



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

SÓNIA ALEXANDRA RAMOS REIS DOS SANTOS

***As complicações sistémicas da Esclerodermia: estudo
retrospetivo***

ARTIGO CIENTÍFICO

ÁREA CIENTÍFICA DE DERMATOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:
DRA. LEONOR ISABEL CASTENDO RAMOS

JANEIRO/2017

Índice

Índice	1
Lista de Abreviaturas	2
Resumo	4
Abstract	6
Introdução.....	8
Objetivos	13
Materiais e Métodos	13
Resultados	14
Discussão.....	21
Limitações	28
Conclusão	28
Bibliografia.....	30

Lista de Abreviaturas

1. SSc – Esclerodermia sistémica
2. CHUC – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
3. ECD – Exames complementares de diagnóstico
4. IL – Interleucina
5. Acs - anticorpos
6. ACA – Anticorpo anti-centrómero
7. ANA – Anticorpo anti-nuclear
8. Scl-70 – Anticorpo anti-topoisomerase I
9. VEGF – Fator crescimento do endotélio vascular
10. PDGF – Fator de crescimento derivado de plaquetas
11. ET-1A – Endotelina tipo 1A
12. TGF- β – Fator de crescimento transformador tipo β
13. ROS – Espécies reativas de oxigénio
14. EndoMT – Transdiferenciação celular endotélio-mesênquima
15. MEC – Matriz extracelular
16. Egr-2 – Proteína de crescimento precoce tipo 2
17. TLR – Toll like receptors
18. MCF – Articulação metacarpo-falângica
19. IFP – Articulação inter-falângica proximal
20. CRE – Crise renal esclerodérmica
21. HTA – Hipertensão arterial
22. TA – Tensão arterial
23. PAS – Pressão arterial sistólica
24. TFG – Taxa de filtração glomerular

25. ECG – Eletrocardiograma
26. FEVE – Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
27. NT-pró-BNP – fragmento terminal do peptídeo cerebral natriurético
28. TCAR – TC de alta resolução
29. PFR – Provas funcionais respiratórias
30. DLCO – Coeficiente de difusão do monóxido de carbono
31. EDA – Endoscopia digestiva alta
32. EEI – Esfíncter esofágico inferior
33. DRGE – Doença do refluxo gastro-esofágico
34. ILD – Intersticial lung disease
35. HTP – Hipertensão pulmonar
36. AAS – Ácido acetilsalicílico
37. BCC – Bloqueador canal de cálcio
38. IECA – Inibidor da enzima de conversão da angiotensina
39. SII – sumária de urina tipo II

Resumo

Introdução

A Esclerodermia sistémica (SSc) é uma doença autoimune do tecido conjuntivo, de carácter crónico e progressivo, que surge como consequência de diversos fatores, nomeadamente disfunção vascular, produção de auto-anticorpos e fibrose tecidual. O processo fibrótico condiciona transformações tecidulares irreversíveis que conduzem a disfunção multiorgânica com impacto determinante na morbimortalidade dos doentes.

Objetivos

Caraterizar a população de doentes com SSc dos CHUC com internamento na Enfermaria de Dermatologia e Venereologia.

Materiais e Métodos:

Foi realizado um estudo retrospectivo onde se incluíram os doentes com diagnóstico de SSc e com internamento na Enfermaria de Dermatologia dos CHUC, no período decorrido entre janeiro de 2000 e dezembro de 2015. Os dados estudados foram: idade ao diagnóstico, tempo de evolução da doença, envolvimento cutâneo e de órgãos internos, resultados de ECD, padrão imunológico, número de internamentos no período em estudo e taxa de sobrevivência cumulativa aos 5 anos. A análise estatística foi efetuada com o software SPSS versão 19.

Resultados

Dos 13 doentes estudados, 9 eram do sexo feminino e 4 do sexo masculino. A idade média no momento do diagnóstico foi 50.00 ± 13.95 anos, tendo a doença uma evolução aproximada de 4.62 ± 6.06 anos. De acordo com o envolvimento cutâneo, 7 doentes tinham a forma difusa e 6 a forma limitada. Treze doentes apresentavam ANA positivos, 5 dos quais

com positividade para ACA, 7 para anti-SCI70 e 1 com positividade para ambos os anticorpos (resultado positivo forte para os ACA). As complicações sistêmicas da doença surgiram, em média, 1.92 ± 2.57 anos após o diagnóstico. Houve envolvimento gastrointestinal em 11 doentes, cardíaco em 9, pulmonar em 8 e renal em 4 doentes. O número médio de internamentos na enfermaria de Dermatologia foi 2.23 ± 1.83 . A taxa de sobrevivência cumulativa aos 5 anos após o diagnóstico foi de 92.3%.

Discussão/Conclusão:

As complicações gastrointestinais foram as dominantes no decurso da evolução da doença nos doentes estudados, sendo a sua ocorrência sobreponível aos dados na literatura. Em segundo plano, surgiram as complicações cardíacas e pulmonares. Quanto ao envolvimento renal, este foi menos observado do que o descrito nas publicações médicas. O reconhecimento precoce do envolvimento sistêmico é fundamental para que se consiga evitar a instalação e progressão de complicações potencialmente graves e irreversíveis. É atualmente recomendado exame físico completo e dirigido (TA, auscultação cardiopulmonar) bem como a monitorização anual do NT-pró-BNP, PFR com DLCO, creatininemia e sumária de urina.

Palavras-chave: esclerodermia sistêmica; complicações sistêmicas; prognóstico

Abstract

Introduction:

Systemic sclerosis (SSc) is a chronic and progressive autoimmune connective tissue disease that arises because of several factors, such as vascular dysfunction, autoantibody production and tissue fibrosis. The fibrotic process promotes irreversible tissue transformations that lead to multiorgan dysfunction with a decisive impact on patients' morbimortality.

Objectives:

To characterize the population of patients with SSc hospitalized in the ward of Dermatology and Venereology.

Materials and methods:

A retrospective study was carried out with SSc's patients diagnosed and admitted to CHUC's Dermatology ward between January 2000 and December 2015. The data studied were: age at diagnosis, time of disease evolution, cutaneous symptoms, involvement of internal organs, results of complementary studies, immunological pattern, number of hospitalizations and cumulative survival rate at 5 years. Statistical analysis was performed with SPSS software version 19.

Results:

From the 13 patients studied, 9 were female and 4 were male. The mean age at diagnosis was 50.00 ± 13.95 years, and the duration of disease was approximately 4.62 ± 6.06 years. 7 patients had the diffuse form and 6 had the limited form. Thirteen patients had positive ANA, 5 had positive for ACA, 7 had anti-SCI70 and 1 had positive for both

antibodies (strong positive result for ACA). The systemic complications of the disease appeared, on average, 1.92 ± 2.57 years after diagnosis. There was gastrointestinal involvement in 11 patients, cardiac in 9, pulmonary in 8 and renal in 4 patients. The mean number of hospitalizations in the Dermatology ward was 2.23 ± 1.83 . The cumulative survival rate at 5 years after diagnosis was 92.3%.

Discussion / Conclusion:

Gastrointestinal complications were dominant during the evolution of the disease. Secondly emerged cardiac and pulmonary complications. Renal involvement was less observed than described in medical publications. Early recognition of systemic involvement is critical to avoid potentially serious and irreversible complications. It is currently recommended complete and directed physical examination (AT, cardiopulmonary auscultation) as well as annual monitoring of NT-pro-BNP, PFR with DLCO, creatinine, and urine summary.

Key-words: systemic sclerosis; systemic complications; prognosis

Introdução

A Esclerodermia sistêmica (SSc) é uma doença autoimune do tecido conjuntivo, de carácter crónico e progressivo (1). Apesar de a sua patogénese não ser inteiramente conhecida, os últimos dados apontam para a presença de alterações chave de que se destacam a microangiopatia fibroproliferativa e activação imune (com conseqüente produção de autoanticorpos). Estas culminam num processo fibrótico tecidual que atinge não só o tegumento cutâneo mas, também, múltiplos órgãos internos, com particular ênfase para o coração, pulmões, rins e trato gastrointestinal (2)(3).

A disfunção vascular, observada em vasos de todos os calibres, representa o evento inaugural na patogénese da doença (4). A ação de vírus, autoanticorpos, toxinas e alterações no ciclo isquémia-reperfusão (1) desencadeiam um colapso dos filamentos perinucleares de vimentina da célula endotelial (2). Esta alteração no citoesqueleto da célula endotelial induz um infiltrado inflamatório heterogéneo de predomínio Th2 que despoleta a síntese de um conjunto de mediadores pró-fibróticos, dos quais se destacam IL-4, IL-5, IL-13 e IL-21. Este padrão dominante de resposta linfocitária justifica o aparecimento de um infiltrado eosinofílico nos órgãos alvo, bem como a ativação policlonal de linfócitos B e conseqüente produção de auto-anticorpos (os ACA e os anti-Scl70 representam os anticorpos com maior relevância diagnóstica e prognóstica, estando associados à forma limitada e difusa, respetivamente) (2) (3).

A lesão nas células endoteliais das artérias de pequeno e médio calibre promove hiperplasia da íntima, espessamento da média e produção de mediadores vasoconstritores, com particular destaque para a endotelina, com conseqüente obliteração do lúmen arterial (5). A hipóxia permanente dos tecidos periféricos potencia a produção de fatores de crescimento vasculares (VEGF, PDGF, ET-1A, TGF- β), com o intuito de restabelecer o fluxo arterial nos segmentos atingidos (promoção da angiogénese) (4). Porém, nos doentes com SSc, assiste-se

a uma recuperação inadequada da lesão vascular com persistência da hipóxia tecidual e produção de ROS, o que conduz a uma acentuação e manutenção do processo de lesão celular (5). Estudos recentes demonstram que a isquemia tecidual mantida e o TGF- β estão envolvidos num processo de transdiferenciação celular (EndoMT) no qual a célula endotelial adquire o fenótipo de célula mesenquimatosa (5).

Os mediadores pró-fibrogênicos, libertados como consequência do processo inflamatório gerado após o dano celular, da produção de auto-anticorpos e da isquemia tecidual mantida, são responsáveis pelo evento final na patogênese da SSc: a fibrose tecidual. Esta traduz um processo complexo caracterizado pela deposição excessiva de MEC (nomeadamente colagénio, proteoglicano, fibronectina) (3) na sequência da ativação dos miofibroblastos por sinais autócrinos e parácrinos, de que se destacam TGF- β , PDGF, VEGF, ET-1, IL-13, IL-21 (4). As células mononucleares do sangue periférico e os macrófagos tecidulares são responsáveis pela síntese da citocina central do processo fibrótico – TGF- β . A nível celular, o TGF- β controla a transcrição dos genes das moléculas de pró-colagénio do tipo I e III através de um sinal veiculado pelas proteínas Smad (4). A sua ativação depende da ação da trombospondina-1 e do fator Egr-2, ambos encontrados em elevada concentração nas biópsias cutâneas dos doentes com SSc (4). O processo fibrótico é mantido pela ativação persistente dos fibroblastos por ligandos endógenos produzidos durante a lesão celular, tais como moléculas derivadas da MEC (ácido hialurónico, fibronectina), proteínas de stress celular (Hsp60 e HMGB1), ácidos nucleicos e complexos imunes, que atuam sobre os TLR da sua superfície (1) – Figura 1. A deposição excessiva de MEC conduz à distorção arquitetural e disfunção dos órgãos alvo (3).

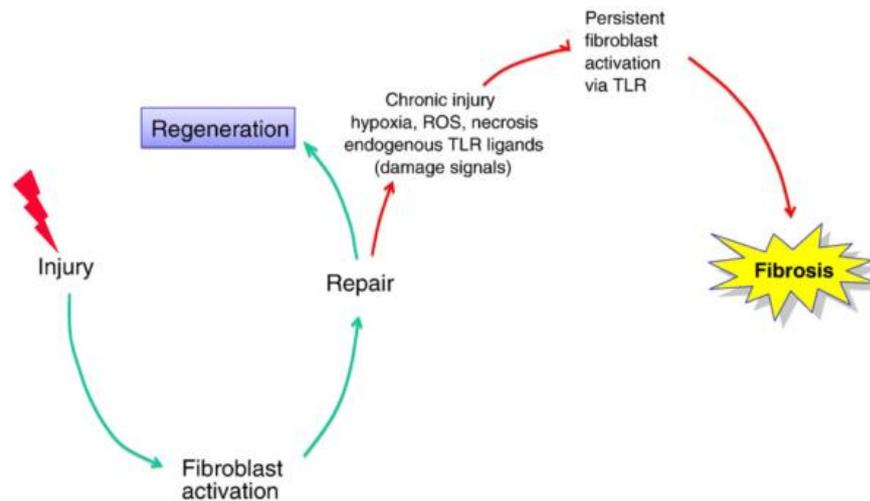


Figura 1. Manutenção do processo fibrótico na SSc. A hipóxia crónica, ROS, ligandos endógenos conduzem à ativação persistente dos fibroblastos, via TLR, que mantêm o processo fibrótico nos órgãos alvo.

Adaptado de “Fibrosis in systemic sclerosis: Emerging concepts and implications for targeted therapy” (1)

Clinicamente, a SSc pode dividir-se em dois subtipos: a forma difusa (com atingimento da face e das extremidades distais com progressão proximal) e a forma limitada com atingimento exclusivo das extremidades distais e da face (6). Na forma difusa ocorre envolvimento orgânico interno precoce (dentro de 5 anos após o início da doença) com agravamento do prognóstico dos doentes (6). Esta forma está associada a uma mortalidade significativa (1), consequência de complicações cardiorrespiratórias, gastrointestinais e renais inerentes à progressão da doença (7). Na forma limitada, o envolvimento interno ocorre décadas mais tarde. O síndrome de CREST inclui-se na SSc limitada, sendo um acrónimo para calcinose, fenómeno de Raynaud, envolvimento esofágico, esclerodactilia e telangiectasias (6).

Do ponto de vista dermatológico, a doença manifesta-se pelo endurecimento cutâneo simétrico e progressivo das extremidades distais e face (podendo generalizar-se, na forma difusa, ao tronco e outras regiões). Ao nível das extremidades, ocorre uma fase edematosa inicial, caracterizada por edema digital e pitting (tipicamente designado de “puffy fingers”). Há

evolução posterior para uma fase esclerótica, onde se verifica um endurecimento cutâneo progressivo (esclerodactilia) que pode determinar o aparecimento de contraturas digitais em flexão, com limitação da mobilidade articular e o possível desenvolvimento de úlceras digitais. (6)

A nível facial, objetiva-se microstomia, retração labial, pregas peri-orais, afilamento nasal e perda da expressão facial. As alterações da pigmentação cutânea são, também, frequentes nos doentes com SSc. Estas variam desde áreas com hiperpigmentação difusa (maioritariamente em zonas de pressão e regiões fotoexpostas) e leucodermia localizada (zonas localizadas de despigmentação, com manutenção do pigmento a nível perifolicular e nas áreas sobre as veias superficiais que lhe conferem um aspeto característico em ‘sal e pimenta’). As telangiectasias são de predomínio facial, labial e palmar e são tipicamente associadas à variante limitada da doença. A calcinose distrófica e o fenómeno de Raynaud secundário são alterações clínicas que também podem coexistir. O fenómeno de Raynaud representa um fenómeno vasoespástico episódico das artérias digitais que motiva descoloração cutânea digital (evolução sequencial de branca, azul e vermelha) secundário a estímulos frios ou diminuição da temperatura. A SSc, pela alteração microvascular subjacente, é uma das etiologias a considerar quando estamos perante um doente com fenómeno de Raynaud (6). A desorganização arquitetural, os mega-capilares, hemorragias e áreas avasculares são características em mais de 95% dos doentes com SSc, podendo ser observados com recurso a capilaroscopia ungueal (8). Esta detém valor diagnóstico na deteção precoce da microangiopatia periférica, característica da doença, bem como relevância prognóstica nos doentes com fenómeno de Raynaud (8). Nos doentes com SSc, são identificados três padrões de lesão: padrão precoce (presença de mega-capilares, hemorragias capilares frustres, sem perda evidente de capilares nem modificações na sua distribuição), fase ativa (aumento da frequência do aparecimento de mega-capilares e hemorragias, perda

moderada de capilares associada a ténue desorganização, ausência ou moderados capilares ramificados) e fase tardia (perda severa de capilares com extensas áreas avasculares, capilares ramificados e desorganizados, ausência de hemorragias e mega-capilares) (8). Os padrões de capilaroscopia estão apresentados na Figura 1. Dentro das manifestações dermatológicas da SSc, ocorre também a perda de anexos cutâneos com hipotricose e diminuição da sudorese.

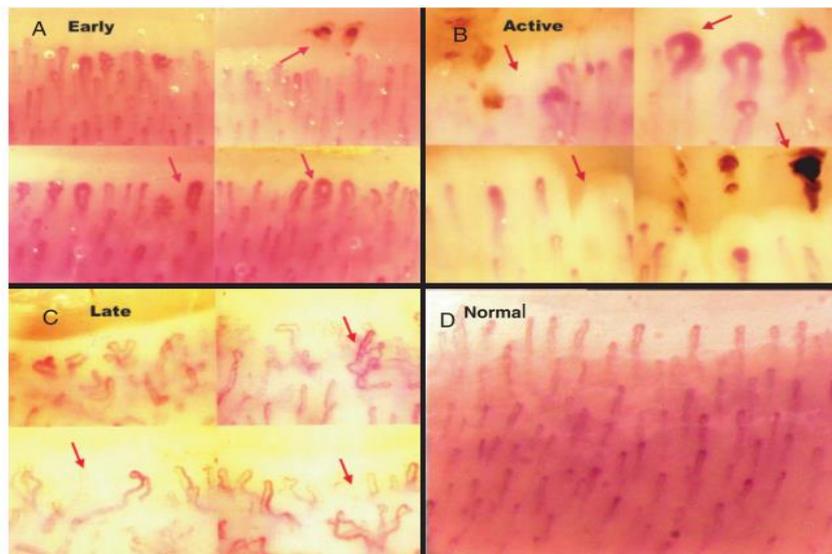


Figura 2. Padrões de capilaroscopia.

A- fase precoce; B- fase ativa; C – fase tardia; D – Normal.

Adaptado de “Nailfold capillaroscopy is useful for the diagnosis and follow-up of autoimmune rheumatic “diseases” (8)

A maioria possui também manifestações decorrentes do envolvimento de órgãos internos, sendo estas causas de agravamento da mortalidade e morbidade. As complicações mais graves são a fibrose pulmonar intersticial e hipertensão pulmonar que substituíram a CRE como principal causa de mortalidade (6).

Objetivos

O objetivo deste trabalho foi caracterizar a população de doentes com SSc com internamento no Serviço de Dermatologia e Venereologia dos CHUC, determinando as consequências da patologia na funcionalidade dos sistemas orgânicos e na morbimortalidade. Foram objeto de avaliação a idade média no momento do diagnóstico, o tempo de evolução da doença aquando do primeiro contato com os cuidados médicos, as manifestações cutâneas e o padrão imunológico na apresentação da doença, bem como o desenvolvimento de complicações sistémicas inerentes à progressão da patologia. Identificaram-se os principais sinais e sintomas e avaliaram-se os exames complementares de diagnóstico realizados no estudo do envolvimento cardíaco, pulmonar, gastrointestinal e renal. Por fim, procurou determinar-se o impacto das complicações no prognóstico dos doentes.

Materiais e Métodos

Realizou-se um estudo retrospectivo onde se incluíram os doentes com diagnóstico de SSc e com internamento na Enfermaria de Dermatologia dos CHUC, no período decorrido entre janeiro de 2000 e dezembro de 2015. Através da consulta dos processos clínicos foram recolhidos os seguintes dados: idade ao diagnóstico, tempo de evolução da doença, envolvimento cutâneo (fenómeno de Raynaud, calcinose, telangiectasias, esclerose cutânea, esclerodactilia, atingimento facial, úlceras digitais e alterações da pigmentação), manifestações decorrentes do envolvimento dos órgãos internos (cardíaco, pulmonar, renal e gastrointestinal), resultados de ECD que atestavam um eventual compromisso sistémico (sumária de urina, ECG, ecocardiografia, provas de função respiratória, TCAR, endoscopia digestiva alta e manometria esofágica), padrão imunológico (ANA, anti-SCI-70 e anti-centrómero), número de internamentos no período em estudo e taxa de sobrevivência

cumulativa aos 5 anos. A análise estatística foi efetuada com recurso ao software SPSS versão 19.

Resultados

Foram incluídos 13 doentes com diagnóstico de SSc com internamento na enfermaria de Dermatologia e Venereologia dos CHUC entre os anos de 2000-2015, sendo 9 do sexo feminino (69.2%) e 4 do sexo masculino (30.8%). A idade média no momento do diagnóstico foi 50.00 ± 13.95 anos (intervalo dos 22 a 69 anos), tendo a doença uma evolução aproximada de 4.62 ± 6.06 anos. Atendendo ao padrão de envolvimento cutâneo, verificou-se que 7 dos doentes tinham a forma difusa da doença e 6 a variante limitada.

No que diz respeito à sintomatologia cutânea ao diagnóstico (Gráfico 1), a esclerodactilia foi achado transversal a todos os doentes. Doze (92.3%) doentes tinham queixas compatíveis com fenómeno de Raynaud, 10 (76.9%) evidenciaram envolvimento facial (telangiectasias, afilamento nasal, microstomia, atenuação traços faciais), 10 (76.9%) telangiectasias periungueais, 8 (61.5%) dos doentes apresentaram úlceras digitais e 4 (30.8%) exibiram o padrão de despigmentação em sal e pimenta. A calcinose cutânea foi a manifestação menos comum, surgindo em 2 (15.4%) dos doentes.

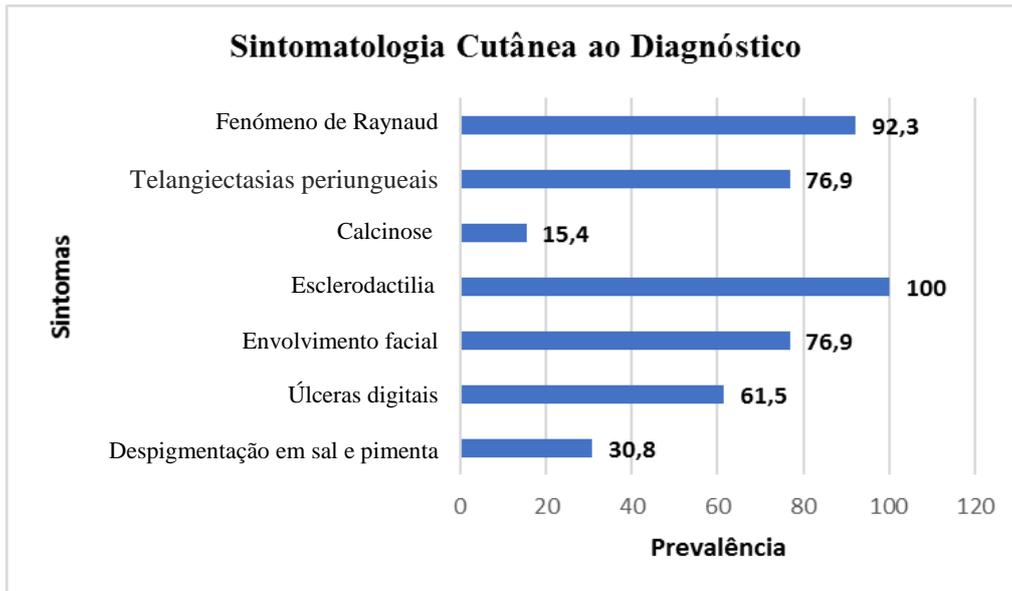


Gráfico 1. Prevalência dos sintomas cutâneos apresentados pelos doentes no momento do diagnóstico

Relativamente à auto-imunidade, 13 (100.0%) doentes apresentavam anticorpos anti-nucleares positivos, sendo que 5 (46.2%) revelaram positividade para ACA (4 positivo forte), 7 para anti-SCI70 (53.8%) e um demonstrou positividade simultânea para os acs anti-centrómero e anti-Sc170 (incluído no grupo de doentes com a variante limitada da doença). Os dados estão reunidos na Tabela 1.

Anticorpo	Positivo (%)	Positivo Forte (%)	Negativo (%)
ANA	100.0 (n=13)		
ACA	7.7 (n=1)	30.8 (n=4)	53.8 (n=7)
Anticorpo Scl-70	38.5 (n=5)	15.4 (n=2)	38.5 (n=5)
ACA e anti-Sc1-70	7.7 (n=1)		

Tabela 1: Padrão imunológico dos doentes em estudo

As complicações sistêmicas da SSc surgiram, em média, 1.92 ± 2.57 anos após o diagnóstico, sendo que o envolvimento gastrointestinal foi a afeção inaugural em 7 doentes. Nos restantes 6 doentes, houve envolvimento renal como primeira manifestação de envolvimento sistémico em 3, cardíaco em 2 e pulmonar num doente. Com a progressão da doença e pela observação do gráfico 2, comprova-se que o envolvimento gastrointestinal foi comum a um maior número de doentes ($n=11$). Houve atingimento cardiovascular em 9 doentes, renal em 4 e pulmonar em 8 casos.

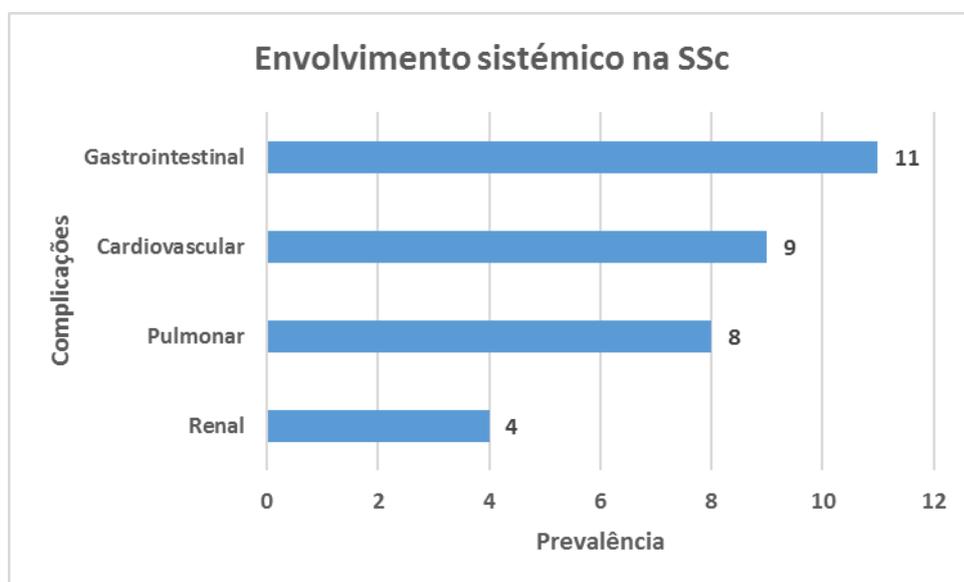


Gráfico 2. Envolvimento sistémico nos doentes em estudo.

As complicações renais foram reportadas em 4 doentes (30.8%), todos sob a forma de HTA, sendo que 3 complicaram com CRE. Ocorreram cefaleias nos 4 doentes e 3 relataram alterações visuais (maioritariamente visão turva). Analiticamente, verificou-se elevação dos valores da creatininemia em 3 doentes (1.1; 1.59; 8.1 mg/dl, face aos valores de referência de normalidade enquadrados no intervalo 0.6-1.1mg/dl). No que diz respeito à sumária da urina surgiram proteinúria (n=2), leucocitúria (n=4) e hematória (n=1). (Tabela 2)

Envolvimento Renal		Frequência	Percentagem	
Sinais e sintomas	Hipertensão Arterial	4	30.8	
	Cefaleias	4	30.8	
	Alterações da visão	3	23.1	
ECD	Creatinina sérica	Normal	10	76.9
		Aumentada	3	23.1
	Sumária de Urina	Sem alterações	7	53.8
		Proteinúria	2	15.4
		Leucocitúria	4	30.8
		Hematúria	1	7.7

Tabela 2: Envolvimento renal dos doentes em estudo – avaliação clínica e analítica

O envolvimento cardíaco ocorreu em 9 (69.2%) doentes. Destes, 2 referiam dispneia em repouso e 7 dispneia para esforços. Três doentes apresentaram palpitações, existindo evidência de sobrecarga do ventrículo direito (edemas periféricos, dilatação cavidades cardíacas direitas) em 2 doentes. No que diz respeito às alterações eletrocardiográficas (realizada nos 13 doentes), as perturbações da condução foram as alterações maioritárias, tendo sido objetivadas em 6 doentes. Foi realizado estudo ecocardiográfico em 12 doentes, sendo que 7 evidenciaram disfunção da cinética valvular, 5 perturbação da contratilidade/relaxamento cardíaco e 3 envolvimento pericárdico. As restantes alterações dos ECD estão apresentadas na Tabela 3.

Envolvimento Cardíaco		Frequência	Percentagem	
Sinais e sintomas	Dispneia em repouso	2	15.4	
	Dispneia de esforço	7	53.8	
	Palpitações	3	23.1	
	Sinais de sobrecarga ventricular direita	2	15.4	
ECD	<u>ECG</u>	Sem alterações	6	46.2
		Isquémia miocárdica	1	7.7
		Anomalias da condução	6	46.2
	<u>Ecocardiograma</u>	Não realizada	1	7.7
		Sem alterações	1	7.7
		Disfunção cinética valvular	7	53.8
		Disfunção motilidade miocárdio	5	38.5
Derrame pericárdico	3	23.1		

Tabela 2: Envolvimento cardíaco nos doentes em estudo. As anomalias da condução estão associadas a outras manifestações, tais como fibrose miocárdica e HVE.

As complicações digestivas ocorreram em 11 doentes (84.6%), tendo sido detetadas alterações endoscópicas em 8 casos (61.5%). A dispepsia foi a queixa dominante (11 doentes), seguida da disfagia e obstipação (cada uma em 7 doentes). Doze doentes realizaram EDA, sendo que a alteração mais frequentemente observada foi esofagite péptica (n=6), associada a gastrite crónica em 2 doentes (um deles simultaneamente com hérnia do hiato). O estudo endoscópico revelou também a existência de dilatação do esófago distal num doente. A manometria esofágica foi realizada em 7 doentes. Cinco apresentavam alterações compatíveis com a SSc, nomeadamente hipotonia do EEI e aperistaltismo esofágico. Os restantes resultados estão apresentados na Tabela 3 e Gráfico 4.

Envolvimento gastrointestinal		Prevalência	Percentagem	
Sinais e sintomas	Dispepsia	11	84.6	
	Disfagia	7	53.8	
	Obstipação	7	53.8	
	Malnutrição	1	7.7	
ECD	<u>Endoscopia</u>	Não realizada	1	7.7
	<u>Digestiva</u> <u>Alta</u>	Sem alterações de relevo	2	15.4
		Dilatação esófago distal	1	7.7
		Esofagite péptica	6	46.2
		Gastrite crónica	2	15.4
		Atrofia mucosa gástrica	1	7.7
		<u>Manometria esofágica</u>	Não realizada	6
	Sem alterações relevantes	1	7.7	
	Alterações compatíveis com Esclerodermia:	5	38.5	
	- Aperistaltismo	2	15.4	
	- Hipomotilidade	1	7.7	
	- Anomalia relaxamento do EEI	2	15.4	
Alterações inespecíficas da motilidade	1	7.7		

Tabela 3: Envolvimento gastrointestinal.

Oito doentes (61.5%) tiveram complicações pulmonares, sendo os sintomas mais frequentes a dispneia de esforço em 7 e tosse seca em 6. Ao exame objetivo, as crepitações bibasais foram as alterações dominantes (n=7). As provas funcionais respiratórias (PFR), realizadas em 12 doentes, revelaram padrão restritivo em 3 doentes. A TCAR, realizada em 11 doentes, evidenciou fibrose pulmonar em 8, estando associada a bronquiectasias em 3 dos doentes, derrame pleural em 2 e bolhas enfisematosas num doente. Foi detetada HTP por ecocardiografia em 3 doentes. Os restantes parâmetros referentes ao estudo da função pulmonar estão enunciados na Tabela 4.

Envolvimento pulmonar		Prevalência	Percentagem	
Sinais e sintomas	Dispneia	2	15.4	
	Dispneia de esforço	7	53.8	
	Tosse seca	6	46.2	
Auscultação Pulmonar	Normal	5	38.5	
	Crepitações bibasais	7	53.8	
	Redução murmúrio vesicular	3	23.1	
Estudo funcional respiratório	Não realizadas	1	7.7	
	Normal	5	38.5	
	Padrão restritivo	3	23.1	
	Padrão obstrutivo	2	15.4	
	Padrão misto	2	15.4	
ECD	TCAR	Não realizada	2	15.4
		Sem alterações parênquima	3	23.1
		Fibrose pulmonar:	8	61.5
		• Bronquiectasias	3	23.1
		• Derrame pleural	2	15.4
	• Bolhas enfisematosas	1	7.7	
	Ecocardiograma	Não realizada	3	23.1
		HTP	3	23.1
Sem HTP		7	53.8	

Tabela 4: Envolvimento pulmonar nos doentes em estudo.

O número médio de internamentos na enfermaria de Dermatologia foi 2.23 ± 1.83 (no período temporal estabelecido para o estudo). A taxa de sobrevivência aos 5 anos após o diagnóstico foi de 92.3%.

Discussão

Os estudos retrospectivos dos doentes com o diagnóstico de SSc são uma fonte crucial de dados para auxiliar na caracterização da doença, no esclarecimento dos mecanismos fisiopatológicos e nas complicações sistémicas. No sentido de garantir a uniformidade dos mesmos, o Colégio Americano de Reumatologia reformulou os critérios de classificação da SSc em 2013 (Tabela 5).

Tabela 5. Critérios de Classificação da SSc, Colégio Americano de Reumatologia/Liga Europeia contra o Reumatismo (adaptada de (9))		
Item	Sub-item	Score
Endurecimento cutâneo de ambas as mãos com extensão proximal até às articulações MCF (<u>Critério suficiente</u>)	-	9
Endurecimento cutâneo dos dedos	“Puffy fingers”	2
	Esclerodactilia (distal às articulações MCF, mas proximal às IFP)	4
Lesões digitais	Úlceras digitais	2
	Cicatrizes na extremidade distal dos dedos	3
Telangiectasia	-	2
Alteração da capilaroscopia ungueal	-	2
HTP e/ou ILD (score máximo 2)	Hipertensão Pulmonar	2
	Doença Pulmonar Intersticial	2
Fenómeno de Raynaud	-	3
Autoanticorpos	Anti centrómero	3
	Anti-topoisomerase I (anti-SCI70)	
	Anti-RNA polimerase III	
Os critérios destinam-se aos doentes que integram os estudos da Esclerodermia. O Score total é determinado pela soma da pontuação dos itens acima enumerados. Os doentes com um score ≥ 9 são classificados como tendo SSc.		

Estes novos critérios, que reúnem manifestações decorrentes dos três mecanismos fulcrais na fisiopatologia da doença, procuram selecionar os doentes que integram os estudos, não servindo, propriamente, para o diagnóstico dado que este pode ser feito com base em parâmetros clínicos (9). Ainda assim, estes possuem uma elevada sensibilidade (98%) e

especificidade (94.6%) como critérios de diagnóstico (10). Esta reformulação foi possibilitada pelos avanços da capilaroscopia, cateterismo e dos estudos serológicos (9).

Segundo Bologna et al., a SSc apresenta uma distribuição mundial, afetando três a quatro vezes mais o sexo feminino entre os 30 e os 50 anos. Estes dados aproximam-se dos obtidos da avaliação da amostra em estudo, na medida em que a proporção de mulheres com o diagnóstico de SSc é quase tripla em relação ao sexo masculino, sendo a idade média ao diagnóstico de 50.00 ± 13.95 anos. Tal como relatado na literatura, em que o tempo de evolução médio da SSc é, à data do diagnóstico, cerca de 3,25 anos (11), também no nosso grupo de estudo houve um atraso de 4.62 ± 6.06 anos até ao diagnóstico.

Do ponto de vista dermatológico, a SSc caracteriza-se por esclerose cutânea progressiva e simétrica dos dedos, mãos e face com potencial progressão ao restante tegumento (maioritariamente na forma difusa) (6). De acordo com Bologna et al., a manifestação dominante é a esclerodactilia presente em 93% dos doentes, seguida do Fenómeno de Raynaud secundário em 90% e as telangiectasias em 60% (dominantes na face, lábios e palmas). Estes dados são comparáveis aos obtidos na nossa amostra onde a esclerodactilia foi um achado transversal aos doentes avaliados. As úlceras digitais são frequentes nos doentes com SSc e surgiram em 61.5% dos doentes da amostra em estudo. A sua presença advém da influência de fatores como isquémia, trauma ou fibrose, podendo complicar com osteomielite e, eventualmente, culminar com amputação (12). O fenómeno vasoespástico surgiu em 92.3% da amostra e as telangiectasias em 76.9%. A calcinose cutânea distribui-se preferencialmente nas extremidades e verificou-se em 15.2% dos doentes (a literatura sugere 20% - (6)).

Estudos recentes evidenciam uma importância crescente da positividade dos auto-anticorpos não só na antecipação da extensão das manifestações cutâneas, como também no risco de envolvimento sistémico (10). Os principais anticorpos com importância diagnóstica e

com implicação prognóstica nos doentes com SSc são, de acordo com o estudo EUSTAR de 2012, os ACA (positivos em 32.3% dos doentes, sendo considerados específicos para CREST) e os anti-Scl 70 (positivos em 36.8% doentes, sendo específicos da forma difusa) (13). Os resultados obtidos nos doentes dos CHUC são discretamente superiores, dado que os ACA surgiram em 46.2% dos doentes e os anti-Scl 70 em 53.8%. O predomínio do anti-Scl 70 está associado a um maior risco de doença intersticial pulmonar, esclerose cutânea difusa, envolvimento articular e manifestações vasculares, contrariamente ao efeito protetor dos ACA. Paralelamente, os doentes estudados evidenciaram positividade para os ANA em 100% (EUSTAR aponta para 92.9%) (13).

Na nossa amostra, o envolvimento sistémico na SSc ocorreu, em média, 1.92 ± 2.57 anos após o diagnóstico inicial (a literatura sugere que as complicações sistémicas surgem nos primeiros cinco anos após o diagnóstico na forma difusa (6)). O atingimento gastrointestinal foi a alteração inaugural major reveladora da progressão interna da doença nos doentes estudados (7 doentes).

No que diz respeito ao envolvimento renal, a manifestação mais reconhecida e de pior prognóstico é a CRE (14). Esta surge em 10 a 15% dos doentes com SSc difusa (15) e caracteriza-se por: hipertensão de novo (78%), insuficiência renal aguda com declínio na TFG $\geq 30\%$, cefaleias, retinopatia hipertensiva associada a perturbações visuais, edema pulmonar, encefalopatia, convulsões, febre e astenia generalizada (16). Analiticamente surge elevação da creatininémia em $\geq 96\%$ dos doentes (16). A proteinúria é a alteração mais prevalente no sedimento urinário, ocorrendo em 17.5% dos doentes (14). Constituem fatores de risco para o desenvolvimento de CRE o envolvimento cutâneo rapidamente progressivo, o período inicial da doença (< 4 anos), eventos cardíacos recentes, anemia e corticoterapia prévia (últimos três meses) (14). A exposição a nefrotoxinas e a hipovolémia são dois potentes desencadeantes

desta complicação renal (17). A prescrição numa fase precoce de um IECA modifica a sobrevivência e melhora a função renal dos doentes, devendo a sua dose ser titulada diariamente com vista a atingir uma redução na PAS na ordem de 10 a 20mmHg/24horas (18). Apesar deste efeito benéfico dos IECA, o prognóstico mantém-se reservado com metade dos doentes a requerer terapia dialítica prolongada e eventual transplante renal (ponderar após 24 meses de diálise) (15). Na nossa amostra, a prevalência das anomalias tradutoras do compromisso da função renal foi inferior ao que é descrito na literatura, com a exceção da proteinúria, dado que a HTA se verificou apenas em 30.8% (n=4) e a elevação da creatininémia em 23.1% (n=3) dos doentes. Foi documentada a ocorrência de CRE em 3 dos doentes (23.1%), com desfecho fatal para um dos doentes (creatininémia 8.1mg/dl).

Houve complicações cardíacas em 69.2% dos doentes em estudo, tendo sido a dispneia de esforço o sintoma preponderante (53.8%). Estes dados são concordantes com os da literatura, onde se afirma que 70% dos doentes com SSc têm envolvimento cardíaco, se bem que este possa não ser traduzido clinicamente no momento do diagnóstico (19). As consequências da fibrose cardíaca traduzem-se como manifestações decorrentes do envolvimento miocárdico primário (fibrose do sistema de condução, pericárdio, aparelho valvular e isquémia miocárdica) ou alterações secundárias ao desenvolvimento da HTP e patologia renal (20),(21). A diminuição da contractilidade representa o pilar central do envolvimento cardíaco primário, sendo definida segundo o estudo EUSTAR como uma FEVE <50-55%, estando presente em 5.4% dos doentes (22). À semelhança da disfunção sistólica, ocorre disfunção diastólica em 17.7% dos casos (22). Os dados deste estudo são discretamente inferiores aos resultados obtidos na amostra, na medida em que a disfunção da contractilidade miocárdica se verificou em 38.5% dos doentes. Relativamente às restantes manifestações clínicas há concordância com os dados encontrados nas publicações médicas: as anomalias da condução cardíaca foram documentadas electrocardiograficamente em 46.2%

dos doentes estudados (a literatura aponta para 50-60% (19)); as palpitações, presentes em 23.1% dos nossos doentes, registaram-se em 23.7% dos doentes incluídos num estudo cohort europeu acerca do envolvimento sistémico na esclerodermia (20). Quanto ao envolvimento pericárdico, a literatura sugere que 43% dos doentes tem derrame pericárdico (22), ao passo que o estudo ecocardiográfico realizado aos doentes dos CHUC revelou que este só ocorreu em 23.1% dos doentes. O sexo masculino, a idade, a presença de úlceras digitais, envolvimento muscular e renal constituem fatores de risco para o envolvimento cardíaco (22), cujo diagnóstico pode ser antecipado através da monitorização anual da concentração sérica do NT-pró-BNP (23). O tratamento precoce com vasodilatadores (BCC/IECA) é benéfico no restabelecimento da perfusão miocárdica, limitando a progressão das complicações ameaçadoras da vida (24).

Excluída a fibrose cutânea, o esófago representa o local mais afetado pela SSc, estando atingido em 50 a 90% dos doentes (25), independentemente da variante da doença associada (26). As complicações gastrointestinais afetam 75 a 90% dos doentes, sendo o acometimento esofágico a preocupação major pela DRGE associada e consequente risco acrescido de esofagite, metaplasia escamosa e adenocarcinoma (27). As alterações esofágicas são semelhantes às observadas nas restantes porções do trato gastrointestinal e decorrem do dano neurológico das terminações nervosas gastrointestinais motivadas pela isquémia (dano vascular) e pela compressão extrínseca das fibras nervosas pelo componente fibrótico que substitui as fibras musculares lisas (25). Relativamente à população de doentes dos CHUC estudada, as alterações GI foram constatadas num número significativo de doentes (84.6% - n=11), sendo comparável aos dados sugeridos pela literatura. Quanto ao envolvimento esofágico, os dados das publicações médicas são, também, concordantes com os resultados da nossa amostra (alterações endoscópicas presentes em 61.5% doentes), sendo a esofagite péptica a alteração mais comum. No que diz respeito à sintomatologia, a dispepsia e disfagia

representaram as queixas dominantes surgindo, respetivamente, em 84.6% (n=11) e 53.8% (n=7). A literatura aponta dados equivalentes para a disfagia (45.9%) e ligeiramente inferiores para a dispepsia (47%) (28). O recurso à manometria esofágica é de extrema importância, sobretudo em doentes assintomáticos e sem esofagite, já que pode permitir a deteção de alterações mais precocemente e prevenir complicações mais graves decorrentes do RGE prolongado (28).

As complicações decorrentes do envolvimento pulmonar são as segundas mais prevalentes nos doentes com SSc (presentes em cerca de 80% dos casos), tendo atualmente ultrapassado as manifestações renais como causa major de mortalidade (29). A ILD e a HTP representam as alterações patológicas dominantes decorrentes do envolvimento pulmonar direto e, conjuntamente, são responsáveis por 60% da mortalidade relacionada com a SSc (30). É recomendada a realização de um rastreio anual através da realização de ecocardiograma e PFR com DLCO, com o intuito de evitar o desenvolvimento de complicações irreversíveis (31). Perante o declínio dos parâmetros que atestam a funcionalidade pulmonar ou face ao desenvolvimento de dispneia de novo é fulcral a realização de uma TCAR (31). A ILD constitui a manifestação pulmonar mais comum, sendo responsável por alteração nas PFR em 40-75% dos doentes e na TCAR em 55-84% (30). O padrão de ILD mais prevalente é a pneumonia intersticial não específica (68-78% casos) (30). A tosse seca e a dispneia de esforço, associadas às crepitações bibasais são as manifestações dominantes nestes doentes (29). No nosso grupo de estudo, o envolvimento pulmonar verificou-se em 8 doentes (61.5%), sendo as alterações clínicas major a tosse seca e dispneia de esforço (cerca de metade dos casos), tal como indicado na literatura. Os dados são concordantes, também, no que concerne aos resultados da TCAR e PFR, já que 8 dos doentes (61.5%) apresentaram alterações nos exames imagiológicos e 7 (53.8%) evidenciaram alterações no estudo funcional respiratório. Nas PFR dos doentes estudados, observou-se

redução do DLCO (sendo o seu valor médio 71.61 ± 13.34 vs. 68.0 na literatura), sendo esta justificada por modificações da membrana alvéolo-capilar, relação ventilação/perfusão e área de trocas gasosas (31). Relativamente à HTP, definida por $PSAP \geq 25$ mmHg, a literatura sugere que surge em cerca de 10% dos doentes (32). Na população de doentes estudada, a HTP registou-se em 3 dos doentes (23.1%), em coexistência com ILD. Este achado é concordante com as publicações médicas onde a combinação de ILD com HTP se verifica em 18-22% dos doentes (30). Estudos recentes, suscitam a hipótese de associação entre RGE, microaspiração crónica e fibrose pulmonar (29). Na amostra estudada, 4 dos doentes com esofagite crónica apresentavam, também, fibrose pulmonar na TCAR, podendo haver relação causal tal como sugerido por estes estudos.

Por fim, o prognóstico dos doentes com SSc é agravado pelo envolvimento orgânico interno, sendo a percentagem de sobrevivência cumulativa, aos 5 anos de diagnóstico de 80% (6). Na nossa amostra, a taxa de sobrevivência aos 5 anos foi de 92.3%.

Limitações

O estudo realizado com vista a caracterizar a população de doentes com SSc com internamento na enfermaria de Dermatologia dos CHUC foi limitado pela reduzida dimensão da amostra. Para além do fato de se tratar de uma doença autoimune do tecido conjuntivo rara, ocorreram erros na categorização diagnóstica dos doentes no registo informático que motivou a seleção inicial de doentes sem a patologia em questão, assim como a impossibilidade de aceder à história de uma das doentes cujo diagnóstico e orientação é realizado no estrangeiro. A limitada informação nos processos únicos, bem como a ausência de uniformidade no plano de acompanhamento dos doentes, nomeadamente na realização de ECD e o seguimento por múltiplas especialidades médicas constituíram, também, barreiras importantes na aquisição de dados.

Conclusão

A disfunção microvascular, a produção de auto-anticorpos e o processo fibrótico tecidual determinam transformações significativas nos doentes com SSc, modificações estas que têm repercussão marcada na sua qualidade de vida e prognóstico vital.

Na nossa amostra, os doentes, maioritariamente do sexo feminino, entre os 22 e os 69 anos de idade, foram, inicialmente, investigados no contexto de alterações cutâneas (fenómeno de Raynaud, esclerodactilia, alterações faciais), bem como de modificações clínicas resultantes do envolvimento de órgãos internos, tendo-se observado um atraso diagnóstico de 4.62 ± 6.06 anos.

As complicações gastrointestinais foram as dominantes na progressão da doença nos doentes estudados, sobretudo pelas queixas de dispepsia e disfagia e pela esofagite péptica a nível endoscópico, sendo a sua ocorrência sobreponível aos dados na literatura. Seguidamente, surgiram as complicações cardiovasculares e pulmonares. O envolvimento

renal foi menos marcante do que o descrito nas publicações médicas, apesar da confirmação de 3 CRE com evolução favorável após diagnóstico atempado e instituição precoce da terapêutica com IECA. O reconhecimento precoce destas complicações pode ser difícil pela ausência de clínica ou sintomatologia frustrante. No entanto, esta detecção atempada é fundamental para que se consiga evitar a instalação de complicações potencialmente graves e irreversíveis. É, atualmente, recomendada, além de um exame físico completo (com particular ênfase à avaliação tensional e auscultação cardiopulmonar), a monitorização anual da creatinina, realização de SII e PFR com DLCO (31). Estudos recentes advogam também a monitorização anual das concentrações séricas de NT-pro-BNP na medida em que se verifica uma correlação direta entre a elevação deste biomarcador e o risco da ocorrência de morte e eventos cardiovasculares, sendo apontado como um marcador precoce da disfunção cardíaca (23). Os estudos imagiológicos que procuram determinar o envolvimento dos órgãos internos (EDA, manometria, ECG, ecocardiograma, TCAR) são recomendados numa avaliação inicial e sempre que surgirem alterações clínicas ou nos parâmetros laboratoriais que apontem no sentido de uma deterioração do estado clínico dos doentes.

Bibliografia

1. Wei J, Bhattacharyya S, Tourtellotte WG, Varga J. Fibrosis in systemic sclerosis: Emerging concepts and implications for targeted therapy. *Autoimmun Rev.* 2011;10(5):267–75.
2. Mavalia C, Scaletti C, Romagnani P, Carossino AM, Pignone A, Emmi L, et al. Type 2 helper T-cell predominance and high CD30 expression in systemic sclerosis. *Am J Pathol.* 1997;151(6):1751–8.
3. Chizzolini C, Brembilla NC, Montanari E, Truchetet ME. Fibrosis and immune dysregulation in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev.* 2011;10(5):276–81.
4. Balbir-Gurman A, Braun-Moscovici Y. Scleroderma - New aspects in pathogenesis and treatment. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2012;26(1):13–24.
5. Nicolosi PA, Tombetti E, Maugeri N, Rovere-Querini P, Brunelli S, Manfredi AA. Vascular Remodelling and Mesenchymal Transition in Systemic Sclerosis. *Stem Cells Int.* 2016;2016.
6. Bologna JL, Jorizzo JL. *Dermatologia.* 3ªEdição. Elsevier. 2015. Capítulo 43. pp. 1925-1950
7. Denton CP. Systemic sclerosis: From pathogenesis to targeted therapy. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33(4):3–7.
8. Cutolo M, Sulli A, Secchi ME, Paolino S, Pizzorni C. Nailfold capillaroscopy is useful for the diagnosis and follow-up of autoimmune rheumatic diseases. A future tool for the analysis of microvascular heart involvement? *Rheumatology.* 2006;45(SUPPL. 4):43–6.

9. Van Den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: An american college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2013;65(11):2737–47.
10. Melchor S, Joven BE, Andreu JL, Loza E, Yebenes MJG De, Carmona L, et al. Validation of the 2013 American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism classification criteria for systemic sclerosis in patients from a capillaroscopy clinic. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;1–6.
11. Matucci-Cerinic M, Bellando-Randone S, Lepri G, Bruni C, Guiducci S. Very early versus early disease: the evolving definition of the “many faces” of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(3):319–21.
12. Bruni C, Guiducci S, Bellando-randone S, Lepri G, Braschi F, Fiori G, et al. Digital ulcers as a sentinel sign for early internal organ involvement in very early systemic sclerosis. *Rheumatol (United Kingdom).* 2014;54(1):72–6.
13. Robyn T. Domsic. Scleroderma: the role of serum autoantibodies in defining specific clinical phenotypes and organ system involvement. *Curr Opin Rheumatol.* 2014; 26(6): 646–652.
14. Shanmugam VK, Steen VD. Renal Manifestations in Scleroderma: Evidence for Subclinical Renal Disease as a Marker of Vasculopathy. 2010;2010.
15. Denton CP. Renal manifestations of systemic sclerosis — clinical features and outcome assessment. 2008;(May):54–6.
16. Denton CP, Lapadula G, Mouthon L, Mu U. Renal complications and scleroderma renal crisis. 2009;32–5.

17. Mouthon L, Bérezné A, Bussone G, Noël LH, Villiger PM, Guillevin L. Scleroderma renal crisis: A rare but severe complication of systemic sclerosis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2011;40(2):84–91.
18. Guillevin L, Bérezné A, Seror R, Teixeira L, Pourrat J, Mahr A, et al. Scleroderma renal crisis: A retrospective multicentre study on 91 patients and 427 controls. *Rheumatology.* 2012;51(3):460–7.
19. Karabay CY, Karaahmet T, Tigen K. Cardiovascular involvement in patients with systemic sclerosis: insights from electromechanical characteristics of the heart. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2011;11(7):643–7.
20. Lambova S. Cardiac manifestations in systemic sclerosis. *World J Cardiol.* 2014;6(9):993–1005.
21. Mueller KAL, Mueller II, Eppler D, Zuern CS, Seizer P, Kramer U, et al. Clinical and histopathological features of patients with systemic sclerosis undergoing endomyocardial biopsy. *PLoS One.* 2015;10(5):1–22.
22. Meune C, Vignaux O, Kahan A, Allanore Y. Heart involvement in systemic sclerosis: Evolving concept and diagnostic methodologies. *Arch Cardiovasc Dis.* 2010;103(1):46–52.
23. Kahan A, Coghlan G, McLaughlin V. Cardiac complications of systemic sclerosis. *Rheumatol.* 2009;48 Suppl 3:iii45-8.
24. Kahan A, Allanore Y. Primary myocardial involvement in systemic sclerosis. *Rheumatology.* 2006;45(SUPPL. 4):14–7.

25. Christmann RB, Wells AU, Capelozzi VL, Silver RM. Gastroesophageal Reflux Incites Interstitial Lung Disease in Systemic Sclerosis: Clinical, Radiologic, Histopathologic, and Treatment Evidence. *Semin Arthritis Rheum.* 2010;40(3):241–9.
26. Jaovisidha K, Csuka ME, Almagro UA, Soergel KH. Severe gastrointestinal involvement in systemic sclerosis: Report of five cases and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum.* 2005;34(4):689–702.
27. Ntoumazios SK, Voulgari P V., Potsis K, Koutis E, Tsifetaki N, Assimakopoulos DA. Esophageal Involvement in Scleroderma: Gastroesophageal Reflux, the Common Problem. *Semin Arthritis Rheum.* 2006;36(3):173–81.
28. Lahcene M, Oumnia N, Matougui N, Boudjella M, Tebaibia A, Touchene B. Esophageal dysmotility in scleroderma: A prospective study of 183 cases. *Gastroenterol Clin Biol.* 2009;33(6–7):466–9.
29. Almeida MDSTM. Scleroderma Lung Disease – Other Lung Complications in Systemic Sclerosis. *Rheumatol Curr Res.* 2012;1(S1):1–5.
30. Solomon JJ, Olson AL, Fischer A, Bull T, Brown KK, Raghu G. Scleroderma lung disease. *Eur Respir Rev.* 2013;22(127):6–19.
31. Sivova N, Launay D, Wémeau-Stervinou L, De Groote P, Remy-Jardin M, Denis G, et al. Relevance of Partitioning DLCO to Detect Pulmonary Hypertension in Systemic Sclerosis. *PLoS One.* 2013;8(10):1–8.
32. Sung YK, Chung L. Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. *Rheum Dis Clin North Am.* 2015;41(2):295–313.