

# Características clínicas da esclerose sistêmica e associação ao anticorpo antitopoisomerase-1 e padrão centrómero do anticorpo antinuclear

Glauce Rejane Leonardi Bertazzi<sup>1</sup>, Roberto Acayaba de Toledo<sup>2</sup>, Moacir Fernandes de Godoy<sup>3</sup>, Geise Cristina Geraldino<sup>4</sup>, Daniela Vichiato Polizelli<sup>5</sup>, Gisele Cristine Dyonisio Fernandes<sup>6</sup>, Camila Lobo Pedroso<sup>6</sup>, Fernando Gonçalves dos Santos<sup>4</sup>, Tássia Moraes de Assis<sup>4</sup>

ACTA REUMATOL PORT. 2012;37:9-17

## RESUMO

**Objetivos:** Descrever características clínicas de doentes com Esclerose Sistêmica (ES) e associá-las ao anticorpo antitopoisomerase-1 e ao padrão centrómero do anticorpo antinuclear.

**Métodos:** Foram avaliados 50 doentes com ES que preenchiem critérios do Colégio Americano de Reumatologia, e classificados em ES cutânea limitada e ES cutânea difusa. Por meio da anamnese, exame físico e exames complementares, foi avaliado envolvimento: cutâneo, vascular, gastrointestinal, renal, pulmonar, cardíaco, além da pesquisa de autoanticorpos. As variáveis quantitativas contínuas, quantitativas discretas e categóricas foram avaliadas empregando-se os testes estatísticos pertinentes. O valor de  $P \leq 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo.

**Resultados:** Verificou-se um predomínio de doentes do sexo feminino (88%) e 70% dos casos correspondiam à forma cutânea limitada. O espessamento cutâneo avaliado pelo score cutâneo de Rodnan modificado apresentou como valor mínimo 3, máximo de 32 e mediana de 14. O fenômeno de Raynaud foi encontrado em 100% dos doentes, úlceras cutâneas em 56%, sintomas esofágicos em 80%, doença intersticial pulmonar em 44%, aumento da pressão sistólica do ventrículo direito em 18% dos doentes. Os anticorpos antinucleares foram encontrados em 80% dos doentes, o

padrão centrómero em 34% e o antitopoisomerase-1 em 22% dos doentes. Verificamos que 88,2% dos doentes com padrão centrómero do anticorpo antinuclear tinham ES limitada, enquanto 72,7% dos doentes com anticorpos antitopoisomerase-1 tinham ES difusa.

**Conclusão:** As características clínicas desta população de doentes com ES são semelhantes aos resultados da literatura, assim como a associação com os autoanticorpos avaliados.

**Palavras-chave:** Esclerose sistêmica; Autoanticorpos; Manifestações clínicas; Comorbidade.

## ABSTRACT

**Objective:** To describe clinical features of patients with systemic sclerosis (SSc) and associate them with antitopoisomerase-1 antibody and centromere pattern of antinuclear antibody.

**Methods:** We evaluated 50 patients who met SSc screening criteria of the American College of Rheumatology, and classified as limited cutaneous SSc and diffuse cutaneous SSc. Clinical history, physical examination and laboratory tests were evaluated: cutaneous, vascular, gastrointestinal, renal, pulmonary and cardiac involvement, in addition to autoantibodies. The continuous quantitative variables, discrete quantitative and categorical variables were evaluated employing the relevant statistical tests. A P value  $\leq 0.05$  was considered statistically significant.

**Results:** The authors found that 88% of the patients were women, and 70% of the cases corresponded to the limited cutaneous form. The skin thickening assessed by the modified Rodnan skin score found as minimum of 3, and a maximum of 32, and median of 14. Raynaud's phenomenon was found in 100% of pa-

1. Professora Assistente do Serviço de Reumatologia – FAMERP  
2. Professor Adjunto do Serviço de Reumatologia – FAMERP  
3. Professor Doutor do Departamento de Cardiologia e Cirurgia Cardíaca – FAMERP  
4. Residente do Serviço de Reumatologia – FAMERP  
5. Especializanda do Serviço de Reumatologia – FAMERP  
6. Médica Reumatologista Colaboradora – FAMERP  
Trabalho realizado no Serviço de Reumatologia da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP, SP-Brasil.

tients, skin ulcers in 56%, esophageal symptoms in 80%, interstitial lung disease in 44%, and increase in right ventricular systolic pressure in 18% of the patients. Antinuclear antibodies were found in 80%, the centromere pattern in 34% and antitopoisomerase-1 in 22% of the patients. We found that 88.2% of patients with centromere pattern antinuclear antibody had limited cutaneous SSc, while 72.7% of patients with topoisomerase-1 antibodies had diffuse cutaneous SSc.

**Conclusion:** The clinical features of this population of patients with SSc are similar to results in the literature, as well as the association with the autoantibodies evaluated.

**Keywords:** Systemic sclerosis; Autoantibodies; Clinical manifestations; Comorbidity.

## INTRODUÇÃO

A Esclerose Sistêmica (ES) é uma doença autoimune sistêmica caracterizada por envolvimento microvascular, ativação de fibroblastos com produção excessiva de colagénio que resulta em fibrose cutânea e visceral<sup>1</sup>. Envolve diferentes órgãos tais como a pele, o trato gastrointestinal, coração, rins e pulmões<sup>2</sup>. Anticorpos antinucleares estão presentes em mais de 90% dos doentes com ES e são associados a subtipos específicos da ES<sup>3</sup>.

A ES pode ser dividida em dois subtipos clínicos de acordo com o envolvimento fibrótico da pele, tecido subcutâneo e órgãos internos. A forma cutânea limitada (EScl) acomete extremidades distais aos cotovelos e joelhos simetricamente, além da face e pescoço e, geralmente, está associada ao anticorpo anti-centrômero. A forma cutânea difusa (EScd) envolve o tronco e regiões proximais, em adição as regiões distais das extremidades, face e pescoço, podendo acometer toda a extensão da pele do paciente. Na EScd o envolvimento visceral é mais grave e precoce<sup>4,5</sup>.

A ES é mais comum no sexo feminino, em proporções que variam de 3 a 5 mulheres para 1 homem. O início da doença é mais comum na faixa etária entre 30 e 50 anos<sup>6</sup>.

Existem poucos estudos sobre a incidência e prevalência de ES devido a sua baixa frequência. Entretanto, diferenças regionais são observadas na literatura, ocorrendo mais frequentemente nos EUA e Austrália quando comparado com Japão e Europa. Vários estudos também sugerem que indivíduos de raça negra têm uma maior taxa de incidência específica por idade além

de doença mais grave do que indivíduos de raça branca ou caucasianos<sup>7</sup>.

Embora relativamente rara, com incidência de 40 ~ 190 por milhão por ano e prevalência de 82 ~ 242 por milhão, tem a mais alta mortalidade caso-específico das doenças reumáticas<sup>8</sup>.

Os três mecanismos principais da patogênese da doença são as alterações das funções de células endoteliais que levam a uma vasculopatia, a ativação de respostas imunes celulares e humorais e a ativação de fibroblastos, com fibrose progressiva de múltiplos órgãos<sup>6</sup>.

O objetivo deste estudo consiste em descrever as características clínicas de doentes com diagnóstico de ES acompanhados em um serviço terciário brasileiro e associar algumas destas ao anticorpo antitopoisomerase-1 e ao padrão centrômero do anticorpo antinuclear.

## MATERIAL E MÉTODOS

Avaliou-se um grupo de 50 doentes não selecionados, consecutivos, atendidos em um serviço de reumatologia terciário, no período de maio a agosto de 2009, com diagnóstico de ES, segundo os critérios de classificação do Colégio Americano de Reumatologia<sup>9</sup>. Os doentes foram classificados em EScl e EScd, como definido por Leroy e colaboradores<sup>4</sup>.

Durante a consulta de rotina, os doentes foram submetidos à história clínica e exame físico detalhado, para avaliar o envolvimento do comprometimento sistêmico da doença.

O envolvimento cutâneo foi avaliado através do score cutâneo de Rodnan modificado (SCRm), um método semi-quantitativo que estima o espessamento cutâneo, endurecimento e adesão da pele a planos profundos<sup>10,11</sup>.

O envolvimento vascular foi avaliado pela presença de fenômeno de Raynaud (FRy) e úlceras cutâneas, observadas em dedos, mãos, pés, tornozelos e pernas. Do sistema musculoesquelético foram pesquisados: sinovite, contratura articular, crepitação tendinosa, fraqueza e atrofia muscular, e elevação da enzima muscular creatinofosfoquinase (CPK).

O trato gastrointestinal foi avaliado dividindo os sintomas em: esôfago (disfagia e refluxo gastroesofágico), estômago (plenitude pós-prandial e vômitos), e intestino (diarreia e obstipação/dismotilidade).

Pesquisou-se envolvimento renal avaliando a presença de hipertensão arterial sistêmica (HAS), considerando valores superiores a 140 / 90 mmHg, presença de proteínas na análise da urina tipo I e crise renal

esclerodérmica (CRE), considerando azotemia e hipertensão arterial maligna.

O sistema pulmonar foi avaliado através da presença de dispneia; das provas de função respiratória (PFR), avaliando a presença ou não de padrão ventilatório restritivo; da radiografia de tórax (RXTX) e tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR), procurando o padrão de doença intersticial pulmonar (DIP) através de opacidade em vidro despolido ou fibrose. As PFR não avaliaram a capacidade de difusão de monóxido de carbono (DLCO) porque não dispomos deste recurso no nosso serviço. A suspeita de hipertensão arterial pulmonar (HAP) foi avaliada pelo ecocardiograma pesquisando o aumento da pressão sistólica do ventrículo direito (PSVD), calculada a partir da medida da velocidade de regurgitação tricúspide através da equação de Bernoulli simplificada, considerando valores superiores a 35 mmHg. Os doentes com PSVD superiores a 35 mmHg foram encaminhados para confirmação de HAP pela realização de cateterismo cardíaco direito, porém não foi possível analisar os resultados para este estudo.

O sistema cardíaco foi avaliado através da presença de taquicardia, pela realização de eletrocardiograma para pesquisa de bloqueio cardíaco e de ecocardiograma procurando diminuição da fração de ejeção (FE) e disfunção diastólica do ventrículo esquerdo (DDVE).

Foram avaliados os anticorpos antinucleares (ANA) por imunofluorescência indireta usando como substrato células HEP-2, com especial atenção ao padrão centrómero, e anticorpo antitopoisomerase-1, pelo método de fluorimetria. Outros anticorpos relacionados à ES não foram realizados porque não estão disponíveis neste serviço.

Os dados obtidos foram armazenados em planilha do

Microsoft Excel2007® para posterior análise estatística.

Os dados foram expressos do seguinte modo, para as variáveis quantitativas contínuas foram utilizadas as medidas: média, desvio padrão, frequência e percentagem. Para a comparação das variáveis quantitativas contínuas foi utilizado o teste *t* não pareado. Para a análise das variáveis quantitativas discretas foi utilizada a mediana e para comparação das mesmas, o teste de Mann-Whitney. Já para as variáveis categóricas a medida foi a frequência, utilizando-se para comparação o teste do qui-quadrado. Para comparação entre as variáveis categóricas foi utilizado o teste de Fisher. Foram considerados significantes valores de  $P \leq 0,05$ .

Para a realização do estudo, foi obtida a aprovação prévia do Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição.

## RESULTADOS

Nessa casuística, 44 (88%) doentes eram do sexo feminino. A idade média dos doentes foi  $52,3 \pm 12,4$  anos, variando entre 22 e 79 anos. O tempo de evolução da doença foi de  $10,6 \pm 7,9$  anos para a população total dos doentes (Tabela I).

Houve predomínio da forma clínica cutânea limitada observada em 35 (70%) doentes.

Quanto à avaliação do espessamento cutâneo, o valor mínimo do SCRm foi de 3, o máximo de 32, a mediana de 14 e o percentil 25 e 75 foram respectivamente de 9 e 17,7. Para a forma cutânea difusa, o score variou de 10 a 32, com mediana de 19 e percentil 25 e 75 respectivamente de 14,5 e 23,5 e para a forma limitada, a variação encontrada foi de 3 a 23, com mediana de 11 e percentil 25 e 75 respectivamente de 8,5 e 16 (Tabela II).

**TABELA I. DADOS DEMOGRÁFICOS E AUTOANTICORPOS NA POPULAÇÃO TOTAL DOS DOENTES COM ESCLEROSE SISTÊMICA E NOS SUBTIPOS CUTÂNEA LIMITADA E CUTÂNEA DIFUSA E COMPARAÇÃO DOS RESULTADOS ENTRE EScl E EScd**

	Pop Total (50)	EScl (35)	EScd (15)	P
Idade (anos)	$52,3 \pm 12,4$	$55,2 \pm 11,5$	$45,3 \pm 11,8$	0,0079*
Sexo Feminino	44 (88%)	33 (94,2%)	11 (73,3%)	0,058 (NS)
T. Evolução (anos)	$10,6 \pm 7,9$	$12,1 \pm 8,0$	$7,2 \pm 6,5$	0,0204*
ANA	40 (80%)	27 (77,1%)	13 (86,6%)	0,7021 (NS)
Padrão centrómero	17 (34%)	15 (42,8%)	2 (13,3%)	0,0089*
Antitopoisomerase-1	11 (22%)	3 (8,5%)	8 (53,3%)	0,0012*

ANA = anticorpos antinucleares; NS = não significativa; \* = significativa

**TABELA II. MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS, VASCULARES E MUSCULOESQUELÉTICAS NA POPULAÇÃO TOTAL DOS DOENTES COM ESCLEROSE SISTÊMICA, NOS SUBTIPOS CUTÂNEA LIMITADA E CUTÂNEA DIFUSA E COMPARAÇÃO DOS RESULTADOS ENTRE EScl E EScd**

	Pop Total (50)	EScl (35)	EScd (15)	P
Score de Rodnan <sup>+</sup>	14/9/17,7	11/8,5/16	19/14,5/23,5	0,0003*
Fenômeno Raynaud	50 (100%)	35 (100%)	15 (100%)	1 (NS)
Úlcera Cutânea	28 (56%)	16 (45,7%)	12 (80%)	0,0325*
Sinovite	8 (16%)	7 (20%)	1 (6,6%)	0,4074(NS)
Contratura	20 (40%)	12 (34,2%)	8 (53,3%)	0,2275(NS)
Crepitação	11 (22%)	5 (14,2%)	6 (40%)	0,0649 (NS)
Fraqueza Muscular	6 (12%)	3 (8,5%)	3 (20%)	0,3476 (NS)
Atrofia Muscular	6 (12%)	3 (8,5%)	3 (20%)	0,3476 (NS)
CPK Aumentada	10 (20%)	7 (20%)	3 (20%)	1 (NS)

NS = não significativa; \* = significativa; + = valores de: mediana/percentil-25/percentil-75

**TABELA III. MANIFESTAÇÕES ESOFAGIANAS, GASTROINTESTINAIS E RENAIIS NA POPULAÇÃO TOTAL DOS DOENTES COM ESCLEROSE SISTÊMICA, NOS SUBTIPOS CUTÂNEA LIMITADA E CUTÂNEA DIFUSA E COMPARAÇÃO DOS RESULTADOS ENTRE EScl E EScd**

	Pop Total (50)	EScl (35)	EScd (15)	P
Esôfago	40 (80%)	28 (80%)	12 (80%)	1,0000 (NS)
Estômago	27 (54%)	17 (48,5%)	10 (66,6%)	0,3545 (NS)
Intestino	21 (42%)	15 (42,8%)	6 (40%)	1,0000 (NS)
HAS	16 (32%)	13 (37,1%)	3 (20%)	0,3276 (NS)
Proteinúria	6 (12%)	3 (8,5%)	3 (20%)	0,3476 (NS)
Crise Renal	2 (4%)	0	2 (13,3%)	0,0857 (NS)

HAS = hipertensão arterial sistêmica; NS = não significativa.

Entre as principais manifestações da ES, encontrou-se a presença do FRy em 50 (100%) doentes. Ainda com relação às manifestações vasculares, verificamos a existência de úlceras cutâneas em 28 (56%) doentes do grupo total estudado. (Tabela II)

As manifestações musculoesqueléticas observadas foram: sinovite em 8 doentes (16%), contratura articular em 20 doentes (40%), crepitação tendinosa em 11 (22%) doentes, fraqueza muscular em 6 (12%) doentes e atrofia muscular em 6 (12%) doentes. Encontrou-se CPK elevada em 10 (20%) doentes da população total (Tabela II). Pela dificuldade de realização de biópsias musculares no serviço onde o trabalho foi desenvolvido, as mesmas não foram efectuadas.

O envolvimento do trato gastrointestinal foi importante em nossa casuística, sendo que os sintomas relacionados com o esôfago estavam presentes em 40 (80%) doentes, com o estômago em 27 (54%) doentes

e com o intestino em 21 (42%) doentes (Tabela III).

Relativamente às manifestações renais observou-se HAS em 16 (32%) doentes, proteinúria em 6 (12%) e CRE em apenas 2 (4%) dos casos analisados (Tabela III). Não foi realizada biópsia renal, porém as pacientes apresentaram insuficiência renal oligúrica rapidamente progressiva e hipertensão arterial de difícil controle.

As manifestações pulmonares encontradas foram dispneia em 18 (36%) doentes, padrão de DIP na RXTX em 18 (36%) e na TCAR em 22 (44%) doentes, padrão ventilatório restritivo nas provas de função respiratória em 21 (42%) e aumento da PSVD no ecocardiograma em 9 (18%) doentes (Tabela IV).

Entre as variáveis cardíacas analisadas palpitações foram observadas em 18 (36%) doentes, DDVE em 14 (28%), bloqueio cardíaco em 2 (4%) doentes. A diminuição da FE verificou-se em apenas 1 (2%) doente (Tabela IV).

**TABELA IV. MANIFESTAÇÕES PULMONARES E CARDÍACAS NA POPULAÇÃO TOTAL DOS DOENTES COM ESCLEROSE SISTÊMICA, NOS SUBTIPOS CUTÂNEA LIMITADA E CUTÂNEA DIFUSA E COMPARAÇÃO DOS RESULTADOS ENTRE EScl E EScd**

	Pop Total (50)	EScl (35)	EScd (15)	P
Dispneia	18 (36%)	13 (37,1%)	5 (33,3%)	1,0000 (NS)
Fibrose (RXTX)	18 (36%)	11 (31,4%)	7 (46,6%)	0,3477 (NS)
Fibrose (TCAR)	22 (44%)	14 (40%)	8 (53,3%)	0,4061 (NS)
Restritivo (PFR)	21 (42%)	12 (34,2%)	9 (60%)	0,1226 (NS)
↑ PSVD (ECO)	9 (18%)	6 (17,1%)	3 (20%)	1,0000 (NS)
Palpitação	18 (36%)	14 (40%)	4 (26,6%)	0,5231 (NS)
Bloqueio (ECG)	2 (4%)	0	2 (13,3%)	0,0857 (NS)
↓ FE (ECO)	1 (2%)	0	1 (6,6%)	0,3000 (NS)
DDVE (ECO)	14 (28%)	9 (25,7%)	5 (33,3%)	0,7328 (NS)

PSVD = pressão sistólica do ventrículo direito; FE= fração de ejeção; DDVE= disfunção diastólica do ventrículo esquerdo; NS = não significativa

**TABELA V. SUBTIPOS DA ESCLEROSE SISTÊMICA E ALGUMAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS EM ASSOCIAÇÃO COM ANTICORPO ANTITOPISOMERASE-1 E PADRÃO CENTRÓMERO DO ANA.**

	P. Centrômero (17)	Antitopoisomerase-1 (11)	P
EScl	15 (88,2%)	3 (27,3%)	0,0009 *
EScd	2 (11,8%)	8 (72,7%)	0,0019 *
Score Rodnan	12 / 9 / 16	15 / 10,5 / 21	0,1938 (NS)
Úlceras Digital	9 (52,9%)	9 (81,8%)	0,1456 (NS)
Fibrose Pul (TCAR)	6 (35,3%)	7 (63,6%)	0,1710 (NS)
↑ PSVD (ECO)	2 (11,7%)	1 (9,09%)	0,8718 (NS)

PSVD = pressão sistólica do ventrículo direito; NS = não significativa; \* = significativa

Quanto aos anticorpos encontramos as seguintes prevalências na população total estudada: ANA em 40 (80%) casos, havendo predomínio do padrão centrômero presente em 17 (34%) doentes e o antitopoisomerase-1 em 11 (22%) doentes (Tabela I).

Por outro lado, quando comparamos os doentes tendo como referência os autoanticorpos, encontramos que dos doentes com padrão centrômero do ANA, 88,2% apresentavam EScl, enquanto os indivíduos com antitopoisomerase-1, 72,7% apresentavam EScd (Tabela V). *Score* cutâneo de Rodnan modificado, úlcera cutânea, DIP avaliada pela TCAR e PSVD aumentada pelo ecocardiograma também foram comparados com relação aos anticorpos (Tabela V).

## DISCUSSÃO

A ES é uma doença rara e grave, caracterizada por um

alto nível de heterogeneidade clínica, com evolução imprevisível e alta mortalidade. Além disso, é resistente às terapias disponíveis e representa um dos maiores desafios no manejo das doenças reumáticas autoimunes, como nos estudos publicados<sup>12,13</sup>. Portanto, conhecer características clínicas dos doentes é extremamente importante para melhorar as estratégias e resultados com as terapias disponíveis.

Nesta população observou-se predomínio da doença no sexo feminino, somando 88% dos casos, assim como em outros estudos publicados<sup>14-17</sup>. Dos doentes com EScl 94,2% eram mulheres, enquanto que no grupo de doentes com EScd 73,3% eram do sexo feminino. Apesar desta diferença não ser estatisticamente significativa, provavelmente pela pequena casuística, parece haver associação entre EScd e maior proporção de doentes do sexo masculino quando comparado com EScl, como demonstrado em outras séries publicadas<sup>14,16,18,19</sup>.

A idade média da população total de doentes foi  $52,3 \pm 12,4$  anos, o grupo da EScl tinha uma idade média de  $55,2 \pm 11,5$  anos e o grupo da EScd de  $45,3 \pm 11,8$  anos, sendo esta diferença estatisticamente significativa, mostrando-nos que a EScd acomete indivíduos mais jovens, conforme verificado por outros autores<sup>6,14</sup>.

O tempo médio de evolução da doença da população total foi  $10,6 \pm 7,9$  anos, para doentes com EScl foi de  $12,1 \pm 8,0$  anos e na EScd foi de  $7,2 \pm 6,5$  anos, sendo esta diferença estatisticamente significativa. A principal diferença entre EScl e EScd é a velocidade com que a doença progride e a extensão e gravidade do envolvimento cutâneo e visceral. Assim, EScl tende a ter um início e evolução insidiosos com esclerose em extremidades e face, enquanto EScd tende a ter um início e evolução mais rápidos com espessamento cutâneo mais extenso<sup>14,20</sup>. Devido a esta característica o diagnóstico da EScd é geralmente mais precoce que o da EScl<sup>1,21</sup>.

Nesta casuística predominou a forma cutânea limitada da doença, contando 70% dos doentes, em concordância com estudos anteriores<sup>4,15,19,21</sup>.

Todos os doentes apresentaram espessamento cutâneo. A mediana do SCRm do grupo total estudado foi de 14, do grupo com EScd a mediana foi de 19 e no grupo de EScl a mediana foi de 11. O SCRm mostrou valores maiores na EScd que na EScl, sendo esta diferença estatisticamente significativa como demonstrada na Tabela II. Sampaio-Barros e cols. encontraram mediana do SCRm de 25 para EScd e de 11,5 para EScl, valores comparáveis aos deste estudo, especialmente para forma cutânea limitada<sup>22</sup>. Steen e Medsger encontraram que o espessamento cutâneo fornece uma medida substituta da gravidade da doença, com valor prognóstico, especialmente na EScd<sup>23</sup>. Hanitsch e cols. mostraram que scores mais elevados foram associados com uma maior frequência de fibrose pulmonar e sintomas do trato gastrointestinal superior, como também, de úlceras digitais e contraturas articulares<sup>2</sup>. No entanto, tanto doentes com EScd como EScl merecem um acompanhamento rigoroso na identificação precoce das manifestações orgânicas, pois estas podem acometer as duas formas da doença, diferindo apenas na velocidade de progressão e extensão do envolvimento visceral<sup>2</sup>.

O FRy é a primeira manifestação da doença em quase todos os doentes. *Stress* e temperaturas frias induzem a vasoconstrição exagerada de pequenas artérias e arteríolas dos dedos, manifestando clinicamente pa-

lidez e cianose, seguido por hiperemia reativa<sup>24</sup>. O FRy esteve presente em 100% da população estudada, assim como encontrado por Arias-Nuñez e cols.<sup>21</sup> e segundo a literatura, a prevalência de FRy varia de 90 a 100%<sup>1,16,18,25</sup>.

Esse fenômeno é decorrente de vasoespasma arterial reversível; entretanto, alguns doentes evoluem com dano vascular progressivo e redução permanente do fluxo sanguíneo, levando a formação de úlceras isquêmicas e necrose<sup>26</sup>. Úlceras cutâneas atuais e progressivas foram encontradas em 56% desta amostra, sendo 45,7% no grupo da EScl e 80% no grupo da EScd, e esta diferença foi estatisticamente significativa. Ingraham e Steen encontraram úlceras digitais em 58% dos 2080 doentes durante o curso da doença<sup>27</sup>. A frequência de úlceras digitais em grande coorte de doentes italianos foi estimada por Ferri e cols., em 54%<sup>16</sup>. Alivernini e cols. mostraram a ocorrência de úlceras cutâneas mais frequente em doentes com EScd<sup>28</sup>. Hanitsch e cols. encontraram úlceras digitais em 23,8% de 1200 doentes, e mostraram que quanto maior o ECRm, maior a frequência de úlceras digitais, sendo que em doentes com SCRm maior que 14, a frequência foi de 39,6%<sup>2</sup>.

A sinovite proliferativa e outras formas de envolvimento primário têm sido descritos na ES, porém a perda da mobilidade, dor e função articular prejudicada são geralmente consequências do espessamento cutâneo local e envolvimento dos tendões e bainha dos tendões. Crepitação tendinosa tem sido atribuída à tendinite ou tenossinovite fibrosa. Fraqueza muscular proximal, principalmente de cinturas escapulares e pélvicas, é comum na ES, notadamente na EScd, sendo a miopatia inflamatória simples a lesão mais prevalente, podendo ainda ser secundária a miopatia fibrosa, infarto muscular pela vasculopatia, devido ao uso de corticosteroides entre outras causas<sup>29</sup>.

As manifestações musculoesqueléticas encontram-se na Tabela II, e não houve diferença estatisticamente significativa quando comparamos EScl e EScd, provavelmente pela pequena casuística. Furst e cols. mostraram 38% de comprometimento articular e 20% de envolvimento muscular em doentes com EScd, coincidindo com os achados deste estudo<sup>30</sup>. Hanitsch e cols. verificaram elevação da CPK em apenas 11,8% dos doentes<sup>2</sup>. Walker e cols. encontraram atrofia muscular em 10,8% dos doentes com EScl e em 21,1% dos doentes com EScd, dados semelhantes aos achados deste trabalho<sup>14</sup>.

O envolvimento gastrointestinal é a complicação

visceral mais comum da ES<sup>31</sup>. O esôfago pode ser afetado em 70 a 90% dos doentes<sup>32,33</sup>, sendo a principal complicação o refluxo gastroesofágico decorrente da perda de ação peristáltica e da fraqueza do esfíncter esofágico inferior. Essa alteração pode levar ao esôfago de Barret e predispor ao adenocarcinoma de esôfago<sup>33,34</sup>. A deficiência motora grave do esôfago e o refluxo gastroesofágico correlacionam-se com a DIP, uma das causas de morte em ES<sup>33,35,36</sup>. As manifestações gástricas ocorrem devido a uma disfunção eletrofisiológica, que retarda o esvaziamento gástrico, contribuindo com o refluxo gastroesofágico. Além disso, pode ocorrer sangramento grave devido à ectasia vascular antral gástrica (GAVE)<sup>33,37</sup>. As manifestações intestinais podem afetar o intestino delgado e grosso, além do reto e ânus. O envolvimento do intestino delgado causa má absorção, algumas vezes pseudo-obstrução e pode levar à desnutrição grave<sup>33,37</sup>. Manifestações intestinais podem incluir diarreia, incontinência fecal e hemorragia<sup>33</sup>.

As manifestações gastrointestinais encontram-se na Tabela III, e não houve diferença estatisticamente significativa quando comparamos EScl e EScd. Sampaio-Barros e cols. detectaram sintomas esofágicos em 67,9% dos doentes<sup>22</sup>, Hanitsch e cols. em 65,4%<sup>2</sup> e Walker e cols. em 68,2% dos doentes com EScd e 66,8% dos doentes com EScl<sup>14</sup>.

Doentes com ES podem experimentar complicações renais graves. CRE ocorre em 5 a 10% dos doentes com ES, e pode apresentar-se com hipertensão arterial de início abrupto, insuficiência renal aguda, cefaleia, febre, retinopatia hipertensiva, encefalopatia e edema pulmonar. Doentes de maior risco para desenvolver crise renal são aqueles com EScd, forma rapidamente progressiva e tratamento recente com corticosteroides. Tratamento precoce e agressivo com inibidores da enzima de conversão da angiotensina tem melhorado o prognóstico na CRE, embora 40% dos doentes possam requerer diálise, e a mortalidade em 5 anos seja de 30 a 40%<sup>38</sup>.

As manifestações renais encontram-se na Tabela III, e apesar de não encontrarmos diferenças estatisticamente significativas entre os grupos, nossos números não diferem muito da literatura internacional. Hanitsch e cols. observaram proteinúria em 9,6% dos doentes<sup>2</sup>. Czirják e cols. mostraram CRE em 5,5% dos doentes<sup>15</sup>.

Envolvimento pulmonar é comum na ES e as manifestações principais incluem a DIP e a doença vascular pulmonar levando a HAP<sup>39</sup>, que são a principal

causa de morbidade e mortalidade na ES<sup>39,40</sup>. A TCAR permite um diagnóstico mais precoce que a radiografia<sup>41</sup>. As provas de função respiratória são importantes para diagnóstico, prognóstico e avaliação funcional<sup>42</sup>. A DIP desenvolve-se mais frequentemente na EScd, no curso da qual é mais precoce e grave, sendo a presença do antitopoisomerase-1 um fator de risco para a manifestação<sup>41</sup>, que pode ser responsável por 16% das mortes na ES<sup>39</sup>. HAP associada a ES é particularmente agressiva, sendo responsável por quase 30% das mortes na ES<sup>40</sup>, e está associada com um tempo médio de sobrevida de apenas 1 ano<sup>43</sup>. Detecção precoce da HAP e início imediato de terapias efetivas são considerados essenciais no manejo da doença<sup>44,45</sup>.

Na Tabela IV observamos as manifestações pulmonares e novamente os dados deste estudo são semelhantes aos da literatura e, apesar de não haver diferença significativa entre EScl e EScd, há uma tendência de maior envolvimento pulmonar na EScd. Walker e cols. mostraram fibrose pulmonar em 34,7% das EScl e 53,4% das EScd, padrão restritivo na PFR em 26,7% das EScl e 49,3% das EScd, e HAP em 20,5% das EScl e em 22,3% das EScd<sup>14</sup>. Vonk e cols. observaram DIP avaliada pela TCAR em 47%, e HAP em apenas 9,9% dos doentes holandeses<sup>8</sup>. Mcnearney e cols. verificaram 25% de envolvimento pulmonar significativo nos doentes com ES<sup>46</sup>. Arias-Núñez e cols. observaram PSVD aumentada pelo ecocardiograma em 21% dos doentes<sup>21</sup>.

As manifestações cardíacas primárias incluem distúrbios no sistema de condução, arritmias, insuficiência ventricular esquerda, insuficiência cardíaca congestiva e pericardite. As manifestações cardíacas verificadas no nosso estudo podem ser observadas na Tabela IV. Ferri e cols. encontraram 35% dos doentes com envolvimento cardíaco<sup>16</sup>. Hanitsch e cols. observaram alterações de condução em 13,9% e DDVE em 13,5% dos doentes<sup>2</sup>. Czirják e cols. mostraram envolvimento cardíaco em 33,1% dos doentes<sup>15</sup>.

Autoanticorpos contra constituintes do núcleo e principalmente do nucléolo têm sido associados a ES desde os anos 60, quando foram identificados<sup>47</sup>. Autoanticorpos apresentam interessantes associações com manifestações específicas, como o anti-centrómero, associado às formas limitadas da doença e prognóstico favorável, e o antitopoisomerase-1 associado à doença cutânea difusa, fibrose pulmonar e maior gravidade da doença<sup>13,48,49</sup>.

Observou-se que houve maior prevalência do padrão centrómero na EScl e do antitopoisomerase-1 na

EScd (Tabela I). Vonk e cols. demonstraram anticorpo anti-centrômero em 30% e antitopoisomerase-1 em 22% dos doentes com ES<sup>8</sup>, dados muito parecidos com os da nossa casuística.

Por outro lado, quando comparamos os doentes tendo como referência os autoanticorpos, encontramos que, dos doentes com padrão centrômero do anticorpo antinuclear, 88,2% tinham EScl, enquanto os indivíduos com antitopoisomerase-1, 72,7% tinham EScd, resultados com diferença estatisticamente significativa, reforçando a relação entre as formas clínicas de ES e a presença destes autoanticorpos (Tabela V). Esses resultados corroboram os encontrados por Steen, que também demonstrou nítida correlação entre anti-centrômero com EScl e antitopoisomerase-1 com EScd<sup>49</sup>.

Não encontramos diferença estatisticamente significativa entre o envolvimento cutâneo, úlceras digitais, DIP ou HAP em associação com a presença de padrão centrômero e antitopoisomerase-1 (Tabela V), provavelmente pela pequena casuística. Steen mostrou associação de úlceras digitais com estes dois autoanticorpos<sup>49</sup>, e esta associação foi encontrada também neste relato, sendo que nos indivíduos com padrão centrômero e com antitopoisomerase-1, 52,9% e 81,8% respectivamente, tinham úlceras cutâneas. Observamos também maior ocorrência de DIP no grupo de doentes com antitopoisomerase-1 (63,6%), embora não estatisticamente significativa. Autoanticorpos na ES são muito específicos e associados com manifestações clínicas significantes e deveriam ser considerados para monitoração de doentes, tratamento e prognóstico<sup>49</sup>.

## CONCLUSÃO

Manifestações sistêmicas múltiplas e graves são responsáveis pela alta morbidade e mortalidade na ES. Esta pequena amostra confirma que os doentes deste serviço apresentam características clínicas semelhantes aos doentes de outros serviços do Brasil e do mundo. Os autoanticorpos têm importante associação com forma clínica da doença e com manifestações clínicas específicas.

### CORRESPONDÊNCIA PARA

Glauce Rejane Leonardi Bertazzi  
Endereço: Rua Max Brandt, no 355. Damha II  
São José do Rio Preto – SP  
CEP: 15061-746  
Email: glbertazzi@netsite.com.br

## REFERÊNCIAS

1. Scussel-Lonzetti L, Joyal F, Raynauld J-P, et al. Predicting mortality in systemic sclerosis. Analysis of a cohort of 309 French Canadian patients with emphasis on features at diagnosis as predictive factors for survival. *Medicine (Baltimore)* 2002;81:154-167.
2. Hanitsch LG, Burmester G-R, Witt C, Hunzelmann N, et al. Skin sclerosis is only of limited value to identify SSc patients with severe manifestations – an analysis of a distinct patient subgroup of the German Systemic Sclerosis Network (DNSS) Register. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:70-73.
3. Allanore Y, Avouac J, Kahan A. Systemic sclerosis: an update in 2008. *Joint Bone Spine* 2008;75:650-655.
4. Leroy EC, Black C, Fleischmajer R, et al. Scleroderma (systemic sclerosis) – classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 1988;15:202-205.
5. Mayes MD. Systemic Sclerosis: Clinical Features In: Klippel JH, Stone JH, Crofford LJ, and White PH, Editors. *Primer on the Rheumatic Diseases. Thirteenth Edition. New York: Springer; 2008. p.334-350.*
6. Varga J. Systemic Sclerosis: Epidemiology, Pathology and Pathogenesis. In: Klippel JH, Stone JH, Crofford LJ, White PH, Editors. *Primer on the Rheumatic Diseases. Thirteenth Edition. New York: Springer; 2008. p.351-358.*
7. Chiffot H, Fautrel B, Sordet C, Chatelus E, Sibilia J. Incidence and prevalence of systemic sclerosis: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum* 2008;37:223-235.
8. Vonk MC, Broers B, Heijdra YF, et al. Systemic sclerosis and its pulmonary complications in The Netherlands: an epidemiological study. *Ann Rheum Dis* 2009;68:961-965.
9. Masi AT. Subcommittee for Scleroderma Criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee: Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1980;23: 581-590.
10. Hesselstrand R, Scheja A, Wildt M, Akesson A. High-frequency ultrasound of skin involvement in systemic sclerosis reflects oedema, extension and severity in early disease. *Rheumatology (Oxford)* 2008;84-87.
11. Amjadi S, Maranian P, Furst DE, et al. Course of the modified Rodnan skin thickness score in systemic sclerosis clinical trials. *Arthritis Rheum* 2009;60:2490-2498.
12. Varga J, Abraham D. Systemic sclerosis: a prototypic multisystem fibrotic disorder. *J Clin Invest* 2007;117:557-567.
13. Matucci-Cerinic M, Steen V, Nash P, Hachulla E. The complexity of managing systemic sclerosis: screening and diagnosis. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48 suppl3:iii8-iii13.
14. Walker UA, Tyndall A, Czirják L, et al. Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research group database. *Ann Rheum Dis* 2007;66:754-763.
15. Czirják L, Kumánovics G, Varjú C, et al. Survival and causes of death in 366 Hungarian patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:59-63.
16. Ferri C, Valentini G, Cozzi F, et al. Systemic Sclerosis Study Group of the Italian Society of Rheumatology (SIR-GSSc). Systemic Sclerosis: demographic, clinical, and serologic features and survival in 1012 Italian patients. *Medicine (Baltimore)* 2002;81:139-153.
17. Steen VD, Medsger TA Jr. Severe Organ Involvement in Systemic Sclerosis with Diffuse Scleroderma. *Arthritis Rheum* 2000; 43:2437-2444.

18. Coral-Alvarado P, Pardo AL, Castaño-Rodríguez N, Rojas-Villarraga A, Anaya J-M. Systemic sclerosis: A world wide global analysis. *Clin Rheumatol* 2009;28:757-765.
19. Hesselstrand R, Scheja A, Akesson A. Mortality and causes of death in a swedish series of systemic sclerosis patients. *Ann Rheum Dis* 1998;57:682-686.
20. Krieg T, Takehara K. Skin disease: a cardinal feature of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48 suppl3:iii14-iii18.
21. Arias-Nuñez MC, Llorca J, Vazquez-Rodriguez TR, et al. Systemic sclerosis in northwestern Spain. A 19-year epidemiologic study. *Medicine (Baltimore)* 2008;87:272-280.
22. Sampaio-Barros PD, Samara AM, Marques Neto JF. Estudo sobre as diferentes formas clínicas e escores cutâneos na esclerose sistêmica. *Rev Bras Reumatol* 2004;44:1-8.
23. Steen VD, Medsger TA Jr. Improvement in skin thickening in systemic sclerosis associated with improved survival. *Arthritis Rheum* 2001;44:2828-2835.
24. Hummers LK, Wigley FM. Escleroderma. In: Imboden, J; Hellmann D, Stone J, Editors. *Current Rheumatology Diagnosis & Treatment*. Second Edition. Lange Medical Books/ McGraw-Hill; 2007. p.228-236.
25. Guidolin F, Esmanhotto L, Magro CE, Silva MB, Skare TL. Prevalência de achados cutâneos em portadores de esclerose sistêmica - Experiência de um hospital universitário. *An Bras Dermatol* 2005;80:481-486.
26. Denton CP, Korn JH. Digital ulceration and critical ischaemia in scleroderma. *Scleroderma Care Res* 2003;1:12-16.
27. Ingraham KM, Steen VD. Morbidity of digital tip ulcerations in scleroderma [abstract]. *Arthritis Rheum* 2006;54:578.
28. Alivernini S, De Santis M, Tolusso B, et al. Skin ulcers in systemic sclerosis : Determinants of presence and predictive factors of healing. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:426-435.
29. Akesson A, Fiori G, Krieg T, van den Hoogen FHJ, Seibold JR. Assessment of skin, joint, tendon and muscle involvement. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21:S5-S8.
30. Furst DE, Clements PJ, Wong WK, et al. Effects of the American College of Rheumatology systemic sclerosis trial guidelines on the nature of systemic sclerosis patients entering a clinical trial. *Rheumatology (Oxford)* 2001; 40:615-622.
31. Denton CP, Black CM. Scleroderma – clinical and pathological advances. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004;18:271-290.
32. Clements PJ, Becvar R, Drosos AA, Ghattas L, Gabrielli A. Assessment of gastrointestinal involvement. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21:S15-S18.
33. Forbes A, Marie I. Gastrointestinal complications: the most frequent internal complications of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:iii36-iii39.
34. Wipff J, Allanore Y, Soussi F, et al. Prevalence of Barrett's Esophagus in Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheum* 2005;52:2882-2888.
35. Steen V. Pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: risk factors and diagnosis. *Scleroderma Care Res* 2006; 3:14-22.
36. Marie I, Dominique S, Levesque H, et al. Esophageal involvement and pulmonary manifestations in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2001;45:346-354.
37. Sallam H, McNearney TA, Chen JD. Systematic review: pathophysiology and management of gastrointestinal dysmotility in systemic sclerosis (scleroderma). *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:691-712.
38. Denton CP, Lapadula G, Mouthon L, Müller-Ladner U. Renal complications and scleroderma renal crisis. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:iii32-iii35.
39. Wells AU, Steen V, Valentini G. Pulmonary complications: one of the most challenging complications of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:iii40-iii44.
40. Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis* 2007;66:940-944.
41. Mouthon L, Berezne A, Brauner M, Kambouchner M, Guillevin L, Valeyre D. Interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Rev Mal Respir* 2009;26:e1-e11.
42. Behr J, Furst DE. Pulmonary function tests. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:65-67.
43. Kawut SM, Taichman DB, Archer-Chicko CL, Palevsky HI, Kimmel SE. Hemodynamics and survival in patients with pulmonary arterial hypertension related to systemic sclerosis. *Chest* 2003;123:344-350.
44. McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension the impact of epoprostenol therapy. *Circulation* 2002;106:1477-1482.
45. Galie N, Rubin LJ, Hoeper MM, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:2093-2100.
46. Mcnearney TA, Reveille JD, Fischbach M, et al. Pulmonary involvement in systemic sclerosis: associations with genetic, serologic, sociodemographic, and behavioral factors. *Arthritis Rheum* 2007;57:318-326.
47. Rothfield NF, Rodnan GP. Serum antinuclear antibodies in progressive systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1968;11:607-617.
48. Andrade LEC, Leser PG. Auto-Anticorpos na Esclerose Sistêmica (ES). *Rev Bras Reumatol* 2004;44:215-223.
49. Steen VD. Autoantibodies in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 2005;35:35-42.