

Cutis Laxa

La cutis laxa (CL) rappresenta un disordine ereditario o acquisito del tessuto connettivo, caratterizzato da manifestazioni fenotipiche quali la cute rugosa, ridondante, cadente e anelastica, in associazione ad anomalie scheletriche e dello sviluppo; in alcuni casi è stato descritto un interessamento a livello sistemico grave. La maggior parte delle forme di cutis laxa sono ereditarie; è stata stimata una prevalenza alla nascita intorno a 1:1.000.000. Nell'ambito delle condizioni ereditarie di CL, sono differenziabili, sulla base della modalità di trasmissione, del differente coinvolgimento degli organi interni, delle anomalie correlate e della gravità della condizione, forme differenti. Le forme di CL a trasmissione autosomica recessiva (ARCL) rappresentano le forme più comuni e includono due sottotipi: ARCL1 e ARCL2. Il sottotipo ARCL1 rappresenta la forma di CL caratterizzata da maggiore gravità, che può esitare in complicazioni potenzialmente letali (atelettasia polmonare ed enfisema, anomalie vascolari, diverticoli intestinali e dell'apparato urogenitale). Il sottotipo ARCL2 include forme di CL caratterizzate da gravità variabile, che vanno dalla sindrome della cute rugosa a una forma a maggiore gravità clinica che si associa alla presenza di ritardo di crescita e dello sviluppo e ad anomalie scheletriche (ARCL2 classica, tipo Debré). Sebbene l'eziologia della CL rimanga ancora da definire, diversi geni sono stati associati a CL, in particolare i geni FBLN5, EFEMP2 e LTBP4 sono stati associati al sottotipo ARCL1, i geni ATP6V0A2 e PYCR1 nel sottotipo ARCL2. Mutazioni nel gene ELN allo stato omozigote sono state osservate in alcuni pazienti con una forma lieve di ARCL.

È stata poi descritta una forma di CL a trasmissione autosomica dominante (ADCL), una malattia cutanea lieve, sebbene in alcuni casi sia stata associata ai espressioni sistemiche (ernie, anomalie delle valvole cardiache, sintomi cardiovascolari, diverticoli gastrointestinali ed enfisema). I geni ELN e FBLN5 sono stati associati a ADCL.

Diagnosi e Diagnosi Differenziale

Il percorso diagnostico prevede la diagnosi differenziale con condizioni che sono caratterizzate da una sovrapposizione nelle manifestazioni fenotipiche, l'iter tiene conto dell'esame obiettivo, della raccolta della storia familiare e di valutazioni (studio dello scheletro, valutazione dello sviluppo, indagini di imaging, analisi istologiche, test di funzionalità epatica e analisi biochimiche, ecografia renale e indagini oculari e cardiache) che nel loro complesso richiedono un approccio di tipo multidisciplinare che coinvolga diversi specialisti.

Principalmente, la diagnosi differenziale è con la sindrome di Ehlers-Danlos, sindrome di Williams, pseudoxantoma elasticum, sindrome di Hutchinson-Gilford, sindrome di Barber-Say, sindrome di Costello, sindrome cardio-facio-cutanea e sindrome di Kabuki. Oltre a queste condizioni, la sindrome di De Bary e la gerodermia osteodisplastica sono caratterizzate da una significativa sovrapposizione fenotipica con il sottotipo ARCL2. Analogamente, la sindrome del corno occipitale (cutis laxa legata all'X) mostra similarità fenotipiche con tale sottotipo, sebbene in diversi pazienti sia descritto un fenotipo più grave con coinvolgimento sistemico. Le forme acquisite di CL, sono generalmente precedute da orticaria, angioedema, malattia infiammatoria cutanea locale o generalizzata o reazioni di ipersensibilità ai farmaci.

L'analisi genetica può essere focalizzata ai soli geni associati ai differenti sottotipi di tale condizione o estendersi a un pannello più ampio di geni associati anche ai quadri clinici in diagnosi differenziale. Quest'ultima possibilità è consentita dalla disponibilità di tecnologie di sequenziamento ad elevata produttività (next generation sequencing) sulla base della valutazione clinica. La diagnosi genetica prenatale o presintomatica è possibile nelle famiglie nelle quali è stata identificata la mutazione responsabile della malattia.

Una corretta diagnosi è fondamentale per la gestione clinica e terapeutica del paziente e la prognosi varia tra i quadri clinici in accordo alla diversa gravità delle manifestazioni cliniche.