradient på 40 mmHg.

Derudover havde patienten usædvanligt mange fregner over hele kroppen og specielt i ansigtet, hvor de var konfluente (**Figur 2**). Han oplyste, at fregnerne havde været til stede siden treårsalderen, og at de igennem hele hans tilværelse næsten dagligt var blevet kommenteret af omgivelserne.

Der blev iværksat betablokade, og patienten blev henvist til en cykeltest og Holtermonitorering, som begge viste normale forhold. Efter en måneds behandling havde patienten det betydeligt bedre med en langsommere hjerterytme under aktivitet og ingen åndenød. En fornyet ekg-optagelse viste, at T-takkerne stort set var normaliserede (**Figur 1B**).

Set i lyset af at patienten havde både HCM og usædvanligt mange fregner, fik man mistanke om LEOPARD-syndrom og iværksatte genetiske undersøgelser, som påviste en kendt sygdomsassocieret mutation (A461S) i *PTPN11* [1]. Begge forældrene havde normal ekkokardiografi og normalt ekg. Resultatet af de genetiske undersøgelser viste, at de ligeledes havde normale genotyper. På den baggrund var det mest sandsynligt, at patienten var bærer af en de novo-mutation.

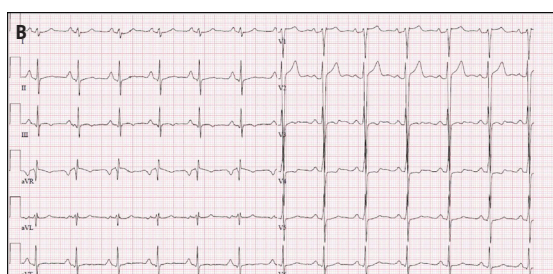
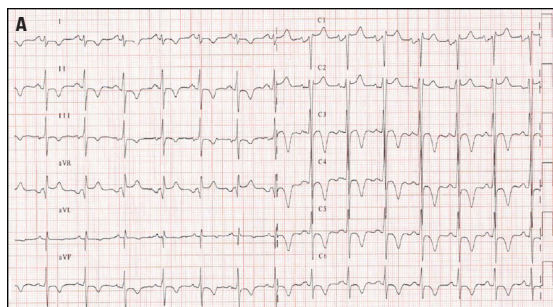
## DISKUSSION

Det var en stor lettelse for patienten at få stillet en diagnose og dermed få en forklaring på symptomerne og ikke mindst de mange fregner, som havde betydet, at han skilte sig markant ud fra omgivelserne. Iværksættelse af betablokade havde en yderst gunstig effekt på patientens fysiske formåen og reducerede samtidigt iskæmi tegnene i ekg'et betydeligt.

De mest almindelige kendetegn hos patienter med LEOPARD-syndrom er tilstedeværelse af multiple fregner og strukturel hjertesygdom såsom LVH, højre ventrikel hypertrofi, anomalier af koronarkar og pulmonal stenose. Andre karakteristika er genitale abnormiteter, retarderet vækst og sensorineural døvhed [2, 3]. Disse karakteristiske kendetegn har ført til akronymet LEOPARD: fregner (*lentiginos*), ekg-abnormiteter, okulær hypertelorisme, pulmonal ste-

**FIGUR 1**

Initialt ekg med udbredte negative T-takker (**A**) og efter iværksættelse af betablokade (**B**).





FIGUR 2

Foto af patientens ryg med udbredte fregner.



nose, abnormiteter i genitalia, retarderet vækst og døvhed [4].

I 2002 lykkedes det at identificere sygdomsgenet for LEOPARD, *PTPN11*, der koder for proteinet tyrosinfosfatase SHP-2. Syndromet forårsages ofte af de novo-mutationer og ses derfor hyppigt at optræde sporadisk [2]. Mutationer i samme gen er tidligere påvist at kunne forårsage Noonans syndrom, som forekommer noget hyppigere end LEOPARD og er karakteriseret ved pulmonal stenose eller HCM, retarderet vækst, lavtsiddende ører og dysmorfe ansigts-træk [5].

Der foreligger kun få data om prognosen for patienter med LEOPARD-syndrom, men i et større studie med 26 patienter, som var blevet fulgt i mere end ni år, døde to pludseligt uden kendt årsag, mens andre to blev succesfuldt genoplivet efter hjertestop. Alle fire patienter havde LVH [2].

Generelt anbefales det, at patienter med LEOPARD-syndrom og HCM kontrolleres og behandles efter samme retningslinjer som patienter, der alene har HCM [2]. Kardiologiske undersøgelser med ekg-optagelse og ekkokardiografi bør tilbydes nære slægtninge, da tilstanden kan forekomme familiært. Endvidere bør patienten oplyses om muligheden for genetisk diagnostik og tilbydes genetisk rådgivning, eftersom sygdommen nedarves med dominant arvegang.

## KONKLUSION

LEOPARD-syndrom er en sjælden arvelig sygdom, som bør overvejes hos patienter med strukturel hjer-

tesygdom og udbredte fregner. Diagnosen stilles på baggrund af kliniske og genetiske undersøgelser samt ekkokardiografi og ekg-optagelse. Nære slægtninge bør tilbydes kliniske undersøgelser, da tilstanden ofte forekommer familiært.

## SUMMARY

Lone Due Vestergård, Thomas Olsen & Jens Mogensen:

LEOPARD syndrome is a rare condition with lentiginosae and palpitations

Ugeskr Læger 2014;176:V11130663

We present a case report of a patient with exercise-induced palpitations and widespread lentiginosae. His ECG was abnormal and echocardiography showed left ventricular hypertrophy with obstruction of the left ventricular outflow tract. Beta-blockade was initiated with a remarkable effect. Genetic investigations identified a de novo mutation (A461S) in *PTPN11*, which is a recognized disease gene for LEOPARD syndrome.

**KORRESPONDANCE:** Lone Due Vestergård, Hjertemedicinsk Afdeling B, Odense Universitetshospital, Sdr. Boulevard 29, 5000 Odense C.

E-mail: idue@hotmail.com

**ANTAGET:** 30. januar 2014

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 12. maj 2014

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

## LITTERATUR

1. Osawa R, Akiyama M, Yamanaka Y et al. A novel *PTPN11* missense mutation in a patient with LEOPARD syndrome. *Br J Dermatol* 2009;161:1202-4.
2. Limongelli G, Pacileo G, Marino B et al. Prevalence and clinical significance of cardiovascular abnormalities in patients with the LEOPARD syndrome. *Am J Cardiol* 2007;100:736-41.
3. Online Mendelian Inheritance in Man #151100 [www.omim.org/entry/151100?search=leopard&highlight=leopard](http://www.omim.org/entry/151100?search=leopard&highlight=leopard) (28. sep 2013).
4. Gorlin RJ, Anderson RC, Moller JH. The leopard (multiple lentiginosae) syndrome revisited. *Laryngoscope* 1971;81:1674-81.
5. Online Mendelian Inheritance in Man #163950. [www.omim.org/entry/163950?search=noonan%20syndrome&highlight=noonan%20syndrome%20syndromic](http://www.omim.org/entry/163950?search=noonan%20syndrome&highlight=noonan%20syndrome%20syndromic) (28. sep 2014).