

1 Cutis Laxa Syndrome: Clinical and Prognosis: A New Case 2 Report

3 Rajae Daoudi

4 Received: 12 December 2015 Accepted: 1 January 2016 Published: 15 January 2016

5

6 **Abstract**

7 cutis laxa syndrome is a heterogeneous group of disorders rare elastic tissue;Characterized by
8 skin laxity associated with systemic manifestations variables. Congénital or acquired.Case
9 report: A 4-year-old chile, the last in a family of six, from a non-consanguineous marriage. No
10 family related cases. For hospitalized pediatric pulmonary emphysema. Addressed to:
11 ectropion of the right lower eyelid, entropion of left lower eyelid, the conjunctiva and
12 hypertrophied hyperhémies. anterior segment and background of normal eye.General
13 examination evoked facies cutis laxa. precociously senile appearance; stretchable skin
14 mobilizing easily malformation syndrome. In our patient the multiple organ damage and the
15 lack of familial cases are in favor of an autosomal recessive form is poor prognosis.The patient
16 died two weeks later in an array of respiratory failure.

17

18 **Index terms**— cutis laxa, genetic disease, malformation syndrome.

19 Observation: Garçon de 4 ans, dernier d'une fratrie de six, issu d'un mariage non consanguin. Pas de cas
20 similaire familial. Hospitalisé en pédiatrie pour emphysème pulmonaire. Adressé pour : ectropion de la paupière
21 inférieure droite, entropion de la paupière inférieure gauche, conjonctives hypertrophiées et hyperhémies.
22 Segment antérieur et fond d'oeil normaux.

23 Examen général: faciès évocateur de cutis laxa. Aspect précocement sénile; Peau extensible se mobilisant
24 facilement, Syndrome polymalformatif.

25 Chez notre patient l'atteinte multiviscérale ainsi que l'absence de cas familiaux sont en faveur d'une forme
26 autosomique récessive qui est de mauvais pronostic.

27 Evolution: décès deux semaines plus tard dans un tableau Cutis Laxa congénital avec 3 formes : Autosomique
28 dominante, Autosomique récessive, liée au chromosome X. Et Cutis Laxa acquis: secondaire soit à des affections
29 inflammatoires de la peau, soit associé à diverses maladies (lupus, amylose,myélome multiple).

30 **1 Conclusion: Affection exceptionnelle caractérisée par un 31 polymorphisme clinique et génétique.**

32 L'association décrite chez notre malade correspond à une forme autosomale récessive de très mauvais pronostic.

33 **2 Mots clés: cutis laxa, maladie génétique, syndrome malfor- 34 matif.**

35 Summary-Introduction: cutis laxa syndrome is a heterogeneous group of disorders rare elastic tissue; Character-
36 ized by skin laxity associated with systemic manifestations variables. Congénital or acquired.

37 Case report: A 4-year-old chile, the last in a family of six, from a non-consanguineous marriage. No family
38 related cases. For hospitalized pediatric pulmonary emphysema. Addressed to: ectropion of the right lower
39 eyelid, entropion of left lower eyelid, the conjunctiva and hypertrophied hyperhémies. anterior segment and
40 background of normal eye.

41 General examination evoked facies cutis laxa. precociously senile appearance; stretchable skin mobilizing easily
42 malformation syndrome. In our patient the multiple organ damage and the lack of familial cases are in favor of
43 an autosomal recessive form is poor prognosis.

44 The patient died two weeks later in an array of respiratory failure.

45 Discussion: Cutis laxa (CL), or elastolysis, is a rare, inherited or acquired connective tissue disorder in which
46 the skin becomes inelastic and hangs loosely in folds. The clinical presentation and the mode of inheritance
47 show considerable heterogeneity. cutis laxa is a heterogeneous group of disorders clinically and genetically.
48 Characterized by skin laxity, skin stretch, Results from various tissue abnormalities or acquired conjunctif.

49 Congenital Cutis Laxa with 3 forms: autosomal dominant, autosomal recessive, and X-linked Cutis Laxa
50 acquired: either secondary to inflammatory conditions of the skin, is associated with various diseases (lupus,
51 amyloidosis, multiple myeloma).

52 3 Conclusion: Exceptional condition characterized by clinical 53 and genetic polymorphism.

54 The association described in our patient corresponds to an autosomal recessive form of very poor prognosis.

55 4 I. Introduction

56 'est une maladie génétique rarissime du tissu conjonctif dont le premier symptôme évident est un relâchement
57 cutané. En latin CUTIS LAXA veut dire PEAU RELÂCHÉE. Elle touche aussi bien les hommes que les femmes
58 et sa fréquence est mal connue. On peut estimer cependant qu'il y a probablement moins de 1000 cas dans le
59 monde entier. [1]

60 5 II. Observation

61 Garçon de 4 ans, dernier d'une fratrie de six, issu d'un mariage non consanguin. Pas de cas similaire familial.
62 Hospitalisé en pédiatrie pour emphysème pulmonaire.

63 Adressé dans notre formation pour larmoiement. L'enfant n'était pas coopérant pour l'acuité visuelle.

64 L'examen des annexes trouvait un ectropion de la paupière inférieure droite, un entropion de la paupière
65 inférieure gauche (Figure ??), des conjonctives hypertrophiées et hyperhémées. Le Segment antérieur et fond
66 d'oeil étaient normaux.

67 L'Examen général trouvait un faciès évocateur de cutis laxa, un aspect précocement sénile; une peau extensible
68 se mobilisant facilement. Nombreux replis flasques au niveau du visage; un Syndrome polymalformatif, une voie
69 rauque et des caries dentaires (Figure ??). On a noté également une hyperlaxité ligamentaire, une hernie inguino-
70 scrotale et un emphysème pulmonaire.

71 L'Evolution était marquée par le décès de l'enfant deux semaines plus tard dans un tableau d'insuffisance
72 respiratoire.

73 6 III. Discussion

74 La Cutis Laxa (mot latin pour Peau Lâche ou Relâchée) est une maladie rare du tissu conjonctif qui n'atteint
75 qu'environ 400 familles dans le monde, soit 1 naissance sur 2000 000. Le tissu conjonctif, appelé aussi matrice
76 extracellulaire, donne la charpente structurelle de nombreuses parties du corps comme la peau, les muscles, les
77 articulations, les vaisseaux sanguins et même les organes internes. Le symptôme le plus évident de la Cutis Laxa
78 est une peau ridée et pendante, spécialement sur le visage, le tronc, les bras et les jambes. La peau pend en plis
79 et donne une apparence âgée. Il y a de nombreux types différents de Cutis Laxa, y compris une forme acquise
80 ainsi que plusieurs formes héréditaires. Etant donné que la Cutis Laxa est causée par un défaut ou une déficience
81 du tissu conjonctif, les symptômes cutanés sont aussi, et souvent, observés en conjonction avec des problèmes
82 impliquant les systèmes respiratoire, osseux, intestinaux et cardiovasculaires. L'implication de l'un ou l'autre de
83 ces systèmes corporels, s'il y en a une, dépend du type de Cutis Laxa et/ou de la cause génétique [2].

84 On décrit différents types de Cutis Laxa

85 7 Cutis

86 Laxa Autosomale Récessive (ARCL) :L'ARCL est divisée en plusieurs sous-types, basés à la fois sur des symptômes
87 spécifiques et sur le gène qui est la cause de la maladie. L'ARCL est divisée en ARCL1, ARCL2, et ARCL3,
88 elles-mêmes divisées ensuite en sous-types additionnels :

89 ARCL1A ou Cutis Laxa liée à FBLN5 (Fibuline 5) est caractérisée par une peau lâche, des hernies et une
90 atteinte pulmonaire telle que l'emphysème et ce dès le plus jeune âge. Cependant il y a un grand degré de
91 variabilité de l'âge d'apparition de ces symptômes, y compris au sein de la même famille. L'ARCL1A est due à
92 des mutations sur le gène FBLN5.

93 ARCL1B ou Cutis Laxa liée à FBLN4 (EFEMP2) (Fibuline 4) est caractérisée par une peau lâche associée
94 à des symptômes impliquant d'autres organes, plus précisément le système cardiovasculaire (problèmes artériels
95 tels que tortuosité, anévrismes, sténoses), le squelette (laxité articulaire, doigts longs et fins, hernies et fragilité
96 osseuse) et quelques caractéristiques morphologiques impliquant le visage et la tête (petit menton, haute voute

97 palatine, yeux très espacés). L'ARCL1B peut être très sévère avec une espérance vitale très courte après la
98 naissance, mais elle peut également se limiter aux vaisseaux sanguins et aux caractéristiques faciales mentionnées
99 plus haut. L'ARCL1B est due à des mutations sur le gène FBLN4 (EFEMP2).

100 ARCL1C ou Cutis Laxa liée à LTBP4 est caractérisée par une peau lâche, associée à des problèmes pulmonaires,
101 gastro-intestinaux et urinaires sévères. L'ARCL1C est aussi connue sous le nom de Syndrome Urban-Rifkin-Davis
102 (URDS). L'ARCL1C est due à des mutations sur le gène LTBP4.

103 ARCL2A ou Cutis Laxa liée à ATP6V0A2 est due à des mutations sur le gène ATP6V0A2. Les individus
104 atteints de ce type de Cutis Laxa ont une peau ridée sur la totalité du corps qui, typiquement, s'améliore avec
105 l'âge. Les autres caractéristiques de ces enfants incluent une fontanelle antérieure élargie, une luxation des
106 hanches à la naissance, des hernies, et une myopie. De nombreux individus ayant cette forme de Cutis Laxa ont
107 un retard de développement sévère et des attaques. Le Wrinkly Skin Syndrome (Syndrome de la Peau Fripée),
108 qui entraîne une peau ridée, une tête de petite taille et un retard mental, ainsi que des problèmes musculaires et
109 osseux est provoqué par des mutations sur le même gène ATP6V0A2.

110 ARCL2B ou Cutis Laxa liée à PYCR1 est due à des mutations sur le gène PYCR1. Les signes cliniques
111 de cette maladie comprennent une peau lâche donnant une apparence âgée, un retard de croissance, un retard
112 de développement, des problèmes osseux et articulaires, une tête de petite taille, un grand front, un visage de
113 forme triangulaire et de grandes oreilles. Cutis Laxa avec retard de croissance, retard mental modéré à sévère,
114 cataracte et laxité articulaire. D'autres problèmes de peau associés à la peau lâche contribuent à une apparence
115 âgée. Typiquement, il ne présente aucun symptôme cardiovasculaire ni pulmonaire. Chez certains patients,
116 initialement diagnostiqués avec le Syndrome De Barsy, il a été retrouvé plus tard des mutations sur les gènes
117 PYCR1 (ARCL2B), ATP6V0A2 (ARCL2A), ou ALDH18A1. La Cutis Laxa Acquise: La Cutis Laxa Acquise
118 apparaît habituellement chez les adultes. Bien que sa cause soit inconnue, elle a été observée chez certains
119 individus après certaines expositions environnementales, telles que certains médicaments, des infections ou des
120 maladies auto-immunes. La Cutis Laxa Acquise n'est pas transmise génétiquement. Cependant, un des axes des
121 recherches menées par le Dr Zsolt Urban est de déterminer si certains individus peuvent avoir une prédisposition
122 génétique à développer une Cutis Laxa après certaines expositions [4].

123 Chez notre patient l'atteinte multiviscérale ainsi que l'absence de cas familiaux sont en faveur d'une forme
124 autosomique récessive qui est de mauvais pronostic.

125 Le diagnostic clinique évident et la Biopsie cutanée: confirme le diagnostic (raréfaction des fibres élastiques);
126 les Manifestations oculaires (forme autosomique récessive): ectropion palpébral, blépharochalasis, hypertélorisme
127 et prolapsus de la graisse orbitaire dans l'espace sous-ténorion, entropion? Le diagnostic de la Cutis Laxa est
128 généralement fait par un examen de la peau réalisé par un médecin spécialiste tel que Généticien ou Dermatologue.
129 Le type spécifique de Cutis Laxa est déterminé par les symptômes associés, les informations contenues dans
130 l'histoire familiale, et, dans certains cas, peut être confirmée par une analyse génétique. Cependant, certains
131 patients avec ou sans identification clinique du gène causant leur Cutis Laxa, peuvent choisir de participer
132 aux recherches menées par le Dr Zsolt Urban à l'Université de Pittsburgh. [5] Après le diagnostic initial, les
133 patients atteints de Cutis Laxa font des examens complémentaires au niveau cardiovasculaire et pulmonaire, tels
134 que échocardiographie et est examen des fonctions respiratoires. Il n'existe pas de traitement des causes de la
135 maladie. Seuls peuvent être traités les symptômes associés suivant les protocoles habituels.

136 La prise en charge des individus atteints de Cutis Laxa inclue les traitements des symptômes, tels que
137 interventions chirurgicales pour les hernies, des médicaments comme les bêta bloquants peuvent être considérés
138 pour éviter l'aggravation des anévrismes aortiques, et l'emphysème pulmonaire est traité de façon symptomatique
139 [6,7].

140 Un suivi régulier au niveau cardio-vasculaire et au niveau pulmonaire devrait être commencé dès la naissance
141 ou juste après le diagnostic. Des déclencheurs environnementaux comme le tabagisme, qui peut aggraver
142 l'emphysème, ou les bains de soleil, qui peuvent causer des dommages à la peau, doivent être évités, spécialement
143 par les patients atteints de Cutis Laxa. Certaines personnes ayant une Cutis Laxa peuvent choisir d'avoir recours
144 à la chirurgie réparatrice [8,9]. Bien que les résultats des opérations de chirurgie plastique soient habituellement
145 très bons, il est possible que ces résultats ne soient pas stables dans le temps car la peau lâche peut réapparaître.

146 8 IV. Conclusion

147 Les pronostics de la Cutis Laxa varient en fonction de la forme de la maladie. Les effets peuvent être légers et
148 certains individus ont une vie quasi normale, alors que pour d'autres la maladie peut être fatale [10].

149 Les formes transmises de la Cutis Laxa sont déterminées génétiquement et ne peuvent habituellement pas être
150 prévenues. Le conseil d'un généticien peut être utile pour toute personne qui a eu un cas de Cutis Laxa dans sa
151 famille. Les causes de la Cutis Laxa acquise ne sont pas connues et de ce fait, aucune mesure préventive ne peut
152 être prise.

153 Le symptôme principal, et le plus évident, étant cutané, le retentissement psychologique de la Cutis Laxa peut
154 être important dans les relations avec les autres. Un soutien psychologique est vivement conseillé.

155 9 Conflit d'intérêt:

156 Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêts en relation avec cet article.

¹⁵⁷ 10 Légendes des Figures



Figure 1:

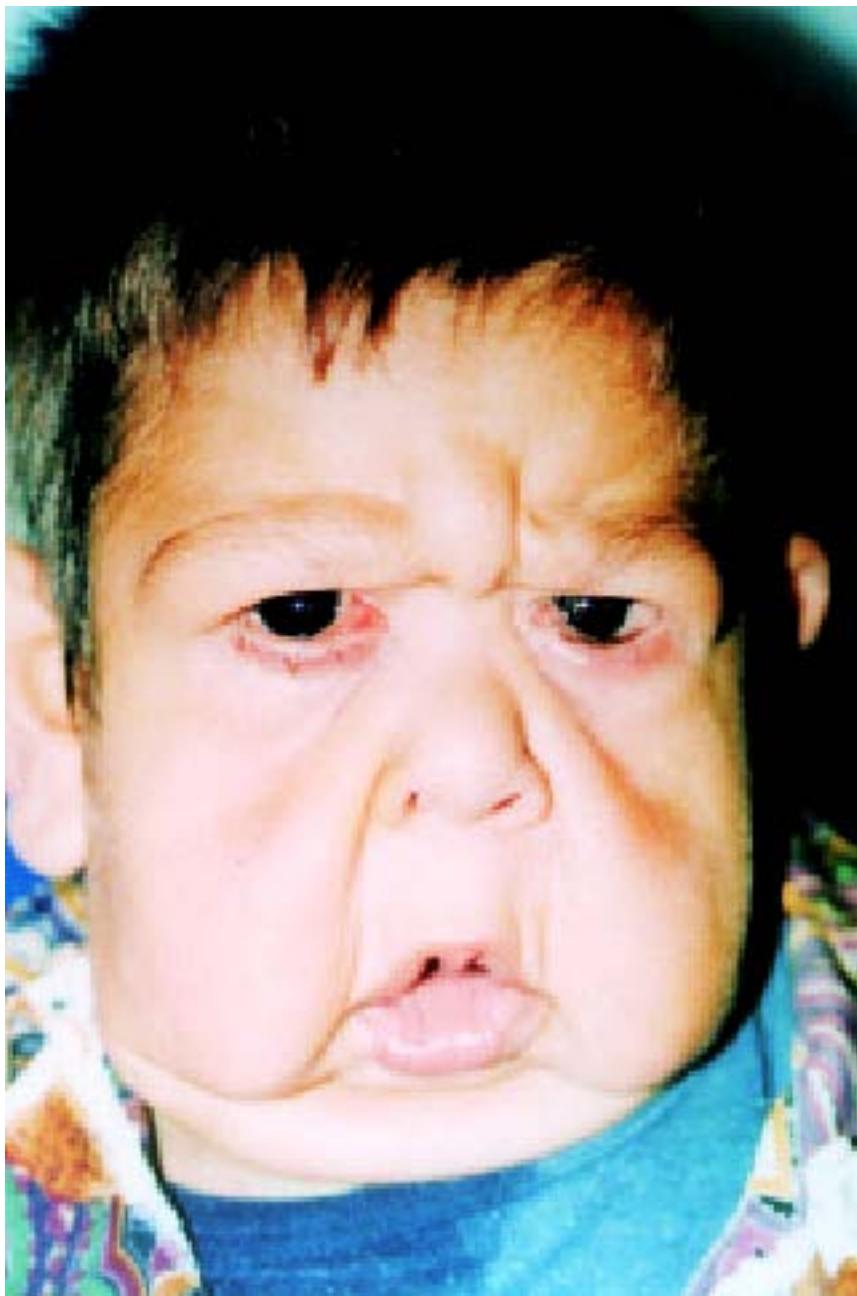


Figure 2:



Figure 3:

Résumé-Introduction: Le syndrome de cutis laxa est un groupe d'affections hétérogènes très rare du tissu élastique; Caractérisé par une hyperlaxité cutanée associée à des manifestations systémiques variables. Congénital ou acquis.

Figure 4:

-
- 159 [Dermatol Online J (2014)] , *Dermatol Online J* 2014 May 16. 20 (5) p. 22611.
- 160 [O'malley et al. (2014)] 'Acquired Cutis Laxa Associated With Heavy Chain Deposition Disease Involving
161 Dermal Elastic Fibers'. J T O'malley , D 'agati , V D Sherman , W H Grossman , ME . *JAMA Dermatol*
162 2014 Aug 13.
- 163 [Gonzalez-Rodriguez et al.] *Acquired cutis laxa associated with monoclonal gammopathy and lambda light chain*
164 *deposition disease*, A J Gonzalez-Rodriguez , R Bella-Navarro , Ramon Quiles , D Jorda-Cuevas , E .
- 165 [Anderson et al. (1984)] 'Association of hemolytic anemia and early-onset pulmonary emphysema in three
166 siblings'. C E Anderson , J Z Finklestein , E Nussbaum , E J Larson , R Halpern , J Utton . *J Pediatr*
167 1984 Aug. 105 (2) p. .
- 168 [Khakoo et al. (1997)] 'Congenital cutis laxa and lysyl oxidase deficiency'. A Khakoo , R Thomas , R Trompeter
169 , P Duffy , R Price , F M Pope . *Clin Genet* 1997 Feb. 51 (2) p. .
- 170 [Koklu et al. (2007)] 'Cutis laxa associated with central hypothyroidism owing to isolated thyrotropin deficiency
171 in a newborn'. E Koklu , T Gunes , M A Ozturk , M Akcakus , D Buyukkayhan , S Kurtoglu . *Pediatr*
172 *Dermatol* 2007 Sep-Oct. 24. (5) p. .
- 173 [Morava et al. ()] 'Defining the phenotype in an autosomal recessive cutis laxa syndrome with a combined
174 congenital defect of glycosylation'. E Morava , D J Lefeber , Z Urban . *Eur J Hum Genet* 2008. 16 (1)
175 p. .
- 176 [New and Callen ()] 'Generalized acquired cutis laxa associated with multiple myeloma with biphenotypic IgG-?
177 and IgA-? gammopathy following treatment of a nodal plasmacytoma'. H D New , J P Callen . *Arch Dermatol*
178 2011 Mar. 147. (3) p. .
- 179 [Graul-Neumann et al. (2008)] 'Highly variable cutis laxa resulting from a dominant splicing mutation of the
180 elastin gene'. L M Graul-Neumann , I Hausser , M Essayie , A Rauch , C Kraus . *Am J Med Genet A* 2008
181 Apr 15. (8) p. . (146 A)
- 182 [Loeys et al. ()] 'Homozygosity for a missense mutation in fibulin-5 (FBLN5) results in a severe form of cutis
183 laxa'. B Loeys , L Van Maldergem , G Mortier . *Hum Mol Genet* 2002. 11 (9) p. .
- 184 [Hill et al. (2000)] 'Pencillamineinduced elastosis perforans serpiginosa and cutis laxa in Wilson's disease'. V A
185 Hill , C A Seymour , P S Mortimer . *Br J Dermatol* 2000 Mar. 142 (3) p. .