



## Cutis Laxa

M. Rosal Gonçalves<sup>1</sup>, A. Emílio<sup>1</sup>, M. Anes<sup>2</sup>, A. Afonso<sup>3</sup>, V.H. Neves<sup>1</sup>, C. Rendeiro<sup>1</sup>

1 - Serviço de Pediatria do Hospital São Bernardo, Centro Hospitalar de Setúbal, E.P.E.

2 - Serviço de Dermatologia do Hospital São Bernardo, Centro Hospitalar de Setúbal, E.P.E.

3 - Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Curry Cabral, Lisboa

### Resumo

**Introdução:** A *cutis laxa* é uma doença rara do tecido conjuntivo provocada por alterações da elastina. Caracteriza-se por pele sem elasticidade, flácida, mole e enrugada, dando aos doentes um aspecto envelhecido; o envolvimento sistémico é variável. Existem formas hereditárias e adquiridas.

**Relato de Caso:** Lactente do sexo masculino, de seis meses de idade, no qual na sequência de internamento por bronquiolite é notado fenótipo muito sugestivo de *cutis laxa*, tendo o exame histopatológico cutâneo confirmado o diagnóstico.

**Discussão Clínica:** O caso parece relevante, pela raridade da doença e por apresentar fenótipo sugestivo de *cutis laxa* do tipo autossómico recessivo, mas com evolução clínica mais característica da forma dominante, com melhor prognóstico.

**Palavras-Chave:** doença do tecido conjuntivo; *cutis laxa*; elastina.

*Acta Pediatr Port* 2008;39(6):250-2

### Cutis Laxa

#### Abstract

**Background:** *Cutis laxa* is a rare, inherited or acquired, connective tissue disorder in which the skin becomes inelastic and hangs loosely in folds, giving appearance of premature aging, with varying systemic organ involvement.

**Case Report:** Male infant presenting with clinical features of *cutis laxa*. These findings and skin biopsy were consistent with *cutis laxa* syndrome.

**Discussion:** *Cutis laxa* is an extremely rare group of disorders. The clinical features of this case suggest an autosomic recessive form although the clinical evolution is more characteristic of benign dominant inheritance.

**Key-Words:** connective tissue disorder, *cutis laxa*; elastin.

*Acta Pediatr Port* 2008;39(6):250-2

### Introdução

A *cutis laxa* é uma doença rara do tecido conjuntivo caracterizada por pele sem elasticidade, flácida, mole, pastosa, enrugada e hipopilosa, dando aos doentes um aspecto envelhecido. O fenótipo típico caracteriza-se por pregas cutâneas abundantes, hiperextensíveis em todas as partes do corpo, em especial na face e à volta dos olhos; pálpebras inferiores evertidas; com fendas palpebrais inclinando-se para baixo e para fora; hipertelorismo; nariz em gancho, largo e achatado; narinas evertidas; columela curta e lábio superior longo. Ambas as formas, dominantes e recessivas, podem apresentar encerramento tardio das fontanelas, choro rouco, laxidão das cordas vocais e hipogonadismo<sup>1</sup>.

Existem formas adquiridas e hereditárias, com envolvimento variável de outros órgãos ou sistemas. Histologicamente há alterações das fibras elásticas, que estão diminuídas, fragmentadas e com degenerescência granular. À microscopia electrónica observa-se irregularidade do diâmetro das fibras de colagénio, com periodicidade normal, apresentando-se as fibras elásticas como material denso e granular, mal agregadas pela elastina ou agregadas ectopicamente.

A forma adquirida é generalizada na maioria dos casos e surge geralmente na sequência de uma intercorrência infecciosa ou alérgica. A forma autossómica dominante, mais tardia, menos frequente, com melhor prognóstico, geralmente sem envolvimento sistémico, podendo haver diminuição das pregas cutâneas com a idade e está associada a mutações do gene da elastina<sup>1,2</sup>. As formas recessivas, tipo I e II, são mais frequentes e de pior prognóstico, com início precoce e geralmente com morte na primeira infância. O tipo I, menos frequente que o tipo II, está associado a envolvimento sistémico marcado<sup>3</sup>. Foi recentemente identificada uma mutação do gene da fibulina 5 (proteína localizada nas fibras elásticas), que com mutações simultâneas do gene da elastina, parece estar associada à forma recessiva tipo I<sup>4,5</sup>. O tipo II (devido a defeitos conjugados da glicosilação e deficiência de lisil-oxidase) está geralmente associado a atraso do cres-

**Recebido:** 18.05.2008

**Aceite:** 27.11.2008

#### Correspondência:

Margarida Rosal Gonçalves  
Serviço de Pediatria do Hospital de São Bernardo  
Centro Hospitalar de Setúbal  
Telefone 265 549000  
margarida.rosal@gmail.com

cimento e do desenvolvimento psicomotor, bossas frontais, laxidão articular e displasia da anca<sup>6,7</sup>.

O diagnóstico de cutis laxa faz-se através do exame histopatológico da pele (microscopia electrónica) e do estudo genético molecular<sup>8,9</sup>. A terapêutica consiste no tratamento atempado das complicações decorrentes do envolvimento sistémico e, eventualmente, correcção estética<sup>2</sup>.

### Relato do Caso

Lactente do sexo masculino, seis meses de idade, segundo filho de pais jovens, primos em segundo grau, aparentemente saudáveis; irmã falecida aos quatro meses de forma súbita e de causa indeterminada. Gestação mal vigiada (a partir das 23 semanas), de termo; parto por forceps, índice de apgar ao primeiro minuto de oito e aos cinco minutos de dez; somatometria à nascença: peso de 4040 gr (p90), comprimento de 53,5 cm (p75), perímetro cefálico de 35,5 cm (p75). No período neonatal imediato foi notada película gelatinosa em ambos os globos oculares, cuja observação pela Oftalmologia foi inconclusiva.

Até aos seis meses de idade teve três episódios de bronquiolite, tendo sido internado numa dessas intercorrências; foi-lhe diagnosticada estenose fisiológica dos ramos da artéria pulmonar na sequência da investigação de sopro sistólico II/VI. Identificou-se também volumosa hérnia umbilical (anel herniário de cerca de quatro centímetros de diâmetro), micropénis e criptorquidia bilateral.



**Figura 1** – Lactente com *facies* particular, pregas cutâneas e hérnia umbilical volumosa.

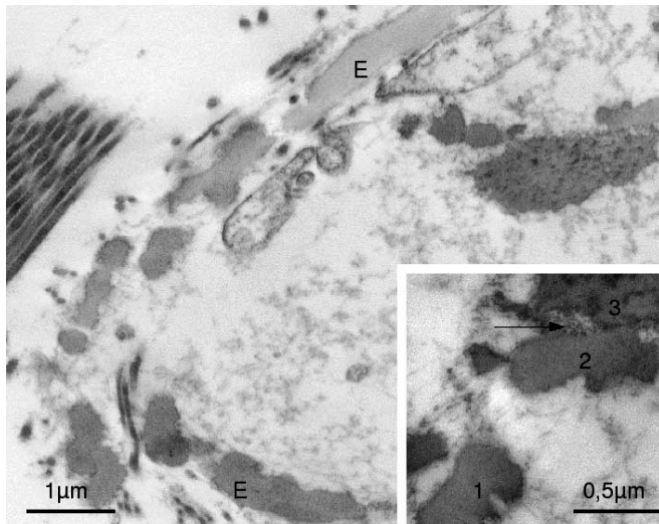


**Figura 2** – Lactente com pregas cutâneas abundantes, mais importantes nos membros inferiores.

É reinternado aos seis meses de idade, por novo episódio de bronquiolite, sendo notado fenótipo particular. Para além da sintomatologia respiratória característica de bronquiolite, destacava-se palidez cutâneo-mucosa, choro rouco, pele laxa e mole, com múltiplas pregas cutâneas generalizadas; fontanelas anterior, posterior e sutura craneana médio-sagital abertas; *facies* peculiar, com hipertelorismo, *ectropion* bilateral, narinas evertidas, columela curta e lábio superior longo. Mantinha sopro sistólico, hérnia umbilical e alterações genitais já detectadas anteriormente.

Tendo em conta o fenótipo sugestivo de *cutis laxa*, efectuaram-se ionograma, função renal, transaminases, electroforese das proteínas totais e imunoglobulinas, electrocardiograma, ecografia abdominal e renal e radiografia do crânio, que foram considerados normais para o grupo etário. O hemograma mostrava anemia hipocrômica microcítica ligeira, de provável etiologia ferropriva. O nível de ceroplasmina era normal (32.3mg/dL). A telerradiografia do tórax antero-posterior mostrava discreta hipertransparência bilateral, sem condensação. A observação por dermatologia corroborou suspeita de *cutis laxa* e efectuou-se biópsia cutânea. Foi também observado por cardiologia, otorrinolaringologia e oftalmologia, sem referência a patologia significativa. Apresentou boa evolução clínica, tendo tido alta com seguimento multidisciplinar.

O resultado do exame histopatológico cutâneo (microscopia electrónica) do fragmento da pele da parede abdominal revelou fibras elásticas fragmentadas, sem componente periférico



**Figura 3** – Fibras elásticas fragmentadas de textura homogênea, com reduzida quantidade de microfibrilas periféricas. Detalhe – Notar a ausência de microfibrilas à periferia das fibras 1 e 2, e a sua presença (seta) à periferia da fibra 3, de estrutura próxima do normal.

(fibras oxitalâmicas), aspectos ultra-estruturais enquadráveis no diagnóstico de *cutis laxa*.

Actualmente com 18 meses, a criança mantém acompanhamento multidisciplinar; mantém infecções respiratórias de repetição e foi submetido a herniorrafia umbilical com sucesso. O desenvolvimento psicomotor e estatura-ponderal é adequado. O apoio aos pais e o respectivo aconselhamento genético têm sido assegurados.

### Discussão

O caso apresentado torna-se relevante não só pela sua raridade (existem 100 casos descritos a nível mundial), mas também pela particularidade da sua apresentação e dificuldade de classificação. Trata-se de um lactente com fenótipo típico de *cutis laxa* (pele laxa e mole, com múltiplas pregas cutâneas generalizadas; fontanela anterior, posterior e sutura craneana médio-sagital abertas; *facies* peculiar, com hipertelorismo, *ectropion* bilateral, narinas evertidas, columela curta, lábio superior longo). No primeiro ano de vida parecia evidenciar um envolvimento sistémico generalizado moderado (infecções respiratórias de repetição com broncospasmos e necessidade de internamento, estenose dos ramos da artéria pulmonar e hérnia umbilical volumosa) que, no entanto, o estudo posterior excluiu outro tipo de afecção multiorgânica;

verificou-se uma evolução clínica benigna no segundo ano de vida, inclusive com diminuição das pregas cutâneas e dos episódios de infecções respiratórias; o desenvolvimento psicomotor e estatura-ponderal foi adequado à idade, rondando o percentil 50. Perante esta evolução clínica e apesar de ter fenótipo e aspectos clínicos inicialmente muito sugestivos da forma autossómica recessiva tipo I, pensamos tratar-se de uma forma dominante, com provável penetrância variável, cujo prognóstico é favorável.

### Agradecimentos

Ao Dr. A. P. Alves de Matos (Serviço de Anatomia Patológica do Hospital de Curry Cabral) pelo interesse e disponibilidade demonstradas, bem como no papel determinante que teve na marcha diagnóstica deste caso.

### Referências

1. Albino A, Resende C, Mesquita-Guimarães J, Rocha U. *Cutis laxa*. *Trab Soc Port Derm Ve* 1987; XLV (4): 229-235.
2. Rendeiro C, Carapau J, Caldeira J, Nunes H. *Cutis Laxa*, relato de um caso clínico com insuficiência respiratória grave. *Rev Port Ped* 1981; 12 (1): 67-70.
3. Torrent J, Castro Garcia F, Gómez MC, Gómez MG. Alteraciones cardiovasculares en el síndrome de cutis laxa congénita. *Rev Esp Cardiol* 1999; 52: 204-6.
4. Loeys B, Van Maldergem L, Mortier G, Coucke P, Gemiers S, Naeyaert JM *et al*. Homozygosity for a missense mutation in fibulin-5 (FBLN5) results in a severe form of cutis laxa. *Hum. Mol. Gen* 2002; 2113-8.
5. 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; 998-1004.
6. Andiran N, Sarikayalar F, Saraclar M, Caglar M. Autosomal recessive form of congenital cutis laxa: more than the clinical appearance. *Pediatr Dermatol* 2002; 412-4.
7. Tuysuz B, Arapoglu M, Ilikkan B, Demirkesen C, Perk Y. Congenital cutis laxa syndrome: type II autosomal recessive inheritance. *Turkish J Ped* 2003; 45: 265-8.
8. Genevieve D, Baumann C, Huber C, Faivre L, Sanlaville D, Bodemer C *et al*. A novel form of syndromic cutis laxa with facial dysmorphism, cleft palate and mental retardation. *J Med Genet*, 2004; 41: e77.
9. Morava E, Wopereis S, Coucke P, Gillesen-Kaesbach G, Voit T, Smeitink J *et al*. Defective protein glycosylation in patients with cutis laxa syndrome. *Eur J Hum Genet* 2001; 414-21.