

AR cutis laxa type 1: What does the term cover ?

Bert Callewaert, MD, PhD
Lyon, Sept 17th 2011

Center for medical genetics
Ghent University Hospital

Cutis Laxa Autosomale Récessive Type I
A quoi cela correspond ?

Introduction

Cutis laxa

- Heterogeneous
- Loose redundant skin folds
- Variable systemic involvement (lung, cardiovascular, skeleton, neurologic)
- Congenital or acquired



- * Hétérogène
- * Plis de peau laxe superflus
- * Manifestations systémiques variables (poumons, système cardiovasculaire et neurologique, squelette)
- * Congénitale ou acquise

Introduction

Classification

Clinically
Mode of inheritance
Systemic involvement



Growing importance of
molecular findings

Cliniquement
Mode de transmissions
Manifestations systémiques



Importance croissante
des découvertes moléculaires

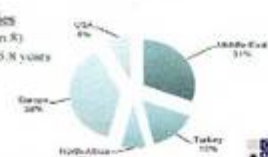
	ARCL t1			ARCL t2	WSS	GO	ARCL t3	ADCL	NCS	MACS
Gene(s)	FBLN5	FBLN4	LTBP4 (URDS)	ATP6V0A2 PYCR1 ELN (?)	ATP6V0A2 PYCR1	ATP6V0A2 PYCR1 SCYL1BP1	PYCR1 (ATP6V0A2)	PYCR1 (ATP6V0A2)	ALDH18A1	RIN2
Skin	CL	HES CL	HES CL	HES CL	HES Wrinkles	HES Wrinkles	HES CL	HES CL	HES Wrinkles	Redundant facial skin
Cardio-vascular	+	++	-	-	-	-	-	+	-	-
Lungs	++	+/-	+	-	-	-	-	+/-	-	-
Eye	-	-	-	-	-	-	++	-	+/-	-
Urogen. / Gastroint.	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-
Skeleton	-	+/-	-	++	++	+	++	-	+/-	+/- (Scoliosis)
Neuro	-	-	-	++	++	+	++	-	+++	(Macro c.)

	ARCL t1			ARCL t2	WSS	GO	ARCL t3	ADCL	NCS	MACS
Gene(s)	<i>FBLN5</i>	<i>FBLN4</i>	<i>LTBP4</i> (URDS)	<i>ATP6V0A2</i> <i>PYCR1</i> <i>ELN</i> (?)	<i>ATP6V0A2</i> <i>PYCR1</i>	<i>ATP6V0A2</i> <i>PYCR1</i> <i>SCY11BP1</i>	<i>PYCR1</i> (<i>ATP6V0A2</i>)	<i>PYCR1</i> (<i>ATP6V0A2</i>)	<i>ALDH18A1</i>	<i>RIN2</i>
Peau	CL	HES CL	HES CL	HES CL	HES Rides	HES Rides	HES CL	HES CL	HES Rides	Peau visage en excès
Cardio-vasculaire	+	++	-	-	-	-	-	+	-	-
Poumons	++	+/-	+	-	-	-	-	+/-	-	-
Yeux	-	-	-	-	-	-	++	-	+/-	-
Urogen. / Gastroint.	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-
Squelette	-	+/-	-	++	++	+	++	-	+/-	+/- (Scoliose)
Neuro	-	-	-	++	++	+	++	-	+++	(Macro c.)

Study design

Comprehensive clinical and molecular study in ARCL t1

- Inclusion:
 - Cutis laxa
 - FH compatible with AR inheritance
 - Pulmonary emphysema and/or bladder / GI diverticulae with normal copper and ceruloplasmin
- 13 previously unreported families
 - 21 patients (Consanguinity in 8)
 - Mean age at last follow-up: 5.8 years
 - Region of origin



Etude Clinique et Moléculaire d'ensemble de l'ARCL t1

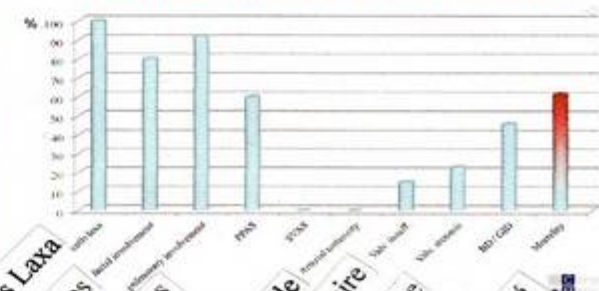
Critère d'inclusion

- Cutis laxa
- Histoire familiale compatible avec une Transmission Autosomale Récessive
- Emphysème Pulmonaire et/ou diverticules GastroIntest / Vessie avec un taux normal de cuivre Et de ceruloplasmine

- 13 familles jamais rapportées
- 21 patients (consanguinité pour 8)
 - Age moyen au dernier suivi : 5,8 ans
 - Région d'origine

Results **Caractéristiques cliniques de la cohorte (participants uniquement)**

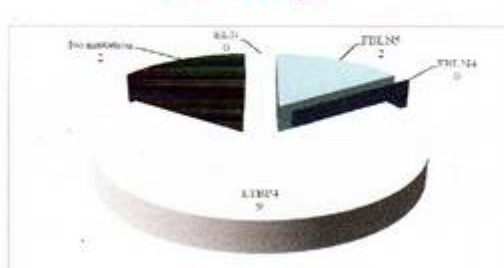
Clinical characteristics of the cohort (probands only)



Cutis Laxa
Manifestations faciales
Manifestations pulmonaires
Tortuosité Artérielle
Insuffisance Valvinaire
Sténose Valvinaire
Mortalité

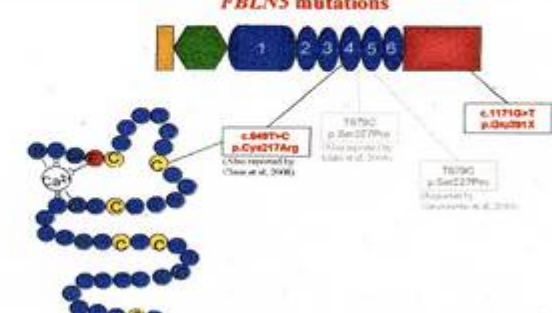
Results

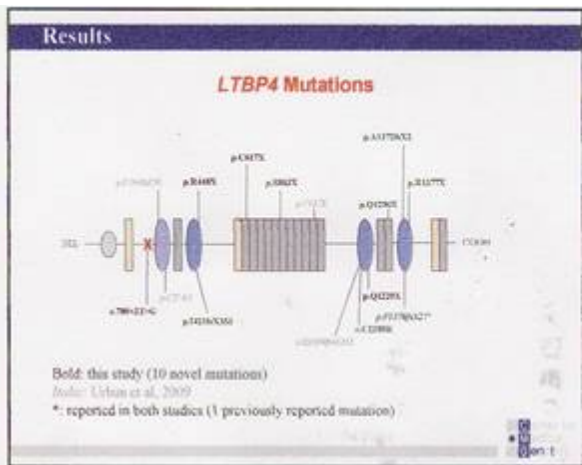
Mutation analysis



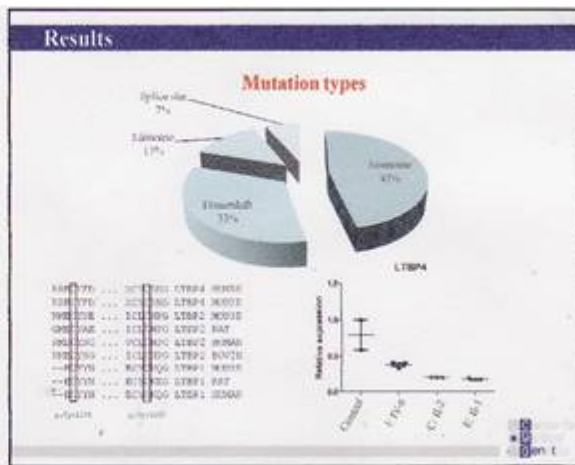
Results

FBLN5 mutations

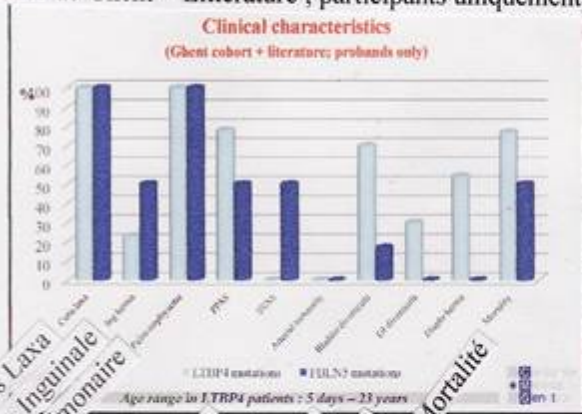




En Gras : Cette étude (10 nouvelles mutations)
 En Italique : Urban et al., 2009



Caractéristiques Cliniques (Cohorte de Ghent + Littérature ; participants uniquement)



Cutis Laxa
 Hernie Inguinale
 Emphysème Pulmonaire
 Tortuosité artérielle
 Vessie diverticulée
 Diverticules GastroIntest.
 Hernie Diaphragmatique
 Mortalité

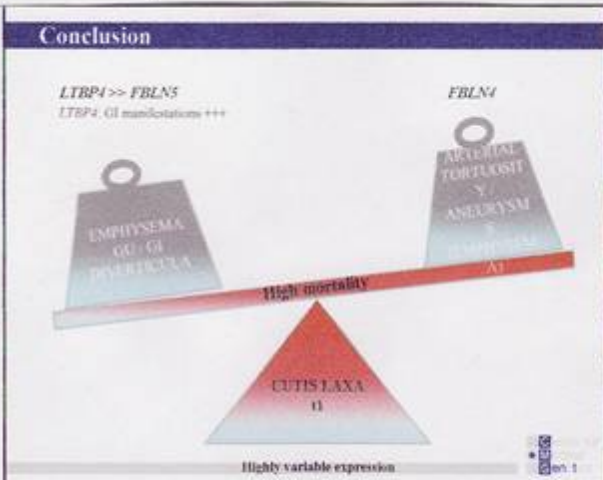
Results

Miscellaneous characteristics

Caractéristiques diverses

	LTBP4	FBLN5
Rectal prolapse	+	-
GI tortuosity	+	?
Pyloric stenosis	+	+
Umbilical hernia	+	+
Joint hypermobility	+	+
Growth retardation	+	+

Prolapse rectal
 Tortuosité GastroIntest.
 Sténose Pylorique
 Hernie ombilicale
 Hypermobilité articulaire
 Retard de croissance



CONCLUSION
 Expression Très Variable

- ### Acknowledgements
- All families for their interest and cooperation
 - All referring physicians
 - CMGG
 - Prof. Dr A De Paepe
 - Prof. Dr P Coucke
 - P. Vlietinck
 - F. Malfait
 - O. Vanakker
 - T. Van Damme
 - Prof Dr Z. Urban's lab (Univ of Pittsburg)
 - Prof Dr D. Rifkin's lab (Univ of Pittsburg)

REMERCIEMENTS

- Toutes les Familles pour leur intérêt et leur coopération
- Tous les Médecins référents
- Le Labo du Prof Dr Z. Urban
- Le Labo du Prof Dr D. Rifkin
- CMGG (Centre de Médecine et de Génétique de Ghent)