

Cutis laxa autosómica recesiva asociada a contracturas: reporte de caso

(Cutis laxa and contractures: case report)

Johanna Acosta Guio,* Fernando Suárez Obando**

RESUMEN

En la dermatología, el cutis laxa conforma un raro y heterogéneo grupo de enfermedades cutáneas, caracterizadas por la pérdida progresiva de la elasticidad en la piel, mostrando una apariencia de envejecimiento prematuro y compromiso variable de tejido conectivo elástico. Se informa el caso de un paciente de tres meses de edad de sexo masculino, sin consanguinidad en sus padres; quienes informan que el niño mostró tener desde su nacimiento: piel laxa e hipotonía generalizada, craneosinostosis, hernias inguinales bilaterales, contracturas en manos y pies, pie equino varo bilateral y agenesia del cuerpo calloso. Ante esta información, se considera que el caso descrito es compatible con la enfermedad *cutis laxa autosómica recesiva*, con fenotipo secundario a función anómala de la proteína mitocondrial PYCR1; tal asociación no ha sido descrita aún en niños colombianos.

Palabras claves: Cutis laxa, recesivo, PYCR1, *corpus callosum*, proteína mitocondrial.

SUMMARY

Cutis laxa forms a heterogeneous group of rare skin disorders characterized by progressive loss of skin elasticity, appearance of premature aging and variable commitment of elastic connective tissue. We report a patient 3 months of age, male gender, non consanguineous parents, with evidence of lax skin at birth and generalized hypotonia, associated with craniosynostosis, bilateral inguinal hernias, contractures of the hands and feet, bilateral clubfoot and congenital absence of body callosum.

It is considered that the case described is compatible with autosomal recessive cutis laxa with phenotype secondary to abnormal function of the mitochondrial protein PYCR1, this association has not been described in the Colombian population.

Key words: *Cutis laxa, recessive, PYCR1, corpus callosum, mitochondrial protein.*

La enfermedad caracterizada por cutis laxa es un raro y a la vez heterogéneo grupo de desórdenes congénitos de la piel, caracterizados por la piel inelástica apreciándose suelta, colgante y redundante, y mostrando una apariencia de envejecimiento prematuro^{1,2} que se da de manera localizada o generalizada. Las fibras elásticas de la matriz extracelular son el componente integral del tejido conectivo dérmico, pero la resiliencia y la elasticidad requieren que en la estructura dérmica funcione correctamente la red de tejido elástico: que se altera en

los pacientes con cutis laxa, con manifestaciones clínicas peculiares.³

CASO CLÍNICO

Lactante de sexo masculino, de tres meses, producto del primer embarazo de una mujer de 22 años, y de un padre 28 años, no consanguíneos. Nació por parto pretérmino de 33 semanas, pesó 2,700 g, longitud 48 cm; desde su nacimiento se apreció que tenía una piel laxa e hipotonía generalizada; además se le diagnosticó hipertensión pulmonar, por lo cual requirió oxígeno suplementario permanente.

Al examen físico se encontró que tenía peso y longitud baja, microcefalia, plagiocefalia, frente abombada y pico de «viuda»; sus pabellones auriculares displásicos, hélix hipoplásico y escleróticas azules. También tenía el fenómeno de Marcus Gun: por el llanto, cejas y pestañas

* Especialista en Genética Médica. Instructor asociado Universidad El Bosque, Genetista Hospital San Ignacio.

** Especialista en Genética Médica. Instructor asociado Pontificia Universidad Javeriana.

escasas y nariz pequeña. Por otra parte tenía piel laxa y redundante en el cuello, glúteos y miembros inferiores (Figuras 1 y 2). Se le encontró diastasis de rectos y hernias inguinales bilaterales, así como acortamiento rizomélico de las extremidades (Figura 1); tenía también cierta limitación en la extensión de los dedos de las manos, con contractura del segundo al cuarto dedo. También se apreció cierta limitación a la extensión en la articulación metacarpo-falángica y el pulgar abductor; tenía pie equino varo bilateral, cierta limitación a la movilidad de los



Figura 1. *Baja talla, acortamiento rizomélico en extremidades y hernias inguinales bilaterales.*



Figura 2. *Piel redundante en glúteos y miembros inferiores, pie equino varo bilateral.*

dedos de los pies (Figura 2) y la articulación metatarso falángica bilateral en extensión y braquidactilia generalizada.

El paciente se encontraba hipotónico con escasos movimientos espontáneos, succionaba débilmente, con reflejo de Moro incompleto, hiporreflexia generalizada, con seguimiento visual y respuesta auditiva normales. El estudio radiológico mostró displasia y luxación congénita de ambas caderas; huesos largos con ensanchamiento metafisario, con mayor compromiso del húmero y fémur distales. Se apreció desviación medial de los metatarsianos y pie equino bilateral. Resonancia magnética cerebral; mostró adelgazamiento de la sustancia blanca periventricular, con agenesia de cuerpo calloso (Figura 3). La función tiroidea, el hemograma y los electrolitos normales; la biopsia de la piel reportó: dermis papilar dispersa e irregular, con disminución de fibras de elastina y aspecto granular.

DISCUSIÓN

Cabe mencionar que el primer informe de un caso de CL ocurrió a mediados del siglo IX e inicialmente fue confundido como síndrome de Ehlers Danlos;² fue en 1923 que Parkes Weber aclaró que se trataban de dos entidades diferentes.²

A partir de esa descripción se han logrado reconocer tres grupos bien definidos de CL, todos ellos de origen genético y clasificados según mecanismo de herencia; es así como se considera en el primer grupo que obedece a una CL autosómica dominante, con inicio tardío de las manifestaciones cutáneas y una expectativa de vida subnormal, sin embargo, en ocasiones puede asociarse con estenosis de la arteria pulmonar, bronquiectasias, hernias y prolapso genital: el gen comprometido en

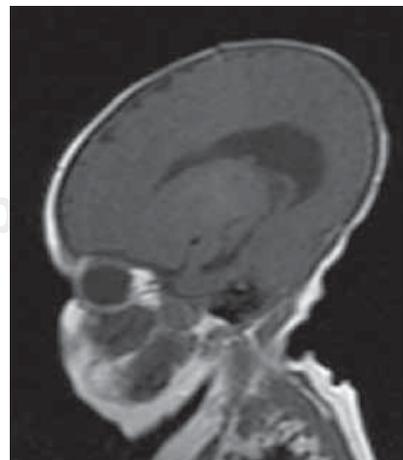


Figura 3. *Adelgazamiento de sustancia blanca periventricular. Agenesia de cuerpo calloso.*

este grupo de pacientes está relacionado con la elastina (*ELN*).^{4,5} Se han identificado defectos estructurales en la tromboelastina en los dominios carbono terminal del gen *ELN*.^{5,6}

En el segundo grupo se ubica la CL recesiva ligada al X, llamada también Ehlers Danlos tipo IX o síndrome de Menkes leve, lo que está asociado a mutaciones en el gen *ATP7A*,⁷ la que se caracteriza por anomalías esqueléticas incluyendo proyecciones o «cuernos» occipitales, (síndrome de cuerno occipital). También se pueden presentar anomalías genitourinarias, laxitud articular y diarrea crónica;⁸ cuando hay mutaciones del gen *ATP7A*, ocurre una deficiencia de la adenosina trifosfatasa transportadora de cobre, lo que ocasiona que muchas de las enzimas dependientes de cobre funcionen de manera anormal: destacándose la lisil oxidasa (una de las más sensibles al cobre), responsable del entrecruzamiento del colágeno, por lo que la pérdida funcional de esta enzima da lugar a un debilitamiento del tejido conectivo, en múltiples órganos implicados en la clínica en casos de CL.²

Los pacientes del tercer grupo responden al mecanismo de herencia autosómico recesivo (AR) caracterizados por defectos en la piel, en el sistema cardiovascular y con diferente grado de anomalías esqueléticas.⁴ Esta variante AR se ha clasificado en tres categorías: la tipo I con enfisema pulmonar infantil temprano, hernias y divertículos múltiples con pobre pronóstico para los pacientes. Recientemente se ha reportado que hay mutaciones en el gen de la fibulina V.^{2,9} Es pertinente mencionar que las fibulinas son una familia de proteínas de la matriz extracelular que participan en diversas estructuras supramoleculares, con sitios de unión para varias proteínas de matriz extracelular, incluyendo tropoelastina, fibrilina y proteoglicanos los que son muy importantes para la elastogénesis.^{10,11} La similitud de la estructura primaria y de los patrones de expresión de los miembros de la familia de las fibulinas, sugiere que además de la fibulina V, otras fibulinas contribuyen al fenotipo anormal de CL.¹

La CLAR tipo II se acompaña de retardo en el crecimiento y del desarrollo psicomotor, con hiperlaxitud articular, facies características con abombamiento frontal, fontanela amplia y displasia esquelética con luxación congénita de caderas^{12,13} y en algunos casos se ha asociado a osteoporosis.¹³ Se han identificado también mutaciones en el gen *ATP6V0A2*, que codifica para la unidad $\alpha 2$ de la V-ATPasa localizada en los endosomas y en el aparato de Golgi, los fenotipos similares de los subtipos de CL sugieren un mecanismo común, y es importante destacar que hay un incremento de la apoptosis en los fibroblastos de aquellas personas con mutación en *ATP6V0A2*.¹⁴

Finalmente el síndrome de De Barsy, está asociado con retardo mental, talla baja y opacidad corneal.¹⁵

Es pertinente mencionar que se han reportado dos nuevos tipos de CLAR, Genevieve y cols. describieron en 2004 un fenotipo de dismorfismo facial, higroma, paladar hendido, defectos septales ventriculares y retardo mental moderado.⁷ Reversade y cols. reportan en 2009, 35 casos de CL con características progeroideas y compromiso osteoarticular por displasia de cadera, osteopenia, contracturas de los dedos y anomalías del cuerpo calloso. El gen comprometido en este tipo de CL es el *PYCR1* localizado en 17q25 que sintetiza una proteína mitocondrial involucrada en el metabolismo de la prolina, y cuando se encuentra alterada su función se presenta hipoprolinemia. Las principales mutaciones fueron identificadas en los exones 4, 5 y 6, que codifican para el sitio catalítico de *PYCR1*.¹⁴ La función exacta mitocondrial de *PYCR1* está definida como protección contra estrés oxidativo dado que mantiene una rápida movilización de la prolina desde la mitocondria, otorgando así resistencia contra el estrés oxidativo y la apoptosis celular.⁴

Las formas AR ligadas a X recesiva se manifiestan al nacimiento, en tanto que la forma AD se manifiesta en la infancia o en la adolescencia. Las tres formas, la piel redundante y la pérdida de elasticidad de la piel son progresivas.² El enfisema pulmonar es típicamente severo y la presentación subsecuente de *Cor Pulmonale* es la principal causa de muerte temprana en estos pacientes. Por la debilidad ligamentosa, los pacientes tienen múltiples hernias,² la alta morbilidad y mortalidad en los casos de la variante AR se deben a las complicaciones cardiovasculares, afectando así la expectativa de vida de los pacientes.⁶

La CL adquirida es un raro desorden que afecta a los adultos, en ellos la laxitud de la piel es precedida por una fase inflamatoria de placas eritematosas, la cual se inicia alrededor de los 20 años y se asocia a una mayor frecuencia de elastosis sistémica que da como resultando la formación de divertículos intestinales, hernias inguinales o hiatales, aneurisma aórtico, enfisema y *Cor Pulmonale*.

La hipótesis principal para explicar la pérdida de tejido elástico considera que es secundaria a la disminución en la síntesis de inhibidores de elastasa sérica, como la alfa-antitripsina 1, en adición a la actividad elastolítica de los fibroblastos dérmicos, que se incrementan así como la expresión del gen de la elastina se disminuye en la piel lesionada.³

El diagnóstico de esta enfermedad se basa en la clínica, debido al compromiso del tejido tegumentario, por lo que un examen físico completo y detallado es crucial para conocer las anomalías asociadas, pero se puede confirmar en el estudio histopatológico: en la coloración de la elastina, y la escasez o fragmentación de las fibras

elásticas.^{1,2} En cuanto al examen histológico se observan anomalidades en la arquitectura del tejido conectivo y en la estructura de fibras y fibrillas de la dermis reticular. En la microscopía electrónica se pueden observar alteraciones del tejido conectivo colágeno y elástico, y en algunas de las fibras elásticas, las miofibrillas están ausentes; cuando están presentes se encuentran poco asociadas, y en algunas parecen globulares. Se observan pocas fibras elásticas en la dermis reticular y cuando están presentes son escasas, cortas y fragmentadas. Las fibras globulares elásticas de la dermis también se pueden ver en el pulmón, la aorta y la variabilidad estructural sugiere un defecto en el metabolismo de la elastogénesis y collagenogénesis.¹⁶

El estudio de estos pacientes puede incluir la radiografía de tórax para valorar la presencia de enfisema y cardiomiopatía, además de ecocardiograma para el estudio de las válvulas cardíacas. En cuanto al tratamiento es únicamente de «soporte», es importante el seguimiento periódico de los niños para minimizar las complicaciones y secuelas, como la falla cardíaca derecha.²

El caso que aquí se presenta corresponde a la descripción clínica de CLAR secundaria a función alterada de PYCR1, dado el compromiso osteoarticular y del SNC con agenesia de cuerpo caloso; hasta el momento no han sido reportados casos de cutis laxa asociados a craneosinostosis y contracturas en extremidades, al menos en la literatura latinoamericana indexada. La aproximación diagnóstica permitió que se diese una adecuada asesoría genética a los padres.

Referencias

1. Markova D, Zou Y, Ringpfeil F, Sasaki T, Kostka G, Timpl R et al. Genetic heterogeneity of cutis laxa: a heterozygous tandem duplication within the fibulin-5 (FBLN5) gene. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 998-1004.
2. Ringpfeil F. Selected disorders of connective tissue: pseudoxanthoma elasticum, cutis laxa, and lipoid proteinosis. *Clin Dermatol* 2005; 23: 41-6.
3. Lewis K, Bercovitch L, Dill S, Robinso-Bostom L. Acquired disorders of elastic tissue: Part II decreased elastic tissue. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51(2): 165-85.
4. Weber FP. Chalazodermia, or "loose skin", and its relationship to subcutaneous fibroids or calcareous nodules. *Urol Cutaneous Rev* 1923; 27: 407.
5. Beighton P. The dominant and recessive forms of cutis laxa. *J Med Genet* 1972; 9: 216-21.
6. Tassabehji M, Metcalfe K, Hurst J, Ashcroft GS, Kielty C, Willmot C et al. An elastin gene mutation producing abnormal tropoelastin and abnormal elastic fibres in a patient with autosomal dominant cutis laxa. *Hum Mol Genet* 1998; 7: 1021-8.
7. Szabo Z, Crepeau MW, Mitchell A, Stephan MJ, Puntel RA, Yin Loke K et al. Aortic aneurysmal disease and cutis laxa caused by defects in the elastin gene. *J Med Genet* 2006; 43: 255-8.
8. Genevieve D, Baumann C, Huber C, Faivre L, Sanlaville D, Bodermer C et al. A novel form of syndromic cutis laxa with facial dysmorphism, cleft palate, and mental retardation. *J Med Genet* 2004; 41(6): e77.
9. Khakoo A, Thomas R, Trompeter R, Duffy P, Price R, Pope FM. Congenital cutis laxa and lysyl oxidase deficiency. *Clin Genet* 1997; 51: 109-14.
10. Reischer SH, Seelenfreund M, Ben-Bassat M. Cutis laxa associated with severe intrauterine growth retardation and congenital dislocation of the hip. *Acta Paediatr Scand* 1971; 60(3): 357-60.
11. Lotery A, Baas D, Ridley C, Jones RP, Klaver CC, Stone E et al. Reduced secretion of fibulin 5 in age-related macular degeneration and cutis laxa. *Hum Mutat* 2006; 27(6): 568-74.
12. Huchtagowder V, Sausgruber N, Kim K, Angle B, Marmorstein LY, Urban Z. Fibulin-4: a novel gene for an autosomal recessive cutis laxa syndrome. *Am J Hum Genet* 2006; 78(6): 1075-80.
13. Agha A, Sakati NO, Higginbottom MC, Jones KL, Bay C, Nyhan WL. Two forms of cutis laxa presenting in the newborn period. *Acta Paediatr Scand* 1978; 67: 775-80.
14. Patton M, Tolmie J, Ruthnum P, Bamforth S, Baraitser M, Pembrey M. Congenital cutis laxa with retardation of growth and development. *J Med Genet* 1987; 24: 556-61.
15. Reversade B, Escande-Beillard N, Dimopoulou A, Fisher B, Chng S, Li Y et al. Mutation in PYCR1 cause cutis laxa with progeroid features. *Nat Genet* 2009; 41(9): 1016-21.
16. de Barys AM, Moens E, Dierckx L. Dwarfism, oligophrenia and degeneration of the elastic tissue in skin and cornea. A new syndrome? *Helv Paediatr Acta* 1968; 23: 305-13.
17. Marchase P, Holbrook K, Pinnell S. A familial cutis laxa syndrome with ultrastructural abnormalities of collagen and elastin. *J Invest Dermatol* 1980; 75: 399-403.

Correspondencia:
Johanna Acosta Guio
Instituto de Genética Humana. Pontificia Universidad Javeriana, Cra 7 Núm. 40-72 Edificio 32, Bogotá, Colombia.
E-mail: ajohanna@javeriana.edu.co, acostajohanna@unbosque.edu.co
Tel 3208320 Ext. 2787 Fax ext. 2793