

# ESCLERODERMIA: UMA VISÃO GERAL

## “SCLERODERMA: OVERVIEW AND CAUSES”

### INTRODUÇÃO

A esclerodermia é uma doença auto-imune, o que significa uma situação onde o sistema imunológico ataca os tecidos do próprio organismo. O papel normal do sistema imunológico é o de garantir proteção contra invasores externos, como vírus. Nas doenças auto-imunes, esta capacidade de distinguir fatores externos do “self” (partes do próprio organismo) está comprometida. À medida que ocorre um ataque às estruturas do organismo, inflamação e danos celulares podem ocorrer. A esclerodermia (o nome significa “pele dura”) pode variar muito em termos de gravidade e prognóstico. Para alguns pacientes representa apenas um incômodo, enquanto para outros é uma doença grave e letal, sendo para a maioria uma doença que afeta o modo como elas vivem o seu dia a dia. Embora existam medicações que lentificam a evolução da doença e auxiliam no controle dos sintomas, ainda não há cura para a esclerodermia.

### TIPOS DE ESCLERODERMIA

Existem dois tipos de esclerodermia: a forma *sistêmica* (esclerose sistêmica) que afeta os órgãos e sistemas internos do organismo além da pele, e a forma *localizada*, que afeta uma área localizada da pele, seja na forma de placas (morféia) ou acometendo uma faixa de um membro superior ou inferior (linear) ou uma faixa na testa (“golpe de sabre”). É extremamente raro que a forma localizada possa evoluir para esclerose sistêmica.

### ESCLEROSE SISTÊMICA

Existem dois tipos de esclerose sistêmica (ES): ES cutânea limitada e ES cutânea difusa. A diferença entre a ES limitada e a ES difusa é a extensão do acometimento da pele. Na ES limitada, o espessamento da pele envolve somente mãos e antebraços, pernas e pés. Na ES difusa, as mãos, antebraços, braços, pés, pernas, coxas e tronco estão acometidos. A face está acometida nas duas formas clínicas da ES. A importância em se fazer a distinção entre a ES difusa e limitada é que a extensão do acometimento da pele pode refletir o grau de acometimento de órgãos internos.

A *esclerose sistêmica sine scleroderma* é uma situação pouco freqüente (menos de 5% dos casos) na qual existem evidências de acometimento “esclerodérmico” de um órgão interno antes do aparecimento do espessamento da pele.

Diversas características clínicas podem ocorrer tanto na ES difusa quanto na ES limitada. O fenômeno de Raynaud, por exemplo, ocorre em ambas. O fenômeno de Raynaud é uma situação clínica onde os dedos se tornam pálidos ou azulados quando expostos ao frio, e voltam a se tornar corados após o aquecimento. Estes episódios são causados por um vasoespamo dos pequenos vasos sanguíneos dos dedos. À medida que o tempo passa, estes pequenos vasos sanguíneos podem ficar danificados, de maneira que a circulação pode ficar totalmente comprometida nesta área. Este processo pode levar ao aparecimento de microulcerações de polpas digitais. O fenômeno de Raynaud acomete

mais de 95% dos pacientes, nas formas clínicas difusa e limitada, podendo causar úlceras digitais dolorosas.

O esôfago também costuma estar afetado em quase todos os pacientes esclerodérmicos. A perda de sua motilidade pode acarretar engasgos frequentes às refeições, e o refluxo do ácido gástrico para o esôfago pode causar queimação na “boca do estômago”.

Telangiectasias são pequenas manchas vermelhas que aparecem nas mãos, braços, face e tronco. Representam diminutos vasos sanguíneos da pele que se dilataram. As telangiectasias não trazem nenhum perigo, mas são desagradáveis do ponto de vista cosmético, especialmente quando ocorrem na face. A presença de telangiectasias em esôfago, estômago e intestinos pode ocorrer em alguns pacientes, e causar sangramentos.

Pessoas com a forma difusa da ES também podem desenvolver fibrose pulmonar (causando espessamento dos pulmões e interferindo com a respiração, também sendo conhecida como doença intersticial pulmonar) e acometimento renal e intestinal.

Todos os pacientes esclerodérmicos devem fazer teste de função pulmonar periódico a fim de monitorar o desenvolvimento da fibrose pulmonar. Sintomas de doença pulmonar incluem tosse seca persistente e falta de ar. Contudo, nos estágios iniciais da doença, o paciente pode não manifestar sintomas, daí a importância da prevenção.

O acometimento renal ocorre mais frequentemente na ES difusa, especialmente nos primeiros cinco anos após o diagnóstico, e geralmente se inicia com um súbito aumento da pressão arterial. Este aumento da pressão arterial pode não ter sintomas no início. Contudo, se não detectado e não tratado, este aumento da pressão arterial pode danificar os rins em questão de semanas, o que é conhecido como crise renal esclerodérmica. A chave para a prevenção de um dano renal permanente é a detecção e tratamento precoce com inibidores da enzima conversora da angiotensina.

O risco de extenso acometimento do tubo digestivo, com lentificação da motilidade de esôfago, estômago e intestinos, é maior nos pacientes com ES difusa. Estes sintomas incluem o empachamento pós-prandial (sensação de ficar “estufado” por tempo prolongado após as refeições), diarreia, e alternância de diarreia e constipação intestinal.

Calcinose se refere à presença de depósitos de cálcio nas estruturas da pele. Pode tomar a forma de nódulos firmes ou áreas como se fossem contusões que costumam ocorrer em dedos das mãos e cotovelos, mas podem acometer várias outras áreas do organismo. Por vezes, estes depósitos de cálcio podem drenar, formando uma fístula, que extravasa material esbranquiçado, com a consistência de pasta de dente.

Hipertensão pulmonar (HP) representa um aumento da pressão nos vasos sanguíneos dos pulmões. Este aumento de pressão é totalmente independente da pressão arterial, comumente verificada nos braços. Tende a correr nos pacientes com ES limitada com doença prolongada. O sintoma mais comum é a falta de ar aos esforços. Contudo, quando o paciente refere falta de ar, vários testes necessitam ser realizados para avaliar se a HP é a real culpada. Em caso do ecocardiograma com Doppler (o ultrassom do coração) estar alterado, poderá haver necessidade de realizar um cateterismo do coração direito, para aferir a exata pressão nos pulmões e testar outras anormalidades que podem causar HP. Em virtude de que atualmente existem várias medicações para tratar a HP, quanto mais precoce for o diagnóstico e tratamento, melhor tende a ser o prognóstico.

## **ESCLERODERMIA LOCALIZADA**

**Morféia.** Consiste em placas de pele espessada que podem variar de 1 a 5 cm de diâmetro. Algumas pessoas apresentam somente uma ou algumas poucas placas, enquanto outras pessoas têm múltiplas placas por todo o corpo. Estas placas tendem a ser mais claras ou mais escuras que a pele sobrejacente. Também é comum ocorrer uma perda da camada gordurosa sob as placas de morféia. A morféia não costuma afetar órgãos internos, assim como outras formas de esclerose sistêmica.

**Esclerodermia linear.** Consiste numa faixa de pele espessada ao longo de um braço ou de uma perna. A camada gordurosa sob a pele também costuma desaparecer, de maneira que o membro afetado se torna mais fino que o membro contra-lateral. Em crianças na fase de crescimento, o membro afetado pode se tornar mais curto que o contra-lateral.

**Esclerodermia “em golpe de sabre”.** É uma forma de esclerodermia linear onde ocorre uma faixa de pele espessada na testa ou em outro local na face. Em crianças na fase de crescimento, tanto a esclerodermia linear quanto a esclerodermia “em golpe de sabre” podem causar distorções no crescimento do membro afetado ou ausência de simetria na face.

### **O QUE CAUSA A ESCLERODERMIA?**

As causas da esclerodermia localizada e da ES não são completamente reconhecidas. Contudo, já se compreende muito sobre os processos biológicos que envolvem a doença. Na esclerodermia localizada, o principal problema é a superprodução de colágeno nas áreas de pele envolvida. Na esclerose sistêmica, existem 3 processos envolvidos: anormalidades de vasos sanguíneos, fibrose (superprodução de colágeno) e disfunção do sistema imunológico (auto-imunidade).

Na esclerose sistêmica, a microvasculatura se danifica e se torna estreita. Este processo é responsável pelo fenômeno de Raynaud e pelas úlceras isquêmicas dolorosas de polpas digitais. Estes danos vasculares também podem afetar órgãos internos, sendo responsável pela crise renal esclerodérmica e pela hipertensão pulmonar.

Os pequenos vasos são normalmente capazes de contração (estreitamento) e dilatação (relaxamento) a fim de ajustar as necessidades de fluxo sanguíneo do organismo. Por exemplo, quando a temperatura se torna muito fria, os vasos sanguíneos das mãos e dos pés se estreitam para manter o aquecimento central do corpo. Contudo, na esclerose sistêmica, os vasos sanguíneos perdem esta capacidade normal de relaxamento, se tornando propensos a episódios de vasoespasmos (contração da musculatura da parede, ocluindo o vaso sanguíneo). Os vasos sanguíneos se tornam muito sensíveis a temperaturas frias e outros estímulos, como estresse emocional, resultando em ataques de Raynaud.

A pele espessada na esclerodermia é causada por uma superprodução de colágeno. O acúmulo anormal de tecido colágeno se chama fibrose. O colágeno é um componente normal da pele e de muitos órgãos internos. Contudo, na esclerodermia o balanço entre a produção e a quebra do colágeno está alterado, de maneira que um excesso de colágeno é produzido. Na esclerodermia localizada, este processo está confinado às áreas de pele afetada. Na ES, o excesso de colágeno pode causar fibrose afetando coração, pulmões e tubo digestivo.

O colágeno é produzido pelos fibroblastos (um tipo de célula que é constituinte de muitos tecidos do nosso organismo), que podem ser ativados para produzirem mais colágeno que o normal. Em circunstâncias normais, a produção de tecido cicatricial é o último passo no processo de cicatrização que ocorre após injúria tecidual ou infecção. Isto ocorre na pele após um corte. Os fibroblastos são ativados pelo sistema imunológico para produzir colágeno como parte do processo normal de cicatrização. O processo cicatricial resultante resulta em diminuição da flexibilidade e disfunção dos órgãos envolvidos.

O terceiro problema na esclerose sistêmica é a perda da regulação do sistema imunológico, resultando num ataque imunológico contra estruturas do próprio organismo. Alguns destes auto-anticorpos são encontrados em outras doenças auto-imunes, enquanto outros são específicos de alguma doença em particular.

Uma maneira de detectar a ativação do sistema imunológico é encontrar anticorpos no sangue atacando estruturas tissulares do próprio organismo (conhecidos como auto-anticorpos). Um grupo específico de auto-anticorpos é encontrado na ES. Estes anticorpos podem ser encarados como as “pegadas” dos processos que causam a ES, porque são produzidos em circunstâncias específicas. Não está claro qual papel estes auto-anticorpos desempenham para danificar os vasos sanguíneos ou estimular a produção de colágeno.

### **QUEM DESENVOLVE ESCLERODERMIA?**

Existem muitas pistas para definir a suscetibilidade ao desenvolvimento da esclerodermia. Uma base genética para a doença é sugerida pelo fato de que a ES é mais comum entre pessoas que têm membros de sua família com outras doenças auto-imunes, como o lúpus. Em alguns casos existe mais de um familiar com esclerodermia, embora, na grande maioria dos casos, há somente um membro da família afetado.

As mulheres têm maior propensão a desenvolver a ES. Fatores ambientais podem desencadear a doença num hospedeiro suscetível. Por exemplo, a exposição à sílica pode causar esclerodermia, bem como o uso de certos medicamentos pode causar lesões de pele escleroderma-like. A esclerodermia localizada é mais comum nas crianças, enquanto que a esclerose sistêmica é mais comum nos adultos. Contudo, a esclerodermia pode ocorrer em qualquer idade.

### **RESUMINDO O ASSUNTO**

As pesquisas científicas sugerem que uma pessoa suscetível a desenvolver a esclerodermia seja alguém com predisposição genética aos danos característicos da doença após contato com um agente externo, como vírus ou bactérias, ou algum fator ambiental ou da dieta. Na esclerodermia localizada, as alterações estão confinadas à pele. Na ES, este processo causa danos aos vasos sanguíneos, ou indiretamente afeta os vasos sanguíneos através da ativação do sistema imunológico. Os fibroblastos são ativados como parte da resposta à lesão dos tecidos. Uma interação entre a inflamação (causada pela ativação do sistema imunológico) e a lesão dos tecidos (causada pelo inadequado suprimento sanguíneo) acaba levando a um processo de cronificação da doença. A produção excessiva de fibras colágenas interfere no funcionamento normal dos diferentes órgãos, podendo levar a sua insuficiência. Em alguns casos, este processo pode entrar

em remissão após alguns anos. As pesquisas científicas continuam a juntar as peças do “quebra-cabeças” da esclerodermia, tentando identificar genes suscetíveis, encontrar fatores-gatilho externos e proteínas celulares que estimulam a fibrose, e assim interromper a rede de interações que perpetua a doença.

*Panfleto da Scleroderma Foundation, elaborado com o auxílio da Dra. Maureen D. Mayes (University of Texas at Houston) e do Dr. John Varga (Northwestern University, Chicago); tradução do Dr. Percival D. Sampaio-Barros (Universidade de São Paulo, São Paulo - SP).*