

## KAZUISTIKA

# Klinický fenotyp a genetická diagnostika raritného syndrómu cutis laxa u polystigmatizovaného novorodenca

## *The clinical phenotype and genetic diagnosis of a rare cutis laxa syndrome in a newborn with multiple anomalies*

Nina Lenhartová<sup>1</sup>, Jana Kršiaková<sup>1</sup>, Katarína Maťašová<sup>2</sup>, Mirko Zibolen<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Oddelenie lekárskej genetiky,  
Univerzitná nemocnica  
Martin

<sup>2</sup>Neonatologická klinika  
JLF UK a Univerzitná  
nemocnica Martin

### SÚHRN

**Lenhartová N, Kršiaková J, Maťašová K, Zibolen M. Klinický fenotyp a genetická diagnostika raritného syndrómu cutis laxa u polystigmatizovaného novorodenca**

De Baryho syndróm, známy aj pod názvom cutis laxa typu III (ARCL3), je raritný autozomálne recesívne dedičný syndróm charakterizovaný faciálnou dysmorfiou, progeroidným vzhľadom, voľnou starecky vyzerajúcou kožou, prenatálnou a postnatálnou rastovou retardáciou a intelektuálnym postihnutím, s pridruženými okulárnymi príznakmi, atetoidnými pohybmi a hyperreflexiou. Znamky tohto syndrómu sú manifestné už pri narodení a mal by byť v povedomí klinického genetika privolaného k novorodencovi prezentujúcemu sa progeroidným vzhľadom. Diferenciálne diagnostický algoritmus zahŕňa posúdenie klinického fenotypu, pátranie po mikroskopických a submikroskopických chromozómových aberáciách a DNA analýzu kandidátnych génov identifikovaných vzhľadom na fenotyp a symptomatológiu pacienta. Prezentujeme prípad polystigmatizovaného novorodenca s progeroidným vzhľadom, prehľad jeho klinického fenotypu a diagnostický postup v rámci odboru klinickej genetiky.

**Kľúčové slová:** cutis laxa, de Baryho syndróm, neonatálny progeroidný syndróm, *PYCR1*

### SUMMARY

**Lenhartová N, Kršiaková J, Maťašová K, Zibolen M. The clinical phenotype and genetic diagnosis of a rare cutis laxa syndrome in a newborn with multiple anomalies – case report and literature overview**

De Bary syndrome, also known as cutis laxa type III (ARCL3), is a rare genetic syndrome with autosomal recessive inheritance pattern, characterised by dysmorphic facial features, progeroid appearance, stretchy wrinkly skin, prenatal and postnatal growth retardation and intellectual disability, along with eye anomalies, atethoid movements and hyperreflexia. With many of its symptoms manifesting at birth, it should be considered when a clinical geneticist is confronted with progeroid appearance in a neonate. The diagnostic algorithm includes assessment of the clinical phenotype as the child develops, testing for micro- and submicroscopic chromosomal aberrations and specific DNA analysis of genes selected based on clinical phenotype and the attending clinical geneticist's experience. In this report, we present a case of a newborn with multiple anomalies and progeroid appearance, along with an overview of their clinical phenotype and describing the diagnostic process.

**Key words:** cutis laxa, de Bary syndrome, neonatal progeroid syndrome, *PYCR1*

### Korespondenční adresa:

doc. MUDr. Katarína Maťašová, PhD.  
Neonatologická klinika, Univerzitná nemocnica Martin  
Kollárova 2  
036 59 Martin  
matasova.katarina@gmail.com



Obr. 1: Fenotyp v novorodeneckom veku. Pozorovaná bola progeroidná facies, voľná suchá tenká koža s presvitajúcou cievnou kresbou, vrodená vývojová chyba dolných končatín. Fotografia bola uverejnená s písomným súhlasom zákonného zástupcu.



Obr. 2: Voľná zriaznená koža so zmenenou kvalitou pozorovaná v novorodeneckom veku. Fotografia bola uverejnená s písomným súhlasom zákonného zástupcu.

## ÚVOD

De Baryho syndróm je autozomálne recesívne dedičné ochorenie spojené s progeroidnými črtami a zmeneným charakterom kože manifestné už v neonatálnom období. Prvýkrát bol popísaný v roku 1968 u dieťaťa s oligofréniou a degeneráciou elastického tkaniva kože, neskôr doplnený o rozsiahly popis klinického fenotypu u ďalších pacientov.<sup>(1,2)</sup> Prevalencia v populácii nie je známa, doteraz bolo popísaných okolo 35 prípadov z 22 rodín na svete. Molekulárno-genetická podstata tohto ochorenia bola objasnená v roku 2009 mapovaním homozygotných oblastí genómu piatich kosanguinných rodín.<sup>(3)</sup> Identifikované boli dva gény asociované s de Baryho syndrómom (pozri tab. 2) a najmenej 6 génov asociovaných s ostatnými typmi syndrómov cutis laxa,<sup>(4)</sup> pričom pacienti s klinicky diagnostikovanými neonatálnymi progeroidnými syndrómami sa objavili už aj v slovenskej a českej literatúre.<sup>(5,6)</sup> V tejto kazuistike prezentujeme prípad pediatickej pacientky s progeroidným vzhľadom pri narodení, vývoj jej klinického fenotypu od novorodeneckého obdobia a diagnostický postup v rámci odboru klinickej genetiky. Zdravotné údaje a fotografie pacientky boli získané, spracované a uverejnené s písomným súhlasom jej zákonného zástupcu.

## KAZUISTIKA

Prezentovaná pacientka (obr. 1–8, tab. 1) sa narodila zdravým rodičom z druhej komplikovanej gravidity. Prenatálnym ultrasonografickým vyšetrením boli identifikované viaceré abnormality: oligohydramnion, intrauterinná rastová reštrikcia (IUGR), dysplázia chodidiel a suspícium na vývojovú chybu mozgu. Biochemický skrining v I. a II. trimestri bol bez patologického nálezu. Matka absolvovala prenatálne genetické vyšetrenie s negatívnym výsledkom diagnostiky aneuploidii pomocou fluorescenčnej *in situ* hybridizácie (FISH)



Obr. 3: Vrodená vývojová chyba pravého chodidla – talipes equinovarus s preaxiálnou polydaktýliou. Fotografia bola uverejnená s písomným súhlasom zákonného zástupcu.





Obr. 4: **Fenotyp vo veku 17 mesiacov. Pretrváva progeroidný vzhľad a rastová reštrikcia.** Fotografia bola uverejnená s písomným súhlasom zákonného zástupcu.



Obr. 5: **Facies vo veku 17 mesiacov s detailom na veľkú ušnicu. Viditeľná je atypická jamka v koži nad ramenným kĺbom.** Fotografia bola uverejnená s písomným súhlasom zákonného zástupcu.



Obr. 6: **Atypický genitál s výrazne hypoplastickými labia majora vo veku 17 mesiacov.** Fotografia bola uverejnená s písomným súhlasom zákonného zástupcu.



Obr. 7: **Fenotyp vo veku 5,5 roka.** Fotografia bola uverejnená s písomným súhlasom zákonného zástupcu.



Obr. 8: **Ruky pacientky vo veku 5,5 roka so „stareckým“ vzhľadom s tenkou zvráskavenou kožou.** Fotografia bola uverejnená s písomným súhlasom zákonného zástupcu.

Tab. 1: Kompletný fenotyp pacientky (prenatálne – 5,5 roka)

<b>Prenatálne</b>	<b>Intrauterínna rastová reštrikcia, oligohydramnion, dysplázia chodidiel, biochemický skrining negat., normálny karyotyp</b>
<b>Telesná konštitúcia</b>	Hypotrofia, drobná postava, neprospievanie, pomalý rast
<b>Koža</b>	Suchá, voľná, zriasnená, vrásčitá; redukované podkožie, presvitajúca venózna kresba, vzhľad „pomarančovej kože“, kožná riasa na krku, sinus sacralis
<b>Hlava</b>	Mikrocefália, kvadricefália, agenesis corporis callosi, susp. hypoplasia cerebelli
<b>Facies</b>	Hypoplázia strednej časti tváre, vysoké čelo, ostrý nos, krátke prominujúce filtrum, mikroretrognatia, mikrostrómia, nízko uložené veľké ušnice, riedke jemné vlasy
<b>Oči</b>	Mikroftalmus, myopia
<b>Skelet</b>	Krátky krk, kamptodaktýlia, preaxiálna polydaktýlia pedis I. dx., pes equinovarus bilat., pukanie v kolenných a ramenných kĺboch
<b>Genitál</b>	Hypoplastické labia majora, hypertrofia klitorisu
<b>Iné</b>	Atypické jamky/zárezy nad bedrovými a ramennými kĺbmi, lateropozícia bradaviek, nízko uložený pupočník
<b>Neurologicky</b>	Centrálne tonusová porucha, axiálny hypotonus, kvadruhypertonický syndróm, disharmonický psychomotorický vývoj (oneskorený vývoj reči, zaostávajúca motorika), nevyvinuté hygienické návyky, atetóza

a normálnym karyotypom. V rodinnej anamnéze nefiguroval údaj o výskyte vrodených vývojových chýb či dedičných ochorení.

Pôrod bol realizovaný v 34. gestačnom týždni operačne sekciou pre hypoxiu plodu pri patologickom CTG zázname. Dieťa po vybavení vyžadovalo akútnu resuscitačnú starostlivosť, Apgarovej skóre bolo stanovené na 6/5/5, pôrodná hmotnosť 1180 gramov, dĺžka 33 cm – oboje pod 3. percentilom podľa Fentonovej rastových kriviek. Pri klinickom vyšetrení bola pozorovaná zjavná stigmatizácia dieťaťa a viacpočetné vrodené vývojové chyby (VVCH) končatín. Sonografickým vyšetrením pri lôžku bola diagnostikovaná agenéza corpus callosum, neskôr potvrdená natívnym CT vyšetrením, spolu s nálezom ľahko hypoplastického cerebella. Na tretí deň života bolo pre hlučný holosystolický šelest realizované kardiologické vyšetrenie s nálezom apikálneho defektu komorového septa a foramen ovale apertum s malou

vyklenujúcou sa aneuryzmou. Priebeh hospitalizácie bol bez výrazných komplikácií, rozvinula sa hyperbilirubinémia s potrebou fototerapie, dieťa prechodne vyžadovalo neinvazívnu ventilačnú podporu formou CPAP s minimálnou frakciou kyslíka a trvale bolo bez klinických či laboratórných známk infekcie.

Počas hospitalizácie na Neonatologickej klinike UNM bolo dieťa vyšetrené klinickým genetikom pri lôžku. Pri vyšetrení bola viditeľná hypotrofia, faciálna dysmorfia so zdanlivou bilaterálnou mikroftalmiou, VVCH končatín v zmysle kamptodaktýlie rúk a výrazného obojstranného nálezu talipes equinovarus s preaxiálnou polydaktýliou pravej nohy, ako aj anomália genitálu s prominujúcim klitorisom a hypoplastickými labiami. U dieťaťa boli prítomné progeroidné črty – hypoplázia strednej časti tváre s ostrým nosom, vysoké čelo a malé neurokranium, úzke hlboké očné štrbiny, ustupujúca mikromandibula, mikro- a retroglusia,

Tab. 2: Prehľad klinických fenotypov autozomálne recesívne dedičných syndrémov spojených s progeroidným vzhľadom v novorodeneckom období

Ochorenie	Gén	Lokalizácia / G-band	Asociovaný fenotyp
Hallermanov-Streiffov-Francoisov sy	GJA1	6q22.31	Dyscefália, vtáčí profil, nízky vzrast, atrofia kože, mikroftalmus, kongenitálna katarakta
Wiedemannov-Rautenstrauchov sy	POLR3A	10q22.3	Progeroidný vzhľad, redukovaný podkožný tuk, dysmorfia, hypotrichóza, makrocefália
De Barsyho sy (AR cutis laxa IIIA)	ALDH18A1	10q24.1	Faciálna dysmorfia, progeroidný vzhľad, cutis laxa, voľné kĺby, hyperreflexia, atetóza, rastová retardácia, disharmonický PMV, katarakta
De Barsyho sy (AR cutis laxa IIIB)	PYCR1	17q25.3	Faciálna dysmorfia, progeroidný vzhľad, cutis laxa, voľné kĺby, hyperreflexia, atetóza, rastová retardácia, disharmonický PMV, katarakta
AR cutis laxa IIA	ATP6VOA2	12q24.31	Cutis laxa, hypotonus, faciálna dysmorfia, abnormality CNS, záchvaty, oneskorený PMV
Geroderma osteodysplastica	GORAB	1q24.2	Cutis laxa, vráskavá koža hlavne končatín a abdomenu, progeroidný vzhľad, dysplázia bedier, abnormality stavcov, spontánne fraktúry, spomalený PMV, mierny intelektuálny deficit

\*údaje čerpané z databáz GeneCards.org a Orpha.net

PMV – psychomotorický vývin

mikrostómia s úzkymi perami a podnebí. Pozoruhodnou klinickou známkou bola voľná, suchá, vrásčitá, krkvajúca sa koža s presvitajúcou cievnou kresbou a redukovaným podkožím.

Dieťa bolo ďalej dispenzarizované v genetickej ambulancii. Kontrolné vyšetrenia prebiehali v pravidelných intervaloch. V klinickom fenotype dominoval progeroidný výzor, zmenená kvalita kože, faciálna dysmorfia, malý vzrast a výrazne spomalený disharmonický psychomotorický vývoj s oneskoreným rozvojom reči a zaostávajúcou motorickou zložkou. Z neurologickej symptomatiky sa u dievčatka vyvinula tonusová porucha: kvadruhypertonický syndróm, axiálny hypotonus, prítomný tiež torticollis vpravo a mikrocefália. Bola reflexne rehabilitovaná Vojtovou metódou s pozitívnym efektom na motoriku. V 17 mesiacoch sa obracala z chrbta na bruško, začala štvornožkovať, kamptodaktylické kontraktúry sa uvoľnili s umožnením pomalého rozvoja jemnej motoriky, v 3 rokoch sa plazila, stavala na nohy a začala chodiť s oporou. Závažný obojstranný talipes equinovarus bol korigovaný sadrovou fixáciou a chirurgicky, nadpočetný prst na pravej nohe bol odstránený. Defekt komorového septa sa spontánne uzavrel vo veku 15 mesiacov.

Pri poslednom kontrolnom genetickom vyšetrení vo veku 5,5 roka v klinickom obraze dominovala voľná, suchá, krčivá, zriasaená koža, dysmorfická facies, hypertonus a atetóza, poruchy intelektu, nevyvinutá reč, neprítomné hygienické návyky. Dieťa bolo schopné pevne sedieť, stáť s oporou, komunikovať jednoduchými hláskami a neverbálnymi prejavmi, úsmevom.

## DIAGNOSTICKÝ POSTUP A VÝSLEDKY

Na základe včasného klinického fenotypu evokujúceho syndromické postihnutie pri chromozómovej aberácii bola ako prvá indikovaná karyotypizácia. Cytogenetické vyšetrenie je vhodné na detekciu numerických a hrubých štrukturálnych chromozómových aberácií a translokácií, ako aj chromozómových zlomov. Stratu resp. duplikáciu genetického materiálu je možné použitím metodiky G-prúžkovania chromozómov rozlíšiť v rozsahu 5 – 10 megabáz. Výsledkom bol normálny ženský karyotyp, s funkčne a klinicky nevýznamným pridruženým nálezom zmnoženého heterochromatínu na q ramienku chromozómu 9 (46,XX,9qh+).

Pri negatívnom náleze abnormalít v karyotype ďalej nasledovala detekcia mikroaberácií metodikou array komparatívnej genómovej hybridizácie (aCGH), pomocou ktorej je možné identifikovať submikroskopické mikrodelačie či mikroduplikácie s rozlišovacou schopnosťou na desiatky kilobáz. Ani v tomto rozsahu vyšetrenia neboli identifikované genomické zmeny zodpovedné za stigmatizáciu pacientky.

Vzhľadom k negatívite výsledkov doterajších vyšetrení bolo v ďalšom diagnostickom kroku vyslovené podozrenie na monogénovo podmienené ochorenie, pravdepodobne s recesívnou formou dedičnosti. V diferenciálnej diagnostike boli zvažované syndrómy s progeroidnou manifestáciou už v neonatálnom a skorom veku, ako je Hallermanov-Streiffov-Francoisov syndróm (ORPHA:2108, MIM234100),

Wiedemannov-Rautenstrauchov syndróm (tzv. neonatálny progeroidný syndróm) (ORPHA:3444, MIM264090), de Barsyho syndróm (ORPHA:2962, MIM614438), geroderma osteodysplastica (ORPHA:2078, MIM231070) s heterogénnou, prevažne autozomálne recesívnou dedičnosťou, prípadne iné ochorenie zo skupiny kolagenopatií.

Ako prvá bola zvolená cieľná diagnostika Hallermanovho-Streiffovho-Francoisovho syndrómu. U dieťaťa boli prítomné niektoré známky patognomické pre tento syndróm: dysmorfická „vtáčia“ facies, zdanlivá bilaterálna mikrotalmia, atrofia kože, nízky vzrast.<sup>(7)</sup> Tento raritný syndróm s doposiaľ neobjasneným typom dedičnosti je zapríčinený patogénnymi mutáciami v géne *GJA1* kódujúci konexín-43, jeden z transmembránových konexínových proteínov zodpovedajúci za integritu medzibunkových gap-junction kanálov. Realizovaná bola priama sekvenčná analýza všetkých funkčne relevantných oblastí daného génu – avšak bez nálezu kauzálneho patogénneho variantu, ktorý by mohol byť príčinou klinickej symptomatológie. Pacientka bola ďalej vedená pod pracovnou diagnózou progeroidného neonatálneho syndrómu.

V ďalšom kroku sa pristúpilo k DNA analýze a selekovaných bolo niekoľko génov asociovaných so známymi formami cutis laxa: *PYCR1* (AR cutis laxa typ IIIB), *ALDH18A1* (AR cutis laxa typ IIIA), *ATP6V0A2* (AR cutis laxa typ IIA) a *GORAB* (geroderma osteodysplastica). U pacientky bol priamou sekvenčnou analýzou identifikovaný patogénny variant c.769G>A (p.Ala257Thr; rs281875318) v géne *PYCR1* v homozygotnom stave, potvrdzujúc tak diagnózu AR cutis laxa IIIB. Ochorenie je kategorizované aj ako *PYCR1*-asociovaný de Barsyho syndróm.

Diagnostika bola vo finálnom štádiu doplnená o segregáčnu analýzu u oboch rodičov a sestry probandky. Obaja rodičia boli identifikovaní ako prenášači patogénneho variantu c.769G>A (p.Ala257Thr; rs281875318) v géne *PYCR1* v heterozygotnom stave. Prenášačstvo zdedila od jedného z rodičov aj staršia sestra pacientky.

## DISKUSIA

Pod pojmom de Barsyho syndróm sú v súčasnosti vedené dve monogénové ochorenia – autozomálne recesívne dedičná cutis laxa IIIA asociovaná s patogénnymi mutáciami génu *ALDH18A1* a AR cutis laxa IIIB asociovaná s patogénnymi mutáciami génu *PYCR1*. Gén *PYCR1* kóduje delta-1-pyrolín-5-karboxylát reductázu, mitochondriálny enzým katalyzujúci posledný krok v biosyntéze prolínu z glutamátu.<sup>(8)</sup> Výsledkom ablácie tohto enzýmu je hypoprolinémia, mitochondriálna dysfunkcia, zvýšená senzitivita k oxidáčnemu poškodeniu a nadmernej apoptóze fibroblastov, so zvýšenou fragmentáciou elastínu.<sup>(3)</sup> Prolín je kľúčovým regulátorom množstva biochemických procesov bunkového metabolizmu a od jeho deficitu sa odvíjajú klinické známky ochorenia. Je druhou najzastúpenejšou aminokyselinou v molekule kolagénu,<sup>(9)</sup> porucha jeho syntézy je teda jednou z hlavných príčin menejcnosti spojiva a kože u de Barsyho syndrómu. Úlohou prolínu



a hydroxyprolinu je tiež vychytávanie reaktívnych molekúl a ochrana pred oxidačným stresom. Prolín zohráva aj dôležitú funkciu v syntéze DNA a proteínov v placente, čím zabezpečuje adekvátnu intrauterinnú výživu plodu.<sup>(10)</sup> Funkčne podobný produkt génu *ALDH18A1* zodpovedá za biosyntézu prolínu, arginínu a ornitínu, pričom dysfunkcia tohto procesu má za následok identický klinický fenotyp s hypoargininémiou, hypoornitinémiou a hypoprolinémiou. Spektrum mutácií doteraz identifikovaných v géne *PYCR1* zahŕňa bialelické bodové missense mutácie (ako v prípade našej pacientky), frameshift mutácie s posunom čítacieho reťazca, splice-site mutácie v zostrihovaných oblastiach a jeden prípad delécie 22 bázových párov v oblasti exón-intrónovej hranice.<sup>(3)</sup> Okrem bialelických homozygotných mutácií boli identifikované aj dva prípady mutácií v zloženom heterozygotnom stave, ktorých následkom bol klinický fenotyp de Baryho syndrómu a znížená produkcia *PYCR1* mRNA vo fibroblastoch pacienta.<sup>(11)</sup>

Klinické prejavy de Baryho syndrómu sú uvedené v tabuľke 2. Symptomatika je variabilná, dominuje v nej voľná hypoplastická koža a progeroidný výzor. U 96% pacientov je prítomná intrauterinná rastová reštrikcia a postnatálna rastová retardácia.<sup>(12)</sup> Defekt kolagénovej syntézy sa prejavuje aj okulárnymi príznakmi – strata Bowmanovej membrány v rohovke má za následok kongenitálnu korneálnu opacitu u 48% prípadov, prítomná môže byť katarakta, myopia a strabizmus.<sup>(13)</sup> U 76% pacientov sa prejaví deficit psychomotorického vývoja, v 48% prípadoch je závažný.<sup>(14)</sup> Dysgenéza až agenéza corpus callosum je síce nešpecifickým klinickým znakom, u pacientov s patogennými mutáciami v géne *PYCR1* je však pozoruhodne bežná.<sup>(3,15)</sup> Pri porovnaní oboch foriem de Baryho syndrómu sa pacienti s patogennými mutáciami v géne *ALDH18A1* prejavujú závažnejším postihnutím než pacienti s deficitom *PYCR1*.<sup>(16)</sup>

Manažment de Baryho syndrómu spočíva v multidisciplinárnej starostlivosti o pacienta, odporúča sa rehabilitačná a behaviorálna starostlivosť na stimuláciu psychomotorického vývoja. U našej pacientky bola nutná korekcia talipes equinovarus, ablácia nadpočetného prsta a reflexná rehabilitácia Vojtovou metódou. Prognóza z hľadiska prežívania nie je celkom objasnená. Najstarší diagnostikovaný pacient v dostupnej literatúre mal 24 rokov.<sup>(2)</sup> U pacientov s *PYCR1*-asociovanou formou de Baryho syndrómu sa časom vyvinie charakteristická facies, možná je aj mierna regresia progeroidných známkov a zastavenie progresie motorického deficitu. V dvoch prípadoch bol dokonca popísaný normálny intelekt.<sup>(16)</sup>

## ZÁVER

V diferenciálnej diagnostike prezentovaného ochorenia u našej pacientky bolo hlavnou výzvou značné prelínanie sa klinických známkov viacerých ochorení podobného typu. Aj z tohto dôvodu je diagnostiku raritných genetických syndrómov manifestných už v novorodeneckom veku možné upresniť často až s odstupom času, pri sledovaní psychomotorického vývoja dieťaťa a klinickej symptomatológie ochorenia. Ako najsignifikantnejšia známka genetického ochorenia bola v diferenciálnej diagnostike identifikovaná cutis laxa spojená s progeroidnými črtami a na základe ich prítomnosti bola selektovaná skupina syndrómov vhodných na génovú analýzu. Vzhľadom na molekulovo-biologický efekt mutácií spôsobujúcich de Baryho syndróm by hypoteticky mohla byť pomocným diagnostickým nástrojom na odlišenie de Baryho syndrómu od iných progeroidných syndrómov biochemická kvantifikácia prolínu, ornitínu a arginínu v krvi alebo v moči. |

## LITERATÚRA

1. de Bary AM, Moens E, Dierckx L. Dwarfism, oligophrenia and degeneration of the elastic tissue in skin and cornea. A new syndrome?. *Helv Paediatr Acta* 1968; 23(3): 305–313.
2. Kunze J, Majewski F, Montgomery P, Hockey A, Karkut I, Riebel T. De Bary syndrome-an autosomal recessive, progeroid syndrome. *Eur J Pediatr* 1985; 144(4): 348–354. doi: 10.1007/BF00441776
3. Reversade B, Escande-Beillard N, Dimopoulou A, et al. Mutations in *PYCR1* cause cutis laxa with progeroid features. *Nat Genet* 2009; 41(9): 1016–1021. doi: 10.1038/ng.413
4. Beyens A, Boel A, Symoens S, Callewaert B. Cutis laxa: A comprehensive overview of clinical characteristics and pathophysiology. *Clin Genet* 2021; 99(1): 53–66. doi: 10.1111/cge.13865
5. Seemanová E. Syndróm Debré cutis laxa. *Čes-slov Pediat* 2003; (1): 25–28.
6. Rosipal Š, Rosipalová D, Suchá K. Wiedemannov-Rautenstrachov syndróm s vrodenou chybou srdca. *Čes-slov Pediat* 2002; (5): 252–254.
7. Thomas J, Ragavi BS, Raneesha PK, et al. Hallermann-Streiff syndrome. *Indian J Dermatol* 2013; 58: 383–4.
8. De Ingenis J, Ratnikov B, Richardson AD, et al. Functional specialization in proline biosynthesis of melanoma. *PLoS One* 2012; 7(9): e45190. doi: 10.1371/journal.pone.0045190
9. Albaugh VL, Mukherjee K, Barbul A. Proline precursors and collagen synthesis: biochemical challenges of nutrient supplementation and wound healing. *J Nutr* 2017; 147(11): 2011–2017. doi: 10.3945/jn.117.256404
10. Wu G, Bazer FW, Burghardt RC, et al. Proline and hydroxyproline metabolism: implications for animal and human nutrition. *Amino Acids* 2011; 40(4): 1053–1063. doi: 10.1007/s00726-010-0715-z
11. Lin DS, Chang JH, Liu HL, et al. Compound heterozygous mutations in *PYCR1* further expand the phenotypic spectrum of De Bary syndrome. *Am J Med Genet A* 2011; 155A(12): 3095–3099. doi: 10.1002/ajmg.a.34326
12. Kivuva EC, Parker MJ, Cohen MC, et al. De Bary syndrome: a review of the phenotype. *Clin Dysmorphol* 2008; 17(2): 99–107. doi: 10.1097/MCD.0b013e3282f4a964
13. Aldave AJ, Eagle RC Jr, Streeten BW, et al. Congenital corneal opacification in De Bary syndrome. *Arch Ophthalmol* 2001; 119(2): 285–288.
14. Dutta A, Ghosh SK, Ghosh A, Roy S. A 5-year journey with cutis laxa in an Indian child: the De Bary syndrome revisited. *Indian J Dermatol* 2016; 61(1): 81–84. doi: 10.4103/0019-5154.174031
15. Gardeitchik T, Mohamed M, Fischer B, et al. Clinical and biochemical features guiding the diagnostics in neurometabolic cutis laxa. *Eur J Hum Genet* 2014; 22(7): 888–895. doi: 10.1038/ejhg.2013.154
16. Zampatti S, Castori M, Fischer B, et al. De Bary Syndrome: a genetically heterogeneous autosomal recessive cutis laxa syndrome related to *P5CS* and *PYCR1* dysfunction. *Am J Med Genet A* 2012; 158A(4): 927–931. doi: 10.1002/ajmg.a.35231