

СИНДРОМ LEOPARD

Синдром LEOPARD с множественными лентигами (кардиомиопатический лентигиноз) – редкое генетически детерминированное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования. Распространенность данного синдрома неизвестна. Одним из патогномичных клинических проявлений синдрома служит наличие множественных лентигинозных пигментных пятен по всему телу. Наиболее частое кардиальное проявление (около 80%) – гипертрофия миокарда. Нами представлен редкий клинический случай диагностики синдрома LEOPARD с множественными лентигами у пациентки в возрасте 32 лет с ведущими проявлениями в виде выраженных морфофункциональных изменений, гипертрофии миокарда и нарушений ритма сердца.

<i>Ключевые слова</i>	Синдром LEOPARD; гипертрофия миокарда; гипертрофическая кардиомиопатия; желудочковая тахикардия
<i>Для цитирования</i>	Gabrusenko S. A., Saidova M. A., Stukalova O. V., Dzaurova H. M., Miladze N. V. LEOPARD Syndrome. <i>Kardiologiya</i> . 2020;60(3):137–141. [Russian: Габрусенко С. А., Саидова М. А., Стукалова О. В., Дзаурова Х. М., Миладзе Н. В. Синдром LEOPARD. <i>Кардиология</i> . 2020;60(3):137–141.]
<i>Автор для переписки</i>	Дзаурова Хава Муссаевна. E-mail: dr_dzaurova@mail.ru

По современным представлениям, гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) – генетически обусловленное заболевание миокарда (аутосомно-доминантный тип наследования), характеризующееся гипертрофией миокарда левого (более 1,5 см) и/или правого желудочка (ПЖ), чаще асимметрического характера за счет утолщения межжелудочковой перегородки (МЖП). Диапазон клинических проявлений крайне велик: от бессимптомных до прогрессирующих и трудно поддающихся медикаментозному лечению форм с тяжелой симптоматикой. Первым и единственным проявлением может стать внезапная сердечная смерть [1, 2].

ГКМП является генетически гетерогенным заболеванием, причиной которого служат около 1500 описанных к настоящему времени мутаций нескольких генов, кодирующих белки кардиального саркомера и некоторые несаркомерные белки [3–7]. Целый ряд наследственных нарушений метаболизма и болезней накопления могут имитировать фенотип и клиническую картину ГКМП [8, 9]. Патологические состояния, преимущественно имеющие системные проявления, рассматриваются в качестве синдрома, включающего признаки гипертрофии миокарда. К этой группе относятся митохондриальные нарушения, наследственные метаболические заболевания: болезнь Андерсона–Фабри, гликогенозы; болезни, вызванные мутациями в генах, кодирующих регуляторную субъединицу γ^2 АМФ-активированной протеинкиназы или X-связанный лизосомассоциированный ген, кодирующий мембранный белок LAMP2 (болезнь Данона); синдромы мальформаций: синдромы LEOPARD, Нунана, Костелло; нервно-мышечные заболевания (атаксия Фридрейха) [10–14]. Некоторые пациенты страдают негенетическими заболеваниями, которые могут имитировать наслед-

ственные формы, например, амилоидоз сердца [15, 16]. При этом каждая из патологий имеет свои особенности. Применение таких терминов, как «митохондриальная ГКМП», признается неприемлемым, предпочтительной является формулировка диагноза, например «синдром LEOPARD / Нунана с гипертрофией миокарда».

Синдром LEOPARD представляет собой сложное дисморфогенетическое расстройство переменной пенетрантности и экспрессивности [17]. LEOPARD – это аббревиатура основных проявлений синдрома, которая была составлена R. J. Gorlin и соавт. в 1969 г. [18]: Lentigines – лентиги-пигментные пятна (распространенность до 80%), ECG abnormalities – изменения на электрокардиограмме (ЭКГ), Pulmonary stenosis – стеноз легочной артерии, Abnormalities of genitalia – аномалии гениталий, Deafness – нейросенсорная тугоухость (20%).

Молекулярно-патогенетической основой синдрома LEOPARD является дефект генов, кодирующих белки, регулирующие так называемый сигнальный путь RAS/MAPK. Данный путь несет ответственность за различные клеточные процессы, обеспечивающие нормальное развитие клеток и тканей организма в эмбриональном и постнатальном периодах [19].

Согласно C. Rapezzi и соавт., существует ряд признаков и симптомов, позволяющих предположить определенный диагноз: например, при наличии лентиги, птоза верхнего века и гипертелоризма, трудностях обучения, интеллектуальной задержке, нейросенсорной тугоухости следует предполагать синдром LEOPARD [17].

Генетические заболевания и синдромы могут сопровождаться меньшей выраженностью гипертрофии миокарда, в этих случаях диагноз ГКМП требует изучения дополнительного материала, включая семейный анам-

нез, экстракардиальные симптомы, изменения на ЭКГ, лабораторные исследования и мультимодальную визуализацию сердца.

Распространенность РАСопатий (группа заболеваний вызванных мутациями в генах, которые кодируют компоненты и регуляторы RAS/МАРС-сигнального пути) составляет около 1:1000 индивидуумов. В настоящее время к РАСопатиям относят нейрофиброматоз 1-го типа, синдромы Нунан, LEOPARD, Костелло, Легиуса, кардиофациокожный синдром, синдромы капиллярной и артерио-венозной мальформации [20].

У 85% пациентов с синдромом LEOPARD имеются мутации гена RTPN11, который кодирует протеинтирозинфосфатазу SHP2 (ключевой фермент РАС-пути). Остальные случаи связаны с мутациями генов RAF1 и BRAF, которые проявляются более тяжелым фенотипом. Основной тип наследования аутосомно-доминантный.

У пациентов с синдромом LEOPARD более чем в 80% случаев выявляется патология сердца, в которой ведущее место занимают гипертрофия миокарда (80%), клапанные дефекты (50%) и дефекты развития коронарных артерий (15%) [21, 22]. Длительное время синдром LEOPARD может протекать бессимптомно, и единственным проявлением (не считая лентиго) служит выраженная гипертрофия левого желудочка (ЛЖ).

В 1976г. D. A. Vignon и соавт. составили диагностические критерии, согласно которым для постановки диагноза синдрома LEOPARD необходимо наличие нескольких лентиго и 2 других признаков; в отсутствие кожных проявлений необходимы 3 основных признака и наличие члена семьи первой линии родства с подтвержденным диагнозом синдрома LEOPARD [23].

Синдром LEOPARD – редкое (орфанное) заболевание. Информации о нем немного даже в зарубежной литературе (всего около 200 описаний), имеются лишь единичные отечественные сообщения [24, 25]. В настоящее время отсутствуют четкие рекомендации по диагностике заболевания. Несмотря на преимущественно малосимптомное течение, патологический процесс может прогрессировать и приводить к нарастанию гипертрофии миокарда, гемодинамическим расстройствам и угрожающим жизни нарушениям ритма сердца [26–31].

Далее представлен клинический случай пациентки с синдромом LEOPARD и проявлениями в виде прогрессирования гипертрофии миокарда и возникновением желудочковых нарушений ритма сердца.

Пациентка К., 32 лет, поступила в НМИЦ кардиологии с жалобами на короткие эпизоды учащенного сердцебиения, дискомфорт в области сердца.

Рисунок 1. Лентиго кожи



Рисунок 2. Гипертелоризм



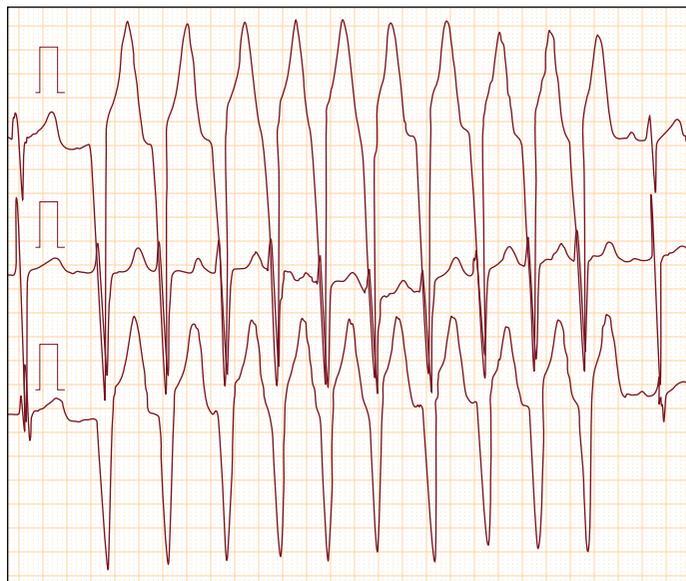
Наследственность по заболеваниям сердечно-сосудистой системы неотягощена. В возрасте 2 мес впервые выслушивался систолический шум в области сердца, по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) выявлено утолщение МЖП до 1,8 см, на основании чего был установлен диагноз «врожденный порок сердца: дефект МЖП. Гипертрофическая кардиомиопатия с обструкцией выносящего тракта ЛЖ». Со школьного возраста на коже лица и верхней части туловища стала отмечать появление множественных мелкоточечных коричневых пятен. С 11 лет стали беспокоить головные боли, быстрая утомляемость и общая слабость. Все это время пациентка находилась под наблюдением кардиологов.

При осмотре: непропорционально короткие и тонкие нижние конечности, по всему телу множественные плоские темно-коричневые пятна размерами от 1 мм до 3 см (рис. 1), гипертелоризм (широко расставленные глаза, рис. 2), короткий нос с широким основанием.

При аускультации сердца ритм правильный с частотой сердечных сокращений 70 уд/мин, выслушивается систолический шум над всей поверхностью сердца с максимумом в точке Боткина и над аортой. Артериальное давление 110/60 мм рт. ст. На ЭКГ блокада передневерхней ветви левой ножки пучка Гиса, признаки гипертрофии с изменениями комплекса ST-T. При холтеровском мониторинговании ЭКГ (ХМ ЭКГ) зарегистрированы пробежки желудочковой тахикардии с частотой 140 уд/мин (рис. 3), которые клинически ощущались пациенткой как дискомфорт в области сердца.

По данным ЭхоКГ, камеры сердца не расширены, фракция выброса ЛЖ 72%, нарушений локальной сократимости нет. МЖП асимметрично утолщена до 1,7–2,3 см; толщина задней стенки ЛЖ 1,2 см. Имеется переднесистолическое движение передней створки митрального клапана с полным соприкосновением с базальным отделом МЖП – признаки обструкции выходящего тракта левого желудочка (ВТАЖ); определяется аневризматическое взбухание мембранозной части МЖП. Правые отделы сердца не расширены, гипертрофия миокарда передней стенки ПЖ –

Рисунок 3. Пробежка желудочковой тахикардии из 10 комплексов



0,7 см. Признаки легочной гипертензии и повышение центрального венозного давления не выявлены.

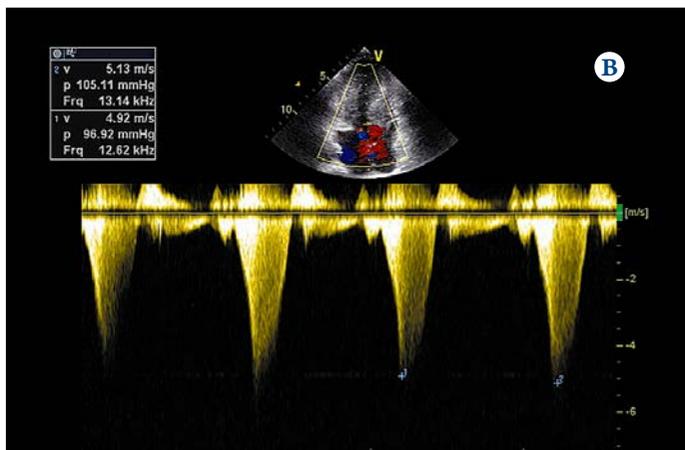
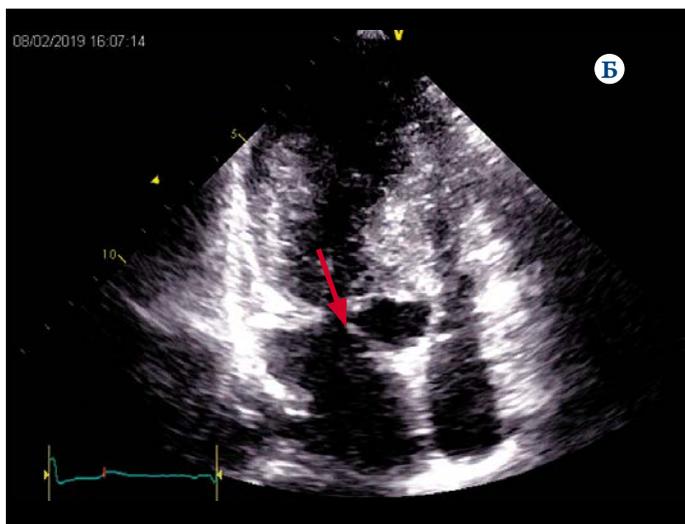
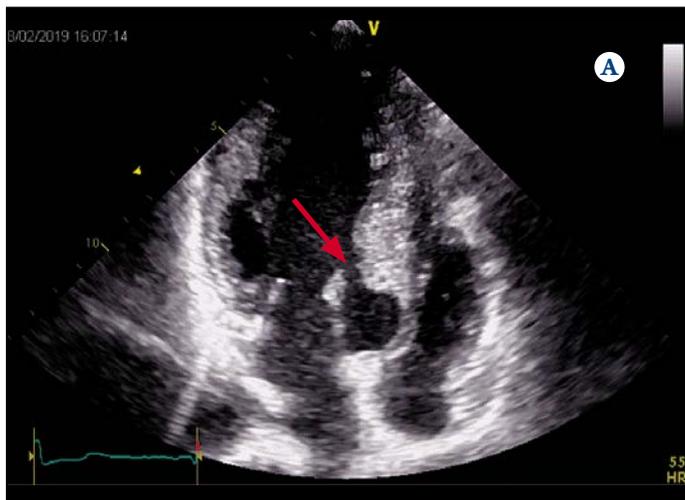
По данным доплерэхокардиографии отмечается выраженная обструкция ВТАЖ: максимальный градиент давления 105 мм рт. ст., скорость потока крови 5,5 м/с (рис. 4).

Диастолическая функция миокарда ЛЖ нарушена: трансмитральный поток по типу псевдонормального (Е/А 1,5; Е 100 см/с); скорости диастолического спектра быстрого наполнения (Еm) по данным тканевой миокардиальной доплерографии снижены от всех стенок ЛЖ, но в большей степени от МЖП.

Была выполнена чреспищеводная ЭхоКГ, по данным которой выявлен подклапанный стеноз легочной артерии, обусловленный гипертрофией миокарда в области выходного тракта ПЖ.

С целью уточнения морфофункциональных изменений миокарда выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с контрастным усилением. На томограммах МЖП имела веретенообразную форму, определялось значительное утолщение МЖП в переднеперегородочной области: в базальном сегменте – до 26 мм, в среднем сегменте – до 15 мм. Кроме того, в среднем отделе МЖП определялись два глубоких дивертикула. Толщина миокарда ПЖ составляла 4–5 мм. При кино-МРТ в фазу систолы отмечались значительное уменьшение размеров полости ПЖ, признаки обструкции выносящего тракта ПЖ. Полость ЛЖ в систолу также была значительно уменьшена, определялся слабо выраженный низкоинтенсивный поток в проекции ВТАЖ, что свидетельствовало о наличии обструкции ВТАЖ и ЛЖ. После введения контрастного вещества визуализировались два участка его накопления в нижних и передних отделах гипер-

Рисунок 4. Эхокардиограммы больной К.



А – асимметричная гипертрофия МЖП (стрелка); Б – передне-систолическое движение (стрелка) передней створки митрального клапана, вызывающее обструкцию ВТАЖ; В – систолический градиент давления в ВТАЖ (105 мм рт. ст.). МЖП – межжелудочковая перегородка; ВТАЖ – выносящий тракт левого желудочка.

трофированного миокарда МЖП. Результаты МРТ с отсроченным контрастированием подтвердили наличие асимметричной гипертрофии МЖП с признаками фиброза и обструкции выносящих трактов обоих

Рисунок 5. МРТ сердца с отсроченным контрастированием



Определяются зоны интрамиокардиального контрастирования гипертрофированной МЖП (стрелки). МЖП – межжелудочковая перегородка.

желудочков (рис. 5), при этом характер распределения участков отсроченного контрастирования был типичен для ГКМП [24].

Пациентка длительное время получала бета-адреноблокаторы, на фоне приема которых и были зарегистрированы пробежки желудочковой тахикардии. В связи с неэффективностью в качестве антиаритмической терапии прием бисопролола был заменен на прием соталола в дозе 160 мг/сут, при повторном ХМ ЭКГ желудочковые нарушения ритма сердца не определялись. Пациентка была выписана с рекомендацией проведения генетического обследования.

Диагностика синдрома LEOPARD крайне затруднена ввиду исключительной редкости данной патологии, еще более затруднительна тактика ведения таких больных. У пациентки заболевание прослеживается с детского возраста, в течение длительного времени отмечается увеличение степени выраженности гипертрофии миокарда. Жалобы малоспецифичны. Диагностическая концепция формировалась на основе учета специфических внешних проявлений (лентиго, гипертелоризм, дисморфия) и результатов комплекса визуализирующих исследований сердца – выраженная гипертрофия миокарда желудочков с обструкцией выносящих трактов высокой степени, незначительный стеноз легочной артерии, мышечный трабекулярный дефект в верхушечном отделе МЖП, облитерация полостей обоих желудочков в систолу, наличие участков фиброза в гипертрофированной МЖП.

Конфликт интересов авторами не заявлен.

Статья поступила 18.09.19

- Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, Dearani JA, Fifer MA, Link MS et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for the Diagnosis and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(25):e212–60. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.06.011
- 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: The Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2014;35(39):2733–79. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu284
- Maron BJ, Maron MS, Maron BA, Loscalzo J. Moving Beyond the Sarcomere to Explain Heterogeneity in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73(15):1978–86. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.01.061
- Sabater-Molina M, Pérez-Sánchez I, Hernández del Rincón JP, Gimeno JR. Genetics of hypertrophic cardiomyopathy: A review of current state. *Clinical Genetics*. 2018;93(1):3–14. DOI: 10.1111/cge.13027
- Bos JM, Towbin JA, Ackerman MJ. Diagnostic, Prognostic, and Therapeutic Implications of Genetic Testing for Hypertrophic Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54(3):201–11. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.02.075
- Seidman JG, Seidman C. The Genetic Basis for Cardiomyopathy. *Cell*. 2001;104(4):557–67. DOI: 10.1016/S0092-8674(01)00242-2
- Lopes LR, Zekavati A, Syrris P, Hubank M, Giambartolomei C, Dalageorgou C et al. Genetic complexity in hypertrophic cardiomyopathy revealed by high-throughput sequencing. *Journal of Medical Genetics*. 2013;50(4):228–39. DOI: 10.1136/jmedgenet-2012-101270
- Watkins H, Ashrafian H, Redwood C. Inherited Cardiomyopathies. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(17):1643–56. DOI: 10.1056/NEJMra0902923
- Coats CJ, Elliott PM. Genetic biomarkers in hypertrophic cardiomyopathy. *Biomarkers in Medicine*. 2013;7(4):505–16. DOI: 10.2217/bmm.13.79
- Scaglia F. Clinical Spectrum, Morbidity, and Mortality in 113 Pediatric Patients With Mitochondrial Disease. *Pediatrics*. 2004;114(4):925–31. DOI: 10.1542/peds.2004-0718
- Montserrat L, Gimeno-Blanes JR, Marín F, Hermida-Prieto M, García-Honrubia A, Pérez I et al. Prevalence of Fabry Disease in a Cohort of 508 Unrelated Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(25):2399–403. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.06.062
- Yang Z, McMahon CJ, Smith LR, Bersola J, Adesina AM, Breinholt JP et al. Danon Disease as an Underrecognized Cause of Hypertrophic Cardiomyopathy in Children. *Circulation*. 2005;112(11):1612–7. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.546481
- Wilkinson JD, Lowe AM, Salbert BA, Sleeper LA, Colan SD, Cox GF et al. Outcomes in children with Noonan syndrome and hypertrophic cardiomyopathy: A study from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *American Heart Journal*. 2012;164(3):442–8. DOI: 10.1016/j.ahj.2012.04.018
- Sarkozy A, Digilio MC, Dallapiccola B. Leopard syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2008;3(1):13. DOI: 10.1186/1750-1172-3-13
- Falk RH. Diagnosis and Management of the Cardiac Amyloidoses. *Circulation*. 2005;112(13):2047–60. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.489187
- Rapezzi C, Quarta CC, Obici L, Perfetto F, Longhi S, Salvi F et al. Disease profile and differential diagnosis of hereditary transthyretin-related amyloidosis with exclusively cardiac phenotype: an Italian perspective. *European Heart Journal*. 2013;34(7):520–8. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs123
- Rapezzi C, Arbustini E, Caforio ALP, Charron P, Gimeno-Blanes J, Helio T et al. Diagnostic work-up in cardiomyopathies: bridging the gap between clinical phenotypes and final diagnosis. A position statement from the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *European Heart Journal*. 2013;34(19):1448–58. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs397
- Gorlin RJ, Anderson RC, Blaw M. Multiple Lentigenes Syndrome. *American Journal of Diseases of Children*. 1969;117(6):652–62. DOI: 10.1001/archpedi.1969.02100030654006
- Tajan M, Paccoud R, Branka S, Edouard T, Yart A. The RASopathy Family: Consequences of Germline Activation of the RAS/MAPK Pathway. *Endocrine Reviews*. 2018;39(5):676–700. DOI: 10.1210/er.2017-00232
- Rauen KA. The RASopathies. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*. 2013;14(1):355–69. DOI: 10.1146/annurev-genom-091212-153523
- Aoki Y, Niihori T, Inoue S, Matsubara Y. Recent advances in RASopathies. *Journal of Human Genetics*. 2016;61(1):33–9. DOI: 10.1038/jhg.2015.114
- Martínez-Quintana E, Rodríguez-González F. LEOPARD Syndrome: Clinical Features and Gene Mutations. *Molecular Syndromology*. 2012;3(4):145–57. DOI: 10.1159/000342251
- Voron DA, Hatfield HH, Kalkhoff RK. Multiple lentigenes syndrome. *The American Journal of Medicine*. 1976;60(3):447–56. DOI: 10.1016/0002-9343(76)90764-6
- Rizun L.I., Voronova T.S., Frolova Yu.V., Raskin V.V., Rumiantseva V.A., Zakliaz'minskaia E.V. et al. Progressive cardiomyopathy by the LEOPARD syndrome. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2012;12:56–61. [Russian: Ризун Л.И., Воронова Т.С., Фролова Ю.В., Раскин В.В., Румянцева В.А., Заключьминская Е.В. и др. Прогрессирующая гипертрофическая кардиомиопатия при синдроме LEOPARD. *Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова*. 2012;12:56-61]
- Golousenko I.Yu., Glebova L.I., Kuleshov A.N. LEOPARD syndrome, LAMB syndrome or disseminated lentigenes? *Consilium Medicum. Dermatology*. 2017;1:48–50. [Russian: Голоусенко И.Ю., Глебова Л.И., Кулешов А.Н. Синдром LEOPARD, синдром LAMB или диссеминированный лентициноз? *Дерматология. Приближение к журналу Consilium Medicum*. 2017;1:48-50]
- Sanaani A, Fuisz A. Cardiac Magnetic Resonance for Diagnosis and Risk Stratification. *Cardiology Clinics*. 2019;37(1):27–33. DOI: 10.1016/j.ccl.2018.08.002
- Maron BJ, Maron MS. The Remarkable 50 Years of Imaging in HCM and How it Has Changed Diagnosis and Management. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2016;9(7):858–72. DOI: 10.1016/j.jcmg.2016.05.003
- Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: Executive Summary. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72(14):1677–749. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.10.053
- O'Mahony C, Jichi F, Pavlou M, Monserrat L, Anastakis A, Rapezzi C et al. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM Risk-SCD). *European Heart Journal*. 2014;35(30):2010–20. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu439
- O'Mahony C, Akhtar MM, Anastasiou Z, Guttman OP, Vriesendorp PA, Michels M et al. Effectiveness of the 2014 European Society of Cardiology guideline on sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2018;105(8):623–31. DOI: 10.1136/heartjnl-2018-313700
- Wakabayashi Y, Yamazaki K, Narumi Y, Fuseya S, Horigome M, Wakui K et al. Implantable cardioverter defibrillator for progressive hypertrophic cardiomyopathy in a patient with LEOPARD syndrome and a novel PTPN11 mutation Gln510His. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2011;155(10):2529–33. DOI: 10.1002/ajmg.a.34194