

Síndrome de Leopard: Relato de caso.

Leopard syndrome: case report.

Resumo

Introdução

A síndrome de Leopard é uma doença genética rara, caracterizada pelo acrônimo: L= lentiginose, E= alterações eletrocardiográficas, O= ocular (hipertelorismo), P= pulmonar (estenose), A= anormalidade da genitália, R= retardo do crescimento e D= deafness (surdez). Seu prognóstico é favorável e depende das anomalias associadas.

Objetivos

Relatar o caso de paciente atendida no ambulatório de dermatologia com as características da Síndrome de Leopard.

Materiais / Sujeitos e Métodos

As informações foram obtidas por meio de revisão do prontuário, entrevista com a paciente e acompanhante, registro fotográfico das alterações dermatológicas apresentadas ao exame físico e revisão da literatura.

Discussão

A patogênese envolve mutação do gene PTPN11 (Shp2). O diagnóstico é clínico, com confirmação por estudo genético e exames complementares. São necessárias além das múltiplas lesões lentiginosas, duas outras alterações sistêmicas. O tratamento requer fotoproteção e controle das anomalias sistêmicas.

Resultados

A paciente apresenta múltiplas lentiginoses e alterações sistêmicas específicas: cardiológica, baixa estatura, oftalmológica e atraso no desenvolvimento neurológico.

Abstract

Leopard syndrome is a rare genetic disease, characterized by the acronym: L= lentiginos, E= electrocardiographic changes, O= ocular (hypertelorism), P= pulmonary (stenosis), A= abnormality of genitalia, R= growth retardation and D= deafness. Its prognosis is favorable and depends on the associated anomalies. To report shows a case of a patient attended the dermatological clinic with the characteristics of Leopard Syndrome. The information was obtained through a review of the medical record, interview with the patient and companion, photographic registry of the dermatological alterations presented to the physical examination and review of the literature. The pathogenesis involves mutation of the PTPN11 (Shp2) gene. The diagnosis is clinical, with confirmation by genetic study and complementary tests. In addition to the multiple lentiginous lesions, two other systemic abnormalities are required. The treatment requires photo protection and control of the systemic abnormalities. The patient has multiple lentiginos and specific systemic alterations: cardiologic, short stature, ophthalmologic, and neurodevelopmental retardation.

Autores / Orientadora

Natália Alves de Oliveira

Pós Graduanda em Dermatologia
Faculdades BWS
Brasil

Iuri Ferreira Tenório

Pós Graduando em Dermatologia
Faculdades BWS
Brasil

Erica Abud Silva Flores

Pós Graduanda em Dermatologia
Faculdades BWS
São Paulo
Brasil

Nathália da Rocha Martino

Pós Graduanda em Dermatologia
Faculdades BWS
Brasil

Ana Carla de Oliveira

Médica Dermatologista
Professora - Dermatologia
Faculdades BWS
Brasil

Palavras-chave

Síndrome LEOPARD. Lentigo.
Dermatologia

Keywords

LEOPARD Syndrome. Lentigo.
Dermatology

INTRODUÇÃO

A síndrome de Leopard ou lentiginose múltipla é uma doença genética rara, com herança autossômica dominante e alta penetrância, apesar de relatos de casos esporádicos. É caracterizada por múltiplas lentiginoses, associadas a alterações sistêmicas específicas. Sua patogênese envolve mutações da linhagem germinal de genes que codificam componentes da proteína Ras/MAPK. O diagnóstico é clínico, confirmado por estudo genético. O prognóstico é favorável e depende da idade em que se realiza o diagnóstico e as anomalias associadas, sendo essenciais o exame físico e a investigação sistêmica no seguimento do paciente. O tratamento da síndrome inclui fotoproteção, controle anual das lesões e controle das alterações sistêmicas apresentadas pelo paciente.

RELATO DO CASO

Paciente sexo feminino, nove anos, procura o serviço de dermatologia acompanhada pela mãe, com queixa de manchas brancas nas mãos de início há 02 anos, as quais progrediram para os membros bilateralmente. Apresenta antecedente patológico de baixa estatura, retardo no desenvolvimento neurológico, cardiopatia congênita e alteração visual, sendo acompanhada nas especialidades de pediatria, cardiologia, oftalmologia e geneticista. Ao exame físico dermatológico, apresenta-se com máculas hipocrômicas e hiperocrômicas acastanhadas predominantes, bem delimitadas, em face, tórax anterior, membros superiores, dorso das mãos, membros inferiores, dorso dos pés, região genital e interglútea. A figura 1 mostra o predomínio de máculas hiperocrômicas acastanhadas em face, tórax anterior, membros superiores e presença de pápulas eritematosas em face. As figuras 2 e 3 demonstram o predomínio de máculas hiperocrômicas acastanhadas em membros superiores, dorso das mãos e membros inferiores, principalmente em joelhos, respectivamente.

Paciente apresenta carta da geneticista, com hipótese diagnóstica de Síndrome de Leopard e defeito no reparo do DNA, a qual aguarda exames de imagem para

elucidação do caso. Mantida hipótese diagnóstica de Síndrome de Leopard/ Defeito no reparo do DNA. Prescrito fotoproteção, hidratação e imunomodulador.

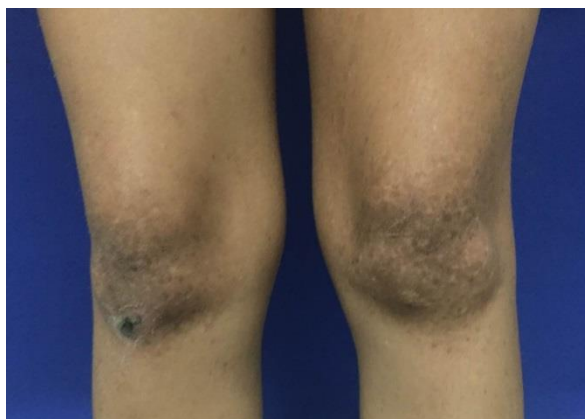
Figura 1 - Predomínio de máculas hiperocrômicas e pápulas eritematosas em face.



Figura 2 - Máculas hiperocrômicas em membros superiores e dorso das mãos.



Figura 3 - Máculas hiperocrômicas em membros inferiores, principalmente em joelhos.



RESULTADOS E DISCUSSÃO

No presente caso, a paciente ao exame físico dermatológico apresenta-se com máculas hipocrômicas e hiperocrômicas acastanhadas predominantes, bem delimitadas, localizadas em face, tórax anterior, membros superiores, dorso das mãos, membros inferiores, dorso dos pés, região genital e interglútea.

A síndrome de Leopard pertence ao grupo das "rasopatias", uma nova família de síndromes autossômicas dominantes causadas por mutações na linhagem germinal^{1,2}. Sua patogênese está relacionada a mutações dos genes PTPN11, presente em 90% dos casos, RAF 1 e BRAF^{1,2,3,4,5}.

O gene PTPN11, localiza-se no cromossomo 12q24, codificando a proteína citoplasmática tirosina fosfatase (PTP), chamada SHP-2, proteína da via RAS-MAPK que regula os sinais dos fatores de crescimento intracelular, receptores hormonais e citocinas, necessários para o controle de diferentes processos de desenvolvimento e proliferação, diferenciação, migração e apoptose celular^{1,2,3,4,5}.

O termo Leopard, foi utilizado originalmente por Golin, Anderson e Blaw em 1971. Segundo Azulay: "Leopard é um acrônimo que indica: L= lentiginoses, E= alterações eletrocardiográficas, O= ocular (hipertelorismo), P= pulmonar (estenose), A= anormalidade da genitália, R= retardo do crescimento e D= deafness (surdez)".⁶ As múltiplas lentiginoses são a manifestação clínica mais marcante, com múltiplas máculas acastanhadas, bem delimitadas, com aproximadamente 5 mm de diâmetro, localizadas

na região cervical, membros superiores, tronco e membros inferiores. Acometem também a face, couro cabeludo, palmas, plantas e genitais, sendo a mucosa preservada^{1,2,4,5}. As lentiginoses são caracterizadas por acúmulo de pigmento na derme e camadas epidérmicas mais profundas, com aumento do número de melanócitos por unidade de área da pele. Estão presentes desde o nascimento ou surgem na primeira infância, tornando-se mais hiperocrômicas e numerosas com a idade^{1,4,7}.

O diagnóstico é clínico, com confirmação por estudo genético e os exames complementares são utilizados para investigação subsidiária do acometimento cardiológico, geniturinário, oftalmológico, auditivo e neurológico¹. São necessários para o diagnóstico além das características lentiginosas, ao menos duas outras alterações sistêmicas, ou três características não lentiginosas².

O prognóstico é favorável e depende da idade em que o diagnóstico é realizado, bem como as alterações sistêmicas associadas, principalmente as lesões cardíacas. As alterações eletrocardiográficas são observadas em aproximadamente 75% dos pacientes, sendo os distúrbios de condução, cardiopatia hipertrófica e estenose subaórtica, as alterações cardiológicas mais frequentes^{1,2,7}.

O tratamento da síndrome dependerá das anomalias apresentadas pelo paciente. Este requer seguimento cardiológico, alteração que requer maior atenção, proteção solar, com controle anual das lesões cutâneas, seguimento auditivo e estimulação nos casos de atraso no desenvolvimento^{1,2}.

REFERÊNCIAS

1. Boldrini MP, Boggio P, Larralde M. Síndromes lentiginosas familiares. *Dermatologia Pediátrica Latinoamericana*. 2015; 13(1): 5-19.
2. Cançado FHSQ, Taitson PF, Pithon MM, Silva LCP, Andrade ACDV, Oliveira DD. Do you know this syndrome? Leopard syndrome. *An Bras Dermatol*. 2017; 92(1): 127-9.
3. Santoro C, Pacileo G, Limongelli G, Scianguetta S, Giugliano T, Piluso G *et al*. LEOPARD syndrome: clinical dilemmas in differential diagnosis of Rasopathies. *BMC Medical Genetics* 2014; 15:44.
4. Zhang JIA, Shen J, Cheng R, Ni C, Liang J, Li M *et al*. Identification of a PTPN11 hot spot mutation in a child with atypical LEOPARD syndrome. *Molecular Medicine Reports*. 2016; 14(3): 2639-43.
5. Motegi SI, Yokoyama Y, Ogino S, Yamada K, Uchiyama A, Perera B *et al*. Pathogenesis of Multiple Lentigines in LEOPARD Syndrome with *PTPN11* Gene Mutation. *Acta Derm Venereol* 2015; 95: 978–984.
6. Nakamura RC, Azulay-Abulafia L, Azulay RD. Discromia. In: Azulay RD, Azulay DR, Azulay-Abulafia L. *Dermatologia*. 5.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008. p. 94.
7. Estrella RR, Estrella E. Doenças cutâneas de origem pulmonar, cardíaca, gastrointestinal e renal. In: Ramos-E-Silva M, Castro MCR. *Fundamentos de Dermatologia*. Rio de Janeiro: Atheneu; 2009. p. 1138.