

Elastólise pós-inflamatória e *cutis laxa* (doença de James Marshall): estudo de casos*

*Post-inflammatory elastolysis and cutis laxa (James Marshall disease): case study**

Claudemir Roberto Aguilar¹Bernardo Gontijo²Everton Carlos Siviero do Vale³

Resumo: FUNDAMENTOS - Elastólise pós-inflamatória e *cutis laxa* são doenças raras, porém só o Estado de Minas Gerais responde por quase um terço dos casos relatados em todo o mundo. Também são escassos os trabalhos com seguimento dos pacientes.

OBJETIVOS - Relatar nove casos observados no período de 1981 a 2004, confrontando seus achados com os 20 casos da literatura.

MÉTODOS - Foram analisadas variáveis epidemiológicas, clínicas, histopatológicas e terapêuticas.

RESULTADOS - Foram observados o predomínio na raça negra (8:1), no sexo feminino (4:1) e nos trópicos (9:1); idade de início até os quatro anos (93%); deficiência de alfa 1-antitripsina (7%); aortite (7%); dermatoses relacionadas (62%); aspecto facial envelhecido (97%), fase atrófica estável na infância após período variável de meses a anos com lesões inflamatórias (97%). A histopatologia das lesões recentes mostrou infiltrado mais intenso e perda elástica menor do que nas lesões tardias. A cirurgia de reconstrução deu bons resultados na fase atrófica, enquanto o ácido retinóico tópico a 0,05% não foi efetivo.

CONCLUSÕES - A elastólise pós-inflamatória e *cutis laxa* na fase aguda correlacionaram-se com diversas dermatoses inflamatórias, que promoveram elastólise (62%). A abordagem adequada dessas doenças pode diminuir a extensão do quadro atrófico final, que tem como boa opção terapêutica a cirurgia reconstrutora. Sugere-se pesquisar a deficiência de alfa 1-antitripsina.

Palavras-chave: Atrofia; Cutis laxa; Doenças do tecido conjuntivo; Tecido elástico; Tecido elástico/patologia

Abstract: BACKGROUND - Although rare diseases, one third of all cases of post-inflammatory elastolysis and *cutis laxa* published in the international literature are from the state of Minas Gerais, in Brazil. Reports with long term follow-up of these patients are also scarce.

OBJECTIVES - To report nine cases observed from 1981 to 2004 and compare the findings with 20 cases described in the literature.

METHODS - Epidemiological, clinical, pathological and therapeutical variables were assessed.

RESULTS - The onset of the disease is usually up to the age of four years (93%), and it is more common in African Americans (8:1), females (4:1) and in tropical climate (9:1). Other features include alpha-1-antitrypsin deficiency (7%), aortitis (7%), related skin conditions (62%), premature facial ageing (97%) and stable atrophic phase during childhood after months or years with inflammatory lesions (97%). Biopsies of recent lesions showed a more intense inflammatory infiltrate and less elastolysis than those obtained from older lesions. Reconstructive surgery yielded good results during atrophic phase and 0.05% topical tretinoin was ineffective.

CONCLUSIONS - In 62% of patients the acute phase of post-inflammatory elastolysis and *cutis laxa* is associated with different elastolysis-promoting inflammatory dermatoses. The correct management of these conditions may reduce severity of atrophic lesions, which can also be treated by reconstructive surgery. Alpha-1-antitrypsin deficiency should be investigated.

Keywords: Atrophy; Connective tissue diseases; Cutis laxa; Elastic tissue; Elastic tissue/pathology

Recebido em 18.12.2006

Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 20.07.2007

*Trabalho realizado no Serviço de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) – Belo Horizonte (MG), Brasil.

Conflito de interesse: Nenhum / Conflict of interest: None

Suporte financeiro: Nenhum / Financial funding: None

¹ Mestre em Medicina. Professor-assistente de Dermatologia da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) – Belo Horizonte (MG), Brasil.

² Doutor em Medicina. Professor adjunto de Dermatologia da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) – Belo Horizonte (MG), Brasil.

³ Mestre em Medicina. Professor-assistente de Dermatologia da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) – Belo Horizonte (MG), Brasil.

©2007 by Anais Brasileiros de Dermatologia

INTRODUÇÃO

A elastólise pós-inflamatória e *cutis laxa* (EPCL) são doenças raras, adquiridas, de etiologia desconhecida, que se iniciam por surtos de lesões inflamatórias de morfologia variável, levando à destruição de fibras elásticas dérmicas, com conseqüente atrofia e diminuição da elasticidade cutânea das áreas afetadas.¹ Alguns casos podem ainda apresentar envolvimento do sistema vascular, com perda pós-inflamatória do tecido elástico, por vezes fatal.^{2,3}

A descrição inicial foi feita em 1966 por James Marshal *et al.*, quando situaram a “nova” entidade entre a anetodermia e a cutis laxa, já que apresentava achados clínicos intermediários a ambas.⁴ Acredita-se que casos semelhantes possam ter sido previamente descritos com diagnóstico de anetodermia ou *cutis laxa*.

A primeira descrição brasileira que poderia corresponder à EPCL foi de Azulay & Filgueira, em 1964.⁵ À época, o caso foi descrito como “atrofodermia em grandes placas”, tendo sido estudado posteriormente por Ramos-e-Silva,⁶ que reconheceu as semelhanças do caso com aqueles apresentados por Marshall *et al.*,⁴ sugerindo a expressão “doença de James Marshall” para a afecção.

Em 1996 um dos autores estudou oito casos de EPCL, comparando-os com os 20 até então descritos na literatura, tendo discutido aspectos epidemiológicos, clínicos, histopatológicos, diagnóstico diferencial, etiopatogênese e tratamento dessa desfigurante dermatose.¹ A presente série compreende nove casos, incluindo oito já estudados, cinco deles, ressalte-se, objeto de artigos em números anteriores desta revista.^{7,8} Foram acrescentadas informações evolutivas desses casos, descrito um novo e ampliada a revisão bibliográfica.

PACIENTES E MÉTODOS

Foram estudados nove pacientes de EPCL, todos provenientes do Estado de Minas Gerais, em relação aos seguintes aspectos:

- 1) elementos epidemiológicos: idade, sexo, cor, início da doença, procedência e história familiar.
- 2) exame clínico: morfologia das lesões, extensão do acometimento, sintomatologia, avaliação dos demais sistemas e história das doenças pregressas.
- 3) análise histopatológica: 12 amostras dos nove pacientes, após fixadas em formol aquoso a 4%, foram submetidas ao processamento rotineiro para inclusão e corte em parafina, coradas pela hematoxilina e eosina e pelo método Verhoeff-van Gieson, específico para fibras elásticas.
- 4) terapêutica e evolução: foram tratados dois pacientes com ácido retinóico na concentração de 0,05% durante período de seis meses. Outros dois

foram submetidos à cirurgia plástica reconstrutiva. Os resultados desses métodos terapêuticos e da evolução dos casos não tratados foram também avaliados.

5) estudo comparativo dos elementos epidemiológicos, exame clínico, análise histopatológica, terapêutica e evolução, com os casos descritos na literatura.

RESULTADOS

Caso n° 1

Paciente do sexo masculino, oito anos, negro, natural e residente em Contagem-MG.

Dos quatro aos seis anos apresentou lesões vesicobolhosas com crescimento centrífugo que deixavam atrofia residual. Observavam-se áreas circinadas hipocrômicas, atróficas, disseminadas, algumas com aspecto em “casca de laranja”; lóbulos das orelhas enrugados. História pregressa de rinite alérgica. Reexaminado aos 14 anos, observando-se ligeira melhora.

Caso n° 2

Paciente do sexo feminino, seis anos, negra, natural e residente em Belo Horizonte-MG.

Apresentado por Laborne *et al.* (em 1991) no 46° Congresso Brasileiro de Dermatologia, em Belo Horizonte.⁹ Desde o nascimento mostrava pápulas eritematosas, que cresciam centrifugamente e evoluíam com atrofia local. História pregressa de internação por broncopneumonia e asma grave.

Caso n° 3

Paciente do sexo masculino, dois anos, branco, procedente da área rural de Ferros-MG.

Há seis meses apresentando lesões urticariformes, muito pruriginosas, com crescimento centrífugo e descamação, que evoluíam para atrofia. Referia alergia intensa a picadas de insetos. Avós maternos são consanguíneos. Observavam-se placas infiltradas, eritemato-arroxeadas, anulares, com atrofia central, e áreas atróficas, enrugadas, disseminadas. As lesões inflamatórias apresentaram regressão lenta com a administração oral de clorfeniramina, penicilina V e dexametasona. Reavaliado cinco meses depois com persistência de lesões ativas. O quadro permaneceu estável a partir dos três anos, e aos seis anos apresentava face envelhecida e leve enrugamento nos lóbulos de orelhas e em áreas do tronco (Figura 1).

Caso n° 4

Paciente do sexo masculino, 23 anos, negro, natural e residente em Belo Horizonte-MG.

Aos quatro anos de idade apresentou lesões eritemato-papulosas pruriginosas, que evoluíam para



FIGURA 1: Aspecto do envelhecimento cutâneo (caso 3; seis anos de idade)

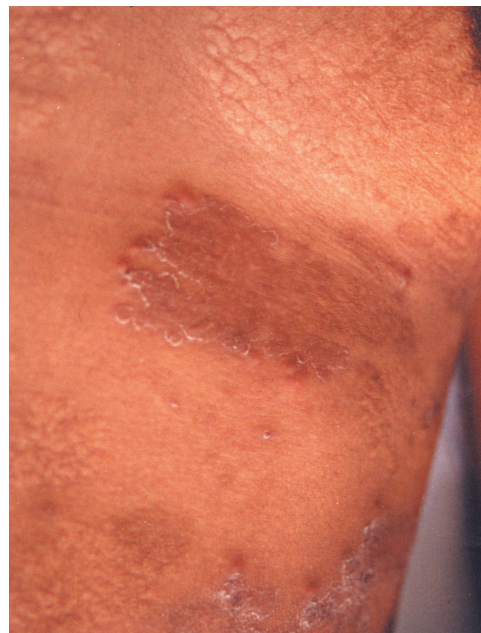


FIGURA 2: Lesões eritemato-infiltradas com colarete de descamação e lesões atróficas circunscritas (caso 5)

placas anulares atróficas. Os surtos tornaram-se escassos até cessar aos sete anos. Refere alergia pregressa a picadas de insetos. Notavam-se face envelhecida e enrugamento dos lóbulos de orelhas e áreas do tronco. O uso de creme de ácido retinóico 0,05%, uma vez ao dia por seis meses, foi ineficaz.

Caso n° 5

Paciente do sexo feminino, 18 anos, parda, natural e residente em Teófilo Otoni-MG.

Desde os oito anos de idade apresentava lesões papulovesiculosas, pruriginosas, disseminadas, com crescimento centrífugo, tornando-se circinadas, exsudativas, descamativas e atróficas. Os surtos duravam de três a quatro semanas, a intervalos de seis meses, eventualmente associados a infecções de vias aéreas inferiores, febre e prostração. Referia uso freqüente de dipirona ou ácido acetilsalicílico. Ao exame, mostrava lesões secretantes, disseminadas, circinadas, com bordas eritematosas, colarete interno de descamação (Figura 2), pústulas, placas circinadas hiperocrômicas, atróficas, com sulcamento cutâneo quadriculado (Figura 3), além de lesões hiperocrômicas liquenificadas nas fossas poplíteas e pitiríase alba na face, sem aspecto envelhecido. Foi tratada com corticóide tóxico, penicilina benzatina, permanganato de potássio (1:30.000) e acetaminofen. Após duas semanas, notava-se melhora do processo inflamatório, com persistência de pústulas, que responderam à tetraciclina oral. O creme de ácido retinóico 0,05%, aplicado duas vezes ao dia por seis meses, não resultou em melhora. Dois anos e meio depois, observa-

vam-se coalescência de várias áreas atróficas no tronco e ligeira melhora (Figura 4).

Caso n° 6

Paciente do sexo feminino, nove anos, parda, natural e residente em Pedro Leopoldo-MG.

Desde os oito meses de idade apresentava lesões urticariformes, pruriginosas, disseminadas que, dos dois aos cinco anos, evoluíam com crescimento centrífugo, formando placas anulares, eritemato-infiltradas, com enrugamento e hiperocrômias residuais. Relatava associação com febre, prostração e



FIGURA 3: Sulcamento quadriculado semelhante à "casca de maracujá envelhecido" e áreas de atrofia com hiperocrômia residual (detalhe da região dorsal; caso 5)

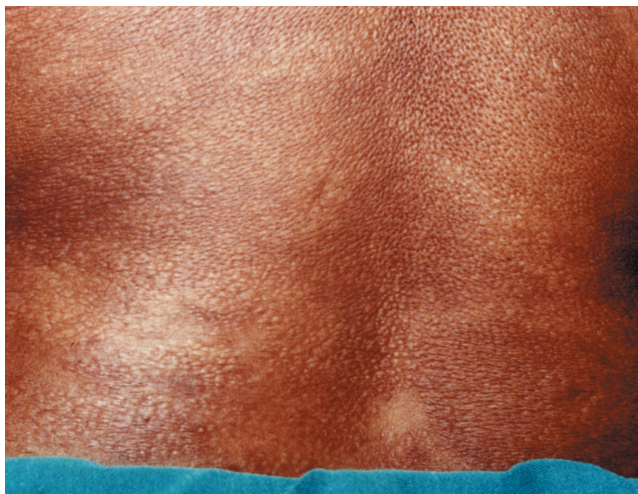


FIGURA 4: Detalhe da região dorsal, quatro meses após, com atrofia menos grosseira, semelhante à “casca de laranja”, regressão das áreas hipercrômicas (caso 5)

intensa alergia a picadas de insetos. Ao exame, mostrava face com aspecto envelhecido e tronco com áreas circulares de enrugamento.

Aos 16 anos referia a persistência de lesões urticariformes, uso crônico de clorfeniramina e associação do processo à ingestão de chocolate. Observavam-se áreas atróficas e herniadas nas regiões malares e no dorso, além de áreas enrugadas no restante da face. Foi submetida à cirurgia plástica restauradora (*lifting*) com melhora evidente da aparência facial. Foi orientada sobre dieta de exclusão para urticária crônica e mudança de analgésicos. Reavaliada aos 19 anos, relatava estar livre da urticária há dois anos.

Caso nº 7

Paciente do sexo feminino, cinco anos, parda, natural e residente em Belo Horizonte-MG.

Desde os dois anos apresentava lesões papuloeritematosas, pruriginosas, disseminadas, com crescimento centrífugo e evolução para placas atróficas circulares, disseminadas, e pápulas com herniação cutânea (Figura 5). Era asmática e tinha alergia intensa a picadas de insetos. Observavam-se face com aspecto envelhecido e pálpebras superiores frouxas e pendentes (blefarocalásia).

Aos 16 anos, informava não apresentar lesões novas desde a idade de cinco anos e a realização de três procedimentos cirúrgicos de reconstrução com melhora importante de seu aspecto facial (Figura 6).

Caso nº 8

Paciente do sexo feminino, cinco anos, parda, natural e residente em Malacacheta-MG.

Aos quatro anos de idade apresentou queimadura térmica no ombro e coxa direitos. Um mês



FIGURA 5: Áreas circunscritas de herniação; enrugamento frontal e discreta blefarocalásia (caso 7; oito anos de idade)

após, em fase de cicatrização do processo, apresentou pápulas eritematosas próximas, com crescimento centrífugo, bordas eritemato-infiltradas, colarete interno de descamação e centro atrófico. Foi tratada com penicilina procaína por sete dias, sem melhora. Ao exame, apresentava face com aspecto envelhecido e extensas áreas disseminadas de atrofia com contornos geográficos.

Caso nº 9

Paciente do sexo feminino, 32 anos, parda, natural e residente em Belo Horizonte (MG).

Por volta de um ano de idade apresentou surto único, com duração de 15 dias, de pápulas e placas eritemato-edematosas, localizadas a princípio na frente, disseminando-se posteriormente. Referiu



FIGURA 6: Correção cirúrgica do enrugamento frontal e da blefarocalásia (caso 7; 16 anos de idade)

febre associada, evolução para atrofia cutânea e história prévia de asma brônquica. Ao exame, mostrava placas circulares e geográficas, enrugadas, isoladas ou confluentes, disseminadas.

Dados complementares

Nenhum dos pacientes apresentou acometimento de órgãos internos, consangüinidade dos pais ou casos semelhantes em familiares. Os seguintes exames não apresentaram alterações significativas: hemograma, velocidade de hemossedimentação, eletroforese de proteínas séricas, dosagem de alfa 1-antitripsina, cobre sérico, ceruloplasmina e radiografia simples de tórax, com exceção da dosagem de alfa 1-antitripsina, discretamente diminuída no caso 6. Os exames histopatológicos encontram-se sumarizados no quadro 1.

DISCUSSÃO

Os comentários referem-se à análise conjunta dos nove casos estudados e dos 20 descritos até o momento na literatura mundial.

Dados epidemiológicos e clínicos

Quanto à procedência, relatam-se 12 casos do Brasil,⁵⁻¹⁰ sete da África do Sul,^{2,4,11} sete do Quênia, e três dos EUA^{2,13,14} (Quadro 2).

A evolução da EPCL caracteriza-se, na maioria das vezes, por surtos recorrentes de lesões agudas até a estabilização do processo. As lesões inflamatórias apresentam morfologia variada. Pápulas eritematosas e (ou) placas anulares eritemato-infiltradas com colarete de descamação foram notadas em 19 casos. Seis casos apresentavam placas geográficas urticariformes, e três exibiam lesões com conteúdo líquido. Relatos de prurido ou febre foram verificados em 18 casos.

As lesões atróficas crônicas são extremamente variáveis em sua morfologia. Áreas com enrugamento fino paralelo de fácil pregueamento foram as mais frequentes nesta revisão (Figura 1). Outras manifestações atróficas incluíam placas circulares ou giradas com aspecto de "casca de laranja", ou com sulcamento quadriculado mais grosseiro (Figura 3), ou ainda lesões papulosas ou em placas circinadas com herniação de subcutâneo (anetodérmicas) (Figura 5).

A face foi a região mais afetada (28 casos), seguida por tronco e membros. As regiões palmo-plantares e o couro cabeludo foram poupados. A maioria dos casos apresentava face com aspecto envelhecido e os lóbulos das orelhas enrugados (Figura 1). Houve ligeira melhora da frouxidão cutânea após a estabilização do processo em sete casos.

Nenhum dos pacientes apresentou acometimento de ligamentos de suporte pélvicos ou enfisema pulmonar, comumente notados na *cutis laxa*. Apenas dois casos apresentaram aortite, com fase ini-

cial inflamatória seguida pela fase final com perda de tecido elástico, semelhante ao processo cutâneo.^{2,3} Ambos evoluíram para o óbito (7%).

Heyl *et al.*² acreditam que alguns casos de aortite idiopática pura, que apresentam aspectos clínicos e histopatológicos iguais aos observados nas lesões vasculares de sua paciente, possam corresponder à variante de elastólise sistêmica sem acometimento cutâneo, prevista por Marshall *et al.*⁴ Portanto, a EPCL e esses casos de aortite idiopática pura, muitas vezes diagnosticados como doença de Takayasu, seriam manifestações polares do mesmo processo etiopatogênico.

Histopatologia

As alterações histopatológicas das lesões agudas compreendiam infiltrado perivascular misto moderado a intenso em 11 casos, ou com predomínio de neutrófilos em nove casos, localizado nos dois terços superiores da derme. Nas lesões atróficas residuais, o infiltrado era discreto, linfocitário, perivascular e localizado na derme superior. A maioria dos casos apresentava diminuição das fibras elásticas, com fragmentação e espessamento das remanescentes (Figura 7) em todas as porções da derme, sendo mais intensa nos dois terços superiores. Nas lesões mais recentes o infiltrado era mais intenso, e a perda das fibras elásticas, menor do que nas lesões mais antigas (Quadro 1).

Diagnóstico diferencial

Segundo Trueb & Burg,¹⁵ a EPCL faria parte de espectro das doenças elastolíticas que teria, num dos extremos, como forma mais generalizada, a *cutis laxa*, e, no outro, como forma mais localizada, a blefarocalásia (Figura 8).

Os principais diagnósticos diferenciais são a elastólise da derme média, a *cutis laxa* e a anetodermia. A elastólise da derme média é o quadro que mais se confunde com a EPCL. Entretanto, atinge preferencialmente brancos e de faixa etária elevada, poupa a face, e apresenta perda de tecido elástico em lençol na derme média.^{16,17} A *cutis laxa* apresenta-se com grandes dobras cutâneas, pêndulas e inelásticas, que pioram progressivamente.¹⁸ O acometimento interno é comum, com enfisema pulmonar, hérnia de hiato e diverticulose. A perda de fibras elásticas ocorre principalmente na derme papilar. A anetodermia apresenta-se como áreas circunscritas de pele frouxa, cupuliformes, de 0,5 a 3cm de diâmetro, bem menores do que as observadas na EPCL, precedidas ou não de processo inflamatório e comprometendo sobretudo mulheres entre 20 e 40 anos de idade. A perda de fibras elásticas dá-se de forma focal na derme média.¹⁹

Etiopatogênese

Embora ainda obscura, a etiopatogênese das doenças elastolíticas pode compartilhar mecanismos comuns.

A história familiar foi negativa em todos os casos de EPCL, e não havia pais consanguíneos. Há descrição de várias famílias afetadas por *cutis laxa* com diferentes formas de transmissão hereditária,²⁰⁻²² bem como de inúmeros casos adquiridos.²³ Estudos de expressão gênica da elastina em casos congênitos demonstraram níveis diminuídos de RNA mensageiro e conseqüente diminuição dos níveis de elastina produzidos.²⁴

A associação do lúpus eritematoso sistêmico com *cutis laxa* adquirida²⁵ e com elastólise da derme média²⁵ aponta para a hipótese de que a destruição de fibras elásticas possa ocorrer devido a um mecanismo imunológico. Os estudos de imunofluorescência de Randle & Muller²³ revelaram a deposição de imunoglobulinas na derme. A presença de C3 nas fibras elásticas remanescentes em casos de anetodermia sugeriu a participação do sistema de complemento.²⁶

Goltz *et al.*²⁷ propõem a hipótese de existência de um sistema inibidor de elastase, dependente dos níveis de cobre, que regularia a atividade de elastase circulante, talvez de origem pancreática. Hwang *et al.*¹⁴ supõem que a EPCL do caso estudado tenha ocorrido devido à intensa deficiência da protease sérica alfa 1-antitripsina, um inibidor de elastase. A destruição de elastina das fibras elásticas teria sido promovida pela elastase liberada dos neutrófilos presentes nas lesões.²⁸ O nível sérico dessa enzima foi pesquisado em seis dos nove casos aqui relatados,

resultando normal em cinco e levemente reduzido em um deles.

Venencie & Winkelman¹⁹ acreditam que a elastólise focal encontrada na anetodermia poderia ser secundária à liberação de elastase das células inflamatórias. Há também vários casos de elastólise da derme média em que se observaram fibras elásticas circundadas por macrófagos ativos contendo fibras degeneradas em seu interior.^{29,30}

Acredita-se que a perda de tecido elástico na EPCL ocorra como conseqüência da degradação e não por defeito de síntese. Corroboram essa hipótese o processo inflamatório prévio, as fibras elásticas grosseiras e fragmentadas nas áreas afetadas e a presença de fibras elásticas normais em áreas não afetadas. Certas condições poderiam atuar como causas desencadeantes por favorecer essa degradação. Alguns autores acreditaram estar diante de quadros de eritema polimorfo,^{5,6,10} síndrome de Sweet^{3,11,14} e alergia a picadas de insetos.¹² A participação dos raios ultravioleta foi aventada por Verhagen & Woerdeman¹² nos casos com acometimento de áreas expostas, fato também observado em vários casos de elastólise da derme média, com exposição prévia ao ultravioleta em câmaras de bronzamento.^{15,16}

Por isso, é de extrema importância a tentativa de correlacionar as lesões agudas da EPCL com algum possível processo dermatológico, que, uma vez controlado, impediria a extensão da elastólise. Suspeitou-se, nos casos aqui estudados, que as seguintes doenças pudessem estar desempenhando algum papel: alergia a picadas de insetos (casos 3, 4, 6, 7 e 9), dermatite atópica e farmacodermia (caso 5), urticária crônica (caso 6) e queimadura térmica (caso 8).

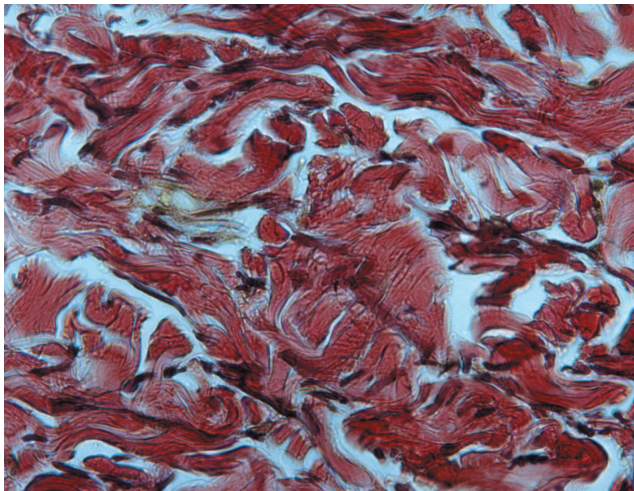


FIGURA 7: Fibras elásticas diminuídas; as remanescentes estão fragmentadas e espessadas (Verhoeff-van Gieson;400x) (Caso 5; biópsia de placa atrófica)

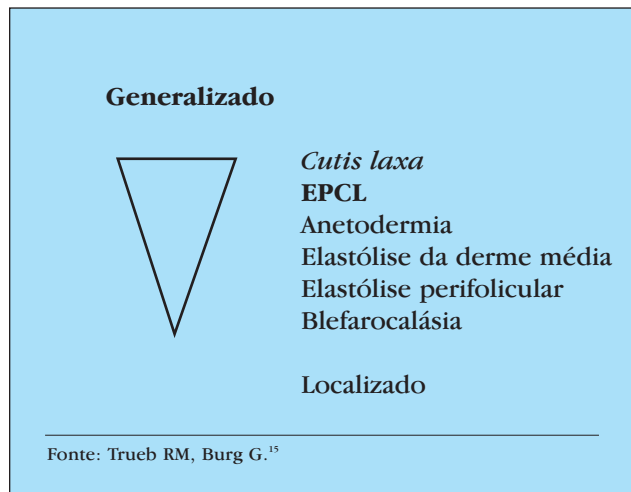


FIGURA 8: Espectro das doenças elastolíticas conforme a extensão do processo

QUADRO 1: Achados histopatológicos dos 29 casos de elastólise pós-inflamatória e cutis laxa

	FASE AGUDA	FASE CRÔNICA
MARSHALL et al. ⁴ (5 casos) HEYL et al. ²	Intenso infiltrado neutrofilico perivascular e perifolicular, fibras elásticas fragmentadas	Infiltrado linfocitário perivascular, fibras elásticas escassas nos dois terços superiores da derme, fragmentação das remanescentes
RAMOS-E-SILVA ⁶	Grande perda de fibras elásticas na derme superior sem inflamação importante	Discreto infiltrado linfocitário perivascular, ausência de fibras elásticas na derme superior, fragmentação nos terços inferiores
AZULAY et al. ⁵ (1975)	Infiltrado neutrofilico intenso com vasculite	Desaparecimento das fibras elásticas em certas áreas da derme
VERHAGEN & WOERDEMAN ¹² (7 casos)	Infiltrado misto difuso e perivascular, redução e fragmentação das fibras elásticas na derme superior	Infiltrado linfocitário perivascular, diminuição das fibras elásticas na derme superior e média, remanescentes fragmentadas ou espessadas
SAXE & GORDON ¹¹	Derme com intenso infiltrado neutrofilico	----
FONSECA et al. ¹⁰	Intenso infiltrado inflamatório misto com vasculite e fragmentação das fibras elásticas	Discreto infiltrado linfocitário perivascular, fragmentação das fibras elásticas na derme superior
CHRISTENSEN & GONZALES-CRUSS ¹³	Intenso infiltrado neutrofilico difuso na derme e no subcutâneo	Ausência de fibras elásticas na derme superior, diminuição e fragmentação no restante
LEWIS et al. ¹⁵	----	Diminuição de fibras elásticas na derme reticular, sem inflamação
HWANG et al. ¹⁴	Intenso infiltrado inflamatório neutrofilico difuso na derme	----
CASO 1	----	Discreto infiltrado linfocitário perivascular, ausência de fibras elásticas na derme superior, diminuição, fragmentação e espessamento no restante
CASO 2	----	Discreto infiltrado linfocitário perivascular, ausência de fibras elásticas nos dois terços superiores da derme, fragmentação no restante
CASO 3	----	Discreto infiltrado linfocitário perivascular, diminuição, fragmentação e espessamento das fibras elásticas na derme superior
CASO 4	----	Discreto infiltrado linfocitário perivascular, diminuição, fragmentação e espessamento das fibras elásticas em toda a derme
CASO 5	Os dois terços superiores da derme apresentam moderado infiltrado inflamatório misto perivascular e fibras elásticas diminuídas, fragmentadas e espessadas	Discreto infiltrado linfocitário perivascular na derme superior; fibras elásticas ausentes nos dois terços superiores da derme e fragmentadas no restante
CASO 6	----	Muito discreto infiltrado linfocitário perivascular, fibras elásticas reduzidas e fragmentadas nos dois terços superiores da derme
CASO 7	----	Discreto infiltrado linfocitário perivascular, fibras elásticas ausentes na derme superior, diminuídas, espessadas e fragmentadas nos dois terços inferiores
CASO 8	Moderado infiltrado inflamatório misto difuso na derme, focos de vasculite, fibras elásticas fragmentadas e escassas na derme média	----
CASO 9	----	Discreto infiltrado linfocitário perivascular, fibras elásticas reduzidas e fragmentadas nos dois terços superiores da derme

QUADRO 2: Dados epidemiológicos e clínicos dos 29 casos de elastólise pós-inflamatória e cutis laxa

No CASOS	IDADE DO INÍCIO	SEXO	COR*	PERÍODO OBSERVAÇÃO	DURAÇÃO FASE AGUDA	SINAIS/SINTOMAS	ACOMETIMENTO INTERNO	DOENÇAS ASSOCIADAS (FASE AGUDA)
MARSHALL et al. ¹ (5 casos)	<3a	4F-1M	N	----	6m-6a	----	----	provável síndrome Sweet
HEYL et al. ²	----	F	N	----	----	----	Aortite	----
RAMOS-E-SILVA ³	2a	F	N	13a	----	Prurido, febre	----	eritema polimorfo
AZULAY et al. ⁵	1a e 4m	F	----	----	----	Prurido, febre	----	eritema polimorfo
VERHAGEN & WOERDEMAN ¹² (7 casos)	1,5-4a	7F	N	----	1 caso: 9m outros: 2-8a	Febre	----	prurigo agudo infantil
SAXE & GORDON ¹¹	9m	F	N	5a	----	Febre	----	síndrome Sweet
FONSECA et al. ¹⁰	3a	F	B	----	----	Prurido	----	eritema polimorfo
CHRISTENSEN & GONZALES-CRUSS ⁹	1a 5m	F	N	1a	Óbito	Febre	Aortite	síndrome Sweet
LEWIS et al. ¹³	3a	M	B	5a	2m	Prurido, febre	----	urticária
HWANG et al. ¹⁴	1a 4m	M	N	----	Óbito	----	----	síndrome Sweet, baixa á1-antitripsina
CASO 1	4a	M	N	6a	2a	----	----	----
CASO 2	após nascimento	F	N	----	----	----	----	----
CASO 3	1,5a	M	B	4a	1,5a	Prurido	----	prurigo agudo infantil
CASO 4	4a	M	N	2,5a	3a	Prurido	----	prurigo agudo infantil
CASO 5	8a	F	Pa	2,5a	10a	Prurido, febre	----	dermatite atópica
CASO 6	2a	F	Pa	10a	3a	Prurido, febre	----	urticária, baixa á1-antitripsina, prurigo
CASO 7	2a	F	Pa	11a	3a	Prurido	----	prurigo agudo infantil
CASO 8	5a	F	Pa	----	----	----	----	queimadura térmica
CASO 9	1a	F	Pa	31a	15d	Febre	----	----

*N = negra B = branca Pa = parda

A aceitação de que nos distúrbios elastolíticos ocorra perda de tecido elástico por mecanismo de degradação deixa em aberto mais um questionamento – por que os fibroblastos não sintetizam fibras elásticas para recuperar o dano como ocorre, por exemplo, no granuloma anular? Lewis *et al.*¹³ levantam a hipótese de haver também algum distúrbio dos fibroblastos, ainda não identificado, na EPCL.

Terapêutica

O tratamento da EPCL apresenta inúmeras dificuldades. O manejo da fase aguda reveste-se de grande importância, visto que é nessa fase que se definirá a extensão do processo. Deve-se primeiramente tentar estabelecer se há algum agente desencadeante. Os pacientes com síndrome de Sweet responderam bem aos corticosteróides orais.^{3,14} O tratamento da infecção bacteriana de vias aéreas foi importante em vários casos.^{3,11,14} Anti-histamínicos orais ofereceram controle do quadro agudo urticariforme no caso descrito por Lewis *et al.*¹³

Heyl *et al.*² referem que o uso de corticosteróide sistêmico é efetivo no controle da aortite idiopática em alguns casos e inefetivo em outros, mas que a maioria tem melhora espontânea alguns anos após períodos de recaídas e remissões.

A fase de atrofia definitiva foi tratada com cirurgias de reconstrução em quatro casos do presente relato. Esses pacientes não apresentavam recidiva

local da elastólise, como ocorre na *cutis laxa*. O uso de ácido retinóico 0,05% por seis meses não mostrou resultados satisfatórios nos casos 4 e 5.

CONCLUSÃO

A EPCL é doença rara que ocorre predominantemente em países tropicais (9:1), afetando sobretudo a raça negra (8:1) e o sexo feminino (4:1). Surge em geral até os quatro anos de idade, tendo período variável de duração de sua fase ativa inflamatória de meses a anos, atingindo a fase atrófica de estabilização do processo ainda na infância.

A doença tem sido correlacionada a condições inflamatórias, como a síndrome de Sweet, o eritema polimorfo, o prurigo agudo infantil, a farmacodermia, a dermatite atópica, a urticária e a queimadura térmica, que promoveriam destruição aguda de fibras elásticas, graças à liberação de elastase de polimorfonucleares. Em alguns casos seria devida à deficiência de alfa 1-antitripsina, protease sérica capaz de inibir a ação dessa elastase.

A principal complicação encontrada, embora incomum, é a aortite, provocada por processo semelhante ao encontrado na pele, que pode levar ao óbito.

O tratamento adequado da fase aguda da doença pode diminuir a extensão da seqüela elastolítica futura. A cirurgia reconstrutora, melhor método terapêutico da fase crônica, só deve ser indicada após a estabilização completa do quadro. □

REFERÊNCIAS

1. Aguilar CR. Elastólise pós-inflamatória e cutis laxa (Doença de James Marshall): relato de casos e revisão da literatura [tese]. Minas Gerais: Faculdade de Medicina-Universidade Federal de Minas Gerais, 1996. 78 p.
2. Heyl T, Simson IW, Cronje RE. Post-inflammatory cutis laxa and aortitis (acquired systemic elastolysis). *Br J Dermatol.* 1971;85:37-43.
3. Christensen CC, Gonzales-Crussi F. Postinflammatory elastolysis and cutis laxa. *Pediatr Pathol.* 1983;1:199-210.
4. Marshall J, Heyl T, Weber HW. Postinflammatory elastolysis and cutis laxa: a report on a new variety of this phenomenon and a discussion of some syndromes characterized by elastolysis. *S Afr Med J.* 1966;40:1016-22.
5. Azulay RD, Filgueira AL. Caso de atrofodermia em grandes placas. *An Bras Dermatol.* 1964;39:69-71.
6. Ramos e Silva J. Erythema multiforme infantum sui generis seguido de elastólise e cutis laxa, com blefaro calase. *Dermatol Iber Lat Am.* 1972;14:39-56.
7. Carvalho MLR, Vale ES, Figueiredo VF. Elastólise pós-inflamatória e cutis laxa. *An Bras Dermatol.* 1991;66:83-5.
8. Aguilar CR, Carvalho MLR, Vale ECS. Elastólise cutânea generalizada adquirida pós-inflamatória: relato de cinco casos. *An Bras Dermatol.* 1994;3:191-7.
9. Laborne MS, Lucciola GV, Almeida AS. Caso Clínico: elastólise pós-inflamatória (síndrome de James Marshall). In: Congresso Brasileiro de Dermatologia. Belo Horizonte: Sociedade Brasileira de Dermatologia, 1991. p. 46.
10. Fonseca JCM, Pereira Jr AC, Azulay RD. Eritema multiforme infantil atroficante. *Med Cutan Ibero Lat Am.* 1982;10:187-90.
11. Saxe N, Gordon W. Acute febril neutrophilic dermatosis (Sweet's syndrome). *S Afr Med J.* 1978;53:253-6.
12. Verhagen AR, Woerdeman MJ. Post-inflammatory elastolysis and cutis laxa. *Br J Dermatol.* 1975;92:183-90.
13. Lewis PG, Hood AF, Barnett NK, Holbrook KA. Postinflammatory elastolysis and cutis laxa. *J Am Acad Dermatol.* 1990;22:40-8.
14. Hwang ST, Williams ML, McCalmont TH, Frieden IJ. Sweet's syndrome leading to acquired cutis laxa (Marshall's syndrome) in infant with alfa 1-antitrypsin deficiency. *Arch Dermatol.* 1995;131:1175-7.
15. Trueb RM, Burg G. Idiopathic middermal elastolysis. *Dermatology.* 1993;187:62-6.
16. Snider RL, Pearson GL, Maize JC. The clinical spectrum of middermal elastolysis and the role of UV light in its pathogenesis. *J Am Acad Dermatol.* 1993;28:938-42.
17. Rao BK, Endzweig CH, Kagen MH, Kriegel D, Freeman RG. Wrinkling due to mid-dermal elastolysis: two cases and literature review. *J Cutan Med Surg.* 2000;4:40-4.
18. Harris RB, Heaphy MR, Perry HO. Generalized elastolysis (cutis laxa). *Am J Med.* 1978;65:815-22.
19. Venencie PY, Winkelmann RK. Anetoderma. *Arch Dermatol.* 1984;120:1032-8.
20. Beighton P. The dominant and recessive forms of cutis laxa. *J Med Genet.* 1972;9:216-21
21. Byers PH, Narayanan AS, Bornstein P, Hall JG. An X-linked form of cutis laxa due to deficiency of lysyl oxidase. *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1976;12:293-8.
22. Andiran N, Sarikayalar F, Saraclar M, Caglar M. Autosomal recessive form of congenital cutis laxa: more than the clinical appearance. *Pediatr Dermatol.* 2002;19:412-4.
23. Randle HW, Muller S. Generalized elastolysis associated with systemic lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol.* 1983;8:869-73.
24. Olsen DR, Fazio MJ, Shamban AT, Rosenbloom J, Uitto J. Cutis laxa: reduced elastin gene expression in skin fibroblast cultures as determined by hybridizations with a homologous cDNA and an exon 1-specific oligonucleotide. *J Biol Chem.* 1988;14:6465-7.
25. Boyd AS, King Jr LE. Middermal elastolysis in two patients with lupus erythematosus. *Am J Dermatopathol.* 2001;23:136-8.
26. Kossard S, Kronman KR, Dicken CH, Shroeter AL. Inflammatory macular atrophy: immunofluorescent and ultrastructural findings. *J Am Acad Dermatol.* 1979;1:325-34.
27. Goltz RW, Hult A, Goldfarb M, Gorlin RJ. Cutis laxa: a manifestation of generalized elastolysis. *Arch Dermatol.* 1965;92:373-87.
28. Janoff A. Mediators of tissue damage in leukocyte lysosomes X: further studies on human granulocyte elastase. *Lab Invest.* 1970;22:228-36.
29. Heudes AM, Boullie MC, Thomine E, Lauret PH. Élas tolyse acquise en nappe du derme moyen. *Ann Dermatol Venereol.* 1988;115:1041-5.
30. Rudolph RI. Mid-dermal elastolysis. *J Am Acad Dermatol.* 1990;22:203-6.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA / MAILING ADDRESS:

Claudemir Roberto Aguilar
Rua Santa Judite, 105 - B, São Francisco
31250 050 - Belo Horizonte - MG
Tel./fax: (31) 3428-8141 / (31) 3248-9560
E-mail: crav@uai.com.br

Como citar este artigo: Aguilar CR, Gontijo B, Vale ECS. Elastólise pós-inflamatória e *cutis laxa* (doença de James Marshall): estudo de casos. *An Bras Dermatol.* 2007;82(4):317-26.

How to cite this article: Aguilar CR, Gontijo B, Vale ECS. Post-inflammatory elastolysis and cutis laxa (James Marshall disease): case study. *An Bras Dermatol.* 2007;82(4):317-26.

An Bras Dermatol. 2007;82(4):317-26.