

Pregledni članek / Review article

SINDROM LEOPARD – pregled literature s prikazom primera

LEOPARD SYNDROME – literature review and case presentation

A. Kotnik Pirš¹, S. Vesel², M. Žerjav Tanšek³, P. Kotnik⁴

(1) *Služba za pljučne bolezni, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija*

(2) *Služba za kardiologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija*

(3) *Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija*

IZVLEČEK

V prispevku predstavljamo primer dečka z zelo redko sindromsko boleznijo iz skupine nevrokardiofaciokutanih sindromov – sindromom LEOPARD. Značilni znaki sindroma so številne lentiginozne spremembe kože, motnje prevajanja srčnih impulzov, vidne v elektrokardiogramu, hipertelorizem, hipertrofična kardiomiopatija, pulmonalna stenoza, motnje v razvoju spolovil, nižja rast in sensorinevralna izguba sluha.

Sindrom dokončno potrdimo z genetskimi preiskavami. Za sindrom LEOPARD so značilne mutacije v genih *PTPN 11*, *RAF 1* in *BRAF*, ki kodirajo beljakovine iz signalne poti RAS-MAPK. Fenotipsko so bolniki najbolj podobni bolnikom s sindromom Noonan. Podobni so tudi patofiziološki vzroki bolezni. Razlikovanje med sindromoma je pomembno zaradi napovedi poteka bolezni in dolgoročne obravnave bolnikov.

Ključne besede: nizka rast, kardiomiopatija, lentigines, sindrom LEOPARD, sindrom Noonan.

ABSTRACT

The case of a boy with a very rare syndromic disease belonging to the group of neuro-cardio-facio-cutaneous syndromes – syndrome LEOPARD is presented. Typical clinical features of the syndrome are multiple skin lentigines, ECG conduction abnormalities, ocular hypertelorism, hypertrophic cardiomyopathy, pulmonary stenosis, abnormal genitalia, growth retardation and sensorineural deafness.

The diagnosis of the syndrome is confirmed by genetic analysis. Mutations in the *PTPN 11*, *RAF 1* and *BRAF* genes, encoding proteins in the RAS-MAPK signalling pathway, are associated with LEOPARD syndrome.

There is a significant overlap in clinical presentation and pathophysiological mechanisms with Noonan syndrome. The distinction between the two syndromes is important because of the disease prognosis and long-term patient management.

Key words: short stature, cardiomyopathy, lentigines, LEOPARD syndrome, Noonan syndrome.

UVOD

Sindrom LEOPARD uvrščamo v skupino nevrokardiofaciokutanih sindromov (1). Za vse sindrome iz te skupine so značilni displastična znamenja obraza, tipične kožne spremembe, anomalije srca in navadno tudi umska manjrazvitost oz. učne težave (1–5). Mednje uvrščamo tudi sindrom Noonan, sindrom neurofibromatoza-Noonan, kardiofacioku-

tani sindrom, Costellov sindrom, Legiusov sindrom (včasih poznan kot neurofibromatozi tipa 1 podoben sindrom) in druge (1–5).

Incidenca celotne skupine bolezni je 1/1.500–2.000 živorojenih otrok. Značilna je heterogenost klinične slike znotraj posameznega sindroma. Fenotipsko so si najbolj podobni bolniki s sindromom LEOPARD ter bolniki s sindromom Noonan. Oba sindroma se



Slika 1. Značilna displastična znamenja obraza (poudarjeni frontalni tuberi, hipertelorizem, ptoza, širok nosni koren, nižje položena ušesa), lentiginozne spremembe kože in vstavljen slušni aparat ob obojestranski senzornevralni naglušnosti.

Figure 1. Typical dysmorphic facial features (high forehead, hypertelorism, ptosis, wide nasal bridge, low-set ears), lentiginos of the skin, hearing aids due to bilateral sensory-neural deafness.

dedujeta avtosomno dominantno (3, 6) in pri obeh je najpogostejša mutacija gena *PTPN11*, redkeje *RAF 1* in *BRAF* (7). Poleg naštetih so možne tudi mutacije v drugih genih signalne poti RAS-MAPK, kar velja tudi za ostale nevrokardiofaciokutane sindrome, zato jih imenujemo tudi »RASopatije« (4). Čeprav je pri obeh sindromih vzrok boleznim mutacija v istem genu, je njuna klinična slika različna. Razlog se skriva v dejstvu, da so pri sindromu Noonan mutacije aktivirajoče, kar pomeni, da mutacija povzroči povečano encimsko aktivnost beljakovine, ki jo kodira mutirani gen, mutacije pri sindromu LEOPARD pa zmanjšajo aktivnost kodirane beljakovine (1, 8–9).

Diferencialno diagnosticiranje je pomembno zaradi napovedi poteka bolezni ter dolgoročne obravnave bolnikov.

PRIKAZ PRIMERA

Deček je bil rojen kot tretji otrok matere in očeta, ki nista v sorodu. Oče se zdravi zaradi sladkorne bolezni tipa 2. Mati je bila ob porodu stara 33 let. Nosečnost je potekala brez zapletov, v petem mesecu nosečnosti pa je zaradi akutne okužbe dihal prejela antibiotik amoksicilin. Deček je bil rojen ob izračunanem roku poroda v glavični vstavi s porodno dolžino 52 cm in težo 3.860 g. Ob porodu je prejel oceno po Apgarjevi 9/9/9, kasneje so ugotavljali blago hipotonijo, zaradi katere ga je od četrtega meseca obravnaval nevrofizioterapevt.

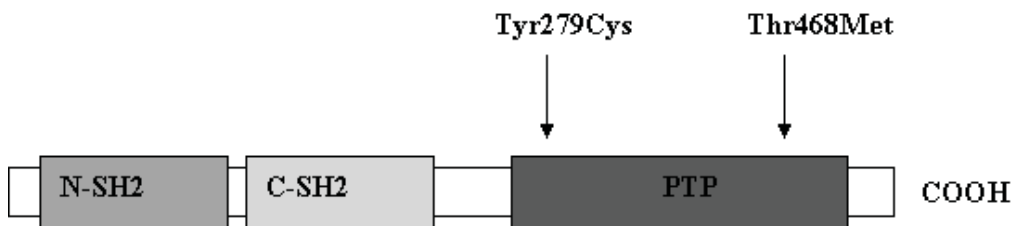
Takoj po rojstvu so nad srcem slišali šum, zaradi katerega sta ga obravnavala neonatolog in kardiolog. Ugotovili so hipertrofično kardiomiopatijo in uvedli zdravljenje z blokatorjem beta.

Deček je slabo pridobival na telesni teži, zato se je kot dojenček zdravil pri gastroenterologu. Takrat opravljene preiskave so bile v mejah normalnih vrednosti, v obdobju novorojenčka ugotovljena preobčutljivost na kravje mleko pa je izzvenela.

Pri starosti 8 mesecev so zaradi hipertrofične kardiomiopatije opravili pregled pri genetiku, ki je ugotovil diskretna displastična znamenja, kot so trikotno oblikovana glavica s poudarjenim kranialnim delom, izbočenim čelom s poudarjenimi frontalnimi tuberi, večjimi, nizko položenimi in nazaj zasukanimi uhlji, visoko obokanim trdim nebom, ter širše distalne falange prstov rok in izrazito hiperlaksne sklepe. Ugotovili so tudi nizko rast, ki sicer ni družinsko pogojena. Spremembe po koži niso opisali.

Ob redni nevrofizioterapiji je deček shodil pri starosti 12 mesecev in se tudi motorično primerno razvijal. Upočasnen je bil govorni razvoj. Otorinolaringolog je potrdil obojestransko senzorevralno naglušnost, zaradi katere so mu pri dveh letih vstavili polžev vsadek. Po vstavitvi polževega vsadka je deček tudi govorno napredoval.

Pri dveh letih so ob rednem pregledu v kardiološki ambulanti na koži opazili številne lentiginozne



Slika 2. Zgradba beljakovine *PTPN11*. Za sindrom LEOPARD značilni mutaciji sta locirani na eksonu 7 in 12 domene PTP na C-terminalnem delu beljakovine.

Figure 2. *PTPN11* protein structure. For LEOPARD syndrome reported mutations are localized on exone 7 and 12 in the PTP domain on the C-terminal end of the protein.

spremembe, zaradi katerih so posumili na sindrom LEOPARD. Kardiolog je dečka napotil k dermatologu, ki se je strinjal s podano diagnozo. Opravili so molekularnogenetske preiskave, ki so potrdile heterozigotno mutacijo v sedmem eksonu gena *PTPN11*. Potrjena mutacija c.836A>G (p.Thr279Cys) je značilna za sindrom LEOPARD (2).

Zaradi nizke rasti, hipertrofične kardiomiopatije, številnih lentiginoznih sprememb kože in senzori-nevralne naglušnosti dečka še naprej redno obravnavajo ustrezni specialisti – endokrinolog, kardiolog, dermatolog, otorinolaringolog in surdopedagog. Redno prejema blokatorje beta. Ob stabilnem stanju kardiomiopatije in zaradi nizke rasti ob dokazanem zmanjšanem izločanju ravnega hormona so predlagali zdravljenje z ravnim hormonom, za katerega pa se starši zaenkrat niso odločili.

OPIS SINDROMOV IN DIFERENCIALNO DIAGNOSTICIRANJE

Sindrom LEOPARD

Leta 1969 je R. J. Görlin s sodelavci prvič opisal sindrom LEOPARD in ga je poimenoval z akronimom najpogosteje ugotovljenih kliničnih znakov (10):

L – lentiginozne spremembe kože;

E – motnje prevajanja, vidne na elektrokardiogramu srca;

O – očesni hipertelorizem;

P – pulmonalna stenoza;

A – abnormalna spolovila;

R – retardacija v rasti;

D – senzori-nevralna gluhost (angl. *deafness*).

Leta 2002 je Digilio s sodelavci potrdil diagnozo sindroma LEOPARD z molekularno analizo (7). Na bolezen navadno posumimo na podlagi fenotipskih značilnosti, potrdimo pa jo z molekularnogenetskimi preiskavami (1, 11–12). Pri 90 % bolnikov bolezen povzroča mutacija gena *PTPN11* na dolgem kraku kromosoma 12 (12q24.13) (13).

SHP-2 je sestavljena iz dveh SH2 domen (angl. *SRC homology 2*) in domene za beljakovino tirozin fosfatazo - PTP (angl. *protein tyrosine phosphatase*). Kadar je PTP vezana na SH2 je PTP katalitično neaktivna. Vezava fosfopeptida na SH2 pa povzroči sferično konformacijo katalitičnega mesta PTP in SHP-2 postane katalitično aktiven. Nesmiselne mutacije na PTP domeni, ki so značilne za sindrom LEOPARD, vplivajo na interakcijo med SH2 in PTP tako, da je PTP ves čas aktivna.

Do sedaj je znanih 11 nesmiselnih mutacij gena *PTPN11*. Nekatere so vezane na domeno SH2, druge pa na domeno PTP. Menijo, da sta mutaciji Tyr279Cys na eksonu 7 in Thr468Met na eksonu 12, ki sta vezani na domeno PTP najbolj značilni za sindrom LEOPARD in povzročajo za sindrom značilne lentige (7).

Mutacije v eksonih 7 in 12 povezujejo s pojavom hipertrofične kardiomiopatije, mutacije v eksonu 13 pa z hitro napredujočo hudo obojestransko obstruktivno hipertrofično kardiomiopatijo, ki se pogosto prične že prenatalno ter hudimi kardiološkimi zapleti kot je srčno popuščanje, motnje srčnega ritma in nenadna smrt (1, 14–16).

Gen *PTPN11*, kodira beljakovino SHP2 (angl. *SRC homology 2*), ki je citoplazemska signalna molekula v receptorjih za rastne dejavnike, citokine in hormone, predvsem v signalni poti RAS-MAPK (angl. *RAS-mitogen activated protein kinase pathway*) (8). V 10 % sindrom povzroča mutacija gena *RAF1* na kratkem kraku kromosoma 3 (3p25) ali gena *BRAF* na dolgem kraku kromosoma 7 (7q34) (17). Pri bolnikih brez mutacije gena *PTPN11* opisujejo večjo pogostost nenadne smrti v družini, bradiaritmij in drugih motenj srčnega ritma ter pogostejše povečanje levega atrija (1, 14–15).

Bolezen se deduje avtosomno dominantno s prenosom z obolelih matere/očeta, pogoste pa so tudi na novo nastale mutacije. Bolezen je redka, saj naj bi na svetu do sedaj prepoznali približno 200 bolnikov (1, 13, 17).

Sindrom ugotovimo postnatalno. Novorojenci imajo navadno za gestacijsko starost normalni porodno telesno težo in dolžino. Pri polovici bolnikov se rast kasneje upočasni, zato ugotavljamo nižjo ali nizko rast. Pri nekaterih bolnikih ugotavljamo pomanjkanje izločanja ravnega hormona (18–20).

Za sindrom so patognomonične lentiginozne spremembe kože (Slika 3). Gre za razpršene temnorjave makule v ravni koži. Navadno jih ob rojstvu ne najdemo (11). Pojavljati se začnejo po četrtem ali petem letu starosti, in sicer predvsem po obrazu, vratu in trupu. Pojavljanje ni povezano z izpostavljanjem soncu. Število lentiginoznih sprememb lahko do odraslosti poraste tudi na tisoč in več (1). Pomembno je sledenje pri dermatologu, saj se vča-



Slika 3. Lentiginozne spremembe kože.
Figure 3. Lentiginos of the skin.

Tabela 1. Fenotipske značilnosti bolnikov s sindromom LEOPARD in sindromom Noonan.

Table 1. Phenotypic characteristics of subjects with LEOPARD and Noonan syndrome.

	Sindrom LEOPARD	Sindrom Noonan
Koža	<ul style="list-style-type: none"> • lentiginozne spremembe • madeži barve bele kave 	/
Srce	<ul style="list-style-type: none"> • hipertrofična kardiomiopatija • pulmonalna stenoza 	<ul style="list-style-type: none"> • pulmonalna stenoza • hipertrofična kardiomiopatija • prirojene srčne napake: defekt atrijskega septuma tipa sekundum, defekti atrioventrikularnega septuma
Oči	<ul style="list-style-type: none"> • hipertelorizem 	<ul style="list-style-type: none"> • hipertelorizem • antimongoloidno položene oči • epikantus
Ušesa	<ul style="list-style-type: none"> • nizko položena ušesa 	<ul style="list-style-type: none"> • nizko položena ušesa
Sluh	<ul style="list-style-type: none"> • senzorinevralna gluhost 	<ul style="list-style-type: none"> • gluhost
Rast	<ul style="list-style-type: none"> • nižja/nizka rast 	<ul style="list-style-type: none"> • nizka rast
Vrat	<ul style="list-style-type: none"> • kratek vrat 	<ul style="list-style-type: none"> • kratek vrat • pterigij
Spolne žleze	<ul style="list-style-type: none"> • kriptorhidizem, hipospadija • atrofija jajčnikov 	<ul style="list-style-type: none"> • redko kriptorhidizem
Umska razvitost	<ul style="list-style-type: none"> • redko upočasnjen razvoj 	<ul style="list-style-type: none"> • upočasnjen razvoj • učne težave • hujša manjrazvitost
Kri	/	<ul style="list-style-type: none"> • von Willebrandova bolezen • pomanjkanje faktorjev XI in XII • trombocitopenija
Limfno tkivo	/	<ul style="list-style-type: none"> • limfangiektazija
Okostje	<ul style="list-style-type: none"> • redko deformacije hrbtenice (skolioza) • <i>pectus excavatum</i> • <i>pectus carinatum</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • deformacije hrbtenice (skolioza), <i>pectus excavatum</i> • <i>pectus carinatum</i> • <i>cubitus valgus</i> • anomalije vretenc

sih maligno preobrazijo (21).

Pri 20 % bolnikov ugotavljamo senzorinevralno izgubo sluha, ki jo lahko prepoznamo s presejalnimi testi ob rojstvu ali kasneje. Bolniki z izgubo sluha potrebujejo redno vodenje pri otorinolaringologu z rednim spremljanjem (avdiometrija) ter obravnavo pri surdopedagogih.

Bolniki imajo lahko normalne umske sposobnosti, težave pri učenju ali celo težjo umsko manjrazvitost (12).

Pogosto so prisotna displastična znamenja, ki pa so lahko blaga. Značilna displastična znamenja so hipertelorizem, ptoza in nizko položena ušesa (13).

Pri 80 % bolnikov ugotavljamo spremembe v elektrokardiogramu srca (EKG) in hipertrofično kardiomiopatijo, pri 20 % pa pulmonalno stenozo (16). V EKG je najpogosteje prisoten levostranski ali desnostranski odklon osi QRS v frontalnih odvodih kljub odsotnosti strukturnih anomalij srca. Najdemo še znake levostranske ali obojestranske hipertrofije ventriklov, valove q, podaljšano dobo QTc in motnje repolarizacije (1, 14). Zaradi nevarnosti nenadne srčne smrti mora bolnike redno spremljati kardiolog. Včasih moramo zdraviti kardiomiopatijo ali pomembno zožitev pulmonalne zaklopke (15). Ob morebitnem uvajanju ravnega hormona za zdravljenje nizke rasti je pomembno sodelovanje kardiologa in endokrinologa.

Pri dečkih lahko zasledimo tudi kriptorhidizem ali hipospadijo, običajno je zmanjšana tudi plodnost. Pri deklicah so slabše razviti jajčniki, puberteta je navadno zakasnjena (1).

Sindrom Noonan

Zaradi velike podobnosti s sindromom LEOPARD v prispevku sindrom Noonan predstavljamo na kratko. Sindrom je prva opisala kardiologinja Jacqueline Noonan leta 1968 (22). Je pogostejši od sindroma LEOPARD, saj prevalenco ocenjujejo na 1/1.000–2.500 živorojenih otrok. Deduje se avtosomno

mno dominantno, nove mutacije pa so redkejšje.

Gre za genetsko heterogen sindrom, povezan z več opisanimi mutacijami. V 70 % sindrom povzročajo mutacije genov *PTPN11*, *SOS1*, *KRAS*, *RAF1*, *BRAF* in *MEK1* (4).

Za sindrom so značilna displastična znamenja: visoko čelo, hipertelorizem, antimongoloidno položene oči, epikantus, ptoza, nizko položena in posteriorno zasukana ušesa, kratek vrat s pterigijem in nizko narastišče las na temenu (3, 5).

Navadno so prisotne tudi različne anomalije srca, kot so defekti atrijskega septuma, defekti atrioventrikularnega septuma, redko tudi koarktacija aorte. Pogosti sta hipertrofična kardiomiopatija in pulmonalna stenoza. Pri vseh novorojenčkih, pri katerih sumimo na sindrom Noonan, priporočamo ultrazvočno preiskavo srca za opredelitev morebitne patologije srca, ki se lahko pojavi tudi kasneje v življenju (3–5).

Novorojenčki s sindromom Noonan so običajno normalno dolgi in težki za gestacijsko starost, nekateri so celo večji in težji. V prvem letu in pol se pojavijo težave pri hranjenju, zaradi katerih nekateri potrebujejo gastrostomo. Zastoj v rasti se prične postnatalno in se odraža v nizki rasti, zaradi katere se večkrat odločimo tudi za zdravljenje z rastnim hormonom (3, 5).

Pogosto se otroci umsko počasneje razvijajo in vsaj tretjina otrok ima kasneje precejšnje učne težave. Opisujejo tudi večjo pogostost motenj pozornosti (3, 5).

Diferencialno diagnosticiranje sindroma LEOPARD in sindroma Noonan

Diferencialno diagnosticiranje sindromov LEOPARD in Noonan na podlagi fenotipskih značilnosti bolnika je v prvih letih zelo zahtevno. Lentiginozne spremembe kože ter madeži barve bele kave, ki so

patognomični za sindrom LEOPARD, se večina pojavi kasneje, šele po četrtem letu (13). Prenatalno na sindrom LEOPARD pomislimo, če pri plodu z normalnim kariotipom ugotovimo hipertrofično kardiomiopatijo (14). V tem primeru je na mestu klinični pregled staršev z iskanjem znakov sindroma LEOPARD ter molekularno diagnosticiranje z iskanjem mutacij na področju genov *PTPN11*, *RAF1* in *BRAF* (2).

Tabela 2. Genotipske značilnosti bolnikov s sindromom LEOPARD in sindromom Noonan. Prizadeti geni so razporejeni v padajočem vrstnem redu glede na pogostost.

Table 2. Genotypic characteristics of subjects with LEOPARD and Noonan syndrome. Possible causal genes are listed in decreasing order according to the frequency of their involvement.

Sindrom LEOPARD	Sindrom Noonan
<i>PTPN11</i>	<i>PTPN11</i>
<i>RAF1</i>	<i>SOS1</i>
<i>BRAF</i>	<i>RAF1</i>
	<i>SHOC2</i>
	<i>BRAF</i>
	<i>KRAS</i>
	<i>MEK1</i>

RAZPRAVLJANJE IN ZAKLJUČKI

Sindrom LEOPARD ter sindrom Noonan sodita v skupino nevrokardiofaciokutanih sindromov, imenovanih tudi »RASopatije« (2). Sindromi v tej skupini se genotipsko in fenotipsko v določeni meri prekrivajo. Diferencialna diagnostika med sindromi je pomembna zaradi napovedi poteka bolezni ter dolgoročne obravnave bolnikov.

V največji meri se genotipsko in fenotipsko prekrivata sindroma LEOPARD in Noonan. Z molekularno genetskimi študijami so ugotovili, da lahko sindroma ločimo glede na opredeljene mutacije *PTPN11* gena. Mutacija domene PTP beljakovine SHP-2 Thr468Met na eksonu 12 je značilna za 70% bolnikov s sindromom LEOPARD, redkejša pa je mutacija Tyr279Cys na eksonu 7. Prav to mutacijo smo našli tudi pri našem bolniku. Za bolnike z Noonanovim sindromom so prav tako značilne mutacije *PTPN11* gena, vendar v dveh tretjinah primerov

na domeni SH2, torej na drugi domeni beljakovine SHP-2 (7, 23).

Ločevanje bolnikov glede na fenotipske lastnosti je težko, predvsem v zgodnjem obdobju, ko klinična slika (predvsem lentiginozne spremembe kože in madeži bele kave) še ni povsem izoblikovana (11). Pomembno je, da bolnike spremljamo in vodimo glede na njihove težave v okviru širše skupine specialistov – genetik, endokrinolog, kardiolog, otorinolaringolog, dermatolog, ortoped. Sodelovanje je pomembno tudi ob uvajanju zdravil, saj lahko zdravila lajšajo težave enega organskega sistema ob tem pa slabšajo delovanje drugega (24).

S prikazanim primerom smo predstavili klinično sliko redkega sindroma LEOPARD. Iz prikaza primera je razvidno, da je za dokončno diagnozo potrebno dobro sodelovanje različnih sub-specialistov pediatrov in tudi redno spremljanje otroka, saj klinični znaki s časom postajajo bolj izraziti in značilni. Le z dobrim sodelovanjem lahko tudi bolnikom z redkimi boleznimi omogočimo dobro oskrbo z zmanjšano obolenostjo in umrljivostjo.

LITERATURA

1. Sarkozy A, Digilio MC, Dallapiccola B. Leopard syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2008; 3: 13.
2. Tartaglia M, Gelb BD. Noonan syndrome and related disorders: genetics and pathogenesis. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2005; 6: 45-68.
3. Tartaglia M, Gelb BD, Zenker M. Noonan syndrome and clinically related disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011; 25 (1): 161-79.
4. Tartaglia M, Zampino G, Gelb BD. Noonan syndrome: clinical aspects and molecular pathogenesis. *Mol Syndromol* 2010; 1 (1): 2-26.
5. van der Burgt I. Noonan syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2: 4.
6. Zenker M, Buheitel G, Rauch R, Koenig R, Bosse K, Kress W et al Genotype-phenotype

- correlations in Noonan syndrome. *J Pediatr* 2004; 144 (3): 368-74.
7. Digilio MC, Conti E, Sarkozy A, Mingarelli R, Dottorini T, Marino B, Pizzuti A, Dallapiccola B. Grouping of multiple-lentigines/LEOPARD and Noonan syndromes on the PTPN11 gene. *Am J Hum Genet* 2002; 71 (2): 389-94.
 8. 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 (10): 6785-92.
 9. Pandit B, Sarkozy A, Pennacchio LA, Carta C, Oishi K, Martinelli S et al. Gain-of-function RAF1 mutations cause Noonan and LEOPARD syndromes with hypertrophic cardiomyopathy. *Nat Genet* 2007; 39 (8): 1007-12.
 10. Gorlin RJ, Anderson RC, Blaw M. Multiple lentigenes syndrome. *Am J Dis Child* 1969; 117 (6): 652-62.
 11. Digilio MC, Sarkozy A, de Zorzi A, Pacileo G, Limongelli G, Mingarelli R et al. LEOPARD syndrome: clinical diagnosis in the first year of life. *Am J Med Genet A* 2006; 140 (7): 740-6.
 12. Sarkozy A, Conti E, Digilio MC, Marino B, Morini E, Pacileo G. Clinical and molecular analysis of 30 patients with multiple lentigines LEOPARD syndrome. *J Med Genet* 2004; 41 (5): e68.
 13. Kim J, Kim MR, Kim HJ, Lee KA, Lee MG. LEOPARD Syndrome with PTPN11 Gene Mutation Showing Six Cardinal Symptoms of LEOPARD. *Ann Dermatol* 2011; 23 (2): 232-5.
 14. Limongelli G, Pacileo G, Marino B, Digilio MC, Sarkozy A, Elliott P et al. Prevalence and clinical significance of cardiovascular abnormalities in patients with the LEOPARD syndrome. *Am J Cardiol* 2007; 100 (4): 736-41.
 15. Limongelli G, Pacileo G, Russo MG, Sarkozy A, Felicetti M, Di Salvo G et al. Severe, early onset hypertrophic cardiomyopathy in a family with LEOPARD syndrome. *J Prenat Med* 2008; 2 (2): 24-6.
 16. Sarkozy A, Conti E, Seripa D, Digilio MC, Grifone N, Tandoi C et al. Correlation between PTPN11 gene mutations and congenital heart defects in Noonan and LEOPARD syndromes. *J Med Genet* 2003; 40 (9): 704-8.
 17. Legius E, Schrandt-Stumpel C, Schollen E, Pulles-Heintzberger C, Gewillig M, Fryns JP. PTPN11 mutations in LEOPARD syndrome. *J Med Genet* 2002; 39 (8): 571-4.
 18. Binder G, Neuer K, Ranke MB, Wittekindt NE. PTPN11 mutations are associated with mild growth hormone resistance in individuals with Noonan syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90 (9): 5377-81.
 19. Cotterill AM, McKenna WJ, Brady AF, Sharland M, Elswawi M, Yamada M et al. The short-term effects of growth hormone therapy on height velocity and cardiac ventricular wall thickness in children with Noonan's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81 (6): 2291-7.
 20. Brown DC, Macfarlane CE, McKenna WJ, Patton MA, Dunger DB, Savage MO et al. Growth hormone therapy in Noonan's syndrome: non-cardiomyopathic congenital heart disease does not adversely affect growth improvement. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002; 15 (6): 851-2.
 21. Kratz CP, Rapisuwon S, Reed H, Hasle H, Rosenberg PS. Cancer in Noonan, Costello, cardiofaciocutaneous and LEOPARD syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2011; 157 (2): 83-9.
 22. Noonan JA. Hypertelorism with Turner phenotype. A new syndrome with associated congenital heart disease. *Am J Dis Child* 1968; 116 (4): 373-80.
 23. Tartaglia M, Mehler EL, Goldberg R, Zampino G, Brunner HG, Kremer H et al. Mutations in PTPN11, encoding the protein tyrosine phosphatase SHP-2, cause Noonan syndrome. *Nat Genet*. 2001; 29 (4): 465-8.
 24. Lee PA, Ross J, Germak JA, Gut R. Effect of 4 years of growth hormone therapy in children with Noonan syndrome in the American Norditropin Studies: Web-Enabled Research (ANSWER) Program. *International Journal of Pediatric Endocrinology* 2012, 2012: 15.

Kontaktna oseba / Contact person:

Doc. dr. Primož Kotnik, dr. med.

Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in
presnovne bolezni

Pediatrična klinika

UKC Ljubljana

Bohoričeva 20

1000 Ljubljana

Slovenija

E-pošta: primoz.kotnik@mf.uni-lj.si

Prispelo/Received: 6.2.2013

Sprejeto/Accepted: 8.7.2013