

УДК 616.5-003.829:616.127:616-056.7]-079.4

А.А. Мальська<sup>1</sup>, О.Б. Куриляк<sup>2</sup>

## Леопард синдром: множинний лентигіноз та гіпертрофічна кардіоміопатія. Випадок із практики

<sup>1</sup>Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна<sup>2</sup>КНП ЛОР «Львівська обласна дитяча клінічна лікарня «ОХМАТДИТ», Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2019. 4(80): 93-98; doi 10.15574/PP.2019.80.93

**For citation:** Malska AA, Kuryliak OB. (2019). Leopard syndrome: multiple lentiginosis and hypertrophic cardiomyopathy. Clinical case. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 4(80): 93-98. doi 10.15574/PP.2019.80.93

Леопард синдром (ЛС) — аутосомно-домінантне захворювання, що характеризується множинними лентиго і плямами «кави з молоком», порушеннями на електрокардіограмі (ЕКГ), очним гіпертелоризмом / обструктивною кардіоміопатією, стенозом легеневої артерії, патологією геніталій (у чоловіків), затримкою росту та глухотою. Частота цього синдрому не відома, у літературі описано близько 200 клінічних випадків.

**Клінічний випадок.** Наведено клінічний випадок дівчинки із ЛС, госпіталізованої до відділення КНП ЛОР «Львівська обласна дитяча клінічна лікарня «ОХМАТДИТ» зі скаргами на труднощі в навчанні, порівняно з однолітками, швидку втому, головний біль, задишку і прискорене серцевиття під час фізичного навантаження.

Під час огляду виявлено стан середньої тяжкості. Шкіра та слизові оболонки блідо-рожеві, гіпертелоризм очей, множинне пігментоване ластовиння, поширене по всьому тілу, гіпергідроз долонь. Фізичний розвиток нижчий за середній, дисгармонійний за зростом. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені. У легенях — везикулярне дихання. Хрипи не вислуховуються. Аускультативно тони серця приглушені, ритмічні, частота серцевих скорочень — 90 уд./хв, інтенсивний (4/6) систолічний шум у 2–4-му міжребер'ї зліва і на верхівці. Артеріальний тиск — 110/60 мм рт. ст. Під час комплексного обстеження ЕКГ діагностовано ознаки систолічного перенавантаження та гіпертрофії лівого шлуночка, а також ознаки ішемії задньої і бокової стінки лівого шлуночка.

Під час Ехо-кардіографічного обстеження діагностовано гіпертрофічну кардіоміопатію, асиметричну, обструктивну форму. Із внутрішньосерцевим градієнтом — 66–106 мм рт. ст.

На консультації у ЛОР-лікаря діагностовано двобічну сенсоневральну приглухуватість II ступеня, більш виражену зліва. Консультація окуліста — Vis OD:OS=0,4:0,4. Очне дно — без патологічних змін. Корекція зору — (-3). Діагноз «Змішаний астигматизм, амбліопія». Під час огляду в дитячого гінеколога не виявлено патології з боку геніталій.

Після параклінічних обстежень дитину скеровано на консультацію генетика і встановлено клінічний діагноз «Леопард синдром, синдром множинного лентигінозу».

**Висновки.** Фенотип ЛС є надзвичайно гетерогенним із клінічними ознаками, що варіюють від незначної дисморфії обличчя і множинних лентигіноз до тяжкої форми гіпертрофічної кардіоміопатії, розумової відсталості і глухоти. Наявність множинних лентигіноз дає змогу запідозрити синдром і вчасно провести ретельне клінічне та генетичне обстеження.

Відсутність лентигіноз в ранньому дитинстві та схожість клінічних ознак із синдромом Нунана утруднює ранню діагностику синдрому. Найчастіше в дітей із ЛС діагностується гіпертрофічна кардіоміопатія, яка має бути під ретельним контролем кардіолога для попередження раптової серцевої смерті.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** Леопард синдром, лентигіноз, гіпертелоризм очей, гіпертрофічна кардіоміопатія, PTPN11 ген.

### Leopard syndrome: multiple lentiginosis and hypertrophic cardiomyopathy. Clinical case

A.A. Malska<sup>1</sup>, O.B. Kuryliak<sup>2</sup><sup>1</sup>Danylo Halytskyi Lviv National Medical University, Ukraine<sup>2</sup>CNO LRR «Lviv Regional Children's Clinical Hospital «OHMATDYT», Ukraine

Leopard syndrome (LS) is an autosomal dominant disease characterized by multiple lentigo and cafe-au-lait spots, ECG disorders, ocular hypertelorism, obstructive cardiomyopathy, pulmonary artery stenosis, male and female genital pathology. The frequency of this syndrome is unknown, nearly 200 clinical cases have been described in the literature so far.

**The clinical case.** The article presents the clinical case of a girl with Leopard syndrome who was admitted to the pediatric department of Lviv Regional Hospital OHMATDYT with the complaints of learning difficulties compared to her peers, fatigue, frequent headaches, shortness of breath, and exacerbations during exercise. On examination: general state of moderate severity. Skin and mucous membranes pale — pink, hypertelorism of the eyes was determined, multiple pigmented lentigenes spread throughout the body and hyperhidrosis of the palms. Physical development — below average. Peripheral lymph nodes not enlarged. On auscultation: vesicular breath sounds, muffled heart tones, heart rate 90 beats / min, intense (4/6) systolic murmur in 2–4 intercostal space to the left and at the apex. Arterial blood pressure — 110/60 mmHg. Signs of systolic overload and left ventricular hypertrophy and of the left ventricular posterior and lateral ischemia on ECG. Hypertrophic cardiomyopathy, an asymmetric, obstructive form, was diagnosed during the echo-cardiographic examination. With intracardiac gradient — 66–106 mmHg.

ENT doctor consultation revealed bilateral sensorineural hearing loss of II degree, more pronounced on the left. Ophthalmologist consultation — Vis OD: OS = 0.4: 0.4. The fundus — pathological changes were not detected. Vision correction — (-3). The diagnosis is mixed astigmatism, amblyopia. Pathology of genitalia was not found on examination by a pediatric gynecologist.

After the paraclinical examinations, the child was referred for consultation by a geneticist and a clinical diagnosis was established «Leopard syndrome, multiple lentigo syndrome».

**Conclusions.** The phenotype of LS is extremely heterogeneous with clinical manifestations ranging from minor facial dysmorphia and multiple lentigo to patients with severe hypertrophic cardiomyopathy, mental retardation and deafness. The presence of multiple lentigenes makes it possible to suspect the syndrome and to conduct a thorough clinical and genetic examination in a timely manner.

The absence of lentigo in early childhood and the similarity of the clinic to Noonan syndrome complicates early diagnosis of the syndrome. Most often children with LS are diagnosed with hypertrophic cardiomyopathy, which should be closely monitored by a cardiologist to prevent sudden cardiac death.

No conflict of interest were declared by the authors.

**Key words:** Leopard syndrome, lentigo, ocular hyperthelorrism, hypertrophic cardiomyopathy; lentigenes; PTPN11 gene.

**Леопард синдром: множественный лентигиноз и гипертрофическая кардиомиопатия. Случай из практики****А.А. Мальская<sup>1</sup>, О.Б. Куриляк<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина<sup>2</sup>КНП ЛОР «Львовская областная детская клиническая больница «ОХМАТДЕТ», Украина

Леопард синдром (ЛС) — аутосомно-доминантное заболевание, характеризующееся множественными лентигио и пятнами «кофе с молоком», нарушениями на электрокардиограмме (ЭКГ), глазным гипертелоризмом / обструктивной кардиомиопатией, стенозом легочной артерии, патологией гениталий (у мужчин), задержкой роста и глухотой. Частота данного синдрома неизвестна, в литературе описано около 200 клинических случаев.

**Клинический случай.** Представлен клинический случай девочки с ЛС, госпитализированной в отделение КНП ЛОР «Львовская областная детская клиническая больница «ОХМАТДЕТ» с жалобами на трудности в обучении, по сравнению со сверстниками, быструю утомляемость, головные боли, одышку и учащенное сердцебиение при физической нагрузке.

При осмотре выявлено состояние средней тяжести. Кожа и слизистые оболочки бледно-розовые, гипертелоризм глаз, множественные пигментированные веснушки, распространенные по всему телу, гипергидроз ладоней. Физическое развитие ниже среднего, дисгармоничное по росту. Периферические лимфатические узлы не увеличены. В легких — везикулярное дыхание. Хрипы не выслушиваются. Аускультативно тоны сердца приглушены, ритмичные, частота сердечных сокращений — 90 уд./мин, интенсивный (4/6) систолический шум в 2–4-м межреберье слева и на верхушке. Артериальное давление — 110/60 мм. Во время комплексного обследования, ЭКГ диагностированы признаки систолической перегрузки и гипертрофии левого желудочка, а также признаки ишемии задней и боковой стенки левого желудочка.

При Эхо-кардиографическом обследовании диагностирована гипертрофическая кардиомиопатия, асимметричная, обструктивная форма с внутрисердечным градиентом — 66–106 мм рт. ст.

На консультации у ЛОР-врача диагностирована двусторонняя сенсоневральная приглуховатость II степени, более выраженная слева. Консультация окулиста — Vis OD:OS=0,4:0,4. Глазное дно — без патологий. Коррекция зрения — (-3). Диагноз «Смешанный астигматизм, амблиопия». На осмотре у детского гинеколога патология со стороны гениталий не обнаружена.

После проведенных параклинических обследований ребенок направлен на консультацию генетика и установлен клинический диагноз «Леопард синдром, синдром множественного лентигиноза».

**Выводы.** Фенотип ЛС чрезвычайно гетерогенный, клинические проявления варьируют от незначительной дисморфии лица и множественных лентигио до тяжелой формы гипертрофической кардиомиопатии, умственной отсталости и глухоты. Наличие множественных лентигио позволяет заподозрить синдром и своевременно провести тщательное клиническое и генетическое обследование.

Отсутствие лентигио в раннем детстве и сходство клинических проявлений с синдромом Нунана затрудняет раннюю диагностику синдрома. Чаще всего у детей с ЛС диагностируется гипертрофическая кардиомиопатия, которая должна быть под тщательным контролем кардиолога с целью предупреждения внезапной сердечной смерти. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Ключевые слова:** Леопард синдром, лентигиноз, гипертелоризм глаз, гипертрофическая кардиомиопатия, RPTN11 ген.

**Вступ**

Леопард синдром (ЛС) — вкрай рідкісний синдром, що поєднує в собі вроджені аномалії обличчя, шкіри та серцево-судинної системи. Назва «Леопард» — це аббревіатура основних патологій при цьому синдромі: L — lentigines (ластовиння), E — EKG disturbances (зміни на електрокардіограмі — (ЕКГ)), O — ocular hyperthelorysm (гіпертелоризм очей), P — pulmonary stenosis (стеноз легеневої артерії), A — abnormal genitalia (патологія геніталій), R — retardation of growth (затримка росту) та D — deafness глухота [1]. Також у літературі згадано інші назви захворювання, такі як синдром множинного ластовиння, кардіошкірний синдром і прогресивний кардіоміопатичний лентигіноз.

Леопард синдром — аутосомно-домінантне захворювання, що характеризується множинними лентигио і плямами «кави з молоком», порушеннями на ЕКГ, очним гіпертелоризмом/обструктивною кардіоміопатією, стенозом легеневої артерії, патологією геніталій (у чоловіків), затримкою росту та глухотою. У 85% випадків це гетерозиготна мутація, що виявляється у 7, 12 та 13 екзоні RPTN11 гена, а також гена RAF1 та BRAF. Частота цього син-

дрому невідома, у літературі описано близько 200 клінічних випадків.

Дисморфія обличчя включає очний гіпертелоризм, птоз і низькопосаджені вуха. Зріст, як правило, — у межах 25 перцентилі. З боку серцево-судинної системи найчастіше виявляється гіпертрофічна кардіоміопатія з ураженням лівого шлуночка, порушенням ритму. Лентигио може бути вродженим, але найчастіше проявляється до 4–5-го річного віку, їх кількість значно збільшується до досягнення пубертатного віку. Клінічна діагностика ЛС може бути значно утрудненою, особливо в ранньому дитинстві, до появи множинного лентигио, що, зазвичай, з'являється до 5-річного віку.

У близько 15–25% дітей із ЛС також виникає нейросенсорна глухота. Як правило, вона діагностується в ранньому дитинстві, проте може виникати і в дорослому віці.

Фенотип ЛС є надзвичайно гетерогенним із клінічними ознаками, що варіюють від незначної дисморфії обличчя та множинних лентигио до тяжкої форми гіпертрофічної кардіоміопатії, розумової відсталості й глухоти. Наявність множинних лентигио дає змогу запідозрити синдром і провести ретельне клінічне й генетичне обстеження.

### Клінічний випадок

До відділення старшого дитинства госпіталізовано дівчинку віком 7 років зі скаргами на труднощі в навчанні, порівняно з однолітками, швидко втому, головний біль, задишку та прискорене серцевиття під час фізичного навантаження.

З анамнезу відомо, що дівчинка народилася від II вагітності, II пологів шляхом кесаревого розтину з вагою 3500 г, зростом 51 см. Незначно відставала у фізичному і психомо-

торному розвитку. У дитинстві хворіла на обструктивний бронхіт, гострі респіраторні захворювання, ангіну. Зі слів матері, у віці 5 років з'явилося ластовиння на шкірі тулуба та кінцівок, яке поступово поширювалося дедалі більше (рис. 1).

Під час огляду виявлено стан середньої тяжкості. Шкіра та слизові оболонки блідо-рожеві, гіпертелоризм очей, множинне пігментоване ластовиння, поширене по всьому тілу, гіпергідроз долонь. Фізичний розвиток нижчий



Рис. 1. Множинне лентиго на тулубі

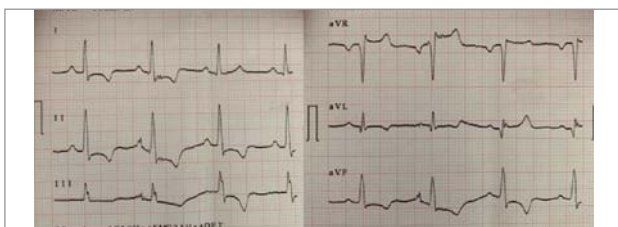


Рис. 2. Електрокардіограма, I–III стандартні відведення, aVR, aVL, aVF (депресія сегмента ST)

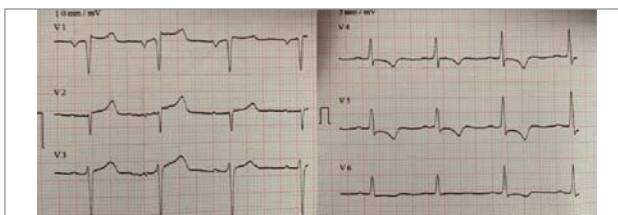


Рис. 3. Електрокардіограма, відведення V1–V6 (елевация сегмента ST над ізолінією, депресія сегмента ST, від'ємний зубець T)

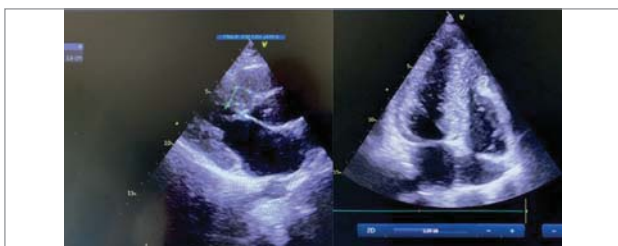


Рис. 4. Гіпертрофія верхньої третини міжшлуночкової перегородки. Гіпертрофія лівого шлуночка

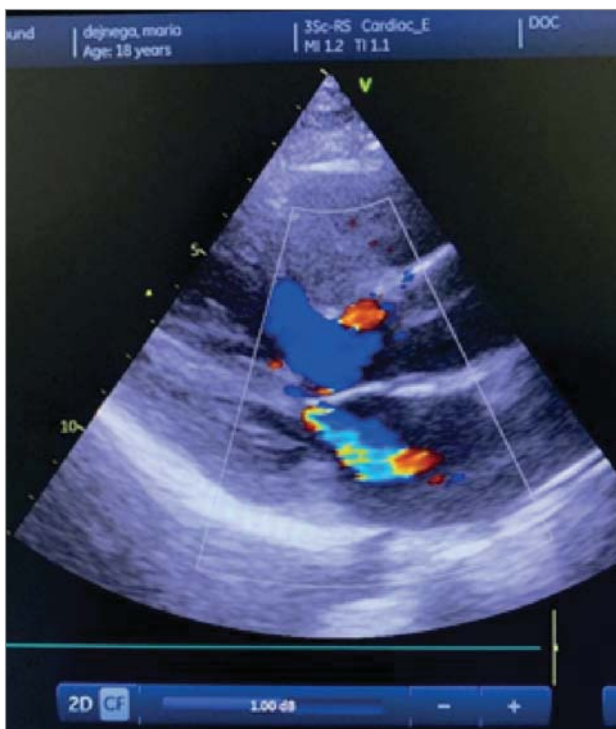


Рис. 5. Недостатність на мітральному клапані 2+

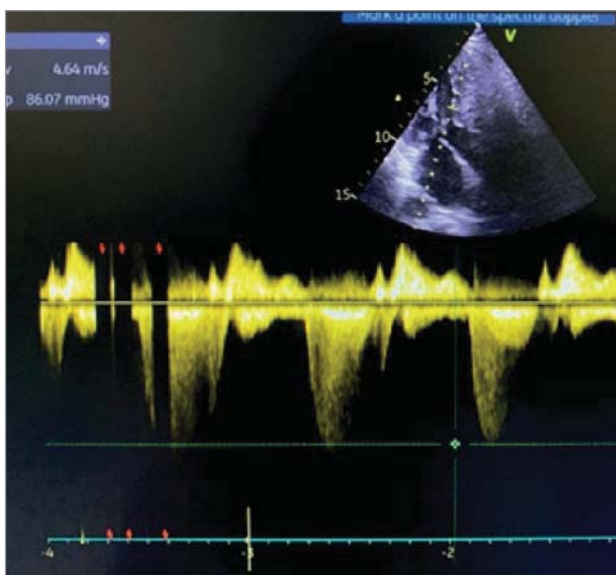


Рис. 6. Градієнт у вихідному тракті лівого шлуночка 86 мм рт. ст.



за середній, дисгармонійний за зростом. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені. У легенях — везикулярне дихання. Хрипи не вислуховуються. Аускультативно тони серця приглушені ритмічні, Частота серцевих скорочень — 90 уд./хв, інтенсивний 4/6 систолічний шум у 2–4-му міжребер'ї зліва і на верхівці. Артеріальний тиск — 110/60 мм рт. ст. Живіт м'який, безболісний, печінка +1 см нижче реберної дуги. Селезінка не пальпується. Набряків немає, сечовиділення вільне, діурез достатній. Під час комплексного обстеження, на ЕКГ діагностовано ознаки систолічного перенавантаження і гіпертрофії лівого шлуночка з ознаками ішемії задньої та бокової стінки лівого шлуночка (рис. 2–3).

Під час Ехо-кардіографічного обстеження діагностовано гіпертрофію лівого шлуночка, виражену асиметричну гіпертрофію верхньої третини міжшлуночкової перегородки — 0,9–2,1 см (норма — 0,7 см), (рис. 4).

Задня стінка лівого шлуночка — 0,9 см (норма — 0,7 см). Лівий шлуночок — 4,2 см. Ліве передсердя — 2,8 см. Дефекти перегородок не виявлені. Аорта висхідна 2,2 см, дуга — 2,0 см. Низхідна — 1,8 см. Клапан — без патологічних змін. Градієнт тиску у вихідному тракті лівого шлуночка зростає у динаміці 68–106 мм рт. ст. Легенева артерія — 2,5 см. Візуалізовано аномалію хордального апарату стулок мітрального клапана: вкорочені хорди задньої мітральної стулки та обмежено рухома задня мітральна стулка, помірний стеноз і недостатність мітрального клапана, реєструється феномен SAM і регургітація на мітральному клапані 2+ (рис. 5). Коронарні артерії відходять типово, проксимальна частина лівої коронарної артерії ділятована до 4,5 мм.

Функція аортального, легеневого і трикуспідального клапанів не порушена. Скоротливість міокарда добра, фракція викиду — 66–68%. Висновок: гіпертрофічна кардіоміопатія, асиметрична, обструктивна форма. Внутрішньосерцевий градієнт — 66–106 мм рт. ст. (рис. 6).

Для попередження виникнення життєво загрозливих аритмій дитині призначено атенолол у дозі 1 мг/кг 2 рази на добу і спостереження в кардіолога 1 раз на рік.

На консультації в ЛОР-лікаря діагностовано двобічну сенсоневральну приглухуватість II ступеня, більш виражену зліва. Вогнищева патологія з боку центральної нервової системи не виявлена. Консультація окуліста — Vis OD:OS=0,4:0,4. Очне дно — без патологічних змін.

Корекція зору — (-3). Діагноз — Змішаний астигматизм, амбліопія. На огляді в дитячого гінеколога патології з боку геніталій не виявлено.

Після параклінічних обстежень дитину скеровано на консультацію генетика та встановлено клінічний діагноз «Леопард синдром — синдром множинних лентиго».

### Обговорення

Леопард синдром — рідкісне аутосомно-домінантне захворювання, яке є алельним варіантом синдрому Нунана, у 85% випадків це гетерозиготна мутація, що виявляється у 7, 12 та 13 екзоні PTPN11 гена, а також гена RAF1 і BRAF. Генетичні дослідження мутації проводяться в крові, війках хоріону та в амніотичній рідині. ЛС клінічно схожий на синдром Нунана і нейрофіброматоз 1-го типу. ЛС є аутосомно-домінантним захворюванням із повною пенетрацією і варіабельною експресивністю. Якщо уражений один із батьків, то існує 50-відсоткова імовірність виникнення цього захворювання в дітей. ЛС має бути запідозреним у дітей, у яких пренатально діагностовано гіпертрофічну кардіоміопатію. У такому разі необхідно проводити ДНК-тест.

Уперше цей синдром описано у 1936 р. Zeisler та Becker, які виявили у 24-річної жінки множинне ластовиння, кількість якого прогресивно збільшувалася від народження до пубертатного віку, килеподібну грудну клітку, гіпертелоризм очей, прогнатію та представили цей клінічний випадок на з'їзді Американської асоціації дерматологів [2, 3]. У 1966 р. Walther та інші науковці описали родину із порушеннями на ЕКГ, систолічним шумом і лентигінозом. У 1968 р. Matthews описав лентиго і порушення на ЕКГ. Через кілька десятиріч Gorlin та інші автори переглянули цю патологію і придумали акронім «Леопард синдром», який вже відображає значно ширше поняття захворювання [1]. У 1975 р. Voron та інші науковці презентували статтю, у якій представили діагностичні критерії синдрому та наголосили на дуже різноманітній клінічній картині синдрому.

Частота та поширеність ЛС не відома [1]. У літературі описано близько 200 клінічних випадків ЛС. У групі так званих нейро-кардіо-лицево-шкірних синдромів, ЛС є другим найчастішим після синдрому Нунана [4]. ЛС дуже часто пропускають або діагностують неправильно, оскільки клінічні ознаки можуть бути незначно вираженими.

Клінічно найбільш характерною ознакою синдрому є лентиги [1]. Характерними є зміни з боку обличчя, воно дисморфічне і суттєво змінюється з віком. Дисморфія обличчя є менш вираженою при народженні та у грудному віці. Гіпертелоризм очей, як правило, виявляється в усіх немовлят, а плоске перенісся і дисморфія вух — у 87% дітей. Птоз повік, низько посаджені, великі вуха та птеригіум шиї зустрічаються з меншою частотою (37%) [2]. Зміни з боку серцево-судинної системи відмічаються у близько 70% пацієнтів [5].

Найбільш характерними є зміни на ЕКГ. Відхилення електричної осі серця вліво, розташування осі у діапазоні  $-60$  та  $-120$  градусів. Ця ознака не завжди наявна, іноді може бути єдиною клінічною ознакою, відтак слугує важливою клінічною підказкою.

У 2007 р. італійські науковці Limongelli та інші автори опублікували власне дослідження, в якому встановили, що порушення на ЕКГ виникають у 75% пацієнтів, включаючи ознаки гіпертрофії лівого чи обох шлуночків, у 46% часто асоціюються із q-хвилями (19%), подовженим інтервалом QTc (23%) і порушеннями процесів реполяризації (42%) [5]. Порушення провідності діагностуються у 23%, а зміни зубця Р — у 19% пацієнтів.

У дослідженнях попередніх років вказано, що найчастішою серцевою аномалією в дітей із ЛС є стеноз легеневої артерії з або без дисплазії клапана. Але, за останніми дослідженнями, ця цифра є значно нижчою — 10–20%. Гіпертрофічна кардіоміопатія є найчастішою аномалією, що становить загрозу життю пацієнта із ЛС. Як правило, вона є асиметричною із задіяним лівим шлуночком у майже 80% випадків та асоціюється зі значною обструкцією вихідного тракту лівого шлуночка. [5, 6]. У літературі описано летальні наслідки в пацієнтів із ЛС та гіпертрофічною кардіоміопатією [7].

Кардіоміопатія може бути вродженою, але клінічно маніфестує вже в пізньому дитинстві. Розвиток кардіоміопатії, як правило, передуює виникненню множинного лентиги, але гіпертрофія стінки міокарда може прогресувати паралельно з його виникненням. У літературі описано кілька клінічних випадків прогресуючої кардіоміопатії, яка спричинила смерть протягом першого місяця життя. Японські науковці в журналі *Circulation* у 2018 р. опублікували статтю, у якій зробили висновок про пришвидшену проліферацію кардіоміоцитів міокарда новонародженого із ЛС після гісто-

логічного дослідження міокарда. Дослідники провели імуногістохімічне дослідження нуклеарного протеїну, маркера клітинної проліферації Ki-67 (MIB-1), кількість якого значно підвищена в дітей із ЛС [10].

Також описано випадки пролапсу мітрального клапана, розщеплення стулок або його інші морфологічні аномалії у близько у 42% пацієнтів із ЛС. Менш часто ЛС асоціюється із дефектами міжпередсердної і міжшлуночкової перегородок, аномаліями коронарних артерій, аневризмою верхівки і некомпактним міокардом, множинними дефектами перегородки, ізольованим розширенням лівого шлуночка і фіброеластозом [5].

З боку шкіри характерне множинне лентиги, яке і є визначальною клінічною ознакою ЛС, часто воно може не виявлятися у грудному віці. Лентиги характеризуються плоскими, чорно-коричневими макулами, розміром 1–2 мм, поширеними переважно на обличчі, шиї, верхній частині тулуба, які не уражують слизові оболонки. У більшості випадків лентиги з'являється вже у віці 4–5 років, а їх кількість значно збільшується до досягнення пубертатного віку, що спостерігалось і в нашій пацієнтки.

Поява лентиги не пов'язана із впливом сонячних променів, що відрізняє його від веснянок. При гістологічному дослідженні лентиги характеризується накопиченням пігменту в дермісі та у глибших шарах дерми із збільшеною кількістю меланоцитів на одиницю площі шкіри. Також характерними є плями «кави з молоком», що виникають у близько половини пацієнтів та подібні до тих, що визначаються при нейрофіброматозі I типу, і виглядають значно темнішими у чорношкірих пацієнтів [6]. Ці плями можуть бути вродженими і виявляються, як правило, на долонях, підшвах, обличчі, шкірі голови та зовнішніх геніталіях. У деяких пацієнтів також визначаються ділянки гіпопигментації на шкірі.

Фізичний розвиток дітей із ЛС, як правило, нижчий за середній — у 25 % дітей спостерігається затримка росту (нижче 3 перцентилів за зростом) [8]. Але вага при народженні є нормальною або вищою за середню у третини дітей із ЛС [9].

Для ЛС характерними є аномалії скелету. Під час огляду виявляється широка килеподібна або запала грудна клітка — близько у 75% новонароджених. Прогнатія нижньої щелепи, сколіоз, гіпермобільність суглобів діагностуються рідко [8]. Характерними є зміни з боку

сечостатевої системи. Двосторонній крипторхізм виникає у близько 50% хлопчиків, часто діагностується гіпоспадія та гіпоплазія геніталій. Статеве дозрівання відбувається із затримкою, у дівчаток можлива гіпоплазія яєчників. З боку видільної системи можливі знахідки — підковоподібна нирка, проте рідко.

У близько 15–25% дітей із ЛС також виникає нейросенсорна глухота. Як правило, вона діагностується в ранньому дитинстві, проте можлива і в дорослому віці.

З боку нервової системи характерною є гіпотонія новонароджених, що призводить до затримки психомоторного розвитку. Труднощі в навчанні виникають у близько 30% дітей, а розумова відсталість виникає вкрай рідко. У літературі описані гематологічні ускладнення, такі як мієлодисплазія, гостра мієлоїдна лейкемія і нейробластома [9].

## Висновки

Фенотип ЛС є надзвичайно гетерогенним із клінічними ознаками, що варіюють від незначної дисморфії обличчя і множинних лентиг до тяжкої форми гіпетрофічної кардіоміопатії, розумової відсталості та глухоти. Наявність множинних лентиг дає змогу запідозрити синдром і провести ретельне клінічне та генетичне обстеження.

Відсутність лентиг в ранньому дитинстві та схожість клінічних ознак із синдромом Нунана утруднює ранню діагностику синдрому.

Найчастіше у дітей із ЛС діагностується гіпетрофічна кардіоміопатія, яка має бути під ретельним контролем кардіолога для попередження раптової серцевої смерті.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## References/Література

- Gorlin RJ, Anderson RC, Moller JH. (1971). The Leopard (multiple lentigines) syndrome revisited. Birth Defects Orig Artic Ser. 7 (4): 110–115.
- Sarkozy A, Digilio MC, Dallapiccola B. (2008). Leopard syndrome. Orphanet J Rare Dis. 3: 13.
- Morteza Moatamedi A, Mohammad Derakhshan. (2019). Leopard syndrome: a case report and literature review. Clinical Medicine. 19 (3): s23.
- Bentires-Alj M, Kontaridis MI, Neel BG (2006). Stops along the RAS pathway in human genetic disease. Nat Med. 12: 283–285. 10.1038/nm0306-283.
- Limongelli G, Pacileo G, Marino B, Digilio MC, Sarkozy A, Elliott P, Versacci P, Calabro R, De Zorzi A, Di Salvo G, Syrris P, Patton M, McKenna WJ, Dallapiccola B, Calabro R. (2007). Prevalence and clinical significance of cardiovascular abnormalities in patients with the LEOPARD syndrome. Am J Cardiol. 100: 736–741. 10.1016/j.amjcard.2007.03.093.
- Sarkozy A, Conti E, Digilio MC, Marino B, Morini E, Pacileo G, Wilson M, Calabro R, Pizzuti A, Dallapiccola B (2004). Clinical and molecular analysis of 30 patients with multiple lentigines LEOPARD syndrome. J Med Genet. 41: e68-10.1136/jmg.2003.013466.
- Limongelli G, Sarkozy A, Pacileo G, Calabro R, Digilio MC, Maddaloni V, Gagliardi G, Di Salvo G, Iacomino M, Marino B, Dallapiccola B, Calabro R (2008). Genotype-phenotype analysis and natural history of left ventricular hypertrophy in LEOPARD syndrome. Am J Med Genet A. 46: 620–628.
- Gorlin JR, Cohen MM, Levn LS: Leopard syndrome. Syndromes of the head and neck. Edited by: Gorlin JR, Cohen MM, Levn LS. (1990). New York: Oxford University Press: 461–464.
- Ucar C, Calyskan U, Martini S, Heinritz W (2007). Acute myelomonocytic leukemia in a boy with LEOPARD syndrome (PTPN11 gene mutation positive). J Pediatr Hematol Oncol. 28: 123–125.
- Yu Nakagama, Ryo Inuzuka, Kayoko Ichimura, Munetoshi Hinata, Hiroki Takehara, Norihiko Takedo. (2018). Accelerated Cardiomyocyte proliferation in the heart of a neonate with LEOPARD Syndrome-associated Fatal Cardiomyopathy. Circulation: Heart Failure. 11: 1–3.

## Відомості про авторів:

**Мальська Андріана Андріївна** — к. мед. н., асистент каф. пропедевтики педіатрії та медичної генетики Львівського НМУ імені Д. Галицького.

Адреса: м. Львів, вул. М. Лисенка, 31а; тел. +38 (032) 260-01-88. <https://orcid.org/0000-0003-3484-153X>

**Куриляк Ольга Борисівна** — к. мед. н., обласний дитячий кардіолог, КНП ЛОР ЛОДКЛ ОХМАТДИТ. Адреса: м. Львів, вул. Лисенка, 31. <https://orcid.org/0000-0002-0441-6236>

Стаття надійшла до редакції 03.07.2019 р.; прийнята до друку 18.11.2019 р.