

Laporan Kasus**Gangguan pendengaran pada sindroma LEOPARD****Semiramis Zizlavsky, Ronny Suwento, Dina Alia**Departemen Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok – Bedah Kepala Leher
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia – Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo
Jakarta**ABSTRAK**

Latar belakang: Sindroma Leopard merupakan kasus yang jarang ditemukan dan dari publikasi yang ada, hingga saat ini hanya terdapat 200 kasus di seluruh dunia. Sindroma Leopard merupakan singkatan dari *Lentiginos multipel, Electrocardiographic conduction, Ocular hypertelorism, Pulmonary stenosis, Abnormality of genitalia, Retardation of growth and sensorineural Deafness*. Kelainan ini disebabkan oleh mutasi gen PTPN11 dengan gambaran klinis yang khas. **Tujuan:** Kasus ini diajukan agar spesialis THT mengenali gejala sindroma Leopard yang dapat melibatkan gangguan pendengaran berupa *sensorineural hearing loss* (SNHL) sehingga tidak terjadi keterlambatan dalam penatalaksanaan. **Kasus:** Perempuan berusia 29 tahun dengan lentiginosa multipel, skoliosis dan defek septum atrium. Ia memiliki 2 anak laki-laki kembar yang salah satunya mengalami kriptorkismus dan anak perempuan usia 10 bulan yang menderita hipertrofi septum asimetris dan juga menderita multipel lentiginosa. Mereka dikonsulkan ke THT dari bagian kulit RSCM untuk pemeriksaan fungsi pendengaran dengan kecurigaan sindroma Leopard. Pada pemeriksaan audiometri diperoleh hasil pada ibu berupa tuli konduktif ringan (40 dB) telinga kanan akibat perforasi membran timpani. Dua orang anak kembar menunjukkan hasil tuli saraf di atas frekuensi 4000 Hz. Pemeriksaan *Brainstem Evoked Response Audiometry* (BERA) pada anak perempuan menunjukkan tuli saraf ringan (40 dB) di telinga kanan. Genogram menunjukkan kelainan autosom dominan. **Penatalaksanaan:** Tindak lanjut berupa pemeriksaan pendengaran secara berkala dianggap penting untuk mendeteksi terjadinya awitan lambat. **Kesimpulan:** SNHL merupakan salah satu manifestasi sindroma Leopard yang perlu diperiksa untuk mendeteksi terjadi awitan lambat.

Kata kunci: *Sensorineural hearing loss* (SNHL), sindroma Leopard, lentiginosa multipel.

ABSTRACT

Background: *Leopard syndrome is a rare case, only around 200 cases has been reported worldwide. Leopard syndrome is abbreviation for multipel Lentiginos, Electrocardiographic conduction, Ocular hypertelorism, Pulmonary stenosis, Abnormality of genitalia, Retardation of growth, and sensorineural Deafness. This disorder suggests a possible relation between PTPN11 gene mutations and distinct clinical features.* **Purpose:** *This case is presented so that ENT specialists could identify signs and symptoms of Leopard Syndrome which manifest as sensorineural hearing loss (SNHL).* **Case:** *We report a 29 year old woman with multiple lentiginos, scoliosis and atrial septal defect. She has 4 year old twin boys, one of them has cryptorchidism and a 10 month old girl with asymmetric septal hypertrophy and they also have multipel lentiginos. They were referred to ENT Department for auditory function screening since Leopard syndrome is suspected. The audiometry of the mother reveals mild conductive deafness (40 dB) in right ear due to tympanic membrane perforation. Audiometry of the twin boys reveals sensorineural hearing loss above 4000 Hz frequency. Brainstem Evoked Response Audiometry (BERA) of the daughter*

reveals mild sensorineural hearing loss (40 dB) on right ear. Genogram shows that the disorders is dominant autosomal inherited. **Management:** Periodic auditory examination for sensorineural hearing loss is recommended since delayed onset could occur. **Conclusion:** Sensorineural hearing loss is a manifestation of Leopard syndrome that should be assessed early and periodically to detect delayed onset.

Keywords: Sensorineural hearing loss (SNHL), Leopard syndrome, generalized lentiginosa.

Alamat korespondensi: Semiramis Zizlavsky, email: miragipsy@yahoo.com

PENDAHULUAN

Gorlin seperti yang dikutip oleh Sarkozi¹ menyatakan sindroma Leopard ini merupakan akronim kelainan yang dapat mengenai beberapa organ.

Sindroma Leopard merupakan sebuah akronim yang berasal dari *Lentiginos multipel*, *Electrocardiographic conduction*, *Ocular hypertelorism*, *Pulmonary stenosis*, *Abnormality of genitalia*, *Retardation of growth*, *sensorineural Deafness*. Sindroma ini dikenal juga sebagai sindroma lentiginosa multipel, sindroma Moynahan, lentiginosa profusa dan lentiginosa kardiomiopati progresif.¹⁻³

Sindroma Leopard dilaporkan pertama kali oleh Zeisler dan Becker pada tahun 1936, yang ditemukan pada seorang perempuan berumur 24 tahun dengan lentiginosa multipel yang terus bertambah sejak lahir hingga usia pubertas, pektus karinatum, hipertelorisme dan prognatisme. Sindroma Leopard sangat jarang ditemukan dan hingga saat ini dilaporkan tidak lebih dari 200 kasus di dunia. *Sensorineural hearing loss* (SNHL) merupakan manifestasi klinik yang paling sedikit ditemukan pada sindroma Leopard, yaitu sebanyak 15-25%.^{1,4}

Patofisiologi penyakit ini masih belum diketahui. Dari beberapa penelitian yang dilaporkan, diduga terjadi mutasi gen PTPN11 (*Shp2*) pada 90% kasus sindroma Leopard. Penyakit ini tidak dipengaruhi jenis kelamin.⁵

Diagnosis sindroma Leopard dapat ditegakkan dengan melakukan pemeriksaan lengkap seperti pemeriksaan kardiologi, genito-urinaria, evaluasi neurologi dan pemeriksaan pendengaran.¹

Sindroma Leopard diturunkan secara autosomal dominan dengan karakteristik yang bervariasi, seperti postur tubuh pendek, dismorfisme wajah,

kelainan jantung dan lesi hiperpigmentasi kulit khususnya lentiginosa multipel dan *café-au-lait spots* (wajah/tubuh penuh dengan bercak-bercak coklat). Voron seperti dikutip oleh Sarkozi¹ mengelompokkan gejala penyakit ke dalam sembilan kategori, yaitu abnormalitas kulit, jantung, genito-urinaria, endokrin, defek neurologik, dismorfisme kepala-wajah, tubuh pendek, anomali tulang dan riwayat keluarga yang diturunkan secara autosomal dominan. Ia mengatakan diagnosis klinis sindroma Leopard ditegakkan saat timbulnya lentiginosa multipel dan 2 dari gejala di atas. Jika tidak ditemukan lentiginosa maka kriteria diagnosis berupa 3 gejala dengan riwayat keluarga terdekat mengalami sindroma Leopard.

Pasien dengan sindroma Leopard lentiginosa multipel dan kelainan jantung membutuhkan pemeriksaan fisik secara menyeluruh. Tuli sensorineural dapat timbul seiring dengan bertambahnya usia sehingga diperlukan pengawasan ketat selama masa kanak-kanak karena diagnosis yang terlambat dapat mengganggu perkembangan neuropsikomotor dan proses belajar. Gangguan pendengaran dapat dideteksi sejak lahir atau masa kanak-kanak, namun demikian gangguan pendengaran dapat timbul setelah dewasa.^{1,4,5}

Pemeriksaan uji molekular seperti *direct sequencing* diperlukan untuk menegakkan diagnosis. Digilio seperti yang dikutip oleh Sarkozi¹ menyatakan diagnosis sindroma Leopard pada 1 tahun pertama kelahiran dapat dicurigai dengan munculnya 3 gejala, termasuk dismorfisme wajah dan *café-au-lait spots*.^{1,4}

Identifikasi mutasi gen PTPN11 merupakan standar baku emas penegakan diagnosis sindroma Leopard. Pemeriksaan laboratorium meliputi analisis molekular mutasi gen PTPN11 dan mutasi gen *RAF1*. Penatalaksanaan sindroma Leopard

berdasarkan manifestasi klinis yang timbul.^{1,4}

Kasus ini diajukan agar spesialis THT mengenali gejala sindroma Leopard yang dapat melibatkan gangguan pendengaran berupa SNHL, sehingga tidak terjadi keterlambatan dalam penatalaksanaan.

LAPORAN KASUS

Seorang perempuan usia 29 tahun, memiliki 2 anak laki-laki kembar identik berusia 5 tahun dan seorang anak perempuan berusia 18 bulan. Mereka dikonsulkan dari Departemen Kulit dan Kelamin RSCM untuk mengetahui fungsi pendengaran karena kecurigaan sindroma Leopard. Pasien tidak mengeluhkan adanya gangguan pendengaran dan telinga berdenging. Terdapat riwayat keluar cairan dari telinga kanan sejak kecil. Tidak ada keluhan mual muntah, sakit kepala hebat, pusing berputar dan gangguan keseimbangan.

Pada hampir seluruh permukaan tubuh ibu terdapat bercak coklat sejak berusia 5 tahun, seiring waktu bertambah besar, sebagian berwarna lebih gelap dan jumlah semakin banyak, tidak terdapat gejala gatal, nyeri atau kemerahan.

Pada ibu, riwayat sesak napas, cepat lelah jika beraktivitas, keringat dingin, kebiruan di ujung jari dan bibir, nyeri dada, telapak tangan sering basah disangkal. Tidak ada keluhan gangguan penglihatan. Tidak terdapat keluhan masalah kandungan. Kecerdasan pasien terlihat dalam batas normal, pendidikan terakhir sampai SLTA dan tidak terdapat gangguan interaksi dengan lingkungan sekitarnya.

Kedua anak kembar pasien mengalami gangguan tumbuh kembang. Anak baru bisa berjalan tertatih sekitar usia 15 bulan dan mengucapkan "mama" ketika usia 16 bulan. Saat ini pasien sudah dapat berbicara dengan lancar. Keluhan bercak coklat di tubuh baru muncul saat anak berusia 5 bulan. Berat badan sukar naik, tubuh pasien tampak lebih kecil dibandingkan teman sebayanya. Anak kembar terlihat sangat aktif, sulit berkonsentrasi dan perhatian mudah teralih.

Anak perempuan pasien berusia 10 bulan baru dapat mengeluarkan 1-2 patah kata dan saat ini

sudah bisa berjalan. Sejak lahir berat badan sukar naik dan perawakan tampak lebih kecil dibandingkan anak seusianya. Ditemukan juga bercak kulit yang sama. Seperti juga pada anak kembar laki-lakinya, tidak ditemukan gejala kelainan neurologis, jantung, genitourinaria, endokrin dan skeletal secara pemeriksaan fisik.

Dari pemeriksaan fisik telinga kanan ibu terdapat liang telinga lapang, membran timpani perforasi subtotal, tidak ada sekret. Pemeriksaan audiometri menunjukkan tuli konduktif derajat ringan (40 dB) pada telinga kanan.

Pada telinga kanan dan kiri kedua anak kembar tampak liang telinga lapang, membran timpani utuh. Pemeriksaan audiometri menunjukkan hasil SNHL ringan pada nada tinggi di atas 4000 Hz yaitu 35 dB pada kedua anak kembar. Hasil pemeriksaan *otoacoustic emission* (OAE) pada anak kembar pertama, terdapat gangguan fungsi koklea pada telinga kanan. Pada anak kembar kedua, hasil OAE menunjukkan kedua fungsi koklea baik.

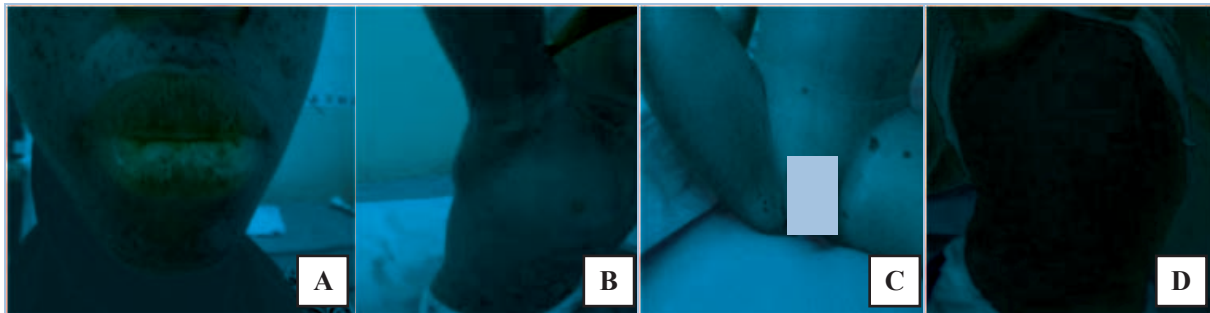
Pada kedua telinga anak perempuan tampak liang telinga lapang dan membran timpani utuh. Pemeriksaan *brainstem evoked response audiometry* (BERA) diperoleh hasil SNHL derajat ringan (40 dB) pada telinga kiri.

Dari riwayat keluarga, salah seorang saudara laki-laki dari pihak ibu memiliki bercak coklat yang sama tetapi jumlahnya sedikit. Nenek dari pihak ibu meninggal dunia pada usia 55 tahun karena penyakit kebocoran jantung dan tidak diketahui apakah memiliki keluhan kulit yang sama. *Pedigree* pada tiga generasi dapat dilihat bahwa pewarisan sesuai dengan autosomal dominan.

Keempat pasien didiagnosis sindroma Leopard, sang ibu memiliki lentiginosa multipel, kelainan jantung berupa ASD dan regurgitasi pulmonar ringan, serta skoliosis. Fungsi pendengaran anak kembar menunjukkan SNHL pada nada tinggi di atas 4000 Hz, lentiginosa multipel. Anak kembar pertama dengan *undescendent testis sinistra* (kriptorkismus), tubuh pendek dan terdapat keterlambatan tumbuh kembang pada kedua anak kembar, didiagnosis dengan *attention deficit*

hyperactive disorder (ADHD). Anak perempuan dengan SNHL derajat ringan (40 dB) pada telinga kiri, lentiginosa multipel, kelainan EKG, hiper-

tropi septum jantung asimetris, hipertelorisme okular, tubuh pendek, dan keterlambatan tumbuh kembang.



Gambar 5: (A). Ibu; (B) Anak laki-laki kembar I; (C) Anak laki-laki kembar II; (D) Anak ketiga, perempuan.

Ketiga anak perlu dipantau fungsi pendengaran secara berkala untuk evaluasi fungsi pendengaran dan perkembangan kemampuan komunikasi pada anak ke-3. Pentingnya evaluasi pendengaran pada ibu dengan kemungkinan terjadinya infeksi telinga berulang yang dapat menyebabkan perburukan fungsi pendengaran.

DISKUSI

Pada makalah ini dilaporkan kasus sindroma Leopard yang terjadi pada sebuah keluarga dengan 3 generasi yang terdiri dari ibu, 2 anak laki-laki kembar, 1 anak perempuan dan nenek dari ibu. Berdasarkan kepustakaan sindroma Leopard dapat terjadi karena mutasi gen PTPN11. Penyakit ini tidak dipengaruhi oleh perbedaan jenis kelamin, hal ini sesuai dengan kejadian pada keluarga ini, yang terjadi pada perempuan maupun laki-laki.⁵

Pemeriksaan audiometri ibu menunjukkan tuli konduktif derajat ringan (40 dB) telinga kanan. SNHL pada nada tinggi di atas 4000 Hz pada kedua anak kembar. Pemeriksaan *brainstem evoked response audiometry* (BERA) didapat hasil SNHL derajat ringan (40 dB) pada telinga kiri. Berdasarkan kepustakaan dikatakan bahwa manifestasi klinik yang paling sedikit ditemukan pada sindroma Leopard adalah SNHL sebanyak 15-25%.^{1,4}

Pada awalnya pasien datang hanya dengan keluhan bercak hiperpigmentasi pada kulitnya ke Departemen Kulit Kelamin, tanpa disertai keluhan

lain. Setelah dilakukan pemeriksaan lebih lanjut pada ibu dan anak-anaknya ditemukan kelainan multi organ. Berdasarkan kriteria diagnostik Voron, keluarga ini didiagnosis sebagai sindroma Leopard. Identifikasi awal diperlukan terutama pada kasus yang mengancam jiwa yang melibatkan kardiovaskular. Pada kasus ini ibu dan anak perempuan mengalami kelainan jantung dalam tahap dini sehingga komplikasi lanjut seperti kardiomiopati dapat dicegah dengan penatalaksanaan yang sesuai. Gangguan jantung yang paling sering ditemukan pada sindroma Leopard adalah kardiomiopati hipertropik yang dapat mengancam jiwa dan merupakan penyebab kematian mendadak.¹

Penatalaksanaan secara multidisiplin, konseling genetik dan observasi periodik sangat diperlukan pada kasus sindroma Leopard yang terjadi pada keluarga ini mengingat banyaknya organ yang terlibat dan pewarisan genetik dengan pola autosomal dominan. Hal ini seperti yang diungkapkan dalam kepustakaan yang mengatakan bahwa pada sindroma Leopard harus dilakukan pemeriksaan fungsi pendengaran secara periodik untuk deteksi dini terjadinya SNHL. Bila sudah terjadi SNHL dapat ditatalaksana dengan penggunaan alat bantu dengar atau pemasangan implan koklea apabila alat bantu dengar tidak bermanfaat. Prognosis penyakit sangat dipengaruhi oleh kelainan multi organ yang dialami serta tingkat keparahannya, deteksi dini dan tatalaksana secara

multidisiplin.^{1,4}

Pada kasus ini belum dilakukan pemeriksaan genetik terutama PTPN 11 dan RAF1. Pemeriksaan ini sebenarnya dapat memberikan kepastian diagnosis sindroma Leopard. Namun, penapisan mutasi genetik terutama dianjurkan pada pasien yang tidak memenuhi kriteria diagnostik Voron untuk sindroma Leopard.⁶

Sebelum anak lahir disarankan untuk melakukan edukasi kepada orang tua, seperti menjelaskan mekanisme kejadian dan berulangnya sindroma Leopard pada janin dan risiko berulang dalam keluarga. Penting juga meninjau perjalanan penyakit dan manifestasi klinik sindroma Leopard yang juga merupakan variasi manifestasi.⁷

Dapat disimpulkan bahwa kelainan kulit dapat menjadi penanda awal timbulnya sindroma Leopard. SNHL merupakan salah satu manifestasinya sehingga diperlukan kewaspadaan dokter THT dalam mengidentifikasi sedini mungkin dan melakukan pemeriksaan pendengaran secara berkala untuk mencegah terjadinya awitan lambat dan komplikasi lanjut. Bila terdiagnosis dini akan lebih mudah untuk ditangani, sehingga prognosis menjadi lebih baik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Sarkozy A, Digilo MC, Dallapiccola B. Leopard syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2008; 3(13):1-8.
2. Pickering D, Laski B, MacMillan D, Rose V. Little Leopard Syndrome. *Arch Dis Child* 1971; 46:1-6.
3. Thanh AD, Pharm HC, Bessis D, Puso C, Guilhou JJ, Dereure O. A novel PTPN11 gene mutation in a patient with Leopard Syndrome. *Arch Dermatol* 2007; 143(9):1210-1.
4. Chu HS, Chung HS, Ko MH, Kim HJ, Ki CS, Chung WH, et al. Syndromic hearing loss in association with PTPN11-Related disorder: the experience of cochlear implantation in a child with Leopard syndrome. *Clin Exp Otorhinolaringol* 2011;1-4.
5. Cerqueira RS, Belda W, Machado MCR, Romiti AR, Oliviera ZNP, Romiti R. Do you know this syndrome? *Ann Bras Dermatol* 2006; 81(6):595-7.
6. Sarkozy A, Conti E, Cristina Digilio M, Marino B, Morini E, Pacileo G, et al. Clinical and molecular analysis of 30 patients with multipel lentigines Leopard syndrome. *J Med Genet* 2004; 41:1-6.
7. Teek R. The genetic causes of early onset hearing loss in Estonian children. *Estonia : Council of the Faculty of Medicine University of Tartu*, 2010. p. 1-114.