

Sindrome LEOPARD: primo caso in Arabia Saudita.

Shelleh H.H., Saleh A.M., Ibrahim M.S., Sumangala B., Dawood S.
Najran General Hospital, King Khalid Hospital, Najran, Saudi Arabia

Riassunto

Un bambino di 3 anni dell'Arabia Saudita presenta lentiggini, cardiomiopatia ipertrofica, ipertelorismo oculare e sordità, soddisfacendo i criteri diagnostici della sindrome LEOPARD o sindrome delle lentiggini multiple. Questo caso sporadico presenta quasi tutti gli aspetti clinici presenti nell'acrostico LEOPARD, tranne le anomalie genitali, che possono comparire tardivamente, e la stenosi polmonare, che è rimpiazzata dalla cardiomiopatia ipertrofica. Sono le lentiggini a orientare verso una corretta diagnosi. Dopo il primo ricovero il bimbo è perso di vista, ma si viene poi a sapere che è morto all'età di 8 anni. Questo caso proveniente dall'Arabia Saudita meridionale documenta la presenza della sindrome LEOPARD in questa nazione e ne rappresenta il primo caso osservato. I pazienti in cui la sindrome si manifesta precocemente hanno una cattiva prognosi per la rapida progressione delle lesioni cardiache e devono quindi essere seguiti attentamente per cercare di evitare complicanze fatali. Sottolineamo che la presenza di lentiggini multiple non deve essere sottovalutata, perchè possono rappresentare il primo segno di una sindrome a prognosi infausta.

Parole chiave

Sindrome LEOPARD, cardiomiopatia ipertrofica.

La sindrome LEOPARD (SL), che associa segni cutanei e cardiaci, si trasmette in modo autosomico dominante con espressività variabile. Ogni lettera dell'acrostico indica un preciso segno clinico della sindrome, anche se per alcuni di essi sono sorte discussioni: **L** per lentiggini, **E** per anomalie dell'ECG, **O** per ipertelorismo oculare, **P** per stenosi polmonare, **A** per anomalie genitali, **R** per ritardo di crescita e **D** per sordità ("deafness" in inglese). Dopo il 1969, anno in cui Gorlin (6) coniò questo elegante acrostico, casi di questa sindrome sono stati descritti in tutto il mondo, ma non ancora in Arabia Saudita: questo ci ha indotto a descriverne un caso.

Caso clinico

Un bambino arabo di 3 anni giunge all'ambulatorio dermatologico a causa di macchie nere

asintomatiche della cute. Le lesioni sono presenti dalla nascita ed aumentano progressivamente di numero. A parte sordità e un certo ritardo mentale segnalato dai genitori, non c'è nulla di rimarchevole nella storia personale e familiare. All'esame obiettivo il bambino non reagisce ai suoni, è apatico e la parte superiore della testa è più larga sicché il volto ha una forma triangolare. La cute presenta numerose macchie uniformi, intensamente pigmentate, piatte, tondeggianti, di diametro inferiore a 5 millimetri (Fig. 1). Le macchie interessano tutto l'ambito cutaneo, comprese le ascelle, prevalgono sul volto e sul tronco, ma risparmiano la mucosa orale. Sul tronco sono visibili poche macchie caffè latte. La sordità viene confermata dall'esame audiometrico a risposta visiva e risulta di tipo neurosensoriale. Non si rileva nulla alla visita oculistica tranne un ipertelorismo, con una distanza interpupillare di 50 millimetri, eccessiva per l'età. L'esame cardiologico mostra un solleva-



Fig. 1

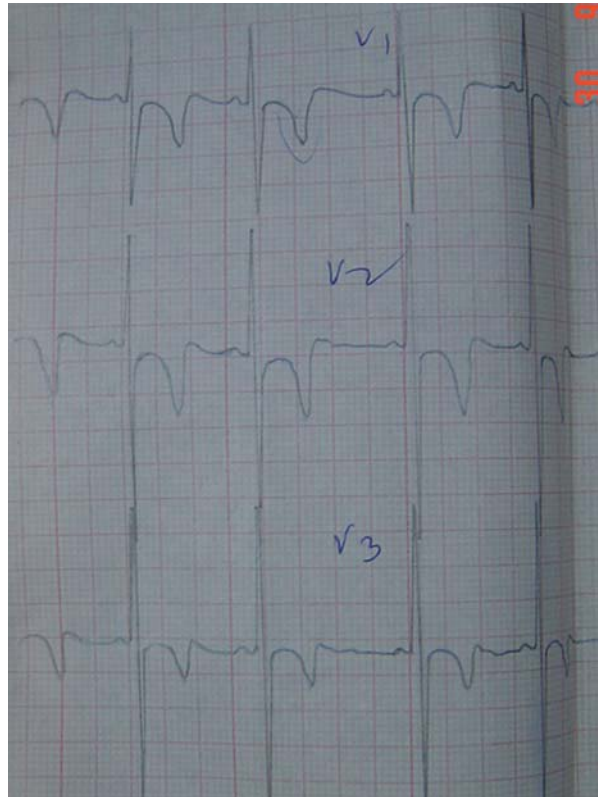


Fig. 2

Fig. 1, 2, 3, 4: Sindrome LEOPARD. Nella Fig. 1 si nota la forma triangolare del volto, l'ipertelorismo e la presenza di numerose lentiggini. Nella Fig. 2 sono evidenti le alterazioni elettrocardiografiche; nella Fig. 3 si apprezza la cardiomegalia e infine nella Fig. 4 i reperti ecocardiografici.



Fig. 3

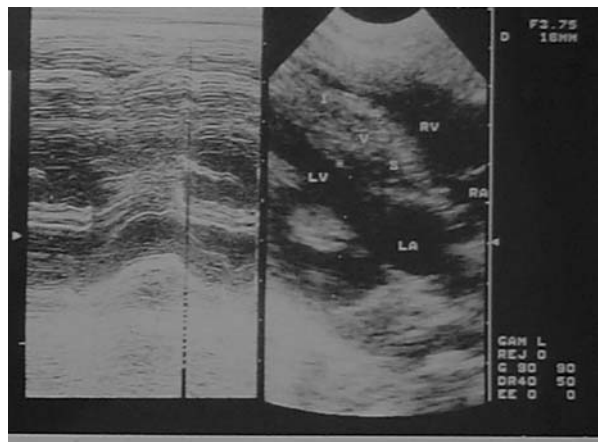


Fig. 4

mento parasternale con fremito sistolico palpabile in regione precordiale, polso apicale spostato lateralmente e soffio sistolico aspro di IV grado apprezzabile ovunque, ma soprattutto lungo il bordo sternale sinistro. Per il resto l'esame obiettivo è normale. Gli esami di laboratorio sierologico-ematologici risultano nei limiti della norma.

La radiografia del torace (Fig. 3) evidenzia una cardiomegalia, probabile espressione di cardiopatia congenita. L'elettrocardiogramma mostra (Fig. 2) deviazione assiale destra, prevalenza ventricolare destra, QRS medio +150, onda Q visibile in V5-V6, inversione dell'onda T e accorciamento del tratto S-T nelle derivazioni V1-V3. L'ecografia cardiaca (Fig. 4) mostra ipertrofia del ventricolo sinistro e dei muscoli papillari con obliterazione della cavità ventricolare sinistra. Il setto interventricolare è nettamente ipertrofico ostruendo parzialmente il deflusso sanguigno dal ventricolo sinistro. La valvola mitrale mostra uno spostamento sistolico anteriore, mentre la valvola polmonare è abbastanza normale; l'atrio sinistro è dilatato. I dati ecocardiografici, presi complessivamente, confermano l'esistenza di una miocardiopatia ipertrofica (MCPI) ostruttiva con ipertrofia settole asimmetrica. Lo schema 1 mostra un confronto tra i dati clinici del nostro caso e quelli della sindrome completa.

Discussione

È interessante notare che ci sono tre "leopardi" in letteratura dermatologica, tutti abbastanza rari: la cute leopardata, che si riferisce alla com-

mistione di lesioni depigmentate e cute normale in corso di oncocerchiasi, la vitiligine "leopardata" osservata in alcuni casi di vitiligine a piccoli focolai multipli delle gambe e infine la sindrome LEOPARD, che è un acrostico per la sindrome delle lentiggini multiple, oggetto di questo lavoro (2). Ci sono poi "i piccoli leopardi", dizione usata per le forme incomplete di SL o con ritardo mentale (11).

La diagnosi di SL si basa esclusivamente sul criterio clinico. Poiché il nostro caso ha cinque dei sette segni presenti nell'acrostico LEOPARD, la diagnosi di SL è abbastanza agevole. Questo fa del nostro caso un leopardo ideale in mezzo a tutti i casi piccoli o incompleti della letteratura (1, 17). E, vista la tenera età del nostro caso, non si può escludere che diventi ancora più completo in caso di comparsa di anomalie genitali (A).

Nella sindrome LEOPARD ogni lettera rappresenta un segno o un sintomo (6). Ciononostante non tutti questi criteri così allineati a formare un acrostico sono sempre presenti come dimostrato in seguito. Partendo dalle lentiggini, queste sono il segno più costante e caratteristico della SL, rinvenibile nel 100% dei casi (4); istologicamente indistinguibili dalla lentigo simplex, interessano tutto l'ambito cutaneo, ma risparmiano la mucosa orale. Le lentiggini possono essere associate, come nel nostro paziente, con macchie caffè latte e queste ultime possono soddisfare per numero e diametro i criteri di Crowe per neurofibromatosi e causare quindi confusione diagnostica (10).

Per quanto riguarda le alterazioni elettrocardiografiche, le deviazioni assiali e l'emiblocco anteriore sinistro trovati nel nostro paziente sono

SCHEMA 1

	L	E	O	P	A	R	D
LEOPARD	Lentigo	difetti ECG	Ipertelor. oculare	Stenosi polmonare	Anomalie genitali	Ritardo crescita	Sordità (deafness)
propositus	+	+	+	MCPI	?	+	+

state già descritte nella SL e alcuni Autori considerano i difetti di conduzione come la più frequente alterazione cardiaca della SL (14). Lesioni cardiache sono descritte nell'80-90% dei casi di SL (4, 18), ma si discute su quale sia la lesione anatomica più frequente a livello cardiaco, cioè la stenosi polmonare descritta per la prima volta da Gorlin (2, 4, 6, 7, 18) o la MCPI descritta in seguito (8, 12). Una rapida revisione della letteratura fa subito vedere quanto frequente sia la MCPI e il nostro caso con MCPI (Fig. 2, 3, 4) e valvola polmonare integra lo conferma.

Anomalie scheletriche sono frequentemente descritte nella SL e tra questi difetti può essere incluso l'ipertelorismo oculare, presente nel 40-50% dei casi (4), cui consegue, come nel nostro caso, un dismorfismo facciale che conferisce al volto un aspetto triangolare.

I difetti dell'apparato urogenitale (4), descritti nel 29% dei pazienti con SL, comprendono ipospadia, criptorchidismo, infantilismo, ipoplasia gonadica, ritardata pubertà ecc.. Nel nostro paziente mancano difetti del tratto urogenitale, ma la sua giovane età rende possibile un loro futuro manifestarsi.

Una revisione della letteratura mostra che la maggior parte dei casi di SL sono sporadici e dovuti a mutazioni fresche. Questo è probabilmente dovuto al fatto che la SL con i suoi problemi urogenitali colpisce la fertilità e il potenziale riproduttivo dei pazienti con SL, ma quando la fertilità è integra la SL si comporta come una forma familiare trasmessa in modo autosomico dominante.

Bisogna ricordare che i criteri diagnostici clinici si basano sulla valutazione fisica dei dismorfismi e delle malformazioni indicate da Voron et Al. (18). La SL è stata descritta in tutto il mondo senza alcuna predilezione geografica o di razza: il nostro caso documenta la presenza della SL anche in Arabia Saudita, riempiendo un'altra casella nella sua distribuzione geografica.

L'eziologia della SL è sconosciuta, ma si ritiene che essa sia una ectodermopatia trasmessa in modo autosomico dominante. Mutazioni che colpiscono i melanociti possono anche interessare tutte le cellule che derivano dalla cresta neurale, che contribuiscono allo sviluppo di ossa, muscoli, leptomeningi, tessuti molli del volto e del sistema di conduzione cardiaco, probabilmente a causa dello sviluppo fetale parallelo di tessuti adiuvanti localizzati (9). In un recente studio 21 su 24 pazienti (88%) con SL erano portatori di mutazioni del gene PTPN11: 7 mutazioni sono state identificate a carico degli esoni 7, 12 e 13 (13).

In conclusione vogliamo sottolineare che i casi di sindrome Leopard diagnosticati precocemente hanno una cattiva prognosi: quindi essi devono essere monitorati attentamente dal punto di vista cardiologico per evitare una rapida e fatale progressione della malattia, come è successo nel nostro caso.

Vogliamo inoltre sottolineare che non bisogna sottovalutare la presenza all'esame obiettivo di macchie scure della cute: queste possono essere un segno patognomonico di sindromi potenzialmente fatali.

Corrispondenza a:
Dr. Hamdi H. Shelleh
PO Box: 52
Najran, Saudi Arabia
e-mail: hhs_s2000@hotmail.com

Bibliografia

- 1) Benthem L.H., Bleeker-Wagemakers E.M., Delleman J.W., de Groot W.P. - Profuse lentigo, little leopard syndrome. *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 121, 475-82, 1977.
- 2) Brandozzi G.R., Cataldi I., Tucci M.G., et Al. - LEOPARD syndrome. About two cases. *Nouv. Dermatol.* 13, 673-5, 1994.
- 3) Cleland J.P., Mann L., Findlay I., McArthur J. - The first Scottish leopard. *Scott. Med. J.* 28, 300-1, 1983.
- 4) Colomb D., Morel J.P. - Multiple lentigines syndrome. A propose of 2 cases. Critical study of the Leopard syndrome. *Ann. Dermatol. Venereol.* 111, 371-81, 1984.
- 5) Fryer P.R., Pope F.M. - Accumulation of membrane bound melanosomes occurs in Langerhans cells of patients with the Leopard syndrome. *Clin. Exp. Dermatol.* 17, 13-5, 1992.
- 6) Gorlin R.J., Anderson R.C., Blaw M. - Multiple lentigines syndrome. *Am. J. Dis. Child* 17, 652-62, 1969.
- 7) Gorlin R.J., Anderson R.C., Moller J.H. - The leopard (multiple lentigines) syndrome revisited. *Birth Defects Orig. Artic. Ser.* 7, 110-5, 1971.
- 8) Jurko A., Rosslerova V., Srsen S., et Al. - Disorders of the cardiovascular system in congenital lentiginosis. *Ceskoslovenska Pediatrie* 46, 241-5, 1991.
- 9) Nordlund J.J. - Introduction of the biology of the pigment system. In: *Moschella & Hurley - Dermatology.* 3rd ed., Saunders co. Philadelphia, 1993; Vol. 3, P: 1421-23.
- 10) Ortonne J.P., Brocard E., Floret D., et Al. - Valeur diagnostique des taches café au lait (TCL). *Ann. Dermatol. Venereol. (Paris)* 107, 313-27, 1980.
- 11) Pickering D., Laski B., Macmillan D.C., Rose V. - "Little leopard" syndrome. Description of 3 cases and review of 24. *Arch. Dis. Child* 46, 85-90, 1971.
- 12) Saleh A.F., Shelleh H.H. - Leopard syndrome. *Nouv. Dermatol.* 19, 619, 2000.
- 13) Sarkozy A., Conti E., Digilio M.C., et Al. - Clinical and molecular analysis of 30 patients with multiple lentigines LEOPARD syndrome. *J. Med. Genet.* 41:e68, 2004.
- 14) Schmidt B. - Cardiac arrhythmias in vector cardiograms in the leopard syndrome. *Clin. Paediatr.* 187, 367-9, 1975.
- 15) Senna M., Hess O.M., Krayenbuhl H.P. - Hypertrophic cardiomyopathy and lentiginosis. *Schweiz Med. Wochenschr.* 114, 838-41, 1984.
- 16) Tong K.L., Ding Z.P., Chua T. - Leopard syndrome. *Singapore Med. J.* 42, 328-31, 2001.
- 17) Torok L., Szentendrei L., Szili M., Budai S. - Progressive cardiomyopathic lentiginosis (LEOPARD syndrome) in 3 patients, combined with Marfan syndrome. *Z. Hautkr.* 65, 197-201, 1990.
- 18) Voron D.A., Hatfield H.H., Kalkhoff R.K. - Multiple lentigines syndrome. Case report and review of the literature. *Am. J. Med.* 60, 447-56, 1976.