

## As manifestações clínicas e o diagnóstico da Esclerose sistêmica em adultos

### Clinical manifestations and diagnosis of systemic Sclerosis in adults

DOI:10.34119/bjhrv5n6-272

Recebimento dos originais: 18/11/2022

Aceitação para publicação: 27/12/2022

#### **Fábio Henrique Borges de Oliveira**

Discente do curso de Medicina pela Universidade Professor Edson Antônio Velano  
(UNIFENAS)

Instituição: Universidade Professor Edson Antônio Velano (UNIFENAS)

Endereço: Rua Cláudio Manoel, 197, Funcionários, Belo Horizonte – MG

E-mail: fabios1971@hotmail.com

#### **Jéssica Portes Nico Braga**

Graduada em Medicina pela Universidade Professor Edson Antônio Velano  
(UNIFENAS - BH)

Instituição: Universidade Professor Edson Antônio Velano (UNIFENAS - BH)

Endereço: Avenida São Paulo, 1754, Ed. Renoir, Praia da Costa, Vila Velha – ES,  
CEP: 29101300

E-mail: jessicapnbraga@gmail.com

#### **Lucas Henrique de Almeida**

Discente do curso de Medicina pela Universidade Professor Edson Antônio Velano  
(UNIFENAS)

Instituição: Universidade Professor Edson Antônio Velano (UNIFENAS)

Endereço: Rua Gumercindo Couto e Silva, 78, Itapoã, Belo Horizonte - MG

E-mail: lucas.halmeida@aluno.unifenas.br

#### **Kalid Rocha Ghiotti**

Discente do curso de Medicina pela Universidade Professor Edson Antônio Velano  
(UNIFENAS)

Instituição: Universidade Professor Edson Antônio Velano (UNIFENAS)

Endereço: Rua Gumercindo Couto e Silva, 78, Itapoã, Belo Horizonte - MG

E-mail: kalid.ghiotti@aluno.unifenas.br

#### **Giovanna Mantovani Amorelli Pereira**

Discente do curso de Medicina pela Universidade Professor Edson Antônio Velano  
(UNIFENAS)

Instituição: Universidade Professor Edson Antônio Velano (UNIFENAS)

Endereço: Rua Cassiano Soares, 30

E-mail: giovanna.mantovani@aluno.unifenas.br

**Barbara Vitória Marinho Moreira e Santos**

Graduanda do curso de Medicina Discente do curso de Medicina pela Universidade Professor  
Edson Antônio Velano  
(UNIFENAS)

Instituição: Universidade Professor Edson Antônio Velano (UNIFENAS)

Endereço: Avenida Santa Matilde, 555, Dom Cabral

E-mail: [barbaramarinhomoreira@yahoo.com](mailto:barbaramarinhomoreira@yahoo.com)

**Paula Alves Formiga**

Discente do curso de Medicina pela Faculdade de Minas (FAMINAS - BH)

Instituição: Faculdade de Minas (FAMINAS - BH)

Endereço: Rua Osório Duque Estrada, 560, Planalto, Belo Horizonte -MG

E-mail: [paulaformiga@gmail.com](mailto:paulaformiga@gmail.com)

**Bruno Henrique Vieira**

Discente do curso de Medicina pela Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais (FCMMG)

Instituição: Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais (FCMMG)

Endereço: Rua Sergipe, 15, Belo Horizonte – MG, CEP:30130-170

E-mail: [brunim.jp@hotmail.com](mailto:brunim.jp@hotmail.com)

**RESUMO**

A esclerose sistêmica é uma doença multissistêmica crônica com apresentações clínicas e curso da doença variáveis, caracterizada por autoimunidade, disfunção vascular generalizada e fibrose variável da pele e dos órgãos internos. O envolvimento da pele é uma característica quase universal da esclerose sistêmica e é caracterizado por extensão e gravidade variáveis do espessamento e endurecimento da pele. Os dedos, mãos e rosto são geralmente as primeiras áreas do corpo envolvidas, o fenômeno de Raynaud está essencialmente presente de forma universal em pacientes com ES. A maioria dos pacientes com ES geralmente pode ser classificada com base na extensão do envolvimento da pele e no padrão concomitante de envolvimento de órgãos internos, bem como na presença de características sobrepostas com outras doenças reumáticas sistêmicas. É uma doença multissistêmica crônica caracterizada por disfunção vascular generalizada e fibrose progressiva da pele e órgãos internos. Os pacientes geralmente apresentam dedos inchados distais às articulações metacarpofalângicas e, por fim, desenvolvem esclerose cutânea distal aos cotovelos e joelhos e, em menor grau, face e pescoço, enquanto o tronco e as extremidades proximais são poupado. Esses pacientes geralmente apresentam manifestações vasculares proeminentes, incluindo fenômeno de Raynaud grave e telangiectasia mucocutânea, às vezes seguidas por um início tardio de hipertensão arterial pulmonar. Muitos pacientes com esclerose sistêmica cutânea limitada apresentam manifestações da síndrome CREST (**calcinose** cutânea, fenômeno de Raynaud, dismotilidade **esofágica**, esclerodactilia e telangiectasia).

**Palavras-chave:** Esclerose sistêmica, esclerodermia, diagnóstico, manifestações clínicas.

**ABSTRACT**

Systemic sclerosis is a chronic multisystem disease with variable clinical presentations and disease course, characterized by autoimmunity, generalized vascular dysfunction, and variable fibrosis of the skin and internal organs. Skin involvement is an almost universal feature of systemic sclerosis and is characterized by varying extent and severity of skin thickening and hardening. The fingers, hands and face are usually the first areas of the body involved, Raynaud's phenomenon is essentially universally present in SSc patients. Most patients with

SSc can usually be classified based on the extent of skin involvement and the concomitant pattern of internal organ involvement, as well as the presence of overlapping features with other systemic rheumatic diseases. It is a chronic multisystem disease characterized by widespread vascular dysfunction and progressive fibrosis of the skin and internal organs. Patients usually present with swollen fingers distal to the metacarpophalangeal joints and eventually develop cutaneous sclerosis distal to the elbows and knees and, to a lesser extent, the face and neck, while the trunk and proximal extremities are spared. These patients often have prominent vascular manifestations, including severe Raynaud's phenomenon and mucocutaneous telangiectasia, sometimes followed by a late onset of pulmonary arterial hypertension. Many patients with limited cutaneous systemic sclerosis have manifestations of CREST syndrome (cutaneous calcinosis, Raynaud's phenomenon, esophageal dysmotility, sclerodactyly, and telangiectasia).

**Keywords:** systemic Sclerosis, scleroderma, diagnosis, clinical manifestations.

## 1 INTRODUÇÃO

O termo esclerodermia é usado para descrever a presença de pele espessa e endurecida (do grego "scleros"). A esclerodermia é a característica marcante da esclerose sistêmica (ES). A ES é uma doença multissistêmica crônica caracterizada por disfunção vascular generalizada e fibrose progressiva da pele e órgãos internos. O diagnóstico de ES e distúrbios relacionados é baseado principalmente na presença de achados clínicos característicos e apoiado por anormalidades sorológicas específicas. A ES é uma doença heterogênea, que se reflete em uma ampla gama de envolvimento de órgãos, progressão e gravidade da doença e desfechos<sup>1</sup>.

A esclerose sistêmica (ES) é tradicionalmente classificada com base na extensão do envolvimento da pele e no padrão concomitante de envolvimento de órgãos internos, bem como na presença de características sobrepostas com outras doenças reumáticas sistêmicas. Os diferentes subtipos de doenças também estão associados a diferentes padrões de envolvimento de órgãos e evolução da doença. Os pacientes geralmente apresentam dedos inchados distais às articulações metacarpofalângicas (MCP) e, por fim, desenvolvem esclerose cutânea distal aos cotovelos e joelhos e, em menor grau, face e pescoço, enquanto o tronco e as extremidades proximais são poupado. Esses pacientes geralmente apresentam manifestações vasculares proeminentes, incluindo fenômeno de Raynaud (FR) grave e telangiectasia mucocutânea, às vezes seguidas por um início tardio de hipertensão arterial pulmonar (HAP).). Muitos pacientes com ES cutânea limitada (lcSSc) apresentam manifestações da síndrome CREST (calcinose cutânea, fenômeno de Raynaud, dismotilidade esofágica, esclerodactilia e telangiectasia) .<sup>2</sup>

Os pacientes geralmente apresentam mãos inchadas e desenvolvem espessamento da pele que se estende proximalmente até a parte superior dos braços, coxas e/ou tronco. A análise

de uma grande coorte de pacientes indica que muitos pacientes com ES não podem ser facilmente classificados em SSIC ou ES cutânea difusa (SSCd), e podem existir vários subconjuntos distintos de doenças adicionais com características compartilhadas. Os pacientes com DCc são mais propensos a apresentar rápida progressão do espessamento da pele com desenvolvimento precoce de fibrose pulmonar e aumento do risco de crise renal e envolvimento cardíaco. Um pequeno subconjunto de pacientes não apresenta envolvimento cutâneo detectável, mas apresenta características clínicas como FRy, úlceras digitais e HAP, juntamente com autoanticorpos específicos para ES. Os pacientes com ES (de qualquer um dos subconjuntos acima) podem ter sobreposição ou características de outra doença reumática sistêmica, como lúpus eritematoso sistêmico (LES), artrite reumatóide, polimiosite ou síndrome de Sjögren<sup>1,2</sup>.

As taxas relatadas de incidência e prevalência de ES variam amplamente entre os estudos. Isso pode ser devido em parte às diferenças na classificação da doença, bem como possivelmente às verdadeiras diferenças temporais e geográficas. As taxas gerais de incidência variam globalmente de 8 a 56 novos casos por milhão de pessoas por ano, e as taxas de prevalência caem entre 38 e 341 casos por milhão de pessoas. A maioria dos pacientes com ES é do sexo feminino, com a proporção de mulheres para homens variando de 3:1 a 8:1. Existem diferenças na apresentação da doença, com as mulheres tendendo a doença mais limitada, idade de início mais jovem e maior frequência de doença vascular periférica e risco de HAP. Os homens têm um risco aumentado de doença cutânea difusa, doença pulmonar intersticial (DPI) mais frequente, envolvimento cardíaco e crise renal. Além disso, o atraso no diagnóstico desde o início da PR tende a ser mais longo nas mulheres do que nos homens. Os afro-americanos tendem a ter doença de início mais precoce e fenótipos de doença mais graves, com risco aumentado de fibrose pulmonar e crise renal esclerodérmica (SRC)<sup>3</sup>.

O presente estudo tem como objetivo revisar sobre as manifestações clínicas e o diagnóstico da esclerose sistêmica em adultos.

## **2 MATERIAL E MÉTODOS**

O presente estudo consiste em um artigo de revisão sistemática de literatura com meta-análise, realizado de forma descritiva. Para a análise e seleção dos artigos a serem incluídos na revisão, os títulos dos artigos foram inicialmente avaliados com base na estratégia de busca de bases de dados eletrônicos, com uma avaliação subsequente dos resumos de estudos que contemplaram o assunto. Os artigos considerados pertinentes foram lidos na íntegra, a fim de excluir os artigos fora do tópico ou com algum design fora dos critérios estabelecidos de

inclusão. Após a escolha dos artigos, as seguintes informações foram extraídas de cada artigo: autor, ano de publicação, número de pacientes submetidos à pesquisa, tempo de seguimento, metodologia aplicada e resultados. Os resultados dos estudos foram analisados de forma descritiva. Como critérios de exclusão, os artigos que abordavam sobre estudos experimentais e em teste *in vitro* foram excluídos, artigos como Narrativa, Editorial, Carta ao Editor, Comunicação preliminar ou relato de caso foram excluídos, artigos fora do período de publicação estabelecido e publicações na língua que não inglesa também não foram selecionados. Para realização desse artigo foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados PubMed, Cochrane e Uptodate, na qual foram utilizadas diversas combinações de termos relacionados ao tema, incluindo derivações que foram conectados pelo descritor booleano AND, utilizando os seguintes descritores pesquisados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeSC): Systemic sclerosis; Scleroderma; Diagnosis; Clinical manifestations. Considerando os critérios de inclusão da pesquisa, foram analisados 12 artigos, sendo estes limitados a publicação entre os anos de 2000 a 2022, publicados originalmente na língua inglesa, os artigos inclusos poderiam ser ensaios clínicos, estudos de coorte, coortes históricas e estudos de caso controle. Esses artigos foram selecionados por analisarem sobre as manifestações clínicas e o diagnóstico da esclerose sistêmica em adultos.

### 3 DESENVOLVIMENTO

Os pacientes com esclerose sistêmica (ES) frequentemente apresentam dor e fadiga, o nível de fadiga descrito é comparável ao da artrite reumatóide, lúpus eritematoso sistêmico (LES) ou pacientes com câncer em tratamento ativo. A presença de fadiga tem sido associada a pior função física e maior dor. As causas da dor incluem desconforto relacionado à pele, dor nas articulações, fenômeno de Raynaud e úlceras digitais isquêmicas. O envolvimento da pele é uma característica quase universal da ES. É caracterizada por extensão variável e gravidade do espessamento e endurecimento da pele. Os dedos, mãos e rosto são geralmente as primeiras áreas do corpo envolvidas. Inchaço edematoso e eritema podem preceder o endurecimento da pele. A fibrose progressiva da pele tem sido associada à piora da função pulmonar em pacientes com ES cutânea difusa (dcSSc). Outras manifestações cutâneas proeminentes incluem prurido nos estágios iniciais, edema nos estágios iniciais, hiperpigmentação ou despigmentação da pele ("sal e pimenta"), perda de cabelo apendicular, pele seca, alterações capilares nos leitos ungueais, lipoatrofia, ulcerações nas articulações interfalângicas distais (DIP) e nas articulações interfalângicas proximais (IFP) relacionadas a microtrauma repetitivo sobre a pele apertada, úlceras na ponta digital e/ou corrosão nas pontas dos dedos, telangiectasia e calcinose cutânea<sup>4</sup>.

A distribuição da pele forma a base para o sistema de classificação binária amplamente utilizado da ES em formas limitadas e difusas da doença. Apenas um pequeno subconjunto de pacientes com ES não tem endurecimento da pele (denominado esclerodermia sine SSc). Embora não haja esclerose cutânea clinicamente evidente, esses pacientes apresentam características vasculares e/ou fibróticas de doença sistêmica, incluindo FRy, alterações capilares periungueais, envolvimento gastrointestinal, crise renal, hipertensão pulmonar e/ou doença pulmonar intersticial (DPI). O FR está quase sempre presente em pacientes com ES e pode preceder outros sintomas da doença por anos, particularmente em ES limitada. O FR é classicamente vista como vasoespasmo reversível devido a alterações funcionais nas artérias digitais das mãos e dos pés. No entanto, ao longo do tempo, muitos pacientes com ES desenvolvem alterações estruturais progressivas nos pequenos vasos sanguíneos, com fluxo permanentemente prejudicado. Nesses pacientes, os episódios de FRy podem ser prolongados, durando 30 minutos ou mais, e podem resultar em dor isquêmica, ulceração digital, alterações tróficas e, em casos extremos, isquemia refratária ou progressiva e infarto<sup>1,2,3,4</sup>.

As úlceras digitais isquêmicas se desenvolvem em até 50% dos pacientes. Em geral, as úlceras digitais estão associadas a um pior curso da doença. A ocorrência precoce de ulcerações digitais é mais comum em pacientes com doença difusa e em pacientes positivos para antitopoisomerase I (anti-Scl-70). Uma história de úlceras digitais isquêmicas na apresentação também foi associada a piora cardiovascular e diminuição da sobrevida. A isquemia digital pode resultar em infecção, gangrena e amputação. As manifestações musculoesqueléticas da ES são diversas e incluem artralgia, artrite, tendinite, fricção de tendão e pequenas e grandes contraturas articulares. Para pacientes com ESdc, edema e rigidez dos dedos, artralgia, mialgia e fadiga estão entre as primeiras manifestações da doença. A dor nas articulações, imobilidade e contraturas de articulações pequenas e grandes se desenvolvem como resultado de fibrose ao redor dos tendões e outras estruturas periarticulares. As contraturas dos dedos são comuns, mas também podem ocorrer grandes contraturas articulares envolvendo os punhos, cotovelos e tornozelos. Às vezes, o processo está associado a atritos tendinosos profundos palpáveis e/ou audíveis, caracteristicamente em pacientes com ESDC. Os locais mais comuns de envolvimento são os tendões extensores e flexores dos dedos e punho, tendões sobre o cotovelo (tríceps), joelho (patelar) e tornozelo (tibial anterior e posterior, fibular e Aquiles)<sup>3,4</sup>.

A artrite inflamatória franca é incomum na ES. Quando presente, geralmente é acompanhada por contraturas articulares e fricção do tendão e é mais provável de ocorrer em pacientes com DCc. A análise do líquido sinovial geralmente revela um líquido levemente inflamatório, e a biópsia sinovial pode mostrar inflamação na ausência de formação de

pannus. O padrão da artrite é mais comumente poliarticular, mas padrões oligoarticulares e monoarticulares também podem ser observados. Em alguns pacientes, pode ser observada uma artrite poliarticular erosiva das pequenas articulações, particularmente das articulações metacarpofalângicas e dos punhos. As articulações interfalângicas distais geralmente não são afetadas. O padrão de envolvimento articular nas mãos é semelhante ao da artrite reumatoide, e alguns pacientes apresentam sobreposição de ES e artrite reumatoide, com anticorpos anti-peptídeo citrulinado (CCP) positivos. Nesses casos, pode ser difícil distinguir uma síndrome de sobreposição de uma artropatia primária relacionada à ES. Vários estudos sugerem que a presença de fricção de tendão em pacientes com ES é um marcador para doença agressiva e aumento do risco de envolvimento de órgãos internos, incluindo crise renal. A doença articular destrutiva em um paciente com ES pode sugerir uma síndrome de sobreposição com artrite reumatoide. As radiografias das mãos podem revelar calcificações de partes moles (calcinose cutânea) e reabsorção dos tufo falangeanos distais (acroosteólise). Erosões articulares, estreitamento do espaço articular e desmineralização são achados radiográficos menos comuns<sup>5</sup>.

Quase 90% dos pacientes com qualquer um dos subtipos de ES (dcSSc ou ES cutânea limitada [lcSSc]) têm evidência de envolvimento gastrointestinal. Quase metade desses pacientes pode não apresentar sintomas. Embora o esôfago seja a parte mais frequentemente afetada do trato gastrointestinal, qualquer parte do trato gastrointestinal pode estar envolvida. Os sintomas comuns do envolvimento gastrointestinal incluem disfagia e asfixia, azia, rouquidão, tosse após a deglutição, saciedade precoce, distensão abdominal, constipação e diarreia alternadas, pseudo-obstrução episódica e supercrescimento bacteriano do intestino delgado com má absorção e incontinência fecal. Refluxo gastroesofágico crônico e episódios recorrentes de microaspiração podem contribuir para o desenvolvimento ou progressão da DPI. A ectasia vascular (angiodisplasia) no antro do estômago ("estômago em melancia") é frequente e pode ser causa de sangramento gastrointestinal crônico inexplicado e anemia<sup>2,4,5</sup>.

Alguns graus de envolvimento pulmonar estão presentes em mais de 80% dos pacientes com ES. As duas principais manifestações clínicas são a DPI (também chamada de alveolite fibrosante ou fibrose pulmonar) e a doença vascular pulmonar, levando à hipertensão arterial pulmonar (HAP). Os sintomas mais comuns do envolvimento pulmonar na ES são falta de ar aos esforços (que pode progredir para dispneia em repouso) e tosse não produtiva. No entanto, os pacientes podem ter evidências de alveolite radiológica e fibrose pulmonar precoce na ausência de sintomas respiratórios ou achados físicos de anormalidades funcionais no teste de função pulmonar (PFT). A dor torácica é infrequente e a hemoptise é rara. Na doença avançada,

a ausculta sobre os pulmões revela estertores em "velcro" mais proeminentes nas bases pulmonares. A doença vascular pulmonar, principalmente a HAP, ocorre em 10 a 40% dos pacientes com ES. É comum em pacientes com doença cutânea limitada de longa duração sem DPI associada. Também pode ocorrer secundariamente à DPI, principalmente naqueles com ES difusa. A dispneia aos esforços e a diminuição da tolerância ao exercício são os sintomas iniciais mais comuns, mas geralmente estão ausentes até que a doença esteja bastante avançada. A HAP é tipicamente progressiva e, se for grave, pode levar a cor pulmonale e insuficiência cardíaca direita<sup>5</sup>.

A trombose dos vasos pulmonares é uma complicação tardia comum e causa frequente de morte. Todos os domínios anatômicos do coração podem ser afetados em pacientes com ES, incluindo miocárdio, pericárdio e sistema de condução. As complicações cardíacas da ES podem ser primárias, mas também podem ocorrer secundárias à HAP, DPI ou crise renal esclerodérmica (CRE). O envolvimento cardíaco é frequente na ES, mas pode ser totalmente assintomático. A atrofia muscular (sarcopenia), a fraqueza muscular e a miopatia são cada vez mais reconhecidas como os principais contribuintes para a morbidade e mortalidade da doença. Outras anormalidades neurológicas na ES que são menos comuns incluem neuropatias centrais, periféricas e autonômicas. A ES em homens é muito comumente associada à disfunção erétil, que pode ser uma manifestação precoce e até inicial da doença. Isso foi ilustrado em uma pesquisa que comparou 43 pacientes com ES com 23 pacientes com artrite reumatóide. Entre os pacientes com ES, 81% apresentavam disfunção erétil autorrelatada, contra 48% daqueles com artrite reumatóide. Enquanto o FR foi mais prevalente na ES do que na artrite reumatóide (86% versus 19%), não foi um preditor independente de disfunção erétil. As mulheres com ES também podem ter disfunção sexual. Isso está relacionado à diminuição da lubrificação vaginal ou constrição do intróito vaginal. Em um estudo, a dispareunia estava presente em 56 por cento das 60 mulheres com ES<sup>6</sup>.

Deve-se suspeitar de esclerose sistêmica (ES) em pacientes que apresentam fenômeno de Raynaud, espessamento da pele, dedos inchados ou inchados, rigidez da mão e úlceras dolorosas nos dedos distais. Os sintomas de refluxo gastroesofágico estão frequentemente presentes. O encaminhamento precoce a especialistas, dependendo do padrão de envolvimento de órgãos e da gravidade da doença, costuma ser apropriado, e o envolvimento de especialidades multidisciplinares (por exemplo, por reumatologia, dermatologia, pneumologia e gastroenterologia) costuma ser necessário. Dedos inchados e inchados e/ou edema não depressível das mãos. Isso é mais comumente observado nos estágios iniciais da doença. Espessamento da pele, difuso ou limitado às mãos, pés, face e antebraços. A avaliação do

envolvimento da pele inclui estimativa semiquantitativa da espessura da pele, maleabilidade (dureza) e fixação às estruturas subjacentes (tethering). O escore de pele de Rodnan modificado é comumente usado como uma medida de resultado em ensaios clínicos. Essa pontuação semiquantitativa classifica a gravidade dessas características de 0 (normal) a 3 (mais grave) em 17 áreas distintas do corpo e mostra um grau aceitável de variabilidade intraavaliador. Enrijecimento da pele perioral com diminuição da abertura oral. As depressões digitais com perda de tecido da ponta do dedo e ulcerações digitais superficiais sob ou próximas ao leito ungueal devido a doença vascular subjacente. Ulcerações nas articulações interfalângicas distais ou proximais também podem ser observadas, mas geralmente são decorrentes de trauma como complicação de pele avascular ou afinada. Capilaroscopia periungueal anormal com padrão de esclerodermia. Isso é particularmente útil para os médicos qualificados na identificação de anormalidades capilares periungueais características, como alças capilares dilatadas, queda capilar, micro-hemorragias e desarranjo arquitetônico. Calcinose cutânea (das mãos, cotovelos e joelhos), telangiectasias mucocutâneas e/ou hiperpigmentação cutânea. Atritos de fricção do tendão, que podem ser sentidos como crepitação grosseira sobre as articulações ou áreas com envolvimento articular adjacente. Os locais mais comuns de envolvimento são os tendões dos dedos e punhos, cotovelos, joelhos e tornozelos<sup>2,4,5</sup>.

O hemograma completo e diferencial, que pode revelar anemia devido à má absorção, deficiência de ferro ou perda de sangue gastrointestinal. Nível sérico de creatinina, que pode indicar disfunção renal. Creatina quinase (CK), que pode estar elevada em pacientes com miopatia ou miosite. Urinálise com sedimento urinário, que pode revelar proteinúria e/ou cilindros celulares. Também realizamos os seguintes testes sorológicos, que podem apoiar o diagnóstico se forem positivos: Anticorpo antinuclear (ANA). O teste ANA é positivo em aproximadamente 95 por cento dos pacientes com ES e, portanto, um teste negativo deve levar à consideração de outras doenças fibrosantes. Anticorpo antitopoisomerase I (anti-Scl-70). Os anticorpos anti-ácido desoxirribonucléico (DNA) topoisomerase I (Scl-70) são geralmente associados à ES cutânea difusa (dcSSc) e a um maior risco de doença pulmonar intersticial grave (DPI). Anticorpo anticentrômero (ACA). A presença de ACA geralmente está associada à ES cutânea limitada (lcSSc); apenas 5 por cento dos pacientes com dcSSc têm ACA. Anticorpo anti-RNA polimerase III. Anticorpos para RNA polimerase III são encontrados em pacientes com SSsc e geralmente estão associados a um envolvimento cutâneo rapidamente progressivo, bem como a um risco aumentado de crise renal esclerodérmica (SRC). Esses pacientes também podem ter risco aumentado de câncer concomitante<sup>6</sup>.

Anticorpos para Th/To, que reconhecem duas enzimas de processamento de RNA mais proteínas associadas, são observados em 5% dos pacientes com ES e apresentam um padrão nucleolar de imunofluorescência. A presença de autoanticorpos anti-Th/To está associada a doença de pele limitada, maior frequência de DPI e risco substancialmente aumentado de desenvolver hipertensão arterial pulmonar (HAP). Em um estudo retrospectivo de 204 pacientes com ES com anticorpos anti-Th/To e 408 pacientes com ES sem esses anticorpos, a positividade do anticorpo foi associada a um risco 3,3 vezes maior de desenvolver hipertensão pulmonar, com 37% dos pacientes desenvolvendo a Organização Mundial de Saúde (OMS) OMS) Grupo I HAP em 10 anos e reduziu a sobrevida cumulativa em 5 anos. Os testes antitopoisomerase I (anti-Scl-70), ACA e anti-RNA polimerase III são altamente específicos (> 99,5 por cento em alguns estudos) para ES, mas são apenas moderadamente sensíveis (20 a 50 por cento). Os autoanticorpos são quase sempre mutuamente exclusivos. Entre aqueles com RP, mas sem ES definida ou uma doença reumática autoimune relacionada, a presença de um desses anticorpos prediz um risco aumentado de progressão para ES, particularmente em combinação com dedos inchados e/ou capilaroscopia periungueal anormal<sup>3,4,5,6</sup>.

Uma variedade de outros testes sorológicos associados à ES também podem informar o diagnóstico, mas sua disponibilidade geralmente é limitada a centros de pesquisa especializados. Esses autoanticorpos relativamente incomuns têm associações clínicas distintas e implicações prognósticas. Os anticorpos citoplasmáticos antineutrófilos (ANCA) são frequentemente solicitados indiscriminadamente em pacientes com suspeita de ES. No entanto, eles não estão associados à ES, e não solicitamos esse teste rotineiramente. Além de uma história cuidadosa, exame físico, capilaroscopia periungueal e exames laboratoriais, estudos direcionados ao envolvimento de órgãos específicos são úteis para confirmar o diagnóstico e determinar a presença e a extensão do envolvimento extracutâneo. Todos os pacientes com suspeita de ES devem ser avaliados para DPI e hipertensão pulmonar, que são os tipos mais frequentes de envolvimento pulmonar em pacientes com ES. O teste de função pulmonar (PFT), isso deve ser feito para avaliar a presença ou ausência de um defeito ventilatório restritivo ou uma diminuição na capacidade de difusão de respiração única para monóxido de carbono (DLCO). A tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) é preferível à radiografia de tórax na ES devido à maior sensibilidade da TCAR. A TCAR frequentemente revela anormalidades pulmonares intersticiais, mesmo em pacientes com resultados de TFP normais<sup>5,6</sup>.

Em pacientes ocasionais com ES, o envolvimento de órgãos viscerais pode ser a manifestação clínica predominante no momento da apresentação. Por exemplo, um paciente

pode apresentar SRC mesmo antes de desenvolver alterações cutâneas características. No entanto, em nossa experiência, esses cenários clínicos são atípicos e muitas vezes representam casos em que os achados cutâneos ou outras manifestações características da ES foram sutis ou negligenciados. Raramente a biópsia de pele é indicada para o diagnóstico de ES. No entanto, em alguns casos, uma biópsia de pele pode ser necessária para ajudar a diferenciar a ES de outras síndromes, como fasciíte eosinofílica, escleredema ou escleromixedema. Histologicamente, o acometimento cutâneo da ES é caracterizado pela deposição excessiva de feixes compactos e organizados de colágeno na derme. A biópsia de pele mostra expansão da derme e, em estágios iniciais, edema dérmico, graus variáveis de infiltração de células inflamatórias mononucleares perivasculares e fibrose. A camada adiposa branca intradérmica mostra atrofia progressiva e até completa ausência e deslocamento por tecido fibrótico. Características comuns adicionais incluem glândulas écrinas e pilosebáceas atróficas e perda de gordura intradérmica. Em pacientes com doença em estágio inicial, infiltrados esparsos de células mononucleares podem ser encontrados ao redor dos vasos sanguíneos dérmicos. Estudos de imunofluorescência direta geralmente são negativos em pacientes com ES. Essas lesões podem ser histologicamente indistinguíveis de outras doenças caracterizadas por deposição de colágeno, como a morféia<sup>7</sup>.

Diagnostica-se esclerose sistêmica limitada ou difusa em pacientes com espessamento da pele dos dedos de ambas as mãos estendendo-se proximalmente às articulações metacarpofalângicas. A presença dos seguintes achados adicionais e/ou anormalidades corroboram o diagnóstico de ES, tais como fenômeno de Raynaud, ulcerações isquêmicas da ponta dos dedos (cicatrizes depressivas da ponta digital), calcinose cutânea, hiperpigmentações e/ou telangiectasia mucocutânea. No entanto, esses achados geralmente estão ausentes em pacientes com doença precoce. Pirose e/ou disfagia de início recente, alterações capilares periungueais características, disfunção erétil em homens, início agudo de hipertensão e insuficiência renal, dispneia aos esforços associada a alterações restritivas nos testes de função pulmonar (PFTs) ou evidência de alterações pulmonares intersticiais na radiografia ou TC de alta resolução (TCAR), dispnéia aos esforços associada à evidência de hipertensão arterial pulmonar (HAP) na ecocardiografia Doppler, diarreia com má absorção ou pseudo-obstrução intestinal e anticorpo positivo antitopoisomerase I (anti-Scl-70), anticorpo anticentrômero (ACA) e/ou anticorpo anti-RNA polimerase III; ou um anticorpo antinuclear positivo (ANA) com um padrão de imunofluorescência nucleolar<sup>2,3,7</sup>.

Aproximadamente 10 por cento dos pacientes nos quais o diagnóstico de ES eventualmente é feito não apresentam endurecimento da pele clinicamente evidente ("sine

scleroderma"). Este subconjunto de ES foi descrito em vários relatos de caso e estudos de coorte. O diagnóstico de ES nesses pacientes baseia-se na presença de outros achados clínicos característicos. Na ausência de outra doença reumática autoimune, diagnosticamos esclerodermia sine SSc em pacientes com cada um dos seguintes, FR ou um equivalente vascular periférico (cicatrizes ou úlceras depressivas na ponta digital, gangrena, capilares anormais da prega ungueal), FAN positivo com padrão de imunofluorescência pontilhado ou nucleolar e qualquer um dos seguintes: fibrose intersticial pulmonar, HAP primária sem fibrose, alterações características da motilidade esofágica ou insuficiência renal consistente com crise renal esclerodérmica (SRC). O encaminhamento precoce a um reumatologista é recomendado quando há suspeita de esclerodermia sine ES, a fim de evitar atrasos no diagnóstico e tratamento. O padrão de características clínicas extracutâneas e achados laboratoriais observados nesses pacientes é mais semelhante ao observado no subconjunto de ES cutânea limitada (lcSSc)<sup>7</sup>.

As alterações cutâneas típicas da esclerodermia ocorrem em alguns pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES), artrite inflamatória e doenças musculares inflamatórias. Uma "síndrome de sobreposição" está presente se houver ES bem definida juntamente com características clínicas e/ou laboratoriais suficientes para apoiar um diagnóstico concomitante de outra doença definida do tecido conjuntivo. Em alguns casos, é feito um diagnóstico de doença mista do tecido conjuntivo, mas isso pode refletir um estado temporário. Muitos pacientes que recebem o diagnóstico de doença mista do tecido conjuntivo "diferenciam" ao longo do tempo evoluindo para ES, LES ou dermatomiosite, enquanto alguns mantêm características de múltiplas doenças<sup>5,7</sup>.

A heterogeneidade clínica da esclerose sistêmica (ES) destaca a importância da definição de critérios robustos e pragmáticos usados para a classificação da doença para permitir consistência entre diferentes centros. Vários sistemas de classificação para ES foram desenvolvidos para fins de pesquisa. Embora os itens geralmente incluídos nos critérios de classificação reflitam aqueles usados para o diagnóstico clínico, existem outros achados usados na prática clínica que informam o diagnóstico. Raros pacientes que não preenchem os critérios formais de classificação podem ser diagnosticados com ES e, inversamente, outros pacientes que preenchem os critérios ainda podem ter um diagnóstico alternativo. Um grande esforço internacional desenvolveu critérios de classificação que refletem os avanços na avaliação e compreensão da doença<sup>7</sup>.

Os critérios de classificação de 2013 para esclerose sistêmica foram desenvolvidos por um comitê conjunto do American College of Rheumatology (ACR) e da European Alliance of

Associations for Rheumatology (EULAR; anteriormente conhecido como European League Against Rheumatism) para identificar pacientes com ES para inclusão em estudos clínicos. Este sistema abordou as deficiências dos sistemas de classificação usados anteriormente, capturando um espectro mais amplo de pacientes com ES e também incorporou autoanticorpos específicos da doença e capilaroscopia periungueal. Os critérios de 2013 incorporam manifestações de doença das três características da ES: fibrose da pele e/ou órgãos internos, produção de autoanticorpos específicos e evidência de vasculopatia. O espessamento da pele dos dedos estendendo-se proximalmente às articulações metacarpofalângicas é suficiente para o paciente ser classificado como portador de ES. Se não estiver presente, devem ser usados sete itens aditivos com pesos variados para cada um: espessamento da pele dos dedos, lesões nas pontas dos dedos, telangiectasia, capilares anormais nas pregas ungueais, doença pulmonar intersticial (DPI) ou hipertensão arterial pulmonar (HAP), fenômeno de Raynaud ( RP) e autoanticorpos relacionados à ES. A sensibilidade e especificidade para os critérios de 2013 foram de 0,91 e 0,92, respectivamente. No entanto, esses critérios ainda precisam ser validados em grupos étnicos pouco comuns na América do Norte e na Europa. Deve-se notar que a adesão estrita a esses critérios de classificação ainda excluirá alguns pacientes nos quais um diagnóstico clínico de ES provavelmente seria feito. Por exemplo, um paciente com ES em estágio inicial apresentando FRy, um autoanticorpo específico para ES (descrito acima) e capilaroscopia periungueal anormal não teria características suficientes para ser classificado como ES<sup>8</sup>.

Os critérios preliminares para diagnóstico muito precoce de ES (VEDOSS) foram propostos para identificar pacientes com ES precoce que podem não apresentar espessamento característico da pele e envolvimento de órgãos internos. As principais características (ou "sinais de alerta") cuja presença deve levantar a suspeita de ES precoce incluem FRy, dedos inchados e inchados e a presença de um anticorpo antinuclear (ANA) positivo. A prevalência dessas características diagnósticas propostas foi avaliada em uma coorte de 469 pacientes com FR. Quase 90% dos pacientes ANA-positivos com FRy e dedos inchados e inchados também apresentavam autoanticorpos específicos para ES e/ou um padrão de esclerodermia na capilaroscopia periungueal e preenchem os critérios preliminares do VEDOSS para ES precoce. A validação do valor preditivo desses critérios preliminares para progressão para ES completa e diretrizes para monitoramento e manejo adequados desses pacientes ainda são necessários<sup>7,8</sup>.

O diagnóstico diferencial da esclerose sistêmica (ES) está relacionado às características clínicas predominantes do paciente em particular. Em alguns casos, o diferencial inclui condições com alterações cutâneas semelhantes à esclerodermia, enquanto em outros, o

diferencial do fenômeno de Raynaud, doença pulmonar intersticial (DPI) ou hipertensão pulmonar pode precisar ser considerado. A pele endurecida (esclerodermia) pode ser uma manifestação de outras condições além da ES. Isso inclui exposições a certas drogas, toxinas ou fatores ambientais. Alguns distúrbios endócrinos (por exemplo, diabetes mellitus e hipotireoidismo), doença renal, amiloidose e outros distúrbios infiltrativos também podem causar alterações cutâneas semelhantes à esclerodermia. O escleredema pode ser idiopático ou associado a diabetes ou infecção. É caracterizada por espessamento simétrico proeminente da pele predominantemente no tronco, particularmente na nuca, ombros e parte superior das costas. A face também pode ser afetada, enquanto os dedos são poupados. Em casos graves, a mobilidade dos ombros e do tórax é marcadamente prejudicada. Pacientes com diabetes mellitus dependente de insulina de longa duração podem desenvolver um tipo de escleredema denominado escleredema de Buschke. FRY, alterações microvasculares da prega ungueal e autoanticorpos não estão presentes nesses pacientes, e DPI e outras formas de envolvimento de órgãos internos são raras<sup>9</sup>.

O escleromixedema, também chamado de mucinose papulosa, é caracterizado por pápulas cerosas amarelo-avermelhadas na cabeça, pescoço, braços e parte superior do tronco, geralmente ocorrendo sobre pele espessa e endurecida. Adultos de meia-idade são mais comumente afetados. A presença de uma proteína monoclonal, geralmente imunoglobulina G (IgG) lambda, detectada no soro ou na urina por imunofixação dá suporte ao diagnóstico de escleromixedema. A biópsia de pele é frequentemente diagnóstica. O escleromixedema pode estar associado e até mesmo ser a apresentação de amiloidose de cadeia leve de imunoglobulina (AL) e mieloma múltiplo. A diabetes mellitus e mixedema devido ao hipotireoidismo podem ser acompanhados por endurecimento da pele. Distúrbios endócrinos também podem ocorrer em alguns pacientes com gamopatias monoclonais, por exemplo, na síndrome POEMS (polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, gamopatia monoclonal e alterações cutâneas). A esclerodactilia devido a diabetes mellitus ("quartropatia diabética") ocorre em indivíduos com diabetes tipo I de longa data. Caracteriza-se por espessamento e cerosidade da pele, principalmente marcada no dorso dos dedos. A quartropatia diabética está frequentemente associada a mobilidade limitada e contraturas em flexão das articulações interfalângicas proximais. FRY, ulceração isquêmica, calcinose cutânea e afinamento dos dedos estão ausentes e autoanticorpos não são detectados<sup>8,9</sup>.

Entre pacientes com insuficiência renal avançada (dependente de diálise ou taxa de filtração glomerular estimada inferior a 15 mL/min), a administração de meio de contraste contendo gadolínio para ressonância magnética (RM) foi associada à fibrose sistêmica

nefrogênica (anteriormente denominada dermatia fibrosante nefrogênica). A fibrose sistêmica nefrogênica é caracterizada pelo espessamento e endurecimento da pele que recobre as extremidades e o tronco. No exame histológico, há expansão acentuada e fibrose da derme com acúmulo de fibroblastos CD34-positivos. A aparência clínica dos membros afetados assemelha-se à fasciíte eosinofílica, mas distingue-se pelo envolvimento das mãos e dos pés, que normalmente são poupados na fasciíte eosinofílica. Fibrose de órgão interno também pode ocorrer. A infiltração amiloide da pele pode produzir espessamento e rigidez. Isso é característico do amilóide AL, devido a um distúrbio das células plasmáticas. A biópsia de pele revela acúmulo de amilóide com propriedades de coloração características, e o exame microscópico de polarização da pele manchada com vermelho do Congo ou gordura subcutânea revela birrefringência verde-maçã. A imunofixação de soro ou urina revela um componente monoclonal<sup>10</sup>.

A fasciíte eosinofílica (fasciíte difusa com eosinofilia) leva à aderência da pele à fáscia espessada subjacente. As alterações cutâneas são proeminentes proximais aos punhos e tornozelos e geralmente poupam as mãos e os pés. O distúrbio está associado à eosinofilia transitória do sangue periférico e a um grau variável de infiltração de células inflamatórias na fáscia. As alterações cutâneas sugestivas de fasciíte eosinofílica são o aspecto casca de laranja (peau d'orange) e o sinal do sulco (colapso visível das veias superficiais quando o membro é elevado). Para observar as alterações características na fáscia, é necessária uma biópsia excisional cirúrgica da pele, incluindo tecido subcutâneo e fáscia. Tanto as alterações cutâneas localizadas quanto as generalizadas, semelhantes à esclerodermia, podem ocorrer na doença crônica do enxerto contra o hospedeiro (GVHD). Esse distúrbio geralmente ocorre após transplante hematopoiético alogênico, mas também pode ocorrer após transfusões em hospedeiros imunossuprimidos. Autoanticorpos, particularmente anticorpos antinucleolares e antimitocondriais, podem estar presentes. RP geralmente está ausente. Achados característicos na biópsia de pele podem ajudar a diferenciar a DECH crônica da esclerodermia<sup>9,10</sup>.

O uso de algumas drogas tem sido associado ao desenvolvimento de esclerodermia ou distúrbios semelhantes à esclerodermia. Os relatórios incluem alterações semelhantes à ES em pacientes que receberam drogas quimioterápicas contra o câncer, bleomicina e docetaxel, e reações localizadas no local da injeção semelhantes à esclerodermia à vitamina K, vitamina B12 e ao analgésico pentazocina. O uso de ferramentas vibratórias pode levar a PR, dissolução do osso na ponta dos dedos (acroosteólise) e esclerodactilia. As exposições a solventes orgânicos, destilados de petróleo, um contaminante de L-triptofano e óleo de cozinha adulterado também foram relacionadas a doenças com espessamento da pele semelhante à esclerodermia<sup>10</sup>.

#### 4 DISCUSSÃO

Estudos de autópsia sugerem que 60 a 80 por cento dos pacientes com DCc têm evidência patológica de dano renal. Em pacientes que não desenvolveram SRC, a biópsia renal pode mostrar fibrose vascular e acúmulo de colágeno intersticial. A glomerulonefrite é incomum, embora a vasculite associada ao anticorpo citoplasmático antineutrófilo (ANCA) tenha sido raramente relatada. A reserva renal prejudicada pode estar presente na ausência de doença renal clínica. Microalbuminúria, uma leve elevação na concentração plasmática de creatinina e/ou hipertensão é observada em até 50% dos pacientes, mas geralmente não progride para insuficiência renal crônica. Envolvimento renal grave e com risco de vida chamado SRC se desenvolve em aproximadamente 10 a 15 por cento dos pacientes. É muito mais frequente em pacientes com SSdc do que em SSlc e quase invariavelmente ocorre nos estágios iniciais da doença. Não há evidências de que o uso profilático da terapia com inibidores de conversão da angiotensina possa reduzir a frequência ou atenuar o resultado do SRC. Esta forma de envolvimento renal é caracterizada por início abrupto de hipertensão acentuada ou maligna (embora alguns pacientes permaneçam normotensos), insuficiência renal oligúrica de início agudo, urinálise que revela apenas proteinúria leve com poucas células ou cilindros e anemia por hemólise microangiopática e trombocitopenia. Outras características da SRC podem ser secundárias à hipertensão grave ou vasculopatia e incluem edema pulmonar, cefaléia, visão turva, micro-hemorragias retinianas e encefalopatia hipertensiva, às vezes complicada por convulsões generalizadas<sup>11</sup>.

Houve vários relatos demonstrando um risco aumentado de malignidade em pacientes com ES. A associação mais significativa parece ser com o câncer de pulmão, que responde por aproximadamente um terço dos cânceres observados em pacientes com ES; no entanto, uma incidência significativamente aumentada não foi observada em uma população com uma alta taxa de histórico de câncer de pulmão. Em um estudo de 632 pacientes australianos com ES, 19 desenvolveram câncer de pulmão. Aqueles que fumavam tinham sete vezes mais chances de desenvolver câncer do que aqueles que não fumavam. Fibrose pulmonar e anticorpos antitopoisomerase I não foram fatores de risco para câncer de pulmão. A questão da malignidade na ES foi avaliada em uma análise de coorte retrospectiva baseada na população nacional da Dinamarca realizada entre 1977 e 2006; Foram avaliados 2.046 pacientes com ES. Os registros dos pacientes foram comparados com uma coorte do Registro Dinamarquês de Câncer. A proporção de cânceres em pacientes com ES em relação aos cânceres esperados (a taxa de incidência padronizada [SIR]) foi de 1,5 no geral. Os cânceres mais frequentes foram de pulmão (SIR 1.6), hematológico (SIR 2.5) e imunológico (SIR 1.4). Um aumento similar e

modesto no risco geral de doença maligna (SIR 1,55) também foi observado em uma coorte de 769 pacientes atendidos de 1987 a 2002. Houve, no entanto, um aumento acentuado no risco de carcinoma esofágico (SIR 15,9 [95% CI 4,2-27,6]) e carcinoma orofaríngeo (SIR 9,63 [95% CI 2,97-16,3])<sup>10,11</sup>.

A causa de um risco aumentado de câncer na ES não é bem compreendida. A associação com câncer de pulmão e pele sugere que os locais de atividade da doença podem ser propensos à transformação maligna. Uma estreita relação temporal entre o início do câncer e ES foi observada entre pacientes com autoanticorpos para ácido ribonucleico (RNA) polimerase I/III. Um estudo demonstrou que tumores portadores de mutações somáticas no gene POLR3A podem desencadear o desenvolvimento de ES. Existem dados conflitantes sobre se a presença de anticorpos para topoisomerase-I (Sci-70) identifica uma população de pacientes com ES com maior probabilidade de ter ou desenvolver câncer<sup>11</sup>.

Um risco aumentado de tromboembolismo venoso (TEV) foi relatado entre pacientes com ES. Um grande estudo de base populacional observou um risco três vezes maior de embolia pulmonar, trombose venosa profunda e TEV entre 1.245 pacientes com ES incidente, em comparação com controles pareados sem ES, após ajuste para fatores de risco relevantes, como idade, sexo e histórico recente. internações. O aumento do risco de TEV foi maior durante o primeiro ano após o diagnóstico de ES. Um estudo observacional comparou as características clínicas e laboratoriais de 507 pacientes lcSSc com 48 pacientes com esclerodermia sine SSc. Além da ausência de espessamento da pele, não houve diferenças significativas no tipo de envolvimento individual de órgãos internos, autoanticorpos séricos ou taxa de sobrevivência<sup>12</sup>.

No maior estudo observacional, que incluiu 947 pacientes consecutivas com ES, 79 (8 por cento) dos quais foram classificados como portadores de esclerodermia sine ES, também não houve diferenças significativas no padrão de envolvimento de órgãos em comparação com o observado em lcSSc. Nesta coorte, a hipomotilidade esofágica foi a manifestação extracutânea mais frequente da esclerodermia sine ES (83 por cento), seguida por doença pulmonar intersticial (DPI; 57 por cento) e hipertensão pulmonar (23 por cento). Manifestações cardíacas atribuídas à ES estiveram presentes em 11 por cento dos pacientes. Embora o espessamento da pele fosse indetectável, outras manifestações cutâneas, incluindo telangiectasia (29 por cento), úlceras digitais isquêmicas (24 por cento) e calcinose cutânea (8 por cento) foram observadas<sup>11,12</sup>.

## 5 CONCLUSÃO

A esclerose sistêmica (ES) é uma doença multissistêmica crônica com apresentações clínicas e curso da doença variáveis, caracterizada por autoimunidade, disfunção vascular generalizada e fibrose variável da pele e dos órgãos internos. A maioria dos pacientes com ES geralmente pode ser classificada com base na extensão do envolvimento da pele e no padrão concomitante de envolvimento de órgãos internos, bem como na presença de características sobrepostas com outras doenças reumáticas sistêmicas. Os principais subconjuntos de ES incluem a ES cutânea limitada (lcSSc), a ES cutânea difusa (dcSSc), a esclerodermia sine SSsc e a síndrome de sobreposição da ES.

O envolvimento da pele é uma característica quase universal da ES e é caracterizado por extensão e gravidade variáveis do espessamento e endurecimento da pele. Os dedos, mãos e rosto são geralmente as primeiras áreas do corpo envolvidas. O fenômeno de Raynaud está essencialmente presente de forma universal em pacientes com ES. O FR é classicamente vista como vasoespasma reversível devido a alterações funcionais nas artérias digitais das mãos e dos pés. No entanto, ao longo do tempo, muitos pacientes com ES desenvolvem alterações estruturais progressivas nos pequenos vasos sanguíneos, com fluxo permanentemente prejudicado, resultando em úlceras digitais e perda tecidual. As manifestações musculoesqueléticas da ES são diversas e incluem artrite, tendinite e contraturas articulares.

Quase 90 por cento dos pacientes com ES têm evidência de envolvimento gastrointestinal. Quase metade desses pacientes pode não apresentar sintomas. Embora o esôfago seja a parte mais frequentemente afetada do trato gastrointestinal, qualquer parte do trato gastrointestinal pode estar envolvida. Os sintomas comuns do envolvimento gastrointestinal incluem disfagia e asfixia, azia, rouquidão, tosse após a deglutição, distensão abdominal, constipação e diarreia alternadas, pseudo-obstrução e supercrescimento bacteriano do intestino delgado com má absorção e incontinência fecal. A evidência de envolvimento pulmonar é observada em mais de 70% dos pacientes com ES. As duas principais manifestações clínicas são a doença pulmonar intersticial (DPI) e a doença vascular pulmonar, levando à hipertensão arterial pulmonar (HAP). Todos os domínios anatômicos do coração podem ser afetados em pacientes com ES, incluindo miocárdio, pericárdio e sistema de condução. O envolvimento cardíaco primário é frequente e pode ser assintomático. Manifestações cardíacas também podem ocorrer secundárias à HAP, DPI ou crise renal esclerodérmica (CRE).

A doença renal clínica é observada em até metade dos pacientes. Os achados podem incluir albuminúria, leve elevação na concentração plasmática de creatinina e/ou hipertensão. A SRC, a complicação renal mais grave, ocorre em até 10 a 15 por cento dos pacientes, geralmente

entre aqueles com doença em estágio inicial e envolvimento cutâneo difuso, e está associada a um prognóstico ruim. A miopatia é cada vez mais reconhecida como um dos principais contribuintes para a morbidade e mortalidade da doença. Outras anormalidades neurológicas na ES que são menos comuns incluem neuropatias centrais, periféricas e autonômicas. A ES em homens é muito comumente associada à disfunção erétil, que pode ser uma manifestação precoce e até inicial da doença. As mulheres com ES também podem ter disfunção sexual. O diagnóstico de ES deve ser suscitado em pacientes com espessamento da pele, dedos inchados ou inchados, FRy, rigidez da mão e/ou úlceras distais dolorosas nos dedos. Os sintomas de refluxo gastroesofágico estão frequentemente presentes.

Obtem-se os seguintes exames laboratoriais de rotina em pacientes com suspeita de ES, alguns dos quais podem fornecer informações sobre o envolvimento de órgãos específicos, hemograma completo e diferencial, que pode revelar anemia devido à má absorção de ferro ou perda de sangue gastrointestinal, nível sérico de creatinina, que pode indicar disfunção renal, creatina quinase (CK), que pode estar elevada em pacientes com miopatia ou miosite e urinálise. Também realiza-se os seguintes testes sorológicos, que podem apoiar o diagnóstico se forem positivos: Anticorpo antinuclear (ANA), Anticorpo antitopoisomerase I (anti-Scl-70), Anticorpo anticentrômero (ACA), Anticorpo anti-RNA polimerase III e Anticorpo anti-Th/To. Estudos adicionais com foco no envolvimento de órgãos específicos são úteis para confirmação do diagnóstico e determinação da extensão do envolvimento extracutâneo. Todos os pacientes com suspeita de ES devem ser avaliados para DPI e hipertensão pulmonar, que são os tipos mais frequentes de envolvimento pulmonar em pacientes com ES. Os estudos que obtemos como parte da investigação diagnóstica inicial incluem imagens radiográficas do pulmão (de preferência TC de alta resolução [TCAR]), teste de função pulmonar (TFP) e ecocardiografia Doppler. A avaliação do envolvimento gastrointestinal, que está presente em quase todos os pacientes com ES em vários graus, deve ser guiada pelos sintomas do paciente.

Diagnostica-se ES limitada ou difusa em pacientes com espessamento cutâneo dos dedos de ambas as mãos estendendo-se proximalmente às articulações metacarpofalângicas. Entre os pacientes com tal envolvimento, a presença dos seguintes achados adicionais e/ou anormalidades corroboram o diagnóstico de ES, úlceras isquêmicas nas pontas dos dedos (cicatrizes depressivas na ponta dos dedos), calcinose cutânea, hiperpigmentação da pele e/ou telangiectasia mucocutânea. No entanto, esses achados geralmente estão ausentes em pacientes com doença precoce, alterações capilares periungueais características, pirose e/ou disfagia de início recente, disfunção erétil em homens, FR, início agudo de hipertensão e insuficiência renal, dispneia aos esforços associada a evidências de

alterações pulmonares intersticiais na radiografia, dispnéia aos esforços associada à evidência de HAP ao ecodopplercardiograma, diarreia com má absorção ou pseudo-obstrução intestinal, anticorpo positivo anti-Scl-70, ACA e/ou anticorpo anti-RNA polimerase III; ou ANA positivo com padrão de imunofluorescência nucleolar.

Aproximadamente 10 por cento dos pacientes nos quais um diagnóstico de ES eventualmente é feito não apresentam endurecimento da pele clinicamente aparente ("sine scleroderma"). O diagnóstico de ES nesses pacientes baseia-se na presença de outros achados clínicos característicos. O diagnóstico diferencial na ES inclui escleredema, escleromixedema, síndromes de sobreposição, diabetes e outros distúrbios endócrinos, fibrose sistêmica nefrogênica, amiloidose, fasciite eosinofílica, doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) crônica, esclerodermia induzida por drogas e exposições ambientais.

## REFERÊNCIAS

1. Allanore Y, Simms R, Distler O, et al. Systemic sclerosis. *Nat Rev Dis Primers* 2015; 1:15002.
2. Sobanski V, Giovannelli J, Allanore Y, et al. Phenotypes Determined by Cluster Analysis and Their Survival in the Prospective European Scleroderma Trials and Research Cohort of Patients With Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheumatol* 2019; 71:1553.
3. Ingegnoli F, Ughi N, Mihai C. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of systemic sclerosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2018; 32:223.
4. Peoples C, Medsger TA Jr, Lucas M, et al. Gender differences in systemic sclerosis: relationship to clinical features, serologic status and outcomes. *J Scleroderma Relat Disord* 2016; 1:177.
5. Delisle VC, Hudson M, Baron M, et al. Sex and time to diagnosis in systemic sclerosis: an updated analysis of 1,129 patients from the Canadian scleroderma research group registry. *Clin Exp Rheumatol* 2014; 32:S.
6. Morgan ND, Shah AA, Mayes MD, et al. Clinical and serological features of systemic sclerosis in a multicenter African American cohort: Analysis of the genome research in African American scleroderma patients clinical database. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96:e8980.
7. Sandusky SB, McGuire L, Smith MT, et al. Fatigue: an overlooked determinant of physical function in scleroderma. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48:165.
8. Thombs BD, Bassel M, McGuire L, et al. A systematic comparison of fatigue levels in systemic sclerosis with general population, cancer and rheumatic disease samples. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47:1559.
9. Lee YC, Fox RS, Kwakkenbos L, et al. Pain levels and associated factors in the Scleroderma Patient-centered Intervention Network (SPIN) cohort: A multicentre cross-sectional study. *Lancet Rheumatol* 2021; 3:e844.
10. Wu W, Jordan S, Graf N, et al. Progressive skin fibrosis is associated with a decline in lung function and worse survival in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis in the European Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) cohort. *Ann Rheum Dis* 2019; 78:648.
11. Poormoghim H, Lucas M, Fertig N, Medsger TA Jr. Systemic sclerosis sine scleroderma: demographic, clinical, and serologic features and survival in forty-eight patients. *Arthritis Rheum* 2000; 43:444.
12. Denton CP, Krieg T, Guillevin L, et al. Demographic, clinical and antibody characteristics of patients with digital ulcers in systemic sclerosis: data from the DUO Registry. *Ann Rheum Dis* 2012; 71:718.