

## ESCLERODERMIA JUVENIL

Patrícia Andrade de Mâcedo,\* Samuel Katsuyuki Shinjo,\* Cláudia Goldenstein-Schainberg\*

**Resumo**

A esclerodermia juvenil é uma doença rara da infância caracterizada por fibrose de pele e/ou de órgãos internos. Suas características clínicas são distintas da forma do adulto. Um diagnóstico precoce, correcta classificação e tratamentos apropriados podem melhorar o prognóstico desses pacientes. Essa revisão tem como objetivo explorar as mais recentes atualizações em relação à classificação, aspectos clínicos, terapêuticos e prognóstico da doença. Em crianças existem duas formas principais: esclerodermia localizada e esclerose sistêmica juvenil. A esclerodermia localizada é a mais comum e está associada a baixa incidência de manifestações extracutâneas. Na esclerose sistêmica, a forma difusa prevalece sobre a forma limitada, com maior incidência de doença cardíaca – principal causa de morte – e melhor prognóstico quando comparada à forma do adulto. O tratamento da esclerodermia juvenil permanece um grande desafio médico e, recentemente, foi proposta sua padronização pelo *EULAR task force* baseada em informações provenientes de estudos realizados na doença do adulto e opiniões de especialistas. Desta forma, maiores estudos na população infantil são necessários.

**Palavras-chave:** Esclerodermia Localizada; Esclerose Sistêmica Juvenil; Síndromes Esclerodérmicas Juvenis; Revisão.

**Abstract**

Juvenile scleroderma is a rare childhood condition characterized by fibrosis of the skin and internal organs. Clinical manifestations of childhood scleroderma are different from adult disease and early recognition, correct classification and treatment

can improve long-term outcome. This review explores the most recent actualizations on clinical manifestations, classification criteria, treatment options and prognosis of juvenile scleroderma. There are two main forms of the disease: localized scleroderma and systemic sclerosis. Localized scleroderma is the most common form in children and mostly restricted to the skin. Juvenile diffuse systemic sclerosis is related to visceral involvement and cardiac disease which is the main cause of death in these patients. The outcome of juvenile systemic sclerosis is better compared with the adult form. Treatment remains a medical challenge and the EULAR task force proposed an approach to juvenile scleroderma treatment, based on expert's opinion and guidelines used for the treatment of adults. Larger studies on childhood scleroderma are warranted.

**Keywords:** Localized Scleroderma; Juvenile Systemic Sclerosis; Juvenile Scleroderma Syndromes; Review.

**Introdução**

As síndromes esclerodérmicas juvenis compreendem um grupo de doenças juvenis raras que engloba a doença mista do tecido conjuntivo, síndromes de sobreposição e esclerodermia juvenil. A esclerodermia juvenil (EJ) é uma condição caracterizada por fibrose cutânea e/ou de órgãos internos. Assim como em adultos, pode ser subdividida em duas formas principais: esclerodermia localizada (ELJ) e esclerose sistêmica (ESJ). Na ELJ, há acometimento praticamente restrito à pele, enquanto que na ESJ, além da pele, podem ser acometidos vísceras e/ou órgãos internos como pulmões, coração e esôfago.

Pelo fato de ser rara, a real incidência da EJ ainda permanece indeterminada. Em indivíduos menores de 16 anos de idade ocorre, em média, numa proporção de três pacientes do sexo feminino para cada masculino.<sup>1-3</sup> Estima-se que menos de 10% dos casos em geral desenvolvem EJ antes dos 20 anos

\*Serviço de Reumatologia  
Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil

de idade.<sup>4</sup> A forma localizada é 10 vezes mais frequente que a forma sistêmica,<sup>5</sup> e com uma prevalência ao redor de uma para um milhão de crianças,<sup>6</sup> sendo que em neonatos há relatos exclusivos da forma linear.

### Esclerodermia localizada juvenil (ELJ)

É a forma mais comum de EJ, ocorrendo em 90% dos casos. A mais recente classificação proposta subdivide a ELJ em cinco subtipos: morfêa circunscrita, morfêa generalizada, morfêa pansclerótica, esclerodermia linear e morfêa mista.<sup>7</sup> As características de cada um destes subtipos estão mostradas no Quadro I.

Entre as ELJ, o subtipo mais comum é o linear (65%), seguido por morfêa circunscrita (26%), morfêa generalizada (7%) e morfêa profunda (2%).<sup>2</sup> É importante ressaltar, no entanto, que superposi-

ções podem ocorrer e, de fato, 15% dos pacientes apresentam características clínicas de dois ou mais destes subtipos.<sup>2</sup>

As manifestações extra-cutâneas da EL em crianças eram consideradas inexistentes. No entanto, atualmente, considera-se que em média 25% podem desenvolver uma ou mais manifestações extra-cutâneas seja esofágica, pulmonar, articular ou, mais raramente, ocular, sendo mais comuns nas formas lineares da doença.<sup>2,6,8,9</sup> A manifestação articular encontra-se presente principalmente na forma linear. Pode afetar áreas que não estão em contiguidade com o acometimento de pele e associa-se à presença de fator reumatóide, elevação de provas de atividade inflamatória, além de positividade de auto-anticorpos séricos.<sup>2,6</sup> Acometimento neurológico, como convulsões e cefaléia, pode ocorrer, principalmente quando há comprometi-

**Quadro I. Classificação preliminar proposta de esclerodermia localizada juvenil.**

	Subtipo	Descrição
Morfêa circunscrita	(a) Superficial	Áreas ovais ou circunscritas de induração limitada à derme e epiderme, com alteração de pigmentação e violácea com halo eritematoso (lesão em anel). Únicas ou múltiplas.
	(b) Profunda	Áreas ovais ou arredondadas de induração cutânea envolvendo tecido subcutâneo estendendo-se para fascia e eventualmente musculatura subjacente. Únicas ou múltiplas. Algumas vezes, o sítio primário de envolvimento é o tecido subcutâneo sem envolvimento cutâneo.
Esclerodermia linear	(a) Tronco/membros	Induração linear envolvendo derme, tecido celular subcutâneo e, algumas vezes, músculos e ossos adjacentes. Afeta principalmente tronco em membros.
	(b) Cabeça (face)	Lesão em golpe de sabre. Induração cutânea linear que afeta a face e a porção proximal do couro cabeludo, algumas vezes envolvendo músculos e osso adjacentes. Síndrome de Parry Romberg ou atrofia hemifacial com perda de tecido em um lado da face que pode envolver a derme, tecido subcutâneo, músculos e ossos. A pele é móvel.
Morfêa generalizada		Induração cutânea iniciando como placas individuais (4 ou mais, maiores que 3 cm) que se tornam confluentes e envolvem pelo 2 de 7 áreas anatômicas (cabeça-pescoço, membros, tronco anterior ou posterior).
Morfêa pansclerótica		Envolvimento circunferencial dos membros afetando pele, tecido subcutâneo, músculos e ossos. A lesão pode envolver outras áreas do corpo sem envolvimento de órgãos internos.
Morfêa mista		Combinação de 2 ou mais dos subtipos previamente descritos. A ordem dos subtipos concomitantes seguirá primeiro por sua representação dominante em um paciente [ex. morfêa mista (linear-circunscrita)].

Condições associadas: líquen escleroso e atrófico e atrofoderma de Pasini e Pierini pode ser associada com os subtipos descritos, mas não estão incluídas na classificação acima. Fonte: Conferencia de Consensos, Pádua, Itália, 2004.  
Fonte: Zulian F, Martini G, 2005.

mento da face e do couro cabeludo, sendo que alterações na ressonância nuclear de encéfalo podem estar presentes e consistem em calcificações, alterações de substância branca, mal-formações vasculares ou sinais de vasculite de sistema nervoso central.<sup>6,10</sup> Já os envoltimentos ocular, gastrintestinal (principalmente o refluxo gastroesofágico) e pulmonar são raros ocorrendo, em média em percentagem inferior a 2% dos casos.<sup>2</sup>

### Esclerose sistêmica juvenil (ESJ)

É a forma mais rara de esclerodermia encontrada na faixa etária pediátrica. É subdividida em forma difusa e forma limitada, sendo que em crianças, o subtipo mais comum é a forma difusa, acometendo aproximadamente 90% dos casos e correspondendo a 9,2% das síndromes esclerodérmicas juvenis.<sup>11</sup>

Até recentemente não existiam critérios de classificação para esclerodermia na população infantil o que levava a heterogeneidade de populações estudadas, dificuldades de reconhecimento precoce da doença e estabelecimento de tratamento adequado. Com o intuito de contornar essa situação, em 2007, novos critérios de classificação foram propostos<sup>11</sup> de modo que sugere-se a presença de 1 critério *major* e 2 *minor* para diagnóstico da ESJ (Quadro II).

Geralmente, o quadro inicia-se com a presença do fenômeno de Raynaud (70% dos casos) seguido de edema de mãos, artralgia ou poliartrite de pequenas articulações. Em 10% dos pacientes, após o fenômeno de Raynaud, segue-se o espessamento da pele, alterações pulmonares e do trato gastrintestinal, os quais são pouco frequentes no momento do diagnóstico.<sup>1</sup>

O acometimento cutâneo, em geral, é significativo podendo levar à incapacidade funcional. Inicia-se por edema de mãos, simétrico e indolor, progride para esclerodactilia, espessamento distal e que atinge as porções proximais dos membros. A fibrose cutânea leva à hipo ou hiperpigmentação da pele, perda das pregas cutâneas convencionais e de pêlos. Reabsorção de falanges distais e úlceras cutâneas isquêmicas ou traumáticas podem ocorrer sendo de difícil tratamento e cicatrização. Baseando-se no escore de Rodnan modificado para o adulto, que não é validado em crianças, a fibrose cutânea em população infantil tende a ser menor.<sup>12</sup> Reabsorção e déficit de crescimento de falanges distais mais intensos em pacientes com ESJ também têm sido relatados, sendo justificados

pelo retardo do crescimento secundário à isquemia digital.<sup>12</sup>

Poliartrite de pequenas articulações pode acontecer em até metade dos casos (em média em 30% dos pacientes) e ser um evento precoce da doença. Envolvimento muscular pode estar presente em até 1/3 dos casos,<sup>10</sup> com miosite não progressiva e discreta elevação de enzimas musculares.

O acometimento pulmonar é típico. Pacientes sintomáticos apresentam dispnéia aos esforços e tosse seca. Encontra-se presente em 13% dos pacientes ao diagnóstico e essa porcentagem pode elevar-se até 42% considerando-se a progressão da doença.<sup>1</sup> A apresentação principal é fibrose intersticial pulmonar, predominante nas bases pulmonares, progressiva, levando a um déficit pulmonar de características restritivas na espirometria com redução da capacidade vital forçada. Infiltrado intersticial pulmonar e nódulos periféricos de di-

#### Quadro II. Critérios provisórios para classificação da esclerose sistêmica juvenil\*

##### 1. Critério Major (obrigatório)

Esclerose/induração cutânea em face proximal dos membros

##### 2. Critérios minor (2 obrigatórios)

Cutâneo: esclerodactilia

Vascular periférico: fenômeno de Raynaud, alterações de capilaroscopia ou úlceras digitais

Gastrointestinal: disfagia ou doença do refluxo gastroesofágico

Cardíaco: arritmia ou insuficiência cardíaca

Renal: crise renal esclerodérmica ou hipertensão de início recente

Respiratório: fibrose pulmonar – TCAR ou radiologia convencional pulmonar; redução de DLCO ou hipertensão arterial pulmonar

Neurológico: neuropatia ou síndrome do túnel do carpo

Musculoesquelético: crepitações tendíneas, artrite ou miosite

Sorológico: FAN ou auto-anticorpos relacionados a esclerose sistêmica [FAN centromérico, anti-topoisomerase I (Scl-70), anti-fibrilarina, anti-PM-Scl, anti-fibrilina ou anti-RNA polimerase I ou III].

Abreviaturas: TCAR: tomografia computadorizada de alta resolução; DLCO: capacidade de difusão do monóxido de carbono.

\*Sugere o diagnóstico se tiver um critério *major* e dois *minor*.

Fonte: Zulian F, Woo P, Athreya BH et al, 2007.

mensões reduzidas podem ser vistos em radiografias convencionais e na tomografia computadorizada de tórax. Estes exames complementares, além de mostrarem os aspectos evolutivos do compromisso pulmonar, auxiliam também no diagnóstico precoce de acometimento pulmonar em ES,<sup>13</sup> conforme discutiremos posteriormente. Embora pouco freqüente, a lesão cardíaca ocorre em até 10% dos casos, mas constitui a principal causa de óbito em crianças com ESJ.<sup>1,12</sup> Pericardite assintomática leve pode desencadear quadros de miocardite ou arritmias fatais e fibrose miocárdica pode levar ao desenvolvimento de insuficiência cardíaca congestiva. Já a hipertensão pulmonar pode ser encontrada em 7% dos casos, sendo característica da forma limitada da doença, porém não exclusiva.<sup>1</sup>

Em contraste com a forma sistêmica do adulto, o acometimento do trato gastrointestinal na criança é menos frequente. Doença do refluxo gastroesofágico está presente em até 30% dos pacientes, dos quais um terço são assintomáticos. Em adultos, encontra-se em até 80% dos casos ao diagnóstico, sendo a prevalência próxima a 100% no decorrer da doença. Outras manifestações encontradas são microstomia, atrofia lingual com alterações do paladar, gengivite e alterações dentárias. Síndrome de super-crescimento bacteriano, decorrente de alterações funcionais do duodeno e intestino grosso, pode levar a diarreia crônica, disabsorção e desnutrição. Contudo é rara na criança.<sup>1</sup>

O acometimento renal é representado pela «crise renal esclerodérmica», entidade exclusiva da forma difusa da doença. Caracteriza-se por hipertensão arterial maligna, perda progressiva da função renal e proteinúria que acontece em proporção inferior a 1% dos casos. É decorrente de vasoespasmos renais e hiperativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e mais comum no decorrer do primeiro ano da ESJ; tem relação com uso de corticosteróides em altas doses, e seu tratamento é feito com uso de inibidores da enzima convertora de angiotensina.<sup>1</sup>

Outras manifestações clínicas menos freqüentes são o acometimento de sistema nervoso central (neuropatia craniana), convulsões e anormalidades na ressonância nuclear de encéfalo, além de hipotireoidismo decorrente da fibrose glandular.<sup>14</sup> Xeroftalmia e xerostomia também podem ser observadas decorrentes da infiltração inflamatória e substituição fibrótica dos órgãos afetados.<sup>15</sup>

É importante ressaltar que a forma limitada da

esclerose sistêmica é bastante rara na infância, re-flete 10% dos casos de ESJ,<sup>11</sup> e sua caracterização clínica mais típica é a síndrome CREST que se caracteriza pela presença de calcinose, fenômeno de Raynaud, esclerodactilia, esofagopatia e telangiectasias. Devido à sua raridade, estudos evidenciando suas características clínicas na população infantil são escassos, de modo que análises do quadro clínico e causas de mortalidade estão sempre incluídas em estudos gerais envolvendo ESJ.<sup>1,12</sup>

## Exames complementares

Alterações laboratoriais são mais frequentes na forma sistêmica da doença, ocorrendo na apresentação localizada mais comumente em pacientes portadores de manifestações extracutâneas.<sup>16</sup> No início do quadro em portadores de ELJ podem ser encontradas elevação de provas de atividade inflamatória, em especial a velocidade de hemossedimentação (VHS), além de eosinofilia no sangue periférico, hipergamaglobulinemia e presença de fator reumatóide sérico. Entretanto pacientes com ELJ associada a manifestações extracutâneas e aqueles com morfêa profunda e escleroderma linear apresentam mais alterações laboratoriais.<sup>16</sup> Ademais, evidência de comprometimento auto-imune é reforçado nesses pacientes pela presença do fator reumatóide relacionado ao acometimento articular da doença e que pode ser encontrado em até 30% dos pacientes que apresentam artrite no curso da patologia.<sup>2,8,9,16</sup> De maneira similar, o fator anti-nuclear (FAN) pode estar positivo em até 50% dos casos de ELJ, sendo também mais encontrado naqueles com manifestações extra-cutâneas. Fator reumatóide, anti-topoisomerase I e anti-centrômero podem estar presentes em até 24%, 4% e 3% dos pacientes com ELJ, respectivamente.<sup>2,16</sup> Por outro lado, a freqüência de anti-topoisomerase I e anti-centrômero nas formas localizadas é bastante raro e sua presença já foi relacionada ao acometimento de órgãos internos.<sup>2</sup>

Já na forma sistêmica, observa-se maior positividade de auto-anticorpos e maior percentual de pacientes com alterações laboratoriais como aumento de VHS e PCR, além de leucocitose e eosinofilia que ocorrem, respectivamente, em 35%, 12% e 18% dos casos.<sup>1</sup> Elevações de creatinquinase também podem ser encontradas, em geral, como marcador de quadro miopático associado às síndromes esclerodérmicas, sendo mais prevalen-

te nas formas sistêmicas da doença, em particular na forma sistêmica difusa. A positividade do FAN é ao redor de 80%<sup>10</sup> enquanto que Anti-U1RNP, anti-U3RNP, anti-PM-Scl e anti-centrômero são encontrados em 18%, 9%, 23% e 4% dos pacientes, respectivamente.<sup>1</sup>

Métodos de imagem podem auxiliar o diagnóstico e seguimento do envolvimento cutâneo e de órgãos internos na ESJ e ELJ. Recentemente, ressonância nuclear magnética (RNM) e ultrassonografia (US) vêm sendo utilizadas para diagnóstico e monitoramento de atividade cutânea em pacientes portadores de ELJ, no entanto os achados iniciais mostram que a imagem alcançada com a RNM não é específica da doença e, usualmente, pode ser confundida com os achados de fasciíte eosinofílica, miopatias, etc. Entretanto, a extensão da lesão cutânea, sua progressão e atividade podem ser adequadamente avaliadas o que torna a RNM um possível método para seguimento e controle da EL,<sup>17</sup> apesar do seu alto custo. Já a ultrassonografia foi estudada em uma série pequena de seis casos pediátricos portadores de EL e mostrou ser um método de baixo custo, seguro e sensível suficiente para acompanhamento de atividade e/ou progressão da lesão cutânea em crianças.<sup>18</sup> No entanto, estudos envolvendo maior número de pacientes precisam ser realizados na população infantil no intuito de determinar o real valor destes testes no diagnóstico e acompanhamento da doença.

O comprometimento de órgãos internos deve ser avaliado com a realização de exames dirigidos e específicos. Esofagograma e endoscopia digestiva alta são utilizados para demonstrar o comprometimento esofágico, em particular a dismotilidade esofágica e suas complicações (esofagite de refluxo e esôfago de Barret). Envolvimento pulmonar, especificamente fibrose intersticial, é detectado e monitorado anualmente por meio de exames, como prova de função pulmonar com realização da prova de difusão de monóxido de carbono (DLCO) e tomografia computadorizada de tórax. No caso do primeiro exame, permitiria também um diagnóstico precoce de acometimento pulmonar. O Ecocardiograma transtorácico, por ser um exame não invasivo, é importante para rastreamento e seguimento da hipertensão pulmonar, embora o cateterismo cardíaco direito se mostre o exame mais acurado para seu diagnóstico, porém de uso limitado devido à maior taxa de complicações apresentadas quando comparado ao primeiro.

## Abordagem terapêutica

Poucas medicações e intervenções terapêuticas têm se mostrado eficazes de fato em modificar a evolução da esclerodermia e particularmente em crianças, a escassez de estudos faz com que alternativas avaliadas para adultos sejam extrapoladas para uso infantil.

**Esclerodermia localizada.** Entre as terapias não farmacológicas é fundamental ressaltar a importância da educação familiar acerca da doença, definir uma programação de exercícios físicos e fisioterapia precoce<sup>19</sup> a fim de evitar contraturas e maior prejuízo de capacidade funcional. Proteção vascular, suporte psicológico também devem ser encorajados já na avaliação inicial e eventualmente procedimentos cirúrgicos podem ser necessários para correção de deformidades em casos de maior gravidade.

Em relação à terapêutica farmacológica, tratamentos tópicos e sistêmicos são utilizados. Glucocorticóides tópicos podem proporcionar bons resultados nas lesões, porém ainda sem níveis de evidência suficientes que justifiquem a sua recomendação sistemática. O calcipotriol 0,005% tópico demonstrou em estudo experimental capacidade de inibir a proliferação de fibroblastos *in vitro* de pacientes portadores de morfea em placas<sup>20</sup> e, em uma avaliação clínica, sua associação com fototerapia UVA1 resultou em redução do espessamento e hiperpigmentação cutâneas.<sup>21</sup> Ressalta-se que há relatos de melhora dos escores de pele com o uso desta medicação isoladamente, após falha terapêutica de corticosteróides tópicos, nas formas linear e morfea ativas.<sup>22</sup> No entanto, estudos controlados, duplo-cegos até ao momento não foram realizados. Já a fototerapia isolada pode ser eficaz em pacientes portadores de esclerodermia localizada, segundo Kreuter *et al.*<sup>23</sup>

Recentemente o imiquimod, novo imunomodulador efetivo no tratamento de quelóides e carcinoma de base celular de pele vem sendo utilizado no tratamento da ES. Ele age aumentando a produção de interferon- $\alpha$  e interferon- $\gamma$ , citocinas capazes de inibir a produção de fibroblastos. Na morfea, Dytoc *et al.* reportaram uma série de 12 pacientes tratados com imiquimod e os desfechos analisados foram os escores DIET (despigmentação, induração, eritema, telangiectasias) e a análise patológica da lesão. Todos os pacientes apresentaram melhora no escore DIET variando entre 38 a 100%, sendo que houve melhora de 4 a 33%

no acometimento cutâneo histológico.<sup>24,25</sup>

No entanto, é importante salientar que em casos extensos, terapia sistêmica deve ser precocemente considerada. Para as formas lineares ou morféa generalizada, metotrexate se mantém como droga de escolha.<sup>26,27</sup> De fato, Fitch *et al* descreveram uma análise retrospectiva de 17 pacientes pediátricos portadores de ELJ que fizeram uso de metotrexate em doses de 12,5 a 25 mg semanais que tiveram, por meio de análise subjetiva, melhora do espessamento cutâneo.<sup>27</sup> A associação de metotrexato com corticoterapia, seja sob a forma de pulsoterapia isolada ou pulsoterapia seguida de terapia oral, também se mostrou eficaz.<sup>28,29</sup>

Outras medicações como tacrolimus tópico, ciclosporina, colchicina e antimaláricos têm sido relatados como eficazes em algumas séries de casos,<sup>30-34</sup> entretanto estudos controlados não foram realizados, impossibilitando a real avaliação de suas eficácias.

**Esclerose Sistêmica Juvenil.** Alguns estudos demonstraram eficácia de metotrexato, quando empregado no tratamento da lesão cutânea, tanto na forma localizada como na sistêmica. Foi comprovada melhora nos escores de pele e da sensação de bem estar avaliada pelo paciente por meio de escalas visuais analógicas. Neste sentido, Sumanth *et al*<sup>35</sup> observaram melhora do espessamento de pele (pela escala de Rodnan) após 1 ano de tratamento com metotrexate e benefícios na abertura oral, redução da intensidade do fenômeno de Raynaud, hiperpigmentação cutânea e ferimentos digitais já com 6 meses de tratamento.

O fenômeno de Raynaud é tradicionalmente tratado com vasodilatadores, em especial os bloqueadores dos canais de cálcio sendo o principal representante a nifedipina.<sup>36</sup> Novos estudos vêm demonstrando a eficácia dos análogos da prostaciclina<sup>37</sup> em reduzir a intensidade não apenas do fenômeno de Raynaud, mas também da hipertensão pulmonar e da frequência de aparecimento de úlceras digitais. O sildenafil também foi avaliado e mostrou reduzir a frequência de crises vasoespásticas, o tempo cumulativo de crises e melhora do fluxo capilar.<sup>38</sup> Mais recentemente, medicações da classe dos inibidores da endotelina (principalmente o bosentan) também têm sido utilizadas em séries de casos no tratamento de fenômeno de Raynaud revelando benefício inicial no controle das crises e na redução dos sintomas e de úlceras em pacientes refratários ao tratamento com bloqueadores dos canais de cálcio.<sup>39,40</sup> Deve-se salientar, no

entanto, que até à presente data não existem estudos na faixa etária pediátrica com essas medicações, sendo seu uso ainda experimental e bastante limitado. A doença do refluxo gastresofágico deve ser manejada com omeprazol em altas doses e procinéticos se necessário, enquanto a diarreia crônica pode ser tratada com antibioticoterapia em esquema de troca a cada 21 dias.<sup>41</sup>

Ciclofosfamida 0,5 a 1 g/m<sup>2</sup> (superfície corpórea) sob a forma de pulsoterapia mensal, pode ser uma alternativa no tratamento de doença intersticial pulmonar em atividade,<sup>42</sup> nos pacientes com alteração da prova de função pulmonar (redução da capacidade vital forçada) e do teste da difusão de monóxido de carbono. Na população adulta, há benefício em reduzir a progressão da doença, além de melhora dos sintomas e dos índices de avaliação pulmonar como capacidade vital forçada e difusão de monóxido de carbono. Recomenda-se sua associação com corticosteróides em baixas doses e a manutenção com azatioprina 3 mg/kg/dia deve ser considerada após o período de pulsoterapia que pode variar entre 6 e 18 meses.<sup>43-45</sup> Infelizmente não há estudos dessa medicação na população pediátrica esclerodérmica, de modo que se deve ponderar os riscos de seus efeitos adversos e possíveis efeitos benéficos nesta faixa etária.

O tratamento farmacológico da esclerose sistêmica permanece um desafio, visto que nenhuma droga até o momento teve sua eficácia comprovada de maneira inequívoca em adultos ou crianças. Considerando a população infantil, até um passado breve, não existiam classificações adequadas, de modo que estudos eram feitos com uma população heterogênea, havendo sempre a interferência de síndromes de superposição e outras doenças que cursam com espessamento cutâneo como, por exemplo, a doença mista do tecido conjuntivo. Além disso, o questionário de mensuração de espessamento cutâneo em crianças - escore de Rodnan modificado - encontra-se em análise para sua adaptação para a população infantil com ES.<sup>46</sup>

Diante dessas considerações, a *EULAR task force* composta por 18 reumatologistas, incluindo dois reumatologistas pediátricos, tentou estabelecer um guia para o tratamento da criança com esclerose sistêmica progressiva.<sup>47</sup> Essas recomendações foram reavaliadas por reumatologistas pediátricos no sentido de adaptá-las para a população infantil e o resultado desta reunião foi apresentado, recentemente em 2007, no Encontro da Sociedade Européia de Reumatologia pediátrica em Is-

tambul,<sup>41</sup> de modo que as principais recomendações que atingiram um índice de 85% de concordância foram o uso de: 1ª) ciclofosfamida para doença intersticial pulmonar em atividade; 2ª) prostanóides em úlceras digitais; 3ª) bloqueadores dos canais de cálcio para tratamento do fenômeno de Raynaud; 4ª) inibidores da enzima conversora de angiotensina para crise renal esclerodérmica; 5ª) metotrexato para envolvimento cutâneo precoce; 6ª) inibidores de bomba de prótons para envolvimento esofágico associado a procinéticos em casos de distúrbios de motilidade sintomáticos; 7ª) rodízio de antibióticos para mal-absorção secundária a supercrescimento bacteriano. Vale ressaltar que os corticosteróides sistêmicos foram considerados como de possível risco para o desenvolvimento da crise renal esclerodérmica.<sup>41</sup>

Por ser rara em crianças, não houve consenso acerca do tratamento da hipertensão pulmonar na população infantil devido a pouca experiência em seu manejo, apesar dos inibidores de endotelina como bosentan, ou sitaxentan e inibidores da fosfodiesterase como sildenafil estarem sendo usados em adultos. Em resumo, a maioria das recomendações válidas para tratamento da esclerose sistêmica progressiva em adultos vêm sendo extendidas à população pediátrica, contudo procedimentos padronizados e ensaios clínicos específicos são necessários para validar essas recomendações.<sup>46</sup>

É importante ressaltar ainda que novas terapias estão sendo avaliadas para o tratamento da esclerose sistêmica. Em adultos, o micofenolato de mofetil foi avaliado em doença pulmonar esclerodérmica precoce em 109 pacientes com resultados promissores, demonstrando uma redução na taxa de doença pulmonar clinicamente significativa e uma melhor sobrevida 5 anos após o início da doença.<sup>48</sup> Na ESJ refratária, rituximab (anticorpo monoclonal anti-CD20) foi usado em uma série de 6 pacientes associado à ciclofosfamida; após seguimento de 12 meses houve melhora subjetiva do espessamento cutâneo, porém sem alteração na difusão de monóxido de carbono,<sup>49</sup> de modo que estudos maiores e com maior seguimento são necessários para avaliar a real eficácia dessas medicações não apenas na população adulta, mas também na infantil.

## Prognóstico

A esclerodermia localizada não evolui para esclerose sistêmica progressiva, de maneira que a sobre-

vida dos pacientes portadores de ELJ não difere da sobrevida da população em geral. Já a sobrevida média de pacientes com ESJ é superior à de indivíduos com a forma adulta da doença e, de acordo com o estudo de Scalapino *et al*,<sup>12</sup> as taxas de sobrevida média de 5, 10, 15 e 20 anos são iguais a, respectivamente, 89%, 80%, 74% e 69% para a doença infantil e 75%, 55%, 35% e 20% para a apresentação tardia do adulto.<sup>12</sup> Recentemente, Foeldvari *et al*, em sua série de 135 pacientes portadores de ESJ encontrou uma taxa de sobrevida de 95% em 5 anos nesses pacientes, dados que mais uma vez confirmam o melhor prognóstico dessa patologia quando iniciada na infância.<sup>3</sup>

Algumas crianças têm uma doença de rápida evolução, refratária a tratamento e, mesmo com diagnóstico precoce, o óbito ocorrerá nos primeiros cinco anos de doença, atingindo cerca de 25% dos casos no primeiro ano. Em geral, essas crianças apresentam uma média de idade ao diagnóstico maior quando comparadas às crianças com formas mais brandas da doença, além de apresentarem um menor intervalo de tempo entre início e diagnóstico médico da enfermidade, sugerindo doença mais agressiva. Em outros casos a evolução parece ser mais lenta com menor acometimento de órgãos internos quando comparada à forma adulta.<sup>1</sup>

A principal causa de mortalidade infantil relacionada à esclerodermia associa-se ao acometimento cardíaco, sendo superior àquela encontrada em pacientes adultos com a doença - 15 *vs* 7%, respectivamente.<sup>1,12,46</sup> Esta complicação está intrinsecamente relacionada à forma sistêmica difusa da doença e não existe, até o momento, tratamento imunossupressor que controle a sua progressão.

## Conclusão

A esclerodermia faz parte de um grupo de patologias fibróticas de difícil tratamento. É uma doença rara, sobretudo em crianças, nas quais a real incidência ainda permanece obscura. Seu tratamento farmacológico se mantém como um grande desafio médico, visto que, até o presente momento, poucas terapias se mostraram capazes de retardar a progressão da doença. Estudos em crianças são escassos e a maioria das recomendações para o tratamento de ES ou EL juvenis são provenientes de estudos realizados na população adulta. No entanto, importantes avanços no conhecimento des-

ta patologia foram realizados nos últimos anos, ressaltando a atual classificação e os critérios clínicos para sua definição. Possibilidades terapêuticas estão constantemente sendo desenvolvidas e novos tratamentos que poderão gerar maior impacto na redução de sua morbimortalidade são necessários. Além disso, a validação dos escores funcionais e de atividade da doença para a população infantil portadora de ESJ ajudará na realização de ensaios clínicos controlados, que poderão proporcionar uma real avaliação da eficácia terapêutica nesses pacientes.

#### Correspondência para:

Cláudia Goldenstein-Schainberg  
Serviço de Reumatologia  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo  
Av. Dr. Arnaldo, 455, 3º andar, sala 3133  
CEP 01246-903, São Paulo, SP, Brasil.  
E-mail: cgs@usp.br

#### Referências

- Martini G, Foeldvari I, Russo R et al. Systemic Sclerosis in Childhood. *Arthritis Rheum* 2006;54:3971-3978.
- Zulian F, Athreya BH, Laxer R et al. Juvenile localized scleroderma: clinical and epidemiological features in 750 children. An international study. *Rheumatology* 2006;45:614-620.
- Foeldvari I, Zhavania M, Birdi N et al. Favourable outcome in 135 children with juvenile systemic sclerosis: results of a multi-national survey. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39:556-559.
- Cassidy JT, Sullivan DB, Dabich L, Petty RE. Scleroderma in children. *Arthritis Rheum* 1977;20:351-354.
- Vancheeswaran R, Black CM, David J et al. Childhood-onset of scleroderma: Is it different of adult-onset disease? *Arthritis Rheum* 1996;39:1041-1049.
- Laxer RM, Zulian F. Localized scleroderma. *Curr Opin Rheumatol* 2006;19:606-613.
- Zulian F, Martini G. Preliminary classification criteria for juvenile systemic sclerosis. In: Zulian F and Rupert N, editors. *Proceedings of the II Workshop on nomenclature and diagnostic criteria for Juvenile Scleroderma Syndromes*. Padua. p. 5-16. 2005.
- Goldenstein-Schainberg C, Pereira RM, Cossermelli W. Linear scleroderma and systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1990;17:1427-1428.
- Goldenstein-Schainberg C, Pereira RM, Gusukuma MC, Messina WC, Cossermelli W. Childhood linear scleroderma "en coup de sabre" with uveitis. *J Pediatr* 1990;117:581-584.
- Ruiz-Sandoval JL, Romero-Vargas S, Gutierrez-Aceves GA et al. Linear scleroderma en coup de sabre: neurological symptoms, images and review. *Rev Neurol* 2005;41:533-537.
- Zulian F, Woo P, Athreya BH et al. The Pediatric Rheumatology European Society / American College of rheumatology / European League Against Rheumatism Provisional Classification Criteria for Juvenile Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheum* 2007;57:203-212.
- Scalapino K, Arkachaisri T, Lucas M et al. Childhood Onset Systemic Sclerosis: Classification, Clinical and Serologic Features and Survival in Comparison with Adult Onset Dis. *J Rheumatol* 2006;33:1004-1013.
- Shahin AA, Sabri YY, Mostafa HA et al. Pulmonary function tests, high-resolution computerized tomography, alpha1-antitrypsin measurement, and early detection of pulmonary involvement in patients with systemic sclerosis. *Rheumatol Int* 2001;20:95-100.
- Gordon MB, Klein I, Dekker A et al. Thyroid disease in progressive systemic sclerosis: increased frequency of glandular fibrosis and hypothyroidism. *Ann Intern Med* 1981;95: 431-435.
- Salliot C, Mouthon L, Ardizzone M et al. Sjogren's syndrome is associated with and not secondary to systemic sclerosis. *Rheumatology* 2007;46:321-326.
- Zulian F, Vallong C, Woo P et al. Localized scleroderma in childhood is not just a skin disease. *Arthritis Rheum* 2005;52:2873-2881.
- Horger M, Fierbeck G, Kuemmerle-Deschner J et al. MRI findings in deep and generalized morphea (localized scleroderma). *AJR Am J Roentgenol* 2008;190: 32-39.
- Li SC, Liebling MS, Haines KA. Ultrasonography is a sensitive tool for monitoring localized scleroderma. *Rheumatology* 2007;46:1316-1319.
- Worret WI, Jessberger B. Effectiveness of LPG treatment in morphea. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004;18:527-530.
- Bottomley WW, Jutley J, Wood EJ, Goodfield MD. The effect of calcipotriol on lesional fibroblasts from patients with active morphea. *Acta Derm Venereol* 1995;75:364-366.
- Kreuter A, Gambichler T, Avermaete A et al. Combined treatment with calcipotriol ointment and low-dose ultraviolet A1 phototherapy in childhood morphea. *Pediatr Dermatol* 2001;18:241-245.
- Cunningham BB, Landells ID, Langman C, Sailer DE, Paller AS. Topical calcipotriene for morphea/linear scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:211-215.
- Kreuter A, Hyun J, Stucker M et al. A randomized controlled study of low-dose of UVA1, medium-dose UVA1, and narrowband UVB phototherapy in the treatment of localized scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:440-447.
- Dytoc M, Ting PT, Man J, Sawyer D, Fiorillo L. First case series on the use of imiquimod for morphea. *Br J Dermatol* 2005;153:815-820.
- Man J, Dytoc MT. Use of imiquimod cream 5 % in the treatment of localized morphea. *J Cutan Med Surg* 2004;8:166-169.
- Kreuter A, Gambichler T, Breuckmann F et al. Pulsed high-dose corticosteroids combined with low-dose methotrexate in severe localized scleroderma. *Arch*



- Dermatol 2005;141:847-852.
27. Fitch PG, Retting P, Burnham JM et al. Treatment of pediatric localized scleroderma with methotrexate. *J Rheumatol* 2006;33:609-614.
  28. Uziel Y, Feldman BM, Krafchik BR, Yeung RS, Laxer RM. Methotrexate and corticosteroid therapy for pediatric localized scleroderma. *J Pediatr* 2000;136:91-95.
  29. Weibel L, Sampaio MC, Visentin MT, Howell KJ, Woo P, Harper JL. Evaluation of methotrexate and corticosteroids for the treatment of localized scleroderma (morphea) in children. *Br J Dermatol* 2006;155:1013-1020.
  30. Mancuso G, Berdondini RM. Topical tacrolimus in the treatment of localized scleroderma. *Eur J Dermatol* 2003;13:590-592.
  31. Wörle B, Hein R, Krieg T, Meurer M. Cyclosporin in localized and systemic scleroderma-a clinical study. *Dermatologica* 1990;181:215-220.
  32. Brownell I, Soter NA, Franks AG Jr. Familial linear scleroderma (en coup de sabre) responsive to anti-malarials and narrowband ultraviolet B therapy. *Dermatol Online J* 2007;13:11.
  33. Zandman-Goddard G, Tweezer-Zaks N, Shoenfeld Y. New therapeutic strategies for systemic sclerosis-a critical analysis of the literature. *Clin Dev Immunol* 2005;12:165-173.
  34. Alarcon-Segovia D, Ramos-Niembro F, Ibanez de Kasep G, Alcocer J, Tamayo RP. Long-term evaluation of colchicine in the treatment of scleroderma. *J Rheumatol* 1979; 6:705-712.
  35. Sumanth MK, Sharma VK, Khaitan BK, Kappor A, Tejasvi T. Evaluation of oral methotrexate in the treatment of systemic sclerosis. *Int J Dermatol* 2007;46: 218-223.
  36. Thompson AE, Pope JE. Calcium channel blockers for primary Raynaud's phenomenon: a meta-analysis. *Rheumatology* 2005;44:145-150.
  37. Scorza R, Caronni M, Mascagni B et al. Effects of long-term cyclic iloprost therapy in systemic sclerosis with Raynaud's phenomenon. A randomized, controlled study. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19:503-508.
  38. Fries R, Shariat K, von Wilmowsky H, Böhm M. Sildenafil in the treatment of Raynaud's phenomenon resistant to vasodilatory therapy. *Circulation* 2005; 112:2980-2985.
  39. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Nardi N et al. Successful treatment of severe Raynaud's phenomenon with bosentan in four patients with systemic sclerosis. *Rheumatology* 2004; 43:1454-1456.
  40. Hettema ME, Zhang D, Bootsma H, Kallenberg CG. Bosentan therapy for patients with severe Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1398-1399.
  41. Zulian F, Kowal-Bielecka O, Miniati I et al. Preliminary agreement of the Pediatric Rheumatology European Society (PRES) on the EUSTAR/EULAR recommendations for the management of systemic sclerosis in children [abstract]. Proceedings of the 14th Pediatric Rheumatology Congress, Istanbul, Turkey 2007. p. 5-9.
  42. Clements P, Furst DE, Silver RM et al. The Scleroderma Lung Study (SLS) shows the beneficial effects of cyclophosphamide over placebo in systemic sclerosis patients with active alveolitis. *Arthritis Rheum* 52 (S257), pp. 2005.
  43. Bérezné A, Ranque B, Valeyre D et al. Therapeutic Strategy Combining Intravenous Cyclophosphamide Followed by Oral Azathioprine to Treat Worsening Interstitial Lung Disease Associated with Systemic Sclerosis: A Retrospective Multicenter Open-label Study. *J Rheumatol* 2008 (In press).
  44. Giacomelli R, Valentini G, Salsano F et al. Cyclophosphamide pulse regimen in the treatment of alveolitis in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2002;29:731-736.
  45. Airò P, Danieli E, Rossi M. Intravenous cyclophosphamide for interstitial lung disease associated to systemic sclerosis: results with an 18-month long protocol including a maintenance phase. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25:293-296.
  46. Zulian F, Martini G. Childhood Systemic Sclerosis. *Curr Opin Rheumatol* 2007;19:592-597.
  47. Kowal-Bielecka O, Landewe R, Avouac J et al. EULAR/EUSTAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis (SSc) [abstract]. *Ann Rheum Dis* 2007; 66 (SII): 213.
  48. Liossis SNC, Bounas A, Andonopulos AP. Mycophenolate mofetil as first line treatment improves clinically evident early scleroderma lung disease. Pilot study showing the efficacy of MMF associated with small doses of corticosteroids in patients with diffuse SSc and recent alveolitis. *Rheumatology* 2006;45: 1005-1008.
  49. Adams AB, Barillas-Arias L, Angeles ST et al. Cyclophosphamide and Rituximab combination therapy for the treatment of juvenile-onset scleroderma: 6 patient case series. *Arthritis Rheum* 2006;54:169.