



RELATO DE CASO

Cutis Laxa associada à insuficiência cardíaca congestiva

Cutis laxa associated to cardiac failure

Maria F. C. Siqueira¹, Paula A. Ministério², Eugênia R. Valadares³, Saulo Purisch⁴,
Eduardo A. Bambirra⁵, Victor C. Pardini⁶

Resumo

Objetivo: Chamar a atenção para uma doença rara da infância que se apresenta como envelhecimento precoce e pode ser letal.

Métodos: Os autores relatam um caso de *cutis laxa*, uma síndrome de envelhecimento precoce, em uma criança de oito anos de idade e discutem sobre a classificação da doença, diagnóstico e prognóstico.

Evolução do caso: A criança apresentou sinais de envelhecimento aos quatro anos. O diagnóstico de *cutis laxa* foi confirmado pela biópsia de pele. Apresentou insuficiência cardíaca congestiva, uma complicação sistêmica diferente das descritas em trabalhos anteriores, evoluindo para o óbito aos oito anos.

Conclusões: A importância do diagnóstico de *cutis laxa* reside no fato de que, além do quadro dermatológico característico, há frequentes complicações sistêmicas que podem ser alvo de uma atuação preventiva, uma vez que não existe tratamento específico para a doença. O aconselhamento genético é também importante nesta condição.

J. pediatr. (Rio J.). 1999; 75(1): 63-68: cutis laxa, insuficiência cardíaca congestiva, envelhecimento da pele, criança.

Abstract

Objective: To focus attention on a rare pathology of the childhood which presents premature aging of the skin and can be lethal.

Methods: The authors present a case of *cutis laxa*, syndrome of premature aging, in an eight year-old child, and discuss the classification, diagnosis and prognosis of the disease.

Results: The child presented signs of premature aging when he was four years-old. The diagnosis of *cutis laxa* was confirmed by skin biopsy. The patient presented heart failure, a systemic complication different from those previously described, and died at eight years of age.

Conclusions: The importance of the diagnosis of *cutis laxa* resides in the fact that besides characteristic dermatological findings, there are frequent systemic complications that can be the focus of preventive measures, since there is no specific treatment for this disease. Genetic counseling is another important issue in this condition.

J. pediatr. (Rio J.). 1999; 75(1): 63-68: cutis laxa, heart failure, skin aging, child.

Introdução

Cutis laxa é um conjunto clínico e geneticamente heterogêneo de distúrbios sistêmicos cujo substrato comum é uma alteração do tecido conectivo no qual as fibras elásticas se tornam fragmentadas, desorganizadas e em menor número¹⁻⁴. Apresenta-se clinicamente como uma perda quase total da elasticidade da pele^{3,5}, que forma pregas pendentes pelo corpo, conferindo ao paciente o

aspecto de envelhecimento precoce. Pode acometer não somente a pele, mas vários tecidos conectivos em todo o organismo^{1,4-7}. Pode ser congênita ou adquirida, sendo que a forma congênita é geneticamente herdada e se transmite por herança autossômica dominante, autossômica recessiva (tipos I, II e III), ou herança ligada ao X, e a forma adquirida é dividida em tipos I e II^{3,5,7}.

1. Médica residente do Departamento de Endocrinologia da Santa Casa de Belo Horizonte, MG.

2. Médica residente do Departamento de Pediatria da Santa Casa de Belo Horizonte, MG.

3. Professora Adjunta do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais.

4. Chefe do Departamento de Endocrinologia da Santa Casa de Belo Horizonte, MG.

5. Professor Titular do Departamento de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais.

6. Coordenador do Centro de Pesquisa da Endocrinologia da Santa Casa (CEPEN) de Belo Horizonte, MG.

Instituições: Centro de Pesquisa da Endocrinologia da Santa Casa (CEPEN) e Instituto de Patologia Clínica Hermes Pardini.

Relatamos o caso de um paciente com *cutis laxa* cuja apresentação clínica difere das formas previamente descritas.

Relato do Caso

Paciente CVS, masculino, negro, 8 anos de idade. Na época de seu nascimento, sua mãe tinha 22 anos de idade e seu pai 25 anos. Ambos eram hígidos e desconheciam qualquer parentesco entre si. Possuíam outro filho de 2 anos, sadio. A gravidez transcorreu sem anormalidades. O parto foi normal, a termo, domiciliar e com apresentação cefálica. A criança pesava 3.900 gramas no quinto dia após o nascimento, quando foi ao pediatra. Foi uma criança saudável até os quatro anos de idade, quando se iniciaram as modificações na pele que lhe conferiram o aspecto de envelhecimento precoce. A pele tornou-se ressecada e enrugada, com redução visível do tecido subcutâneo, os cabelos tornaram-se crespos e ressecados, os olhos tornaram-se mais opacos e as gengivas escuras. Os vasos sanguíneos tornaram-se proeminentes nos membros e os lábios tornaram-se finos. Não ocorreu alopecia. Aos seis anos de idade, foi detectada hipertensão arterial, segundo relato do pai, e, em seguida, sinais de insuficiência cardíaca, tendo sido submetido a várias internações por estes quadros. Aos oito anos de idade, foi internado na Santa Casa de Belo Horizonte com dispnéia importante e edema de membros inferiores. Seu aspecto físico era de envelhecimento (Figura 1). Pesava 23,8 kg (P25) e sua altura era de 1,30 m (P50-75). A pressão arterial era de 120x70 mmHg. Ao exame cardiológico foi encontrado um sopro sistólico grau III/VI. Apresentava também uma discreta hepatomegalia. Foi diagnosticada insuficiência cardíaca e apresentou, durante a internação, episódios repetidos de dor precordial, que foram interpretados como angina instável, pois a creatinofosfoquinase estava normal e o eletrocardiograma não apresentava sinais de isquemia aguda. Foi tratado com furosemida, digoxina e dinitrato de isossorbida, apresentando melhora do quadro congestivo e dos episódios de dor precordial. Os exames laboratoriais de função renal, hepática, exame de urina e de glicemia mostraram resultados dentro dos valores de referência. A avaliação cardiológica foi realizada com ecocardiograma, que apresentou déficit de função sistólica (fração de ejeção: 44%), aumento de ventrículo esquerdo, dilatação de raiz de aorta e aorta ascendente, insuficiência aórtica leve e regurgitação mitral leve; a cineangiogramia evidenciou coronárias sem lesões significativas, dupla lesão aórtica, ventrículo esquerdo (V.E) com hipocinesia difusa importante, insuficiência mitral moderada, (provavelmente funcional) e aorta aneurismática; a cintilografia miocárdica mostrou miocárdio com hipocaptação persistente em parede ínfero-posterior, sugerindo lesão isquêmica e insuficiência aórtica. Foi realizada ultra-sonografia abdominal, que mostrou apenas ectasia (dilatação) de aorta abdominal. Foi feita também

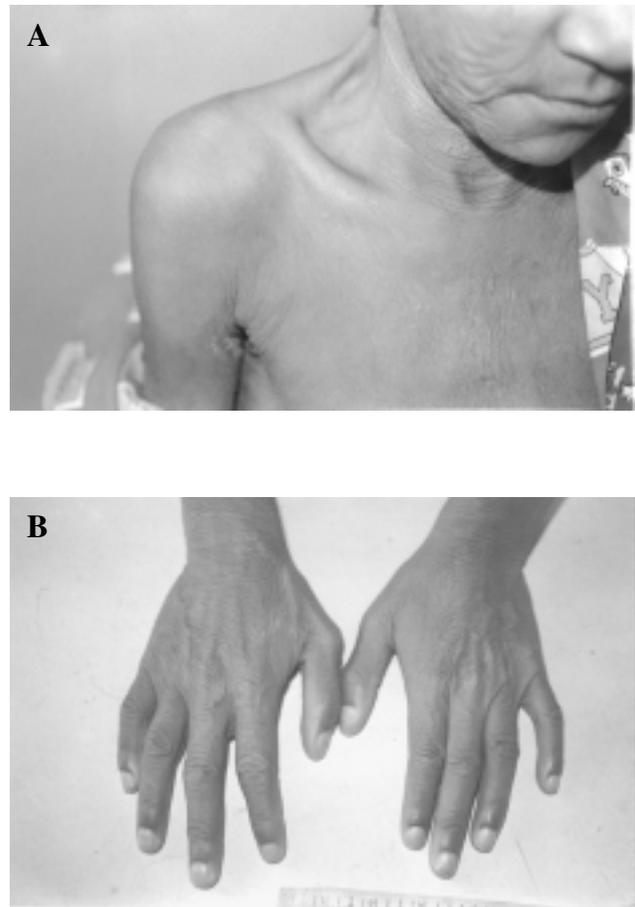


Figura 1 - Fotografias do paciente com 8 anos de idade. **A)** mostrando as características de envelhecimento em face, pescoço e tronco. **B)** detalhe das mãos do paciente

uma biópsia de pele, que mostrou, à coloração pela hematoxilina-eosina (HE), epiderme retificada e com discreta hiperqueratose. À coloração para fibras elásticas (Orceína), evidenciaram-se fibras fragmentadas e com espessura irregular, além de áreas com escassez e mesmo ausência total de fibras elásticas (Figura 2). A coloração pelo *Syrius Red* examinada em microscopia de polarização confirmou estes achados.

O paciente, ao receber alta hospitalar, retornou a sua cidade de origem, onde apresentou problemas cardiológicos, vindo a falecer um mês após a sua internação (aos 8 anos e três meses de idade) sem que tivéssemos acesso a maiores informações.

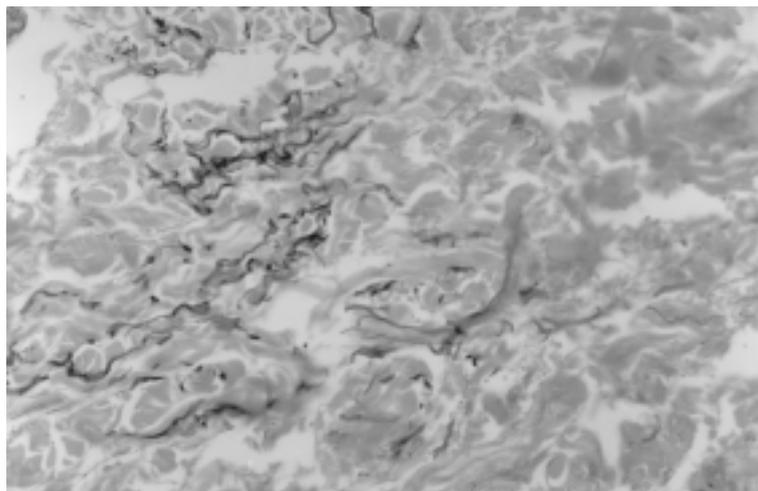


Figura 2 - Biópsia de Pele. Coloração para fibras elásticas com Orceína que evidenciou fibras fragmentadas e com espessura irregular, além de áreas com escassez e mesmo ausência total de fibras elásticas (x 250)

Discussão

Cutis laxa é um raro distúrbio do tecido conectivo que se caracteriza, clinicamente, por uma pele inelástica, frouxa, que forma às vezes pregas pendentes pelo corpo, e confere ao paciente o aspecto de envelhecimento precoce^{5,8-11}. Histologicamente, se caracteriza por redução no número das fibras elásticas da derme com fragmentação e alteração do seu arranjo normal^{1,2,5,9,12}. Na verdade, *cutis laxa* é uma doença sistêmica, e estas alterações são generalizadas no organismo, afetando não somente a pele, mas diversos outros sistemas, variando a sintomatologia de acordo com a gravidade do envolvimento^{1,3,6,7,9,11,12}.

Há formas congênitas e adquiridas, que diferem clínica e geneticamente. As formas congênitas, que se manifestam ao nascimento ou nos primeiros meses de vida, são transmitidas por três tipos diferentes de herança, que resultam em quadros clínicos também distintos entre si: herança autossômica dominante, autossômica recessiva e ligada ao X, sendo esta última atualmente classificada como síndrome de Ehlers-Danlos tipo IX, por deficiência da enzima lisil-oxidase (Tabela 1). *Cutis laxa* autossômico dominante é a forma mais benigna, geralmente com poucas manifestações sistêmicas e expectativa de vida normal. Podem estar presentes hérnias e bronquiectasia, que podem se manifestar um pouco mais tardiamente^{3,5,9,10,12,13}. A forma autossômica recessiva, que possui

três tipos, é freqüentemente associada a complicações extra-cutâneas explicadas ou não por defeitos no tecido elástico. Caracteriza-se por um curso clínico mais grave, e geralmente se manifesta ao nascimento, podendo levar ao óbito nos primeiros anos de vida^{9,10,12}. O tipo I se manifesta com hérnias, divertículos (trato gastrointestinal e bexiga) e enfisema pulmonar (levando a cor pulmonale). O tipo II apresenta atraso do crescimento pré e pós-natal, atraso motor e luxação congênita do quadril. E o tipo III mostra retardo mental e embaçamento da córnea devido à degeneração da membrana de Bowman⁸. A terceira forma geneticamente herdada é a *cutis laxa* ligada ao X, ou Ehlers-Danlos tipo IX, um subtipo que apresenta projeções occipitais, além de diarreia persistente, uropatia obstrutiva e hiperextensibilidade das articulações. Associa-se a uma deficiência na atividade da enzima lisil-oxidase, uma enzima dependente de cobre envolvida na formação do colágeno^{4,5,10,12,14}.

As formas adquiridas se caracterizam por uma ausência de história familiar para a doença e um início mais tardio dos sintomas. No tipo I, as alterações de pele se desenvolvem de forma insidiosa mas progressiva, associadas a manifestações sistêmicas como divertículos (trato gastrintestinal e urinário), hérnias (hiatal e inguinal) e complicações pulmonares. O tipo II é uma elastólise pós-inflamatória associada a doença febril aguda, e as áreas de

Tabela 1 - Apresentação clínica das formas congênitas de *cutis laxa* comparando-se ao caso relatado

| Tipos | CLAD | CLAR | | | CLLX | CLAd | | Paciente |
|-------------------------------------|------|------|----|-----|------|------|----|----------|
| | | I | II | III | | I | II | |
| <i>Cutis Laxa</i> | ++ | ++ | + | + | ++ | + | + | + |
| Hiperextensibilidade articular | - | + | - | - | ++ | - | - | - |
| Veias proeminentes | - | + | + | + | - | + | - | + |
| Hérnias | + | ++ | + | - | + | + | - | - |
| Atraso de crescimento intra-uterino | - | - | + | + | - | - | - | - |
| Atraso de crescimento pós-natal | - | ++ | + | + | - | - | - | - |
| Atraso motor | - | + | - | - | - | - | - | - |
| Retardo Mental | - | + | + | + | - | - | - | - |
| Orelhas grandes | + | + | - | - | - | - | - | + |
| Nariz em "gancho" | + | + | - | - | - | - | - | - |
| Projeções occipitais | - | - | - | - | ++ | - | - | - |
| Córnea embaçada | - | - | - | + | - | - | - | + |
| Deslocamento congênito do quadril | - | - | + | - | - | - | - | - |
| Uropatia obstrutiva | - | + | - | - | ++ | + | - | - |
| Divertículos | - | - | - | - | + | + | - | - |
| Diarréia crônica | - | - | - | - | ++ | - | - | - |
| Enfizema | - | ++ | - | - | - | + | - | - |
| Deficiência de lyzyl-oxidase | - | - | - | - | ++ | - | - | - |
| Insuficiência cardíaca congestiva | - | - | - | - | - | - | - | + |
| Dilatação da aorta proximal | - | + | - | - | - | - | - | + |

Obs.: CLAD: *Cutis laxa* Autossômico Dominante
CLLX: *Cutis laxa* Ligado ao X

CLAR: *Cutis laxa* Autossômico Recessivo
CLAd: *Cutis laxa* Adquirido

frouxidão de pele se restringem às áreas das lesões inflamatórias prévias⁵.

Pacientes com as formas congênitas têm alterações nasais características que as diferem das formas adquiridas: nariz em gancho com narinas evertidas, filtro longo e columela curta^{5,9,15,16}. São descritas ainda na *cutis laxa* autossômica recessiva de tipo I freqüentes anormalidades dos grandes vasos (aneurismas, tortuosidades e dilatação da aorta proximal)^{5,7-9,12,17,18}, além de HAS transitória de causa inexplicada, ou secundária a displasia fibromuscular das artérias renais^{9,18}.

O diagnóstico de *cutis laxa* se faz pela forma de apresentação clínica, biópsia de pele e estudo de outros órgãos afetados⁹. A avaliação histológica da pele mostra, à coloração HE, colágeno da derme normal e estruturas anexas normais. Colorações para elastina mostram fibras esparsas, fragmentadas, com disposição alterada, como no caso apresentado. Estas alterações podem ser visíveis também na análise de outros órgãos afetados^{2,5,9}.

O presente caso trata de uma criança que, ao nascer, era aparentemente normal e cujas manifestações característica do *cutis laxa* tiveram início aos quatro anos de idade. Não apresentava as alterações faciais (nasais) próprias das formas genéticas. Não apresentava também a maioria das manifestações sistêmicas descritas: hérnias, divertículos, atraso de crescimento e desenvolvimento, alterações osteo-articulares e enfizema pulmonar (não foi realizada avaliação funcional pulmonar – espirometria). Apresentava, porém, um acometimento essencialmente cardiovascular. A primeira manifestação parece ter sido uma hipertensão arterial (relatada pelo pai, não tendo sido constatada na internação) que pode ter sido transitória, como já descrita anteriormente^{9,18}. Tinha sinais evidentes de insuficiência cardíaca, com predomínio de acometimento de VE, o que torna improvável um cor pulmonale. Na avaliação cardiológica, evidenciou-se aorta aneurismática, achado este descrito como freqüente nesta síndrome^{5,9,18}, além de alterações sugestivas de infarto do

miocárdio prévio com artérias coronárias sem lesões significativas. Estas alterações específicas das células miocárdicas nunca foram descritas na *cutis laxa*.

O diagnóstico de *cutis laxa* se fez com base na apresentação clínica característica (quadro dermatológico- Figura 1) e na biópsia de pele (Figura 2). O diagnóstico diferencial deve ser feito com uma série de "síndromes progeróides", entre as quais a de Hutchinson-Gilford tem evolução semelhante, mas pode ser diferenciada pela biópsia de pele, que mostra alterações no colágeno e não na elastina. Síndromes que apresentam alterações da elastina à biópsia de pele, como De Barsy e Geroderma Osteodysplasticum, diferenciam-se clinicamente da *Cutis laxa* por apresentarem hiperextensibilidade das articulações, além de hipotonia no primeiro caso e osteoporose no último caso. Apesar de não ter a maioria dos quadros sistêmicos descritos na *cutis laxa*, o paciente tinha acometimento sistêmico grave, porém restrito ao aparelho cardiovascular.

Tornou-se difícil enquadrá-lo num dos subtipos congênitos (que são geneticamente herdados) ou adquiridos, pela ausência das principais manifestações sistêmicas descritas. A idade de início da doença também não permitia classificá-lo com certeza como adquirido, pois há casos descritos, de forma genética, com apresentação mais tardia, na infância ou na adolescência^{10,12,14}. A ausência de história familiar para a doença é um dado que fala contra as formas genéticas, mas não as exclui. A forma autossômica dominante se caracteriza por expectativa de vida geralmente normal, livre de manifestações sistêmicas graves. As formas autossômicas recessivas são geralmente acompanhadas de baixa estatura e retardo mental, além de história de consangüinidade entre os pais. Na *cutis laxa* autossômica recessiva tipo I, porém, há descrição de presença de artérias tortuosas e de dilatações aneurismáticas, incluindo dilatação de aorta proximal, como apresentava nosso paciente. A forma de herança ligada ao X (Ehlers-Danlos tipo IX) é menos provável por não apresentar hiperextensibilidade das articulações, projeções occipitais e diarreia crônica. A forma adquirida tipo I está associada a divertículos, hérnias, enfizema e alterações cardiovasculares e a tipo II é pós-inflamatória^{2,5,15}. Com base nestes dados, podemos tentar enquadrá-lo na *cutis laxa* autossômica recessiva tipo I, que é o único subtipo que descreve alterações vasculares como as do paciente, apesar deste não apresentar as complicações sistêmicas mais citadas, que são cor pulmonale e hérnias. Não se pode excluir ainda a possibilidade de uma nova forma.

A patogênese deste distúrbio não foi ainda estabelecida. Goltz et al. propuseram como explicação um desequilíbrio entre a elastase circulante e a sua substância inibidora, a qual é dependente do nível de cobre sérico, resultando em um predomínio da primeira. Outros mecanismos já aventados foram possíveis mutações envolvendo genes que codificam elastina, elastase, inibidores da elastase, aumento da expressão da colagenase dos fibro-

blastos, mecanismos auto-ímmunes, entre outros. Investigações moleculares centradas na elastina demonstraram diminuição da expressão do gene da elastina em cultura de fibroblastos. Há evidências favorecendo defeitos na formação ou maturação das fibras elásticas, mas deficiência de sua degradação também é uma hipótese muito discutida^{1-3,7,10,14,18,19}.

A importância de um diagnóstico de *cutis laxa* reside na atuação preventiva das complicações, na definição de um prognóstico e na realização de um aconselhamento genético para a família, visto que um tratamento específico para a doença ainda não existe.

Referências bibliográficas

- Hajjar BA, Joyner EN. Congenital *cutis laxa* with advanced cardiopulmonary disease. *J Pediatr* 1968; 73:116-19.
- Hashimoto K, Kanzaki T. *Cutis laxa*. *Arch Dermatol* 1975; 111:861-73.
- Imaizumi K, Kurosawa K, Makita Y, Masuno M, Kuroki Y. Male with type II autosomal recessive *cutis laxa*. *Clin Genet* 1994; 45:40-43.
- Byers PH, Siegel RC, Holbrook KA, Narayanan AS, Bornstein P, Hall JG. X-Link *cutis laxa*. Defective cross-link formation in collagen due to decreased lysyl oxidase activity. *N Engl J Med* 1980; 303:61-65.
- Polisen C, Netscher DT, Green L, Polisen JP. Generalized elastolysis (*Cutis laxa*): case study illustrating associated medical and surgical conditions. *South Med J* 1995; 88:753-58.
- Nanko H, Jepsen LV, Zachariae H, Sogaard H. Acquired *cutis laxa* (generalized elastolysis): light and electron microscopic studies. *Acta Dermatol* 1979; 59:315-24.
- Mehregan AH, Lee SC, Nabai H. *Cutis laxa* (generalized elastolysis). A report of four cases with autopsy findings. *J Cutan Pathol* 1978; 5:116-26.
- Merten DF, Rooney R. Progressive pulmonary emphysema associated with congenital generalized elastolysis (*Cutis laxa*). *Radiology* 1974; 113:691-92.
- Meine F, Grossman H, Forman W, Jackson D. The radiographic findings in congenital *cutis laxa*. *Radiology* 1974; 113:687-90.
- Jung K, Ueberham U, Hausser I, Bosler K, John B, Linse R. Autosomal recessive *cutis laxa* syndrome. A case report. *Acta Derm Venerol* 1996; 76:298-301.
- Reisner SH, Seelenfreud M, Bem-Bassat M. *Cutis laxa* associated with severe intrauterine growth retardation and congenital dislocation of the hip. *Acta Paediat Scand* 1971; 60:357-60.
- Marchase P, Holbrook K, Pinneli SR. A familial *cutis laxa* syndrome with ultrastructural abnormalities of collagen and elastin. *J Invest Derm* 1980; 75:399-403.
- Philip AGS. *Cutis laxa* with intrauterine growth retardation and hip dislocation in a male. *J Pediatr* 1978; 93:150-51.

14. 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.
15. Reed WB, Calif I, Horowitz RE, Angeles L, Beighton P. Acquired *cutis laxa*. *Arch Derm* 1971; 103: 661-69.
16. Beighton P. The dominant and recessive forms of *Cutis laxa*. *J Med Genet* 1972; 9:216-21.
17. Goltz RW, Hult AM, Goldfarb M, Gorlin RJ. *Cutis laxa*. *Arch Dermat* 1965; 92:373-87.
18. Wagstaff LA, Firth JC, Levin SE. Vascular abnormalities in congenital generalized elastolysis (*Cutis laxa*): Report of a case. *Med J* 1970; 9:1125-27.
19. McKusick VA. Mendelian Inheritance in Man. Catalogs of Human Genes and Genetic Disorders. 11^a ed. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1994.

Endereço para correspondência:

Dr. Victor C. Pardini

Rua Aimorés, 33 - Funcionários

CEP 30140-070 - Belo Horizonte - MG

Telefone/fax: (031) 241.4772

E-mail: vpardini@labhpardini.com.br