

## Esclerose sistêmica – - perspectivas actuais

Systemic Sclerosis – Actual perspectives

Ana Paula Vilas\*, Manuela Zita Veiga\*\*, Pedro Abecasis\*\*\*

### Resumo

A esclerose sistêmica (ES) é uma doença relativamente rara, caracterizada por diferentes graus de fibrose da pele e dos órgãos internos. Pode ser dividida em dois grupos principais: ES limitada e ES difusa. Estes diferenciam-se, sobretudo, pela extensão do envolvimento cutâneo e caracterizam-se por evoluções e prognósticos diferentes. Ao longo dos anos ocorreram várias alterações a nível de conceitos relacionados com a ES. A uniformização destes é de grande importância, já que permite a realização de estudos em que se comparam grupos de doentes de centros diferentes, facilitando assim o melhor conhecimento desta entidade patológica.

Apesar de a ES ser conhecida desde o século XVIII e ser reconhecida como patologia multissistêmica desde o século XIX (antes considerava-se a esclerose cutânea – esclerodermia – como uma entidade patológica, a que se associavam outras doenças gastrointestinais, pulmonares, etc.), a sua etiologia continua a ser desconhecida e a sua patogénese não totalmente esclarecida. Isto leva a que não exista um tratamento específico e, portanto, curativo. Apesar disso, hoje já é possível controlar muitas das manifestações da ES. O aparecimento dos inibidores do enzima de conversão da angiotensina (IECA) na década de oitenta, por exemplo, permitiu controlar aquela que era até então a maior causa de morte na ES, a crise renal esclerodérmica. Este e outros novos avanços têm permitido melhorar a qualidade de vida destes doentes, bem como a sua esperança de vida. Neste trabalho abordam-se as perspectivas actuais de tratamento desta patologia e dos seus diferentes aspectos.

**Palavras chave:** Esclerose sistêmica, esclerodermia, classificação, diagnóstico, tratamento, prognóstico

\*Interna do Complementar de Medicina Interna

\*\*Assistente Hospitalar de Medicina Interna

\*\*\*Director do Serviço de Medicina

Serviço de Medicina 1 do Hospital Egas Moniz, Lisboa

Recebido para publicação a 27/01/02

### Abstract

*Systemic sclerosis is a relatively rare disease, characterized by variable degrees of fibrosis within the skin and internal organs. There are two major subsets, limited and diffuse systemic sclerosis, which are differentiated primarily by the extent of skin involvement, and are characterized by different disease evolution and prognosis. Concepts regarding this disease have changed over the years. Uniform concepts are extremely important, as they will allow comparison of groups of patients from different centres, and therefore facilitate a better knowledge of this disease.*

Although systemic sclerosis was first described in the 18<sup>th</sup> century and is recognized as a multi-systemic disease since the 19<sup>th</sup> century (before, cutaneous sclerosis – scleroderma – was considered as one disease and other diseases, such as gastrointestinal, pulmonary, etc., were considered to be associated with it), its' aetiology remains unknown and its' pathogenesis not entirely understood. This has resulted in the non-existence of a specific and therefore curative treatment. Despite this, advances have been made regarding the treatment of several of the disease manifestations. The discovery that angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, for instance are effective in the treatment of scleroderma renal crisis, the most fatal complication of systemic sclerosis up till then. Such new advances have allowed improvement in the quality of life and the rate of survival of these patients. In this article, the new perspectives of treatment of this disease and its' different aspects are discussed.

**Key words:** Systemic sclerosis, scleroderma, classification, diagnosis, treatment, prognosis

### Introdução

A esclerose sistêmica\* (ES) é uma doença relativamente rara, estimando-se a sua incidência em 3,8 – 13,9 novos casos/1.000.000 habitantes/ano<sup>1,2</sup>. Alguns estudos sugerem um aumento da incidência desta patologia nos últimos anos<sup>2</sup>. A ES afecta, sobretudo, as mulheres (relação feminino/masculino de 3-9/1) entre os 30 e os 60 anos, com um pico de maior incidência entre os 40 e os 50 anos<sup>2,3,4</sup>.

A ES caracteriza-se por fibrose progressiva dos tecidos. Embora a esclerose cutânea (esclerodermia) constitua a

\*A designação esclerodermia tem sido aceite a nível mundial como sendo sinónimo de esclerose sistêmica. Assim, embora não seja a designação mais adequada, é muitas vezes encontrada na literatura com este significado.

principal manifestação na maioria dos casos, a fibrose pode também envolver as articulações, os tendões, os músculos, e/ou os órgãos internos.

A descrição do primeiro caso de ES é atribuído a Carlo Curzio, que, em 1752, descreveu o caso de uma doente com pele dura, que ele afirmou ter curado com mercúrio. O termo *skleroderma* (*Sklera* = duro; *derma* = pele), contudo, só surgiria no século XIX. Durante muitos anos, a esclerodermia foi considerada como uma doença afectando unicamente a pele. O envolvimento de órgãos internos só mais tarde se tornou conhecido, com Finlay a relatar o envolvimento pulmonar em 1889, Ehrmann a descrever o envolvimento esofágico em 1903, etc. Em 1945, Goetz introduziu a expressão “esclerose sistémica progressiva”, procurando assim salientar a evolução da doença e o envolvimento de órgãos internos. Em meados do século XX foram publicados numerosos trabalhos descritivos desta doença. Em 1964, Winterbauer descreveu uma síndrome caracterizada por calcinose, fenómeno de Raynaud, alterações da motilidade do esófago, esclerodactilia (*sclerodactily*) e telangiectasias. Este síndrome passou a ser conhecida por CREST, sendo hoje em dia considerada parte da forma limitada da esclerose sistémica. Em 1968, Gerald Rodnan criou um método semiquantitativo para determinar a extensão e a gravidade do envolvimento cutâneo. O seu método original consistia na avaliação clínica (por palpação) da espessura cutânea, cotada de zero a quatro, em 26 áreas anatómicas (*score* máximo de 104). Mais tarde este método foi simplificado, passando-se a avaliar um número menor de áreas anatómicas (10, 17, 22, etc., consoante os autores) e passando a graduação a ser de zero a três. O método de Rodnan (original ou modificado) revelou-se um excelente instrumento de monitorização da evolução da doença, sendo utilizado tanto na prática clínica como na investigação.

### Classificação

Em 1961, Tuffanelli & Winkelmann dividiram os seus doentes com ES em dois grupos: aqueles com acroesclerose (esclerose cutânea distal a axilas e/ou virilhas), e aqueles com ES difusa (esclerose cutânea envolvendo o tronco)<sup>5</sup>. Em 1969, Barnett & Coventry propuseram uma outra forma de classificar os doentes com ES: aqueles com esclerodactilia; aqueles com acroesclerose, e aqueles com ES difusa<sup>6</sup>. Por fim, em 1988, Leroy et al. propuseram a classificação da ES em limitada e difusa<sup>7</sup>. Esta, tal como as anteriores, tem como base o grau de extensão do envolvimento cutâneo, considerando-se ES limitada aquela com esclerose cutânea distal aos cotovelos e joelhos e ES difusa aquela com esclerose cutânea proximal àqueles. Embora o componente cutâneo seja o principal factor na distinção dos dois tipos de ES, outros factores são tidos em consideração, como se pode ver no *Quadro I*. Uma vez que os critérios diagnósticos de ES propostos pela *American Rheumatism Association* (ARA) em 1980<sup>8</sup> consideram como

critério *major* a esclerose cutânea proximal às articulações metacarpofalângicas e/ou metatarsofalângicas, isto tem criado alguma confusão, com alguns autores a considerarem a ES limitada como aquela com envolvimento cutâneo distal àquelas articulações e a ES difusa como aquela com envolvimento proximal.

Em 1962, Rodnan & Fennell, introduziram a expressão “esclerose sistémica progressiva *sine* esclerodermia”, para se referirem a doentes que se apresentam com envolvimento pulmonar, cardíaco, renal e/ou gastrointestinal típico da esclerose sistémica, mas que não apresentam espessamento cutâneo<sup>9</sup>. O fenómeno de Raynaud pode ou não estar presente. Alguns destes doentes virão a apresentar alterações cutâneas típicas da ES. Nalguns casos, contudo, estas não se manifestam e o diagnóstico de ES é feito por biopsia do órgão afectado ou por autópsia. Recentemente, Poormoghim et al., baseados num estudo comparativo de 48 doentes com ES *sine* esclerodermia com 507 doentes com ES limitada, propuseram que aquele grupo de doentes também fosse incluído na forma limitada da ES<sup>10</sup>.

A síndrome CREST também é actualmente considerada como parte da ES limitada. Embora antes se falasse em ES progressiva e síndrome CREST, actualmente alguns autores consideram ambas as expressões incorrectas<sup>7,11</sup>. A primeira é imprecisa, já que nem o envolvimento cutâneo nem o visceral são necessariamente progressivos. Assim, a esclerose cutânea tende a agravar nos primeiros três a cinco anos, mas depois tende a estabilizar ou mesmo a melhorar<sup>11</sup>. As lesões dos órgãos internos raramente regredem, uma vez estabelecidas, mas só são incessantemente progressivas numa pequena percentagem de doentes. A expressão “síndrome CREST” é restritiva, havendo doentes que também têm envolvimento pulmonar, por exemplo. Além disso, as telangiectasias e a calcinose também podem aparecer em casos de ES difusa em fases avançadas.

À classificação de ES limitada e difusa, pode ainda ser acrescentado o grupo da “pré-esclerodermia” (*Quadro II*). Neste estão incluídos os doentes que apenas apresentam o fenómeno de Raynaud, com anticorpos anti-centrómero ou anti-Scl-70, e/ou capilaroscopia com alterações compatíveis com ES. Esta designação deriva do facto de este grupo de doentes ter uma elevada probabilidade de progressão para ES<sup>12</sup>.

### Patogénese

Actualmente sabe-se que, nas fases iniciais da doença, ocorre disfunção e apoptose das células endoteliais e inflamação perivascular (com infiltração predominantemente de linfócitos T) e que, nas fases avançadas, existe uma acumulação excessiva de colagéneo nos tecidos<sup>13,14,15</sup>. Os mecanismos responsáveis por estas alterações, contudo, continuam a ser, em grande parte, desconhecidos. Uma teoria proposta recentemente é a do microquimerismo. Nesta postula-se que durante a gravidez passam células do feto para a circulação materna, desencadeando-se assim um

**Quadro I - Aspectos particulares de ambas as formas de esclerose sistêmica.**

	<b>ES limitada</b>	<b>ES difusa</b>
<b>Fenômeno de Raynaud</b>	Surge muitos anos (décadas) antes das outras manifestações da ES.	Entre o seu aparecimento e o aparecimento das outras manifestações da ES, cursa habitualmente menos de 1 ano.
<b>Telangiectasias</b>	Frequentes.	Podem surgir em fases avançadas da doença.
<b>Calcificações subcutâneas</b>	Frequentes.	Idem
<b>Atritos tendinosos</b>	Raros.	Frequentes.
<b>Envolvimento de órgãos internos</b>	Ocorre tardiamente e com menos frequência que na forma difusa.	Ocorre mais precocemente e com maior frequência que na forma limitada.
<b>Marcadores serológicos</b>	Anti-centrômero (70-80%)	Anti-Scl-70 (até 30% dos casos)
<b>Capilaroscopia ungueal</b>	Dilatação dos capilares, sendo pouco frequente a perda de ansas capilares.	Perda de ansas capilares.
<b>Principal causa de morte</b>	Hipertensão pulmonar	Alveolite fibrosante.

processo de tipo “enxerto contra hospedeiro”, sendo esta a base da ES<sup>16,17</sup>. No caso de mulheres nulíparas ou de homens, outras formas de microquimerismo poderão existir, como as transfusões de sangue, ou a passagem, durante a gestação, de células da mãe para a circulação do feto<sup>16,17</sup>.

Embora os mecanismos patogênicos de base ainda não sejam conhecidos, algumas explicações prováveis para as lesões de alguns órgãos têm sido avançadas. Como exemplo, refira-se a ocorrência de “fenômeno de Raynaud” a nível da circulação intramiocárdica. Esta resulta em isquemia miocárdica, favorecendo-se desta forma o aparecimento de fibrose a este nível<sup>18,19</sup>. O trabalho de Alexander et al. apoia esta hipótese, ao demonstrar a existência de défices de perfusão miocárdicos reversíveis, aquando da imersão das mãos em água gelada<sup>20</sup>.

## Clínica

### MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS

A esclerose cutânea está presente em quase todos os casos de ES. A esclerodactilia é quase universal, condicionando com frequência contracturas e deformações dos dedos, com grande incapacidade funcional. A pele do pescoço é muitas vezes envolvida em fases precoces da doença, levando a extensão forçada do pescoço ao aparecimento de bridas endurecidas (“sinal do pescoço”). São também frequentes as alterações da pigmentação cutânea.

### MANIFESTAÇÕES VASCULARES

O fenómeno de Raynaud está presente em quase todos os casos de ES limitada e na maioria dos casos de ES difusa. Corresponde a um fenómeno de espasmo vascular desencadeado pelo frio ou pelo *stress* emocional. Classica-

mente é trifásico, surgindo primeiro palidez, depois cianose e, por fim, hiperémia marcada. Habitualmente surge a nível das mãos ou pés e é simétrico. Pode, contudo, surgir a nível do nariz ou orelhas e, de acordo com alguns autores, também a nível do miocárdio, pulmões e rins<sup>20,21</sup>. O fenómeno de Raynaud por vezes complica-se de isquemia digital, resultando esta em ulcerações digitais e, posteriormente, em cicatrizes punctiformes e escavadas, ou em perda de tecido mole na polpa dos dedos. Em casos graves, esta isquemia resulta em gangrena e auto-amputação das porções distais dos dedos.

Na forma limitada da ES, o fenómeno de Raynaud geralmente precede em anos (com frequência, décadas) o aparecimento da restante sintomatologia. Na forma difusa, geralmente cursa menos de um ano entre o seu aparecimento e o das restantes manifestações da ES.

## Quadro II - Classificação da esclerose sistêmica (de LeRoy<sup>7</sup>, modificada).

- |   |
|---|
| <p>□ <b>ES Limitada:</b> esclerose cutânea distal a cotovelos e/ou joelhos, com ou sem envolvimento da face. Nesta também se incluem a síndrome de CREST e a ES sine esclerodermia.</p> |
| <p>□ <b>ES Difusa:</b> esclerose cutânea proximal àquelas articulações (com ou sem envolvimento distal àquelas e/ou da face).</p>   |
| <p>□ <b>Pré-esclerodermia:</b> Fenômeno de Raynaud, anticorpos anti-Scl-70 ou anti-centrômero, e/ou capilaroscopia compatível com ES.</p>   |

## MANIFESTAÇÕES OSTEOARTICULARES

As artralguas (sobretudo ao nível das mãos) são uma manifestação precoce frequente da ES, sobretudo da forma difusa.

O envolvimento tenossinovial manifesta-se com frequência como síndrome do canal cárpico. A percepção de atritos à palpação dos tendões (do punho ou de outra localização) é frequente na forma difusa da ES e ocasional na forma limitada. O aparecimento precoce da síndrome do canal cárpico ou de atritos tendinosos pode, assim, ser uma ajuda adicional à distinção das duas formas da doença. Alguns autores consideram os atritos tendinosos um sinal específico da ES difusa.

## MANIFESTAÇÕES SISTÉMICAS

### Envolvimento pulmonar

Actualmente o envolvimento pulmonar representa a mais importante causa de morte na ES. Existem dois padrões principais de envolvimento pulmonar, a doença pulmonar intersticial (alveolite fibrosante) e a hipertensão pulmonar. A primeira é mais frequente e grave na ES difusa, representando a sua principal causa de morte. A hipertensão pulmonar pode ser secundária à fibrose pulmonar ou pode surgir de forma isolada. Esta última é mais frequente na ES limitada, representando a principal causa de morte neste grupo.

A alveolite fibrosante manifesta-se habitualmente por dispneia de esforço de agravamento progressivo, associado ou não a tosse irritativa. A inexistência de manifestações clínicas, ou mesmo a nível da radiografia do tórax, não excluem, no entanto, esta alteração. Esta poderá ser excluída após a realização de provas funcionais respiratórias e de tomografia axial computadorizada (TAC) torácica de alta resolução.

A hipertensão pulmonar tem a particularidade de apresentar poucas manifestações clínicas até estar numa fase em que já implica risco de vida. Nesta fase manifesta-se habitualmente por dispneia grave e rapidamente progressiva. A hipertensão pulmonar isolada (não secundária à doença intersticial pulmonar) é habitualmente vista como uma complicação tardia da ES limitada. MacGregor et al. encontraram, de facto, uma maior frequência da hipertensão pulmonar na forma limitada da ES (86,3% versus 13,7%)<sup>22</sup>. Encontraram também, contudo, uma elevada prevalência de hipertensão pulmonar ligeira (idiopática ou não) em fases precoces da ES. A importância deste facto é realçada pelo facto de, no seu trabalho, a existência de uma única medição de pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP) de 30 mmHg ou mais se ter associado a uma mortalidade de 20% aos 20 meses<sup>22</sup>. Os factores que se associaram a maior risco de mortalidade foram a idade avançada, o sexo masculino, a forma limitada da ES, a hipertensão pulmonar isolada, uma PSAP inicial superior a 60 mmHg e PSAP's com

valores sucessivamente mais elevados, em medições seriadas. Uma vez que todos os doentes a quem foi diagnosticada hipertensão pulmonar foram tratados com análogos das prostaciclina endovenosos, os autores sugerem que a menor mortalidade neste grupo (comparada com aquela esperada em grupos de doentes com hipertensão pulmonar) também possa estar relacionada com a resposta ao tratamento. Posto isto, e dada a baixa sensibilidade do exame clínico e do electrocardiograma para o diagnóstico precoce desta alteração, sugere-se que a realização de electrocardiograma faça parte da abordagem inicial dos doentes com ES, e que no seu seguimento este seja repetido anualmente (ou antes, caso se justifique)<sup>22</sup>.

### Envolvimento cardíaco

As palpitações são a principal manifestação cardíaca nos doentes com ES. A percentagem de arritmias e de alterações da condução diagnosticadas é, contudo, provavelmente muito inferior à real. Roberts et al. detectaram alterações da condução e do ritmo cardíaco no electrocardiograma em repouso de 32% dos doentes com ES estudados, subindo esta percentagem para 62%, quando realizado um traçado electrocardiográfico nas 24 horas<sup>23</sup>.

Outras manifestações cardíacas são pouco frequentes na ES, embora os doentes possam referir queixas inespecíficas, como cansaço, precordialgia atípica, etc.

### Envolvimento renal

Antes da introdução dos inibidores do enzima de conversão da angiotensina (IECA), na década de 80, o envolvimento renal na ES (crise renal esclerodérmica - CRE) representava a principal causa de morte nesta doença. (*Quadro III*) Com estes fármacos, a sobrevivência após 1 ano da CRE passou de 15% para 76%<sup>24</sup>.

A CRE ocorre com mais frequência na forma difusa da ES<sup>25,26</sup> e em fases precoces daquela, surgindo a maioria dos casos nos primeiros quatro anos após a primeira manifestação da ES<sup>25,27</sup>.

A definição de CRE varia um pouco de autor para autor<sup>24,27</sup>. De uma forma simplificada, podemos defini-la como o aparecimento de hipertensão arterial maligna ou de insuficiência renal rapidamente progressiva, durante o curso da ES, na ausência de outra explicação plausível para estas.

Os factores associados a mau prognóstico na CRE são a idade mais avançada, o sexo masculino, uma creatinina sérica inicial igual ou superior a 3 mg/dl, o não controlo da tensão arterial nos primeiros dias após o seu aparecimento e a insuficiência cardíaca<sup>24</sup>.

Saliente-se que a CRE pode ocorrer com níveis tensionais normais<sup>26</sup>. Esta, comparada com a crise renal esclerodérmica com hipertensão arterial, associa-se com mais frequência à toma recente de corticóides (nos dois meses prévios à crise renal) em doses altas (o equivalente a prednisona = 30 mg/dia), a anemia microangiopática, a trombo-

### Quadro III - Esclerose sistémica: mortalidade e principal causa de morte, de acordo com vários autores

1º Autor	País	Período de estudo	N.º de doentes estudados	Mortalidade aos 5 anos (%)	Principal causa de morte
Tuffanelli <sup>5</sup>	EUA	1935-58	727	30%	Não especificada
Altman <sup>1</sup>	EUA	1973-77	264	50%	Renal
Jacobsen <sup>65</sup>	Dinamarca	1960-96	344	19%	Renal
Hesselstrand <sup>63</sup>	Suécia	1983-95	249	14%	Pulmonar
Byran <sup>4</sup>	UK	1982-93	283	13%	Pulmonar
Nagy <sup>66</sup>	Hungria	1982-93	171	17%	Não especificada

citopénia e a hemorragia pulmonar, apresentando pior prognóstico<sup>26</sup>.

#### Envolvimento gastrointestinal

O envolvimento do tubo digestivo é muito frequente na ES, podendo todas as suas porções estar envolvidas. O esófago é a porção mais frequentemente afectada, o que acontece em 50 a 80% dos casos<sup>28</sup>. O refluxo gastroesofágico (RGE) é a alteração digestiva mais frequente, sendo habitualmente sintomático. Pode, no entanto, existir RGE importante em doentes sem queixas deste foro<sup>29</sup>. O RGE predis põe ao aparecimento de esofagite erosiva, ulcerações e, finalmente, bridas no esófago distal. Estas condicionam disfagia (ou mesmo afagia) e favorecem a aspiração de conteúdo alimentar para a árvore traqueobrônquica. Assim sendo, e uma vez que tanto a alteração da motilidade do esófago quanto o envolvimento pulmonar são manifestações frequentes da ES, tem sido postulado que possa existir uma relação entre as duas. Alguns autores defendem esta associação<sup>30</sup>, enquanto outros a refutam<sup>31</sup>.

Contrariamente ao que se possa pensar, a esofagite erosiva não surge apenas em fases avançadas da ES, surgindo nos três primeiros anos após o diagnóstico daquela em cerca de 40% dos casos<sup>29</sup>.

O esófago hipo ou aperistáltico proporciona o meio ideal para a proliferação fúngica. No estudo de Zamost et al. foi encontrada candidíase esofágica em 38% dos casos, tendo esta uma má resposta ao tratamento<sup>29</sup>.

Num trabalho recente, Marie et al. sugeriram que o envolvimento gástrico pela ES é muito mais frequente do que tinha sido previamente relatado<sup>32</sup>. No seu trabalho foi encontrada gastroparesia, por radiografia gastroduodenal, em 50% dos casos de ES. Utilizando a electrogastrografia cutânea, a percentagem de alterações gástricas subiu para 81,2%.

O envolvimento do intestino delgado é habitualmente assintomático. O estudo radiológico com papa baritada revela com frequência, contudo, dilatação e hipomotilidade intestinal. Estas podem complicar-se de pseudo-obs-

trução intestinal com proliferação bacteriana. A hipomotilidade intestinal pode manifestar-se como dor e/ou distensão abdominal, flatulência, náuseas, vómitos e diarreia.

De acordo com Trezza et al., também o envolvimento colorrectal tem sido subestimado<sup>33</sup>. O seu trabalho consistiu num inquérito enviado a 96 doentes com ES. Destes, 38% apresentavam episódios de diarreia uma ou mais vezes por mês, 38% tinham incontinência fecal, 18% necessitavam de estimulação ou evacuação digital, por impactação fecal na ampola rectal, e 20% tinham uma restrição *major* à sua qualidade de vida por este problema.

#### Envolvimento neuromuscular

Estudos recentes têm evidenciado que o envolvimento neurológico pela ES é mais frequente do que se pensava previamente<sup>34,35</sup>. De acordo com o trabalho de Averbuch-Heller et al., as manifestações mais frequentes são a miopatia (22%), a neuropatia periférica (18%), a mielopatia (8%) e a doença cerebrovascular (6%)<sup>34</sup>.

#### EXAMES COMPLEMENTARES DE DIAGNÓSTICO

##### Auto-anticorpos

Os anticorpos antinucleares (ANA) são detectados em mais de 90% dos casos de ES. Os anti-centrómero (ou anti-kinetochore) são detectados em 70 a 80% dos casos de ES limitada, e os anti-Scl-70 (ou anti-topoisomerase-I) em até 30% dos casos de ES difusa. Durante muito tempo foi considerado que o anti-centrómero e anti-Scl-70 se excluía mutuamente, associando-se o anti-centrómero à forma limitada da ES, e o anti-Scl-70 à forma difusa. Contudo no trabalho de Steen et al., envolvendo 397 doentes com ES, o anti-centrómero foi encontrado em 1% dos casos de ES difusa, e o anti-Scl-70 em 18% dos casos de ES limitada<sup>36</sup>. Noutros trabalhos foi encontrada uma percentagem pequena de doentes com ambos os auto-anticorpos<sup>10,37</sup>. Em casos de ES difusa, a presença do anticentrómero parece ter um papel protector, com a doença a ter um comportamento menos agressivo do que o da ES difusa clássica. A presença de anti-Scl-70 na forma limitada, por seu lado,

predispõe a uma forma mais agressiva da doença, associando-se nomeadamente a maior probabilidade de aparecimento de fibrose pulmonar<sup>36</sup>.

Mais recentemente foram descritos mais três auto-anticorpos específicos da ES, o anti-U3RNP (anti-fibrilarina), o anti-ThRNP e os anti-RNA polimerases I e III. Os anticorpos anti-fibrilarina são muito mais frequentes nos doentes não caucásianos e não se correlacionam com as diferentes formas da doença (limitada/difusa), com as suas principais manifestações clínicas, ou com os outros auto-anticorpos específicos da ES<sup>38</sup>. Os anticorpos anti-ThRNP são relativamente raros. Os anticorpos anti-RNA polimerases I e III encontram-se em 11,7 a 23,0% dos casos de ES<sup>37,39</sup>. A sua presença associa-se predominantemente à forma difusa da ES, tendo Okano et al. demonstrado que, neste grupo de doentes, este anticorpo é mais frequente que o anti-Scl-70<sup>39</sup>. Este anticorpo parece identificar um subgrupo de doentes particularmente predisposto ao envolvimento renal (este aumento de risco ocorre igualmente nas formas limitada/difusa da doença)<sup>37,39</sup>.

Existem outros auto-anticorpos cuja determinação pode ser importante, apesar de não serem específicos da ES. É o caso das antitopoisomerasas-IIa. Estas surgem mais frequentemente em casos de fibrose pulmonar idiopática, podendo também surgir em casos de artrite reumatóide juvenil, lúpus eritematoso sistémico e diabetes insulino-dependente. De acordo com o trabalho de Grigolo et al., pode também ser detectado em cerca de 20% dos casos de ES, estando a sua presença associada a um maior risco de aparecimento de hipertensão pulmonar, quer primária, quer secundária<sup>40</sup>. Não se associa a nenhuma forma particular de ES, nem à presença de anti-Scl-70 ou anti-centrómero.

### Capilaroscopia ungueal

O estudo da microcirculação a nível ungueal (capilaroscopia ungueal) é um exame simples e não invasivo. Alguns autores tentaram identificar padrões capilaroscópicos consoante o tipo de ES, limitada ou difusa<sup>41</sup>, ou consoante o tempo de evolução da doença<sup>42</sup>. Na prática, a capilaroscopia é utilizada no diagnóstico diferencial entre o fenómeno de Raynaud primário e secundário (no primário a capilaroscopia é normal, no secundário aparecem alterações típicas da ES, como dilatação de ansas capilares, presença de capilares ramificados, perda de capilares e desorganização da arquitectura capilar).

Assumindo que as alterações observadas a nível do leito ungueal constituem um “espelho” do que se passa a nível sistémico, a capilaroscopia pode ser um instrumento de monitorização da doença. Para isso tem que se quantificar as lesões observadas, o que é possível fazer através da videocapilaroscopia.

### Provas de função respiratória (PFR)

Estas podem revelar alterações compatíveis com um padrão restritivo (CVF<sup>\*\*</sup> < 80%; CDMC<sup>\*\*\*</sup> < 70%), sugerindo

doença intersticial pulmonar. A existência de uma CDMC muito baixa (<50% do valor esperado), especialmente se acompanhada da normalidade dos outros parâmetros das PFR, deve fazer suspeitar da existência de hipertensão pulmonar.

### Tomografia axial computadorizada torácica de alta resolução

Numa tentativa de tornar possível o diagnóstico do envolvimento pulmonar antes de este se tornar aparente (quer em termos clínicos, quer por radiologia clássica), Harrison et al. propuseram alguns exames não invasivos alternativos para o estudo do pulmão na ES, entre os quais se destaca a TAC torácica de alta resolução<sup>43</sup>. Este exame apresenta uma boa correlação com os achados histológicos, correspondendo o padrão de *vidro fosco* da TAC a um predomínio de inflamação àquele nível (alveolite) e o padrão reticular a um predomínio de fibrose<sup>43,44</sup>. Wells et al. demonstraram também que a TAC torácica de alta resolução apresenta uma boa relação com as provas funcionais respiratórias, em particular com a CDMC<sup>45</sup>. A TAC também parece ter valor prognóstico na ES, com o padrão de *vidro fosco*, correspondente à alveolite, a associar-se a maior probabilidade de resposta ao tratamento.

Em suma, apesar de as primeiras manifestações da ES poderem ser inespecíficas, quando o doente chega ao médico, já tem habitualmente manifestações suficientes para permitir fazer o diagnóstico. Torna-se então prioritário fazer o estadiamento da doença. Os exames a pedir devem incluir:

- Avaliação analítica, incluindo a função renal.
- Auto-anticorpos (ANA, anti-centrómero, anti-Scl-70).
- Radiografia de tórax
- Electrocardiograma
- Capilaroscopia ungueal
- Radiografia gastroduodenal<sup>\*\*\*\*</sup>
- Endoscopia digestiva alta, caso se demonstrem alterações da motilidade esofágica.
- Provas funcionais respiratórias
- TAC torácica de alta resolução, caso se verifiquem alterações nas PFR.
- Ecocardiograma.

No seguimento do doente, é importante a realização regular de PFR (semestral na ES difusa, anual na limitada) e de ecocardiograma (anual). Em caso de aparecimento de dispneia estas provas devem ser antecipadas.

<sup>\*\*</sup>Capacidade vital forçada.

<sup>\*\*\*</sup>Capacidade de Difusão do Monóxido de Carbono.

<sup>\*\*\*\*</sup>A manometria é uma técnica mais sensível para o diagnóstico do RGE. A radiografia gastroduodenal tem, no entanto, a vantagem de não ser uma técnica invasiva.

## Diagnóstico

Em 1980, a ARA criou critérios preliminares para a classificação da esclerose sistêmica, com o objectivo de uniformizar grupos de doentes e assim permitir comparar trabalhos de centros diferentes<sup>8</sup>. Desde logo, contudo, estes foram percebidos como critérios de diagnóstico, passando a ser utilizados como tal pela grande maioria dos autores:

- **CRITÉRIO MAJOR:**

1. Esclerodermia proximal às articulações metacarpofalângicas e/ou metatarsofalângicas.

- **CRITÉRIOS MINOR:**

1. Esclerodactilia (esclerose cutânea distal às articulações metacarpofalângicas e/ou metatarsofalângicas)

2. Cicatrizes punctiformes e escavadas nas pontas dos dedos ou perda de tecido mole na polpa dos dedos.

3. Fibrose pulmonar bibasal.

A presença do critério *major* ou de, pelo menos, dois dos critérios *minor*, permite fazer o diagnóstico de ES. De acordo com o trabalho da ARA, a sensibilidade diagnóstica destes critérios é de 97% e a especificidade de 98%<sup>8</sup>. Alguns autores, contudo, têm salientado a pouca sensibilidade destes critérios para o diagnóstico da forma limitada da ES em fases precoces<sup>10,46</sup>. Em 1986, Fitzgerald et al. propuseram que fosse também considerado critério diagnóstico da ES a capilaroscopia ungueal com alterações típicas desta doença<sup>12</sup>. Recentemente, Lonzett et al. confirmaram que a inclusão daquela como critério diagnóstico *minor* aumenta a sensibilidade diagnóstica dos critérios da ARA para a ES limitada, o mesmo acontecendo com o anticorpo anti-centrómero<sup>46</sup>.

## Tratamento

O facto da ES ser uma doença de etiologia desconhecida e de patogenia ainda não esclarecida, leva a que não exista nenhum tratamento específico e, portanto, que resulte na cura da doença. Existem, no entanto, alguns fármacos que são eficazes no controlo de algumas manifestações da doença.

### Tratamento da esclerose cutânea

A utilização da penicilamina na ES continua a ser controversa, visto não existir nenhum estudo que demonstre de forma inequívoca a sua eficácia. No estudo de Clements et al. ficou, no entanto, demonstrado que a eficácia de doses altas deste fármaco (750-1000 mg/dia) é sobreponível à de doses 12 vezes menores (125 mg em dias alternados), sendo a frequência de efeitos secundários que obrigam ao abandono da terapêutica, significativamente superior no primeiro grupo<sup>47</sup>. Assim, caso se opte por tratar as lesões cutâneas da ES com penicilamina, a dose recomendada é de 125 mg em dias alternados.

### Fenómeno de Raynaud

Como medidas gerais, devem ser aconselhados o evitar o frio (usar luvas, não mergulhar as mãos em água fria), o

*stress*, o tabaco e os fármacos vasoconstritores.

Quando o fenómeno de Raynaud, apesar das medidas gerais, interfere com a vida quotidiana, está indicado o início de tratamento com antagonistas dos canais de cálcio (ACC) e anti-agregantes plaquetários. Os ACC de libertação retardada são preferíveis, uma vez que se associam a menos efeitos secundários. Em doentes com evidência de alterações da motilidade esofágica, o ACC de escolha é o diltiazem, sendo este, provavelmente, também preferível nos outros doentes com ES. Isto porque a nifedipina diminui de forma significativa a pressão do esfíncter esofágico inferior (EEI) nestes doentes (quer tenham diminuição da pressão basal do EEI, ou não) o que favorece a RGE<sup>48,49</sup>. O diltiazem não só não tem este efeito, como parece, inclusive, poder aumentar a pressão do EEI<sup>49</sup>.

Em caso de resposta insuficiente, pode-se adicionar à terapêutica atrás descrita um vasodilatador, como a prazosina.

Em casos de isquemia grave apesar do tratamento instituído, estão indicados os análogos da prostaciclina endovenosos.

Em caso de resposta insuficiente às medidas anteriores e perante uma isquemia grave, pode ainda ser tentada a anticoagulação.

A simpaticectomia selectiva das artérias digitais deve ser considerada quando as medidas anteriores não foram suficientes, e na presença de isquemia grave.

### Envolvimento pulmonar

*Alveolite fibrosante* - Vários estudos têm demonstrado a eficácia da ciclofosfamida (associada ou não à prednisolona) nos casos de alveolite fibrosante em que a alveolite predomina sobre a fibrose pulmonar<sup>50,51,52</sup>. No trabalho de Akesson et al., a melhoria do componente respiratório foi também acompanhada de uma melhoria do envolvimento cutâneo<sup>51</sup>. A prednisolona é iniciada a uma dose de 1 mg/Kg de peso /dia, reduzindo-se depois para doses baixas. É aconselhada a administração da ciclofosfamida por via endovenosa, visto esta associar-se a menos efeitos adversos que a via oral. Um esquema possível é a administração de seis *bolus* mensais de 750 mg/m<sup>2</sup> de superfície corporal (dose ajustável de acordo com o número de leucócitos), seguidos de *bolus* trimestrais até completar 1 ano. Nesta altura deverão ser repetidas as PFR e a TAC torácica de alta resolução. Caso se verifique estabilização ou melhoria, o tratamento deve ser continuado durante mais um ano (sob a forma de *bolus* trimestrais). Em caso de agravamento deve ser suspenso.<sup>53</sup>

Nos casos de não resposta ao tratamento anterior e de insuficiência respiratória progressiva, pode estar indicado o transplante pulmonar. Este não deve ser negado a estes doentes, apesar da natureza sistêmica da ES, pois a morbidade e a mortalidade encontradas nestes doentes parecem ser sobreponíveis àquelas encontradas em transplan-

tados pulmonares por fibrose pulmonar idiopática ou por doença pulmonar obstrutiva crónica, com uma sobrevivência aos 5 anos de cerca de 50%<sup>54</sup>.

*Hipertensão pulmonar* - Os antagonistas dos canais do cálcio podem ser úteis nestas situações, ao condicionarem redução na pressão da artéria pulmonar. As considerações a ter são as mesmas que para o fenómeno de Raynaud.

Caso aqueles não sejam suficientes, podem ser administrados análogos das prostaciclina por via endovenosa ou inalada, havendo alguns estudos que demonstram a sua eficácia nestas situações.

Em 1992, Rich et al. demonstraram uma melhoria na sobrevivência dos doentes com hipertensão pulmonar primária tratados com anticoagulantes<sup>55</sup>. A explicação provável consiste na prevenção da trombose da microcirculação pulmonar, associada a esta patologia. Assumindo que esta também ocorre na hipertensão pulmonar isolada da ES, a administração de anticoagulantes também pode ser considerada nesta situação.

#### *Envolvimento cardíaco*

O tratamento das alterações do ritmo cardíaco, da insuficiência cardíaca e da precordialgia, é o convencional para estes casos.

#### *Envolvimento renal*

A CRE resulta de anomalias nas pequenas artérias renais, que levam a uma diminuição do fluxo sanguíneo e a uma estimulação do aparelho justaglomerular. Esta resulta na libertação de renina, que induz uma maior vasoconstrição através da angiotensina II. Cria-se assim um ciclo que se autoperpetua e que resulta na isquemia e necrose cortical. Os IECA têm a capacidade de interromper este ciclo. De facto, o aparecimento destes, em 1979, modificou por completo o prognóstico dos doentes com ES<sup>24,56</sup>.

O aparecimento de HTA (ou da subida dos valores tensionais do doente, relativamente aos seus valores basais) deve levar ao início imediato do tratamento com IECA. Nos casos em que não se consegue o controlo dos níveis tensionais devem ser adicionados outros fármacos, como os antagonistas dos canais de cálcio. Os diuréticos devem ser evitados nestes doentes, já que a depleção de volume pode estimular a libertação de renina, podendo mesmo induzir o aparecimento da CRE.

Em casos de CRE, é muito importante conseguir um controlo rápido dos níveis tensionais, sendo os IECA, como já foi referido, os fármacos de eleição. Pode-se dar uma dose oral inicial de 12,5-25 mg de captopril. Caso não se verifique uma descida adequada da tensão arterial, administram-se 25-50 mg às 6 horas. Esta dose pode ser aumentada para 50, 75, ou mesmo 100 mg cada 6-8 horas. A resposta é habitualmente rápida, ocorrendo em muitos casos na primeira hora. Nos casos em que não se consegue o controlo tensional com estes fármacos, outros podem ser adicionados, como os antagonistas dos canais de cálcio, a prazosina, etc.

Nos casos em que, apesar das medidas atrás referidas, ocorre progressão da insuficiência renal, está indicada a diálise. Os IECA não devem, no entanto, ser descontinuados, visto a sua manutenção estar associada a uma maior probabilidade de o doente, mais tarde, deixar de necessitar de diálise<sup>24</sup>.

Nos casos de insuficiência renal crónica irreversível, pode estar indicado o transplante renal.

#### *Envolvimento gastrointestinal*

Os doentes com evidência de alterações da motilidade esofágica devem ser aconselhados a dormir com a cabeça elevada e a fazer uma dieta polifraccionada.

Em casos de RGE isolada aconselha-se o tratamento com procinéticos (metoclopramida) e inibidores da produção de acidez gástrica (omeprazole ou pantoprazole). Nos casos em que existe esofagite, também se aconselha a administração de sucralfato.

A pseudo-obstrução intestinal, embora pouco frequente, pode ser grave. A hipomotilidade intestinal tem uma má resposta aos procinéticos convencionais. Soudah et al. sugerem que o octreotide (50 mg subcutâneo ao deitar) pode ser o fármaco a utilizar nestas situações<sup>57</sup>.

#### *Envolvimento neuromuscular*

Neste, merece especial destaque a miosite. Se ligeira, esta pode ser tratada apenas com anti-inflamatórios não esteróides. Se grave, contudo, estão indicados os corticóides (prednisona 0,5 mg/Kg/dia). Não deve, no entanto, ser esquecido que os corticóides predispoem ao aparecimento da CRE, sobretudo se usados em doses altas (3 30 mg/dia), devendo ser usados com extrema precaução nestes doentes<sup>26</sup>.

Nos casos em que os tratamentos atrás referidos não evitam a progressão da doença, ocorrendo por isso risco de vida ou de órgão vital, deve-se ponderar recorrer ao transplante autólogo de células-mãe (TACM). Este permite, na maioria dos casos, diminuir o *score* de Rodnan de forma significativa, estabilizar a função pulmonar e melhorar a qualidade de vida.<sup>58-60</sup> Este tratamento associa-se a uma mortalidade elevada (10-17%<sup>58,59</sup>), podendo esta ser reduzida através duma selecção cuidada de doentes. A experiência já existente nesta área sugere que os melhores candidatos ao TACM são aqueles com mais de 60 anos, com perspectivas de uma vida com qualidade, uma vez controlado o processo auto-imune, com ES difusa com menos de 3 anos de evolução desde o aparecimento da primeira manifestação cutânea e um *score* de Rodnan modificado superior a 16 e/ou envolvimento pulmonar, cardíaco ou renal (com risco de órgão), com CDMC superior a 45% do valor previsto, PSAP inferior a 50 mmHg, fracção de ejeção do ventrículo esquerdo superior a 50% e creatinina sérica menos de 1.5 vezes o limite superior do normal.<sup>61</sup> Espera-se obter mais informações acerca do papel do TACM na ES, através dum estudo internacional actualmente em

curso, o estudo ASTIS (Autologous Stem cell Transplantation International Scleroderma), que compara o TACM com a ciclofosfamida em pulsos endovenosos (<http://www.astistrial.com>).

### Prognóstico

Os doentes com ES apresentam uma mortalidade de 3,0 a 4,7 vezes o da população geral<sup>4,62,63</sup>. Vários factores têm sido apontados como sendo de mau prognóstico:

- Idade mais avançada<sup>1,3,64</sup>.
- Sexo. Alguns estudos associam o sexo masculino a um mau prognóstico<sup>3,63</sup>, outros o sexo feminino<sup>4</sup>. Abu-Shakra e Lee encontraram uma mortalidade global semelhante entre os dois sexos; havia no entanto uma maior mortalidade nos homens com a forma difusa da doença e nas mulheres com a forma limitada da doença<sup>62</sup>.
- Forma difusa da ES<sup>3,63,65,66</sup>.
- Maior extensão e gravidade das lesões cutâneas, traduzida por *scores* de Rodnan mais elevados<sup>67,68</sup>.
- Existência de úlceras digitais punctiformes<sup>1</sup>.
- Aparecimento de alterações da pigmentação cutânea<sup>66</sup>.
- Envolvimento pulmonar<sup>1,64,66,67</sup>, cardíaco<sup>1,66,68</sup>, renal<sup>1,64,66</sup> e gastrointestinal<sup>1</sup>.
- Anemia<sup>1,66</sup>.
- Velocidade de sedimentação elevada<sup>1,64</sup>.
- Presença de anti-Scl-70<sup>1,36</sup>.

A mortalidade aos cinco anos (desde a primeira manifestação da doença) é de 13-50% (*Quadro III*).

### Bibliografia

1. Altman RD, Medsger TA Jr, Bloch DA, Michel BA. Predictors of survival in systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1991; 34: 403-411.
2. Steen VD, Oddis CV, Conte CG, Janoski J, Casterline GZ, Medsger TA Jr. Incidence of systemic sclerosis in Allegheny County, Pennsylvania: a twenty-year study of hospital diagnosed cases – 1963-1982. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 441-445.
3. Barnett AJ, Miller MH, Littlejohn GO. A survival study of patients with scleroderma diagnosed over 30 years (1953-1983): the value of a simple cutaneous classification in the early stages of the disease. *J Rheumat* 1988; 15: 276-283.
4. Byran C, Howard Y, Brennan P, Black C, Silman A. Survival following the onset of skleroderma: results from a retrospective inception cohort study of the UK patient population. *Br J Rheum* 1996; 35: 1122-1126.
5. Tuffanelli DL, Winkelmann RK. Systemic scleroderma: a clinical study of 727 cases. *Arch Dermatol* 1961; 84: 359-371.
6. Barnett AJ, Coventry DA. Scleroderma: clinical features, course of illness and response to treatment in 61 cases. *Med J Aust* 1969; 1:992-1001.
7. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): Classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 1988; 15: 202-205.
8. Subcommittee for Scleroderma Criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. Preliminary criteria for classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1980; 23: 581-590.
9. Rodnan GP, Fennell RH Jr. Progressive systemic sclerosis *sine* scleroderma. *JAMA* 1962; 180:97-102.
10. Poormoghim H, Lucas M, Fertig N, Medsger TA Jr. Systemic sclerosis *sine* scleroderma: demographic, clinical, and serological features and survival in forty-eight patients. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 444-451.
11. Black C, Dieppe P, Huskisson T, Hart ED. Regressive systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 1986; 45: 384-388.
12. Fitzgerald O, Hess EV, O'Connor GT, Spencer-Green G. Prospective study of the evolution of Raynaud's phenomenon. *Am J Med* 1988; 84: 718-726.
13. Sgonc R, Gruschwitz MS, Dietrich H, Recheis H, Gershwin ME, Wick G. Endothelial cell apoptosis is a primary pathogenic event underlining skin lesions in avian and human scleroderma. *J Clin Invest* 1996; 98: 785-792.
14. Prescott RJ, Freemont AJ, Jones CJP, Hoyland J, Fielding P. Sequential dermal microvascular and perivascular changes in the development of scleroderma. *J Pathol* 1992; 166: 255-263.
15. Orfanos SE, Psevdi E, Stratigis N et al. Pulmonary capillary endothelial dysfunction in early systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 902-911.
16. Artlett CM, Smith BJ, Jimenez SA. Identification of fetal DNA and cells in skin lesions from women with systemic sclerosis. *N Engl J Med* 1998; 338: 1186-1191.
17. Nelson JL. Microchimerism and the pathogenesis of systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol* 1998; 10: 564-571.
18. Follansbee WP, Curtiss EI, Medsger TA Jr et al. Physiologic abnormalities of cardiac function in progressive systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *N Engl J Med* 1984; 310: 142-148.
19. Bulkley BH, Ridolfi RL, Salyer WR, Hutchins GM. Myocardial lesions of progressive systemic sclerosis. *Circulation* 1976; 53: 483-490.
20. Alexander EL, Firestein GS, Weiss JL et al. Reversible cold-induced abnormalities in myocardial perfusion and function in systemic sclerosis. *Ann Int Med* 1986; 105: 661-668.
21. Furst DE, David JA, Clements PJ, Chopra SK, Theofilopoulos AN, Chia D. Abnormalities of pulmonary vascular dynamics and inflammation in early progressive systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1981; 24: 1403-1408.
22. MacGregor AJ, Canavan R, Knight C et al. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: risk factors for progression and consequences for survival. *Rheumatology* 2001; 40: 453-459.
23. Roberts NK, Cabeen WR, Moss J, Clements PJ, Furst DE. The prevalence of conduction defects and cardiac arrhythmias in progressive systemic sclerosis. *Ann Intern Med* 1981; 94: 38-40.
24. Steen VD, Constantino JP, Shapiro AP, Medsger TA Jr. Outcome of renal crisis in systemic sclerosis: relation to availability of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors. *Ann Intern Med* 1990; 113: 352-357.
25. Steen VD, Medsger TA Jr, Osial TA, Ziegler GL, Shapiro AP, Rodnan GP. Factors predicting development in progressive systemic sclerosis. *Am J Med* 1984; 76: 779-786.
26. Helfrich DJ, Banner B, Steen VD, Medsger TA Jr. Normotensive renal failure in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 1128-1134.
27. Traub YM, Shapiro AP, Rodnan GP et al. Hypertension and renal failure (scleroderma renal crisis) in progressive systemic sclerosis: review of a 25-year experience with 68 cases. *Medicine* 1983; 62: 335-352.
28. Lock G, Holstege A, Lang B, Schölmerich J. Gastrointestinal manifestations of progressive systemic sclerosis. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 763-771.
29. Zamost BJ, Hirschberg J, Ippoliti AF, Furst DE, Clements PJ, Weinstein WM. Esophagitis in scleroderma. *Gastroenterology* 1987; 92: 421-428.
30. Johnson DA, Drane WE, Curran J et al. Pulmonary disease in progressive systemic sclerosis: a complication of gastroesophageal reflux and occult aspiration? *Arch Intern Med* 1989; 149: 589-593.

31. Troshinsky MB, Kane GC, Varga J et al. Pulmonary function and gastroesophageal reflux in systemic sclerosis. *Ann Intern Med* 1994; 121: 6-10.
32. Marie I, Levesque H, Ducrotte P et al. Gastric involvement in systemic sclerosis: a prospective study. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 77-83.
33. Trezza M, Krogh K, Egekvist H, Bjerring P, Laurberg S. Bowel problems in patients with systemic sclerosis. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 409-413.
34. Averbuch-Heller L, Steiner I, Abramsky O. Neurologic manifestations of progressive systemic sclerosis. *Arch Neurol* 1992; 49: 1292-1295.
35. Cutolo M, Nobili F, Sulli A et al. Evidence of cerebral hypoperfusion in scleroderma patients. *Rheumatology* 2000; 39: 1366-1373.
36. Steen VD, Powell DL, Medsger TA Jr. Clinical correlations and prognosis based on serum autoantibodies in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 196-203.
37. Bunn CC, Denton CP, Shi-Wen X, Knight C, Black CM. Anti-RNA polymerases and other autoantibody specificities in systemic sclerosis. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 15-20.
38. Tan FK, Arnett FC, Reveille JD et al. Autoantibodies to fibrillarin I in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 2464-2471.
39. Okano Y, Steen VD, Medsger TA Jr. Autoantibody reactive with RNA polymerase III in systemic sclerosis. *Ann Intern Med* 1993; 119: 1005-1013.
40. Grigolo B, Mazzetti I, Meliconi R et al. Anti-topoisomerase II a autoantibodies in systemic sclerosis – association with pulmonary hypertension and HLA-B35. *Clin Exp Immunol* 2000; 121: 539-543.
41. Chen ZY, Silver RM, Ainsworth SK, Dobson RL, Rust P, Maricq HR. Association between fluorescent antinuclear antibodies, capillary patterns, and clinical features in scleroderma spectrum disorders. *Am J Med* 1984; 77: 812-822.
42. Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Accardo S. Nailfold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2000; 27: 155-160.
43. Harrison NK, Glanville AR, Strickland B et al. Pulmonary involvement in systemic sclerosis: the detection of early changes by thin section CT scan, bronchoalveolar lavage and <sup>99m</sup>Tc-DTPA clearance. *Respiratory Medicine* 1989; 83: 403-414.
44. Wells AU, Hansell DM, Corrin B et al. High resolution computed tomography as a predictor of lung histology in systemic sclerosis. *Thorax* 1992; 47: 738-742.
45. Wells AU, Hansell DM, Rubens MB et al. Fibrosing alveolitis in systemic sclerosis: indices of lung function in relation to extent of disease on computed tomography. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1229-1236.
46. Lonzetti LS, Joyal F, Raynauld J-P et al. Updating the American College of Rheumatology preliminary classification criteria for systemic sclerosis: addition of severe nailfold capillaroscopy abnormalities markedly increases the sensitivity for limited scleroderma. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 735-738.
47. Clements PJ, Furst DE, Wong WK et al. High-dose versus low-dose D-penicillamine in early diffuse systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1194-203.
48. Kahan A, Bour B, Couturier D, Amor B, Menkes CJ. Nifedipine and esophageal dysfunction in progressive systemic sclerosis: a controlled manometric study. *Arthritis Rheum* 1985; 28: 490-495.
49. Jean F, Aubert A, Bloch F et al. Effects of diltiazem versus nifedipine on lower esophageal sphincter pressure in patients with progressive systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 1054-1055.
50. White B, Moore WC, Wigley FM, Xiao HQ, Wise RA. Cyclophosphamide is associated with pulmonary function and survival benefit in patients with scleroderma and alveolitis. *Ann Intern Med* 2000; 132: 947-954.
51. Akesson A, Scheja A, Lundin A, Wollheim FA. Improved pulmonary function in systemic sclerosis after treatment with cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 729-735.
52. Steen VD, Lanz JK, Conte C, Owens GR, Medsger TA Jr. Therapy for severe interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1290-1296.
53. Font J, Ramos-Casals M, Cervera R, Jiménez S, Espinosa G, Ingelmo M. Guías clínicas de diagnóstico y tratamiento de las enfermedades autoinmunes sistémicas. Barcelona: mra ediciones. 2001: 60.
54. Kubo M, Vensak J, Dauber J, Keenan R, Griffith B, McCurry K. Lung transplantation in patients with scleroderma. *J Heart Lung Transplantation* 2001; 20: 174-175.
55. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Eng J Med* 1992; 327: 76-81.
56. Lopez-Ovejero JA, Saal SD, D'Angelo WA, Cheigh JS, Stenzel KH, Laragh JH. Reversal of vascular and renal crises of scleroderma with oral angiotensin-converting-enzyme blockage. *N Eng J Med* 1979; 300: 1417-1419.
57. Soudah HC, Hasler WL, Owyang C. Effect of octreotide on intestinal motility and bacteria overgrowth in scleroderma. *N Eng J Med* 1991; 325: 1461-1467.
58. A Tyndall. Hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of severe autoimmune disease. In: Dicke KA, Keating A, eds. Autologous blood and marrow transplantation X: Proceedings of the tenth International Symposium. Charlottsville, Carden Jennings Publishing Co., Ltd. 2001: 203-205.
59. Binks M, Passweg JR, Furst D et al. Phase I/II trial of autologous stem cell transplantation in systemic sclerosis: procedure related mortality and impact on skin disease. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 577-584.
60. McSweeney PA, Furst DE, Nash RA et al. High-dose immunosuppressive therapy as treatment for severe systemic sclerosis. In: Dicke KA, Keating A, eds. Autologous blood and marrow transplantation X: Proceedings of the tenth International Symposium. Charlottsville, Carden Jennings Publishing Co., Ltd. 2001: 213-218.
61. Tyndall A, Gratwohl A. Immune ablation and stem-cell therapy in autoimmune disease: clinical experience. *Arthritis Res* 2000; 2: 276-280.
62. Abu-Shakra M, Lee P. Mortality in systemic sclerosis: a comparison with the general population. *J Rheumatol* 1995; 22: 2100-2102.
63. Hesselstrand R, Scheja A, Akesson A. Mortality and causes of death in a Swedish series of systemic sclerosis patients. *Ann Rheum Dis* 1998; 57: 682-686.
64. Byran C, Kheight C, Black CM, Silman AJ. Prediction of five-year survival following presentation with scleroderma. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2660-2665.
65. Jacobsen S, Halberg P, Ullman S. Mortality and causes of death of 344 danish patients with systemic sclerosis (scleroderma). *Br J Rheumatol* 1998; 37: 750-755.
66. Nagy Z, Czirkak L. Predictors of survival in 171 patients with systemic sclerosis (scleroderma). *Clin Rheumatol* 1997; 16: 454-460.
67. Clements PJ, Hurwitz EL, Wong WK et al. Skin thickness score as a predictor and correlate of outcome in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 2445-2454.
68. Clements PJ, Lachenbruch PA, Cheng S, Simmons M, Sterz M, Furst DE. Skin score: a semiquantitative measure of cutaneous involvement that improves prediction of prognosis in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1256-1263.