

گزارش جنبه های مختلف ژنتیکی، پاراکلینیکی و فیزیولوژیکی یک دختر ۱۳ ساله مبتلا به cutis laxa مادرزادی و اهمیت آنها در تشخیص زودرس بیماری

دکتر عبدالرحمن صریحی*، دکتر حمید پورجعفری**، دکتر محسن قراخانی***، دکتر رضا شاه میرزایی****
دکتر علیرضا منصف*****، دکتر زهرا صمدی بهرامی*****، دکتر مسعود هوشمند*****

چکیده:

بیماری Congenital Cutis Laxa (CCL) یک بیماری بسیار نادر می باشد. پوست چروک خورده سبب می شود ظاهر این بیماران در سنین پایین مشابه افراد مسن گردد. در این گزارش نتایج بررسی مربوط به یک دختر ۱۳ ساله مبتلا به CCL که از جنبه های مختلف ژنتیکی، فیزیولوژیکی و کلینیکی مورد بررسی قرار گرفته ارائه گردیده است. بررسی شجره نامه ای، اندازه گیری پارامترهای قلبی-عروقی و تنفسی، آزمایشات بیوشیمیایی، هورمونی و کشت سلولهای خونی و فیبروبلاستهای پوست انجام شد. همچنین کشت کاربوتیپ و بررسی DNA میتوکندری سلولهای خونی بیمار انجام گردید.

بررسی الگوی توارث بیماری نشان داد که CCL در خانواده مورد بررسی از نوع اتوزومی مغلوب می باشد. آزمایشات پاتولوژیک روی نمونه بیوپسی پوستی بیمار نیز این مطلب را تایید نمود. نتایج آزمایشات بیوشیمیایی و هورمونی در حدود استاندارد جمعیتهای قابل مقایسه با بیمار بود. در بررسی کاربوتیپ و DNA میتوکندری مورد غیر طبیعی مشاهده نشد.

این مطالعه نشان داد CCL علیرغم نارسایی شدید پوستی و قلبی-حریوی می تواند از نظر سایر پارامترهای فیزیولوژیک در حد نرمال باشد. همچنین بنظر می رسد که دقیق ترین روش جهت شناسایی و تشخیص زودرس بیماری مذکور انجام بیوپسی پوستی و بررسی وضعیت فیبرهای الاستیک پوست با استفاده از روشهای هیستوپاتولوژیک باشد.

کلید واژه ها: کوتیس لاکزا - تشخیص / کوتیس لاکزا - مادرزادی

مقدمه:

ممکن است تیپ غالب ویا مغلوب باشد (۱-۳). Cutis laxa بر اساس برخی گزارشها ممکن است با اختلالات ذهنی همراه باشد (۴-۶). پوست این بیماران چروکیده و شل می باشد

بیماری cutis laxa یک بیماری نادر بافت همبند میباشد که ممکن است توارثی ویا اکتسابی باشد و از جنبه ژنتیکی

* استادیار گروه فیزیولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی همدان

** دانشیار گروه ژنتیک دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی همدان

*** استادیار گروه قلب دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی همدان

**** دستیار گروه داخلی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی همدان

***** استادیار گروه پاتولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی همدان

***** متخصص کشت سلولی و محقق انستیتو پاستور ایران

***** SID منحصراً ژنتیک و محقق انستیتو پاستور ایران

استفاده از اولتراسونوگرافی ژئیتالیای داخلی وی بررسی شد. نمونه بیوپسی پوستی بیمار در آزمایشگاه پاتولوژی به روشهای استاندارد هیستولوژیک مورد بررسی قرار گرفت. با استفاده از رنگ آمیزی اورسئین و تجزیه و تحلیسل هیستومتریک وضعیت فیبرهای کلاژن و الاستین پوست مورد بررسی قرار گرفت. از بیمار نمونه خون گرفته شد و جهت اندازه گیری آلفا ۱ آنتی ترپسین به روش استاندارد به آزمایشگاه ارسال شد. از استرنوم بیمار نمونه بیوپسی مغز استخوان گرفته شد. همچنین از بیمار و خانوادها وی نمونه خون گرفته شد و به محیطهای کشت اختصاصی منتقل شد. کشت سلولها و نامیرا کردن آنها توسط متخصصین بانک سلولی انستیتوپاستور ایران انجام شد. پس از کشت گلوبولهای سفید و تهیه کاریوتایپ با روش استاندارد و استفاده از روش رنگ آمیزی G-banding، کروموزومهای رنگ آمیزی شده و الگوی نوارهای G فرد بیمار و پدر و مادر وی با الگوی طبیعی مقایسه شد.

بمنظور بررسی حذف های (deletions) موجود در DNA میتوکندری شخص مبتلا از سلولهای خونی وی استفاده شد. استخراج DNA از سلولهای خونی به روش salting out انجام شد. و محصول DNA بعد از تعیین غلظت به وسیله دستگاه اسپکتروفتومتر به رقت مناسب (100 ng/μl) تهیه شده و در 20°C نگهداری شد. برای تعیین وجود یا عدم وجود حذف در mt-DNA از تکنیک استاندارد PCR استفاده شد در این روش از ستهای مختلف پرایمری استفاده گردید.

از طریق بررسی تاریخچه فAMILI و ترسیم شجره نامه بیمار الگوی توارث بیماری و افراد در خطر ابتلا تعیین گردید.

تظاهرات بالینی: سن ظاهری بیمار بسیار بیشتر از سن تقویمی و بنظر ۶۰ تا ۷۰ ساله می رسید. اما از لحاظ قد، وزن، دور کمر و پارامترهای آنتروپومتریک در محدوده دختران همسن خود بود (۱۲،۱۳). بر اساس سوابق و پرونده های بیمارستانی از حدود دوسالگی تغییرات پوستی با ظاهر شدن چین و چروک در صورت بروز کرده است. بطوری که در ۲ تا ۳ سالگی بوضوح سن تقویمی و سن ظاهری وی مطابق نبوده و بیمار بسیار مسن می نموده است (تصویر ۱و۲).

و به همین دلیل ظاهر این بیماران شبیه افراد مسن بنظر می رسد.

بررسیهای متنوعی روی بیماران مبتلا به cutis laxa از جنبه های مختلف انجام شده است. مطالعه روی فیبروبلاستهای پوست این بیماران (۷) و نیز بررسی بیان ژن الاستین در کشت فیبروبلاستهای پوست توسط برخی محققین انجام شده است (۸). به عقیده برخی محققین بررسی تغییرات در پوست بیماران مبتلا به cutis laxa جهت فهم فیزیولوژی پیری در بافت پوست بسیار دارای اهمیت است. مطالعه جنبه های مختلف بالینی cutis laxa از جمله پارامترهای قلبی عروقی (۹)، مسائل تنفسی (۵،۱۰) و تغییرات نورولوژی و عضلانی (۶،۱۱) توسط محققین انجام شده است. با وجود مجموعه این مطالعات و از آنجاییکه پیدایش چنین مواردی بسیار نادر می باشد و تیپ های مختلفی از آنها گزارش شده است، لذا انجام بررسی های مختلف روی موارد کمیاب شناسایی شده و گزارش نتایج آن جهت شناخت جنبه های مختلف تغییرات و وضعیت های خاص بیماری بسیار مفید می باشد.

در گزارش حاضر ضمن معرفی تظاهرات بالینی بیمار، از طریق انجام معاینات و آزمایشات دقیق بر روی بیمار و خانواده او جنبه های مختلف بیماری cutis laxa مورد مطالعه قرار گرفته و نیز دقیق ترین روش تشخیص زودرس بیماری پیشنهاد می گردد.

معرفی بیمار:

پس از شناسایی بیمار و انجام مشاوره های متعدد و پس از تشخیص اولیه بیماری جهت بررسی دقیق تر معاینه پوست و بیوپسی توسط متخصص انجام شد و به همراه بیوپسی مغز استخوان به دو آزمایشگاه پاتولوژی معتبر ارسال گردید. تستهای قلبی - عروقی، اکوکاردیوگرافی، رادیوگرافی و تستهای تنفسی توسط متخصصین مربوطه بعمل آمد. سری کامل آزمایشات هماتولوژی، بیوشیمی و ادرار انجام گرفت. آزمایشات بررسی عملکرد کبد و کلیه انجام شد. تست های هورمونی تیروئید و هیپوفیز انجام شد. معاینات گوش و حلق و بینی خصوصاً وضعیت طنابهای صوتی بیمار به دلیل وضعیت صدای دو رگه و کلفت بیمار بررسی شد. وضعیت رشد و بلوغ ظاهری بیمار و شاخص های آنتروپومتریک توسط پزشک انجام شد. همچنین با

متوسط تری کوسپید و فشار پولمونر در حد ۵۰ تا ۶۰ میلیمتر جیوه گزارش شد. در سونوگرافی شکم و لگن مورد غیر طبیعی دیده نشد و سالم بود. رادیوگرافی سر و اندام ها طبیعی بود و سن استخوانی و سن تقویمی مطابقت داشت.

براساس نتیجه معاینات و بررسی اطلاعات موجود جهت رفع مشکل ظاهری وی جراحی پلاستیک توسط جراح پیشنهاد شد و بیمار جهت مشاوره به متخصصین بیهوشی معرفی شد اما نتیجه مشاوره منفی بود و پزشکان به دلیل وضعیت عملکرد ریه بیمار جراحی را پیشنهاد نمودند و آنرا برای بیمار خطرناک تشخیص دادند.

نتیجه آزمایشات : نتایج آزمایشات Hb و Hct سدیم ، پتاسیم ، کلسیم ، فسفر، مس ، روی منیزیم نرمال بود. نتیجه آزمایشات کارکرد کبد و کلیه و قند طبیعی بود. همچنین آزمایشات هورمونی تیروئید و هیپوفیز نرمال بودند. معاینه وضعیت رشد و بلوغ ظاهری و بررسی ژنیتالیسای داخلی توسط پزشک متخصص حاکی از وضعیت طبیعی رشد و تکامل بیمار بود.

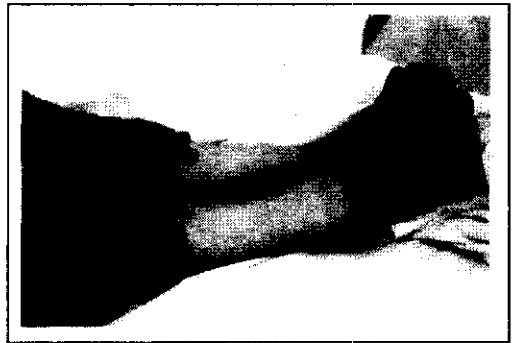
نمونه بیوپسی بیمار از لحاظ ماکروسکوپی دارای خصوصیات زیر بود. ابعاد آن در حدود $1/2 \times 1/7 \times 0/3$ سانتیمتر و ضخامت $0/2$ سانتیمتر بود. سطح نمونه ظاهری صاف داشت و شواهدی از رنگ پذیری غیرطبیعی وجود نداشت. از لحاظ میکروسکوپی درم بخوبی شکل گرفته بود اما اپیدرم نازک و آتروفیک بود. بطور کلی اختلالات پوستی شامل فرسایش و نقصان فیبرها در سرتاسر نمونه مشهود بود که توسط رنگ آمیزی اختصاصی تایید شد (۱۴،۱۵).

غلظت آلفا آنتی ترپسین سرم بیمار 170 mg/dl بود که در مقایسه با مقادیر استاندارد در محدوده طبیعی یعنی 100 تا 300 mg/dl بود.

آسپیراسیون بیوپسی مغز استخوان طبیعی بود. از لحاظ کشت سلولهای مغز استخوان، بلوغ و تکثیر گلوبولها در نمونه بیوپسی بیمار تظاهرات خاصی توسط بانک سلولی انستیتو پاستور گزارش نشد. در مقایسه با سلولهای سالم در بانک سلولی اختلافی مشاهده نشد. همچنین بررسی پاتولوژیک بیوپسی مغز استخوان نشان داد که بلوغ سلولهای هماتوپوئیتیک براساس مراحل طبیعی انجام شده و تغییرات پاتولوژیک قابل ملاحظه ای



تصویر ۱



تصویر ۲

بیمار سابقه تنگی نفس را از سالهای کودکی میداد که چند بار منجر به بستری شدن در بیمارستان شده است و پرونده ها نیز آنرا تایید می کند. او از تنگی نفس رنج میبرد و فعالیت های شدید بدنی او را آزار می دهد. عفونت های مکرر ریوی در گذشته بیمار ذکر می شود.

صدای بیمار بطور غیر طبیعی کلفت و دو رگه بود و بهیچ وجه شباهتی به صدای دختر ۱۳ ساله نداشت. تعداد تنفس وی ۴۵ بار در دقیقه بود و پارامترهای عملکرد ریه ها بطور کلی پایین بود، هر چند به دلیل اختلالات تنفسی انجام دقیق تست اسپیرومتری میسر نبود. در معاینه ریه ها رال و ویزینگ (wheezing) در ریه ها مسموع بود. در عکس قفسه صدری پر هوایی ریه به اضافه آمفیژم در لوپهای فوقانی هر دو ریه دیده می شد. زوایای دنده ای - دیافراگمی محو شده بود که نشان دهنده وجود مایع در فضای جنب می باشد.

از لحاظ پارامترهای قلبی-عروقی فشار خون وی $120/80$ میلیمتر جیوه و ضربان بیمار ۱۱۰ بار در دقیقه بود. در معاینه قلب صدای P2 تشدید یافته بود. در نوار قلب بیمار poor R progration دیده شد. در اکوگرافی دیوگرافی بزرگی حفرات راست همراه با نارسایی

مشاهده نشد.

در کاریوتیپ بیمار، پدر و مادر وی هیچگونه ناهنجاری عددی و یا ساختمانی دیده نشد. همچنین در مطالعه نوارها پدیده هترومورفیسم مشاهده نگردید. در بررسی کروموزومها جهت مشاهده نقاط شکننده (Fragile sites) هیچ موردی تشخیص داده نشد.

براساس بررسیهای انجام شده روی نمونه سلولهای خونی بیمار و والدین او تشخیص multiple deletions برای ایشان داده نشد

بحث:

تحقیقات اخیر انجام عمل جراحی پلاستیک را بر روی بیماران مبتلا به cutis laxa پیشنهاد می کنند (۱۶، ۱۷). همانگونه که در بخش معرفی بیمار آمده است. نتیجه مشاوره متخصصین پوست، قلب و عروق و بیهوشی جهت انجام عمل جراحی پلاستیک بر روی این بیمار منفی بود. Nahas و همکارانش در یک مطالعه نتایج جراحی های مکرر خود بر روی بیمار و طول زمان هر یک از عمل های جراحی را بحث نموده اند و نتیجه گیری نموده اند که تنها روش درمانی مؤثر جهت بهبود ظاهری این بیماران از طریق جراحی پلاستیک می باشد که در مقایسه با سایر بیماریهای بافت همبند نتایج بهتری را به دست می دهد (۱۶). در مورد بیمار مورد بررسی در این مطالعه با توجه به تمایل بیمار و خانواده وی به حداقل بهبود وضعیت ظاهری بیمار و نیز با توجه به سن وی می بایستی ضمن پیگیری وضعیت بیمار در فرصتهای بعدی امکان عمل جراحی بر روی وی بررسی گردد.

از جهت شناخت جنبه های مختلف پدیده های مرتبط با پیری با توجه به اینکه بیماری cutis laxa یک بیماری وابسته به بافت همبند می باشد و علیرغم مشکلات قلبی عروقی و ظاهر مسن این بیماران از جهت سایر جنبه ها طبیعی می باشند. لذا همانگونه که در مطالعه Fazio اشاره شده است (۷)، مطالعه دقیق این بیماری از جهت شناخت پدیده پیری در پوست اهمیت دارد. همانگونه که در پوست پیر تکه تکه شدن فیبرهای الاستیک بروز می کند، بررسیهای کلینیکی و پاتولوژیک پوست بیماران مبتلا به cutis laxa تغییراتی مشابه پوست پیر شده را نشان میدهد. لذا تغییرات در کمیت و کیفیت فیبرهای الاستیک پوست ممکن است سبب

تغییرات پوستی توام با پدیده های پیری گردد. همانگونه که در نتایج آمده است یافته های مربوط به این بیمار با یافته های Fazio مطابقت دارد.

همانگونه که در گزارش Oku آمده است بررسیهای میکروسکوپ الکترونی نشان می دهد که فیبرهای الاستیک در بیماران مبتلا به cutis laxa گوناگونی هایی از لحاظ elastogenesis و elastolysis نشان می دهند (۱۸).

در مورد عوارض قلبی - عروقی و تنفسی بیماران مبتلا به cutis laxa، نتایج مربوط به این بیمار با گزارش Torrent مطابق می باشد (۹). یعنی همانگونه که در گزارش وی آمده است تیپ مغلوب این بیماری همراه با اختلالات قلبی-عروقی و تنفسی می باشد که همخوانی تصویر بالینی بیمار و عوارض قلبی-عروقی با بررسی شجره نامه ای تشخیص تیپ بیماری را تایید می کند. نارسایی های قلبی-عروقی و تنفسی در این بیماران ناشی از تغییرات مرفولوژیکی است که در فیبرهای الاستیک دیواره عروق و ریه اتفاق می افتد (۱۹).

بررسی های زیرساختاری و بیوشیمیایی بیوپسی پوست بیماران مبتلا به cutis laxa با استفاده از میکروسکوپ نوری فقدان فیبرهای الاستیک را در پایپلاری درمیس نشان داده است اما در عین حال نمونه های هیپوپلاستیک گزارش شده اند (۱۴). میکروسکوپ الکترونی ترانس میژن در برخی از فیبرهای الاستیک محتوی ناچیز الاستین و فیبریل های کلژن با قطرهای مختلف و گرانولهای کلژن فراوان در اکثر سلولهای درم را نشان داد. در بیماران مورد مطالعه در این تحقیق جزئیات مربوط به فیبرهای الاستیک با استفاده از میکروسکوپ الکترونی مورد بررسی قرار نگرفت اما همانگونه که در نتایج مربوط به این بخش آمده است سایر جنبه های مربوط به نمونه بیمار با یافته های مطالعات قبلی بر روی پوست این بیماران مطابقت داشت. در حال حاضر بیماری cutis laxa به ۵ تیپ تقسیم بندی می شود که هر ۵ تیپ از لحاظ تظاهرات بالینی مشابهت ها و تفاوتی دارند. اما دقیق ترین روش شناسایی با استفاده از بررسی هیستولوژیک بر روی بیوپسی پوست قابل تشخیص می باشند (۱). علاوه بر این Jung در سال ۱۹۹۶ نشان داد که cutis laxa نه تنها یک بیماری مربوط به فیبرهای

منابع:

1. Imaizumi K, Kurosawa K, Makita Y, Masuno M, Kuroki Y. Male with type II autosomal recessive cutis laxa. *Clin Genet* 1994; 45(1): 40-3.
2. Damkier A, Brandrup F, Starklint H. Cutis laxa: Autosomal dominant inheritance in five generations. *Clin Genet* 1991; 39:321-329.
3. Fitzsimmons JS, Fitzsimmons EM, Guibert PR, Zaladua V, Dodd KL. Variable clinical presentation of cutis laxa. *Clin Genet* 1985 ; 28 :284-295.
4. David TJ. Skeletal dysplasia, hyperpigmentation, cutis laxa, endocrine abnormality, and mental retardation-the Patterson syndrome. *Prog Clin Biol Res* 1982; 104:331-7.
5. Lambert D, Beer F, Jeannin-Magnificat C, Mabile JP, Israel J, Lambert-Weyl M, et al. Congenital generalized cutis laxa. *Ann Dermatol Venereol* 1983; 110(2):129-38.
6. Shintaku M, Uemura Y, Fujii I, Ohtani Y, Miike T, Tokunaga M, et al. Neuroaxonal leukodystrophy associated with congenital cutis laxa: report of an autopsy case. *Acta Neuropathol* 2000; 99(4): 420-4.
7. Fazio MJ, Olsen DR, Uitto JJ. Skin aging: lessons from cutis laxa and elastoderma. *Cutis* 1989;43(5):437-44.
8. Colige A, Roujeau JC, De la Rocque F, Nusgens B, Lapiere CM. Abnormal gene expression in skin fibroblasts from a Hutchinson-Gilford patient. *Lab Invest* 1991;64(6):799-806.
9. Torrent JM, Garcia FC, Gomez MC, Gomez MG. Cardiovascular abnormalities in congenital cutis laxa syndrome. *Rev Esp Cardiol* 1999 ; 52 :204-206.
10. Ledoux-Corbusier M. Cutis laxa, congenital form with pulmonary emphysema: an ultrastructural study. *J Cutan Pathol* 1983; 10(5): 340-9.
11. Martin R, Febrer I, Lainez JM, Romero A, Sancho J, Cerda JM. Congenital myopathy associated with cutis laxa. *Arch Neurobiol* 1989 ; 52(6) : 273-6.

۱۲. درخشان محمدرضا. بررسی قد و وزن دانش آموزان ۱۱-۱۷ ساله شهر همدان، مجله علمی دانشگاه

الاستیک بافت همبند می باشد بلکه فیبرهای کلاژن را که در فیبروبلاستها یک نقش کلیدی ایفا می کنند را نیز درگیر می کند (۲۰).

آلفا ۱ آنتی تریپسین مهارگر اصلی الاستاز می باشد. Ledoux بیماری را با cutis laxa و نارسایی احتقانی ریوی گزارش کرد که فاقد آلفا ۱ آنتی تریپسین در سرم بود، وی اختلالات پوستی و ریوی بیمار را مرتبط با مهارگر الاستاز دانست (۲۱). همانگونه که در قسمت معرفی بیمه—ار آمده است، یافته ما در این بخش با نتایج Ledoux مغایر می باشد (۲۱). لذا توجه ساده عوارض cutis laxa و ارتباط دادن آن با آلفا ۱ آنتی تریپسین صحیح بنظر نمی رسد و لازم است مطالعات تکمیلی جهت شناخت حوادث بیوشیمیایی مربوط به این بیماری انجام شود.

با توجه به اینکه کشت سلولهای مغز استخوان و سلولهای خونی بیمار اختلافی را با سلولهای طبیعی نشان نداد، لذا بنظر نمی رسد بررسی کشت این سلولها روش مناسبی جهت مطالعه و تشخیص این بیماری باشد. هرچند عدم وجود شواهد کافی در این زمینه مانع از اظهار نظر قطعی می گردد. و لازم است مطالعات تکمیلی در این زمینه انجام شود.

الگوی نوارهای (banding pattern) کلیه کروموزومهای فرد بیمار که با روش G-banding تهیه شده بود تفاوتی با الگوی طبیعی نداشت. الگوی نوارهای کروموزومی در این بیماری تا کنون گزارش نشده است و این مطالعه اولین بررسی در این زمینه می باشد. و می بایستی با بررسی های تکمیلی با میتوکندریهای بافت عضلانی و گزارش های بعدی مقایسه گردد.

در این بیماری بر اساس سایر شواهد انتظار می رفت که میزان جهش های DNA میتوکندری بیشتر دیده شود، اما چنین چیزی دیده نشد. لذا علیرغم تغییرات ظاهری این بیماران و اختلالات موجود در بافت پیوندی، DNA میتوکندری با توجه به روشهای بکار رفته تغییراتی را نشان نمی دهد، لذا نمی توان از آن جهت تشخیص زودرس بیماری استفاده نمود. بنظر می رسد دقیق ترین روش جهت شناسایی و تشخیص زودرس بیماری مذکور انجام بیوپسی پوستی و بررسی وضعیت فیبرهای الاستیک پوست با استفاده از روشهای هیستوپاتولوژیک باشد.

Archive of SID

علوم پزشکی همدان سال پنجم ، شماره ۱ ، ۱۳۷۶ :
۱۹-۱۲.

۱۳. سهیلی فر جعفر، صدری غلامحسین. شیوع چاقی

در دانش آموزان مدارس ابتدایی شهر همدان در

سال ۱۳۷۷، مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی

همدان. سال هفتم ، شماره ۲ ، ۱۳۷۹ : ۱۹-۱۵.

14. Taieb A, Aumailley M, Courouge-Dorcier D, Rabaud M, Bioulac-Sage P, et al. Collagen studies in congenital cutis laxa. *Dermatol Res* 1987; 279(5): 308-14.

15. Hatamochi A, Wada T, Takeda K, Ueki H, Kawano S, Terada K, et al. Collagen metabolism in cutis laxa fibroblast: increased collagen gene expression associated with unaltered expression of type I and type III collagen. *J Invest Dermatol* 1991; 97(3):483-7.

16. Nahas FX, Sterman S, Gemperhil R, Ferreira MC. The role of plastic surgery in cutis laxa: a 10-year follow-up. *Plast Reconstr Surg* 1999;

104(4): 1174-8.

17. Brietbart E, Mensing H, Meigel W. Surgical treatment of skin changes in cutis laxa (author's transl). *Hautkr Z* 1981; 56(2):90-7.

18. Oku T, Nakayama F, Imaizumi S, Takigawa M, Yamada M. Congenital cutis laxa. *Dermatologica* 1989; 179(2): 79-83.

19. Sayers CP, Goltz RW, Mottiaz J. Pulmonary elastic tissue in generalized elastolysis (cutis laxa) and Marfan's syndrome: a light and electron microscopic study. *J Invest Dermatol* 1975; 65(5): 451-7.

20. Jung K, Ueberham U, Hausser I, Bosler K, John B, Linse R. Autosomal recessive cutis laxa syndrome. A case report. *Acta Derm Venereol* 1996; 76(4): 298-301.

21. Ledoux-Corbusier M, Achten G. Alpha 1-antitrypsin deficiency and skin abnormalities. *J Cutan Pathol* 1975; 2(1):25-9.