

PP009 - Decorina e Condroitim sulfato na remodelação da matriz extracelular do líquen escleroso vulvar\*  
*Decorin and Chondroitin sulfate in lichen sclerosus extracellular matrix remodeling\**

Adriana de Carvalho Corrêa<sup>1</sup>  
 Tullia Cuzzi<sup>4</sup>

Lúcia M.S. Azevedo<sup>2</sup>  
 Christina Maeda Takiya<sup>5</sup>

Gutemberg Leão de Almeida<sup>3</sup>

**Resumo:** FUNDAMENTOS – O líquen escleroso (LS) apresenta zona de hialinização do colágeno na derme superior característica, que persiste pouco definida do ponto de vista morfológico e cujo significado permanece sem explicação. Já se pôde demonstrar que no LS há profundas modificações da matriz extracelular (MEC), com acúmulo de proteínas colagênicas e de glicosaminoglicanos sulfatados na região hialina.

OBJETIVOS - Caracterizar morfológicamente a presença nessa zona de decorina e condroitim sulfato que, ao interagir com as fibrilas colágenas, entre outras proteínas matriciais, poderiam contribuir para essa peculiar apresentação da MEC.

MÉTODOS - 31 casos de LS vulvar foram subdivididos segundo a gradação histológica de Hewitt e analisados por imuno-histoquímica utilizando anticorpos contra decorina e condroitim sulfato revelados pela diaminobenzidina. Esses resultados foram comparados aos do grupo controle constituído por fragmentos de retalhos cutâneos excisados durante cirurgias corretivas da região vulvoperineal.

RESULTADOS – Ocorreu predomínio da decorina quando a matriz apresentava um aspecto frouxo/edematoso, e o condroitim sulfato foi mais evidente quando a MEC assumia um padrão compacto, parecendo que ambos contribuem para o aspecto hialino, porém em fases diferentes da patogenia dessa doença.

CONCLUSÕES – A seqüência observada na síntese desses proteoglicanos/glicosaminoglicanos levou à suposição de que a decorina seja um possível marcador precoce do LS vulvar e de que o condroitim sulfato possa estar relacionado à contenção da alteração matricial no nível da derme média.

Palavras-chave: Glicosaminoglicanos; Líquen escleroso e atrófico; Matriz extracelular; Proteoglicanos; Vulva

**Abstract:** BACKGROUND - Lichen sclerosus is characterized by a collagenous hyaline/homogeneous zone at upper dermis, which remains undefined morphologically and biologically. Our previous investigation showed that there are several changes at the extracellular matrix hyaline zone, such as accumulation of collagenic proteins (types I and III) and sulfated proteoglycans/glycosaminoglycans.

OBJECTIVES - Decorin and chondroitin sulfate (sulfated proteoglycans/glycosaminoglycans) immunoeexpressions were the present investigation's aim, emphasizing the hyaline zone related changes.

METHODS - Thirty one vulvar LS untreated clinical lesions were biopsed and evaluated histologically according to Hewitt's gradation and by immunohistochemical methods. Results were compared with ones of the control group, which was formed by cutaneous fragments from vulvoperineal corrective surgeries.

RESULTS - We could demonstrate that decorin and chondroitin sulfate were present at the hyaline zone in different moments of matrix modulation. In all Hewitt stages chondroitin sulfate prevailed at the extracellular matrix in cases with a compact aspect of the hyaline zone while decorin was only seen in areas of less compactness.

CONCLUSION - This proteoglycans/glycosaminoglycans synthesis sequence suggests that decorin may be a possible initial marker/indicator for vulvar LS. We suppose either that chondroitin sulfate is possibly a factor that limit matricial changes extension till middle dermis level.

Keywords: Glycosaminoglycans; Lichen sclerosus et atrophicus; Extracellular matrix; Proteoglycans; Vulva

<sup>1</sup> Trabalho realizado pelo setor de Dermatologia Genital em cooperação com o Laboratório de Biologia Molecular do Departamento de Histologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

<sup>2</sup> Doutora em Dermatologia, médica do Instituto de Ginecologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

<sup>3</sup> Professora adjunta de Dermatologia do Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

<sup>4</sup> Professor adjunto do Instituto de Ginecologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

<sup>5</sup> Professora adjunta do Departamento de Patologia do Hospital Universitário Freaga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro - HUCFF-UFRJ - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

<sup>6</sup> Professora adjunta do Departamento de Histologia e Embriologia, CCS - Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

## INTRODUÇÃO

O líquen escleroso (LS) revela-se histologicamente com aspecto bastante característico: a presença na derme papilar de uma faixa de colágeno homogênea, hialinizada, que persiste pouco definida do ponto de vista morfológico e cujo significado permanece sem explicação, abaixo da qual se observa uma faixa de infiltrado inflamatório mononuclear. Essa zona de homogeneização do colágeno serviu de base para uma classificação histopatológica da doença sugerida por Hewitt (1986)<sup>1</sup>.

O termo hialino, oriundo da palavra grega que significa vidro, é utilizado pelos patologistas para designar substâncias homogêneas, sem estrutura, transparentes ao exame direto, encontradas nos tecidos normais ou patológicos.<sup>2</sup> Esse termo praticamente só é empregado para formações colagênicas ou escleróticas que, quando combinadas a uma série variável de moléculas, passam a apresentar esse aspecto homogêneo/hialino.

Em estudo anterior, os autores, utilizando amostra composta de 18 casos de LS vulvar, demonstraram a existência de diferenças significativas entre diversos parâmetros histológicos, assim como correlação positiva entre o grau de hialinização do colágeno e a deposição de proteoglicanos/glicosaminoglicanos e glicoproteínas neutras.<sup>3</sup> O que corroborava com os achados de proteoglicanos de dermatam sulfato no tecido vulvar com LS.<sup>4</sup> Dessa forma, visando demonstrar aspectos fundamentais da remodelação da matriz extracelular do LS, objetivou-se investigar a presença de decorina e condroitim sulfato no LS vulvar em comparação com a pele normal.

## CASUÍSTICA E MÉTODOS

50 pacientes com suspeita clínica de LS vulvar, virgens de tratamento e que forneceram o consentimento livre e esclarecido foram submetidas à biópsia cutânea. A análise histopatológica dessas amostras de pele coradas pela hematoxilina-eosina foi realizada por dois patologistas para confirmação diagnóstica. Apenas quando havia concordância dos laudos é que as amostras eram incluídas neste estudo, sendo classificadas em subgrupos histológicos segundo os critérios de Hewitt.<sup>1</sup>

O grupo controle (pele normal) foi constituído pela cessão de fragmentos cutâneos de perineoplastias ou ninfoplastias realizadas no serviço de ginecologia.

Para a análise descritiva da distribuição dos proteoglicanos/glicosaminoglicanos optou-se pelo método da imuno-histoquímica, sendo utilizados os seguintes anticorpos: antidecorina humana (GIBCO BRL, EUA, CAT.12120-010) e anticondroitim sulfato (SIGMA, USA, C-8035). A peroxidase foi revelada pela diaminobenzidina (DAB + Substrate-Chromogen System – DAKO Corporation, K 3468).

## RESULTADOS

Das pacientes com suspeita clínica de LS vulvar, apenas 31 obtiveram confirmação diagnóstica pelo método de rotina corado pela hematoxilina-eosina. Os dados relativos às pacientes e aos controles encontram-se nos quadros 1 e 2, respectivamente.

Na análise da imunolocalização dos proteoglicanos/glicosaminoglicanos seguindo a classificação de Hewitt, foi possível constatar outra subdivisão muito interessante: nas zonas de hialinização papilar em que havia predomínio de edema (Figuras 1A, 1D e 3D), observou-se marcação intensa pela decorina (Figuras 1B e 1E) nos casos com faixas mais estreitas – Hewitt II.2.a (Figura 1A) e II.1 (Figura 1D); enquanto o condroitim sulfato ficou concentrado nas áreas de neovascularização, infiltrado inflamatório, anexos cutâneos e estruturas neurais, podendo marcar de forma escassa e descontínua a região justaepitelial (Figuras 1C e 1F). Decorina e condroitim sulfato foram detectados em mesma localização a partir da região subepitelial no estágio II.1 de Hewitt com aspecto edematoso (Figuras 1E e 1F). Quando a zona hialina era mais extensa – Hewitt I.1 (Figura 3D) –, a decorina apresentou tendência a concentrar-se de forma coesa em torno dos vasos papilares, acompanhada de marcação mais frouxa/difusa do restante da papilar (Figura 3E); nesses casos, o condroitim sulfato mostrou marcação semelhante à da decorina, ou seja, de forma frouxa/difusa em toda a região papilar hialinizada, ainda concentrando-se em torno de vasos neoformados e do infiltrado inflamatório (Figuras 3C e 3F).

Naqueles casos em que o aspecto compacto da matriz extracelular (MEC) era o que predominava nas zonas de hialinização papilar (Figuras 2A, 2D e 3A), constatou-se ausência de marcação para a decorina (Figuras 2B e 2E), porém com intensa marcação para o condroitim sulfato (Figuras 2C e 2F) nos grupos com faixas estreitas – Hewitt II.1 (Figura 2A) e II.2.a (Figura 2D). Nos casos em que a zona hialina era mais extensa e, portanto, de mais fácil percepção – Hewitt I.1 (Figura 3A) –, praticamente não se evidenciou marcação para decorina nessa região (Figura 3B), apenas uma detecção de aspecto frouxo na derme reticular, abaixo do infiltrado inflamatório; enquanto o condroitim sulfato marcava ou não a papilar de forma homogênea (Figura 3C), na dependência da presença de células do infiltrado inflamatório e de neo-angiogênese.

Nos fragmentos cutâneos do grupo controle não se detectou marcação para decorina na derme papilar (Figura 2G), porém o condroitim sulfato foi evidenciado por meio de delgada marcação contínua justaepitelial (Figura 2H).

**QUADRO 1:** Dados referentes às pacientes com líquen escleroso vulvar, já classificadas segundo Hewitt (1986)

Caso	Idade (anos)	Classificação Hewitt (1986)
3	73	I.1
4	72	I.1
5	45	I.1
7	68	I.1
14	64	I.1
19	18	I.1
21	65	I.1
22	59	I.1
24	64	I.1
26	42	I.1
28	48	I.1
30	66	I.1
1	63	II.1
6	39	II.1
8	74	II.1
11	62	II.1
13	48	II.1
16	75	II.1
20	48	II.1
27	70	II.1
29	48	II.1
31	73	II.1
2	58	II.2.a
9	69	II.2.a
10	58	II.2.a
12	55	II.2.a
15	76	II.2.a
17	69	II.2.a
18	49	II.2.a
23	59	II.2.a
25	48	II.2.a

## DISCUSSÃO

O achado de decorina na área de hialinização apenas nos casos em que há predomínio de edema, ou seja, quando a matriz ainda é frouxa, reporta ao que também ocorre na derme dos casos iniciais de esclerodermia;<sup>5,6</sup> traz, além disso, importantes implicações para uma parte da pouco compreendida fisiopatogenia do LS vulvar, pois, ao se ligar à superfície de fibrilas colágenas através de seu core protéico, a decorina afeta a taxa de formação fibrilar<sup>7</sup> e imprime um espaçamento regular ao agrupamento das fibrilas em bandas,<sup>8,9</sup> sendo um dos proteoglicanos relacionados à fibrilogênese do colágeno mais bem estabelecidos na literatura. Sua importância na organização da matriz extracelular (MEC) é reforçada por sua deficiência de expressão em pacientes com síndrome de Marfan,<sup>10</sup>

**QUADRO 2:** Dados referentes às pacientes do grupo controle – pele normal obtida de cirurgias vulvoperineais (ninfoplastias/perineoplastias)

Caso	Idade (anos)	Região
C1	15	Pequeno lábio
C2	17	Pequeno lábio
C3	24	Pequeno lábio
C4	17	Pequeno lábio
C5	15	Pequeno lábio
C6	65	Vulvoperineal
C7	75	Vulvoperineal
C8	70	Vulvoperineal
C9	59	Vulvoperineal
C10	75	Vulvoperineal
C11	38	Vulvoperineal
C12	37	Vulvoperineal
C13	60	Vulvoperineal
C14	55	Vulvoperineal
C15	45	Vulvoperineal
C16	51	Vulvoperineal
C17	56	Vulvoperineal
C18	47	Vulvoperineal
C19	50	Vulvoperineal
C20	45	Vulvoperineal
C21	58	Vulvoperineal
C22	55	Vulvoperineal

progeria infantil<sup>11</sup> e numa variante da síndrome de Ehlers-Danlos,<sup>12</sup> já que a ausência de decorina, em tais situações, leva à formação de fibrilas colágenas com morfologia anormal e fragilidade cutânea,<sup>8</sup> propriedade que também é observada em determinadas fases clínicas do LS. Outro dado que sugere a participação da decorina na fisiopatogenia de doenças fibróticas/escleróticas é sua capacidade de regular a função de TGF- $\beta$ , formando com ele complexos inativos.<sup>13</sup> No mais, estaria de acordo com a seqüência de deposição de proteoglicanos desse tipo de reparo tecidual, se se leva em conta que o modelo esclerótico mais estudado (esclerodermia) também apresenta deposição de decorina em sua matriz nas fases iniciais da doença, com posterior desaparecimento.<sup>5</sup>

Conforme observado neste estudo, a progressiva substituição de decorina por proteoglicano(s) contendo condroitim sulfato, numa fase em que a matriz adquire aspecto de maior compactação, é sugestiva da degradação de decorina por metaloproteínas já demonstradas nessa MEC do LS vulvar: matrilisina<sup>14</sup> e gelatinase-A.<sup>15</sup> Tal substituição, além de muito possivelmente trazer importante efeito negativo sobre a coordenação da formação das fibrilas colágenas, pode facilitar a atuação de uma das citocinas mais fibrogênicas conhecidas: TGF- $\beta$ ,<sup>16</sup> que tem a possibilidade de

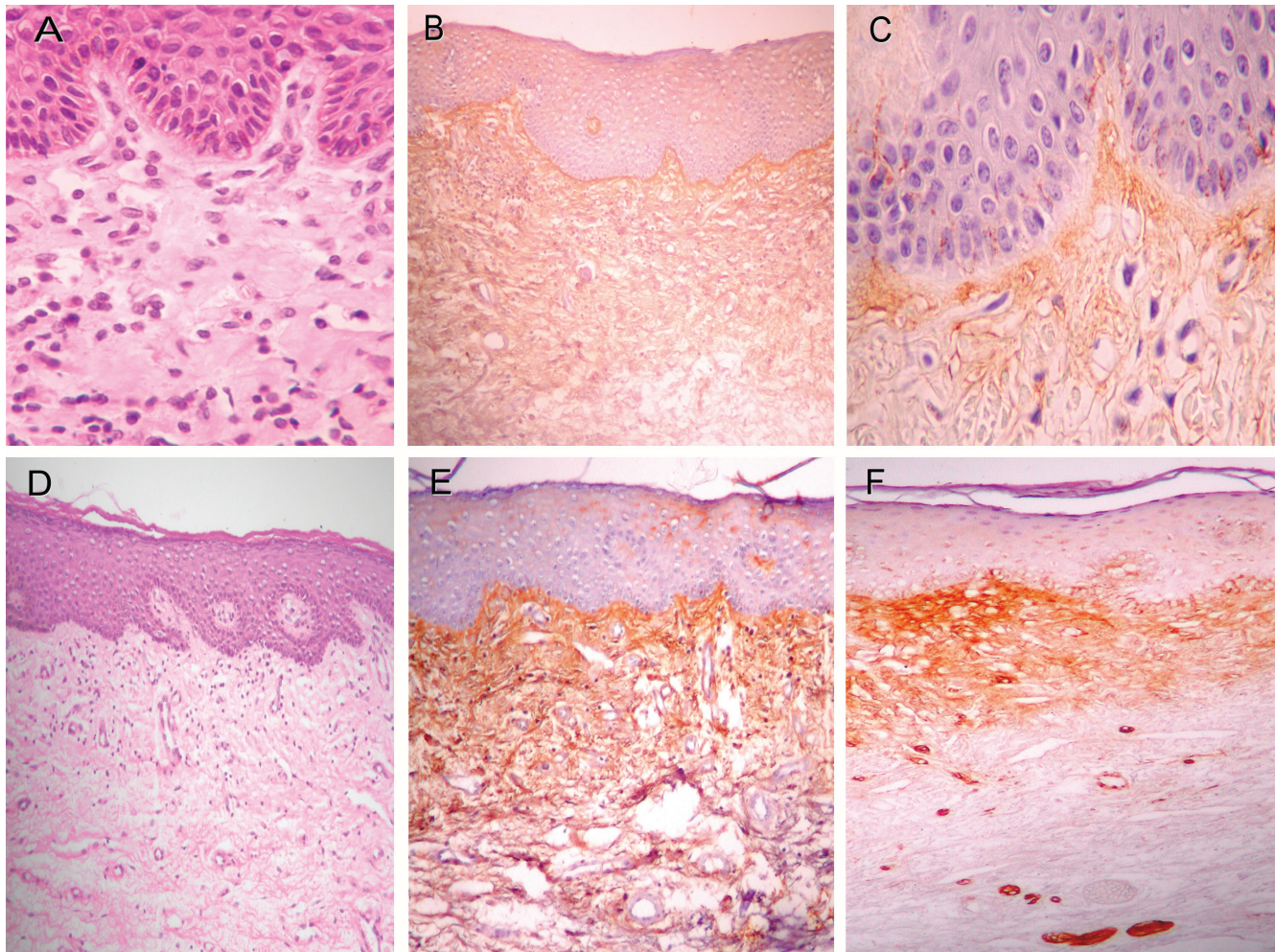


FIGURA 1: Fotomicrografias cutâneas de LS vulvar com aspecto edematoso da matriz extracelular. A, B e C) correspondem à classificação de Hewitt II.2.a. D, E e F) à classificação de Hewitt II.1. A e D) coloração pela hematoxilina-eosina (HE). B e E) imunolocalização para decorina; nota-se marcação fibrilar da derme papilar em íntimo contato com o epitélio. C e F) imunolocalização para condroitim sulfato; concentra-se ao redor de vasos, infiltrado inflamatório e nervos, além da marcação descontínua da região justaeptelial. E e F) fase em que se observa a mesma localização para decorina e condroitim sulfato (II.1 edematoso)

se libertar dos complexos inativos constituídos com a decorina.<sup>17</sup> TGF- $\beta$  é potente ativador dos fibroblastos por estimular sua proliferação<sup>18</sup> e aumentar a expressão gênica de diversas proteínas matriciais, sendo crítico para o aumento na formação/deposição da MEC.<sup>19</sup> Regula o aumento da expressão de pró-colágeno tipo I, efeito que é acompanhado do incremento na síntese de biglicam e versicam, dois proteoglicanos de matriz que contêm condroitim sulfato. No entanto, a ação desse fator de crescimento sobre a expressão de decorina é inibitória,<sup>20,21</sup> o que corrobora com a seqüência de deposição de proteoglicanos indicada nesta investigação.

Embora o biglicam possa ligar-se a algumas proteínas matriciais, não o faz com os colágenos, sendo geralmente encontrado em estreita associação a superfícies celulares de ceratinócitos e fibroblastos e no ambiente pericelular imediato.<sup>22,23</sup> Caso sua pre-

sença seja confirmada nos casos de LS, será mais provável seu achado na periferia das áreas hialinas, visto que o centro homogêneo é praticamente acelular.

O grande proteoglicano agregador de condroitim sulfato, versicam, considerado a forma de agregam dos tecidos conjuntivos por sua habilidade em constituir grandes agregados com o hialuronam,<sup>23</sup> parece o mais provável constituinte dessa matriz hialina compacta dos proteoglicanos de matriz contendo condroitim sulfato. Além de sua presença na derme em condições fisiológicas,<sup>24</sup> apresenta uma região ligadora de hialuronam em seu domínio globular G1, e a regulação positiva de seu gene concomitantemente ao de outras macromoléculas (pró-colágeno I e biglicam) em situações envolvendo a ativação da formação de tecido conjuntivo pelo TGF- $\beta$ , como no reparo de feridas e em doenças fibróticas da pele, sugere que possua fun-

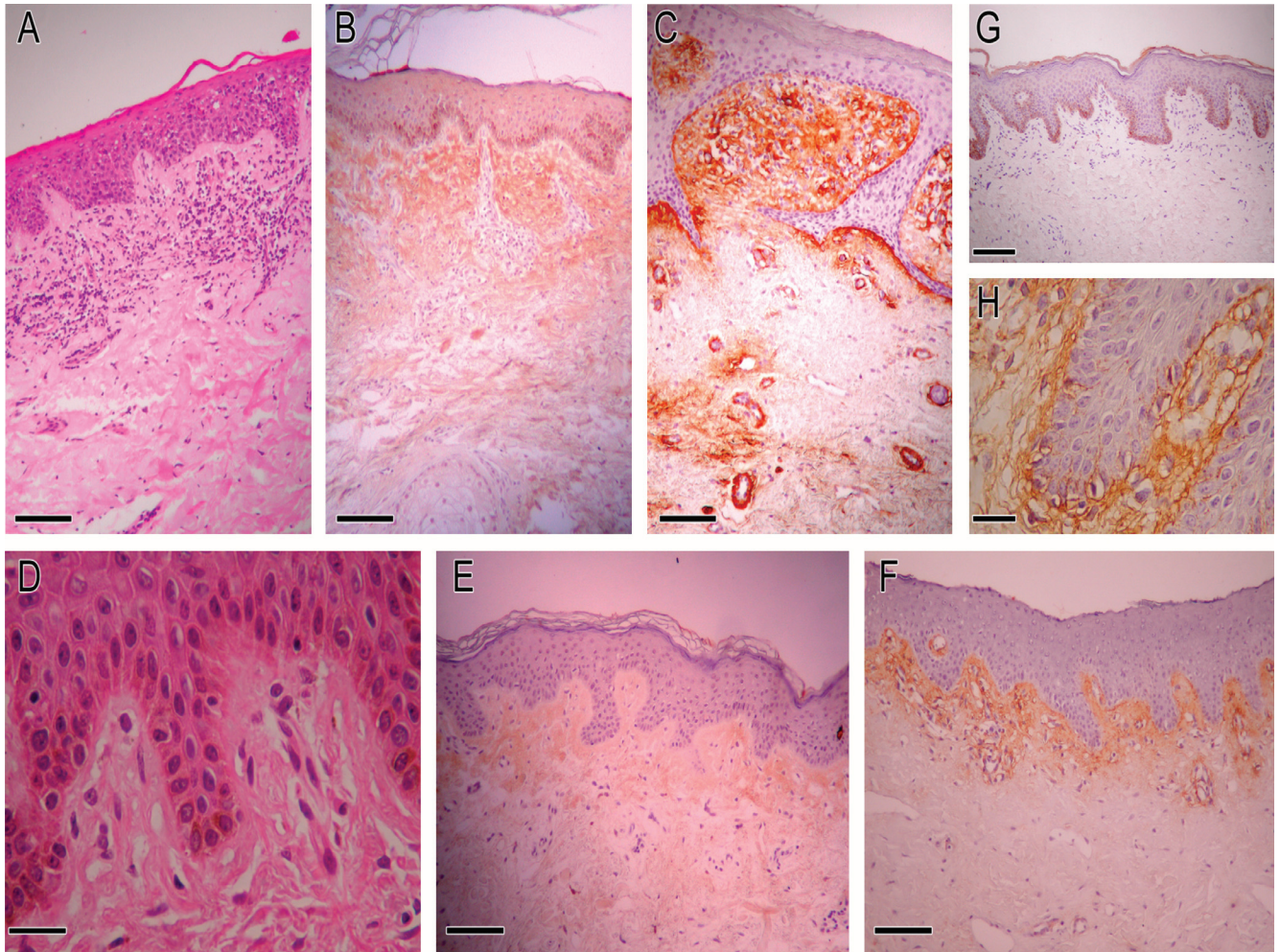


FIGURA 2: Fotomicrografias cutâneas de LS vulvar com aspecto compacto da matriz extracelular (A-F) e de pele normal vulvoperineal (G-H). A, B e C) correspondem à classificação de Hewitt II.1. D, E e F) à classificação de Hewitt II.2.a. A e D) coloração pela HE. B, E e G) imunolocalização para decorina; nota-se sua presença na derme papilar apenas abaixo da zona justaeptelial. Essa zona de ausência corresponde à área de compactação vista ao HE. G) não se detecta marcação para decorina na amostra de pele normal. C, F e H) imunolocalização para condroitim sulfato; observa-se intensa marcação na zona justaeptelial nos casos de LS. H) condroitim sulfato é evidenciado por meio de delgada linha contínua justaeptelial no fragmento de pele normal

ções biológicas importantes na regulação do comportamento cutâneo.<sup>20,21</sup>

Característica instigante no desenvolvimento dessa zona hialina do LS é sua limitação à derme média. Esse processo de remodelação não se estende à derme profunda ou hipoderme, como ocorre na esclerodermia. Talvez os proteoglicanos contendo cadeias de condroitim sulfato estejam entre os fatores limitantes de sua extensão. Neurocam, que partilha seqüências homólogas de seu core com versicam, é amplamente expresso na matriz extracelular do sistema nervoso central de mamíferos, em que exerce crítico papel em seu desenvolvimento, sobretudo na regulação do crescimento axonal, por funcionar principalmente como um obstáculo/barreira.<sup>25,26</sup> A remoção enzimática das cadeias de condroitim sulfato uti-

lizando condroitinase ABC permite tanto a regeneração axonal após axotomia do trato nigrostriatum e após injúria da medula espinhal quanto a reativação da plasticidade da dominância ocular no córtex visual adulto.<sup>27</sup> Assim, a natureza não permissiva dos proteoglicanos de condroitim sulfato é especialmente atribuível às moléculas do condroitim sulfato.<sup>26</sup>

O que também muito intriga os autores é o fato de que apenas 31 de 50 pacientes com suspeita clínica de LS vulvar tiveram seu diagnóstico confirmado ao exame histopatológico corado pela hematoxilina-eosina. O erro de diagnóstico clínico é uma das possibilidades. Mas, como nem sempre existe correspondência entre a intensidade das alterações da arquitetura da vulva com as observadas na pele,<sup>28</sup> é possível que casos de histologia muito inicial ainda não cum-

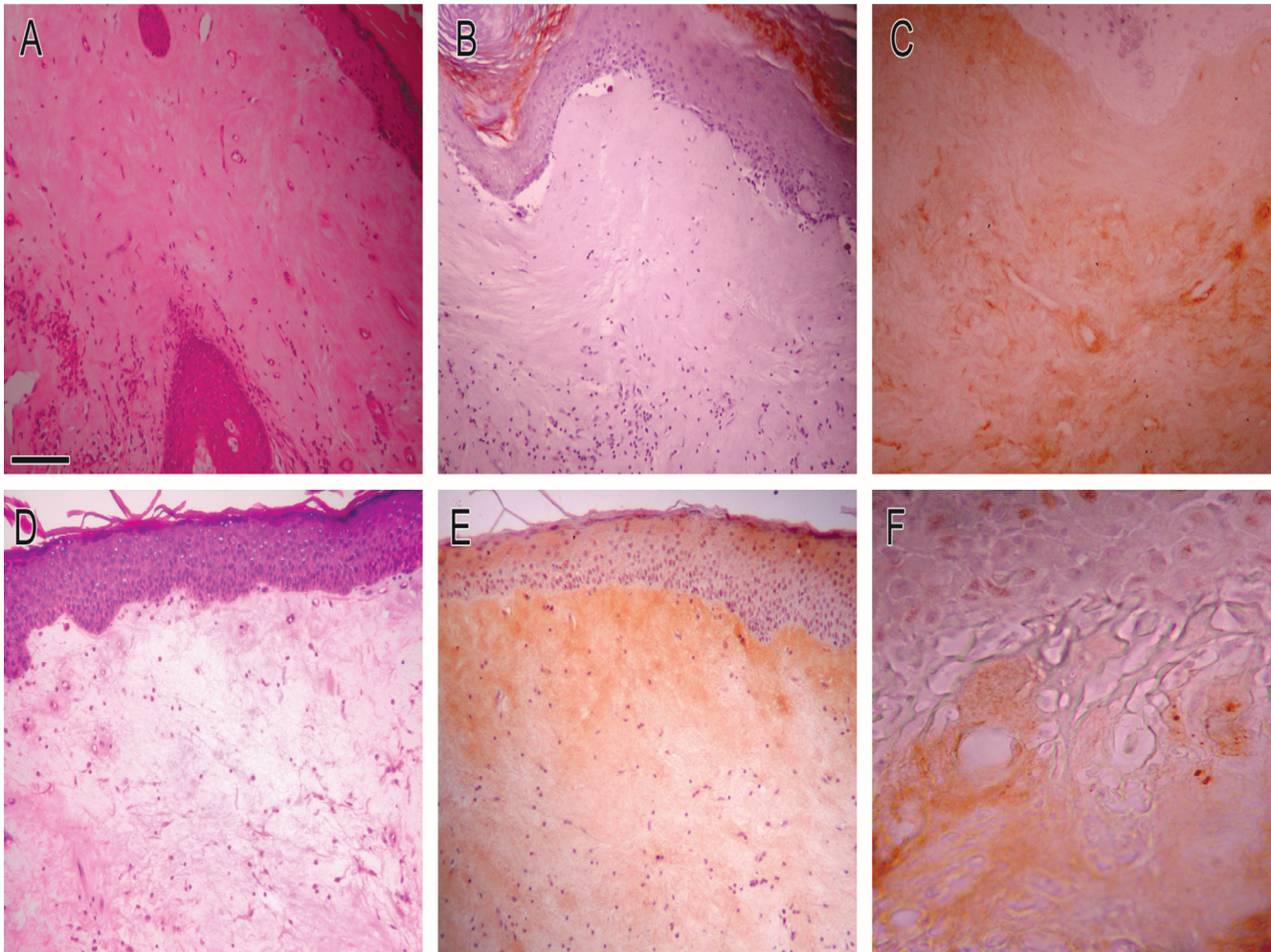


FIGURA 3: Fotomicrografias cutâneas de LS vulvar com classificação de Hewitt I.1. A, B e C) aspecto compacto da matriz extracelular. D, E e F) aspecto edematoso da MEC. A e D) coloração pela HE. B e E) imunolocalização para decorina; ausência de marcação quando a matriz é compacta contrastando com sua detecção homogênea pela derme edematosa. C e F) imunolocalização para condroitim sulfato; marcação difusa/homogênea quando a derme é compacta e detecção esparsa ao redor de vasos e infiltrado inflamatório nos casos de matriz de aspecto edematoso

pram critérios, pelos métodos de rotina, para sua definição como LS ou como qualquer outra dermatose. É muito provável que a decorina seja um marcador precoce para o LS vulvar, que poderia ajudar a aumentar a especificidade do diagnóstico histopatológico nos casos muito iniciais. Tal preocupação na obtenção de diagnósticos cada vez mais precoces nos pacientes portadores de LS genital apóia-se na tentativa de prevenção das seqüelas cicatríciais e no risco de transformação maligna, que pode incidir em percentual que varia de quatro a 6% desses casos.<sup>29,30</sup>

### CONCLUSÃO

Os proteoglicanos/glicosaminoglicanos decorina e condroitim sulfato participam da remo-

ção da matriz extracelular no LS vulvar, estando associados de forma independente, nos diferentes estágios de evolução da doença. A presença de decorina em momentos iniciais com maior frouxidão da matriz, quando a coloração pela hematoxilina-eosina ainda pode deixar dúvidas quanto ao diagnóstico definitivo, poderia adicionar especificidade a esse método de rotina. Já a natureza pouco permissiva dos proteoglicanos de condroitim sulfato em fases de maior compactação dessa matriz é o que possivelmente estaria limitando a extensão das alterações da MEC à derme média – fato que muito contribui para a diferenciação histológica das lesões de LS das de esclerodermia. □

## REFERÊNCIAS

1. Hewitt J. Histologic criteria for lichen sclerosus of the vulva. *J Reprod Med.* 1986;31:781-7.
2. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. Robbins Basic Pathology. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2003.
3. Corrêa AC. Líquen escleroso vulvar: estudo da matriz extracelular, especial enfoque na trama colágena. [Tese]. Universidade Federal do Rio de Janeiro: Faculdade de Medicina; 2000.
4. Nishioka S. Histological comparison of morphea and lichen sclerosus et atrophicus. *Kurume Med J.* 1997;44:83-90.
5. Kuroda K, Shinkai H. Gene expression of types I and III collagen, decorin, matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in skin fibroblasts from patients with systemic sclerosis. *Arch Dermatol Res.* 1997;289:567-72.
6. Kuroda K, Shinkai H. Decorin and glycosaminoglycan synthesis in skin fibroblasts from patients with systemic sclerosis. *Arch Dermatol Res.* 1997;289:481-5
7. Scott JE, Haigh M. Identification of specific binding sites for keratan sulphate proteoglycans and chondroitin-sulphate proteoglycans on collagen fibrils in cornea by the use of cupromeronic blue in 'critical-electrolyte-concentration' techniques. *Biochem J.* 1988;253:607-10.
8. Danielson KG, Baribault H, Holmes DF, Graham H, Kadler KE, Iozzo RV. Targeted disruption of decorin leads to abnormal collagen fibril morphology and skin fragility. *J Cell Biol.* 1997;136:729-43.
9. Kuwaba K, Kobayashi M, Nomura Y, Irie S, Koyama Y. Size control of decorin dermatan sulfate during remodeling of collagen fibrils in healing skin. *J Dermatol Sci.* 2002;29:185-94.
10. Pulkkinen L, Kainulainen K, Krusius T, Mäkinen P, Schollin J, Gustavsson KH, et al. Deficient expression of the gene coding for decorin in a lethal form of Marfan syndrome. *J Biol Chem.* 1990;265:17780-5.
11. Beavan LA, Quentin-Hoffmann E, Schonherr E, Snigula F, Leroy JG, Kresse H. Deficient expression of decorin in infantile progeroid patients. *J Biol Chem.* 1993;268:9856-62.
12. Wu J, Utani A, Endo H, Shinkai H. Deficiency of the decorin core protein in the variant form of Ehlers-Danlos syndrome with chronic skin ulcer. *J Dermatol Sci.* 2001;27:95-103.
13. Yamaguchi Y, Mann DM, Ruoslahti E. Negative regulation of transforming growth factor-beta by the proteoglycan decorin. *Nature.* 1990;346:281-4.
14. Almeida MP, Rocha SC, Sales MGF, Takiya CM, Almeida GL, Nasciutti LE. Matrilysin (MMP-7) distribution in vulvar sclerosus lichen. Trabalho apresentado no Simpósio de Matriz Extracelular (SIMEC); 2002.
15. Bovo AC, da Silva ID, Takita LC, Fochi J, Stavale JN, Marks G, et al. A comparative study of MMP-2 in vulvar neoplasms. *Gynecol Oncol.* 2004;93:454-7.
16. Denton CP, Abraham DJ. Transforming growth factor-beta and connective tissue growth factor: key cytokines in scleroderma pathogenesis. *Curr Opin Rheumatol.* 2001;13:505-11.
17. Imai K, Hiramatsu A, Fukushima D, Pierschbacher MD, Okada Y. Degradation of decorin by matrix metalloproteinases: identification of the cleavage sites, kinetic analyses and transforming growth factor-beta1 release. *Biochem J.* 1997;322:809-14.
18. Leof EB, Proper JA, Goustin AS, Shipley GD, DiCorleto PE, Moses HL. Induction of c-sis mRNA and activity similar to platelet-derived growth factor by transforming growth factor beta: a proposed model for indirect mitogenesis involving autocrine activity. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1986;83:2453-7.
19. Roberts AB. The ever-increasing complexity of TGF-beta signaling. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2002;13:3-5.
20. Kähäri VM, Larjava H, Uitto J. Differential regulation of extracellular matrix proteoglycan (PG) gene expression. Transforming growth factor-beta 1 up-regulates biglycan (PGI), and versican (large fibroblast PG) but down-regulates decorin (PGII) mRNA levels in human fibroblasts in culture. *J Biol Chem.* 1991;266:10608-15.
21. Kinsella MG, Bressler SL, Wight TN. The regulated synthesis of versican, decorin, and biglycan: extracellular matrix proteoglycans that influence cellular phenotype. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 2004;14:203-34.
22. Bianco P, Fisher IW, Young MF, Termine JD, Gehron-Robey P. Expression and localization of the two small proteoglycans biglycan and decorin in developing human skeletal and non-skeletal tissues. *J Histochem Cytochem.* 1990;38:1549-63.
23. Bartold PN, Narayanan AS. Biology of the Periodontal Connective Tissues. Illinois: Quintessence Publishing;1998.
24. Ruoslahti E. Proteoglycans in cell regulation. *J Biol Chem.* 1989;264:13369-72.
25. Morgenstern DA, Asher RA, Fawcett JW. Chondroitin sulphate proteoglycans in the CNS injury response. *Prog Brain Res.* 2002; 137:313-32.
26. Sugahara K, Mikami T, Uyama T, Mizuguchi S, Nomura K, Kitagawa H. Recent advances in the structural biology of chondroitin sulfate and dermatan sulfate. *Curr Opin Struct Biol.* 2003;13:612-20.
27. Pizzorusso T, Medini P, Berardi N, Chierzi S, Fawcett JW, McMahon SB. Reactivation of ocular dominance plasticity in the adult visual cortex. *Science.* 2002;298:1248-51.
28. Azevedo LMS, Santos MAL, Pereira JR AC. Líquen escleroso e atrófico. *An Bras Dermatol.* 1989;64:179-82.
29. Wallace JH. Lichen sclerosus et atrophicus. *Trans St John's Dermatol Soc.* 1971;57:9-30.
30. Meyrick TRH, Ridley CM, McGibbon DH, Black MM. Anogenital lichen sclerosus in women. *J Roy Soc Med.* 1996;89:694-8.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

Adriana de Carvalho Corrêa  
Rua Paulo VI, 500 / 1005 – Flamengo  
22230-080 - Rio de Janeiro - RJ  
Tel/Fax: (21)2551-8059  
E-mail: adrianaacorrea@uol.com.br