

# Síndrome de cutis laxa

## Cutis laxa syndrome

\*André Morales Martínez, \*\*Silvia Marinne Ramírez Dovala, \*\*\*Carlos Alfredo Mena Cedillos,  
\*\*\*Mirna Toledo Bahena, \*\*\*Erika Ramírez Cortés, \*\*\*Adriana Valencia Herrera

\* Residente de 5º año de Dermatología Pediátrica. Hospital Infantil de México Federico Gómez

\*\* Residente de 3º año de Dermatología. Hospital General de México, OD

\*\*\* Servicio de Dermatología Pediátrica. Hospital Infantil de México Federico Gómez

### RESUMEN

El síndrome de cutis laxa (elastolisis generalizada congénita) es una rara enfermedad conformada por un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por gran laxitud cutánea, en la que la piel cuelga a manera de pliegues flácidos. Este síndrome puede afectar otros órganos. Histológicamente, se caracteriza por disrupción de las fibras elásticas. Es una condición heterogénea con distintas causas y asociaciones que pueden ser adquiridas o heredadas de manera autosómica dominante o recesiva. Tiene una gran variabilidad del fenotipo y pronóstico. Cuenta con formas benignas, malignas y letales. Debido a su heterogeneidad, a sus diversas asociaciones y a la inexistencia de tratamiento es importante conocer la entidad para control y prevención de las múltiples complicaciones que conlleva, subrayando la importancia del consejo genético preventivo.

**PALABRAS CLAVE:** *síndrome, cutis laxa, genodermatosis, fibras elásticas.*

### ABSTRACT

Cutis laxa syndrome (congenital generalized elastolysis) is a rare disease integrated by a heterogeneous group of diseases characterized by loose redundant and pendulous skin hanging, which can affect other organs. Histopathological findings are characterized by disruption of elastic fibers. Cutis laxa is an acquired or inherited autosomal dominant or recessive heterogeneous condition with different causes and associations. It has a wide variability of phenotype, prognosis. Its forms can be benign and malignant as well as lethal. The knowledge of this entity is needed to control and to try to prevent the complications and specially offer genetic counseling since it is congenital, and unfortunately has no successful treatment.

**KEYWORDS:** *Syndrome, cutis laxa, genodermatoses, elastic fibers.*

### Introducción

El síndrome de cutis laxa –también llamada dermatomegalia, dermatochalazia y elastolisis generalizada congénita– es una entidad formada por un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por gran laxitud cutánea, donde la piel cae a manera de pliegues flácidos. En algunas personas se afectan otros órganos. Histológicamente se caracterizan por disrupción de las fibras elásticas. Es una condición heterogénea con distintas causas y asociaciones que pueden ser heredadas o adquiridas.<sup>1-3</sup>

Algunos pacientes pueden encontrarse con afección clínica exclusivamente cutánea, donde el fenotipo es la principal inquietud. En otros casos, además de la afección

cutánea se asocian manifestaciones como enfisema, hernias, divertículos gastrointestinales y del tracto urinario, causando una considerable morbilidad y mortalidad.<sup>1-4,6</sup>

### Antecedentes

Aunque en 1835 Garf menciona una primera descripción, no es sino hasta 1855 cuando Alibert acuñó el término para denominar a las personas con “piel floja y redundante”. Más tarde, en 1923, Weber la diferencia del síndrome de Ehlers-Danlos. Posteriormente, Goltz describe la histopatología característica en 1965 y, finalmente, Beighton tipifica las clases de cutis laxa según su herencia, en 1972.<sup>4</sup>

### CORRESPONDENCIA

■ mirnatoledo@gmail.com

Dr. Márquez # 162. Col Doctores, México, D. F., 06720; Teléfono: 5228 9917 (extensión 2156)

## Incidencia

Se sabe que el síndrome de cutis laxa es una condición rara e infrecuente. Actualmente, la Asociación Internacional de Cutis Laxa tiene registrados 186 pacientes. En América, 45 son estadounidenses, 5 canadienses y 3 mexicanos.<sup>5</sup>

En México hay varios casos que no han sido reportados. Hasta la fecha, el Hospital Infantil de México Federico Gómez cuenta con 2 casos de la forma autosómico recesiva, aún sin especificar el tipo.

## Etiopatogenia

El sistema de fibras elásticas del tejido conectivo forma una red que es responsable de la resistencia, extensibilidad y elasticidad de varios órganos y sistemas provenientes embriológicamente del mesodermo (piel, músculo liso, pulmón, vejiga, sistema vascular y membrana de Bruch), dándole capacidad a la piel para adaptarse a cambios tanto locales como generales, movimientos faciales y articulares que dependen de su tensión. La alteración de dichas fibras justifica el cuadro clínico.<sup>1-4</sup>

El síndrome de cutis laxa es un padecimiento extremadamente raro del cual clásicamente se han descrito dos formas: la adquirida y la congénita.

Entre las formas adquiridas, debemos tomar en cuenta, primero, que el envejecimiento incrementa la laxitud cutánea (este proceso se acelera por la fotodegeneración) normalmente, y que existen otras condiciones, como el estado posterior a un edema severo y grandes pérdidas de peso en obesos mórbidos, que pueden dar cuadros similares a la cutis laxa.<sup>3</sup>

Frecuentemente, individuos que experimentan reacciones inflamatorias en su piel, ya sea asociadas a procesos alérgicos, tóxicos, inmunológicos y neoplásicos, pueden presentar un envejecimiento prematuro progresivo con flacidez cutánea como una fenocopia de las formas heredadas.<sup>4</sup>

Podemos mencionar a los hijos de madres tratadas con D-penicilamina, o que presentaron urticaria, angioedema, lupus eritematoso sistémico, deficiencia del complemento, sarcoidosis, sífilis, mieloma múltiple, síndrome de Klippel-Trenaunay, así como los casos asociados con otras enfermedades heredadas como el pseudoxantoma elástico. Gran parte de los padecimientos mencionados presentan sintomatología en etapas más tardías de la vida, con predominio en la adolescencia.

En los casos secundarios a una reacción inflamatoria cutánea una posible explicación es que las células inflamatorias como los leucocitos polimorfonucleares o monocito-macrófagos, liberan elastasas potentes que al acti-

varse producen una degradación proteolítica (Catepsina G) de las fibras elásticas, mostrando niveles séricos de  $\alpha$  antitripsina disminuidos.<sup>3,4</sup>

La afección puede ser diseminada, con piel laxa en todos los pliegues, o localizada e indistinguible de una anetoderma. Otros órganos también pueden ser afectados, se han reportado enfisema pulmonar, fibromas gástricos y traqueobronquiomegalia.<sup>3</sup>

Las formas congénitas presentan diferentes tipos de herencia, como la recesiva ligada al X, la autosómico dominante y la autosómico recesiva, que es la más frecuente. No se manejará la nomenclatura en la que se dividen en tipos I, II y III debido a que la forma heredada autosómico recesiva cuenta con varias subclases, lo que siempre ha dado motivo a múltiples confusiones.<sup>3,4,6</sup>

Los eventos bioquímicos y genéticos que llevan a la pérdida y fragmentación de las fibras elásticas en la mayoría de los casos son desconocidos. Sin embargo, hay varios reportes que sugieren la presencia de mutaciones específicas, como las anomalías de las proteínas microfibrilares fibulina 4 y 5, presentes en las formas dominantes y recesivas, indicando su heterogeneidad genética, así como mutación de ATP6VoA2 que codifica para la subunidad 2 de la ATPasa-V-tipoH<sup>+</sup>, que se ha identificado en varias familias con la forma recesiva, resultando en una glucosilación anormal y mutación del gen de la elastina en el cromosoma 7q11 que se presume afecta únicamente la forma autosómico dominante.<sup>3</sup>

El espectro somático de la enfermedad no tiene afecciones exclusivas de cada genotipo, pero si predominan en algunos presentándose en edades más tempranas, con mayor o menor gravedad, lo que nos ayuda a clasificarlas e inferir alguno de los tipos clínicamente.<sup>3,6</sup>

La forma recesiva ligada al X, conocida anteriormente como síndrome del cuerno occipital o Ehlers Danlos tipo IX, ahora está clasificada como síndrome de Menkes, en cuyo caso los cambios son ocasionados por un metabolismo anormal de cobre.<sup>2-4,6</sup>

La mutación ya mencionada en la herencia autosómico dominante produce afección casi exclusiva de la piel, pudiendo presentarse desde edades tempranas o en la adolescencia con tendencia relativa a la benignidad, dando una expectativa de vida casi normal. Puede acompañarse de facies características, hernia inguinal, enfisema y bronquiectasias, los cuales irán apareciendo con el tiempo.<sup>3,6,8</sup>

La variante autosómico recesiva se divide en varios tipos y subclases, presentando formas más serias con mayor morbi-mortalidad.

La tipo I cursa con mayores manifestaciones orgánicas, incluyendo enfermedad cardiopulmonar fatal, diverticu-

losis en el tracto gastrointestinal y urinario, luxación de cadera, osteoporosis, hernias diafragmáticas, prolapso rectal, vesical y vaginal, así como *pectus excavatum*. En general, los pacientes fallecen antes de los tres años de edad. En nuestro medio no se supera el año de edad, por lo que se considera como una variante letal. Este tipo presenta mutaciones en los brazos largos de los cromosomas 5, 11, 12 y 14, con un nuevo reporte de mutación del gen LTBP4 en el cromosoma 19q13, dándole así las subclases. Aparte, el cromosoma 12 cuenta con 2 categorías más (II A en el cromosoma 12 q 24.3 y la II B en el 12 q 25.3).<sup>4,6,7</sup>

La autosómico recesiva tipo II es más frecuente que la tipo I, y es secundaria a un defecto genético en una de las subunidades de V-ATPasa. Se caracteriza por presentar retraso del crecimiento pre y post natal, menor afección facial, opacidad corneal, mayor afección esquelética y menor compromiso sistémico a menor edad. Estos pacientes presentan un mejor pronóstico que el recesivo tipo I.<sup>6,8,9</sup>

### Cuadro clínico

Prácticamente todos los tipos de herencia del síndrome presentan piel laxa, inelástica, péndula, hiperextensible y redundante en los pliegues, así como facies característica.<sup>3,6</sup>

*In utero* muchos de los pacientes pueden mostrar datos de hipotonía, algunos se expresan al nacimiento como la presencia del pliegue transversal palmar, que muchos consideran patognomónico de la trisomía 21, pero solo traduce la presencia de hipomovilidad fetal.<sup>6</sup>

En el periodo neonatal, la mayoría de los pacientes presentan una piel inusualmente suave y flácida que posteriormente va teniendo una degeneración progresiva, dando

la presencia final de pliegues cutáneos colgantes, principalmente en cuello, tórax y grandes articulaciones.<sup>2,3,6</sup>

En cara presentan frente amplia, blefarocalasia, ectoprión, grandes pabellones auriculares, nariz aplanada, *filtrum* alargado, pliegue nasolabial aumentado, mejillas y papada colgantes, por lo que han sido descritos con facies similares a perros de raza sabueso y cuerpo con piel de sharpei<sup>6,8,9</sup> (fotografías 1 y 2).

Las alteraciones inician prácticamente a cualquier edad, pero en la forma autosómico dominante hay tendencia más tardía que en las formas recesivas, pudiendo manifestarse tras décadas, usualmente sin afección interna.<sup>3,6</sup>

Los cambios cutáneos generalmente son precedidos de edema en los dos primeros meses de vida, con progresión crónica, dando aspecto de envejecido al final del segundo año.<sup>3,8</sup> Los varones afectados presentan infantilismo genital pudiendo llegar a ser impotentes en la edad adulta<sup>8</sup> (fotografías 3 y 4).

Los pacientes presentan voz profunda y resonante debido a la laxitud de las cuerdas vocales, así como al aflojamiento de la mucosa oral y faríngea.<sup>1-4,6,8</sup>

Es conocida su asociación con bronquiectasias, infecciones respiratorias de repetición y enfisema pulmonar, que se sospecha son secundarios a la pérdida o disminución del tejido conectivo en el nivel del bronquiolo terminal, generando un efecto de válvula, lo cual puede progresar a patología bronquiolar o enfisematosa.<sup>10</sup>

Las alteraciones cardiovasculares asociadas principalmente son: comunicación interventricular, dilataciones aneurismáticas, tortuosidad de las carótidas y estenosis de las ramas de la arteria pulmonar, además de otras que son consecuencia de los trastornos respiratorios como la insuficiencia cardíaca derecha.<sup>6,8,9</sup>



Fotografías 1 y 2. Facies características: frente amplia, blefarocalasia, ectoprión, grandes pabellones auriculares, nariz aplanada, *filtrum* alargado, pliegue nasolabial aumentado, mejillas y papada colgantes.



**Fotografías 3 y 4.** Piel laxa, inelástica, péndula, hiperextensible y redundante en grandes pliegues. Los varones afectados presentan infantilismo genital con riesgo de impotencia en la edad adulta.

Se piensa que los divertículos son secundarios a debilidad de músculo liso en las paredes del tracto gastrointestinal y urinario.<sup>1-4,6</sup>

En las formas recesivas se ha descrito la asociación con estenosis hipertrófica del píloro, produciendo sintomatología precoz, lo que puede causar confusión diagnóstica con retraso del manejo quirúrgico.<sup>3,6,8</sup>

No hay que olvidar la presencia de microcefalia de tipo progresivo y otras dismorfias como el cierre tardío de las fontanelas, hernias inguinales, diafragmáticas, prolapso rectal, vesical y vaginal, que son datos reportados en esta entidad.<sup>1-4,6,8</sup>

En los tipos recesivos los pacientes nacen con somatometría dentro de la normalidad. Posteriormente, sin un manejo adecuado tienden a desnutrirse y emaciarse, pudiendo llegar al desmedro y agregar inmunodeficiencias secundarias a la desnutrición.

### Diagnóstico

El diagnóstico en nuestro medio se establece clínica e histopatológicamente, ya que en México no se realiza el estudio molecular debido a que no hay un especialista dedicado a estudiar las enfermedades primarias del tejido conectivo.

Se ha hablado del diagnóstico prenatal, basado en el análisis del ADN fetal obtenido de líquido amniótico o de las vellosidades coriónicas, para la clasificación de la enfermedad, pero es poco disponible en nuestro medio.<sup>6</sup>

Pueden solicitarse cobre sérico, ceruloplasmina, alfa antitripsina, alfa 2 macroglobulina, así como estudios de gabinete para valoración cardiológica, pulmonar y ósea.<sup>1-4,6</sup> (fotografía 5).

### Histopatología

La piel conserva su grosor normal. Para su valoración se utilizan tinciones especiales con el fin de observar fibras elásticas como Orceina y Verhoeff-van Gieson, demos-

trándolas dispersas, cortas y fragmentadas, más desaparición de las mismas, tanto en la piel como en otros órganos del cuerpo, pudiendo encontrar degeneración granular de las fibras<sup>3,8</sup> (fotografías 6 y 7).

En neonatos con presentación severa de la enfermedad pueden estar ausentes. En estos casos la microscopía electrónica puede revelar una fragmentación irregular de la estructura de las fibras<sup>4,6</sup> (fotografía 8).

### Diagnósticos diferenciales

Las condiciones que cuentan con piel laxa son varias, por lo que dentro del estudio de esta entidad debemos de tomar en cuenta los siguientes diagnósticos diferenciales.

Esta entidad frecuentemente se confunde con el síndrome de Ehlers Danlos, el cual es secundario a una alteración en la síntesis de colágeno, dando hiperelasticidad cutánea. Es decir, la piel regresa rápidamente a su situación original después de haber sido estirada, situación que no ocurre en cutis laxa.<sup>1,2,3,4,6,8</sup>

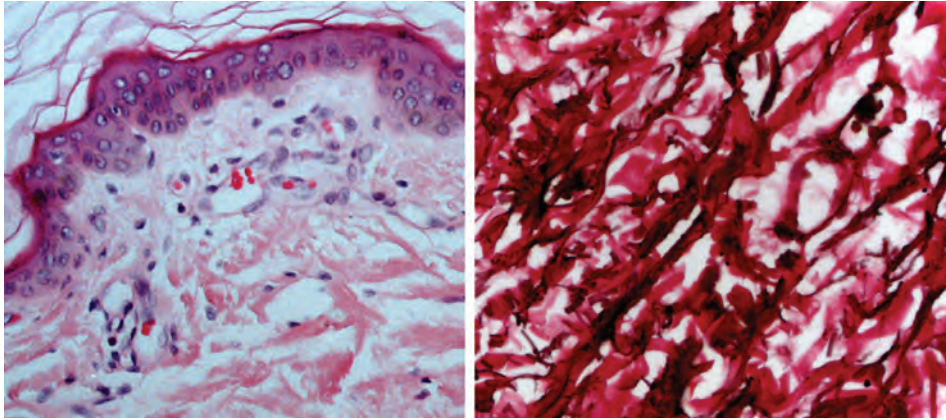
El pseudoxantoma elástico es un desorden sistémico del tejido conectivo que afecta la matriz extracelular en varios órganos del cuerpo e involucra el sistema de fibras elásticas. Tiene predilección por ojos, piel y sistema cardiovascular. En el nivel cutáneo presenta pápulas amarillentas que llegan a unirse, formando placas de mayor tamaño, mismas que predominan en el cuello y las axilas, respetando cara. Los sitios afectados se vuelven progresivamente laxos e inelásticos, dando la apariencia de vejez. Histopatológicamente las estructuras elásticas tienden a calcificarse.

El síndrome de Barys es una condición autosómico recesiva en la cual hay un desarrollo defectuoso de las fibras elásticas acompañado de varias de las características



**Fotografía 5.** Estudios de gabinete: para valorar afección o deformidad ósea, en este caso se observa horizontalización costal, aumento del diámetro vertical del tórax, aumento del número de espacios intercostales y corazón en gota (datos sugestivos de atrapamiento de aire).



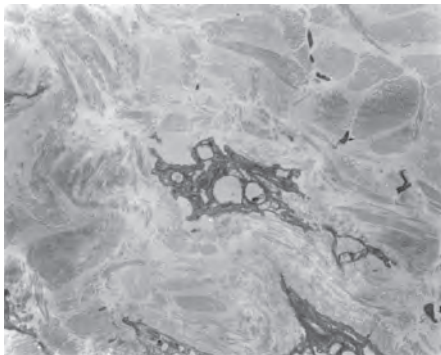


**Fotografías 6 y 7.** Histopatología: la piel conserva su grosor normal, para su valoración se utilizan tinciones especiales para fibras elásticas como Orceina y Verhoeff-van Gieson, demostrándolas dispersas, cortas y fragmentadas.

de la cutis laxa. Se caracteriza por problemas severos del crecimiento y desarrollo, afectando varios órganos como los ojos, en los que causa opacidades corneales. Incluye enanismo, retraso mental severo, hipotonía y movimientos coreoatetoides.<sup>3,6,8,9</sup>

El síndrome de SCARF se integra por presencia de genitales ambiguos, anomalías esqueléticas, cutis laxa, craneosinostosis, retraso psicomotor y anomalías faciales, probablemente como un desorden recesivo ligado al X.<sup>3,6,8,9</sup>

Del síndrome de Costello se piensa que es un desorden autosómico dominante, en el que los afectados presentan una piel suave, floja y arrugada en cuello, manos y pies, con hiperextensibilidad en dedos, hiperpigmentación generalizada, así como presencia de nevos, principalmente en palmas y plantas. Presenta formación de papilomas alrededor de las narinas, boca y región perianal. Con falla de crecimiento, facies grotesca, retraso mental y cardiomiopatía hipertrófica. Pueden ocurrir polihidramnios y macrosomía prenatal.<sup>3,6,8,9</sup>



**Fotografías 8.** Microscopía electrónica: fibras elásticas dispersas, fragmentadas e irregulares.

El síndrome de Menkes –antes llamado cutis laxa ligada al X o síndrome de Ehlers-Danlos tipo IX– es una enfermedad compleja con herencia ligada al X, caracterizada por retraso del crecimiento y desarrollo, asociado con anomalías del pelo (pili torti), así como piel hiperextensible y floja. Es causado por mutaciones del gen que codifica para la proteína transportadora del cobre (ATP7A), resultando en niveles bajos de cobre y ceruloplasmina, lo que afecta a diferentes enzimas cobre-dependientes en varios órganos. Además, se sabe que el sistema inhibidor de la elastasa es dependiente de cobre. Una de sus primeras manifestaciones clínicas es la presencia de un cuerno occipital relacionado con alteraciones de la función de la lisil oxidasa. También presentan hipotonía y crisis convulsivas.<sup>3,4,6,8</sup>

### Tratamiento

La cutis laxa es un padecimiento progresivo que empeora con la edad. Dentro de las opciones terapéuticas, fuera de lo estético, es poco lo que puede ofrecerse, ya que en la actualidad no se cuenta con tratamiento, únicamente el manejo de soporte.<sup>3,6,8,9</sup>

El aspecto físico puede ser mejorado temporalmente con cirugía plástica debido a que la capacidad de regeneración cutánea es prácticamente normal. No debe olvidarse el alto riesgo anestésico que confiere esta condición por el frágil equilibrio cardioventilatorio existente.<sup>6,8</sup>

Es necesario tomar en cuenta el reto que implica para el personal que se hace cargo de esta condición, ya que se deben tomar medidas especiales que van desde el simple aseo, hasta la toma de accesos vasculares, lo que se dificulta debido a la condición de la piel.

Los pacientes afectados siempre requieren valoración y manejo en un tercer nivel de atención médica, pues

aparte de dermatología deben ser valorados y vigilados por los servicios de oftalmología, neurología, psicología, gastroenterología, urología, cardiología y neumología, debido a las asociaciones que presenta y las diversas complicaciones que son generadoras de la morbi-mortalidad relacionada con cutis laxa.

### Aspectos pediátricos y éticos

Este síndrome es una rara genodermatosis, por la afección multisistémica que los pacientes llegan a presentar. Es de vital importancia que un servicio tome la batuta del paciente, pues tiende a fragmentarse en padecimientos por las diferentes subespecialidades sin ser tomado de manera integral.

No hay que olvidar la gran relevancia y responsabilidad que el médico tratante tiene de buscar, de modo primordial, la asesoría genética para los padres ante un padecimiento hereditario y, en algunos, casos letal.

Agradecimiento al Dr. José Mario Pérez Peña Díaz Conti por su apoyo en microscopía electrónica.

### REFERENCIAS

1. Antaya RJ, "Cutis Laxa". En: John Harper, Arnold Orange, Neil Prose. *Textbook of Pediatric Dermatology*, Vol II. Massachusetts, Blackwell Publishing, 2ª ed. 2006: 1658-1652.
2. Paller A, "Genetic disorders of dermis". En: Lawrence AS, Ronald CH. *Pediatric Dermatology*, India, Mosby, 3ª ed. 2003: 285-287.
3. Burrows NP, Lovell CR. "Disorders of Connective Tissue". En: Burns TS, Cox N, Griffi Ch. *Rook's Textbook of Dermatology*, Vol. 3. Oxford, Blackwell Publishing, 8ª ed. 2010: 45:14-45:17.
4. Uitto J, Pulkkinen L. "Heritable diseases affecting the elastic tissues: Cutis laxa, pseudoxanthoma elasticum and related disorders". En: Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz R, Korf BR (eds). *Emery & Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics*, Vol. 3. Nueva York. Churchill Livingstone, 5ª ed. 2002: 4044-4070.
5. Cutis laxa internacional: [http://asso.orpha.net/cutislax/es05-cutis\\_laxa\\_asociacion.htm](http://asso.orpha.net/cutislax/es05-cutis_laxa_asociacion.htm)
6. Chen H. *Atlas of Genetic Diagnosis and Counseling Humana*. Vol 1, 1ª ed. New Jersey. Humana Press Inc, 2006: 207-211.
7. Zsolt U, Vishwanathan H, Nura, Vesna, Lior Z, et al. "Mutation in LTBP4 cause a syndrome of impaired pulmonary, gastrointestinal, genitourinary, musculoskeletal and dermal development". *Am J Hum Genet* 2009; 85(5): 593-605.
8. Amir H, Mehregan, Siong CL, Hossein N. "Cutis Laxa (Generalized Elastolysis) A report of four cases with autopsy findings". *J Cutan Pathol* 1978; 5: 116-126.
9. Morava E, Guillard M, Lefeber DJ, Wevers RA. "Autosomal recessive cutis laxa syndrome revisited". *Eur J Hum Genet* 2009; 17: 1099-1110.
10. Ledoux-Corbusier M. "Cutis laxa congenital form with pulmonary emphysema: an ultrastructural study". *J Cutan Pathol* 1983; 10: 340-349.