

Você conhece esta síndrome?^{*} *Do you know this syndrome?*^{*}

Roberta Soriano de Cerqueira¹

Walter Belda Jr³

Maria Cecília Rivitti Machado⁵

Alessandra Ribeiro Romiti²

Zilda Najjar Prado de Oliveira⁴

Ricardo Romiti⁶

RELATO DE CASO

Doente do sexo feminino, 15 anos de idade, branca, natural e procedente de Minas Gerais, apresentava fâcies sindrômica com hipertelorismo e estrabismo convergente (Figura 1), déficit de crescimento e retardo puberal, acompanhados de dezenas de máculas acastanhadas, bem delimitadas, de poucos milímetros de diâmetro, acometendo difusamente a pele, e que se desenvolveram após o primeiro ano de vida (Figura 2). Associadamente, duas outras lesões, mais escuras, maiores e isoladas, eram evidentes na coxa e no dorso.

Manifestações sistêmicas incluíam eletrocardiograma com alteração difusa da repolarização, estenose subaórtica e miocardiopatia hipertrófica. Ultra-som pélvico evidenciou ausência de ovário esquerdo, sem outras alterações. O desenvolvimento intelectual era normal. Negava consangüinidade e possuía irmã gêmea bivitelina cujo exame clínico e de imagens não evidenciou nenhuma alteração. Negava casos semelhantes no restante da família. Exame histopatológico de lesão dorsal revelou alterações consistentes com lentigo simples.



FIGURA 1: Fâcies característica da Síndrome Leopard



FIGURA 2: Múltiplas lesões lentiginosas dorsais

Recebido em 20.11.2006.

Aprovado pelo Conselho Editorial e aceito para publicação em 29.11.2006.

^{*} Trabalho realizado no Departamento de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (USP) – São Paulo (SP), Brasil.

Conflito de interesse declarado: Nenhum.

¹ Médica da Universidade Federal de Alagoas – Ufal - Alagoas (AL), Brasil

² Ex-residente do Departamento de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo - São Paulo (SP), Brasil.

³ Professor Assistente, Departamento de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo - São Paulo (SP), Brasil.

⁴ Professor Assistente, Departamento de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo - São Paulo (SP), Brasil.

⁵ Professor Assistente, Departamento de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo - São Paulo (SP), Brasil.

⁶ Professor Assistente, Departamento de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo - São Paulo (SP), Brasil.

QUE SÍNDROME É ESTA?

Síndrome Leopard

A síndrome lentiginosa múltipla é caracterizada por manchas lentiginosas múltiplas associadas a alterações sistêmicas específicas. O termo Leopard foi usado originalmente por Golin, Anderson e Blaw em 1969 e serve como regra mnemônica para a síndrome caracterizada por lesões lentiginosas múltiplas, eletrocardiograma anormal, hipertelorismo ocular, estenose pulmonar, anomalias genitais e reprodutivas, retardo do crescimento e diminuição da audição.¹

Como nem todas as alterações sistêmicas podem se expressar simultaneamente, Voron *et al.* sugeriram um mínimo de características para o diagnóstico dessa síndrome: além das características lentiginosas, ao menos duas outras alterações sistêmicas, ou simplesmente três características não lentiginosas.²

A lentiginose é a característica mais marcante dessa síndrome. Manifesta-se por múltiplas máculas acastanhadas, bem delimitadas, de aproximadamente 5mm de diâmetro, concentradas sobretudo no pescoço, extremidades superiores, tronco e abaixo dos joelhos. Acometem também a face, couro cabeludo, palmas, plantas e genitais, sendo a mucosa invariavelmente preservada. Os lentigos estão presentes desde o nascimento ou surgem na primeira infância e se tornam progressivamente mais numerosos e escuros com a idade. Eventualmente, máculas maiores, mais escuras e de contornos geométricos podem estar associadas.^{2,5}

Eletrocardiograma anormal é comum nessa síndrome, sendo a estenose pulmonar o defeito estrutural mais comum. Desvio do eixo é a anormalidade mais reportada. Outras alterações frequentes incluem o prolongamento do intervalo P-R, batimento ventricular ectópico isolado, ampliação do complexo QRS, onda P anormal, inversão da onda T, bloqueio do ramo esquerdo anterior e bloqueio ventricular total.⁵ O prognóstico dessa síndrome dependerá

essencialmente das lesões cardíacas.

O hipertelorismo não é tão comum quanto as demais características da síndrome. No entanto, estrabismo e nistagmo têm sido relatados com alguma frequência.² As alterações geniturinárias são mais comuns no sexo masculino, sendo a criptorquidia a manifestação mais frequentemente relatada.⁵ Nas mulheres, o que se encontra é hipoplasia do ovário ou, ele sendo único, puberdade precoce e menopausa tardia. O retardo do crescimento é característica comum, sendo a maioria dos pacientes classificada abaixo do percentil 25 para altura e peso.

A doente aqui relatada apresentava múltiplas lesões lentiginosas, anormalidade de repolarização no eletrocardiograma, hipertelorismo e estrabismo ocular, retardo puberal com ausência do ovário esquerdo, retardo no crescimento, e, até a presente data, ausência de perda sensorial da audição.³ A diminuição auditiva é, de todas as características dessa síndrome, a menos encontrada. É classicamente do tipo neurosensorial e usualmente diagnosticada na infância, mas pode se desenvolver mais tardiamente.

A síndrome Leopard manifesta-se de forma autossômica dominante com alta penetrância e expressividade variada. É rara, com aproximadamente 100 casos descritos até 2006. Acomete igualmente ambos os sexos. Sua patogênese ainda é desconhecida, porém ocorre mutação do gene PTPN11 (Shp2) em 90% dos casos.^{4,6}

Embora rara, a síndrome Leopard deve sempre ser lembrada em doentes com lesões lentiginosas múltiplas na presença de alterações cardíacas. Exame físico e investigação sistêmica minuciosa são essenciais. As alterações neurosensoriais da audição podem ocorrer tardiamente, mas devem ser periodicamente monitorizadas durante a infância e adolescência, pois o diagnóstico tardio pode prejudicar o desenvolvimento neuropsicomotor da criança e dificultar o aprendizado. □

Resumo: A síndrome Leopard é distúrbio autossômico dominante de forte penetrância e expressividade variável. O epônimo Leopard foi criado em 1969 como regra mnemônica, ressaltando as características mais marcantes da síndrome: lentiginose, distúrbios de condução no ECG, hipertelorismo ocular, estenose pulmonar, anormalidade genital, retardo do crescimento e déficit auditivo sensorial. Relata-se o caso de uma menina de 15 anos com características da síndrome Leopard e discutem-se suas principais manifestações clínicas e genéticas. Palavras-chave: Esotropia; Estenose da valva pulmonar; Genitália; Genitália/anormalidades; Lentigo; Perda auditiva; Síndrome Leopard

Abstract: LEOPARD syndrome is a dominant autosomal anomaly, with high penetrance and markedly variable expression. The acronym LEOPARD was coined in 1969 as a mnemonic rule, highlighting the major features of this syndrome: lentigines, ECG conduction abnormalities, ocular hypertelorism, pulmonic stenosis, abnormal genitalia, retardation of growth, and sensorineural deafness. We report the case of a 15-year-old girl with characteristics of LEOPARD syndrome and further discuss the main clinical and genetical features of the disorder.

Keywords: Esotropia; Genitalia; Genitalia/ abnormalities; Hearing loss; Lentigo; Leopard syndrome; Pulmonary valve stenosis

REFERÊNCIAS

1. Pickering D, Laski B, Macmillan DC, Rose V. "Little Leopard" syndrome. Description of 3 cases and review of 24. Arch Dis Child. 1971;46:85-90.
2. Agha A, Hashimoto K. Multiple lentigines (LEOPARD) syndrome with Chiara I malformation. J Dermatol. 1995;22:520-3.
3. Ribeiro AP, Romiti R, Machado MCR, Belda W, Oliveira ZNP. Leopard syndrome. Eur J Pediatr Dermatol. 1997;7:163-6.
4. Sarkozy A, Conti E, Digilio MC, Marino B, Morini E, Pacileo G, et al. Clinical and molecular analysis of 30 patients with multiple lentigines LEOPARD syndrome. J Med Genet. 2004;41:68.
5. David A, Voron MD, Hayes H, Hatfield MD, Ronald K, Kalkhoff MD. Multiple lentigines Syndrome: case report and review of the literature. Am J Med. 1976;60:447-55.
6. Kontaridis MI, Swanson KD, David FS, Barford D, Neel BG. PTPN11 (Shp2) mutations in LEOPARD syndrome have dominant negative, not activating, effects. J Biol Chem. 2006;281:6785-92.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

Ricardo Romiti

Rua Dr. Neto de Araújo, 320 cj. 1004

CEP: 04111 001 São Paulo SP

Tel: 011-55492211

E-mail: rromiti@hotmail.com

Como citar este artigo: Cerqueira RS, Romiti AR, Belda Jr W, Oliveira ZNP, Machado MCR, Romiti R. Você conhece esta síndrome? Síndrome Leopard. An Bras Dermatol. 2006;81(6):599-601.