

Cutis laxa autosómica recesiva.

Descripción fenotípica de un caso y revisión de la literatura

(Autosomal recessive cutis laxa

Phenotypic description of a case and literature review)

María Angelina Lacruz-Rengel¹, Gloria Da Silva², Diana Guerrero³, Edimar Quintero⁴, Yuri Ordoñez⁴,
Francisco Cammarata-Scalisi² ✉

¹ Servicio de Neuropediatría. Departamento de Puericultura y Pediatría. Universidad de Los Andes. Mérida, Venezuela.

² Unidad de Genética Médica. Departamento de Puericultura y Pediatría. Universidad de Los Andes. Mérida, Venezuela.

³ Hospital San Rafael de Tunja, Boyacá, Colombia. ⁴ Facultad de Medicina. Universidad de Los Andes. Mérida, Venezuela.

Recibido: 17 de Septiembre de 2016.

Aceptado: 27 de Octubre de 2016.

Publicado online: 27 de Noviembre de 2016.

[CASO CLÍNICO]

Resumen (español)

La cutis laxa es un trastorno infrecuente de la piel, que se caracteriza por ser redundante, inelástica y con un aspecto de envejecimiento precoz. Se puede asociar con la alteración de otros órganos que intervienen en su pronóstico. Puede ser de forma heredada o adquirida, local o generalizada. Presenta una incidencia estimada de 1 en 1.000.000 de nacimientos. Los estudios genéticos han descubierto una red cada vez mayor de genes necesarios para biogénesis de la fibra elástica en la matriz extracelular y su implicación en el mantenimiento homeostático de este componente integral del tejido conectivo dérmico puede intervenir en la fisiopatología de esta entidad. Se presenta un caso clínico de escolar masculino, producto de unión consanguínea con el diagnóstico clínico e histopatológico de cutis laxa con patrón de herencia autosómico recesivo.

Palabras clave (español)

Cutis laxa, clínica, histopatología, clasificación genética, etiopatogenia.

Abstract (english)

Cutis laxa is a rare skin disorder, characterized by redundant, inelastic and with an appearance of premature aging. It can be associated with the alteration of other organs involved in their prognosis. It can be inherited or acquired form, local or generalized. It has an estimated incidence of 1 in 1,000,000 births. Genetic studies have discovered a gene network growing

required for biogenesis of the elastic fiber in the extracellular matrix and its involvement in the homeostatic maintenance of this integral component of the dermal connective tissue may be involved in the pathophysiology of this entity. We present a case of a child, product of consanguineous marriage with clinical and histopathological diagnosis of cutis laxa with autosomal recessive inheritance pattern.

Keywords (english)

Cutis laxa, clinical, histopathology, genetic classification, pathogenesis.

Introducción

La cutis laxa (CL) es un trastorno infrecuente de la piel que se caracteriza por ser redundante, inelástica y con un aspecto precoz de envejecimiento. De presentación local o generalizada, puede mejorar con el tiempo en algunos de los afectados. Se asocia además con la afectación variable de otros órganos que interviene en su diagnóstico y pronóstico. Puede ser de forma heredada o adquirida. En la primera se presenta una amplia heterogeneidad locus como se muestra en la tabla 1, y son de aparición congénita. Los estudios de las formas hereditarias de la CL han puesto al descubierto una red cada vez mayor de genes necesarios para biogénesis de la fibra elástica en la matriz extracelular e implicados en el mantenimiento homeostático de este importante componente integral del tejido conectivo dérmico (1-4). El diagnóstico histopatológico y ultraestructural en piel evidencia escasez, desorganización y fragmentación de las fibras elásticas (1).

El primer informe de CL ocurrió a mediados del siglo IX e inicialmente se presentó como un caso de síndrome de Ehlers Danlos y fue hasta 1923, cuando Parkes Weber aclaró que se trataban de dos entidades diferentes (2). El objetivo de este informe es presentar un caso de CL con patrón de herencia autosómico recesivo haciendo énfasis en la clínica y revisión de aspectos genéticos.

Caso clínico

Escolar masculino de 8 años de edad, natural del Estado Táchira, quien es evaluado al momento de su ingreso por los Servicios de Neuropediatría y la Unidad de Genética Médica por presentar dismorfias faciales, síndrome convulsivo, retraso del desarrollo psicomotor e hipotonía generalizada.

Antecedentes familiares: producto de unión consanguínea (primos segundos), caso único familiar.

Antecedentes perinatales: producto de 1 gesta, madre de 19 años, embarazo complicado con

preeclampsia desde el octavo mes. Obtenido por cesárea segmentaria de urgencia a las 37 semanas por eclampsia (la madre presentó tres episodios convulsivos). Ameritó hospitalización en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales durante doce días, por depresión neonatal moderada. El peso al nacer fue de 2.300 g (P <3) SDS -2,4 y la talla de 47 cm (P 3-10) SDS -2,5.

Antecedentes personales: desde los 17 meses de edad se evidenció crisis convulsivas no asociadas a fiebre, que ameritaron manejo continuo con Ácido Valproico y Lamotrigina con excelente control. Fue intervenido quirúrgicamente a los 3 años de edad, el cual se realizó orquidopexia derecha y herniorrafia umbilical. El cierre de la fontanela anterior ocurrió a los 5 años. Presentó estrabismo no paralítico e hipermetropía con indicación de lentes correctivos. Se encuentra incorporado a escolaridad regular, con repitencia del primer grado de Educación Básica, presentando dificultad en proceso de aprendizaje.

Desarrollo Psicomotor: el sostén cefálico se evidenció a los 4 meses, emitió las primeras palabras a los 12 meses, marchó a los 2 años y 10 meses y el control de esfínteres a los 3 años de edad.

Examen físico: realizado a los 10 años de edad. El peso: 25 kg (P 10-50) SDS -0,9, la talla: 130 cm (P 10-50) SDS -1,0 y el perímetro cefálico: 47,5 cm (P <3). Microcefalia con facies peculiar caracterizada por hendiduras palpebrales dirigidas hacia abajo y afuera e hipoplasia malar. La nariz es deprimida, con raíz alta, puente ancho y narinas antevertidas. El *filtrum* es convexo, presenta asimetría labial con comisuras labiales hacia abajo y el paladar es ojival (figura 1). Los pabellones auriculares rotados posteriormente en asas. Los genitales normoconfigurados, en escroto se evidencia cicatriz del lado derecho por orquidopexia. La piel es laxa, reticulada y seca, al estirarse regresa lentamente (figura 2). Presenta *genu valgum*, equimosis en rodilla, ausencia de arcos plantares bilaterales, talo varo e hipoplasia bilateral de uñas del primer dedo del pie. La escala Beighton: 3 puntos, caracterizados por hiperextensión de ambas rodillas mayor a 10 grados (2 puntos), flexión del tronco hacia



Figura 1. Facies peculiar caracterizada por hendiduras palpebrales dirigidas hacia abajo, puente nasal ancho, narinas antevertidas, comisuras labiales hacia abajo, pabellones auriculares en asas. La piel es redundante y reticulada.

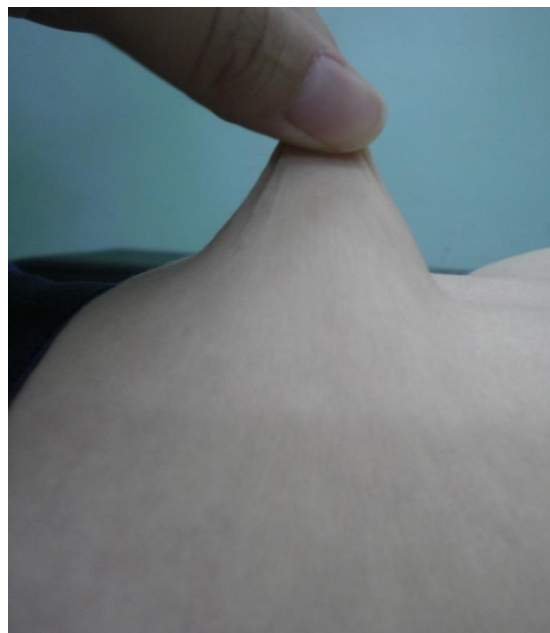


Figura 2. Piel redundante a nivel de pared abdominal.

adelante con las rodillas extendidas y palmas descansando en el suelo (1 punto). Marcha con apoyo sobre los bordes internos plantares. A nivel neurológico se muestra atento y colaborador, con lenguaje parco, dislálico y de pobre contenido, mostrando además rendimiento intelectual por debajo de la norma. Presenta hipotonía generalizada con ángulos de flexión articular amplios, signo de bufanda positivo con aproximación posterior de codos facilitada, bamboleo manual, signo de rana positivo. Los reflejos osteoarticulares dentro de la normalidad y la sensibilidad se encontró conservada.

Estudios realizados: la resonancia magnética nuclear cerebral realizada a los 2 años de edad se observan áreas paquigíricas en región frontoparietal derecha. El electroencefalograma realizado a los 3 años fue anormal paroxístico focal temporo/parietal derecho. La evaluación cardiovascular fue normal a los 8 años de edad. La ecografía abdominorrenal evidencia quiste simple en riñón izquierdo. Los estudios de radiografía no mostró alteración esquelética.

La biopsia de piel a los 7 años con hallazgos histopatológicos compatibles de piel colagenizada. Estudio citogenético: 46,XY (40 metafases, técnica de bandejo G convencional). Los valores de transferrina sérica en 421 ug/dL (valor de referencia 250 - 400) y de ferritina: 42,22 ng/dL, (valor de referencia 7 - 140).

Discusión

La mayoría de los casos de CL son hereditarios. Su incidencia estimada es de 1 en 1.000.000 de nacimientos y sólo se han descrito alrededor de 200 familias en la literatura. Las mutaciones del gen de la elastina (*ELN*, OMIM 130160) se han asociado a diversas alteraciones a nivel cardiovascular, pulmonar y en piel. Las microdeleciones en la región en 7q11, que abarca este gen produce el síndrome de Williams-Beuren (WBS, OMIM 194050). Además, mutaciones en sentido erróneo y sin sentido del gen *ELN* interviene en la estenosis supra valvular aórtica (OMIM 185500). Por otra parte, mutaciones en el extremo 3' producen una proteína elastina alargada, que ha sido identificado en la CL autosómica dominante (ADCL1, OMIM 123700). Esta entidad se caracteriza por presentar piel redundante de forma generalizada, enfisema pulmonar y dilatación de la raíz de la aorta (5).

El gen de la fibulina-5 (*FBLN5*, OMIM 604580), se expresa en los tejidos ricos en fibras elásticas. Es

Tabla 1. Genes descritos en la CL y principales hallazgos clínicos (1).

Gen/Locus	Entidad	Características clínicas
ELN/7q11.23	ADCL	Manifestaciones cardiopulmonares ausente, leve o de inicio tardío
FBLN5/14q32.12	ARCL1A	Tortuosidad arterial Hipertensión pulmonar letal Fragilidad ósea
EFEMP2/11q13.1	ARCL1B	Estenosis aórtica supra-ventricular Enfisema letal
LTBP4/19q13.2	ARCL1C/SURD	Malformaciones gastrointestinales y urinarias graves Enfisema letal
ATP6V0A2/12q24.31	ARCL2A	Alteración cardiovascular leve Retardo del desarrollo y crecimiento
PYCR1/17q25.3	ARCL2B	Glicosilación anormal proteínas séricas Retardo del desarrollo y crecimiento
ATP6V0A2/12q24.31 PYCR1/17q25.3	ARCL3A/SDB	Facies triangular Glicosilación normal Opacidad corneal
ALDH18A1/10q24.1 ATP7A/Xq21.1	XLCL	Movimientos atetoides Exostosis occipital, pili torti
GORAB/1q24.2	Geroderma osteodisplásica	Fragilidad ósea Talla baja
RIN2/20p11.23	MACS	Macrocefalia, alopecia, escoliosis

ADCL: cutis laxa autosómica dominante. ARCL1A: cutis laxa autosómica recesiva IA. ARCL1B: cutis laxa autosómica recesiva IB. ARCL1C: cutis laxa autosómica recesiva IC o Síndrome Urban–Rifkin–Davis. ARCL2A: cutis laxa autosómica recesiva IIA. ARCL2B: cutis laxa autosómica recesiva IIIB. ARCL3: cutis laxa autosómica recesiva III o síndrome de DeBarys. XLCL: cutis laxa ligada al cromosoma X. MACS: síndrome macrocefalia, alopecia, CL, escoliosis.

fundamental para el depósito de elastina, media la comunicación célula-matriz, regula la organogénesis, fibrogénesis, remodelado vascular y metástasis tumoral. Tres mutaciones de sentido erróneo en homocigosis han sido documentadas en la CL autosómica recesiva tipo IA, (ARCL1A, OMIM 219100), produciendo un trastorno generalizado del tejido conectivo (6). La duplicación en tándem en los exones 5 – 8 del gen *FBLN5*, en forma heterocigótica, se evidenció en un caso esporádico de CL autosómica dominante tipo 2 (ADCL2, OMIM 614434), no descrito en la tabla 1. Por otra parte, diez mutaciones distintas de tipo sin sentido en heterocigosis del gen *FBLN5*, han sido asociadas a la degeneración macular 3 relacionado con la edad (OMIM 608895) que se evidencia posterior a los 50 años de edad (6).

El espectro clínico de los síndromes de CL autosómicos recesivos son muy heterogéneos con respecto a la pleiotropía y su gravedad, (tabla 2). Uno de los principales criterios diagnóstico es detectar las fibras de elastina anormales. Sin embargo, las anomalías histológicas clásicas pueden estar ausentes,

por lo que puede verse dificultado su diagnóstico (7). Además, es genéticamente muy heterogénea, como se muestra en la tabla 1.

Las mutaciones en el gen *EFEMP2* (OMIM 604633), anteriormente denominado *FBLN4*, codifica a la fibulina-4 una proteína de la matriz extracelular, que causa la CL autosómica recesiva tipo IB, (ARCL1B, OMIM 614437). Es una entidad infrecuente que cursa con alteración del tejido conectivo y puede presentar aneurisma de aorta y tortuosidad vascular (8). Posteriormente, mutaciones en el gen *LTBP4* (OMIM 604710), han sido implicados en el fenotipo de la CL autosómica recesiva de tipo IC, (ARCL1C, OMIM 613177), el cual se asocia con enfisema pulmonar grave, alteraciones gastrointestinales y genitourinarias más severas, sin tortuosidad vascular o aneurismas. Estudios funcionales mostraron que la mayoría de las mutaciones fueron de tipo sin sentido. Esto se correlacionó con un aumento de la actividad del factor de crecimiento transformante beta y por otra parte, se demostró una reducción de la fibronectina, que

Tabla 2. Hallazgos clínicos en los diferentes tipos de CL autosómico recesivo (7).

Hallazgo	ARCL1A-1B	ARCL2A	ARCL3A
CL generalizado	++	++	++
CL facial	++	++	++
Microcefalia	-	+	+
Fontanela anterior grande	-	++	++
Cierre tardío de fontanela	-	++	++
Dismorfia facial	+	++	++
Hendiduras palpebrales hacia abajo	-	++	++
Hernias	++	+	+
Talla baja severa	-	+	+
Fracturas espontáneas	++	+	-
Hiperlaxitud articular	++	++	-
Anomalías cardiovasculares	++	+	-
Retardo del desarrollo motor	+	++	++
Retardo mental	-	++	++
Alteración en sistema nervioso central	-	+	+
CL generalizado	++	++	++

++ Hallazgo característico, + hallazgo descrito, - no presente. ARCL1A: cutis laxa autosómica recesiva IA. ARCL1B: cutis laxa autosómica recesiva IB. ARCL2A: cutis laxa autosómica recesiva IIA. ARCL3A: cutis laxa autosómica recesiva IIIA.

condujo a una alteración en la morfología de las microfibrillas en los cultivos de fibroblastos (9).

Entre otros genes descritos en la CL autosómica recesiva se encuentran, el gen *ATP6V0A2* (OMIM 611716), causante de la CL autosómica recesiva de tipo IIA, (ARCL2A, OMIM 219200) (10). Por su parte, mutaciones en el gen *PYCR1* (OMIM 179035), causan la CL autosómica recesiva de tipo IIB, (ARCL2B, OMIM 612940), un trastorno de progeria segmentaria (11). Finalmente, la CL autosómica recesiva de tipo IIIA, (ARCL3A, OMIM 219150), es causada por los genes *ATP6V0A2*, *PYCR*, ya comentados y el *ALDH18A1* (OMIM 138250) (12).

Las mutaciones en el gen de la *ATP7A* (OMIM 300011), pueden causar tres entidades ligadas al cromosoma X distintas, como la enfermedad de Menkes (MD, OMIM 309400), el síndrome del cuerno occipital (OMIM 304150) un tipo de CL y una variante alélica de la neuropatía hereditaria motora distal

ligada al cromosoma X (OMIM 300489) (13,14). Otras entidades de la CL se muestran en la tabla 1 (1).

El principal diagnóstico diferencial de la CL debe establecerse con los síndromes de Ehlers-Danlos, (OMIM 130000), así como diversas entidades que pueden presentar manifestaciones cutáneas similares como el ya comentado WBS (5), además del síndrome de la piel arrugada (OMIM 278250) (15), pseudoxantoma elástico (OMIM 264800), síndrome de Hutchinson Gilford (OMIM 176670), síndrome de Barber-Say (OMIM 209885), síndrome de Costello (OMIM 218040), síndrome cardiofaciocutáneo (OMIM 115150), y el síndrome de Kabuki (OMIM 147920). Las formas hereditarias de la CL deben distinguirse entre sus diferentes tipos y asimismo de la variante adquirida. Este último, se suele presentar previo al desarrollo de lesiones inflamatorias localizadas o generalizadas, urticaria, angioedema o reacciones de hipersensibilidad. No existe un tratamiento eficaz para

la CL y el manejo es sintomático. La cirugía plástica por lo general no está indicada para las manifestaciones cutáneas de las formas hereditarias. El pronóstico es variable, desde letal en los afectados de la ARCL1 hasta una esperanza de vida normal en las formas menos graves (5).

Se presenta un caso cuyos hallazgos clínicos, paraclínicos y antecedentes familiares pueden orientar al diagnóstico de ARCL3A versus ARCL2A como se muestra en la (tabla 2). Es necesario ofrecer un manejo clínico multidisciplinario para garantizar un adecuado seguimiento de su evolución. Además, con esto se

permite brindar un oportuno asesoramiento genético familiar ya que se puede evidenciar riesgo de recurrencia de 25 % para los hermanos del propósito. El estudio histopatológico y molecular, este último no disponible en el país puede corroborar el diagnóstico.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto.

Referencias

- Urban Z. The complexity of elastic fiber biogenesis: the paradigm of cutis laxa. *J Invest Dermatol* 2012; 132: E12-4. [[Google Scholar](#)] [[PubMed](#)]
- Acosta J, Suárez F. Cutis laxa autosómica recesiva asociada a contracturas: reporte de caso. *Rev Mex Pediatr* 2011; 78: 206-9. [[Google Scholar](#)]
- Mohamed M, Kouwenberg D, Gardeitchik T, Kornak U, Wevers RA, Morava E. Metabolic cutis laxa syndromes. *J Inherit Metab Dis* 2011; 34: 907-16. [[Google Scholar](#)] [[PubMed](#)]
- Nygaard RH, Maynard S, Schjerling P, Kjaer M, Qvortrup K, Bohr VA, Rasmussen LJ, Jemec GB, Heidenheim M. Acquired localized cutis laxa due to increased elastin turnover. *Case Rep Dermatol* 2016; 8: 42-51. [[Google Scholar](#)] [[PubMed](#)]
- Hadj-Rabia S, Callewaert BL, Bourrat E, Kempers M, Plomp AS, Layet V, Bartholdi D, Renard M, De Backer J, Malfait F, Vanakker OM, Coucke PJ, De Paepe AM, Bodemer C. Twenty patients including 7 probands with autosomal dominant cutis laxa confirm clinical and molecular homogeneity. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8: 36. [[Google Scholar](#)] [[PubMed](#)]
- Auer-Grumbach M, Weger M, Fink-Puches R, Papić L, Fröhlich E, Auer-Grumbach P, El Shabrawi-Caelen L, Schabhüttl M, Windpassinger C, Senderek J, Budka H, Trajanoski S, Janecke AR, Haas A, Metzger D, Pieber TR, Guelly C. Fibulin-5 mutations link inherited neuropathies, age-related macular degeneration and hyperelastic skin. *Brain* 2011; 134: 1839-52. [[Google Scholar](#)] [[PubMed](#)]
- Morava E, Guillard M, Lefeber DJ, Wevers RA. Autosomal recessive cutis laxa syndrome revisited. *Eur J Hum Genet* 2009; 17: 1099-110. [[Google Scholar](#)] [[PubMed](#)]
- Hebson C, Coleman K, Clabby M, Sallee D, Shankar S, Loeyts B, Van Laer L, Kogon B. Severe aortopathy due to fibulin-4 deficiency: molecular insights, surgical strategy, and a review of the literature. *Eur J Pediatr* 2014; 173: 671-5. [[Google Scholar](#)]
- Callewaert B, Su CT, Van Damme T, Vlummens P, Malfait F, Vanakker O, Schulz B, Mac Neal M, Davis EC, Lee JG, Salhi A, Unger S, Heimdal K, De Almeida S, Kornak U, Gaspar H, Bresson JL, Prescott K, Gosendi ME, Mansour S, Piérard GE, Madan-Khetarpal S, Sciruba FC, Symoens S, Coucke PJ, Van Maldergem L, Urban Z, De Paepe A. Comprehensive clinical and molecular analysis of 12 families with type 1 recessive cutis laxa. *Hum Mutat* 2013; 34: 111-21. [[Google Scholar](#)] [[PubMed](#)]
- Fischer B, Dimopoulou A, Egerer J, Gardeitchik T, Kidd A, Jost D, Kayserili H, Alanay Y, Tantcheva-Poor I, Mangold E, Daumer-Haas C, Phadke S, Peirano RI, Heusel J, Desphande C, Gupta N, Nanda A, Felix E, Berry-Kravis E, Kabra M, Wevers RA, van Maldergem L, Mundlos S, Morava E, Kornak U. Further characterization of *ATP6V0A2*-related autosomal recessive cutis laxa. *Hum Genet* 2012; 131: 1761-73. [[Google Scholar](#)]
- Dimopoulou A, Fischer B, Gardeitchik T, Schröter P, Kayserili H, Schlack C, Li Y, Brum JM, Barisic I, Castori M, Spaich C, Fletcher E, Mahayri Z, Bhat M, Girisha KM, Lachlan K, Johnson D, Phadke S, Gupta N, Simandlova M, Kabra M, David A, Nijtmans L, Chitayat D, Tuysuz B, Brancati F, Mundlos S, Van Maldergem L, Morava E, Wollnik B, Kornak U. Genotype-phenotype spectrum of *PYCR1*-related autosomal recessive cutis laxa. *Mol Genet Metab* 2013; 110: 352-61. [[Google Scholar](#)]
- Skidmore DL, Chitayat D, Morgan T, Hinek A, Fischer B, Dimopoulou A, Somers G, Halliday W, Blaser S, Diambomba Y, Lemire EG, Kornak U, Robertson SP. Further expansion of the phenotypic spectrum associated with mutations in *ALDH18A1*, encoding Δ^1 -pyrroline-5-carboxylate synthase (P5CS). *Am J Med Genet A* 2011; 155A: 1848-56. [[Google Scholar](#)]
- Kaler SG. Inborn errors of copper metabolism. *Handb Clin Neurol* 2013; 113: 1745-54. [[Google Scholar](#)] [[PubMed](#)]
- Mogensen M, Skjørringe T, Kodama H, Silver K, Horn N, Møller LB. Exon duplications in the *ATP7A* gene: frequency and transcriptional behaviour. *Orphanet J Rare Dis* 2011; 6: 73. [[Google Scholar](#)] [[PubMed](#)]
- Arora P, Chakravarty P, Khanna D, Gupta R. Cutis laxa autosomal recessive type II or wrinkly skin syndrome? *Indian Dermatol Online J* 2016; 7: 440-2. [[Google Scholar](#)] [[PubMed](#)]

Como citar este artículo: Lacruz-Rengel MA, Da Silva G, Guerrero D, Quintero E, Ordoñez Y, Cammarata-Scalisi F. Cutis laxa autosómica recesiva. Descripción fenotípica de un caso y revisión de la literatura. *Avan Biomed* 2016; 5: 196-201.