

Universidade Católica de Pelotas
Escolas de Psicologia e Medicina
Mestrado em Saúde e Comportamento

***CUTIS LAXA* CEFÁLICA ADQUIRIDA: ASPECTOS CLÍNICOS,
HISTOPATOLÓGICOS, IMUNO-HISTOQUÍMICOS E
ULTRAESTRUTURAIS.**

Marcelo Passos da Rocha

Orientador: Dr. Hiram Larangeira de Almeida Junior

Dissertação apresentada à Universidade Católica de Pelotas como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Saúde e Comportamento.

Pelotas , junho de 2006

Para **Clarissa**, meu amor, esposa e mãe
maravilhosa, companheira de bons e maus momentos.
Capaz de sorrir, mesmo diante de
dificuldades, transmitindo uma grande alegria interior.

Para **Joana, Gabriela e Flávia**,
minhas filhas, inigualáveis, razão da minha existência.

Agradecimentos

Ao **Dr. Hiram Larangeira de Almeida Júnior**, meu orientador, pela dedicação e conhecimento dispensados. Sem sua presença seria impossível a realização desse trabalho.

Ao paciente, cuja permissão, permitiu o estudo e conhecimento da doença, sua contribuição foi fundamental e indispensável para o estudo.

À **Luis Antônio Suita de Castro e Nara Moreira Rocha**, da **EMBRAPA CPA-CT Pelotas**, pela disponibilidade e colaboração nesse trabalho.

À **Paola Zigrino**, da Universidade de Colônia – Alemanha, pelo estudo imuno-histoquímico desse trabalho, aumentando nosso conhecimento.

À **Manfred Walter**, da Universidade de Frankfurt – Alemanha, pela realização da coloração específica para fibras elásticas desse trabalho.

À amiga e colega **Valéria Magalhães Jorge**, pelo tempo e conhecimento dispensados.

Aos meus pais, **José Francisco e Helena**, pelo permanente estímulo ao estudo.

À **Flávia Jonas** pela ajuda e cordialidade que sempre demonstrou.

Índice

Agradecimentos	03
Projeto de Pesquisa.....	05
1. Introdução.....	05
1.1. Doenças caracterizadas por aumento de fibras elásticas.....	06
1.2. Doenças caracterizadas por diminuição de fibras elásticas...	11
1.3. <i>Cutis Laxa</i>	16
1.4. Metaloproteinases da matriz (MMPs).....	17
2. Objetivos.....	18
2.1. Objetivo Geral.....	18
2.2. Objetivos Específicos.....	18
3. Hipóteses.....	18
4. Material e Métodos.....	19
4.1. Revisão de Literatura.....	19
5. Aspectos Éticos.....	19
6. Cronograma.....	20
7. Resultados.....	21
8. Conclusão.....	52
9. Bibliografia.....	53
10. Artigo.....	61

1. INTRODUÇÃO

SÍNTESE DA FIBRA ELÁSTICA.

A fibra elástica é importante componente do tecido conectivo, é ela que dá resistência e elasticidade a pele. As fibras elásticas maduras da derme reticular, são compostas por microfibrilas ricas em fibrilinas, cercadas por uma porção amorfa de elastina.¹⁻⁴

A elastina cutânea e as microfibrilas glicoproteicas são sintetizadas principalmente pelos fibroblastos. A tropoelastina, substância precursora da elastina, é ligada e estabilizada por desmosinas para formar a elastina; sendo a lisiloxidase a principal enzima envolvida no processo.¹⁻⁴ A elastina é metabolizada por enzimas proteolíticas, as quais são secretadas por neutrófilos, macrófagos, pelos próprios fibroblastos e diversos outros tipos celulares; apesar desse conhecimento, o mecanismo patogênico envolvido no processo de diminuição da elastina, nas desordens elastolíticas, permanece incerto.³⁻⁵

A composição final do tecido elástico envolve três componentes; fibras oxitalânicas, fibras elaunínicas e fibras elásticas. As fibras oxitalânicas são microfibrilas de elastina encontradas na derme papilar, estendendo-se para baixo, através da junção dermo-epidérmica (membrana basal) e penetrando na derme papilar e reticular.⁶⁻⁸ Elas interagem com o componente horizontal da cadeia elastínica, chamado de fibras elaunínicas, cuja função é conectar o complexo de elastina maduro, através da derme reticular. A elastina madura é predominantemente amorfa com embebição de componentes microfibrilares.⁶⁻⁸

A fisiologia do tecido elástico é mantida pelo balanço entre o processo de produção da elastina e seu catabolismo. O desarranjo desse processo leva ao desenvolvimento de inúmeras enfermidades cutâneas ou sistêmicas.¹⁻⁶

1.1. DOENÇAS QUE SE CARACTERIZAM POR AUMENTO DE FIBRAS ELÁSTICAS

As enfermidades , que se caracterizam por aumento de fibras elásticas , apresentam quadro clínico e histopatológico característico .

ELASTOSE DÉRMICA FOCAL DE APARECIMENTO TARDIO

Caracterizada por erupção papular semelhante ao Pseudo-Xantoma Elástico e com aumento focal de tecido elástico de aparência normal. Doença rara, com apenas quatro casos descritos. Seu aparecimento é tardio, acima dos 65 anos de vida, sugerindo, ter relação com idade. Clinicamente aparece como pápula arredondada, medindo cerca de 1-3mm de diâmetro, assintomática, localizada nas extremidades.^{6,9} O achado histopatológico é um aumento de tecido elástico de aparência normal na derme reticular. Não apresenta envolvimento sistêmico e não tem tratamento.^{6,9-11}

ELASTOSE FOCAL LINEAR

Clinicamente caracterizada por placa assintomática, horizontal, palpável, linear ,com coloração amarelada ou avermelhada, endurecida, com distribuição simétrica, mais comum na região lombo-sacra. De causa desconhecida, acomete mais homens e tem sido descrita em pacientes com idade aproximada de 89 anos. Devido a preservação das áreas protegidas pelo sol, não parece ser um processo actínico.^{6,12} Também chamada de elastose estriada, histologicamente caracterizada por aumento de fibras basófilas e tecido elástico nodular. A fibra elástica está fragmentada e agregada; ao microscópio eletrônico existe a presença de microfibrilas, componentes granulares e elastina em vários estágios de maturação. Não há envolvimento sistêmico e não possui tratamento.^{6,12-15}

ELASTODERMA

Doença rara, com apenas três casos descritos, manifesta-se clinicamente por área localizada de pele pendular, laxa, enrugada, com marcada redução da elasticidade, localizada principalmente no pescoço, tronco ou membros superiores.^{6,16-17} O exame histopatológico revela depósito denso de tecido elástico, da derme até a gordura subcutânea, existe fibras elásticas pleomórficas com aparência normal ou não. A microscopia eletrônica também mostra estruturas globulares contendo tecido elástico anormal ou não, e presença de depósitos irregulares de tecido amorfo. O diagnóstico diferencial deve ser feito com Cutis Laxa Adquirida, não possui tratamento.^{6,16-18}

ELASTOFIBROMA

Doença de causa desconhecida, mas provavelmente resultante de micro traumas relacionados a esforços repetitivos. Apresenta mais de 300 casos descritos, dois terços deles em japoneses, principalmente mulheres, com idade entre 35-94 anos (média de 70 anos).⁶ Caracteriza-se por nódulo sólido, móvel, não capsulado, assintomático ou levemente doloroso, bem definido, com aumento lento, profundo e localizado próximo ao ápice da escápula, geralmente unilateral.^{6,19-21}

A microscopia eletrônica revela presença de fibras elásticas fragmentadas, com nódulos de material elástico de aparência serrilhada. Seu tratamento é cirúrgico.^{6,19-22}

ELASTOSIS PERFORANS SERPIGINOSA

Rara dermatose perfurante, acometendo 75% mais homens, ao redor dos 30 anos, localiza-se na cabeça, tronco e extremidades, sem predileção racial.⁶ Caracteriza-se por pápulas hiperqueratóticas, umbilicadas, planas, hipopigmentadas e atróficas, apresenta coloração avermelhada ou escurecida, podem ser pruriginosas ou assintomáticas. Frequentemente simétricas, em forma circular, de ferradura ou serpiginosas, com presença de lesões satélites ou não.^{6,23-24} Ao exame histopatológico e à microscopia eletrônica existe aumento de tecido elástico na derme com eliminação transepitelial de fibras elásticas, células inflamatórias e debris de queratina. Vários tratamentos clínicos e cirúrgicos tem sido propostos, mas com pequena melhora a longo prazo.^{6,23-25}

ELASTOMA

O elastoma ou nevo elástico, pode ser congênito ou adquirido, tipicamente diagnosticado na infância, mas também acomete pessoas na segunda e terceira décadas de vida. Caracteriza-se por pápula, nódulo ou placa bem definidas, de coloração amarelada, localizando-se na face ou tronco, podendo ser disseminado.^{6,22,26} À microscopia observam-se fibras elásticas tortuosas, aumentadas, com depósito de material elástico na derme reticular. Quando disseminado e acompanhado de osteopoiquiose caracteriza a Síndrome de Buschke-Ollendorff, recebendo o quadro dermatológico, o termo de Dermatofibrose Lenticular Disseminada.^{6,26-28}

PSEUDOXANTOMA ELÁSTICO

É uma desordem sistêmica hereditária do tecido conectivo, caracterizada pela progressiva calcificação das estruturas elásticas da pele, olhos e sistema cardiovascular.^{6,29} É caracterizada por apresentar máculas e pápulas ,de coloração amarelada, que coalescem formando placas na região cervical, axilas , nas superfícies flexoras e dobras inguinais. Também pode apresentar-se como placas hiperqueratóticas periumbilicais, podendo ter de 2 a 15 mm de diâmetro, sendo mais comuns em homens.^{6,30-32} Pode também ser encontrados em mulheres negras, multíparas e obesas, na região periumbilical.^{6,30-32} O tecido elástico apresenta-se granulado, fragmentado, com fibras elásticas nodulares e calcificadas na derme profunda. Existe também eliminação de material inflamatório e debris elastolíticos em alguns casos.^{6,29-34}

DERMATOSES ELASTOLÍTICAS SOLARES

São caracterizadas por alterações do tecido elástico, associadas a exposição prolongada ao sol, incluindo uma variedade de manifestações clínicas. São lesões extremamente prevalentes e causadas por exposição a radiação ultravioleta por longo tempo.^{6,35-37}

ELASTOSE ACTÍNICA

São lesões extremamente comuns, aparecem com o aumento da idade, atingem com mais frequência pessoas de pele clara, em zonas corporais mais expostas a radiação solar. Apresentam-se como manchas de coloração acastanhada, enrugadas ou atróficas, que podem coalescer em zonas expostas ao sol.^{6,20} O tecido elástico da derme apresenta degeneração basofílica, aumento da substância amorfa e hiperplasia de fibras elásticas, formando densas massas.^{6,38-40}

ELASTOSE DE FAVRÉ – RACOUCHOT

Doença também chamada de elastose nodular, é mais comum em homens brancos, entre 40-60 anos, com exposição prolongada ao sol. Caracteriza-se por lesões de pele com cerca de 1mm de diâmetro, puntiformes, não inflamadas, macias, com comedões pigmentados ou amarelados, principalmente na superfície malar.^{6,41-45} Histopatologicamente existe atrofia da epiderme e massas de queratina, formando plugues foliculares. As fibras elásticas da derme encontram-se aumentadas, fragmentadas, desorganizadas e tortuosas. Seu tratamento pode ser clínico ou cirúrgico.^{6,41-45}

NÓDULO ELASTOLÍTICO DA ORELHA

Encontrado mais em homens brancos , entre 40-80 anos. A doença caracteriza-se por apresentar nódulos únicos ou múltiplos, bilaterais, assintomáticos ou levemente dolorosos, de aproximadamente 4-8 mm de diâmetro, de coloração rosada ou opalescente, localizados na antihélice.^{6,46-47} Histopatologicamente observamos hiperqueratose , hiperpigmentação e grande agregado de tecido elástico amorfo , com fibras elásticas fragmentadas e coalescentes através da derme. Seu tratamento consiste na exérese da lesão ou crioterapia.^{6,46-47}

KERATOELASTOIDOSIS MARGINALIS

Caracteriza-se por apresentar pápulas ou placas de coloração esbranquiçada, amarelada ou avermelhada, podem ser levemente dolorosas ou assintomáticas. Apresentam crescimento lento e progressivo, sendo bilaterais. Localizam-se na junção da face palmar e dorsal das mãos, mais acentuada na mão dominante. Acomete mais homens, com idade entre 40-80 anos e brancos. A exposição solar e o trabalho manual com esforço e trauma repetitivos são fatores predisponentes.^{6,48-50} Histopatologicamente temos epiderme com ortoqueratose, acantose e atrofia. Massas elastolíticas de substância basofílica amorfa, com fibras elásticas calcificadas, fragmentadas e espessas são encontradas na derme.^{6,48-51}

1.2. DOENÇAS QUE SE CARACTERIZAM POR DIMINUIÇÃO DE FIBRAS ELÁSTICAS

Várias desordens congênitas ou adquiridas, nas quais há perda do tecido elástico da pele, foram recentemente descritas. Todas elas tem quadro clínico e histopatológico característico.

NEVUS ANELÁSTICO

Caracteriza-se por uma pápula perifolicular, com fragmentação ou ausência de tecido elástico. Poucos casos foram relatados na literatura, devido muito provavelmente a ausência de sintomas e por não despertarem atenção médica.⁵² Existem duas formas da doença, a congênita e a adquirida. Classicamente o nevo é um hamartoma dérmico de tecido conectivo, onde existe acúmulo de colágeno, proteoglicanos e tecido elástico. O nevo elástico apresenta-se de coloração rosada ou avermelhada, distribuídos assimetricamente, sobre o tronco e os braços principalmente.⁵²⁻⁵³ São planos, múltiplos e outras lesões podem aparecer com o passar dos anos. O exame histopatológico revela perda de tecido elástico, com fragmentação das fibras elásticas residuais da derme e quase nenhuma mudança nas fibras do colágeno.⁵²⁻⁵⁷

ELASTORREXIS PAPULAR

São pápulas assintomáticas, com fragmentação das fibras elásticas dérmicas, 75% dos casos descritos ocorreram em mulheres na segunda década de vida. Formas congênitas e adquiridas da doença foram descritas, embora sua causa permaneça desconhecida.⁵² A doença tipicamente é caracterizada por pápulas assintomáticas, firmes, com diâmetro entre 1-5mm, não foliculares, esbranquiçadas e bem demarcadas, cobrindo o tronco e extremidades superiores. Não há associação com trauma, doença inflamatória ou acne.^{52,58-61} Histopatologicamente, caracteriza-se por substancial fragmentação ou total perda do tecido elástico da derme reticular. Pode haver um infiltrado linfo-histiocitário perivascular e o colágeno encontra-se espessado ou normal. Na microscopia eletrônica encontramos uma redução absoluta do tecido elástico com relativo decréscimo do componente fibrilar das fibras elásticas.^{52,56,58-61}

ELASTOIDOSE PERIFOLICULAR

Caracteriza-se por uma desordem elastolítica, com perda do tecido elástico, imediatamente ao redor dos folículos pilosos e protusões bolhosas sobre as áreas afetadas.⁵² Os 3 casos relatados da doença, ocorreram em mulheres, na Quarta década de vida. O *Staphylococcus epidermidis*, produtor de elastase, pode estar envolvido na patogênese da doença.⁶² Clinicamente as lesões são pápulas redondas ou ovaladas, de 1-4 mm de diâmetro, finamente espessadas, apresentando folículo piloso central.^{52,62-63} São de coloração brancacenta ou acinzentadas, localizadas, principalmente, no pescoço, tronco e extremidades superiores. Existe perda total das fibras elásticas ao redor do folículo piloso e ausência de infiltrado inflamatório ou perda do colágeno local.^{52,62-63}

ANETODERMA

Também conhecido como atrofia macular, é caracterizado clinicamente por uma pequena pápula atrófica, não folicular, bem definida, flácida, dando um aspecto sacular à lesão. Seu tamanho varia de 5-25mm e encontra-se com mais frequência em mulheres, embora crianças e adultos também possam ser afetados.^{52,64-65} Ao exame histológico e a microscopia eletrônica, existe fragmentação das fibras elásticas em todas as camadas da derme.^{52,64-65}

PAPULOSE FIBROSA BRANCA DO PESCOÇO

Uma erupção papular no pescoço, com fibrose e perda variável do tecido elástico da derme são características da doença.^{52,66-70} Oitenta e um por cento dos casos, foram descritos em homens, principalmente em japoneses, e após em pessoas oriundas do oeste europeu, e também, em mulheres do meio-leste europeu. A média de idade de 62 anos sugere que a doença tenha relação com a idade. Clinicamente apresenta-se como pápulas múltiplas, usualmente de 10-20 lesões, assintomáticas, redondas ou ovaladas, pequenas e não foliculares, simetricamente distribuídas. São de coloração esbranquiçada ou pálidas, ocorrendo no pescoço e terço superior do tronco.⁶⁶⁻⁷⁰ Ao exame histológico existe fibrose e perda do tecido elástico na derme papilar e reticular.^{52,66-70}

ELASTOSE DÉRMICA PAPILAR (SEMELHANTE AO PSEUDOXANTOMA ELÁSTICO)

Caracteriza-se por uma desordem adquirida, semelhante clinicamente ao Pseudo Xantoma Elástico. Rara, atinge mulheres entre 63-80 anos. Tem sido relatado que a idade, a radiação ultravioleta, e uma elastogênese imperfeita, seriam as causas da doença, embora permaneça incerta.^{52,67} Clinicamente manifesta-se por lesões múltiplas, assintomáticas ou pruriginosas, amarelas ou pardas, de 2-3mm, não foliculares, dando a pele um aspecto de mosaico. Coalescem formando placas no pescoço, axilas e superfície flexora dos antebraços.^{52,71-73} Na microscopia ótica vê-se atrofia da epiderme e perda do tecido elástico da derme papilar.^{52,67,71-72}

ELASTOSE MESODÉRMICA

Caracteriza-se clinicamente por perda do tecido elástico na derme reticular, com infiltrado inflamatório linfo-histiocitário ou neutrofílico perivascular e elastofagocitose.^{52,73-80} Normalmente precedida ou acompanhada por queimadura ou urticária, clinicamente apresenta-se como placas ou manchas finamente enrugadas, perifoliculares, pápulas e telangectasias. São assintomáticas ou levemente pruriginosas, bem demarcadas, localizadas no pescoço, tronco e extremidades superiores, atingindo mais mulheres entre 30-50 anos.^{52,73-80}

ELASTOSE DÉRMICA PAPILAR

Caracteriza-se por pequenas pápulas de coloração amarelada, localizadas com mais freqüência no pescoço, ombros e parte superior do tronco, não são umbelicadas e a pele ao redor da lesão parece depressível. Apenas um caso foi relatado em uma mulher branca de 86 anos.^{52,81} Histologicamente apresenta perda da fibra elástica da derme papilar, ocorrendo elastofagocitose.^{52,81}

PELE FROUXA GRANULOMATOSA

Raro tipo cutâneo de linfoma de células T, atingindo homens, brancos, com idade entre 14-69 anos, tendo descrito cerca de 40 casos na literatura. Caracterizado por placas pendulares e elastólise dérmica, desordem progressiva na qual o paciente apresenta uma única ou poucas lesões bem circunscritas, eritematosas, dolorosas, podendo apresentar manchas ou máculas, bilaterais ou não.^{52,80,82-86} Com o passar do tempo as lesões tornam-se assintomáticas e atróficas, formando uma placa pendular hiperpigmentada, freqüentemente encontradas nas axilas, virilhas e abdome.^{52,80,82-86} Histologicamente existe elastofagocitose e grande elastólise, difuso infiltrado linfocitário dérmico, com linfócitos atípicos que mostram epidermotropismo. É classificada como uma desordem linfoproliferativa com recondicionamento clonal do receptor de células T, considerado uma forma lenta de linfoma cutâneo.^{52,80,82-86}

ACROQUERATOELASTOIDOSE

É um queratoderma palmo-plantar, caracterizado por uma erupção papular e perda do tecido elástico. Doença rara, que atinge crianças e adolescentes, embora já tenha sido descrito em adultos, sem predileção racial. Existem casos adquiridos e formas autossômicas dominantes, apresenta-se como múltiplas pequenas lesões de aproximadamente 2-4mm de diâmetro, de forma arredondada ou poligonais.^{52,87-91} De coloração branca ou amareladas, são firmes com tecido queratótico, umbelicadas e transluscentes. São bilaterais e localizam-se na margem radial e ulnar das mãos.^{48,52,87-91} Na microscopia ótica existe uma perda do tecido elástico e elastorrexe na derme reticular, apresentando uma pele de aparência normal.^{48,52,87-91}

GRANULOMA ANULAR ELASTOLÍTICO GIGANTOCITÁRIO

Caracterizado pela presença de granuloma de células gigantes multinucleadas com elastofagocitose. A presença de fibra elástica dentro dessas células, já foi demonstrada por colorações específicas e à microscopia eletrônica de transmissão.⁹² A doença, que ocorre 70% em mulheres, caracteriza-se por lesões anulares, predominantes nas extremidades, que se iniciam como pápulas eritematosas, de crescimento lento, que passam ao aspecto anular com centro atrófico, lembrando elastose solar ou anetoderma.⁹² Pode haver regressão espontânea das lesões. O tratamento é feito com corticóide intralesional, e a cloroquina, a clofazimina e a ciclosporina já foram usados com sucesso; em alguns casos não há resposta a terapêutica empregada.⁹²

1.3. CUTIS LAXA

Cutis Laxa é uma rara doença, congênita ou adquirida, localizada ou generalizada, do tecido conectivo. Existem três padrões hereditários distintos definidos da doença: autossômico dominante, autossômico recessivo e outro ligado ao cromossoma X.^{16,52,93-104} A doença caracteriza-se clinicamente por apresentar pele pendular, inelástica. A face do paciente com *Cutis Laxa* é característica com aparência senil, pele enrugada, com ectrópio palpebral, inclinação das comissuras palpebrais, nariz alargado, achatado e com columela curta, lábio superior alargado e orelhas grandes.^{16,52,99,101,105-114}

A *Cutis Laxa* Congênita tem aparecimento precoce, na criança recém nascida ou na infância, costuma ter envolvimento sistêmico grave e cutâneo extenso, podendo levar ao óbito ainda na infância. Esta forma está ligada a herança autossômica recessiva. As alterações sistêmicas encontradas nessa forma congênita são: cardiovasculares (ectasia de aorta e grandes vasos, cardiomegalia, insuficiência cardíaca congestiva, estenose de artéria pulmonar, dilatação do seio de valsalva e prolapso de válvulas cardíacas); respiratórias(enfisema pulmonar, pneumotórax, traqueobroncomegalias e bronquiectasias);digestivas(presença de divertículos no tubo digestivo, dilatação esofágica, hepatomegalia e má rotação intestinal); gêrito-urinárias(divertículos, cistocele, prolapso retal e uterino, genitália infantil e esterilidade); podem também ocorrer o aparecimento de diversos tipos de hérnias e alterações osteoarticulares.^{16,52,97-98,101-104,106-107,115}

A forma adquirida da *Cutis Laxa*, tem sido descrita após processos inflamatórios, exposição solar prolongada, reações alérgicas, urticária, picada de artrópodes, após uso de drogas (isoniazida, penicilina), eritema multiforme e outras dermatoses inespecíficas. Também pode estar associada a outras doenças como: lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatóide, amiloidose, sarcoidose, síndrome nefrótica, sífilis, deficiência de alfa 1 antitripsina, dermatite herpetiforme, linfoma, mieloma múltiplo e infecção por *Borrelia burgdorferi*. Essa forma costuma ser localizada, sem comprometimento sistêmico, com aparecimento no adulto jovem e seu curso costuma ser benígno.^{16,52,98,100,105-106,108-114}

Histologicamente existe fragmentação, encurtamento e degeneração das fibras elásticas. Encontra-se infiltrado linfocítico e neutrofílico. A lesão mostra predominância de fagócitos e histiócitos, que resultam em fibras elásticas anormais e conseqüente diminuição do tecido elástico.^{16,52,92-115}

À microscopia eletrônica encontram-se depósitos anormais, de forma globular de tecido amorfo, acúmulo irregular e denso de elastina, com ausência ou com poucas fibras elásticas.^{16,52,92-115}

1.4 METALOPROTEINASES DA MATRIZ

As metaloproteinases da matriz (MMPs), são importantes enzimas, zinco-dependentes, envolvidas em processos fisiológicos e fisiopatológicos. Estão envolvidas na degradação da matriz extracelular e na ativação de fatores de crescimento e citocininas. Sua ação modifica ou degrada os componentes da matriz extracelular normal e remodela tecidos, sendo encontradas em várias doenças. Sua atividade é controlada pela ação de seus antagonistas, os inibidores teciduais das metaloproteinases (TIMPs).¹¹⁶⁻¹¹⁷ São secretadas por diversos tipos de células e conforme seu substrato são chamadas de: collagenases (MMP-1, MMP-8, MMP-13), estromelinas (MMP-3, MMP-7, MMP-10, MMP-11, MMP-12, MMP-21, MMP-22), gelatinases (MMP-2, MMP-9) e MMP tipo-membrana (MMP-14, MMP-15, MMP-16, MMP-24).¹¹⁶⁻¹¹⁷

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

-Descrever um caso de *Cutis Laxa* Cefálica Adquirida e revisar a bibliografia sobre a doença.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

-Fazer a descrição sobre os aspectos clínicos do caso.

-Realizar análise histopatológica por hematoxilina-eosina e por coloração específica para fibra elástica.

-Realizar análise ultraestrutural – microscopia eletrônica de transmissão.

-Realizar análise imuno-histoquímica com anticorpos marcadores de metaloproteinases da matriz.

3. HIPÓTESES

- À microscopia ótica, esperamos encontrar poucas alterações na coloração por hematoxilina-eosina; mas na coloração específica para fibras elásticas, deverá existir fragmentação, rarefação e/ou ausência de fibras elásticas.

- À microscopia eletrônica de transmissão deverá existir fragmentação , rarefação e/ou ausência de fibras elásticas.

- Ao exame imuno-histoquímico esperamos encontrar expressão de alguma enzima, do tipo Metaloproteinase da Matriz envolvida na fisiopatologia da doença.

4. MATERIAL E MÉTODOS

- Caso clínico
- Exame histopatológico da pele do paciente
- Exame ultraestrutural com microscopia eletrônica de transmissão, da pele do paciente
- Exame imuno-histoquímico da pele do paciente
- Revisão da literatura: será realizada pesquisa bibliográfica nas seguintes fontes: Medline, Pubmed, Lilacs, Scielo, referências de artigos e quando possível contato eletrônico com autores.

5 . ASPECTOS ÉTICOS

- O trabalho deverá ser submetido a Comissão de Ética e Pesquisa.
- O material (pele) foi obtido de forma ética em cirurgia plástica reparadora realizada no paciente.
- Deverá ser obtido consentimento pós informado do paciente .

6. CRONOGRAMA

Plano de atividade

- Revisão bibliográfica. junho/ setembro 2005.
- Elaboração do projeto..... setembro 2005..
- Apresentação do projeto..... outubro 2005.
- Microscopia ótica..... outubro 2005/ janeiro 2006.
- Microscopia eletrônica de transmissão..... outubro 2005/ fevereiro2006.
- Imuno-histoquímica..... fevereiro 2006/ maio 2006.
- Análise dos resultados..... .dezembro 2005/ maio 2006.
- Redação..... abril 2006/ junho 2006.
- Defesa.....junho 2006.

7. RESULTADOS

Relato de caso

Homem, 22 anos , padeiro, refere que há quatro anos começou a apresentar a pele da face enrugada, pendente, flácida, dando-lhe um aspecto de idade aparente maior que a real. Esses sintomas pioraram nos últimos meses , trazendo-lhe problemas na sua vida de relação. Não refere doenças prévias , não bebe , não fuma e não usa drogas. Refere artralgia em tornozelo direito, que não foi classificada pelo reumatologista.

Ao exame físico apresenta a pele da face enrugada, pendente, inelástica, principalmente no mento (Figura 1), estendo-se até a região cervical (Figura 2). Apresenta , também blefarocalase bilateral (Figura 3) e lóbulos das orelhas pendentes (Figura 4). Cistos na região cervical (Figura 5).

Não apresenta alterações nos exames laboratoriais e radiológicos a que foi submetido.

Com diagnóstico clínico de *Cutis Laxa* Cefálica Adquirida , foi encaminhado para cirurgia plástica reparadora. No ato cirúrgico foi obtida a pele, que foi posteriormente submetida a exame histopatológico, através de microscopia ótica e microscopia eletrônica de transmissão.

À microscopia ótica, por coloração hematoxilina-eosina, observamos tecido conjuntivo aparentemente normal, com discreto infiltrado inflamatório peri-vascular. Observam-se fibras do colágeno se entrecruzando e outras perpendiculares entre si (Figuras 6,7,8). Em maior aumento, encontramos colágeno distribuído de forma irregular e material fibrilar solto na derme (Figura 9,10,11), e também irregularidades no contorno da membrana basal (Figura 12).

Na coloração específica para fibras elásticas observa-se, em indivíduos controle, que o colágeno tem distribuição paralela na derme, também encontram-se as fibras elásticas elaunínicas com distribuição semelhante, sendo que as fibras oxitalânicas têm distribuição perpendicular à membrana basal na derme papilar (Figura 13). Na pele examinada do retalho pré-auricular encontramos diminuição de fibras elásticas, com fragmentação e encurtamento de fibras(figura 14). Na junção dermo-epidérmica ocorreu diminuição das fibras elásticas e achatamento das fibras oxitalânicas (Figura 15). Na pele da pálpebra existe importante diminuição de fibras elásticas (Figura 16), e ausência das fibras oxitalânicas na junção dermo-epidérmica (Figura 17). Esses mesmos achados foram encontrados na pele do mento (Figuras 18,19).

À microscopia eletrônica de transmissão, no aumento de 12.000 vezes, de forma semelhante à microscopia ótica, as fibras do colágeno se entrecruzam e não são visualizadas fibras elásticas.(Figura 20). Na junção dermo-epidérmica, a membrana basal está com contorno irregular devido a diminuição das fibras elásticas (Figura 21,22). Em outras áreas pode-se observar fibras colágenas e restos de fibras elásticas fragmentadas com aspecto globular (Figura 23). No aumento de 30.000 vezes observou-se prolongamento celular com vesículas em seu interior, possivelmente, realizando lise de fibras elásticas (Figura 24). Aumentando-se 50.000 vezes, as fibras elásticas estão fragmentadas e degeneradas, formando substância amorfa residual (Figura 25).

O exame inumo-histoquímico com anticorpos marcadores das metalo proteinases da matriz (MMP) na pele pré-auricular, da pálpebra e de um controle normal, mostrou aumento da expressão da MMP-2 (Figura 26), da MMP-9 (Figura 27), sendo normal da MMP-14 (Figura 28). Nos controles negativos os resultados foram idênticos (Figura 29).



Figura 1 - *Facies* característica de *Cutis Laxa*. Pele frouxa, pendente, inelástica, dando ao paciente uma idade superior a real.

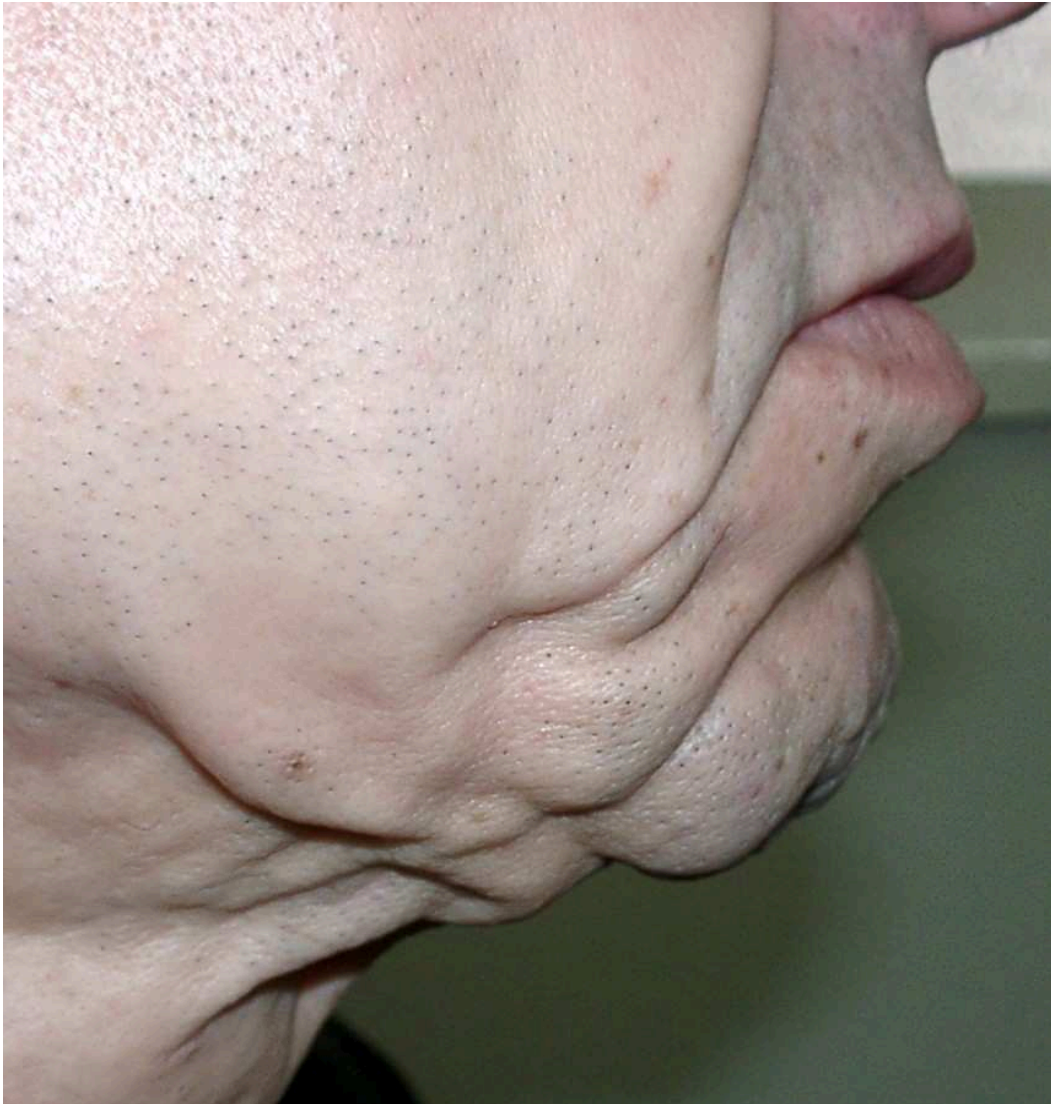


Figura 2. Vista lateral. Face e pescoço com pele característica de paciente com *Cutis Laxa*.



Figura 3. Blefarocalase. Pregueamento palpebral excessivo.



Figura 4. Lóbulo da orelha pendente.



Figura 5. Face lateral da região cervical. Observa-se aspecto semelhante a Síndrome de Favré-Racouchot. Presença de comedões.

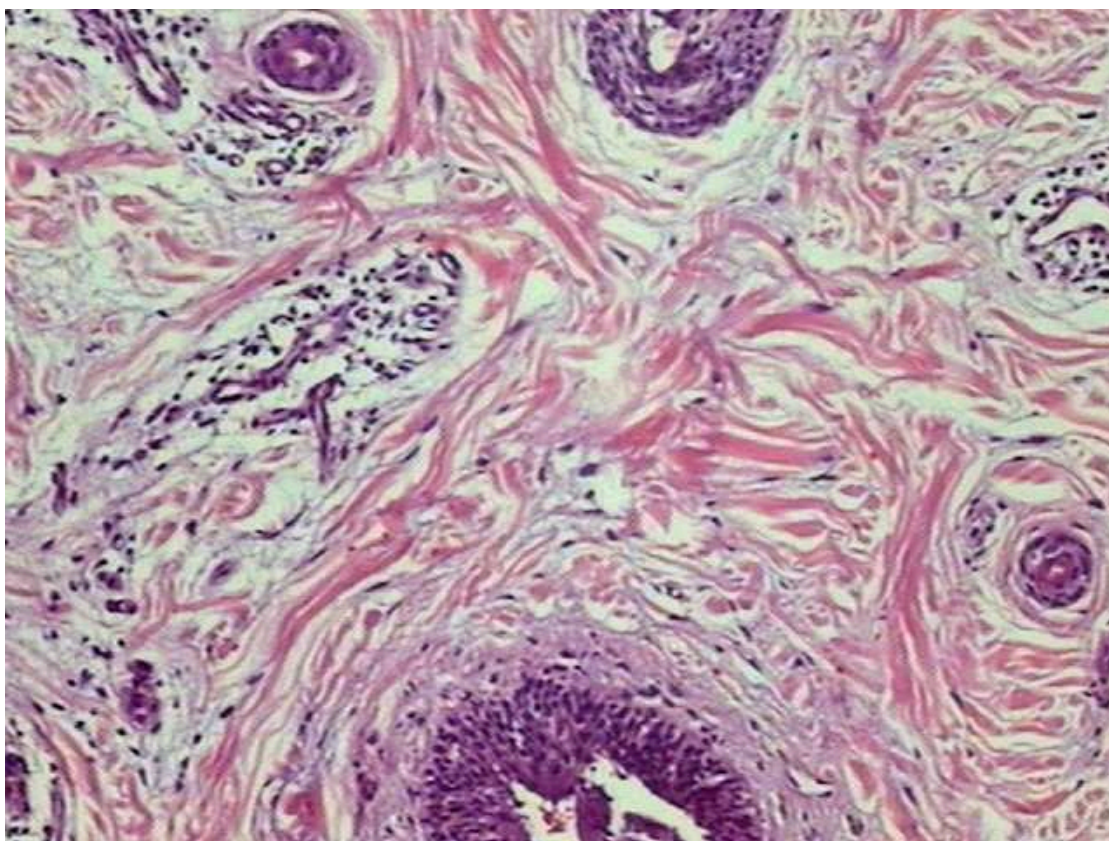


Figura 6. Microscopia ótica, coloração hematoxilina-eosina, aumento de 100 vezes. Tecido conjuntivo aparentemente normal, com pequeno infiltrado inflamatório peri vascular. Observam-se fibras do colágeno entrecruzadas e perpendiculares.

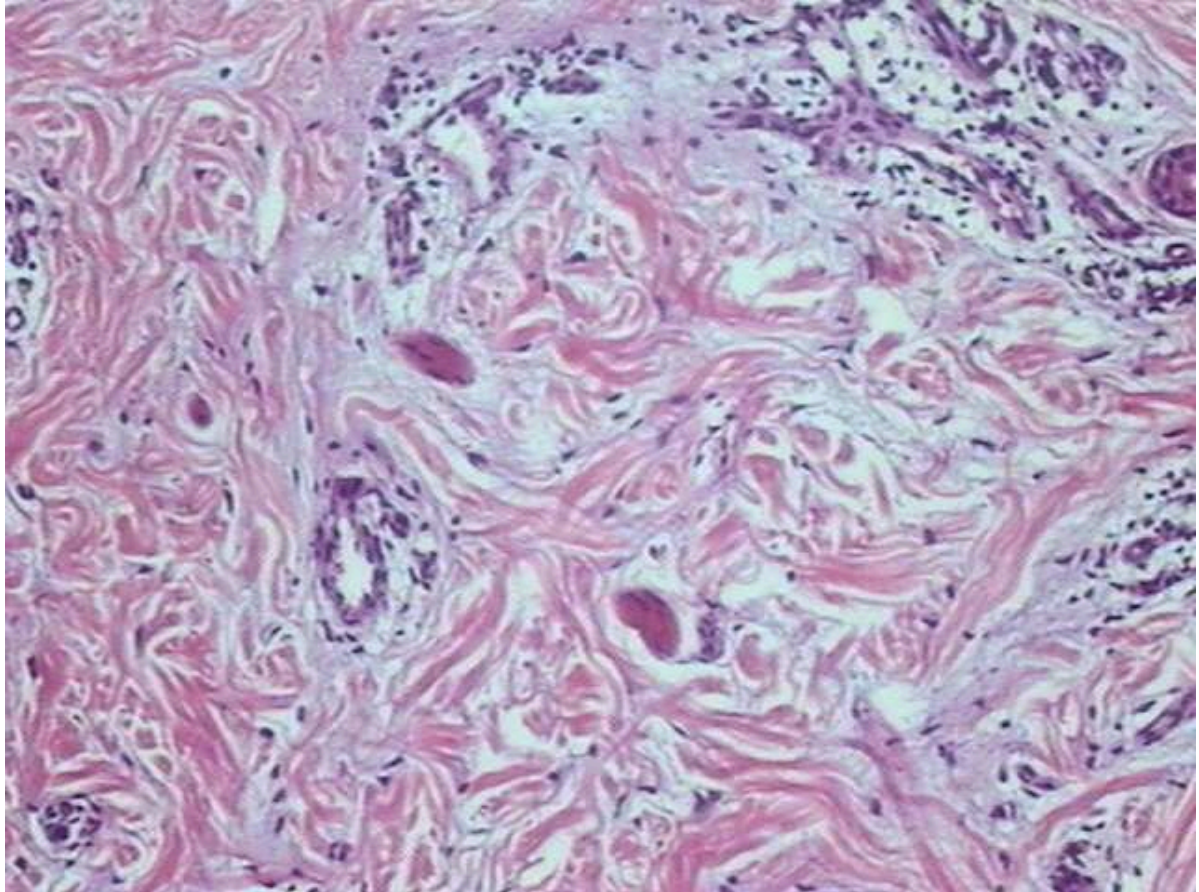


Figura 7. Microscopia ótica, coloração hematoxilina-eosina, aumento de 100 vezes. Tecido conjuntivo aparentemente normal, com infiltrado inflamatório peri-vascular discreto. As fibras colágenas estão se entrecruzando.

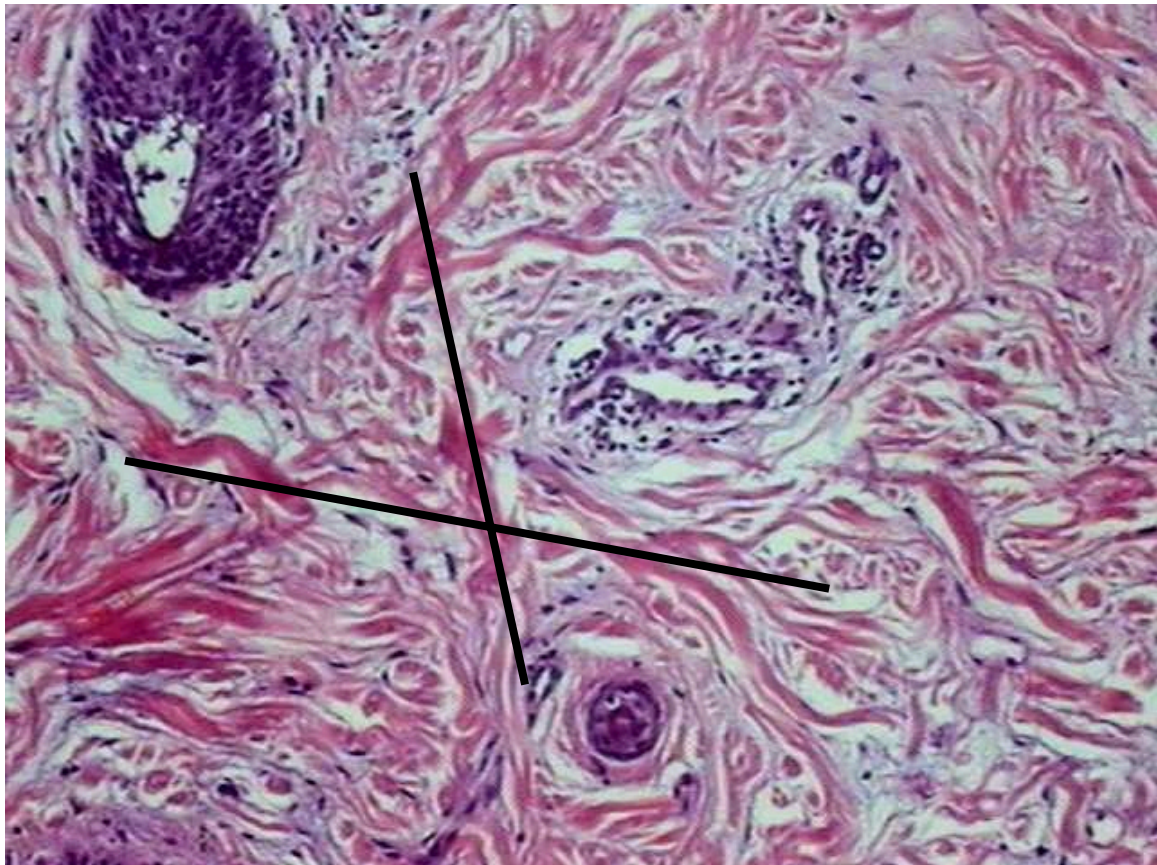


Figura 8. Microscopia ótica, coloração hematoxilina-eosina, aumento de 100 vezes. Observa-se o entrecruzamento de fibras colágenas. Detalhe em linhas negras. (esquematicamente).

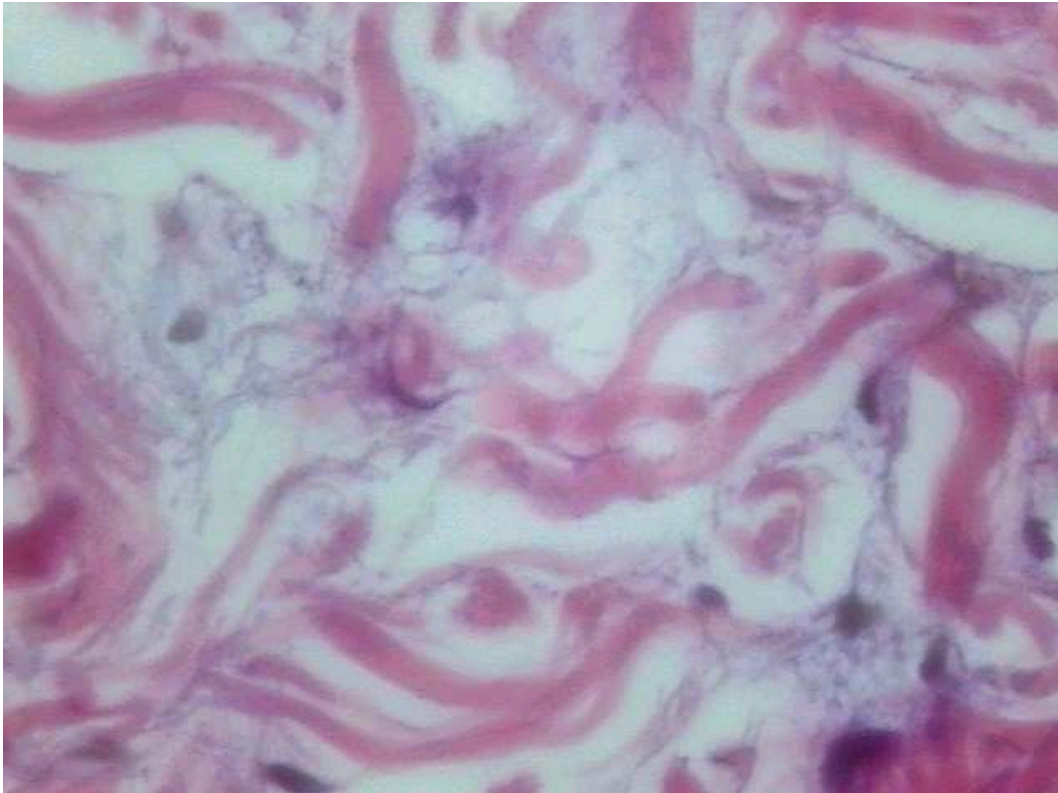


Figura 9. Microscopia ótica, coloração hematoxilina-eosina, aumento de 400 vezes. Colágeno distribuído de forma irregular. Observa-se material fibrilar solto na derme. No canto superior esquerdo vê-se fibras perpendiculares entre si.

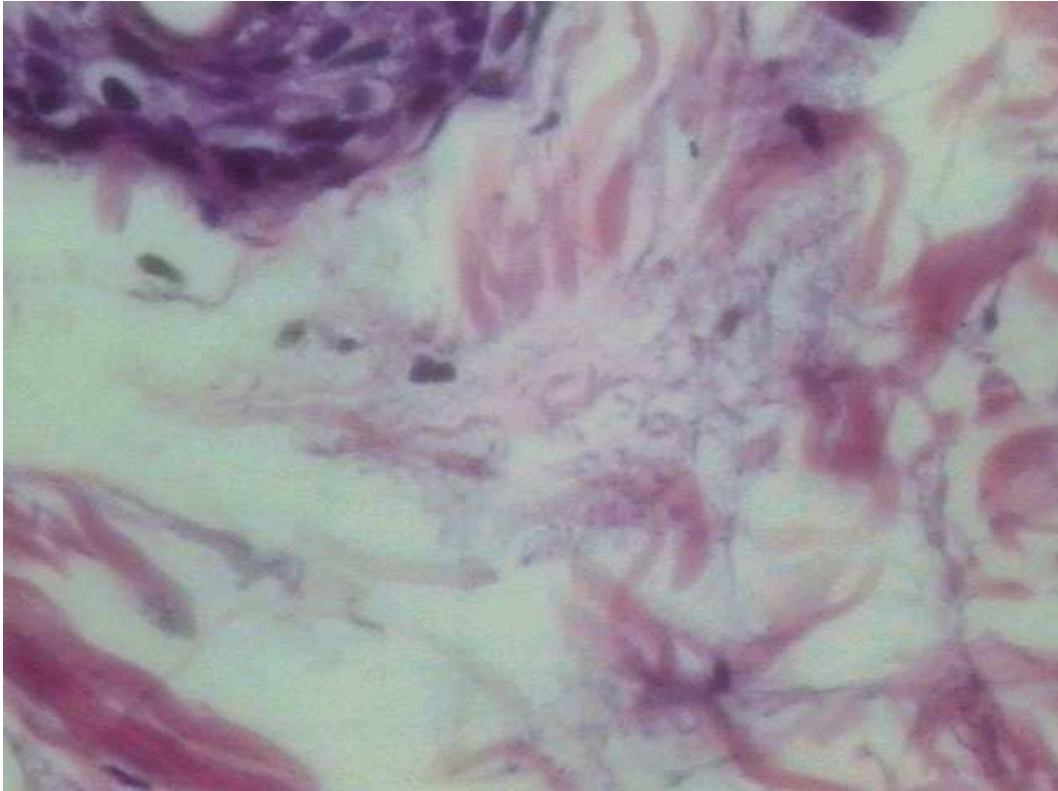


Figura 10. Microscopia ótica, coloração hematoxilina-eosina, aumento de 400 vezes. Colágeno distribuído de forma irregular. Observa-se material fibrilar solto na derme.

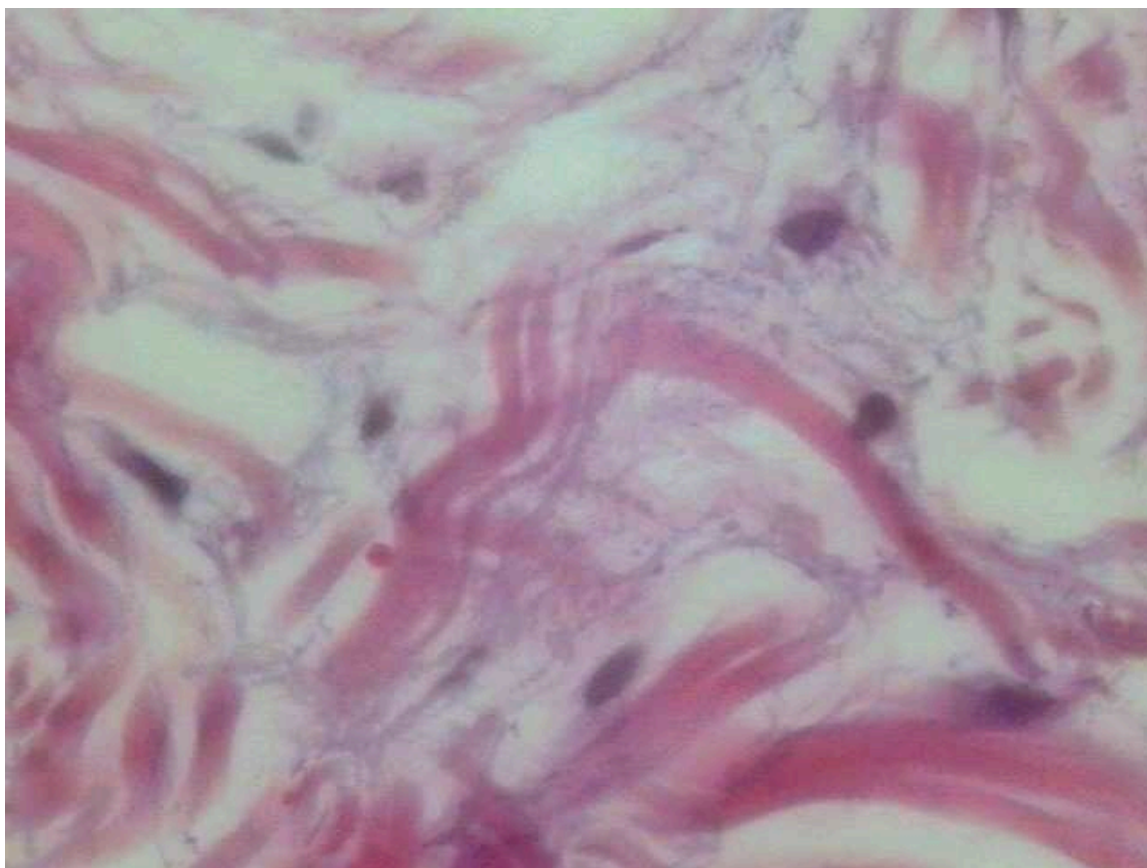


Figura 11. Microscopia ótica, coloração hematoxilina- eosina, aumento de 400 vezes. Colágeno distribuído de forma irregular e apresentando curvas anormais. Observa-se material fibrilar solto na derme.

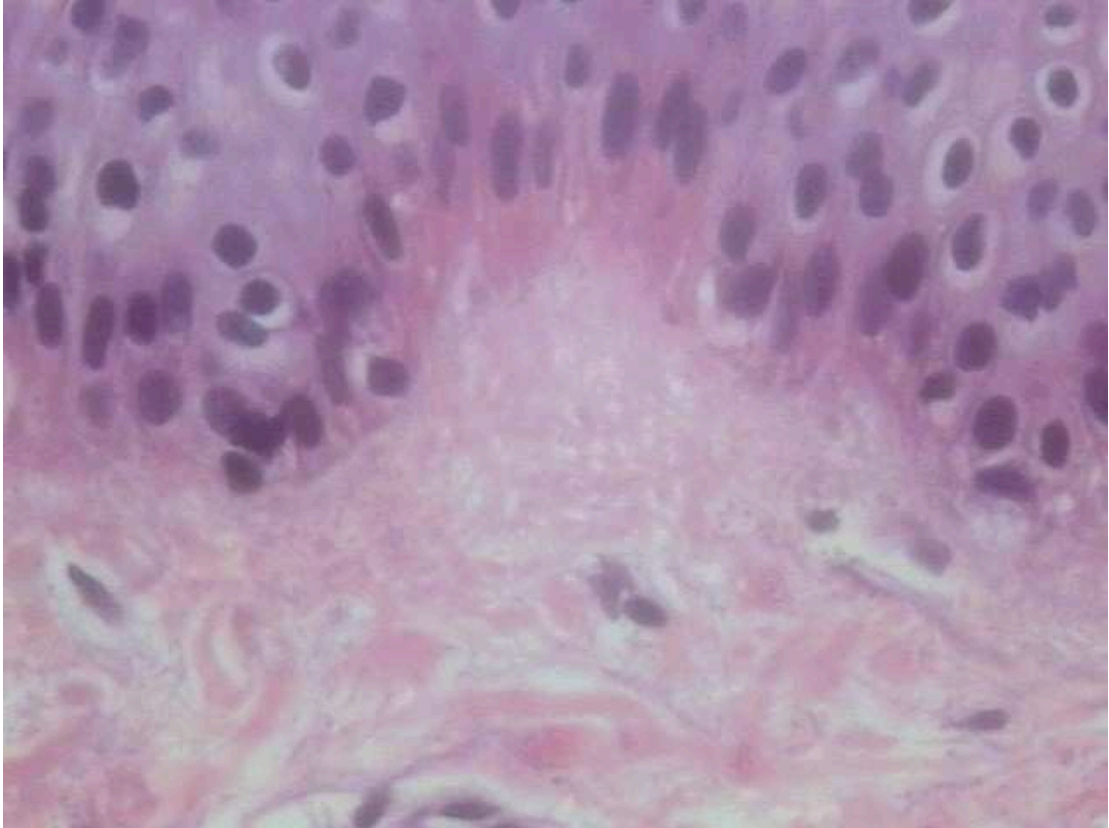


Figura 12. Microscopia ótica, coloração hematoxilina-eosina, aumento de 400 vezes. Observa-se junção dermo-epidérmica com contornos irregulares na zona da membrana basal.

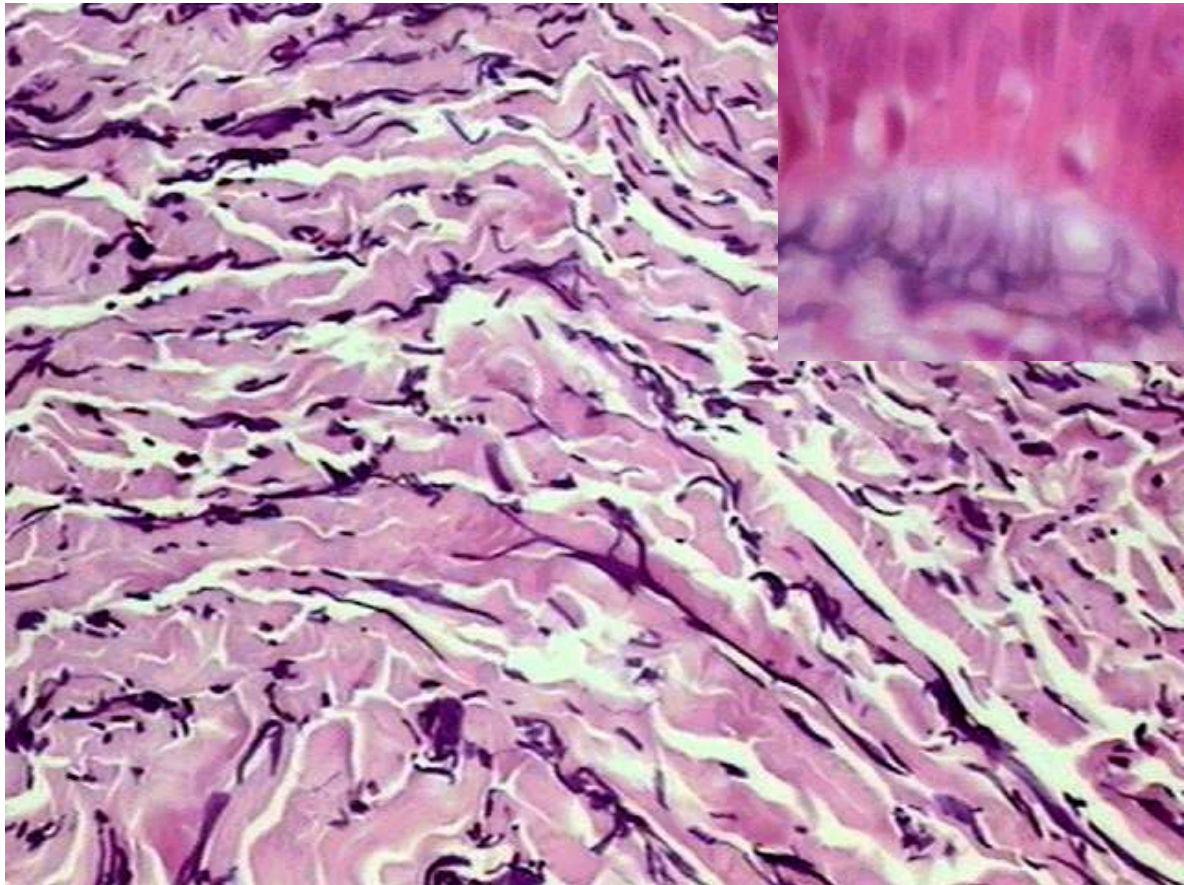


Figura 13. Microscopia ótica, coloração para fibra elástica, aumento de 100 vezes. Pele de um controle. Tecido com fibras elásticas normais e colágeno com distribuição fisiológica paralela. No detalhe, observam-se fibras oxitalânicas com distribuição perpendicular na derme papilar.

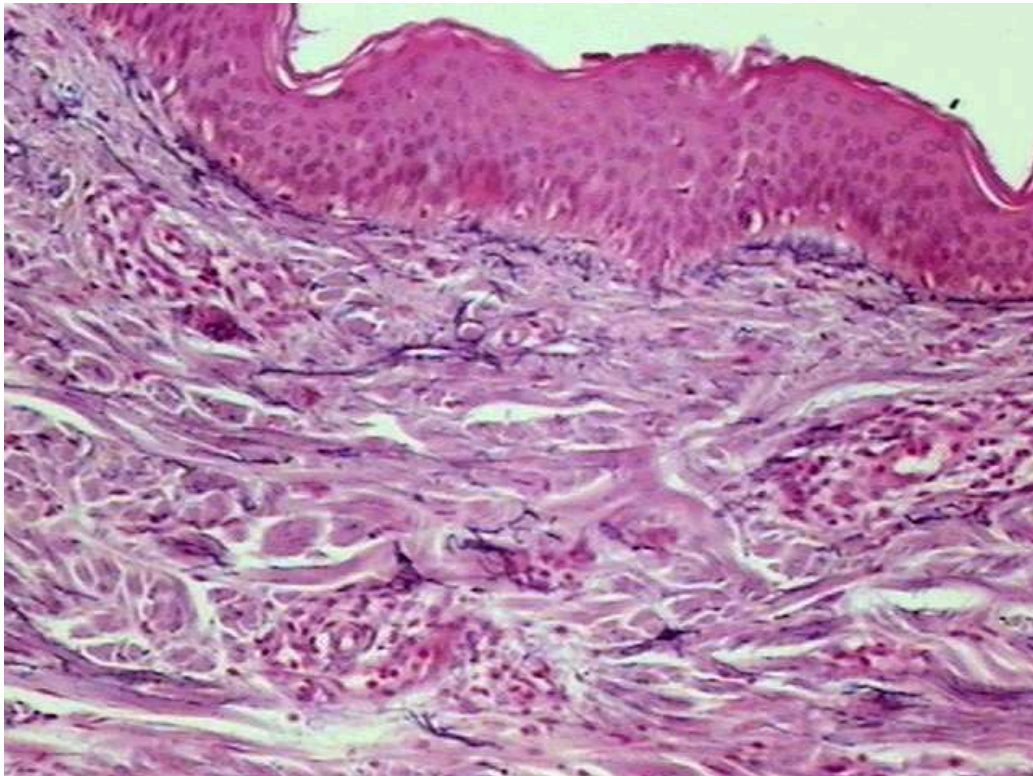


Figura 14. Microscopia ótica, coloração para fibra elástica, aumento de 100 vezes. Pele pré-auricular. Observa-se diminuição de fibras elásticas, com fragmentação e encurtamento de fibras.

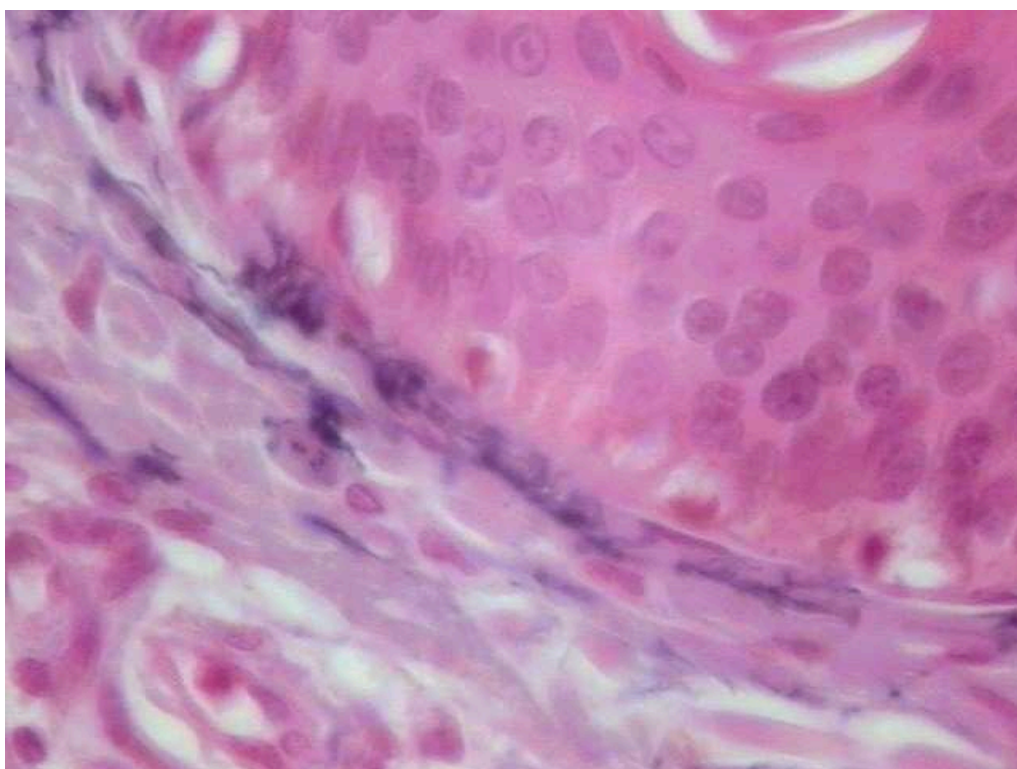


Figura 15. Microscopia ótica, coloração para fibra elástica, aumento de 400 vezes. Pele pré-auricular. Observa-se junção dermo-epidérmica com diminuição de fibras elásticas e ausência das fibras oxitalânicas da derme papilar.

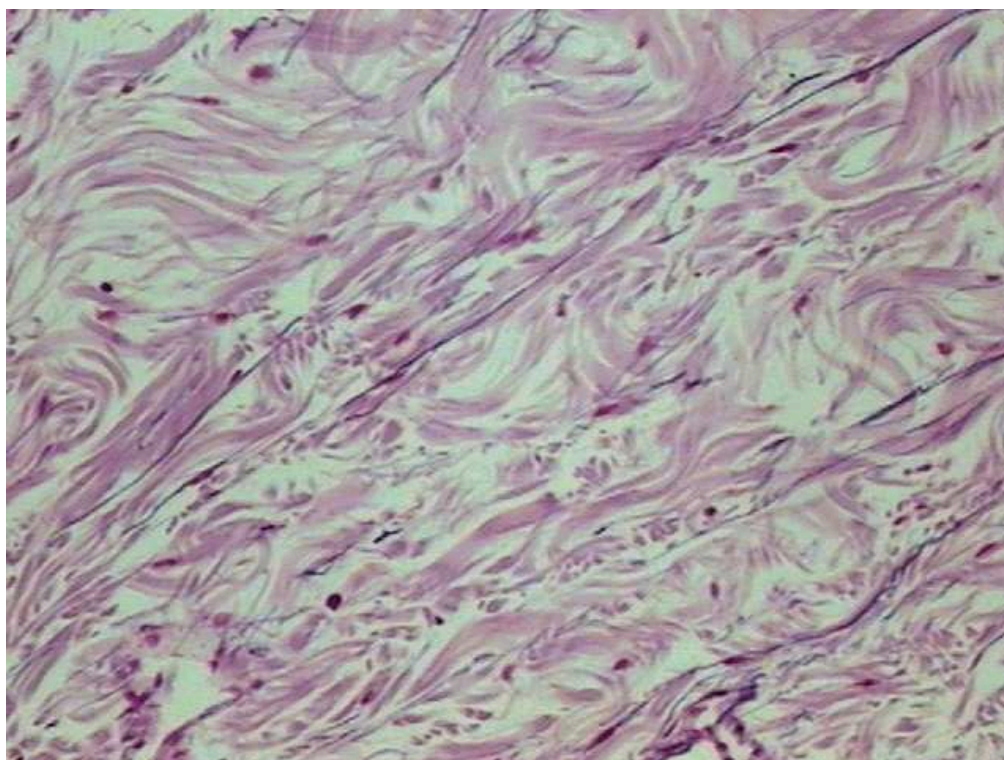


Figura 16. Microscopia ótica, coloração para fibra elástica, aumento de 100 vezes. Pele da pálpebra. Observa-se importante diminuição de fibras elásticas.

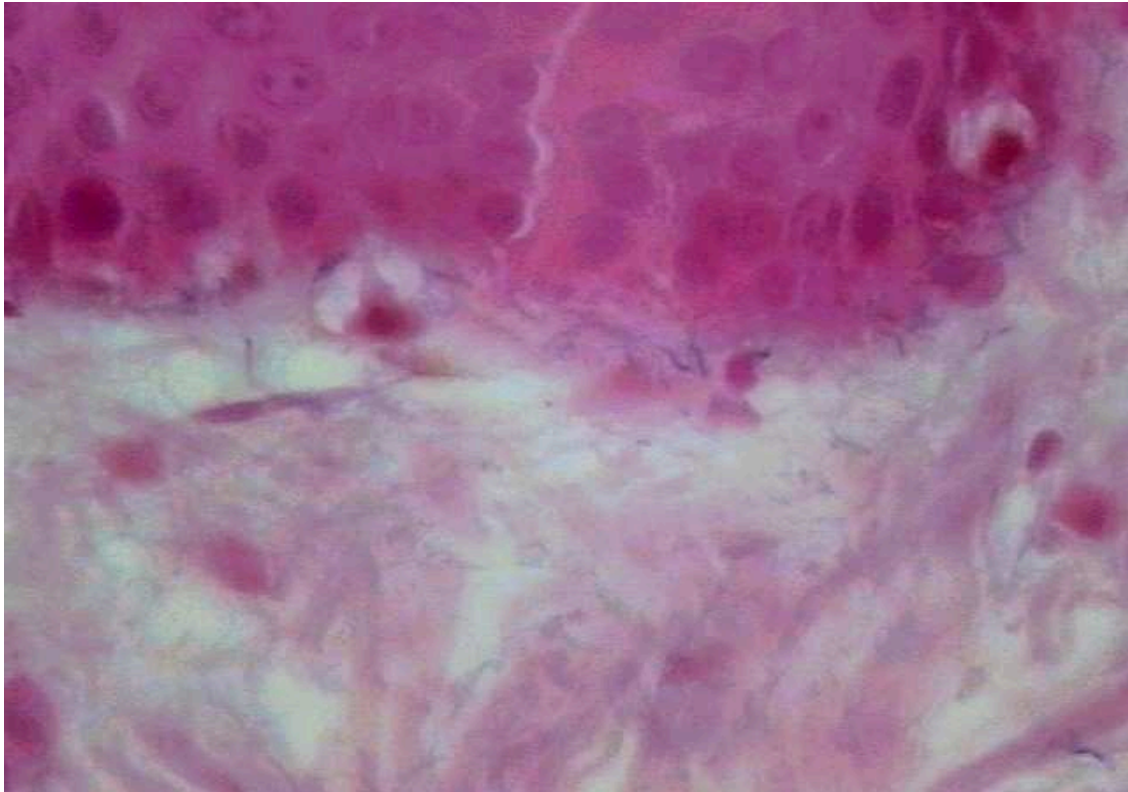


Figura 17. Microscopia ótica, coloração para fibra elástica, aumento de 400 vezes. Pele da pálpebra. Observa-se importante diminuição de fibras elásticas. Ausência de fibras oxitalânicas na junção dermo-epidérmica e achatamento da zona da membrana basal.

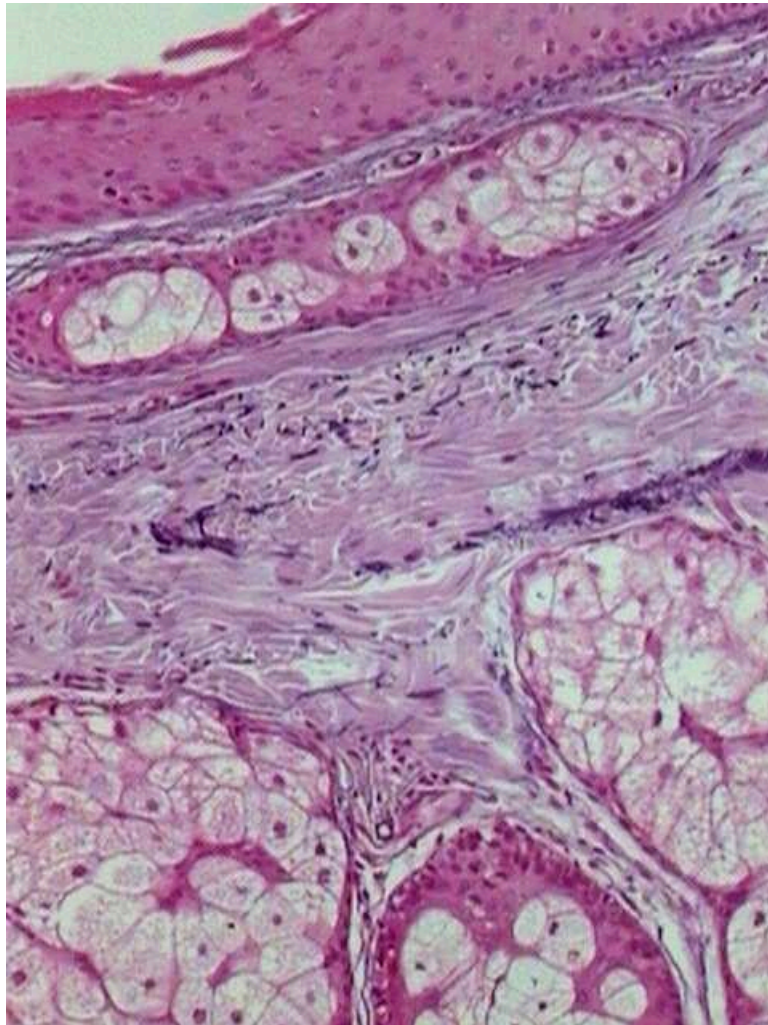


Figura 18. Microscopia ótica, coloração para fibra elástica, aumento de 100 vezes. Pele do mento. Observa-se diminuição e fragmentação das fibras elásticas.

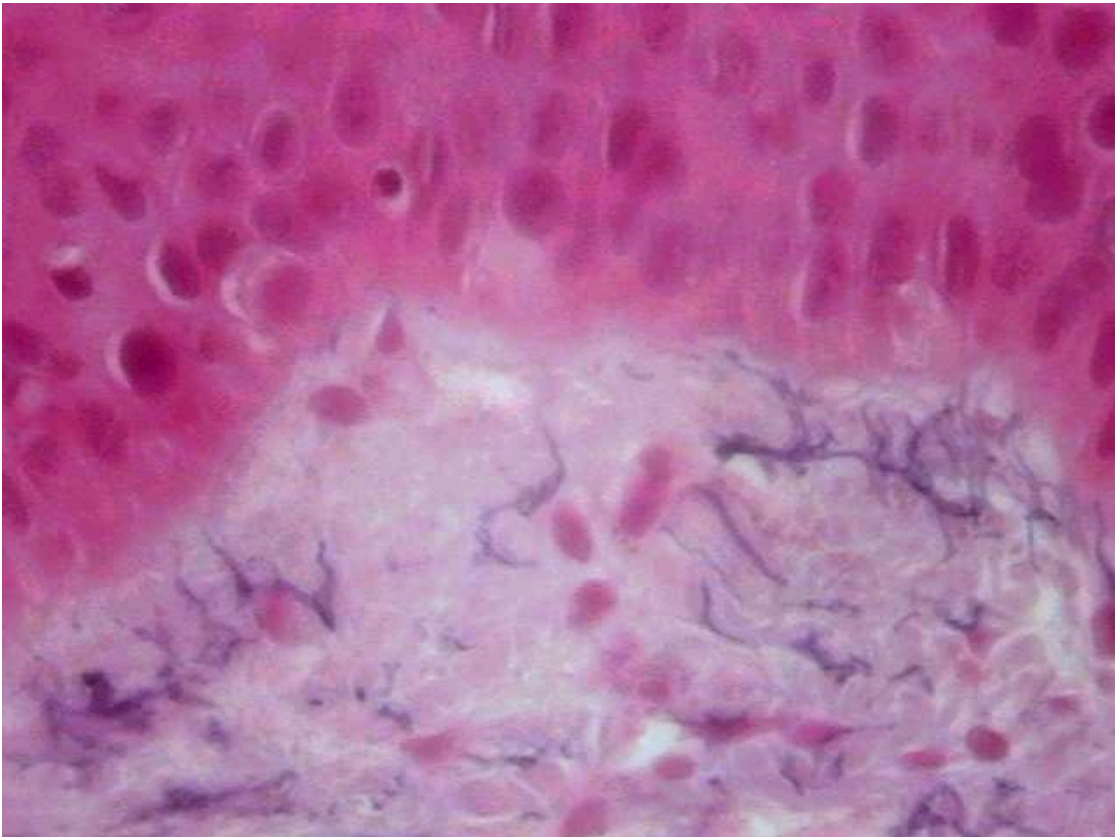


Figura 19. Microscopia ótica, coloração para fibra elástica, aumento de 400 vezes. Pele do mento. Observa-se diminuição das fibras elásticas ,com ausência focal das fibras oxitalânicas.

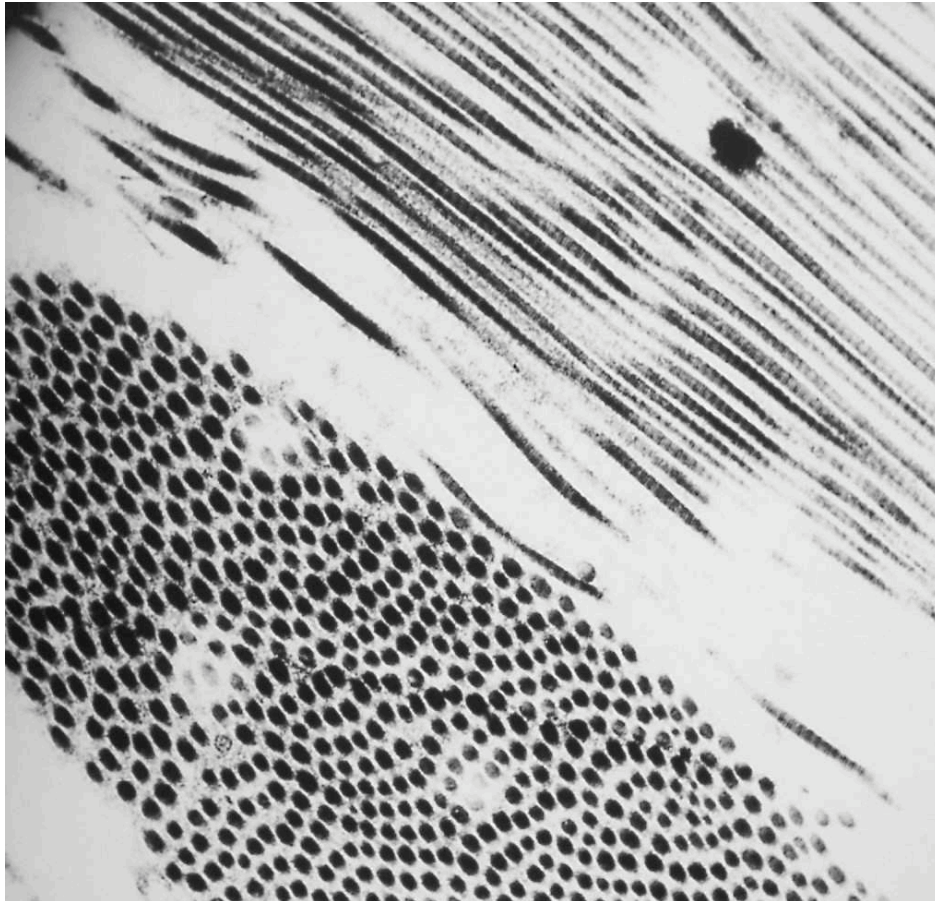


Figura 20. Microscopia eletrônica de transmissão, aumento de 12.000 vezes. Observa-se fibras colágenas intercruzadas e ausência de fibras elásticas.

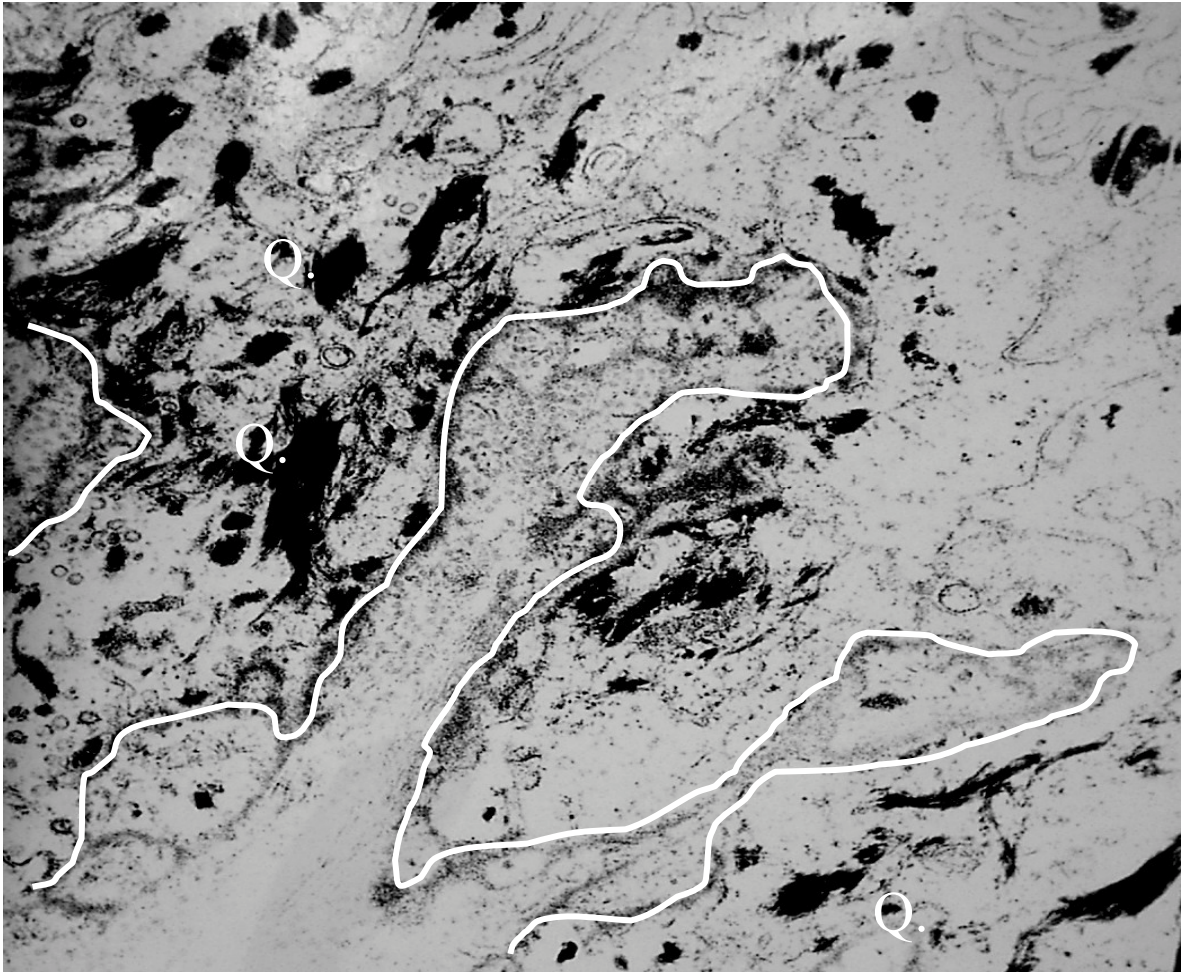


Figura 21. Microscopia eletrônica de transmissão, aumento de 12.000 vezes. Detalhe da junção dermo-epidérmica. Observa-se a membrana basal (marcada em branco) completamente irregular, devido a diminuição das fibras elásticas.(Q, queratinócito).

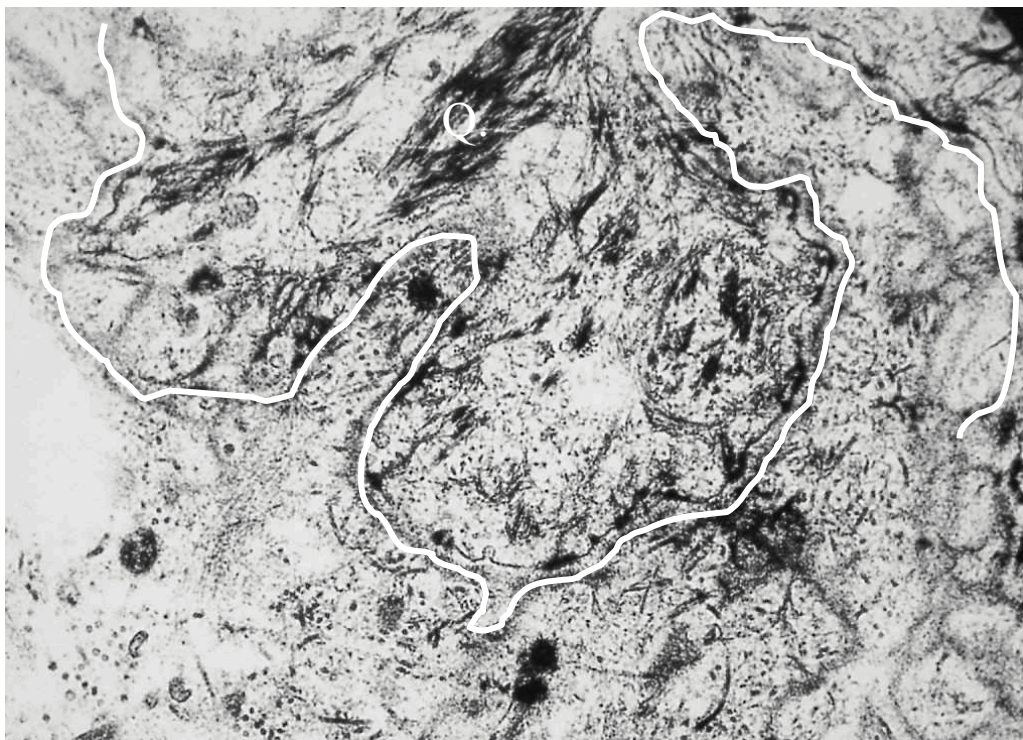


Figura 22. Microscopia eletrônica de transmissão, aumento de 12.000 vezes. Detalhe da junção dermo-epidérmica. Observa-se a membrana basal (demarcada em branco), completamente irregular, devido a diminuição das fibras elásticas. (Q, queratinócito).

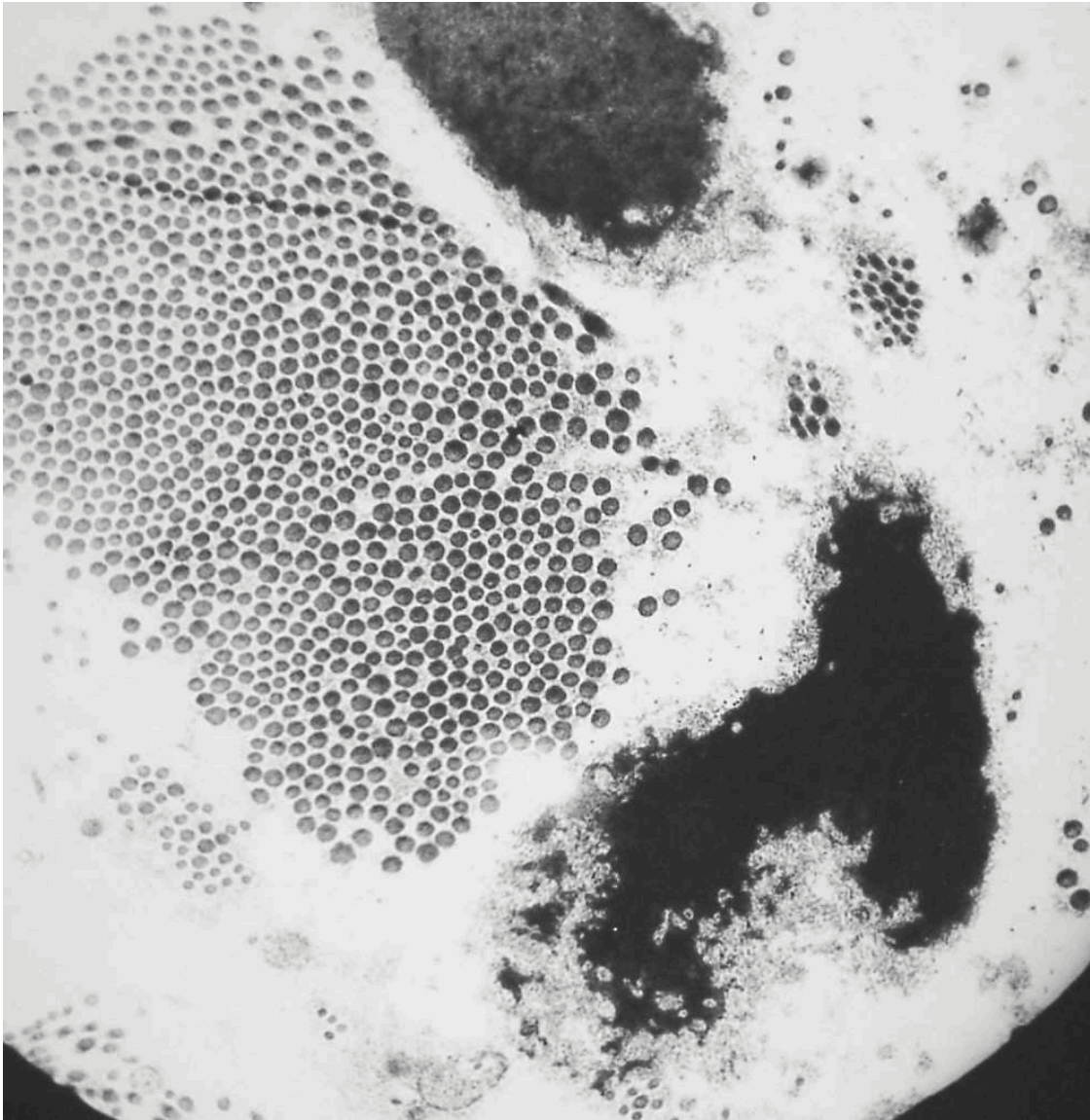


Figura 23. Microscopia eletrônica de transmissão, aumento de 12.000 vezes. Observam-se fibras colágenas e restos de fibras elásticas, com fragmentação e formação globular.



Figura 24. Microscopia eletrônica de transmissão, aumento de 30.000 vezes. Observa-se prolongamento celular com vesículas em seu interior, possivelmente, realizando lise de fibras elásticas.

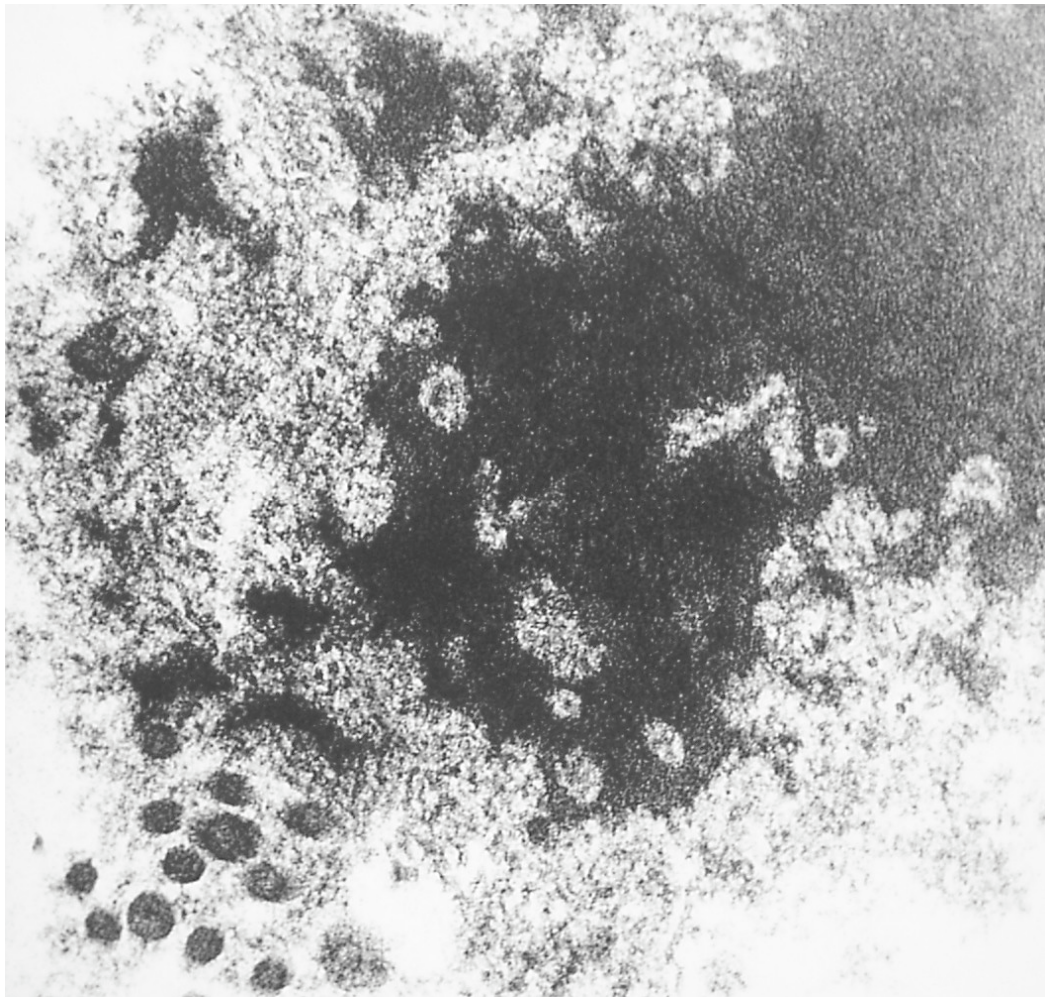
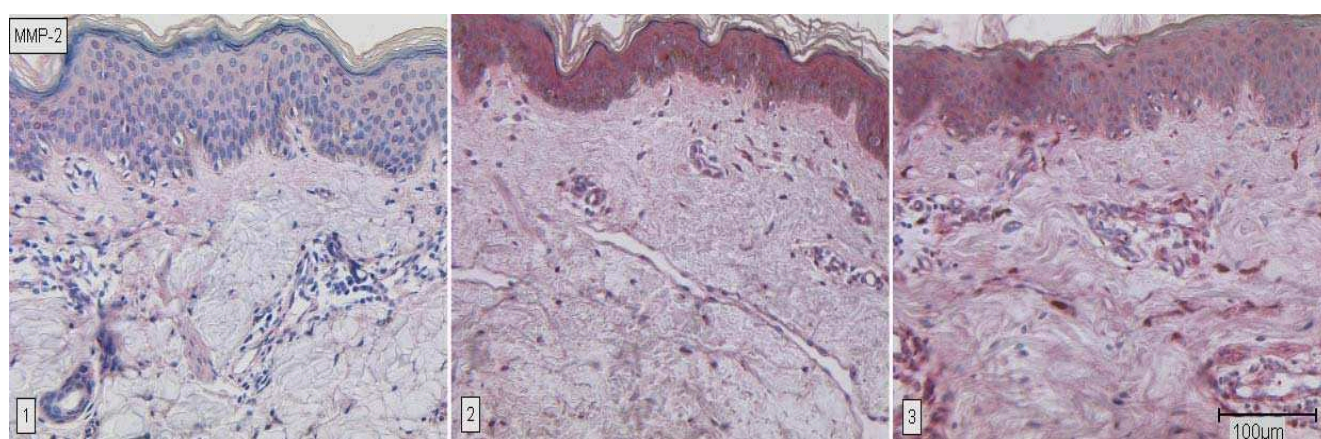


Figura 25. Microscopia eletrônica de transmissão, aumento de 50.000 vezes. Detalhe da figura anterior. Observam-se fibras elásticas fragmentadas e degeneradas, com formação de substância amorfa residual.

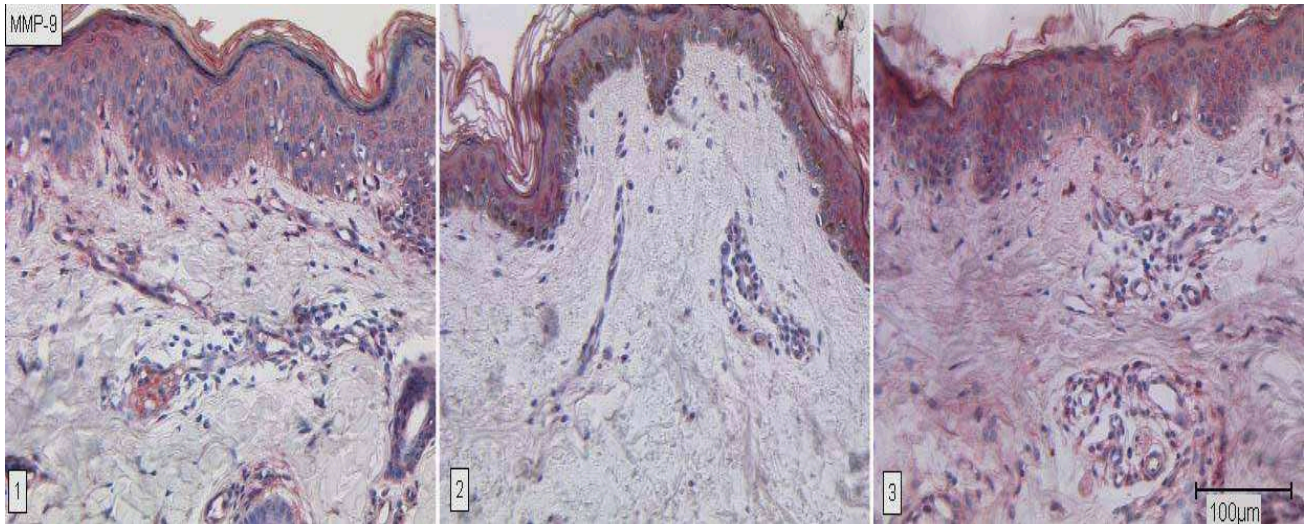


Pré-auricular

Pele Normal

Pálpebra

Figura 26. Estudo imuno-histoquímico com anticorpos marcadores da MMP 2. Observa-se aumento da expressão da enzima na pele pré-auricular e na pálpebra, onde a doença é mais acentuada

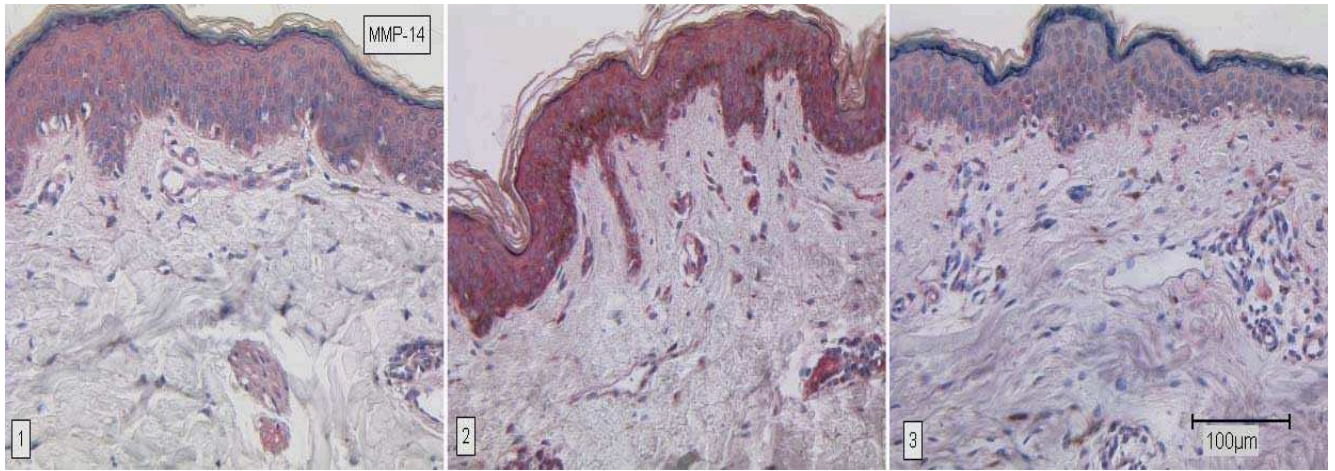


Pré-auricular

Pele normal

Pálpebra

Figura 27. Estudo imuno-histoquímico com anticorpos marcadores da MMP 9. Observou-se aumento da expressão da enzima na pele pré-auricular e na pálpebra, sendo mais intensa na segunda.

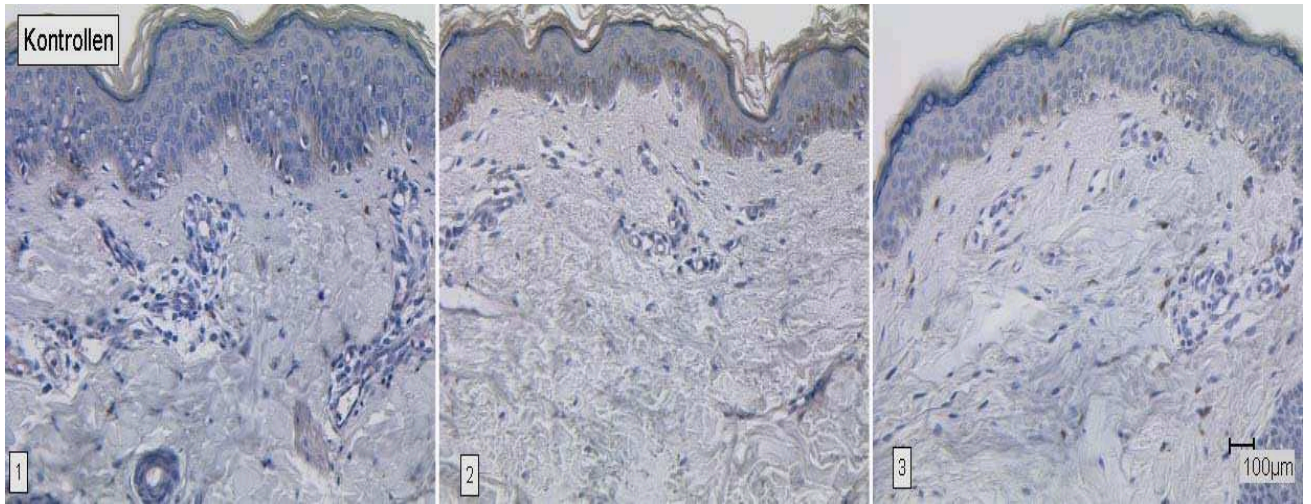


Pré-auricular

Pele normal

Pálpebra

Figura 28. Estudo imuno-histoquímico com anticorpos marcadores da MMP 14. Não houve aumento da expressão da MMP 14 na pele pré-auricular e da pálpebra.



Pré-auricular

Pele normal

Pálpebra

Figura 29. Controle negativo.

8. CONCLUSÕES

Aspectos clínicos da *Cutis Laxa*.

- *Fascies* característica, pele redundante e inelástica, aspecto de senilidade precoce.
- Blefarocalase bilateral.
- Acentuação do sulco naso-geniano.
- Lóbulos de orelhas pendentes.
- Preseça de comedões, semelhantes a síndrome de Favré-Racouchot.

Na microscopia ótica com coloração por Hematoxilina-eosina.

- Desarranjo do colágeno com entrecruzamento das fibras.
- Presença de material fibrilar solto na derme.
- Irregularidade no contorno da membrana basal.

Na microscopia ótica com coloração para fibra elástica.

- Diminuição, fragmentação ou ausência das fibras elásticas da derme.
- Diminuição, ausência e achatamento das fibras oxitalânicas na junção dermo-epidérmica.

Na microscopia eletrônica de transmissão.

- Irregularidades na membrana basal, devido a fragmentação e diminuição das fibras elásticas.
- Fragmentação e diminuição de fibras elásticas.

No exame imuno-histoquímico.

- Aumento da expressão das MMPs 2 e 9 na pele pré-auricular e da pálpebra.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Kielt CA, Sherrat MJ, Schuttleworth CA. Elastic Fibers. *J Cell Science* 2002;115:2817-28.
2. Fornieri C, Quaglino D, Lungarella G, Cavarra E, Tiozzo R, Giro MG, et al . Elastin production and degradation in cutis laxa acquisita. *J Investi Dermatol* 1994;583-88.
3. Milewicz DM, Urban Z ,Boyd C. Genetics disorders of the elastic fibers system. *Matrix Biol* 2000;19:471-80.
4. Uitto J. Biochemistry of the elastic fibers in normal connective tissues and its alterations in diseases. *J Invest Dermatol* 1979;72:1-10.
5. Uitto J. Elastic fibers abnormalities in skin disorders; What's new? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001;15:303-4.
6. Lewis GK, Bercovitch L, Dill S, Robinson-Bostom L. Acquired disorders of elastic tissue: Part.I .Increased elastic tissue and solar elastotic syndromes. *J Am Acad Dermatol* 2004;51: 1-21.
7. Barnhill LR. *Textbook of Dermatopathology* .Mc Graw-Hill,editor;1998, 848-9.
8. Junqueira CL, Carneiro J. *Histologia Básica*. Koogan G.,editor; 10° ed. 2004, 112-3.
- 9.Tajima S, Shimizu K, Izumi T, Kurihara S, Harada T. Late-onset focal dermal elastosis: clinical and histological features. *Br J Dermatol* 1995;133:303-5.
10. Limas C. Late onset focal dermal elastosis: a distinct clinicopathologic entity? *Am J Dermatopathol* 1999; 21:381-3.
- 11.Tajima S, Tanaka N, Ohnishi Y, Ishibashi A, Kajiva H, Osakabe T, et al. Analysis of elastin metabolism in patients with late-onset focal dermal elastosis. *Act Dermatol Venereol* 1999;79:285-7.
12. Burket JM, Zelickson AS, Padilla RS. Linear focal elastosis (elastotic striae). *J Am Acad Dermatol* 1989;20:633-6.
13. Breier F, Trautiner F, Jurecka W, Honigsmann H. Linear focal elastosis (elastotic striae): Increased number of elastic fibers determined by a video measuring system. *Br J Dermatol* 1997;137:955-7.
14. Ramlongon D, Tan BB, Garrido M. Linear focal elastosis. *Br J Dermatol*. 2001;145:188-9.
15. Inaloz HS, Kirtak N, Karakok M, Ozgoztasi O. Facial linear focal elastosis: case report. *Int J Dermatol* 2003;42:558-60.

- 16 Fazio MJ, Olsen D, Uitto JJ. Skin Aging: Lessons from Cutis Laxa and Elastoderma. *Cutis* 1989;43:437-44.
17. Yen A, Wen J, Grau M, Sanchez RL, Smith EB. Elastoderma. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:389-92.
18. Kornberg RL, Hedler SS, Oikarinen AL, Matsuoka LY, Uitto J. Elastoderma-disease of elastin accumulation within the skin. *N Engl J Med* 1985;312:771-4.
19. Jarvi OH, Saxen AE. Elastofibroma a degenerative pseudotumor. *Cancer* 1969;23:42-63.
20. Jarvi OH, Saxen AE. Elastofibroma dorsi. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1961;51:83-84
21. Montijono CH, Chismal AJ, Soriano PA, Eleta PS, Gómez JF. Elastofibroma dorsi. Report of five cases and review of the literature. *Acta Orthop Belg* 2002;68:417-20.
22. Nakamura Y, Ohta Y, Itoh S, Horatake A, Nakano Y, Umeda A, et al. Elastofibroma dorsi. Cytologic, histologic, immunohistochemical and ultrastructural studies. *Acta Cytol*1992;36:599-62.
23. De Pasquale R, Nasca M, Musumeci M, Miceli G. Elastosis perforans serpiginosa in an adult with Down's syndrome: report of a case with symmetrical localized involvement. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2002; 16 :387-89.
24. Mehregan AH. Elastosis perforans serpiginosa: a review of the literature and report of 11 cases. *Acta Dermatol* 1968;97:381-93.
25. Lutz W. Keratosis follicularis serpiginosa. *Dermatologica*1953;106:318
26. Fork HE, Sanchez RL, Wagner Jr. RF, Raime SS. A new type of connective tissue nevus: isolated exophytic elastoma. *J Cutan Pathol* 1991;18:457-63.
27. Almeida Jr. HL, Heidmann N, Stumm PE. Síndrome de Buschke-Ollendorff. *An Bras Dermatol* 2000;75 :347-51.
28. Kabayasi T, Bartosik J, Ullman S. Elastic fibers in dermis of juvenile elastoma. *J. Dermatol* 1993;25:5-9.
29. Ringpfeil F, Pulkkinen L, Uitto J. Molecular genetics of Pseudoxanthoma Elasticum. *Exp Dermatol.* 2001;10:221-28.
30. Christensen OS. An exogenous variety of pseudoxanthoma elasticum in old farmers. *Acta Dermatol Venereol* 1978;58:319-21.
31. Dupre A, Bonafe JL, Christol B. Chequered localized pseudoxanthoma elasticum: a variety of Christensen's exogenous pseudoxanthoma elasticum? *Acta Dermatol Venereol* 1979;59:539-41.

32. Neri I, Marzaduri S, Bardazzi F, Patrizi . Exogenous pseudoxanthoma elasticum: a new case in old farmer. *Acta Dermatol Venerol* 1998;78:153-4.
33. Neldner KH. Pseudoxanthoma elasticum. *Clin Dermatol* 1988;6:1-159.
34. Dreyer R, Green WR. The pathology of angioid steaks: a study of twenty-one cases. *Trans Ap Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1978;31:158-67.
35. Havlik NL, Fitzpatrick TB, Kligman Am, Kligman LH. Geriatric dermatology. In: Freedberg IM, editor; Fitzpatrick's *Dermatology in General Medicine*. Vol 2 5th ed, New York: Mc Granhill ;1999: 1707-23.
36. Foley P, Lanzer D, Marks R. Are solar keratoses more common in driver's side? *Br Med J(Clin Res Ed)* 1986;293:18.
37. Singer RS, Hamilton TA, Voorhees JJ, GriffthsCE. Association of asymmetrical facial photodamage with automobile driving. *Arch Dermatol* 1994;130:121-3.
38. Kligman AM. Early destructive effect of sunlight on human skin. *JAMA* 1969;210:2377-80.
39. Nurnberger F, Schober E, Marsch WC, Dogliotti M. Actinic elastosis in black skin. A light-and electronmicroscopic study. *Arch Dermatol Res* 1978;262:7-14.
40. Calderone DC, Fenske NA. The Clinical spectrum of actinic elastosis. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:1016-24.
41. Favre M. Sur une affection kystique des appareils pilosebacs localis e   certaines regions de la face. *Bull Soc Franc Dermatol Syph* 1932;39:93-6.
42. Cuce LC, Paschoal LH, Curban GV. Cutaneous nodular elastoidosis with cysts and comedones. *Arch Dermatol* 1964;89:798-802.
43. Stefaneidou M, Loannidou D, Tosca .Unilateral nodular elastastosis with cysts and comedones(Favre-Racouchot syndrome). *Dermatology* 2001;202:270-1.
44. Friedman SJ, Su WP. Favre-Racouchot syndrome associated with radiation therapy. *Cutis* 1983;31:306-10.
45. Sharkley MJ, Keller RA, Grabski WJ, McCollough M. Favre-Racouchot syndrome. A combined therapeutic approach. *Arch Dermatol* 1992;128:615-6.
46. Carter VH, Constantine VS, Poole WL. Elastotic nodules of the antihelix. *Arch Dermatol* 1969;100:282-5.
47. Requena L, Aguilar A, Sanches Yus E. Elastotic nodules of the ears. *Cutis* 1989;44:452-4.
48. Weimen HU, Cook TF, Vicki GF. Acrokeratoelastoidosis. *Pediatric Dermatol* 2002;19:4320-22.

49. Burks JW, Wise LJ, Clark WH. Degenerative collagenous plaques of the hands. *Arch Dermatol* 1960;82:362-6.
50. Kocsard E. Keratoelastoidosis marginalis of the hands. Synonyms: marginal keratoderma of palms ; degenerative collagenous plaques of the hands. *Dermatologica* 1965;131:169-75.
51. Jordaan HF, Rossouw D. Digital papular calcific elastosis: a histopathological, histochemical and ultrastructural study of 20 patients. *J Cutan Pathol* 1990;17:358-70.
52. Lewis GK, Bercovitch L, Dill S, Robinson-Bostom L. Acquired disorders of elastic tissue: Part.II. Decreased elastic tissue. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:165-85.
53. Hyloy F, Ryder R, Antaya RJ. Nevus Anelasticus, Papular Elastorrhexis and Eruptive Collagenoma: Clinically Similar Entities with Focal Absence of Elastic Fibers in Childhood. *Pediatric Dermatol* 2005;22 :153-57.
54. Lewandowsky F. Naevus elastoticus regionnes mammarie. *Arch Clin Exp Dermatol* 1921;131:90.
55. Staricco RG, Mehregan AH. Nevus elastoticus and nevus elasticus vascularis. *Arch Dermatol* 1961;84:943-7.
56. Sears JK, Stone MS, Argenyi Z. Papular elastorrhexis: a variant of connective tissue nevus. Case reports and review of literature. *J Am Acad Dermatol* 1988;19:409-14.
57. Crivellato E. disseminated nevus anelasticus. *Int J Dermatol* 1986;25:171-3.
58. Choonhakarn C, Jirattanapochai K. Papular elastorrhexis: a distinct variant of connective tissue nevi or an incomplete form of Buschke-Ollendoff syndrome? *Clin Exp Dermatol* 2002;27:454-7.
59. Bordas X, Ferrandiz C, Ribera M, Galofre E. Papular elastorrhexis: a variety of nevus anelasticus? *Arch Dermatol* 1987;123:433-4.
60. Buechner AS, Itin P. Papular elastorrhexis. Report of five cases. *Dermatology* 2002;205:198-200.
61. Lee SH, Park SH, Song KY, Yoon TJ, Kim TH. Papular elastorrhexis in childhood improved by intralesional injections of triamcinolone. *J Dermatol* 2001;28:269-71.
62. Varadi DP. Elastase from *Staphylococcus epidermidis*. *Nature* 1968;218:468.
63. Varadi DP, Saqueton AC. Perifollicular elastolysis. *Br J dermatol* 1970;83:143-50.

64. Venencie PY, Winkelmann RK, Moore BA. Anetoderma. Clinical findings, associations, and long-term follow-up evaluations. *Arch Dermatol* 1984;120:1032-9.
65. Pellizzari C. Eritema orticato atrofizzante: Atrofia parziale idiopatica della pelle. *Arch Dermatol* 1984;120:1032 - 57 -
66. Shimizu H, Nishikawa T, Kimura S. White fibrous papulosis of the neck; a review of 16 cases. *Jpn J Dermatol* 1985;95:1077-84.
67. Rongioletti F, Rebora A. Fibroelastolytic patterns of intrinsic skin aging: pseudoxanthoma- elasticum- like papillary dermal elastolysis and white fibrous papulosis of the neck. *Dermatology* 1995;191:19-24.
68. Zanca A, Contri MB, Carnevali C, Bertazzoni MG. White fibrous papulosis of the neck. *Int J Dermatol* 1996;35:720-2.
69. Siragusa M, Batolo D, Schepis C. White fibrous papulosis of the neck in three Sicilian patients. *Australas J dermatol* 1996;37:202-4.
70. Shimizu H, Kimura S, Harada T, Nishikawa T. White fibrous papulosis of the neck: a new clinicopathologic entity? *J AM Acad Dermatol* 1989;20:1073-7.
71. Rongioletti RK, Rebora A. Pseudoxanthoma elasticum-like papillary dermal elastolysis. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:648-50.
72. el-Charif MA, Mousawi AM, Rubeiz NG, kibbi AG. Pseudoxanthoma elasticum-like papillary dermal elastolysis: a report of two cases. *J Cutan Pathol* 1994;21:252-5.
73. Shelley WB, Wood MG. Wrinkles due to idiopathic loss of mid-dermal elastic tissue. *Br J Dermatol* 1995;13:487
74. Rothfleisch JE. Mid-dermal elastolysis. *Dermatol Online J* 2001;7:15.
75. Ortel B, Rappersberger K, Konrad K. Mid-dermal elastolysis in an elderly man with evidence of elastic fiber phagocytosis. *Arch Dermatol* 1992; 128:88-90.
76. Kim JM, Su WP. Mid-dermal elastolysis with wrinkling. Report of two cases and review of the literature. *J AM Acad Dermatol* 1992;26:169-73.
77. Kirsner RS, Falanga V. Features of an autoimmune process in mid-dermal elastolysis. *J AM Acad Dermatol* 1992;27:832-4.
78. Snider RL, Lang PG, Miazze JC. The clinical spectrum of mid-dermal elastolysis and the role of UV light in this pathogenesis. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:938-42
79. Brod BA, Rabkin M, Rhodes AR, Jegasothy BV. Mid-dermal elastolysis with inflammation. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:882-4.

80. Lewis KG, Dill SW, Wilkel CS, Robinson-Bostoml. Mid-dermal elastolysis preceded by acute neutrophilic dermatosis. *J Cutan Pathol* 2004;31:72-6.
81. Hashimoto K, Tye MJ. Upper dermal elastolysis :a comparative study with mid-dermal elastolysis. *J Cutan Pathol* 1994;21:533-40.
82. Bazex A, Dupre A, Chritol B. Maladie de Besnier-Boeck-Schaumann chalazodermique? *Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr* 1968;75:194.
83. Ackerman AB. Granulomatous slack skin .In: Ackerman AB, editor. *Histologic diagnosis of inflammatory skin diseases*. Philadelphia. Lea & Febiger;1978.
84. van Haselen CW, Toonstra J, van der PutteSJ, Van Dongen JJ, van Hees CL, van Vloten WA. Granulomatous slack skin. Report of three patients with an update review of the literature. *Dermatology* 1998;196:382-91.
85. De Gregorio R, Fenske NA, Glass LF. Granulomatous slack skin: a possible precursor of Hodgkin's disease. *J AM Acad Dermatol* 1995;33:1044-7.
86. Helm KF, Cerio R, Winkelmann RK. Granulomatous slack skin: a clinic pathological and immunohistochemical study of three cases. *Br J Dermatol* 1992;126:142-7.
87. Hu W, Cook TF, Vicki GJ, Glaser DA. Acrokeratoelastoidosis. *Pediatr Dermatol* 2002;19:320-2.
88. Costa OG. Acrokeratoelastoidosis. *Dermatologica* 1953;107:164.
89. Parker CM. Tender linear lesions of the finger. Acrokeratoelastoidosis (acquired type) or degenerative collagenous plaques of the hands. *Arch Dermatol* 1991; 127:114-115,117-8.
90. Abulafia J, VignaleRA. Degenerative collagenous plaques of the hands and acrokeratoelastoidosis: pathogenesis and relationship with knuclepads. *Int J Dermatol* 2000;39:424-32.
91. De Boer EM, vandijk E. Acrokeratoelastoidosis: a spectrum of diseases. *Dermatologica* 1985;171:8-11
92. Almeida Jr HL, Jannke HA, Amaral MG. Granuloma anular elastolítico gigantocitário. *An Bras Dermatol* 1998;73:263-272.
93. Zhang CM, Lan H, Giro MG, Yong SL, Tiller GE, Davidson JM. Cutis laxa arising from frameshift mutations in exon 30 of the elastin gene. *J Biol Chem* 1999;274 :981-86.

94. Kozel BA, Wachi H, Davis EC, Mehan RP. Domains in tropoelastin that mediate elastin deposition in vitro and in vivo. *J Biol Chem* 2003;278 :18491-98.
95. Loeys B, Maldergem LV, Mortier G, Coucke P, Gerniers S, Naeyaert JM, Paepe AD. Homozygosity for a missense mutation in fibulin-5 (FBLN-5) results in a severe form of cutis laxa. *Human Molecular Genetics* 2002; 11 :2113-18.
96. Tan S, Pon K, Bargman J, Ghazarian D. Generalized cutis laxa associated with heavy chain deposition disease. *J Cutan Medic Surg* 2003;7 :390-4.
97. Tassabehji M, Metcalfe K, Hurst J, Ashcroft GS, Kielty C, Wilmot C, et al . An elastin gene mutation producing abnormal tropoelastin and abnormal elastic fibres in a patient with autosomal dominant cutis laxa. *Human molecular Genetics* 1998;7 : 1021-28.
98. Greenbaun SS, Krull EA, Rubin MG, Lee R. Localized acquired cutis laxa in one of identical twins. *Inter J Dermatol* 1989;28 :402-6.
99. Kitano Y, Nishida K, Okada N, Mimaki T, Yabuuchi H. Cutis laxa with ultrastructural abnormalities of elastic fiber. *J Am Acad Dermatol* 1989;21:378-80.
100. Boente MC, Winik B, Asial RA. Wrinkly skin syndrome: ultrastructural alterations of the elastic fibers. *Pediatric Dermatol* 1999;16 :113-7.
101. Pierini AM, Baumann AK, Cervini AB, Chico AB, Cordisco MR, Laterza A, et al. Cutis laxa congénita descripción de cuatro casos infantiles. *Arch Argent Dermatol* 2000;50: 189-99.
102. Jung K, Ueberhan U, Hausser I, Bosler k, John B, Lince R. Autosomal recessive cutis laxa syndrome. *Acta Derm Venerol* 1996;76:298-301.
103. Torrent JMG, García FC, Gómez MC, Gómez MG. Alteraciones cardiovasculares en el síndrome de cutis laxa congénita. *Rev Esp Cardiol* 1999;52:204-06.
104. Urban Z, Gao J, Pope FM, Davis EC. Autosomal dominant cutis laxa with severe lung disease: synthesis and matrix deposition of mutant tropoelastin. *J Invest Dermatol* 2005; 124:1193-9.
105. Fisher BK, Page E, Hanna W. Acral localized cutis laxa. *J Am Acad Dermatol* 1989;21:33-40.
106. Steiner E, Cintra ML, Marques-de-Faria AP. Cutis laxa and developmental delay, wrinkly skin syndrome and geroderma osteodysplastica: a report of two unrelated patients and a literature review. *Gen Mol Biol* 2005;28: 181-90.

107. Wong MC, Georgeu GA, Sassoon EM, O'Neill. A case report of cutis laxa in one of identical twins. *Aesth Plast Surg* 2002; 26:486-9.
108. Martin L, Requena L, Yus ES, Fariña MC. Acrolocalized cutis laxa. *Br J Dermatol* 1996;134:973-76.
109. Carvalho MLR, Vale ES, Figueiredo VF. Elastólise pós-inflamatória e cutis laxa. Doença de James-Marshall. *An Bras Dermatol* 1991;66:83-5.
110. Ghomrasseni S, Dridi M, Bonnefoix M, Septier D, Gogly G, Pellat B, et al. Morphometric analysis of elastic skin fibres from patients with: cutis laxa, anetoderma, pseudoxanthoma elasticum, and Buschke-ollendorf and Willians-Beuren syndromes. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2001;15:305-11.
111. Dózsa a, Kárylyi ZS, Degrell P. Bilateral blepharochalasis. *J Eur Acad Dermatol and Venerol* 2005;19:725-28.
112. Aguilar Cr, Carvalho MLR, Vale ECS. Elastólise cutânea generalizada adquirida pós-inflamatória: relato de cinco casos. *An Bras Dermatol* 1994;69:191-7.
113. Ghigliotti G, Parodi A, Borgiani L, Biol D, Gambini C, Rebora A. Acquired cutis laxa confined to the face. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:504-5.
114. Riveros CJP, Gavilán MFB, França LFS, Sotto MN, Takahashi MDF. Acquired cutis laxa confined to the face: case report and review of the literature. *Int J Dermatol* 2004;43:931-35.
115. Rybojad M, Baumann C, Godeau G, Moraillon I, Prigent F, Morel P, et al. Cutis laxa généralisée congénitale: 5 cas. *An Dermatol Venerol* 1999; 126:317-9.
116. Almeida Jr HL, Zigrino P, Müller F, Krieg T, Korge B, Mauch C. Human scalp dermal papilla and fibrous sheath cells have a different expression profile of matrix metalloproteinases in vitro when compared to scalp dermal fibroblasts. *Arch dermatol Res* 2005;297:121-26.
117. Schellini SA, Hoyama E, Oliveira DE, Bacchi CE, Padovani CR. Matrix metalloproteinase-9 expression in pterygium. *Arq Bras Oftalmo* 2006;69:46-9.

**Universidade Católica de Pelotas
Escolas de Psicologia e Medicina
Mestrado em Saúde e Comportamento**

Artigo

***CUTIS LAXA* CEFÁLICA ADQUIRIDA: ASPECTOS CLÍNICOS,
HISTOPATOLÓGICOS, IMUNO-HISTOQUÍMICOS E
ULTRAESTRUTURAIS.**

**MARCELO PASSOS DA ROCHA
HIRAM LARANJEIRA DE ALMEIDA JÚNIOR**

**MARCELO PASSOS DA ROCHA
PRAÇA PIRATININO DE ALMEIDA, 13
PELOTAS-RS.
mprocha@brturbo.com.br**

Junho 2006.

INTRODUÇÃO

A resistência e a elasticidade da pele é dada pelas fibras elásticas, elas são compostas por microfibrilas ricas em fibrilinas, cercadas por uma porção amorfa de elastina, sendo divididas em fibras oxitalânicas, fibras elaunínicas e fibras elásticas propriamente ditas.¹⁻⁶

A elastina cutânea e as microfibrilas glicoproteicas são sintetizadas pelos fibroblastos. A tropoelastina, substância precursora da elastina, é ligada e estabilizada por desmosinas para formar a elastina; sendo a lisiloxidase a principal enzima envolvida no processo.¹⁻⁶ A elastina é metabolizada por enzimas proteolíticas, as quais são secretadas por diversas células; apesar desse conhecimento, o mecanismo patogênico do processo de diminuição da elastina, nas desordens elastolíticas, permanece incerto.¹⁻⁶

A fisiologia do tecido elástico é mantida pelo equilíbrio entre o processo de produção da elastina e seu catabolismo. O desarranjo desse processo leva ao desenvolvimento de inúmeras doenças cutâneas ou sistêmicas.¹⁻⁶

Cutis Laxa, é doença rara, congênita ou adquirida, localizada ou generalizada, da fibra elástica. Três padrões hereditários distintos já foram definidos: autossômico dominante, autossômico recessivo e outro ligado ao cromossoma X.⁷⁻¹² Caracteriza-se clinicamente por apresentar pele pendular e inelástica. A face é típica com aparência senil, devido à pele enrugada, com ectrópio, inclinação das comissuras palpebrais, nariz alargado, achatado, com columela curta, lábio superior alargado e orelhas grandes.⁷⁻¹²

A *Cutis Laxa* Congênita, autossômica recessiva, tem aparecimento precoce, no recém nato ou na infância, apresenta envolvimento sistêmico grave e cutâneo extenso, podendo levar a morte ainda na infância^{7,13-18}. As alterações sistêmicas são: cardiovasculares (ectasia de aorta e grandes vasos, cardiomegalia); respiratórias(enfisema pulmonar, traqueobroncomegalias e bronquiectasias); digestivas(presença de divertículos no tubo digestivo, dilatação esofágica); gênito-urinárias(divertículos, cistocele, prolapso retal e uterino); diversos tipos de hérnias e alterações osteoarticulares.^{7,13-18}

Cutis Laxa Adquirida, foi descrita após processos inflamatórios, exposição solar prolongada, reações alérgicas, urticária, picada de artrópodes, uso de drogas (isoniazida, penicilina), eritema multiforme e outras dermatoses inespecíficas.^{7,19-29}

Pode estar associada a doenças como: lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatóide, amiloidose, sarcoidose, síndrome nefrótica, sífilis, deficiência de alfa 1 antitripsina, dermatite herpetiforme, linfoma, mieloma múltiplo e infecção por *Borrelia burgdorferi*. Essa forma é localizada, de evolução benigna, sem comprometimento sistêmico, aparecendo no adulto jovem.^{7,19-29}

À microscopia ótica existe fragmentação, encurtamento e degeneração das fibras elásticas, com conseqüente diminuição do tecido elástico.^{7,19-29}

À microscopia eletrônica encontram-se depósitos anormais, com forma globular de tecido amorfo, acúmulo irregular e denso de elastina, com ausência ou diminuição de fibras elásticas.^{7,19-29}

As metaloproteinases da matriz (MMPs), são enzimas que modificam ou degradam a matriz extracelular normal e remodelam tecidos, estando presentes em várias doenças. São controladas pela ação de seus antagonistas, os inibidores teciduais das metaloproteinases (TIMPs).³⁰⁻³² Secretadas por diversos tipos celulares, conforme seu substrato são chamadas de: colagenases (MMP-1, MMP-8, MMP-13), estromelisinases (MMP-3, MMP-7, MMP-10, MMP-11, MMP-12, MMP-21, MMP-22), gelatinases (MMP-2, MMP-9) e MMP tipo-membrana (MMP-14, MMP-15, MMP-16, MMP-24).³⁰⁻³²

Já foi descrito que as MMPs 2 e 9, estão envolvidas no processo patológico da *cútilaxa*.³²

Relato de caso

Homem, 22 anos, padeiro, refere que há quatro anos apresenta a pele da face enrugada, pendente e flácida, dando-lhe um aspecto de idade aparente maior que a real. Piorando nos últimos meses, tem problemas em sua vida de relação. Sem doenças prévias, não é fumante, nem alcoolista e não faz uso de drogas. Refere artralgia em tornozelo direito, não classificada por reumatologista.

Ao exame físico apresenta a pele da face enrugada, pendente, e inelástica, principalmente, no mento estendendo-se até a região cervical (Figura 1a). Tem blefarocalase bilateral (Figura 1b) e lóbulos das orelhas pendentes (Figura 2a). Cistos na região cervical (Figura 2b).

Sem alterações aos exames laboratoriais e radiológicos a que foi submetido.

Com diagnóstico clínico de *Cutis Laxa* Cefálica Adquirida , foi encaminhado para cirurgia plástica reparadora. A pele, ressecada cirurgicamente, foi submetida a exame histopatológico, através de microscopia ótica , microscopia eletrônica de transmissão e estudo imuno-histoquímico, com anticorpos marcadores das MMPs 2, 9 e 14.

À microscopia ótica, por coloração hematoxilina-eosina, observamos discreto infiltrado inflamatório peri-vascular, com fibras do colágeno se entrecruzando e outras perpendiculares entre si (Figura 3). Em maior aumento, encontramos colágeno distribuído de forma irregular e material fibrilar solto na derme, com irregularidades no contorno da membrana basal.

Na coloração específica para fibras elásticas, observa-se, no retalho de pele pré-auricular, diminuição de fibras elásticas, com fragmentação e encurtamento de fibras, acentuada na junção dermo-epidérmica, onde também existe ausência de fibras oxitalânicas da derme papilar (Figura 4a). Na pele da pálpebra existe diminuição de fibras elásticas e ausência das fibras oxitalânicas na junção dermo-epidérmica com achatamento da zonada membrana basal. Esses mesmos achados foram encontrados na pele do mento (Figura 4b).

À microscopia eletrônica de transmissão, em vários campos examinados, as fibras do colágeno se entrecruzam e observa-se ausência de fibras elásticas. Na junção dermo-epidérmica, a membrana basal está irregular devido a diminuição das fibras elásticas. As fibras elásticas encontradas, estão fragmentadas e degeneradas, formando substância amorfa residual (Figura 5).

O exame imuno-histoquímico com anticorpos marcadores das metalo proteinases da matriz (MMP) na pele pré-auricular, da pálpebra e de um controle normal, mostrou aumento da expressão da MMP-2, da MMP-9 (Figura 6), sendo normal da MMP-14. Nos controles negativos não houve demarcações.



Figura 1a



Figura 1b

Figura 1a. Vista lateral. Observa-se pele da face e pescoço pendente, frouxa e inelástica, aspecto de senilidade precoce.

Figura 1b. Blefarocalase



Figura 2a



Figura 2b

Figura 2a. Lóbulo de orelha pendente, próprio da *Cutis Laxa*.

Figura 2b. Aspecto da pele cervical, com presença de cistos e comedões, semelhante à síndrome de Favré-Racouchot.

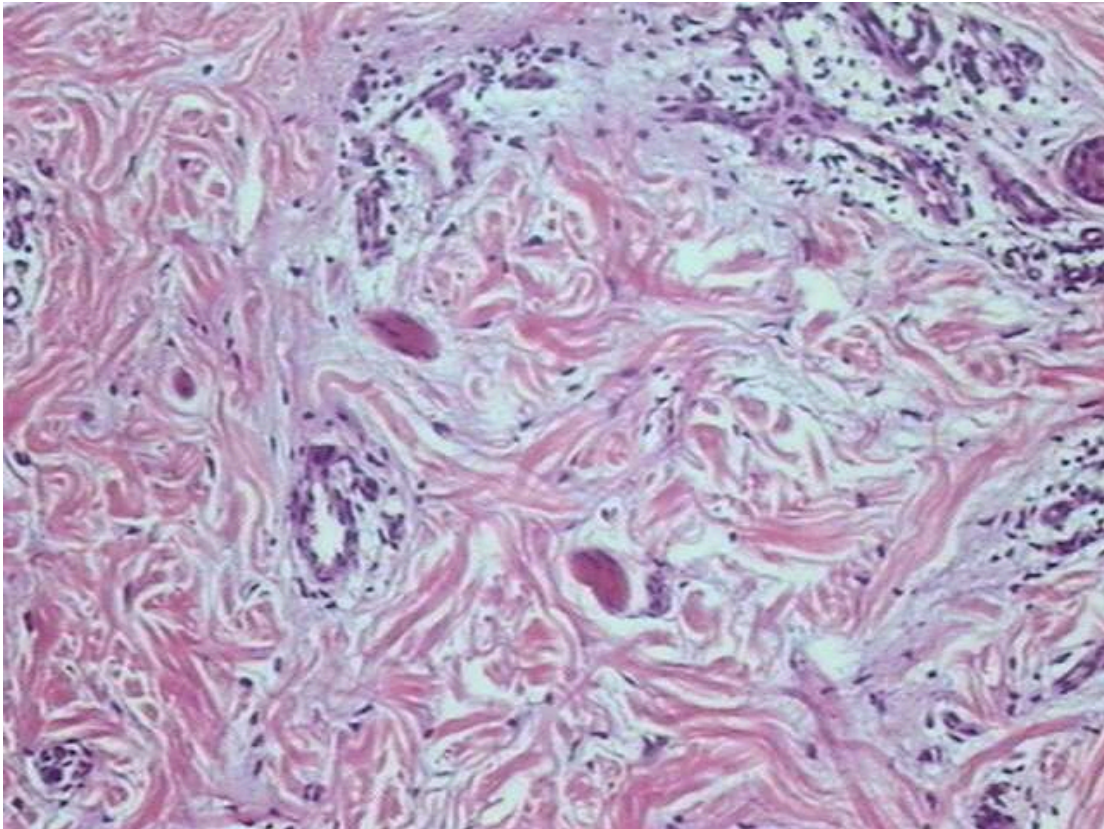


Figura 3. Microscopia ótica, coloração por hematoxilina-eosina, aumento de 100 vezes. Tecido conjuntivo aparentemente normal, com discreto infiltrado inflamatório perivascular. As fibras do colágeno estão se entrecruzando.

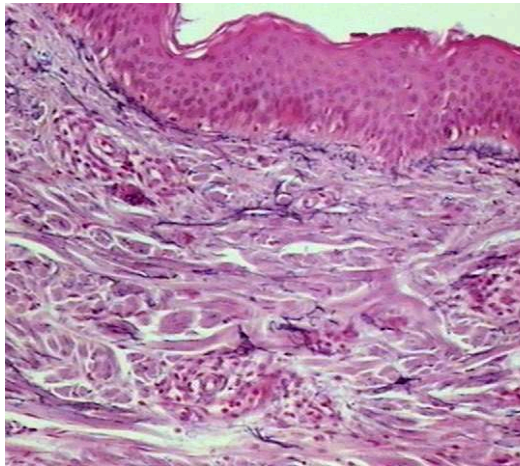


Figura 4a

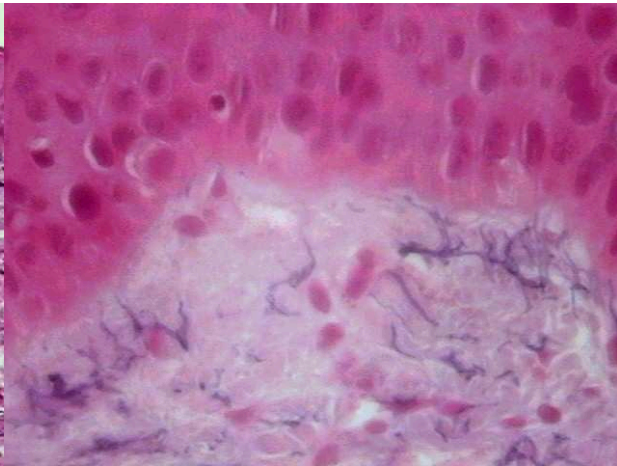


Figura 4b

Figura 4a. Microscopia ótica, coloração para fibra elástica, aumento de 100 vezes. Pele pré-auricular. Observa-se diminuição das fibras elásticas, com fragmentação e encurtamento de fibras.

Figura 4b. Microscopia ótica, coloração para fibra elástica, aumento de 400 vezes. Pele do mento. Observa-se diminuição das fibras elásticas, com ausência focal das fibras oxitalânicas.

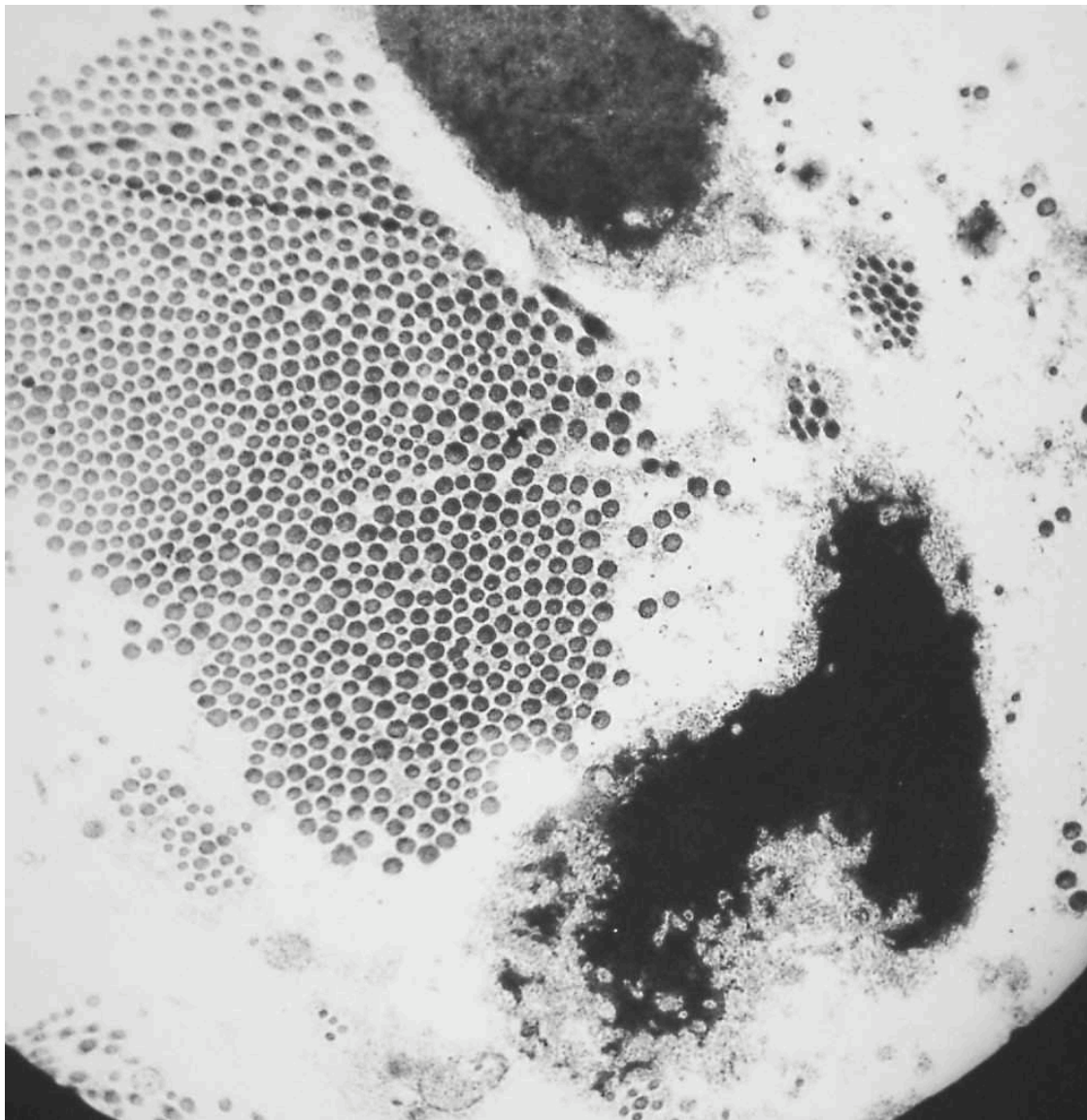


Figura 5. Microscopia eletrônica de transmissão, aumento de 12000 vezes. Observam-se fibras colágenas e restos de fibras elásticas, com fragmentação e formação globular.

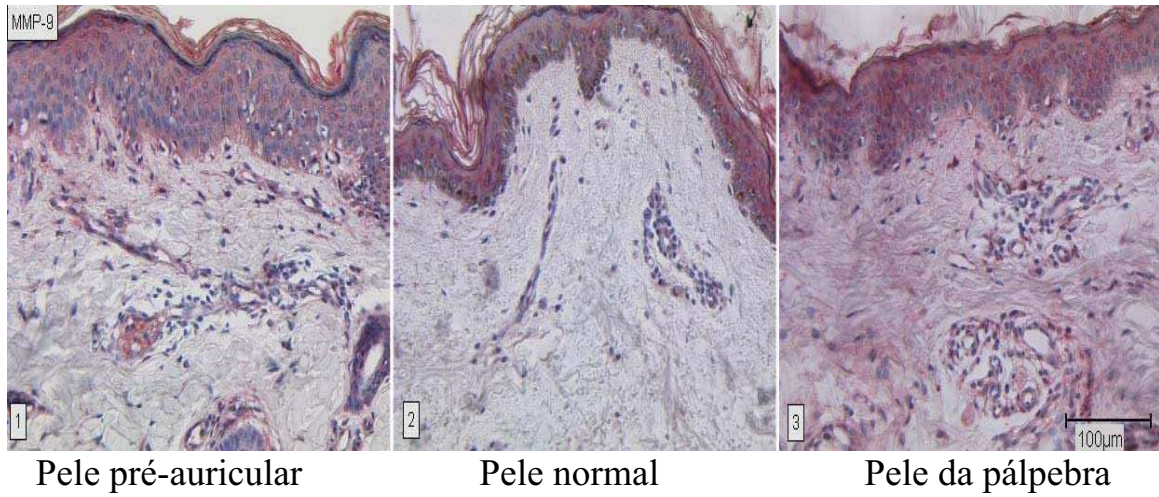


Figura 6. Estudo imuno-histoquímico com anticorpos marcadores da MMP 9. Observa-se aumento da expressão da enzima na pele pré-auricular e na pálpebra, onde está mais acentuada.

Discussão

Cutis Laxa é uma doença rara, localizada ou generalizada, com padrões hereditários distintos. A forma cefálica adquirida apresenta *fascies* característica, com pele redundante, pendular e inelástica, com blefarocalase, desaparecimento do sulco naso-geniano e lóbulos das orelhas pendentes, dando ao paciente aspecto de senilidade precoce. Poucos casos foram descritos com envolvimento apenas da face. De acordo com a literatura, o caso descrito é sugestivo de *Cutis Laxa*.^{2,19-20,23,25,27-28}

À microscopia ótica, com coloração por hematoxilina-eosina e específica para fibras elásticas, observa-se um desarranjo arquitetônico das fibras colágenas, que são estruturalmente normais. As fibras elásticas estão irregulares, fragmentadas e diminuídas.^{2,19-20,23,25,27-28}

A pele afetada apresenta, à microscopia eletrônica de transmissão, uma diminuição das fibras elásticas, com degeneração, fragmentação e formação globular amorfa de elastina.^{2,19-20,23,25,27-28}

Os achados histopatológicos e ultraestruturais são os mesmos referidos na literatura.

O estudo imuno-histoquímico com anticorpos marcadores das metaloproteinases da matriz revelou aumento da expressão das MMP-2 e MMP-9 na pele comprometida, achados recentemente descritos na literatura.³²

Essas informações, trazem a compreensão sobre a doença, que ainda não tem tratamento clínico, restando apenas a cirurgia plástica reparadora para melhora do aspecto cosmético da pele.

Bibliografia

1. Kielt CA, Sherrat MJ, Schuttleworth CA. Elastic Fibers. *J Cell Science* 2002;115:2817-28.
2. Fornieri C, Quaglino D, Lungarella G, Cavarra E, Tiozzo R, Giro MG, et al . Elastin production and degradation in cutis laxa acquisita. *J Investi Dermatol* 1994;583-88.
3. Milewicz DM, Urban Z ,Boyd C. Genetics disorders of the elastic fibers system. *Matrix Biol* 2000;19:471-80.
4. Uitto J. Biochemistry of the elastic fibers in normal connective tissues and its alterations in diseases. *J Invest Dermatol* 1979;72:1-10.
5. Uitto J. Elastic fibers abnormalities in skin disorders; What's new? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001;15:303-4.
6. Lewis GK, Bercovitch L, Dill S, Robinson-Bostom L. Acquired disorders of elastic tissue: Part.I .Increased elastic tissue and solar elastolitic syndromes. *J Am Acad Dermatol* 2004;51: 1-21
7. Lewis GK, Bercovitch L, Dill S, Robinson-Bostom L. Acquired disorders of elastic tissue: Part.II. Decreased elastic tissue. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:165-85
8. Zhang CM, Lan H, Giro MG, Yong SL, Tiller GE, Davidson JM. Cutis laxa arising from frameshift mutations in exon 30 of the elastin gene. *J Biol Chem* 1999;274 :981-86.
9. Kozel BA, Wachi H, Davis EC, Mechan RP. Domains in tropoelastin that mediate elastin deposition in vitro and in vivo. *J Biol Chem* 2003;278 :18491-98.
- 10 .Loeys B, Maldergem LV, Mortier G, Coucke P, Gerniers S, Naeyaert JM, Paepe AD. Homozygosity for a missense mutation in fibulin-5 (FBLN-5) results in a severe form of cutis laxa. *Human Molecular Genetics* 2002; 11 :2113-18.
- 11 .Tan S, Pon K, Bargman J, Ghazarian D. Generalized cutis laxa associated with heavy chain deposition disease. *J Cutan Medic Surg* 2003;7 :390-4.
- 12 . Tassabehji M, Metcalfe K, Hurst J, Ashcroft GS, Kielty C, Wilmot C, et al . An elastin gene mutation producing abnormal tropoelastin and abnormal elastic fibres in a patient with autosomal dominant cutis laxa. *Human molecular Genetics* 1998;7 : 1021-28.
- 13 . Kitano Y, Nishida K, Okada N, MimakiT, Yabuuchi H. Cutis laxa with ultrastructural abnormalities of elastic fiber. *J Am Acad Dermatol* 1989;21:378-80.

14. Boente MC, Winik B, Asial RA. Wrinkly skin syndrome: ultrastructural alterations of the elastic fibers. *Pediatric Dermatol* 1999;16 :113-7.
15. Pierini aM, Baumann AK, Cervini AB, Chico AB, Cordisco MR, Laterza A, et al. Cutis laxa congénita descripción de cuatro casos infantiles. *Arch Argent Dermatol* 2000;50: 189-99.
16. Jung K, Ueberhan U, Hausser I, Bosler k, John B, Lince R. Autosomal recessive cutis laxa syndrome. *Acta Derm Venerol* 1996;76:298-301.
17. Torrent JMG, García FC, Gómez MC, Gómez MG. Alteraciones cardiovasculares en el síndrome de cutis laxa congénita. *Rev Esp Cardiol* 1999;52:204-06.
18. Urban Z, Gao J, Pope FM, Davis EC. Autosomal dominant cutis laxa with severe lung disease: syntesis and matrix deposition of mutant tropoelastin. *J Invest Dermatol* 2005; 124:1193-9.
19. Greenbaun SS, Krull EA, Rubin MG, Lee R. Localized acquired cutis laxa in one of identical twins. *Inter J Dermatol* 1989;28 :402-6.
20. Fisher BK, Page E, Hanna W. Acral localized cutis laxa. *J Am Acad Dermatol* 1989;21:33-40.
21. Steiner E, Cintra ML, Marques-de-Faria AP. Cutis laxa and developmental delay, wrinkly skin syndrome and geroderma osteodysplasica: a report of two unrelated patients and a literature review. *Gen Mol Biol* 2005;28: 181-90.
22. Wong MC, Georgeu GA, Sassoon EM, O'Neill. A case report of cutis laxa in one of identical twins. *Aesth Plast Surg* 2002; 26:486-9.
23. Martin L, Requena L, Yus ES, Fariña MC. Acrolocalized cutis laxa. *Br J Dermatol* 1996;134:973-76.
24. Ghomrasseni S, Dridi M, Bonnefoix M, Septier D, Gogly G, Pellat B, et al. Morphometric analysis of elastic skin fibres from patients with: cutis laxa, anetoderma, pseudoxanthoma elasticum, and Buschke-ollendorf and Willians-Beuren syndromes. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2001;15:305-11.
25. Dózsa a, Kárylyi ZS, Degrell P. Bilateral blepharochalasis. *J Eur Acad Dermatol and Venerol* 2005;19:725-28.
26. Aguilar Cr, Carvalho MLR, Vale ECS. Elastólise cutânea generalizada adquirida pós-inflamatória: relato de cinco casos. *An Bras Dermatol* 1994;69:191-7.
27. Ghigliotti G, Parodi A, Borgiani L, Biol D, Gambini C, Rebora A. Acquired cutis laxa confined to the face. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:504-5.

28. Riveros CJP, Gavilán MFB, França LFS, Sotto MN, Takahashi MDF. Acquired cutis laxa confined to the face: case report and review of the literature. *Int J Dermatol* 2004;43:931-35.
29. Rybojad M, Baumann C, Godeau G, Moraillon I, Prigent F, Morel P, et al. Cutis laxa généralisée congénitale: 5 cas. *An Dermatol Venerol* 1999; 126:317-9.
30. Almeida Jr HL, Zigrino P, Müller F, Krieg T, Korge B, Mauch C. Human scalp dermal papilla and fibrous sheath cells have a different expression profile of matrix metalloproteinases in vitro when compared to scalp dermal fibroblasts. *Arch dermatol Res* 2005;297:121-26.
31. Schellini SA, Hoyama E, Oliveira DE, Bacchi CE, Padovani CR. Matrix metalloproteinase-9 expression in pterygium. *Arq Bras Oftalmo* 2006;69:46-9.
32. Hatamochi H, Kuroda K, Shinkai H, Kohma H, Oishi Y, Inoue S. Regulation of metalloproteinases (MMP) expression in cutis laxa fibroblasts: upregulation of MMP-1, MMP 3 and MMP 9 genes but not of the MMP 2 gene. *Br J of Dermatol* 1998; 757-62.