

Revisão das Manifestações Extracutâneas da Esclerose Localizada

F. Morgado¹, M. Batista¹, H. Oliveira¹, M. Gonçalves¹

¹Serviço de Dermatologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

RESUMO – A morfeia, ou esclerodermia localizada, é uma doença do tecido conjuntivo na qual o excesso de deposição de colagénio leva ao desenvolvimento de lesões escleróticas. Inicialmente distinguida da esclerose sistémica pela ausência de manifestações sistémicas, envolvimento limitado à pele e curso relativamente benigno, sabe-se actualmente que a esclerose localizada pode estar associada a múltiplas manifestações extracutâneas. No presente artigo faz-se uma revisão da literatura das manifestações extracutâneas associadas a esta doença, nomeadamente musculoesqueléticas, neurológicas, oftalmológicas, gastrointestinais, respiratórias, cardíacas e renais.

PALAVRAS-CHAVE – Esclerodermia Localizada/classificação; Esclerodermia Localizada/complicações; Esclerodermia Localizada/fisiopatologia.

Extracutaneous Manifestations of Localized Scleroderma: A Review

ABSTRACT – *Morphea or localized scleroderma is a connective tissue disorder in which excess collagen deposition leads to the development of sclerotic lesions. Initially distinguished from systemic sclerosis by the absence of systemic manifestations, involvement limited to the skin and a relatively benign course, it is now known that localized sclerosis may be associated with multiple extracutaneous manifestations. This article reviews the musculoskeletal, neurological, ophthalmological, gastrointestinal, respiratory, cardiac and renal manifestations of this disease.*

KEYWORDS – *Scleroderma, Localized/classification; Scleroderma, Localized/complications; Scleroderma, Localized/physiopathology.*

INTRODUÇÃO

A morfeia, também designada esclerodermia localizada (EsL), é uma doença do tecido conjuntivo de etiologia desconhecida, na qual o excesso de deposição de colagénio leva ao desenvolvimento de lesões escleróticas. O seu espectro clínico é heterogéneo, existindo múltiplos fenótipos, consoante a extensão e profundidade do envolvimento esclerótico.

Embora classicamente distinguida da esclerose sistémica pelo seu curso relativamente benigno, com envolvimento limitado à pele e ausência de manifestações sistémicas, sabe-se actualmente que a EsL pode apresentar-se com múltiplas manifestações extracutâneas. Estas manifestações podem estar directamente relacionadas com o processo fibrótico dos tecidos subjacentes à pele e/ou a outros

mecanismos ainda pouco esclarecidos.¹ Assim este artigo procura fazer uma revisão da literatura relativamente às principais manifestações extracutâneas associadas à esclerodermia localizada.

FISIOPATOLOGIA

Os mecanismos fisiopatológicos associados à morfeia são ainda pouco claros. A disfunção endotelial parece representar o primeiro passo no desenvolvimento das lesões, desempenhando a desregulação do sistema imunitário e a formação excessiva de matriz extracelular um papel primordial na patogénese da doença.² Estes mecanismos são também essenciais na esclerose sistémica, sendo que a maioria dos determinantes fisiopatológicos da morfeia são deduzidos desta doença.³

Correspondência: Maria Francisca Jácome Morgado
Serviço de Dermatologia - Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
Praceta Prof. Mota Pinto - 3000-075, Coimbra, Portugal
Tel.: +351 239 400 420
E-mail: fjacomemorgado@gmail.com
DOI: <https://dx.doi.org/10.29021/spdv.76.2.881>

Recebido/Received
09 Janeiro/January 2018
Aceite/Accepted
18 Março/March 2018

Educação Médica Contínua

Embora não existam estudos genéticos específicos, parece haver uma predisposição genética, sugerida nomeadamente pela sua associação a outras doenças autoimunes. A implicação de mecanismos autoimunes é ainda favorecido pela maior frequência de autoanticorpos (anticorpos antinucleares (ANA), anti-ssDNA e anticorpos antihistona) comparativamente com a população normal, ainda que a sua correlação com a atividade da doença seja difícil de estabelecer.⁴ Como factores ambientais têm sido propostos vários, como traumatismos, radiação, fármacos e infecções virais ou bacterianas, como a doença de Lyme.⁵

Assim, acredita-se que a predisposição genética associada a factores ambientais, determinam a lesão endotelial, com aumento da expressão de moléculas de adesão e libertação de quimiocinas. Estas desencadeiam o processo inflamatório com recrutamento celular, sobretudo de linfócitos do tipo T *helper* (Th). Estes, através da produção de interleucinas, interferão (IFN)-alfa, IFN-gama e o *transforming growth factor* (TGF)-beta, levam por sua vez ao recrutamento e activação de fibroblastos e miofibroblastos com produção excessiva de colagénio, fibronectina e proteoglicanos, culminando num processo fibrótico dérmico que substitui os anexos cutâneos e a hipoderme.

O mecanismo pelo qual a doença parece afectar múltiplos locais dentro de uma determinada área anatómica não está bem definido. Dado que a lesão vascular parece ser um evento crucial na patogénese, é sugerida a hipótese de uma disfunção vascular local que ocorre no contexto de doença autoimune.⁶

CLASSIFICAÇÃO DA MORFEIA

A morfeia apresenta múltiplos fenótipos clínicos, havendo vários esquemas de classificação propostos. O presente artigo opta pelos critérios de Laxer e Zulian,⁷ classificação utilizada pela Sociedade Europeia de Reumatologia Pediátrica. Estes autores descrevem cinco subtipos: (1) morfeia circunscrita, incluindo a variante superficial e profunda; (2) morfeia generalizada; (3) morfeia linear, com as variantes com envolvimento do tronco/membros ou envolvimento cefálico; (4) morfeia pansclerótica; (5) morfeia mista.

1. Morfeia Circunscrita

1.1 Superficial – conhecida como morfeia em placa, é caracterizada por lesões ovais ou redondas, isoladas ou múltiplas, endurecidas e bem delimitadas, com atrofia cutânea, perda dos anexos cutâneos e alterações pigmentares. Muitas vezes é precedida por uma fase edematosa ou limitada por um anel violáceo inflamatório (*lilac ring*) quando em progressão (Fig. 1). Envolve uma ou duas áreas anatómicas (geralmente tronco e/ou região proximal dos membros). Do ponto de vista histopatológico, o atingimento é superficial, afetando apenas derme e hipoderme.

1.2 Profunda – é caracterizada por lesões ovais ou redondas, isoladas ou múltiplas, com envolvimento da derme, tecido adiposo, fáscia e por vezes músculo. O local de envolvimento primário pode ser mais profundo (fáscia ou músculo) sem envolvimento da pele suprajacente.



Figura 1 - Morfeia circunscrita superficial com atrofia e hiperpigmentação central e esboço de *lilac ring*.

2. Morfeia Generalizada – caracteriza-se por placas individuais (4 ou mais e maiores que 3 cm) que se tornam confluentes e envolvem mais de duas das sete principais áreas anatómicas (cabeça/pescoço, membros superiores, membros inferiores, face anterior e posterior do tronco). Geralmente tem atingimento do tipo superficial, limitado à derme. Dado que o envolvimento cutâneo é por vezes extenso, é importante o diagnóstico diferencial com a esclerose sistémica (Fig. 2).

3. Morfeia Linear – neste subtipo, as lesões cutâneas seguem um padrão linear que envolve a derme, tecido adiposo, por vezes músculo e osso. Os seus subtipos



Figura 2 - Morfeia generalizada com placas confluentes sobretudo no tronco e raiz do membro inferior.



Figura 3 - Morfeia linear com envolvimento do membro inferior direito, causando assimetria marcada, atrofia linear da nádega e coxa e limitação funcional.

dependem do local de envolvimento anatómico. É a forma mais comum nas crianças e jovens.

3.1 Morfeia linear com envolvimento do tronco e/ou membros – placas escleróticas atróficas lineares que podem envolver progressivamente todo o membro e causar deformação definitiva (Fig. 3).

3.2 Morfeia linear com envolvimento da cabeça – Nesta localização apresenta duas formas, apesar de alguns autores as considerarem como espectro clínico da mesma doença⁸:

3.2.1 Morfeia em Golpe de Sabre (MGS) – caracterizada por uma banda esclerótica unilateral que envolve o couro cabeludo e a região frontoparietal, maioritariamente sem extensão abaixo da linha de implantação das sobrancelhas. O seu nome metafórico deriva da aparente semelhança que a lesão clínica poderá ter com a de um golpe induzido por um sabre (Fig 4).



Figura 4 - Morfeia em golpe de sabre com envolvimento frontal paramediano causando faixa de alopecia linear na orla frontal mas sem envolvimento inferior à arcada supraciliar.

3.2.2 Síndrome de Parry-Romberg (SPR) – é uma forma de atrofia hemifacial progressiva, com atrofia significativa dos tecidos moles e envolvimento também do andar inferior da face.

4. Morfeia Panesclerótica – é uma forma muito rara, com apresentação similar à da morfeia generalizada, no entanto, distingue-se desta pelo envolvimento profundo de estruturas subcutâneas (músculo, tendões, osso). Poupa as extremidades dos dedos, o que contribui para o seu diagnóstico diferencial com a esclerose sistêmica. Ambas tendem a poupar o complexo aréolo-mamilar.

5. Morfeia Mista – Definida pela coexistência, no mesmo doente, de dois ou mais subtipos descritos (Fig. 5).



Figura 5 - Morfeia mista (linear e generalizada).

MANIFESTAÇÕES EXTRACUTÂNEAS

A morfeia pode ter repercussões extracutâneas, havendo cada vez mais estudos sobre esta temática (Tabela 1). Zulian *et al*,⁹ que avaliaram 750 crianças com EsL, encontraram manifestações extracutâneas em cerca de 22,4% dos casos, sendo 47,2% articulares, 17,1% neurológicas, 9,3% vasculares, 8,3% oculares, 6,2% gastrointestinais, 2,6% respiratórias, 1% cardíacas, 1% renais e, em 7,3% dos casos, associação a outras doenças autoimunes.

De uma forma geral, subtipos com processo esclerótico mais extenso e sobretudo mais profundo, têm maior probabilidade de apresentar envolvimento de outros órgãos

Educação Médica Contínua

Tabela 1 - Manifestações extracutâneas descritas em associação com a esclerose localizada.

SISTEMA/ÓRGÃO ENVOLVIDO	ASSOCIAÇÕES FREQUENTES, MAIS RARAS E OCASIONAIS
Musculoesquelético	Atralgias, artrite, contraturas peri-articulares, atrofia muscular, distonia, espasmos musculares, assimetria no crescimento ósseo, problemas cosméticos, sinovite, tenossinovite, meloreostose, hiperostose
Neurológico	Epilepsia, cefaleias (enxaquecas), deterioração cognitiva, hemiparésia, distúrbios do movimento, perturbações do comportamento, disartria, afasia, envolvimento dos pares craneanos, parestesias, disestesias, espinha bífida, aneurismas intracranianos, calcificações intracranianas, cavernomas
Oftalmológico	Enoftalmia, epífora, rarefação ou alopecia cicatricial dos cílios e supracílios e xeroftalmia, uveíte anterior, episclerite, queratite, vasculite ocular, parésia do terceiro par, midríase, neurorretinite, papilite, papiledema, pseudopapiledema, estrabismo paralítico e erros refractivos*
Gastrointestinal	Pirose, disfagia, náuseas, epigastralgias, recessão gengival, atrofia e outros defeitos da raiz dentária, reabsorção óssea alveolar
Respiratório	Defeitos pulmonares restritivos, tosse, dispneia e insuficiência respiratória
Cardíaco	Distúrbios da regulação autonómica e outras arritmias subclínicas
Renal	Estenose artéria renal, nefropatia IgM*

A **negrito** achados mais frequentes; * achados ocasionais

ou sistemas. Assim, especial atenção deverá ser dada às formas de morfeia generalizada, linear e circunscrita profunda.¹⁰

ENVOLVIMENTO MUSCULOESQUELÉTICO

O envolvimento musculoesquelético é a principal manifestação extracutânea da EsL. Está geralmente relacionado com o atingimento em profundidade do processo inflamatório, como o que acontece nas formas de morfeia linear com envolvimento de um membro. Podem, neste contexto, ocorrer contracturas peri-articulares, atrofia, distonia, espasmos musculares e assimetria no crescimento ósseo, condicionando limitação funcional irreversível e problemas cosméticos.^{11,12} O envolvimento articular ocorre em 30% - 52% dos doentes com morfeia linear, sendo a artralgia o principal sintoma. Menos frequentemente pode ocorrer artrite (oligoartrite e poliartrite).¹³

Embora mais frequentemente as manifestações musculoesqueléticas correspondam à área anatómica afectada pela lesão cutânea, tal não é a regra. Zulian *et al* concluíram que em um quarto dos doentes com artrite, a articulação envolvida não tinha relação com o local de esclerose cutânea. Nesse mesmo estudo, os doentes com artrite tinham uma positividade para o factor reumatóide superior em relação aos restantes (30% versus 13,8% respectivamente).⁹

O envolvimento osteoarticular pode ser grave ao ponto de exigir a necessidade de intervenção cirúrgica; assim o mostrou um estudo em 51 crianças com EsL com envolvimento de membro, no qual 16% das crianças necessitaram de correção cirúrgica a curto ou a longo prazo.¹⁴

Para avaliar o envolvimento musculoesquelético, o médico pode recorrer a exames complementares de diagnóstico, como a ressonância magnética nuclear (RMN), a ecografia e a electromiografia (EMG).

Estudos com RMN em indivíduos com morfeia linear detectaram alterações articulares na presença e ausência de suspeita clínica (96% e 38% respectivamente) dessas mesmas alterações. Os principais achados foram espessamento da fáscia (60%), sinovite articular (40%) e tenossinovite (21%).¹¹ Outro estudo revelou edema da medula óssea em 24% dos doentes com formas lineares.¹⁵ Existem ainda relatos de associação a meloreostose (displasia óssea esclerótica) sobretudo dos ossos longos, com osteosclerose e hiperostose lineares.¹⁶ Estes achados imagiológicos obtidos com ressonância magnética (RM), nomeadamente a atrofia da derme/hipoderme, músculo e fáscia, modificam-se de forma concordante com a resposta clínica às diferentes terapêuticas, justificando a utilização da RM para monitorizar a terapêutica.¹⁵

A ecografia permite também detectar alterações em doentes com esclerodermia localizada, nomeadamente esclerose e/ou atrofia muscular e do tecido adiposo, aumento do fluxo sanguíneo (se utilizado Doppler) e aumento da ecogenicidade.¹⁷ Parece ser um exame mais sensível que o exame clínico para identificar lesões clinicamente inaparentes e detectar atividade musculoesquelética da doença, sobretudo em formas de morfeia profunda.¹⁸ Comparativamente aos restantes exames disponíveis este poderá ser útil sobretudo em crianças, dado tratar-se de um exame não invasivo que não utiliza radiação ionizante.

O EMG permite avaliar o acometimento muscular, revelando assimetrias no padrão miopático e padrões do tipo miopatia inflamatória regional.^{12,19}

ENVOLVIMENTO NEUROLÓGICO

O envolvimento neurológico é a segunda manifestação extracutânea mais comum e ocorre sobretudo em formas de morfeia linear com envolvimento da cabeça, nos seus subtipos de MGS e SPR. Existem escassos relatos de acometimento neurológico associado a outras formas de esclerodermia, mas habitualmente o envolvimento neurológico é menos grave.^{20,21} Os sintomas e achados imagiológicos são semelhantes na MGS e SPR, embora mais frequentes no último, o que é expectável dada a sua maior gravidade.²²

Nas formas lineares com envolvimento da cabeça o sistema nervoso central (SNC) é afetado em 18% - 47% dos doentes.^{21,23} As lesões neurológicas tipicamente ocorrem vários anos após as lesões cutâneas, embora possam ocorrer de forma síncrona ou até mesmo precedê-las. Estão realmente descritos alguns casos de epilepsia que se manifestou antes da esclerose cutânea.^{20,24,25}

As principais manifestações neurológicas são, em primeiro lugar, a epilepsia, seguida as cefaleias (sobretudo enxaquecas) e deterioração cognitiva ligeira. Esta última está associada a uma atrofia cerebral e pode facilmente passar despercebida na ausência de outros sintomas neurológicos óbvios.²⁶ Podem também ocorrer défices neurológicos focais como hemiparésia, disartria, afasia, distúrbios do movimento, perturbações do comportamento ou distúrbios cognitivos mais graves com deterioração intelectual acentuada, envolvimento dos pares cranianos, parestesias e disestesias.²⁷⁻²⁹ A morfeia linear com envolvimento dos membros inferiores, nádegas ou região abdominal inferior está frequentemente associada a espinha bífida oculta, com relatos de 30% a 70%.³⁰

Os sintomas geralmente refletem a presença de achados patológicos intracranianos, sendo que 85%-90% dos doentes com MGS e sintomas neurológicos têm alterações na RM,²⁸ sobretudo lesões ao nível da substância branca, calcificações intracranianas e atrofia cerebral (focal ou hemisférica). Podem também ocorrer aneurismas intracranianos e cavernomas.²⁶ Algumas lesões do SNC simulam processos desmielinizantes ou tumores infiltrativos, causando dificuldades diagnósticas sobretudo se a localização no SNC não for concordante com a lesão cutânea.

Embora estudos mais antigos revelem que as lesões cerebrais se localizam preferencialmente do lado da lesão cutânea, outros mais recentes encontraram um envolvimento cerebral predominantemente bilateral (61%), com apenas 33% dos casos com lesões somente ipsilaterais e 6% contralaterais.^{23,27}

A ausência de relação anatómica com a esclerose cutânea apoia a teoria de um mecanismo fisiopatológico sistémico ou regional. O estudo anatomopatológico de biópsias cerebrais em doentes com EsL revelou inflamação linfocítica perivascular crónica e malformações vasculares.^{26,29,31}

Existem várias teorias propostas para explicar o envolvimento do sistema nervoso central, nomeadamente, inflamação crónica, distúrbios da perfusão, disgenesia cortical, processo autoimune e sobre-excitação do sistema nervoso simpático. Globalmente presume-se que o processo inflamatório que ocorre ao nível do parênquima cerebral e vasos leve a uma vasculopatia, também observada noutros processos autoimunes, condicionando distúrbios da perfusão e disgenesia cortical.^{28,32}

O facto de as manifestações neurológicas melhorarem com terapêutica imunossupressora sistémica, cimenta a ideia de um processo inflamatório regional e/ou sistémico como causa do envolvimento do SNC. São exemplos casos de crises convulsivas refratárias aos antiepilépticos convencionais com resolução após toma de imunossupressores; um caso de hemiparésia que melhorou com corticosteróides orais; e um caso de cefaleias intensas que aliviaram com metotrexato.^{21,33} Tal como as manifestações clínicas neurológicas, também os achados neurorradiológicos parecem melhorar com o tratamento imunossupressor sistémico.

Por outro lado, os achados neurorradiológicos e a actividade da doença cutânea, parecem ocorrer de forma independente, no sentido em que os primeiros geralmente se mantêm relativamente estáveis ao longo do tempo, enquanto o processo esclerótico cutâneo pode reverter.²³

Apesar da incidência relevante de sintomas neurológicos e achados neurorradiológicos em doentes com MGS/SPR, o emprego de exames de imagem não está ainda padronizado. Alguns autores sugerem RM inicial como rastreio em todos os doentes com MGS e como estudo na eventualidade de desenvolverem sintomas.²¹ Independentemente da conduta diagnóstica, no que aos exames complementares diz respeito, o reconhecimento clínico e precoce do envolvimento neurológico é imperativo para que o tratamento apropriado possa ser iniciado.³⁴

ENVOLVIMENTO OFTALMOLÓGICO

O envolvimento oftalmológico ocorre quase exclusivamente em formas lineares com envolvimento cefálico, isto é MGS e SPR, sendo mais prevalente quando a doença cutânea se desenvolve precocemente.^{9,35} Um estudo revelou uma prevalência de cerca de 14,2% em doentes com MGS, 3,9% com morfeia generalizada, 1,3% com morfeia linear sem envolvimento cefálico e 0,8% com morfeia circunscrita superficial.

As manifestações oculares mais comuns são consequência directa do processo fibrótico que envolve as estruturas perioculares traduzindo-se em enoftalmia, epífora (atingimento da glândula lacrimal), rarefacção ou alopecia cicatricial dos cílios e supracílios e xeroftalmia.^{36,37} O segundo grupo mais frequente resulta de alterações inflamatórias ao nível do segmento anterior do olho tais como uveíte anterior, episclerite e queratite (presentes em 29% dos doentes com envolvimento ocular). Estão também descritos casos de vasculite ocular, no possível contexto de um processo autoimune sistémico.³⁸ Um terceiro grupo engloba alterações

Educação Médica Contínua

neuro-oftalmológicas, tais como parésia do terceiro par, midríase (síndrome de Adie), neurorretinite, papilite e papiledema. Por fim estão descritos relatos de algumas alterações cuja relação causal com a esclerodermia é mais difícil de provar como pseudopapiledema, estrabismo paralítico e erros refractivos.^{8,37,39}

Relativamente à localização das lesões oftalmológicas, Zulian *et al* verificaram que, à semelhança das lesões neurológicas, num quarto dos casos havia discordância com a área anatómica de envolvimento cutâneo.²⁹

As manifestações oculares estão mais frequentemente associadas ao envolvimento de outros órgãos, nomeadamente do sistema nervoso central (SNC). Assim, a monitorização ocular é mandatória em crianças com EsL com envolvimento da face e/ou do SNC,⁴⁰ sendo sugerido um rastreio inicial, e a cada 3-4 meses durante os 3 primeiros anos após o diagnóstico.³⁵ Nos adultos não existem normas de orientação estandardizadas para a vigilância oftalmológica.

ENVOLVIMENTO GASTROINTESTINAL

Ao contrário da esclerose sistémica, que apresenta envolvimento do trato gastrointestinal (GI) (sobretudo esofágico) em cerca de 90% dos doentes, o envolvimento do trato GI/esófago na morfeia tem sido pouco estudado.

Zulian *et al* relatam um acometimento em 7% das crianças com EsL, manifestando-se exclusivamente por refluxo gastroesofágico.⁹

Num artigo dirigido ao estudo do esófago em doentes com EsL, a incidência de sintomas esofágicos (epigastria, disfagia, regurgitação ácida) foi de 12,9%, o que foi considerado pouco significativo. A endoscopia digestiva alta, pHmetria e manometria revelou apenas alterações irrelevantes, não tendo sido detectadas alterações motoras do esófago.⁴¹

Outro estudo⁴² que avaliou 56 crianças com EsL, utilizando radiografia contrastada com bário, endoscopia digestiva alta e pHmetria esofágica 24 horas, encontrou um envolvimento esofágico sintomático (pirose, disfagia, náuseas e epigastrias) em 14,3% dos casos e assintomático em 26,7%. A maioria das crianças sintomáticas tinha uma forma linear de morfeia e apresentava outras manifestações extracutâneas.

Existem também relatos de envolvimento da mucosa oral, com recessão gengival, atrofia e outros defeitos da raiz dentária, reabsorção óssea alveolar e placas escleróticas da mucosa oral. A maioria dos casos descritos são secundários a formas de envolvimento linear da cabeça, havendo um relato de envolvimento isolado da mucosa oral.⁴³

ENVOLVIMENTO RESPIRATÓRIO

O envolvimento respiratório é raro, ocorrendo em 0,7% das crianças com EsL,⁹ não estando descritos casos de hipertensão pulmonar ou fibrose intersticial, mais sugestivos de esclerose sistémica.

Em formas de esclerose com envolvimento do tronco,

sobretudo com atingimento em profundidade, como a morfeia circunscrita profunda ou a linear, podem ocorrer defeitos restritivos pulmonares secundários ao atingimento cutâneo-muscular. Como consequência da restrição à expansibilidade da caixa torácica e dos pulmões, o doente pode apresentar dispneia, tosse e até mesmo insuficiência respiratória.⁴⁴

ENVOLVIMENTO CARDÍACO

O envolvimento cardíaco na EsL é duvidoso, parecendo que os sintomas cardíacos não são mais prevalentes do que em grupos controlo.⁹ No entanto, parece haver uma maior prevalência de anomalias cardíacas subclínicas, nomeadamente distúrbios da regulação autonómica (disfunção cronotrópica/taquicardia) e outras arritmias, mais frequentemente extrassístoles supraventriculares.^{45,46} No entanto, são escassos os estudos relativos a este tema.

ENVOLVIMENTO RENAL

O envolvimento renal é muito raro, havendo também escassos relatos na literatura. Na série de com 750 crianças com EsL anteriormente referida, apenas 1% das 22,4% das crianças com manifestações extracutâneas tinha achados renais.⁹ Existem alguns relatos isolados, como o caso de uma criança com morfeia linear com atingimento da região lombar esquerda e membro inferior ipsilateral que desenvolveu estenose da artéria renal ipsilateral, e um outro relato de uma nefropatia por IgM.⁴⁷

FENÓMENO DE RAYNAUD

O fenómeno de Raynaud pode ser primário ou secundário e tem uma prevalência de 8-11% na população geral.⁴⁸ Por definição, um dos critérios de distinção entre morfeia e esclerose sistémica, é a presença de fenómeno de Raynaud nesta última.⁵ No entanto, há que ter em consideração que sendo a doença de Raynaud muito prevalente na população, poderá ocorrer como epifenómeno em doentes com EsL, isto é, como associação fortuita.

Perante uma suspeita de EsL com fenómeno de Raynaud é necessário apurar se se trata de um fenómeno secundário (caracterizado por instalação tardia associada a alterações dos capilares ungueais, isquémia digital com eventual formação de úlceras) pondo em questão o diagnóstico, ou de um fenómeno primário (que cursa habitualmente com início mais precoce, sem alterações nos capilares ungueais e sem isquémia digital).

Pode, contudo, ocorrer uma forma de fenómeno de Raynaud unilateral em casos de morfeia linear com envolvimento circunferencial do antebraço, condicionando isquémia, edema da mão e necrose digital.⁴⁹

ASSOCIAÇÃO COM OUTRAS DOENÇAS

A morfeia pode estar associada a outras doenças autoimunes como lupus eritematoso, vitiligo, cirrose biliar primeira, hepatite autoimune, tiroidite de Hashimoto e miastenia gravis.⁵⁰ Existem também relatos de sobreposição

de esclerose sistêmica com esclerose localizada.⁵¹ Toki *et al* relataram uma prevalência de 3.6% de EsL em doentes com esclerose sistêmica.⁵²

A associação da EsL a outras patologias autoimunes, reforça a necessidade de se investigar quanto à presença de sintomas sistêmicos/extracutâneos, procurando enquadrá-los no contexto da doença primária ou no de outra doença.

SIGNIFICADO CLÍNICO DOS AUTOANTICORPOS

Os doentes com morfeia apresentam uma maior prevalência de autoanticorpos do que a população geral, nomeadamente ANAs e anticorpos antihistona (AHA) presentes em cerca de 34% e 12%, respectivamente, anticorpos anti-topoisomerase α e anti-DNA de cadeia única (ssDNA). Formas de morfeia com envolvimento cutâneo mais extenso ou mais profundas apresentam títulos de ANAs mais elevados.^{50,52,53}

Nos doentes com morfeia linear, a positividade para determinados autoanticorpos está relacionada com a gravidade da doença, no que à extensão de envolvimento cutâneo e limitação funcional diz respeito. A presença de anticorpos antihistona e anti-ssDNA parece estar associada a um quadro clínico que cursa com uma maior limitação funcional, definida pela diminuição da mobilidade articular e discrepância de comprimento entre membros laterais, assim como a uma maior extensão de área de superfície corporal afectada. No entanto, a positividade para estes anticorpos não parece ter relação com a actividade da doença propriamente dita (fase inflamatória activa *versus* estacionária) ou com a sua evolução, pelo que não devem ser utilizados para prever o curso da doença.^{54,55}

Os autoanticorpos relacionados com a esclerose sistêmica como anti-topoisomerase I, anti-centrómero e anti-RNA polimerase geralmente não são positivos em doentes com morfeia.⁴

CONCLUSÃO

A morfeia, sobretudo nas formas com envolvimento profundo, pode estar associada a múltiplas manifestações extracutâneas. Os doentes devem ser monitorizados e vigiados de forma apropriada procurando identificar sinais suspeitos.

Quando ocorre envolvimento musculoesquelético, a colaboração com a Ortopedia pode permitir uma intervenção precoce com melhoria do alinhamento do membro e preservação da sua função.

Cefaleias ou mesmo crises convulsivas podem ser formas de apresentação da EsL, destacando a necessidade de, nestes casos, os neurologistas estarem atentos ao exame dermatológico. Por outro lado, perante um doente com morfeia linear com envolvimento cefálico o dermatologista deve sempre questionar a presença de manifestações neuropsicológicas e oftalmológicas e, sobretudo em crianças, realizar a vigilância apropriada.

O envolvimento cardíaco subclínico parece ocorrer na EsL, sendo necessários mais estudos neste domínio. Por

outro lado, são muito raros os envolvimento esofágico, respiratório e renal, mais característicos da esclerose sistêmica.

Globalmente, o reconhecimento precoce das manifestações extracutâneas pode alterar a marcha diagnóstica, a avaliação prognóstica e a conduta terapêutica, sendo importante a sua adequada integração no quadro clínico do doente concreto.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

REFERÊNCIAS

1. Careta MF, Romiti R. Localized scleroderma: Clinical spectrum and therapeutic update. *An Bras Dermatol.* 2015;90:62–73.
2. Mertens JS, Seyger MMB, Thurlings RM, Radstake TRDJ, de Jong EMGJ. Morphea and Eosinophilic Fasciitis: An Update. *Am J Clin Dermatol.* 2017;18:491–512.
3. Fett N. Scleroderma: Nomenclature, etiology, pathogenesis, prognosis, and treatments: Facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2013;31:432–7.
4. Takehara K, Sato S. Localized scleroderma is an autoimmune disorder. *Rheumatology.* 2005;44:274–9.
5. Fett N, Werth VP. Update on morphea: Part I. Epidemiology, clinical presentation, and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol.* 2011;64:217–28.
6. Sartori-valinotti JC, Tollefson MM, Reed AM. Updates on Morphea : Role of Vascular Injury and Advances in Treatment. *Autoimmune Dis.* 2013;2013:467808.
7. Laxer RM, Zulian F. Localized scleroderma. *Curr Opin Rheumatol.* 2006;18:606–13.
8. El-Kehdy J, Abbas O, Rubeiz N. A review of Parry-Romberg syndrome. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67:769–84.
9. Zulian F, Vallongo C, Woo P, Russo R, Ruperto N, Harper J, et al. Localized scleroderma in childhood is not just a skin disease. *Arthritis Rheum.* 2005;52:2873–81.
10. Bielsa Marsol I. Update on the classification and treatment of localized scleroderma. *Actas Dermosifiliogr.* 2013;104:654–66.
11. Schanz S, Fierlbeck G, Ulmer A, Schmalzing M, Kümmerle-Deschner J, Claussen CD, et al. Localized Scleroderma: MR Findings and Clinical Features. *Radiology.* 2011;260:817–24.
12. Saad Magalhães C, Fernandes T, Fernandes T, Resende L. A cross-sectional electromyography assessment in linear scleroderma patients. *Pediatr Rheumatol.*

Educação Médica Contínua

- 2014;12:27.
13. Ruth Walker JoF. Morphea and Parry-Romberg syndrome associated with a mixed movement disorder. *Park Relat Disord.* 2013;19:1669–1170.
 14. Cutaneous manifestations and orthopedic complications of linear morphea. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72:AB69.
 15. Eutsler EP, Horton DB, Epelman M, Finkel T, Averill LW. Musculoskeletal MRI findings of juvenile localized scleroderma. *Pediatr Radiol.* 2017;47:442–9.
 16. Shivanand G, Srivastava DN. Melorheostosis with scleroderma. *Clin Imaging.* 2004;28:214–5.
 17. Li SC, Liebling MS, Haines KA. Ultrasonography is a sensitive tool for monitoring localized scleroderma. *Rheumatology.* 2007;46:1316–9.
 18. Li SC, Liebling MS, Haines KA, Weiss JE, Prann A. Initial evaluation of an ultrasound measure for assessing the activity of skin lesions in juvenile localized scleroderma. *Arthritis Care Res.* 2011;63:735–42.
 19. Živković SA, Freiberg W, Lacomis D, Domsic RT, Medsger TA. Localized scleroderma and regional inflammatory myopathy. *Neuromuscul Disord.* 2014;24:425–30.
 20. Polcari I, Moon A, Mathes EF, Gilmore ES, Paller AS. Headaches as a presenting symptom of linear morphea en coup de sabre. *Pediatrics.* 2014;134:e1715–9.
 21. Khan MA, Shaw L, Eleftheriou D, Prabhakar P, Chong WK, Glover M. Radiologic improvement after early medical intervention in localised facial morphea. *Pediatr Dermatol.* 2016;33:e95–8.
 22. Rosario C, Garelick D, Greenberg G, Chapman J, Shoenfeld Y, Langevitz P. Plaque morphea with neurological involvement—an extraordinary uncommon presentation. *Clin Rheumatol.* 2015;34:597–601.
 23. Doolittle DA, Lehman VT, Schwartz KM, Wong-Kisiel LC, Lehman JS, Tollefson MM. CNS imaging findings associated with Parry–Romberg syndrome and en coup de sabre: correlation to dermatologic and neurologic abnormalities. *Neuroradiology.* 2014;57:21–34.
 24. Sartori S, Martini G, Calderone M, Patrizi A, Gobbi G, Zulian F. Severe epilepsy preceding by four months the onset of scleroderma en coup de sabre. *Clin Exp Rheumatol.* 2009;27(Suppl. 54): 64-7.
 25. Amaral TN, Marques Neto JF, Lapa AT, Peres FA, Guirau CR, Appenzeller S. Neurologic involvement in scleroderma en coup de sabre. *Autoimmune Dis.* 2012; 2012:719685.
 26. Klimiec E, Klimkowicz-Mrowiec A. Mild Cognitive Impairment as a single sign of brain hemiatrophy in patient with Localized Scleroderma and Parry-Romberg Syndrome. *Neurol Neurochir Pol.* 2016;50:215–8.
 27. Kister I, Inglese M, Laxer RM, Herbert J. Neurologic manifestations of localized scleroderma: A case report and literature review. *Neurology.* 2008;71:1538–45.
 28. Anderson ME, Hochman MG. Atypical Neuroimaging Manifestations of Linear Scleroderma “en coup de sabre.” *Iran J Child Neurol.* 2015;9:3351–5.
 29. Amaral TN, Peres FA, Lapa AT, Marques-Neto JF, Appenzeller S. Neurologic involvement in scleroderma: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2013;43:335–47.
 30. Rubin L. Linear scleroderma association with abnormalities of the spine and nervous system. *Arch Derm Syphilol.* 1948;579:1-18.
 31. Moseley BD, Burrus TM, Mason TG, Shin C. Neurological picture. Contralateral cutaneous and MRI findings in a patient with Parry-Romberg syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010;81:1400–1.
 32. Stone J, Franks AJ, Guthrie JA, Johnson MH, Street GG. Scleroderma “en coup de sabre”: pathological evidence of intracerebral inflammation. 2001;2:382–5.
 33. Unterberger I, Trinkka E, Engelhardt K, Muigg A, Eller P, Wagner M, et al. Linear scleroderma “en coup de sabre” coexisting with plaque-morphea: neuroradiological manifestation and response to corticosteroids. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003;74:661–4.
 34. Vanschoiack LR, Shubayev VI, Myers RR, Sheets CG, Earthman JC. NIH Public Access. 2014;28:1286–92.
 35. Zannin ME, Martini G, Athreya BH, Russo R, Higgins G, Vittadello F, et al. Ocular involvement in children with localised scleroderma: a multi-centre study. *Br J Ophthalmol.* 2007;91:1311–4.
 36. Singh S, Ali MJ, Mishra DK, Naik MN. Lacrimal Drainage System Involvement in Linear Scleroderma. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2017;33:e127-e128.
 37. Bucher F, Fricke J, Neugebauer A, Cursiefen C, Heindl LM. Ophthalmological manifestations of Parry-Romberg syndrome. *Surv Ophthalmol.* 2016;61:693–701.
 38. Korkmaz C. Linear scleroderma “en coup de sabre” associated with cerebral and ocular vasculitis. *Scand J Rheumatol.* 2007;36:159–60.
 39. Lenassi E, Vassallo G, Kehdi E, Chieng AS, Ashworth JL. Craniofacial linear scleroderma associated with retinal telangiectasia and exudative retinal detachment. *J Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2017;21:251–4.
 40. Foeldvari I. New Developments in Juvenile Systemic and Localized Scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am.* 2013;39:905–20.
 41. Arif T, Masood Q, Singh J, Hassan I. Assessment of esophageal involvement in systemic sclerosis and morphea (localized scleroderma) by clinical, endoscopic, manometric and pH metric features: a prospective comparative hospital based study. *BMC Gastroenterol.* 2015;15:24.
 42. Valões CM, Novak G V, Brunelli JB, Kozu KT, Toma RK, Silva CA. Anormalidades esofágicas na esclerodermia localizada juvenil: associação com outras manifestações extracutâneas? *Rev Bras Reumatol.* 2016;10:5–9.
 43. Tang MM, Bornstein MM, Irla N, Beltraminelli H, Lombardi T, Borradori L. Oral mucosal morphea: A new variant. *Dermatology.* 2012;224:215–20.
 44. Hernández Pérez JM, Acosta Fernández O. Afectación pulmonar por esclerodermia localizada tipo morfea en coup de sabre. *Arch Bronconeumol* 2009;45:411–2.

Educação Médica Contínua

45. Borowiec a, Dabrowski R, Wozniak J, Jasek S, Chwyczko T, Kowalik I, et al. Cardiovascular assessment of asymptomatic patients with juvenile-onset localized and systemic scleroderma: 10 years prospective observation. *Scand J Rheumatol*. 2012;41:33–8.
46. Wozniak J, Dabrowski R, Luczak D, Kwiatkowska M, Musiej-Nowakowska E, Kowalik I, et al. Evaluation of heart rhythm variability and arrhythmia in children with systemic and localized scleroderma. *J Rheumatol*. 2009;36:191–6.
47. Kasap B, Soylu A, Türkmen M, Götay Y, Sarioğlu S, Öztürk C, et al. Juvenile linear scleroderma with unique forms of renal involvement. *Pediatr Nephrol*. 2009;24:2041–5.
48. Gayraud M. Raynaud's phenomenon. *J Bone Spine*. 2007;74:1–8.
49. Kim Andrew, Marinkovich Nicholas, Vasquez Rebecca JHT. Clinical features of patients with morphea and the pansclerotic subtype: a cross-sectional study from the morphea in adults and children cohort. *J Rheumatol*. 2014;41:106–12.
50. Leitenberger JJ, Cayce RL, Haley RW, Adams-huet B, Bergstresser PR, Jacobe HT. Distinct Autoimmune syndromes in morphea. *Arch Dermatol*. 2009;145:545–50.
51. Chen JK, Chung L, Fiorentino DF. Characterization of patients with clinical overlap of morphea and systemic sclerosis: A case series. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74:1272–4.
52. Toki S, Motegi S, Yamada K, Uchiyama A, Kanai S, Yamanaka M, et al. Clinical and laboratory features of systemic sclerosis complicated with localized scleroderma. *J Dermatol*. 2015;42:283–7.
53. Warner Dharamsi J, Victor S, Aguwa N, Ahn C, Arnett F, Mayes MD, et al. Morphea in Adults and Children Cohort III. *JAMA Dermatol*. 2013;149:1159.
54. Chiu YE. Evaluating the clinical utility of autoantibodies in morphea. *JAMA Dermatol*. 2013;149:1166.
55. Arkachaisri T, Fertig N, Pino S, Medsger TA. Serum autoantibodies and their clinical associations in patients with childhood- and adult-onset linear scleroderma. A single-center study. *J Rheumatol*. 2008;35:2439–44.

Educação Médica Contínua

VERIFIQUE O QUE APRENDEU

1. Qual das seguintes afirmações é correcta?

- a) A morfeia distingue-se da esclerose sistémica pela ausência de manifestações sistémicas.
- b) A morfeia generalizada está associada a um envolvimento em profundidade e faz diagnóstico diferencial com a esclerose sistémica.
- c) Na morfeia panesclerótica o envolvimento das extremidades (pontas dos dedos das mãos e pés) é uma característica.
- d) As manifestações extracutâneas ocorrem em cerca de 5% dos doentes com morfeia.
- e) Ao contrário da esclerose sistémica, as manifestações renais e pulmonares estão raramente descritas.

2. Quais das seguintes manifestações extracutâneas ocorre mais frequentemente em doentes com morfeia?

- a) Gastrointestinais
- b) Cardíacas
- c) Oftalmológicas
- d) Musculoesqueléticas
- e) Fenómeno de Raynaud

3. Relativamente ao envolvimento neurológico, qual das seguintes afirmações é correcta?

- a) Uma minoria dos doentes com morfeia em golpe de sabre e sintomas neurológicos tem alterações da RMN cerebral.
- b) O envolvimento neurológico ocorre sempre depois do aparecimento das lesões cutâneas.
- c) A epilepsia é um dos achados descritos mais raramente.
- d) Estudos mais recentes revelam que as lesões cerebrais se localizam preferencialmente do lado da lesão cutânea (envolvimento ipsilateral).
- e) As manifestações neurológicas podem ser refractárias à terapêutica convencional (por exemplo antiepilépticos) e melhorar com fármacos imunossuppressores.

4. Qual das seguintes afirmações sobre o envolvimento oftalmológico é incorrecta?

- a) O envolvimento oftalmológico ocorre frequentemente em todas as formas de morfeia.

- b) Relativamente à localização da lesões oftalmológicas, Zulian et al verificaram que em um quarto dos casos havia discordância com a área anatómica de envolvimento cutâneo.
- c) As manifestações oculares mais comuns são consequência directa do processo fibrótico que envolve as estruturas perioculares.
- d) As manifestações oculares estão mais frequentemente associadas ao envolvimento de outros órgãos, nomeadamente do SNC.
- e) A monitorização ocular é mandatória em crianças com formas de esclerose linear com envolvimento da face e/ou do SNC.

5. Relativamente aos doentes com morfeia, assinala a afirmação incorrecta:

- a) Em formas de esclerose com envolvimento do tronco, podem ocorrer defeitos restritivos pulmonares.
- b) Não estão descritos casos de hipertensão pulmonar ou fibrose intersticial.
- c) Parece haver uma maior incidência de arritmias subclínicas.
- d) Não ocorre doença de Raynaud e a sua presença deverá levar à suspeição de esclerose sistémica.
- e) Pode ocorrer sobreposição de esclerose sistémica com esclerose localizada.

6. No que aos autoanticorpos diz respeito, assinala a afirmação correcta:

- a) Os doentes com morfeia apresentam uma prevalência de autoanticorpos similar à da população geral.
- b) O título de anticorpos antinucleares não se relaciona com a extensão do envolvimento cutâneo.
- c) Os autoanticorpos têm um papel importante na previsão da actividade e evolutividade da doença.
- d) Tal como na esclerose sistémica os autoanticorpos anti-topoisomerase I, anti-centrómero e anti-RNA polimerase associam-se frequentemente à esclerose localizada.
- e) Todas as afirmações anteriores são incorrectas.

Chave: 1.e); 2.d); 3.e); 4.a); 5.d)