

# Evolução para Remissão Clínica Completa em Esclerose Sistêmica<sup>(\*)</sup>

## *Progression Into Clinical Remission in Systemic Sclerosis*

Leandro Antônio Cichoski<sup>(1)</sup>, Aletéia Crestani<sup>(2)</sup>, Carlos Alberto von Mühlen<sup>(3)</sup> e Mauro Waldemar Keiserman<sup>(4)</sup>

### RESUMO

**Objetivo:** mostrar a evolução de quatro pacientes para remissão clínica completa da esclerose sistêmica (ES), sem necessidade de tratamento medicamentoso atual, após uso de D-penicilamina como medicação principal. **Métodos:** revisão dos prontuários de pacientes com diagnóstico de ES (ARA, 1980) que entraram em remissão após acompanhamento ambulatorial continuado. Foram relacionados dados como sexo, raça, idade do paciente quando do diagnóstico, manifestações iniciais, envolvimento sistêmico, perfil laboratorial, exames complementares, tratamento proposto, resposta medicamentosa e tempo total de tratamento. **Resultados:** todos os pacientes eram brancos, sendo um homem e três mulheres, tendo como idade média 51,2 anos na instalação dos primeiros sintomas. O tempo médio decorrido entre o início dos sintomas e o diagnóstico foi de 8,2 meses. Todos os pacientes apresentaram alterações cutâneas, comprometimento sistêmico e FAN reagente em células HEp-2. Nenhum deles apresentou os auto-anticorpos específicos para ES (anticentrômero e anti-Scl-70/topo I). Depois de instituída D-penicilamina, o tempo médio de tratamento para alcançar a remissão foi de  $60,7 \pm 27,4$  meses. Todos se encontram atualmente sem tratamento de qualquer natureza por períodos de 31 a 120 meses e sem manifestações que indiquem atividade da ES, mesmo fenômeno de Raynaud. **Conclusões:** a) no espectro clínico da ES há pacientes que entram em remissão com auxílio da D-penicilamina, permanecendo assintomáticos e sem medicação por muitos anos; b) nota-se na amostra a ausência dos auto-anticorpos mais característicos da ES (anticentrômero e anti-Scl-70/topo I) em todos os casos, um achado a ser explorado em amostra maior; c) a ausência de auto-anticorpos considerados como mais específicos da ES poderia ser indicativa de melhor resposta à terapia com D-penicilamina ou de possível evolução para remissão clínica espontânea.

**Palavras-chave:** esclerose sistêmica; remissão clínica; D-penicilamina.

### ABSTRACT

**Objective:** to report four patients with systemic sclerosis who underwent complete clinical remission, with no need of current drug treatment, after using D-Penicillamine. **Methods:** chart review of patients diagnosed with systemic sclerosis (ARA, 1980) who were in remission after continuous ambulatory care. Data were collected on sex, race, and patient's age at the time of diagnosis, first manifestations, systemic involvement, laboratory profile and image tests, proposed treatment, drug response and full treatment period. **Results:** patients were white, 1 male and 3 females, with an average age of 51.2 years at the time of the first symptoms. The average period of time from symptoms beginning to the diagnosis was 8.2 months. All patients showed skin alterations, systemic involvement, and reacting antinuclear antibodies on HEp-2 cells. In none of them the most specific autoantibodies for systemic sclerosis (anti-centromere and anti-Scl-70/topo I) could be elicited. After introducing D-penicillamine the average period of time to reach remission was  $60.7 \pm 27.4$  months. All four patients have been under no treatment for 31 to 120 months, and with no manifestations that point to disease activity, including absence of Raynaud's phenomenon. **Conclusions:** a) the clinical spectrum of systemic sclerosis include patients who reach clinical remission after using D-penicillamine, staying under no medication for many years; b) the absence of distinctive autoantibodies (anti-centromere and anti-Scl-70/topo I) in our patients must be explored in a larger sample population; c) the absence of specific autoantibodies for the disease might point to a better response to D-penicillamine therapy or to a higher possibility of spontaneous clinical remission.

**Keywords:** systemic sclerosis; clinical remission; D-penicillamine.

\* Disciplina de Reumatologia da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre-RS, Brasil. Este trabalho contou com o apoio do Fundo de Auxílio à Pesquisa e Ensino em Reumatologia da Sociedade Brasileira de Reumatologia. Recebido em 18/10/2002. Aprovado, após revisão, em 30/6/2004.

1. Reumatologista em Erechim-RS, ex-aluno do curso de especialização em Reumatologia do Hospital São Lucas da PUCRS, Porto Alegre-RS, Brasil.
2. Acadêmica da Faculdade de Medicina da PUCRS, Porto Alegre-RS, Brasil.
3. Professor Titular de Medicina Interna e Reumatologia da PUCRS, Porto Alegre-RS, Brasil.
4. Regente da disciplina de Reumatologia da Faculdade de Medicina da PUCRS, Porto Alegre-RS, Brasil.

Endereço para correspondência: Carlos Alberto von Mühlen. Av. Carlos Gomes 328 conj. 1009, Porto Alegre-RS, CEP 90480-000, Brasil. E-mail: cavm@rocketmail.com

## INTRODUÇÃO

Hipócrates em 400 a.C. descreveu “pessoas nas quais a pele é esticada, ressecada e dura, e a doença termina sem sudorese”<sup>(1)</sup>. Mesmo tendo baixa prevalência, a esclerose sistêmica (ES) já havia sido vista em remotos tempos da humanidade. Trata-se de doença multissistêmica, muitas vezes progressiva, com suas principais repercussões atingindo a pele e os sistemas digestivo, respiratório e cardiovascular. As dificuldades terapêuticas em muito contribuem para o caráter evolutivo e incapacitante dessa doença, de forte impacto na qualidade de vida dos pacientes. Porém, ao longo de sua evolução, pode-se observar uma fase em que o paciente apresenta mínima ou nenhuma progressão das manifestações clínicas<sup>(2)</sup>. Em casos mais raros pode ser observada remissão completa da doença<sup>(3)</sup>. O objetivo deste trabalho é mostrar a evolução para a remissão clínica completa da ES, sem necessidade de tratamento medicamentoso atual, após uso de D-penicilamina como medicação principal e com ausência sorológica dos marcadores mais usuais da doença.

## PACIENTES E MÉTODOS

Revisão dos prontuários de pacientes com diagnóstico de ES (ARA, 1980)<sup>(4)</sup> que entraram em remissão após acompanhamento ambulatorial continuado. Foram relacionados dados como sexo, raça, idade do paciente quando do diagnóstico, manifestações iniciais, envolvimento sistêmico, perfil laboratorial, exames complementares, tratamento proposto, resposta medicamentosa e tempo total de tratamento. Os pacientes que não haviam sido vistos em consulta nos últimos quatro meses foram contatados novamente por telefone para nos assegurarmos que continuavam assintomáticos e sem tratamento.

## RESULTADOS

Nossa amostra constou de 4 pacientes, sendo 3 mulheres e 1 homem, todos com esclerodermia em sua forma limitada. Os dados referentes às características dos pacientes, como sexo, raça, idade quando do diagnóstico, bem como o tempo decorrido entre o aparecimento dos primeiros sintomas e o diagnóstico foram sumarizados na Tabela 1. A idade média no aparecimento da doença em nossa amostra foi de 51,2 anos. O tempo médio decorrido entre o início dos sintomas e o diagnóstico foi de 8,2 meses. Estimamos um acompanhamento de pouco acima de 200 pacientes com diversas formas de esclerodermia no mesmo

período de tempo, atingindo-se portanto uma taxa de remissão abaixo de 2% em nosso serviço.

Todos os pacientes apresentavam alterações cutâneas e FAN reagente. Porém, nenhum apresentou auto-anticorpos considerados como mais específicos para a doença – anti-centrômero A, B ou C (por imunofluorescência indireta em células HEp-2) e anti Scl-70/topo I (por ELISA, Inova Diagnostics, San Diego, EUA). Um dos pacientes apresentou anti-UlnRNP reagente e também obedecia a critérios diagnósticos para doença mista do tecido conjuntivo. O comprometimento sistêmico foi constatado em todos: dismotilidade esofágica em 3 pacientes, comprometimento pulmonar em todos (fibrose intersticial em tomografia computadorizada de alta resolução em 3 deles, derrame pleural no início da doença do paciente EBS) e miopatia em um caso (Tabelas 2 e 3). Nenhum paciente apresentou hipertensão arterial pulmonar medida por ecocardiografias específicas.

O tratamento constou de corticóide oral e, como medicação principal, D-penicilamina na dose de 300 a 600mg diários (Trolovol – Troponwerk, Colônia, República Federal da Alemanha). Um paciente foi submetido a pulsoterapias mensais com ciclofosfamida (1g) e metilprednisolona (250mg) por um período de dez meses. O tempo médio de tratamento para alcançar a remissão foi de 60,75 meses. Atualmente todos os pacientes encontram-se sem manifestações clínicas de ES, mesmo o fenômeno de Raynaud, e sem medicação há muitos meses (Tabela 1).

## DISCUSSÃO

O curso natural mais freqüente da ES é a progressão da doença ao longo dos anos, acometendo não somente a pele, mas também os órgãos internos. Algumas vezes, os pacientes podem atingir um platô<sup>(2)</sup>, mantendo os sinais e sintomas da época de sua instalação. Apesar de incomum, a remissão completa pode ocorrer. Na literatura é possível encontrar esparsos relatos anedóticos de pacientes que entram em remissão espontânea ou com o uso de fármacos. Barker *et al.*<sup>(5)</sup> relatam o caso de uma paciente com diagnóstico de ES, em uso de azatioprina e prednisolona em dose baixa, que veio a desenvolver insuficiência renal aguda com hipertensão rapidamente progressiva. Houve remissão total da doença. Mesmo que a regressão da ES permaneça inexplicada, os autores acreditam que a rápida instituição da terapia anti-hipertensiva associada à diálise, especialmente esta última, parece ter contribuído para a evolução favorável. Black *et al.*<sup>(2)</sup> relataram quatro pacientes, com

TABELA 1

DADOS DEMOGRÁFICOS DOS PACIENTES COM IDADE AO TEMPO DO DIAGNÓSTICO, TEMPO DE TRATAMENTO COM D-PENICILAMINA ATÉ ENTRAR EM REMISSÃO CLÍNICA E PERÍODO DESDE O QUAL OS PACIENTES SE ENCONTRAM SEM QUALQUER TRATAMENTO. TODOS OS PACIENTES COM ESCLERODERMIA LIMITADA

Paciente	Sexo	Raça	Idade no diagnóstico	Tempo para diagnóstico	Tempo de tratamento até remissão	Tempo sem tratamento
EBS	M	B	43 anos	8 meses	42 meses	40 meses
CM	F	B	55 anos	10 meses	100 meses	129 meses
TS	F	B	62 anos	8 meses	59 meses	77 meses
LA	F	B	45 anos	7 meses	42 meses	67 meses

TABELA 2

ALTERAÇÕES LABORATORIAIS, ACHADOS DE MICROSCOPIA CAPILAR PERIUNGUEAL, ESPIROMETRIA E CINTILOGRAFIA DE ESÔFAGO

Paciente	FAN	anti-centrômero	anti-Scl70/topo I	anti-U1nRNP	Padrão SD	Espirometria	CE
EBS	1:10.240 pontilhado grosso	NR	NR	R	Sim	N	A
CM	1:320 pontilhado fino	NR	NR	NR	Não	N	N
TS	1:320 pontilhado fino	NR	NR	NR	Sim	N	A
LA	1:640 pontilhado fino	NR	NR	NR	Não	N	A

FAN: fator antinuclear em células HEP-2 por imunofluorescência indireta. O título é o maior registrado em cada paciente após múltiplas determinações seriadas; R: reagente; NR: não reagente; N: normal; CE: cintilografia de esôfago A: alterada (achados esofágicos característicos, com hipomotilidade distal do esôfago e aumento do tempo de trânsito de alimentos líquidos e sólidos). Padrão SD: padrão periungueal característico na microscopia estereoscópica, observado na raia capilar distal dos dedos das mãos, com áreas de deleção, hemorragias e presença de megacapilares.

TABELA 3

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DOS PACIENTES

Paciente	F. Raynaud	Induração cutânea	Telangiectasias	Esclerodactilia	Disfagia	Manifestações articulares	Miopatia	Comprometimento pulmonar
EBS	sim	sim	sim	sim	sim	sim	sim	sim
CM	sim	sim	não	sim	não	sim	não	sim
TS	sim	sim	sim	sim	sim	sim	não	sim
LA	não	sim	sim	sim	sim	não	não	sim

diferentes manifestações de ES, com perfis laboratoriais que evidenciavam apenas FAN reagente, ausência de auto-anticorpos anticentrômero e anti-Scl-70/topo I, tratamento com diferentes esquemas terapêuticos e que vieram a entrar em remissão. Um desses pacientes recebeu D-penicilamina por longo período (seis anos) e observou-se a continuação da remissão da doença mesmo após sua suspensão. De forma muito relevante, a ausência de auto-anticorpos mais característicos da esclerose sistêmica também foi observada em nossos pacientes.

Outros auto-anticorpos relatados na ES, como antifibrinólina, anti-Th/To, anti-PM-Scl ou anti-RNA polimerase não foram testados com metodologia específica em nossos casos. Porém, não havia no ensaio de células HEP-2, repetido em todos os pacientes por inúmeras vezes, padrão de fluorescência nucleolar que justificasse sua presença. A maior parte das leituras foi feita por um autor com larga experiência na área.

Sendo a ES doença rara em adultos, em crianças esta condição é ainda mais incomum. Mesmo assim, encon-

tramos dados na literatura sobre remissão em pacientes pediátricos. Foeldvari *et al.*<sup>(6)</sup> relataram o acompanhamento de 135 crianças com diagnóstico de ES feito em todo o mundo. Neste trabalho, cita-se a remissão da doença em 16 crianças, porém os dados clínicos e laboratoriais não são comentados. Por fim, Al-Mayouf *et al.*<sup>(3)</sup> relatam o caso de uma menina que aos 3 anos teve o diagnóstico de dermatomiosite (DM). Foi tratada até os 6 anos de idade, quando teve a remissão completa da doença. Aos 10 anos passou a ter sintomas que culminaram no diagnóstico de síndrome de sobreposição de ES com DM. Após tratamentos com corticóide sistêmico, D-penicilamina e imunoglobulina EV sem obter resposta satisfatória, recebeu ciclosporina e prosseguiu para remissão completa. Segundo o autor, a ciclosporina neste caso foi a responsável pela indução da remissão da doença, mesmo sabendo que não se pode generalizar esta afirmação a outros casos de ES, quer em adultos, quer em crianças.

Em nossa amostra o paciente EBS também evoluiu com miosite, mas de forma distinta: foi inicialmente diagnosticado como tendo DMTC. As queixas iniciais foram de fraqueza muscular, lesões cutâneas eritematosas, febre, Raynaud e artrite, com CPK repetidas vezes normal e FAN e anti-RNP em altos títulos. O diagnóstico inicial do dermatologista foi dermatomiosite. Na evolução sofreu rápida induração cutânea da face e das extremidades e teve disfagia baixa com cintilografia esofágica alterada e capiloscopia periungueal com padrão SD clássico. Recebeu então D-penicilamina até 600mg ao dia, porém a CPK sofreu elevação dramática e a droga foi suspensa. Tratado com prednisona em doses imunossupressoras por vários meses, a miosite teve remissão e a DPA pôde ser reintroduzida. A miosite foi interpretada como da doença básica,

e não como efeito da DPA, até porque em sua reintrodução não se observou mais qualquer sintoma muscular. É comum haver a evolução dos casos de DMTC, com altos títulos de anti-RNP marcadores genéticos como HLA-DR4 e alotipo de imunoglobulinas Gm (1,3;5,21) para esclerose sistêmica (40% de 99 casos seguidos por 5 a 10 anos, em nossa casuística pessoal, dados não publicados).

Mais recentemente, séries de casos têm sido apresentadas com remissão completa da ES após altas doses de imunossupressão seguidas por transplante de células hematopoéticas autólogas<sup>(7)</sup>. No entanto, duas situações são aqui relevantes: primeiro, morbidade e mortalidade relativamente elevadas ainda são óbices a serem ultrapassados nesta modalidade terapêutica; segundo, persiste a possibilidade de que apenas o esquema de severa imunossupressão inicial seja o fator responsável pela indução de remissão, como já relatado em casos associados de ES e câncer<sup>(8)</sup>.

Sumarizando, na revisão dos prontuários dos pacientes que são acompanhados em nosso serviço com o diagnóstico de ES foi possível encontrar quatro deles em situação de prolongada remissão clínica sem uso de medicação. O fato de nenhum apresentar auto-anticorpos mais característicos da ES (anti-centrômero e anti Scl-70/topo I) chama a atenção. Em primeiro lugar, por encontrar respaldo na literatura em situações semelhantes; em segundo, por lançar a dúvida se a sua ausência poderia ser indicativa de uma tendência à remissão desses pacientes, seja ela espontânea ou secundária ao tratamento medicamentoso. A resposta fica em aberto, até que um novo estudo com uma amostra maior de pacientes com as mesmas características possa ser efetuado. Mesmo com o grande período de remissão clínica, nossos pacientes vêm sendo acompanhados para observar a possibilidade de recidiva clínica, conforme já observado na literatura<sup>(9)</sup>.

## REFERÊNCIAS

1. Barnett AJ: History of scleroderma. In Clements PJ & Furst DE (edit). Systemic sclerosis. 1a ed, Williams & Wilkins, Baltimore, 1-22, 1996.
2. Black C, Dieppe P, Huskisson T, Hart FD: Regressive systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 45:384-8, 1986.
3. Al-Mayouf SM, Silverman ED, Feldman BM, Thorner P, Laxer RM: Cyclosporine in the treatment of an unusual case of juvenile systemic sclerosis. *J Rheumatol* 25:791-3, 1998.
4. Subcommittee for Scleroderma Criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee: preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma): *Arthritis Rheum* 23:581-90, 1980.
5. Barker DJ, Farr MJ: Resolution of cutaneous manifestations of systemic sclerosis after hemodialysis. *Br Med J* 1:501, 1976.
6. Foeldvari I, Zhavania M, Birdi N, et al: Favourable outcome in 135 children with juvenile systemic sclerosis: results of a multi-national survey. *Rheumatology (Oxford)* 39:556-9, 2000.
7. Tyndall A, Koike T: High-dose immunoablative therapy with hematopoietic stem cell support in the treatment of severe autoimmune disease: current status and future direction. *Intern Med* 41:608-12, 2002.
8. Comer M, Harvey AR: Remission of scleroderma during chemotherapy for lymphoma. *Ann Rheum Dis* 51:998-1000, 1992.
9. Barnett AJ: Scleroderma (progressive systemic sclerosis): progress and course based on a personal series of 118 cases. *Med J Aust* 12: 129-34, 1978.