UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

PREDIZENDO MORTALIDADE EM ESCLEROSE SISTÊMICA:
ANÁLISE DE UMA COORTE DE 309 PACIENTES FRANCO-CANADENSES COM ÊNFASE NOS ACHADOS INICIAIS COMO FATORES PREDITIVOS PARA SOBREVIDA

Lilian Scussel Lonzetti

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Machado Xavier
Co-orientador: Prof. Dr. João Carlos Tavares Brenol

Dissertação de Mestrado
Porto Alegre, 2004

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

PREDIZENDO MORTALIDADE EM ESCLEROSE SISTÊMICA:
ANÁLISE DE UMA COORTE DE 309 PACIENTES FRANCO-CANADENSES COM ÊNFASE NOS ACHADOS INICIAIS COMO FATORES PREDITIVOS PARA SOBREVIDA

Lilian Scussel Lonzetti

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Machado Xavier
Co-orientador: Prof. Dr. João Carlos Tavares Brenol

Dissertação de Mestrado apresentada no Programa de Pós-graduação em Medicina: Ciências Médicas para a obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas

Dissertação de Mestrado
Porto Alegre, 2004

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Dr. Ricardo Machado Xavier e ao Dr. João Carlos Tavares Brenol, a oportunidade de fazer o mestrado no Serviço de Reumatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e ao Dr. Xavier, em especial, pela valiosa orientação recebida durante a elaboração da presente dissertação.

Da mesma forma, sinto-me imensamente grata a meus pais, Rosa Maria Scussel Lonzetti e Leri Victório Lonzetti, pelo apoio dos mesmos na realização do mestrado.

Imprescindível para a realização da presente dissertação foi a contribuição dos colegas do Hospital de Clínicas, de modo especial, o Dr. Markus Bredemeier.

Agradeço ainda ao Programa de Pós-graduação em Medicina: Ciências Médicas por viabilizar a possibilidade de obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas.

GRATITUDE

Merci Dr. Jean–Luc Sénecal pour l' opportunité de travailler avec vous e avec France Joyal, Jean-Pierre Raynauld e Yves Raymond dans l'Hôpital Notre-Dame, Centre Hospitalier de l' Université de Montréal.

Merci à les filles du labo Mélanie Dieude, Mélanie Arbour, Nathalie Brassard, Julie e Isabelle. Merci à les voisines Claudine Matte e Julie

Merci à Patricia Watson pour la amitié.

À toi mon cher ami Pierre-Luis Parant un gros merci pour tous.

Os médicos que vinham vê-la, ora separadamente, ora juntos, falavam muito em francês, em alemão e em latim, criticavam-se uns aos outros e prescreviam os remédios mais diversos contra todas as doenças que conheciam; mas não lhes ocorria essa idéia tão simples de que não podiam conhecer a doença de que sofria Natacha, assim como qualquer outra doença que fere os seres humanos, pois cada homem apresenta suas particularidades e sofre de sua própria doença, singular, nova e ignorada da medicina, e não de uma doença dos pulmões, do fígado, da pele, do coração, dos nervos, etc., que a medicina tem classificado, mas de uma doença que resulta de uma das inumeráveis combinações das afecções desses órgãos.

Leon Tolstoi (1828-1910), em Guerra e Paz.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS 008

INTRODUÇÃO 010

REVISÃO DA LITERATURA 013

1. Definição 013

2. Histórico 014

3. Fisiopatologia 015

3.1. Esclerose sistêmica como uma doença auto-imune 016

3.2. O Envolvimento Vascular na ES 019

3.3. Patogênese da Fibrose 021

4. Produção de Auto-anticorpos na ES 023

4.1. Influência Genética no Desenvolvimento de Auto-anticorpos 026

5. A Capilaroscopia Periungueal na ES 027

5.1. Anormalidades Capilares Indicando Envolvimento Orgânico 031

6. Critérios de Classificação 032

7. Órgãos Acometidos na ES 035

7.1. O Envolvimento Cutâneo na ES 035

7.2. O Envolvimento Vascular na ES 036

7.3. O Envolvimento Pulmonar na ES 038

7.4. O Envolvimento Renal na ES 041

7.5. O Envolvimento Cardíaco na ES 042

7.6. O Envolvimento do Trato Gastrointestinal na ES 043

8. Tratamento 045

9. Mortalidade 048

9.1. Causas de Morte 048

9.2. Mortes Relacionadas ao Envolvimento de Órgãos Específicos 049

9.3. Mortalidade Não Relacionada à ES 050

9.4. Taxas de Sobrevida 050

9.5. Mortalidade na ES comparada com a Mortalidade da População em Geral 052

9.6. Fatores Preditivos de Sobrevida 053

9.7. Fatores Preditivos de Sobrevida em Órgãos-específicos 053

9.8. Fatores Preditivos de Sobrevida em Análise Multivariável 058

Justificativa 063

Objetivos 064

Referências 065

Artigo em Inglês 081

Artigo em Português 137

LISTA DE ABREVIATURAS

ES	Esclerose Sistêmica
ACE.....	Anticentrômero
Scl-70	Anti-DNA topoisomerase I
IL	Interleucina
CTGF	Fator de crescimento do tecido conjuntivo
TGF- βR	Receptor do fator transformador do crescimento beta
TGF- β	Fator transformador do crescimento beta
PARC	Pulmonary activated-response chemokin
MCP-1	Proteína inflamatória do macrófago
PAF	Fator ativador do plasminogênio
HAP.....	Hipertensão arterial pulmonar
ICAM-1	Moléculas de adesão intercelulares-1
ECM	Matriz extracelular
Síndrome CREST	Calcinose, Fenômeno de Raynaud, alterações esofágicas, esclerodactilia, telangiectasias.
FRay	Fenômeno de Raynaud
FAN	Anticorpos antinucleares
LES	Lúpus Eritematoso Sistêmico
AR	Artrite Reumatóide
CPU.....	Capilaroscopia periungueal
Padrão SD.....	Padrão esclerodérmico
ACR.....	Colégio Americano de Reumatologia
HAP.....	Hipertensão Arterial Pulmonar
ECG	Eletrocardiograma

DLCO ..... Difusão do monóxido de carbono

CV ..... Capacidade Vital

FCV ..... Capacidade vital forçada

TLCA ..... Fator de trasnferência do monóxido de carbono

PSAP..... Pressão sistólica da artéria pulmonar

VSG..... Velocidade de sedimentação globular

Hb..... Hemoglobina

RMP ..... Razão de mortalidade padronizada

RIP ..... Razão de incidência padronizada

INTRODUÇÃO

A Esclerose Sistêmica (ES) é uma doença difusa do tecido conjuntivo, de cunho auto-imune sistêmico, caracterizada por comprometimento da microvasculatura e fibrose. Os maiores alvos da ES são a pele, os pulmões, o coração, o trato gastrintestinal e os rins(1).

Destaca-se pela presença de auto-anticorpos específicos, como o anticentrômero (ACE) e o anti-DNA topoisomerase I (Scl-70) (1), assim como alterações na microvasculatura, caracterizadas por dilatações capilares e zonas avasculares (2). A ES ocorre em todas as populações do planeta, incidindo principalmente em mulheres na meia idade (3). O componente genético modula a expressão da ES, como bem caracterizado pela expressão dos distintos anticorpos, tendo um padrão de herança multigênico. Estudos de populações homogêneas, como a população do Quebec, composta por descendentes de franceses que emigraram para a “Nouvelle France” e que ficaram relativamente isolados após a transferência deste território para a Inglaterra, são de fundamental importância para a melhor compreensão do papel do componente hereditário na etiopatogenia e na evolução das doenças auto-imunes (4) (5-10).

A ES representa um desafio diagnóstico e terapêutico para o reumatologista ou qualquer profissional da saúde envolvido na assistência desses pacientes. Nosso conhecimento sobre sua patogênese ainda é limitado,

suas manifestações clínicas são complexas e seu prognóstico é particularmente variável (11). A mortalidade nesses pacientes está aumentada em comparação com controles normais (12). É difícil identificar quais pacientes irão se beneficiar de uma terapia mais agressiva, potencialmente tóxica. Faz-se, então, necessária à identificação de fatores de risco determinantes de um prognóstico pior, por exemplo, através da busca de fatores preditivos para menor sobrevida. Muitos estudos tentaram identificar, na apresentação inicial da ES, aspectos da doença associados a uma evolução mais agressiva. Entretanto, como a ES é uma doença de baixa freqüência, poucos estudos arrolaram um número suficiente de pacientes para estimativas mais precisas destes fatores. Muitos também apresentam diversas inadequações em seus desenhos. Alguns que tentaram identificar fatores preditivos para mortalidade, por exemplo, não se restringiram a casos de diagnóstico recente, possibilitando assim a ocorrência de vieses de censura (13).

Dessa forma, fatores preditivos de uma sobrevida diminuída vêm sendo estudados nos últimos trinta anos, na maior parte com estudos que avaliam aspectos órgãos específicos e em fases mais tardias da doença. Estudos de avaliação clínica mais completa necessitam ser realizados em várias populações, utilizando-se modelos multivariáveis em pacientes em fase mais precoce da doença e preferencialmente em populações homogêneas, nas quais os aspectos genéticos também podem ser explorados.

Esse estudo avaliou as manifestações clínicas, laboratoriais e capilaroscópicas relevantes como preditores de mortalidade em franco-

canadenses com ES em fase inicial da doença, referidos ao Hospital Notre-Dame de Montreal.

REVISÃO DA LITERATURA

1. Definição

A Esclerose Sistêmica (ES) é uma doença difusa do tecido conjuntivo com expressão variável e de origem auto-imune. Caracteriza-se pelo envolvimento vascular, ativação fibroblástica e produção excessiva de colágeno, o que resulta na fibrose da pele e vísceras, e pela presença de auto-anticorpos específicos (14, 15). A fibrose da pele e do tecido conjuntivo leva ao espessamento e perda de elasticidade (esclerodermia). Excessiva resposta de vasoconstrição e obliteração dos vasos expressam-se clinicamente através do Fenômeno de Raynaud e eventos isquêmicos periféricos (16). O envolvimento vascular, demonstrável pelas alterações morfológicas dos capilares, pode ser examinado “in vivo” através da capilaroscopia periungueal (17).

A prevalência da doença varia com a população estudada. A prevalência da ES na população em geral foi estimada nos EUA em 276 casos por milhão de adultos, com uma incidência anual estimada em 19,3 casos novos por milhão de adultos por ano (18). A prevalência mais alta ocorre na população de índios Choctaw em Oklahoma, sendo estimada nesta população em 660 casos por milhão (10).

A ES tem um pico de incidência em indivíduos entre 35-65 anos, sendo rara em crianças. As mulheres são predominantemente afetadas, variando a

proporção de mulheres em relação a homens de 7 a 12:1 (19). A ES ocorre em todas as populações do planeta (20).

O espectro clínico da ES compreende desde um acometimento limitado da pele nas extremidades e face, até um comprometimento cutâneo difuso e severo em que há envolvimento cutâneo do tronco (11). O curso clínico é marcadamente diferente nesses dois grupos. No grupo com ES limitada, a evolução é lenta, e a progressão da doença ocorre em décadas. No grupo de pacientes com a forma difusa da doença, há envolvimento precoce dos órgãos internos (21).

2. Histórico

A esclerodermia foi reconhecida como uma entidade clínica e recebeu esse nome no meio do século XIX. A primeira descrição de um caso foi feita por Curzio de Nápoles em 1753. Em 1847, o francês Gintrac revisou cinco relatos prévios, incluindo o relato de Curzio e chamou essa condição de "sclérodermie" (22). No século XIX, a esclerodermia era considerada como uma doença da pele, embora alguns relatos tenham mencionado o acometimento de outros órgãos como achados concomitantes e não parte de um processo único. O conceito de esclerodermia como uma doença sistêmica surgiu pela primeira vez em 1945. Goetz conclui que o termo esclerodermia deveria ser abandonado, e o termo esclerose sistêmica progressiva deveria ser adotado, descrevendo a condição adequadamente até o dia em que a etiologia

da doença fosse estabelecida. Posteriormente, a partir da observação de que o curso da doença nem sempre é progressivo, o nome foi encurtado para esclerose sistêmica (ES) (15).

3. Fisiopatologia

A causa da ES é desconhecida. No seu desenvolvimento fisiopatológico, observa-se o papel fundamental de uma ativação auto-imune, dano vascular e fibrose.

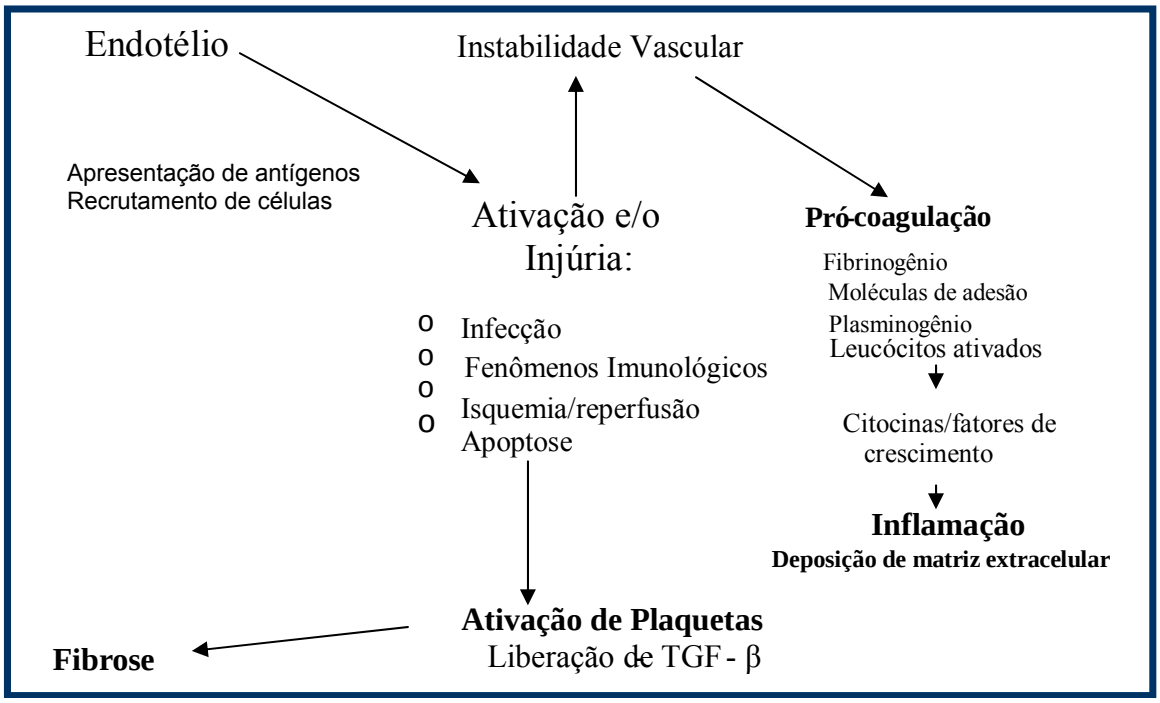

Figura 1. Modelo Esquemático da Patogênese da ES

3.1. Esclerose Sistêmica como uma Doença Auto-Imune

Anormalidades imunológicas estão presentes precocemente no desenvolvimento da ES. Como em outras doenças difusas do tecido conjuntivo, há evidências de ruptura na autotolerância imunológica na ES, com ativação anormal do sistema imune (23).

A resposta imune-humoral-patológica na ES é caracterizada pela geração de vários auto-anticorpos, enquanto que anormalidades da resposta imune celular incluem aumento no número de linfócitos CD4+ T-Helper e linfócitos T com receptor γ/δ e uma diminuição dos linfócitos citotóxicos CD8+ (24). A ativação do sistema imune pode promover a fibrose e o dano vascular que caracterizam a doença. As células mononucleares, particularmente macrófagos e linfócitos T, desempenham um papel proeminente na ativação dos fibroblastos e na síntese do colágeno. As células T parecem desempenhar um papel central no desenvolvimento do dano tecidual. Elas predominam nos infiltrados inflamatórios nos tecidos e regulam as funções de várias células hematopoiéticas e não-hematopoiéticas, incluindo fibroblastos e células endoteliais. As células mononucleares infiltram a pele dos pacientes com ES e podem ativar fibroblastos através de citocinas, fatores de crescimento e através de interações celulares. Os fibroblastos são alvos potenciais para várias citocinas que podem exercer uma ação agonista ou antagonista na síntese e acúmulo do colágeno (25, 26).

O balanço entre os sinais estimulatórios e inibitórios que modulam a proliferação, a quimiotaxia, a síntese do colágeno e a produção de proteases

degradadoras da matriz extracelular pode determinar se o reparo controlado (cicatrização normal) ou fibrose patológica não-controlada serão o resultado da resposta à injúria. Esse controle é mantido por uma complexa interação desses sinais extracelulares que agem nos fibroblastos (25, 26).

Os fibroblastos derivados de células de tecido lesionado na ES têm um fenótipo anormal caracterizado pela expressão aumentada de interleucina (IL)-1α, IL-6, fator de crescimento do tecido conjuntivo (CTGF), receptor tipo I da IL-1, receptor do fator transformador do crescimento-β (TGF-βR), e endotelina, assim como produção excessiva de colágeno. Um candidato a fator autócrino que poderia regular o fenótipo dos fibroblastos na ES é a citocina IL-1α, que foi identificada de forma aberrante em culturas de fibroblastos da pele acometida em pacientes com ES. Kawaguchi et al demonstraram a transcrição aumentada do gene IL1A (responsável pela expressão constitutiva do IL1-α mRNA) em fibroblastos de tecidos afetados de pacientes com ES, enquanto a transcrição deste gene não é detectada em fibroblastos não afetados e em controles normais (27).

Tabela 1 - Mediadores que Modulam a Biossíntese do Colágeno pelo Fibroblasto (28, 29)

Estimulação	Inibição
TGF β	Interferon (α, γ)
CTGF	FGFs (fatores de crescimento dos fibroblastos)
IL-1	TNFα (fator de necrose tumoral)
IL-6	EGF(fator de crescimento do epitélio)
Leucotrieno 4	Prostaglandinas (E1 e E2)
Endotelina-1	IL-8
IL-4	IL-10

Estudos em animais e “in vitro“ sugerem que o bloqueio ou antagonismo da atividade de citocinas com atividade pró-fibróticas pode produzir um benefício terapêutico na doença fibrótica. Anticitocinas que potencialmente poderiam ser usadas como agentes terapêuticos são: anti - fator de transformação e crescimento beta (TGF-β), anti-CTGF, anticorpos contra quimiocina de resposta ativada pulmonar (PARC) , anticorpos contra proteína inflamatória do macrófago (MCP-1), anti-IL-4 , anti-IL-13 e antagonistas do receptor da endotelina-1 (28).

3.2. O Envolvimento Vascular na ES

Embora a hipótese de um envolvimento vascular fora proposta durante a metade do século passado, o conceito de fibrose como alteração primária prevaleceu durante esse período (30). No final dos anos 60, a hipótese vascular foi retomada. O envolvimento vascular das arteríolas e dos capilares seria a base de complicações como a crise renal esclerodérmica, a hipertensão pulmonar e a isquemia digital. Ocorre a proliferação da íntima, mas a lâmina interna e a túnica média são normais (30).

Na ES a lesão microvascular tem um padrão contínuo e crônico diferente dos episódios agudos da injúria microvascular no lúpus e na dermatomiosite (31). O endotélio é um tecido metabolicamente ativo que, sob circunstâncias normais, regula o fluxo de sangue regional, o transporte de nutrientes e a migração de células, enquanto mantém um revestimento de ação antitrombótica na vasculatura. Essas funções biológicas ocorrem através da produção de uma complexa seqüência de moléculas, incluindo moléculas vasodilatadoras (óxido nítrico e prostaciclinas), vasoconstritoras (endotelina-1, fator ativador de plaquetas) e moléculas de adesão (selectinas e integrinas) (32). Uma interação complexa entre as células endoteliais, células musculares lisas, matriz endotelial e fatores circulantes intravasculares contribui para a reatividade vascular, remodelamento e doença oclusiva na ES. Uma teoria para a patogênese da ES sugere que precocemente ocorra uma alteração na função homeostática do endotélio causada por ativação ou injúria das células endoteliais (24). Possíveis causas para essa ativação ou lesão seriam

processos infecciosos, imunológicos, eventos de isquemia-reperfusão e ativação de vias de apoptose (33). A diminuição da liberação de prostaciclinas e o aumento da produção de endotelina-1 provavelmente contribuem para a perda da estabilidade vascular na ES. A ativação de células endoteliais desequilibra a balança do processo de coagulação/fibrinólise intravascular em favor da coagulação, o que se expressa como níveis séricos elevados de fibrinogênio e liberação diminuída do fator ativador do plasminogênio (PAF). O aumento da expressão das moléculas de adesão nas células endoteliais resulta em acúmulo de leucócitos ativados em tecidos alvos dos pacientes com ES, nos quais a liberação de citocinas e fatores de crescimento promovem inflamação e deposição de matriz extracelular.

A ativação das plaquetas “in vivo” é aparentemente secundária à ativação do endotélio. Plaquetas ativadas liberam substâncias vasoativas e pró-fibróticas que medeiam a vasoconstricção, a agregação plaquetária, a quimio-atração dos leucócitos, a ativação dos fibroblastos intersticiais e a proliferação das células da íntima muscular. Dentre os produtos plaquetários, destaca-se o fator de transformação e crescimento beta (TGF-β) (24, 33).

A hipertensão arterial pulmonar (HAP) pode ser considerada como uma das manifestações da arteriopatia que caracteriza a doença. Nas arteríolas pulmonares verifica-se a proliferação da íntima, hipertrofia da média e fibrose da adventícia. Ocorre um aumento do efeito vasoconstritor mediado pelo tromboxane e uma diminuição do efeito vasodilatador mediado pelas prostaciclinas e óxido nítrico, levando a um vasoespasmo arterial pulmonar.

O neuro-hormônio endotelina-1 desempenha um papel significativo na vasoconstrição pulmonar. A síntese de endotelina-1 é estimulada por sinais de estresse cardiovascular, como angiotensina II e norepinefrina, hipóxia, citocinas inflamatórias e estresse mecânico. Após a ativação dos receptores A e B da endotelina, ocorre a entrada de cálcio nas células, atuando como um potente vasoconstrictor e mitógeno para o músculo liso. Vasoespasmo, diminuição do fluxo sangüíneo microvascular e aumento da resistência são anormalidades fisiológicas no sistema vascular dos pacientes com ES (34, 35).

3.3. Patogênese da Fibrose

Por definição, a fibrose é um complexo processo biológico que envolve uma resposta inflamatória aguda (36). A base imune do processo fibrótico divide-se em três fases. Primeiro há ativação dos linfócitos e modulação da expressão de moléculas de adesão; após a ativação dos linfócitos, ou em resposta a outros estímulos/injúria, células endoteliais são ativadas e expressam suas moléculas de adesão e receptores para ligantes de linfócitos. Os ligantes dos linfócitos e monócitos ligam-se aos receptores das células endoteliais e modulam a emigração dessas células que deixam o sistema linfático e vascular e se dirigem para o tecido conjuntivo. A emigração dos linfócitos requer ativação de fibroblastos e expressão de ICAM-1 (moléculas de adesão intercelulares-1), mediando a ligação linfócitos a fibroblastos. Na segunda fase, após a ligação celular, há ativação recíproca entre as células do sistema imune e as células do tecido conjuntivo, mediada por contato celular ou

citocinas solúveis. Com a liberação de citocinas que ativam os fibroblastos, resulta a terceira fase, ou fase final de proliferação e biossíntese da matriz tecidual e fibrose (29). Portanto, a excessiva produção de colágeno é conseqüência de uma interação anormal entre as células endoteliais, fibroblastos e células mononucleares.

Um dos mais potentes estimuladores pró-fibróticos dos fibroblastos é o TGF–β, citocina que regula o crescimento e a diferenciação celular. É importante no processo de desenvolvimento, desempenhando um papel fundamental na formação da matriz extracelular (ECM), através do estímulo da síntese de colágeno pelos fibroblastos, incluindo colágeno tipo I, colágeno tipo III e fibronectina. Uma característica importante do TGF-β é que ele é produzido em uma forma latente, sendo posteriormente modificado para uma forma ativa através de um processo complexo, envolvendo alterações conformacionais da proteína. O CTGF é induzido pelo TGF- β e modula o crescimento dos fibroblastos e a secreção de matriz extracelular (26).

Ihn et alli. descrevem que os fibroblastos dos pacientes com ES secretam quantidades de TGF-β similares às secretadas pelos fibroblastos normais, mas expressam níveis aumentados de receptores do TGF-β dos tipos I e II. O bloqueio do sinal do TGF-β com anticorpos anti-TGF-β ou oligonucleotídeos anti-senso abole a expressão aumentada do RNA mensageiro, assim como a atividade transcripcional aumentada do gene do colágeno α 2 (1) nos fibroblastos de pacientes com ES (37).

4. Produção de Auto-Anticorpos na ES

Em 1980, Tan et alli.(1) demonstraram a presença de auto-anticorpos no soro de 43 de 45 pacientes com ES, 22 de 24 pacientes com ES difusa e 21 dos 21 pacientes com síndrome de CREST (calcinose, Fenômeno de Raynaud, alterações esofágicas, esclerodactilia e telangiectasias). Essa alta porcentagem de reações positivas resultou do uso de uma cultura de tecido usada como substrato (HEp-2) para detectar anticorpos antinúcleo por imunofluorescência indireta. Os padrões de imunofluorescência nuclear encontrados incluíram pontilhado fino, pontilhado grosseiro, nucleolar e centromérico. Três tipos de anticorpos foram descritos nesse artigo como altamente específicos para esclerodermia: anticorpos anti-Scl 70, ACE e antinucleolares. O ACE foi descrito como seletivo para a variante CREST (calcinose, Fenômeno de Raynaud, esclerodactilia, dismotilidade esofágica e telangiectasias) (1).

Anticorpos antinucleares são achados centrais, precoces e praticamente universais na ES. Eles têm sido encontrados em mais de 90% dos soros de pacientes com ES. Auto-anticorpos considerados específicos para ES estão ausentes em pessoas hígidas (38).

Usando técnicas de “immunoblot”, anticorpos anti-Scl-70 foram detectados em 28% dos pacientes com ES proximal. Anticentrômero e anti-Scl-70 foram encontrados primariamente em pacientes com ES, CREST e Fenômeno de Raynaud (FRay). O ACE identificou pacientes com doença

menos severa enquanto o anti-Scl-70 identificou pacientes com envolvimento cutâneo extenso e cardíaco, além de neoplasias (39).

Os alvos intracelulares para os anticorpos na ES são diferentes dos alvos em outras doenças do tecido conjuntivo (40). O alvo dos anticorpos na ES são a DNA-topoisomerase I, os centrômeros dos cromossomas ou proteínas do cinetocore (CENP-A, CENP-B, CENP-C), RNA polimerase (anti-RNAP) I, II, III, e componentes nucleolares. O anticentrômero ocorre na ES limitada, o anti-Scl-70, na ES difusa e o anti-RNA polimerase III, na ES com envolvimento renal (1). Embora a presença dos anticorpos ajude a estabelecer diagnósticos e definir prognósticos (41), não sabemos se atuam e como exercem seu papel na patogênese dessa doença. A evidência de que os auto-anticorpos causam um dano tecidual nos pacientes com ES é limitada. Sabe-se que antígenos centroméricos e nucleolares têm funções que são inibidas pelos anticorpos dos pacientes (42).

A produção de anticorpos associados com a ES depende de fundo genético (43). Os genes relacionados à resposta imune têm um papel importante na patogênese e expressão da doença. Certos alelos HLA-DRB1 e/ou DQB1 correlacionam-se fortemente com auto-anticorpos específicos para a ES (44).

Reveille et alli. avaliaram prospectivamente 156 pacientes com esclerodermia para a presença de anticorpos ACE, anti-Scl-70, anticorpos antinucleolares e anti-U1RNP. O ACE foi encontrado em 36% dos caucasianos

e 4% dos afro-americanos (p = 0,04). Não houve diferenças significativas nas freqüências de anticorpos antinucleolares e anti-U1RNP. Portanto, parece que existem diferenças demográficas importantes na freqüência de auto-anticorpos associados à ES (8).

Os títulos de ACE tendem a permanecer inalterados ao longo do tempo e com as manifestações clínicas (45, 46). Os anticorpos anti-Scl-70, entretanto, podem desaparecer em um grupo de pacientes previamente reagentes para a DNA - topoisomerase I, sendo que estes pacientes apresentariam um melhor prognóstico. Kuwana et alli. atribuem o desaparecimento dos anticorpos anti-Scl-70 à perda de estimulação antigênica dos linfócitos reativos para a DNA - topoisomerase I (47).

Anticorpos ACE e anti-Scl-70 são encontrados em não mais do que 50% dos pacientes com ES, embora quase todos os pacientes tenham um teste de imunofluorescência positivo para fatores antinucleares. Quando em 1993 foi descrito o anticorpo anti-RNAP, essa diferença pôde ser parcialmente explicada (48). Os anticorpos anti-RNAP foram descritos inicialmente em 1982 e, devido aos padrões variados de imunofluorescência que apresentam, é impossível diferenciá-los de outros anticorpos antinucleares somente pela técnica de FAN. Portanto, esses anticorpos permanecem sem avaliação rotineira na prática clínica. Os anticorpos que precipitam RNAP I e III são específicos para ES, enquanto os anticorpos anti-RNAP II ocorrem na ES, mas não são específicos. A prevalência de anticorpos contra RNAP I e III descrita

na literatura é de 11,7%, predominando em pacientes com doença cutânea difusa e envolvimento renal (49).

Anticorpos contra antígenos nucleolares já descritos na ES são antifibrilarina, Th/To e PM-Scl. O anticorpo antifibrilarina ocorre em 12-48% dos pacientes com anticorpos antinucleolares positivos.Tem sido descrito mais freqüentemente em homens e em afro-americanos e está associado à doença grave e a alelos HLA específicos (50). O anticorpo anti-PM-Scl é encontrado na associação de ES e miopatia inflamatória (*42*).

Anti-NOR-90 são anticorpos contra as regiões organizadoras dos nucléolos, sítios iniciais para a nucleologênese. O valor preditivo do anti-NOR-90 e anti-TH/TO precisam ser determinados através de estudos prospectivos (51).

4.1. Influência Genética no Desenvolvimento de Auto-Anticorpos

Com o objetivo de examinar a influência genética na ES, 42 pares de gêmeos monozigóticos e dizigóticos, com pelo menos um portador de ES, foram estudados. Dos 42 pares de gêmeos, somente 2 eram concordantes para a doença: um par de gêmeos era monozigótico e outro dizigótico. Entretanto, houve uma concordância significativa para a presença de anticorpos antinucleares (FAN) (título ≥ 1:40) em gêmeos monozigóticos (19 de 21; 90%) versus gêmeos dizigóticos (4 de 10; 40%) ($p < 0.05$). Mesmo com

um "cut-off" de 1:80, a concordância para presença de FAN foi maior nos gêmeos monozigóticos (71%) comparada com os gêmeos dizigóticos (40%), mas, nesse caso, a diferença não foi estatisticamente significativa. A conclusão foi de que fatores genéticos herdados não são suficientes para explicar o desenvolvimento da ES. Surpreendentemente, os dados indicaram que a herança genética pode desempenhar um papel no desenvolvimento de auto-anticorpos no gêmeo sadio de um paciente com ES (52).

5. A Capilaroscopia Periungueal na ES

A capilaroscopia é um exame que permite visualizar a microvasculatura periungueal. Os achados capilaroscópicos refletem, na visão de vários pesquisadores, a intensidade do dano vascular sistêmico determinado pela doença (53).

Os primeiros trabalhos sobre a capilaroscopia periungueal (CPU) foram realizados por Lombard em 1912. Já em 1953, Gilje defendia que a capilaroscopia equivaleria a uma biópsia de um tecido vivo. Entre todas as doenças em que investigações com capilaroscopia foram realizadas, as doenças difusas do tecido conjuntivo destacaram-se tanto na freqüência como na extensão das anomalias relatadas. O método, entretanto, não foi utilizado na prática clínica, devido a dificuldades técnicas, especialmente ligadas aos registros das observações e à falta de critérios diagnósticos uniformes (17).

Em setembro de 1981, foi publicada a descrição do chamado “padrão esclerodérmico” (padrão SD), na qual foram descritas alterações capilares típicas da ES: alças capilares alargadas, diminuição do leito capilar, distorção e neoformação de capilares. Hemorragias capilares foram freqüentemente associadas a esse padrão, porém hemorragias também são encontradas com uma freqüência anormal em outras doenças do tecido conjuntivo. Foi descrita a dilatação capilar, especialmente a localizada ao longo da borda periungueal, como um aumento de 4 a 10 vezes no tamanho dos capilares. Estes poderiam ser estimados desde “definitivamente dilatados” até “extremamente dilatados” somente pela observação (54).

Aperfeiçoando a primeira descrição do padrão SD, Mariq et alli. publicaram, em 1983, a seguinte classificação (55):

Tabela 2 - Classificação dos Capilares Periungueais

Tipo de capilares periungueais	I	Sem padrão SD
	II	*Capilares definitivamente dilatados do tipo SD (2 a 4 vezes o calibre normal)
	III	Capilares extremamente dilatados (>4 vezes o calibre normal)

*A dilatação deve estar presente em dois capilares para cada dedo observado e em pelo menos dois dedos para ser considerado padrão SD.

Tabela 3 - Classificação pela maior área desvascularizada em qualquer um dos dedos

Perda de capilares periungueais	A	Extensas áreas desvascularizadas
	B	Moderadas áreas desvascularizadas
	C	Pequenas áreas desvascularizadas
	D	Sem áreas desvascularizadas

A média da largura da alça eferente é 20μm (variando de 12μm a 30μm). A média da largura da alça aferente está em 10μm (variando de 5μm a 20μm). A anormalidade capilar considerada mais útil como critério que discrimina controles normais e pacientes com ES foi o alargamento das alças capilares, com o diâmetro total da alça capilar excedendo 150μm e o diâmetro individual excedendo 35μm a 50 μm (53) (56, 57).

Lee et alli., através de um método semiquantitativo e uma escala descritiva avaliando dilatações capilares e perdas vasculares, reexaminaram a especificidade dessas anormalidades vasculares e suas correlações com várias doenças. Observaram uma diferença significativa entre os pacientes com ES e lúpus eritematoso sistêmico (LES) em termos de média de capilares dilatados, capilares gigantes e escore para zonas avasculares ($p < 0.005$). Na análise por regressão linear, não houve correlação significativa entre a média de capilares dilatados e idade dos pacientes, duração da doença, extensão do

envolvimento cutâneo e número de órgãos envolvidos. Também não houve correlação significativa entre a média do escore de zonas avasculares com a idade dos pacientes e extensão do envolvimento cutâneo, assim como com o número de órgãos envolvidos (58).

Em um estudo realizado no Hospital Notre Dame, em Montreal, com pacientes franco-canadenses, foi observada uma especificidade para a ES de 95,6% a 100% para dilatação capilar graus 2 (capilares com diâmetro maior do que 2 vezes mas menor ou igual a 4 vezes o normal) e 3 (capilares com diâmetro maior do que 4 vezes o normal). Foram usados como controles pacientes com FRay primário (n= 507), LES (n= 27) e artrite reumatóide (AR) (n= 20). Todos os pacientes com AR e LES foram selecionados por apresentarem Fenômeno de Raynaud. Nesse estudo, usando-se os mesmos controles, a especificidade para ES dos graus de áreas avasculares moderadas e extensas variou de 93,1% a 100% (59, 60).

Devido a esses relatos, vêm-se propondo o uso da capilaroscopia periungueal, assim como a presença de auto-anticorpos, como úteis para o diagnóstico na ES, embora ambos não façam parte dos critérios diagnósticos para ES do *American College of Rheumatology* (ACR).

5.1. Anormalidades Capilares Indicando Envolvimento Orgânico

Muitos pesquisadores demonstraram uma associação entre as anormalidades dos capilares cutâneos, padrão SD, e o envolvimento de órgãos internos na ES. Maricq et alli. (2), já em 1976, relatava uma correlação positiva entre o grau e a extensão do padrão microvascular anormal e o envolvimento multissistêmico. Os resultados desse estudo sugeriam que o padrão microvascular anormal não estaria exclusivamente associado à doença local da pele, mas refletiria o envolvimento sistêmico e poderia ser visto em alguns pacientes na ausência de doença de pele clinicamente observável. Provavelmente esses pacientes se enquadrariam no grupo "sine esclerodermia" sugerido por Giordano e reiterado por Medsger (61, 62). Lee et alli.(58), quando compararam o número médio de alças dilatadas e o escore para zonas avasculares entre pacientes com ES com e sem envolvimento visceral, encontraram uma tendência de um escore de desvascularização maior em pacientes com envolvimento cardíaco, renal e pulmonar. Joyal et alli.(60), estudando 112 pacientes com ES, identificaram uma correlação entre a severidade das anormalidades capilares e a extensão do envolvimento visceral.

Bredmeier et alli., no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rio Grande do Sul (RS), estudaram 91 pacientes esclerodérmicos, comparando a prevalência de dano visceral e a severidade das alterações capilaroscópicas (63). Observaram uma prevalência significativamente maior da doença pulmonar ativa nos pacientes com alterações severas na CPU. Em pacientes com duração de doença ≤ 5 anos, observou-se forte correlação da severidade das

alterações capilaroscópicas com a presença de opacidade em vidro-fosco. A sensibilidade das alterações graves na CPU para o desfecho combinado de doença intersticial ou hipertensão pulmonar foi de 100%, com uma especificidade de 72,7%. Assim, a capilaroscopia periungueal emerge como recurso diagnóstico útil na identificação de fatores preditivos de envolvimento pulmonar.

Os dados da literatura sugerem que as anormalidades capilares encontradas nos pacientes com ES estão associadas ao grau e severidade de acometimento dos órgãos-alvo , embora alguns autores não tenham encontrado essa associação (64).

6. Critérios de Classificação

Em 1980, foram definidos os critérios preliminares para a classificação da ES pela “American Rheumatism Association” atual “American College of Rheumatology (ACR) (65). A intenção desses critérios não era o de ajudar no diagnóstico individual da ES em fase inicial, mas estabelecer um padrão de definição da doença para permitir comparações entre grupos de pacientes de diferentes centros. O critério maior estabelecido foi a presença de esclerodermia proximal, definida como o envolvimento esclerodérmico proximal aos dígitos, afetando porções proximais das extremidades (antebraços, braços, pernas, coxas e quase sempre envolvendo os dedos também), a face, o pescoço ou o tronco. O envolvimento esclerodérmico proximal às articulações metacarpofalangeanas foi selecionado como critério maior por sua alta

especificidade. Outras três variáveis foram consideradas discriminativas, quando pelo menos duas delas fossem encontradas: 1) esclerodactilia, 2) úlceras digitais ou perda de substância nas falanges distais, e 3) fibrose pulmonar bilateral evidenciada na radiografia de tórax.

Quando os critérios do Colégio Americano de Reumatologia (ACR) foram aplicados aos casos e aos controles (pacientes com LES, poli/dermatomiosite e FRay) do estudo, foi observada sensibilidade de 97% e especificidade de 98% para o diagnóstico de ES (65). Entretanto, questiona-se que, passados 20 anos de sua publicação, talvez esses critérios possam excluir alguns pacientes com diagnóstico de ES com formas limitadas da doença.

Giordano et alli. propuseram um subtipo de ES denominado *"*sine esclerodermia", mas não publicaram dados para sustentar tal classificação (62). Poormoghim, trabalhando com o banco de dados de pacientes com esclerodermia da Universidade de Pittsburg, descreve achados demográficos, clínicos, laboratoriais e a história natural dos pacientes com ES "sine esclerodermia*"* e compara-os com ES e ES limitada. Conclui que esse subtipo deve ser incluído no espectro da ES com envolvimento cutâneo limitado e não deve ser considerado uma entidade nosológica distinta (61).

Medsger e LeRoy sugerem que sejam usados, como critérios para o diagnóstico de ES limitada, o FRay (documentado objetivamente) mais um achado capilaroscópico típico da ES ou a presença de auto-anticorpos específicos (ACE, anti-Scl-70, antifibrilarina ou anti-RNA polimerase I ou III em

títulos iguais ou maiores que 1:100) (14), ou o Fenômeno de Raynaud (subjetivo somente) mais um padrão capilaroscópico específico e anticorpos específicos para ES (14).

Senécal et alli. revisaram os dados de 259 franco-canadenses com diagnóstico definitivo de ES, dos quais 29 eram considerados portadores de ES difusa (envolvimento cutâneo do tronco), 78 portadores de ES intermediária (envolvimento proximal às articulações metacarpofalangeanas, mas sem envolvimento cutâneo do tronco) e 152 portadores de ES limitada (apenas esclerodactilia mais FRay). Dois terços destes não preenchiam os critérios preliminares do ACR de 1980 para diagnóstico da ES. Todavia, 50% dos pacientes com ES limitada tinham anticorpos ACE positivos e 2/3 tinham alterações significativas nos capilares periungueais. Portanto, muitos dos pacientes que não preenchiam os critérios preliminares do ACR poderiam ser incluídos nesta categoria de ES limitada. Adicionando-se os achados capilares periungueais e sorologia para ACE, a sensibilidade dos critérios do ACR foi aumentada, nesta série, de 33% para 92% (59). Outros autores discordam desses critérios e sugerem o uso do termo “doença difusa do tecido conjuntivo indiferenciada” para esses pacientes (66).

7. Órgãos Acometidos na ES

7.1. O Envolvimento Cutâneo na ES

O endurecimento da pele e o espessamento da derme que ocorre nos pacientes com ES são, na maioria dos casos, uma das manifestações iniciais, sendo a manifestação clínica que levou a doença a ser denominada de esclerodermia. A extensão e a severidade da esclerodermia variam de uma forma limitada, na qual o envolvimento cutâneo está confinado aos dedos e à face, a um espessamento de pele generalizado nos pacientes com esclerodermia difusa.

Três estágios são reconhecidos na evolução da esclerodermia: uma fase inflamatória edematosa, uma fase indurativa e uma atrófica (67). A fase edematosa é descrita, nos dedos, como “puffy fingers” ou dedos edemaciados. O endurecimento dos tecidos leva a uma perda das pregas normais da pele. A face torna-se imóvel e sem expressão, os lábios se afinam e há uma diminuição da abertura oral. O endurecimento da pele também é acompanhado por discromia, áreas de hiperpigmentação e de despigmentação, chamadas de leucomelanodermia (ou pele em “sal-e-pimenta”). A pele sobre as eminências ósseas, especialmente sobre o dorso das articulações interfalangeanas proximais, torna-se distendida e vulnerável a lesões decorrentes de mínimos traumas. Os pacientes são freqüentemente acometidos por úlceras dolorosas nesses locais e nas polpas digitais. As úlceras digitais manifestam-se como lesões puntiformes nas polpas digitais, associadas ou não à perda de substância. A intensidade e a extensão do acometimento cutâneo são

avaliadas através da utilização do escore de Rodnam e do escore de Rodnam modificado. O escore original de Rodnam avalia o espessamento cutâneo em 26 áreas, utilizando uma escala de 0 (normal) a 4 (espessamento cutâneo extremo)(68). Utilizando-se o escore de Rodnam modificado, somente 17 áreas anatômicas são avaliadas quanto ao espessamento cutâneo: face, tórax anterior, braços, abdômen, dedos, mãos, antebraços, coxas, pernas e pés. O escore é atribuído através da palpação da pele, usando uma escala de 0 a 3 (0 normal, 1 a 3 espessamento cutâneo leve, moderado e severo) (69).

7.2. O envolvimento vascular

A primeira descrição de anormalidades vasculares na ES foi feita em 1862 por Maurice Raynaud (70). O Fenômeno de Raynaud (FRay) caracteriza-se por episódios limitados de vasoespasmo das arteríolas, caracterizados através da mudança na coloração nos dedos das mãos, dos pés, orelhas e nariz. A cor branca é resultado do espasmo arterial e oclusão vascular. Em alguns pacientes, evidencia-se também alteração da coloração das extremidades para o azul ou vermelho devido à desoxigenação do sangue venoso e hiperemia reativa à restauração do fluxo sangüíneo.

Os episódios de FRay são desencadeados por exposição ao frio ou estresse (70). Na ES, o FRay pode ser considerado como uma demonstração clínica da lesão vascular. A diminuição do fluxo sanguíneo secundário ao espessamento da íntima reduz a pressão de distensão na artéria. Com uma

pressão mais baixa e diminuição no diâmetro da artéria, a resposta vasomotora ao frio ocasiona o colapso arterial, provocando o FRay. Na doença severa, as artérias podem ser incapazes de dilatar outra vez, possivelmente devido ao dano por hipóxia. Finalmente, ocorre desvascularização, com uma diminuição crônica do fluxo sanguíneo e nutrição não adequada, levando às lesões tróficas (30).

A freqüência do FRay na população em geral é de 10%. Ocorre em 90% dos pacientes com ES e, especialmente nas formas limitadas da doença, costuma preceder em anos o aparecimento dos demais sintomas. O FRay pode ser classificado como primário ou secundário. É secundário quando uma doença associada pode ser evidenciada: doenças reumáticas, drogas ou agentes químicos, doença oclusiva arterial, doença que cause síndrome de hiperviscosidade, entre outras (71). Quando pacientes com FRay são acompanhados por mais de 10 anos, 10% eventualmente desenvolvem uma doença reumática. A CPU e o teste de FAN por imunofluorescência indireta, usando células HEp 2 como substrato, são as duas variáveis preditoras de uma transição para ES, que representa 75% de todos os pacientes que evoluem para uma doença difusa do tecido conjuntivo (14).

Pacientes com ES têm uma prevalência aumentada de doença macrovascular em relação à população em geral. Claudicação intermitente, gangrena dos membros inferiores levando à amputação, assim como infarto cerebral isquêmico e arterite de coronárias são descritos em pacientes com ES (72, 73) (74).

A patogênese do acometimento macrovascular na ES não é completamente conhecida, mas anomalias da coagulação, como aumento do fator de von Willebrand e fibrinogênio, têm sido descritas (75, 76, 77).

7.3. O envolvimento pulmonar na ES

O pulmão é um dos órgãos mais comumente afetados na ES (22, 78). A doença pulmonar tem duas apresentações distintas: a alveolite, que leva à fibrose pulmonar intersticial; e a vasculopatia dos vasos pulmonares que resulta em hipertensão arterial pulmonar isolada.

A fibrose pulmonar intersticial ocorre em até 80% dos casos. Os sintomas observados são de dispnéia progressiva ao exercício, tolerância limitada aos esforços e tosse não-produtiva. Menos freqüentemente, dor torácica, sintomas relacionados ao acometimento pleural e aumento da secreção pulmonar são observados. O aparecimento dos sintomas é muitas vezes insidioso. No exame físico, estertores crepitantes pulmonares bibasais refletem a doença fibrótica intersticial. O risco do paciente de desenvolver fibrose pulmonar parece ser maior nos primeiros 4 anos de evolução da ES (79). O diagnóstico é feito através da tomografia de alta resolução do tórax e do lavado bronco-alveolar, que devem ser solicitados em pacientes que têm alto risco de inflamação. A radiografia de tórax é bem menos sensível. O padrão radiológico inicial na alveolite fibrosante é o “ground-glass” (vidro fosco) ou o padrão reticulonodular,

achados associados à presença de doença ativa (80). Em estágios avançados, o padrão “honeycomb” (faveolamento) é observado, refletindo lesões estruturais irreversíveis (81). O prognóstico dos pacientes com alveolite fibrosante associada a ES é melhor do que prognóstico dos pacientes com alveolite fibrosante criptogênica (82).

A hipertensão arterial pulmonar (HAP) não é rara na ES, ocorrendo em 30 a 50% dos casos (83, 84). É mais freqüente nas formas limitadas da ES (85). A HAP ocorre primariamente devido a anormalidades vasculares pulmonares ou, de forma secundária, à doença pulmonar intersticial ou envolvimento cardíaco. Quando ocorre em pacientes sem fibrose pulmonar associada, é clínica e patologicamente indistinguível da HAP primária (86). Os pacientes com HAP secundária à ES tem um risco de morte maior a partir do momento do diagnóstico do que os pacientes com HAP idiopática (87). A HAP é definida como uma elevação da pressão média da artéria pulmonar em mais de 25 mmHg no repouso e 30mmHg no esforço (88).

A etiologia da hipertensão pulmonar na ES permanece desconhecida, mas parece haver envolvimento direto da circulação pulmonar, com proliferação da íntima e hipertrofia da média, por um processo de origem auto-imune. Anticorpos anticentrômero, anti-histona e antifibrilarina têm sido associados à HAP na ES. A HAP também pode ocorrer devido à doença intersticial pulmonar grave e disfunção ventricular (89).

Os sintomas comumente associados à HAP são dispnéia aos esforços, arritmias cardíacas, angina e síncope. O envolvimento da artéria pulmonar é observado no exame físico por um aumento de intensidade da segunda bulha (B2) na ausculta cardíaca, galope ventricular direito, sopro de insuficiência tricúspide, distensão venosa jugular, refluxo hepatojugular e edema de membros inferiores. Entretanto, nos estágios iniciais, os sintomas estão ausentes ou não são específicos. O eletrocardiograma (ECG) mostra evidências de hipertrofia do ventrículo direito. Nas provas de função pulmonar, evidencia-se diminuição nos volumes pulmonares e redução da capacidade de difusão do monóxido de carbono (DLCO), devido à obliteração das pequenas artérias pulmonares. O ecocardiograma bidimensional com Doppler é relativamente sensível e específico para detectar uma HAP em estado avançado, entretanto o teste considerado como padrão de referência é a cateterização da artéria pulmonar. A medida direta da pressão do átrio direito e artéria pulmonar, assim como do débito cardíaco servem como parâmetros para verificar a gravidade, monitorar a progressão e resposta ao tratamento. O curso da HAP é geralmente de progressiva deterioração, com o desenvolvimento de insuficiência cardíaca direita (88, 90).

Em um estudo prospectivo, realizado em Toronto entre 1978 e 1994, sobre a ocorrência de hipertensão pulmonar em 344 pacientes com ES, 17 (4,9%) tiveram diagnóstico desta complicação. Todos os pacientes com HAP tinham a DLCO diminuída no momento do diagnóstico. Em 71% dos casos, a DLCO era < 60% do valor predito. Dos 17 pacientes com HAP, nove

preenchiam critérios para doença pulmonar restritiva. A maioria dos pacientes com HAP era caucasiana, feminina e tinha ES de forma limitada (86).

7.4. O Envolvimento Renal na ES

O envolvimento renal na ES, também conhecido como crise renal esclerodérmica, caracteriza-se por início súbito de hipertensão arterial maligna associado à insuficiência renal progressiva, retinopatia hipertensiva, hiperreninemia e hemólise microangiopática. Sintomas da hipertensão arterial maligna consistem em cefaléia severa, visão borrada, insuficiência cardíaca e convulsões. Entretanto, formas de envolvimento mais lento têm sido descritas**.** Ocorre predominantemente em pacientes com ES de forma difusa, com uma freqüência de 20%, e 1% na forma limitada, e em fases iniciais da doença (3.0 ± 3.2 anos) (91, 92).

Histopatologicamente, ocorrem espessamento da íntima pela deposição de material mucinoso ou colágeno e proliferação concêntrica da camada íntima das artérias interlobulares (150μm a 500μm de diâmetro) (93)**.** O vasoespasmo associado à proliferação da íntima resulta provavelmente em hipoperfusão renal cortical que desencadeia a liberação de renina. Finalmente, os efeitos vasoconstritores da angiotensina II perpetuam a isquemia cortical renal, e a hipertensão acelerada contribui para injúria da camada média, resultando em isquemia irreversível e necrose. Uma profunda queda da hemoglobina assim como trombocitopenia também podem ocorrer (79).

Lesões vasculares podem estar presentes em pacientes com ES e função renal normal. A biópsia renal realizada em 9 pacientes com ES normotensos e com função renal normal evidenciou em 4 pacientes anormalidades vasculares proeminentes e, em 2, anormalidades vasculares leves. As alterações glomerulares descritas foram enrugamento da membrana basal, aumento da matriz mesangial, esclerose celular, fibrose intersticial, degeneração fibrinóide, trombos e esclerose hialina. Depósito de C3 estavam presentes em todas as espécies (94).

7.5. O Envolvimento Cardíaco na ES

O envolvimento cardíaco ocorre em até 15% dos pacientes com ES (78). A fibrose intersticial com infiltrado perivascular pode ocorrer, podendo envolver o sistema condutor e levando a defeitos na condução atrioventricular e arritmias, resultando em insuficiência cardíaca progressiva. (93). Acredita-se ser a fibrose miocárdica resultante dos eventos isquêmicos relacionados a alterações histológicas e a vasoespasmo similar ao Fenômeno de Raynaud da microvasculatura das coronárias (95).

Os sinais do envolvimento cardíaco incluem taquicardia sinusal, sinais de insuficiência cardíaca congestiva, galope ventricular e atrito pericárdico. Derrame pleural pode ser detectado pela ecocardiografia na metade dos casos. Arritmias incluem taquiarritmias supraventriculares e ventriculares. O ECG

mostra-se menos sensível em detectar anormalidades elétricas do que o Holter e o teste de esforço (79).

A reserva do fluxo coronário mostrou-se significativamente diminuída em um estudo da coronária anterior descendente esquerda por ecodoppler com contraste (Levovist) em 27 pacientes com ES, sem evidência clínica de doença isquêmica, comparada com um grupo-controle pareado para sexo e idade. Esse estudo sugere envolvimento precoce e pré-clínico do coração na ES (96).

Marcus Frank estudou 34 pacientes com ES no Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do RS. Esses pacientes foram submetidos à investigação cardiológica através de ECG de repouso e cintilografia com MIBI-Tc99m para estudo de perfusão miocárdica. Nesse estudo, 84% dos pacientes apresentaram uma ou mais alterações eletrocardiográficas e 24% tiveram anormalidades cintilográficas. Angina atípica foi significativamente mais freqüente nos pacientes com hipoperfusão ao esforço do que naqueles com cintilografia normal ($p = 0.01$). Angina atípica teve um valor preditivo de 89,6% para a presença de hipoperfusão ao esforço (97).

7.6. Envolvimento do Trato Gastrointestinal na ES

Ocorre atrofia e fibrose da musculatura lisa do trato gastrintestinal, resultando em alteração na contratilidade muscular. É o envolvimento visceral mais freqüente. Estima-se que 90% dos pacientes com ES tenham

envolvimento do TGI detectável. Sintomas gastrintestinais significativos, como regurgitação e pirose, são relatados na literatura em uma freqüência de 50% a 60% dos casos (98).

A ES acomete o esôfago pela obliteração dos vasos e a fibrose secundária que afeta a musculatura lisa do esôfago e sua inervação. Esse processo leva a diminuição da pressão no esfíncter inferior esofagiano e uma motilidade esofágica distal fraca e não efetiva. Os sintomas são os do refluxo gastroesofágico; em até 60% dos pacientes ocorre esofagite, e alguns desenvolvem esôfago de Barret (99).

Não houve relação entre a extensão do envolvimento cutâneo e o envolvimento do trato gastrintestinal num estudo com 125 pacientes italianos que preenchiam os critérios do ACR. Entretanto, a incidência de esofagite endoscópica foi significativamente correlacionada com os subtipos de ES (99). O esvaziamento gástrico retardado é comum em pacientes com ES (75%), ocorrendo por disfunção neuromuscular. Os sintomas são de náuseas, vômitos, distensão, desconforto abdominal e saciedade precoce. A ectasia vascular no antro gástrico, também conhecido como “estômago em melancia”, denominação baseada na aparência (estrias vermelhas vivas do piloro até o antrum), é um achado endoscópico associado à ES. O sangramento originado da ectasia gástrica antral vascular é caracteristicamente de pequena monta e silencioso. O envolvimento do intestino delgado é o segundo mais freqüente. As manifestações observadas são de obstrução e má absorção. O envolvimento hepático nos pacientes com ES ocorre em menos de 10% dos

casos, sendo a cirrose biliar primária a desordem hepática mais freqüentemente identificada nesses pacientes (98).

8. Tratamento

O tratamento é órgão específico e visa estabilizar a progressão da doença e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Drogas vasodilatadoras são usadas para o tratamento do FRay. O uso dos bloqueadores do canal de cálcio tem sido testado em vários ensaios clínicos pequenos e parece levar a uma melhora clínica significativa, tanto na freqüência quanto na intensidade/severidade das crises isquêmicas (100).

Os glicocorticóides podem ser usados em doses baixas para o tratamento da miopatia inflamatória, edema de mãos *(puffy hands)*, artrite e fatiga. Entretanto, em situações que requerem doses altas de corticóides, como miocardite, miosite e alveolite pulmonar ativa, o uso de imunossupressores, como metrotrexate, azatioprina e ciclofosfamida, deve ser considerado. Glicocorticóides em altas doses, quando usados em pacientes com ES de início difuso, podem desencadear crise renal esclerodérmica (101).

A D-penicilamina interfere com a formação das ligações cruzadas do colágeno e, por isso, pode ter efeitos inibitórios da hipertrofia tecidual. Estudos anteriores mostraram uma sobrevida maior em 5 anos em pacientes usando D-penicilamina numa dose média de 750mg/dia (102). Entretanto, um estudo

recente que avaliou a hipótese de que pacientes com ES, tomando altas doses de D-penicilamina, teriam um maior amolecimento da pele, uma menor freqüência de crise renal e uma melhor sobrevida do que pacientes tomando baixas doses da medicação não mostrou diferença significativa entre os dois grupos (103).

A ciclofosfamida, administrado via oral ou em pulsos intravenosos, tem sido utilizada no tratamento da fibrose pulmonar, com base em resultados promissores de estudos não-controlados relatados na literatura (104, 105). Para investigar a eficácia de imunossupressores na disfunção pulmonar progressiva, 18 pacientes com capacidade vital (CV) diminuída e complacência pulmonar estática diminuída foram tratados com ciclofosfamida (2.0-2.5 mg/kg oral) e glicocorticosteróide por um ano. A CV aumentou em 14 dos 18 pacientes, em uma média de 74% para 80% do valor predito. Opacidades pulmonares não fibróticas desapareceram em 9 dos 12 pacientes (105).

Existem novas medicações que estão sendo utilizadas para o tratamento da HAP, como infusões contínuas de prostaciclina e o bloqueador dos receptores da endotelina. O iloproste é um análogo estável da prostaciclina que provoca vasodilatação por um período mais prolongado, sendo efetivo no tratamento do FRay secundário à ES, diminuindo a freqüência e a severidade das crises, prevenindo e promovendo a cicatrização das úlceras digitais. O modo de administração é intravenoso. A infusão contínua de prostaciclina foi a primeira terapia a mostrar redução na mortalidade em pacientes com HAP severa. Entretanto, seu uso é associado com inúmeros efeitos de retirada

(106). A via inalatória também parece ser efetiva para pacientes com HAP severa. O iloproste provoca vasodilatação pulmonar seletiva e melhora as condições hemodinâmicas e a capacidade para realizar exercícios nesses pacientes (107). O iloprost endovenoso também se mostrou útil na prevenção do dano vascular renal que, muitas vezes, ocorre de forma subclínica na ES (108).

A bosentana é um antagonista de ambos os receptores da endotelina-1, ETA e ETB. De uso oral, tem-se demonstrado benéfico no tratamento da HAP, melhorando a capacidade para o exercício e a hemodinâmica cardiopulmonar em ensaios clínicos controlados (109).

O transplante de células hematopoiéticas autólogas está sendo estudado como um tratamento em potencial, bem como um teste para hipótese auto-imune da doença. É experimental e só indicado em casos muito graves (110).

Com o advento de novos medicamentos, vem sendo observado progresso no tratamento órgão específico na ES, o que se reflete no aumento dos anos de sobrevida dos pacientes.

Para a utilização mais racional desse novo arsenal terapêutico, faz-se necessária a identificação de fatores preditivos de sobrevida desses pacientes, de maneira que se possam reservar terapias mais agressivas para os pacientes de pior prognóstico.

9. Mortalidade

9.1. Causas de Morte

As principais causas de morte nos pacientes com ES difusa estão diretamente relacionadas ao envolvimento sistêmico da doença. Ver Tabela IV (20, 111-113). Pacientes com ES têm também um risco aumentado de morte não relacionado à ES. Barnett et alli., estudando a população australiana, encontraram uma proporção elevada de mortes não relacionadas à ES, relatando que, dos 177 pacientes, menos da metade tinha morte atribuível diretamente à ES. Em série de 264 pacientes americanos estudada entre 1973 e 1977, num período de segmento de 5 anos, 50% dos pacientes haviam morrido, sendo que 32% das mortes não estavam relacionadas à ES (112).

Nos pacientes com ES difusa, a causa principal de morte é o acometimento sistêmico da doença, ou seja, o dano a órgãos alvo, como o rim, pulmão, coração e trato gastrintestinal. Na forma limitada de acometimento cutâneo, o aumento da mortalidade deve-se a outras patologias como câncer e aterosclerose (114).

TABELA 4 - Percentual de Morte nos pacientes com ES devido ao envolvimento sistêmico da doença

País/Ano	%
Austrália/1988	50
USA /1991	68
Inglaterra/1996	62
Canada/1992	44
Itália /2002	36

9.2. Mortes relacionadas ao envolvimento de Órgãos Específicos

Antes de 1980, aproximadamente 20% dos pacientes morriam devido ao envolvimento renal, que era considerada a principal causa de morte na ES (94). O uso de captopril e de outros inibidores da enzima de conversão da angiotensina melhoraram dramaticamente a sobrevida nesses pacientes (115). Entretanto, a mortalidade relacionada ao envolvimento renal ainda é considerada relevante, principalmente em pacientes com ES difusa e menos de 4 anos de evolução da doença (116).

Atualmente, o envolvimento pulmonar emerge como maior contribuinte para uma sobrevida diminuída na ES devido a sua elevada freqüência (70% dos casos) (117). A doença pulmonar é considerada a principal causa de morte nos pacientes com ES**,** chegando a ser o envolvimento orgânico

responsável por até 44% das mortes relacionadas à ES (20) e até 21% de todas as mortes (83).

9.3. Mortalidade não relacionada à ES

As principais causas de morte em pacientes com ES não relacionadas diretamente ao envolvimento de órgãos-alvo são a cardiopatia-isquêmica (20) e o câncer (111) .

A incidência de câncer ajustada pela idade é maior nos pacientes com ES do que na população em geral. Estudos mostram um risco de desenvolver câncer de 1,5 a 2,1 vezes o da população em geral (118, 119). O câncer de mama e de pulmão são os mais freqüentes. Em estudo recente realizado na Austrália, envolvendo 441 pacientes com ES, foram relatados 90 casos de câncer. Destes, 47 casos desenvolveram-se após o diagnóstico da doença. A razão de incidência padronizada para todos os tipos de câncer estava aumentada nos pacientes com ES (RIP= 1,99; 95% intervalo de confiança de 1,46 a 2,65) (120).

9.4. Taxas de Sobrevida

Em 1970, em um estudo envolvendo 309 pacientes americanos com ES, avaliados entre 1955 e 1969, a sobrevida cumulativa em 7 anos foi de 35% (12). Em 1988, num estudo feito com 177 pacientes esclerodérmicos

australianos, entre 1953 e 1983, o tempo de sobrevida cumulativa em 10 anos foi de 71%, 58% e 21%, para as formas limitada, intermediária e difusa respectivamente (113). Em um estudo multicêntrico italiano, envolvendo 1012 pacientes, recrutados entre 1955 e 1999, a taxa de sobrevida em dez anos a contar do momento do diagnóstico foi de 79,6%, 71,6% e 60,5% ($p< 0,001$) para as faixas etárias de 35 anos ou menos, de 36 a 50 anos e com 50 anos ou mais, respectivamente. A taxa de sobrevida para todos os pacientes foi de 69,2% em 10 anos e 45,5% em 20 anos (121).

Em um estudo realizado entre 1979 e 1990, Lee et alli. encontraram taxas de sobrevida em 3, 6 e 9 anos de 86%, 76% e 61% (111). Mayes M. et alli. relatam mediana de sobrevida de 11 anos após o diagnóstico de ES, sendo a sobrevida absoluta de 77,9% em 5 anos, 55,1% em 10 anos, 37,4% em 15 anos e 26,8% em 20 anos, em pacientes na área de Detroit (18).

A taxa de sobrevida em pacientes com ES vem melhorando ao longo dos anos, provavelmente como um reflexo da intervenção terapêutica mais eficaz. A sobrevida observada nos pacientes com ES continua sendo menor do que a esperada para uma população controle pareada por sexo, idade e raça (18).

9.5. Mortalidade na ES comparada com a Mortalidade da População em Geral

É difícil interpretar a mortalidade relacionada a uma doença sem considerar a mortalidade na população geral. Como a ES é uma doença com início ao redor dos 50 anos, a idade e o sexo irão influenciar a mortalidade devido a seus efeitos no risco de mortalidade.

A Razão de Mortalidade Padronizada (RMP) (óbitos observados na coorte divididos pelos óbitos esperados na população em geral) compara a mortalidade em pacientes com ES e na população em geral. Depende do coeficiente de mortalidade específico para idade e sexo na população controle, assim como da distribuição da idade e da duração da doença dos pacientes e calcula o risco de morte na coorte com ES (122, 123).

A mortalidade nos pacientes com ES é mais elevada do que na população em geral. O risco de morte em pacientes com ES está aumentado em 4,7 vezes em relação à população de Ontário, sendo maior nos pacientes com ES difusa do que nos pacientes com ES limitada (RMP 6,18 e 3,80 respectivamente) (122). Bryan et alli., estudando 283 novos pacientes com ES, encontraram um aumento de 4 vezes na razão de mortalidade padronizada, que foi maior nas mulheres (RMP 4,6) do que nos homens (RMP 3,2) (20).

9.6. Fatores Preditivos de Sobrevida

Fatores preditivos de mortalidade estão relacionados à expressão clínica da doença e são importantes guias para as decisões terapêuticas. O espectro da ES caracteriza-se pela variedade do acometimento cutâneo e sistêmico.

9.7. Fatores Preditivos de Sobrevida Órgãos Específicos

Em uma coorte de 309 pacientes, relatada em 1971, todos os 16 pacientes com envolvimento renal morreram em poucos meses após o reconhecimento dessa complicação (12). O envolvimento renal causado pela ES era considerado irreversível, uniformemente fatal e, sem dúvida, indicava o pior prognóstico da doença. O envolvimento renal e o envolvimento mais insidioso do sistema cardiopulmonar eram aceitos como as causas principais de uma sobrevida mais curta. O acometimento não restrito da pele estava associado a uma pior sobrevida, mas, quando os pacientes com envolvimento pulmonar esclerodérmico eram excluídos, a extensão do envolvimento cutâneo não se correlacionava mais à sobrevida. Nessa coorte, a conclusão foi de que a extensão do envolvimento cutâneo não tinha valor prognóstico significativo independente, mas só se correlacionava com sobrevida devido a sua associação com o envolvimento de órgãos internos (12).

Entre janeiro de 1972 e dezembro de 1995, foram estudados prospectivamente 953 pacientes recrutados em Pittsburg, para determinar a história natural e o tempo até o envolvimento severo dos rins, trato

gastrintestinal, coração, pulmões e pele em pacientes com ES e acometimento cutâneo difuso. O envolvimento severo dos órgãos foi definido como: 1) renal: crise renal esclerodérmica, hipertensão arterial maligna e/ou insuficiência renal rapidamente progressiva e/ou anemia hemolítica microangiopática; 2) cardíaco: cardiomiopatia, pericardite sintomática, ou arritmia requerendo tratamento; 3) pulmão: fibrose pulmonar na radiografia de tórax e capacidade vital forçada de <55% do predito; 4) trato gastrintestinal: má absorção, episódios repetidos de pseudo-obstrução ou problemas severos requerendo hiper-alimentação; 5) pele: escore modificado de Rodnan > 40. Dos 953 pacientes com ES, 19% desenvolveram envolvimento severo renal, 15% cardíaco, 16% pulmonar, 8% gastrintestinal, e 24% cutâneo. Dos pacientes com envolvimento cutâneo e renal severo, mais de 70 % o fizeram nos três primeiros anos da doença (21).

Os resultados mostraram que o envolvimento severo de órgãos internos em pacientes com ES difusa ocorre mais freqüentemente no início do curso da doença. A sobrevida cumulativa foi calculada usando o tempo do diagnóstico do envolvimento orgânico severo como ponto inicial. A sobrevida para pacientes com envolvimento sistêmico severo foi marcadamente reduzida**.** A taxa de sobrevida cumulativa em 9 anos nos pacientes com acometimento orgânico severo foi de 38% comparada com 72% nos pacientes sem envolvimento orgânico severo**.** Foi enfatizado que os pacientes devem ser monitorizados com atenção durante os 3 primeiros anos da doença em busca de achados relacionados a acometimento a órgãos específicos, como envolvimento cutâneo severo, presença de anticorpos anti-Scl-70, presença de anticorpos anti-RNA polimerase III e detecção de defeitos na perfusão

miocárdica com talium, que possam indicar o subseqüente desenvolvimento de lesões sistêmicas graves. Os pacientes que sobrevivem aos primeiros anos sem desenvolver um acometimento sistêmico severo menos provavelmente irão fazê-lo mais tarde (21).

A extensão do envolvimento cutâneo na ES é considerada um fator preditivo de sobrevida. Tanto um escore de Rodnam elevado, quanto um acometimento cutâneo difuso estão relacionados a uma pior sobrevida (113, 124, 125).

Em 1988, Barnett et alli., estudando pacientes australianos, chamaram a atenção para o fato de que a ES é uma doença com prognóstico extremamente variável e que a classificação de acordo com o envolvimento cutâneo nos estágios iniciais da doença forneceria indicadores prognósticos para o manejo dos pacientes. Sugeriram uma classificação para a ES em 3 tipos, de acordo com a extensão do envolvimento cutâneo: tipo I: somente esclerodactilia, ou seja, esclerodermia distal às articulações metacarpofalangeanas; tipo II: esclerodermia proximal às metacarpofalangeanas, mas poupando o tronco; tipo III: esclerodermia envolvendo o tronco. Nesse artigo, foi observado que os tipos I e II teriam um bom prognóstico, que seria semelhante nos dois grupos, enquanto o tipo III carregaria um prognóstico significativamente pior (113).

Em 1984, Steen e Medsger já relatavam que os pacientes com ES difusa que apresentam espessamento cutâneo rapidamente progressivo de maneira precoce na evolução da doença com o desenvolvimento de anemia, efusão

pericárdica, ou insuficiência cardíaca congestiva, tinham um risco elevado de desenvolver crise renal esclerodérmica (126).

DeMarco analisou fatores prognósticos para crise renal num estudo de coorte prospectivo com 134 pacientes de início recente com a forma difusa. As características no início da doença que foram capazes de predizer o desenvolvimento da crise renal esclerodérmica incluíram um escore cutâneo de Rodnam modificado ≥ 20, um aumento da silhueta cardíaca na radiografia de tórax, contratura de grandes articulações e uso de prednisona. Nesse estudo, a freqüência de crises renais esclerodérmicas foi de 13% no primeiro ano, a partir do diagnóstico. Dos 134 pacientes com ES difusa, 18 desenvolveram crises renais esclerodérmicas, sendo que 9 (50%) evoluíram para o óbito (127).

O risco de envolvimento pulmonar pode ser predito através das provas de função pulmonar, especificamente a capacidade de difusão pulmonar e a capacidade vital forçada. Quando diminuída, a capacidade vital forçada (FCV), que avalia os volumes pulmonares, pode discriminar os pacientes que têm alto risco para fibrose pulmonar, que devem submeter-se a tomografias de tórax de alta resolução e lavagem bronco-alveolar. O estudo sugere que, durante os cinco primeiros anos de evolução da doença, as provas de função pulmonar devem ser solicitadas a cada 6 meses. A vasculopatia dos vasos pulmonares, mais encontrada em pacientes com forma limitada e com longa evolução, pode ser detectada através do fator de transferência do monóxido de carbono (TLCA). É a melhor evidência para predizer o desenvolvimento de hipertensão pulmonar isolada (83).

Um estudo recente de casos e controles, envolvendo 106 pacientes com HAP e 106 pacientes com ES sem HAP, foi realizado com objetivo de determinar se existem fatores como a capacidade de difusão pulmonar (DLCO) ou a pressão da artéria pulmonar (PSAP) que podem predizer o desenvolvimento de HAP. Acometimento cutâneo limitado foi observado em 90% dos pacientes assim como uma média de duração de doença de 14,4 anos. A média do DLCO nos pacientes com HAP isolada, em média 4,5 anos antes do diagnóstico, foi 52% do valor esperado, enquanto a média dos controles, pacientes com ES sem HAP foi de 81% do valor esperado ($P < 0,0001$), sendo que a pressão de artéria pulmonar estimada pelo ecocardiograma estava ligeiramente elevada nos pacientes com HAP do que nos controles, mas sem significância estatística. Conclui-se que uma DLCO diminuída é um excelente preditor do desenvolvimento subseqüente de HAP isolada na ES. Nesse estudo, a HAP foi definida como uma pressão sistólica da artéria pulmonar > 30 mmHg no ecocardiograma, dispnéia leve a moderada no exercício *(World Health Organization classIII)*, e no mínimo um achado objetivo de HAP, incluindo sinais de insuficiência cardíaca direita como ascite ou edema periférico ou anomalias no coração direito evidenciadas no ecocardiogama. O ACE foi encontrado em 43 % tanto nos casos como nos controles, entretanto ele não foi preditor para HAP (90).

Em relação ao envolvimento cardíaco, sabe-se que anomalias de condução e o envolvimento miocárdico estão associados a um pior prognóstico. Pacientes com defeitos de perfusão no miocárdio, evidenciados

pela cintilografia com tálio, têm um risco significativamente aumentado de eventos cardíacos e morte (128). Em um estudo realizado em 1988, que avaliou 183 pacientes com ES através do ECG de 24 horas, observou-se que arritmias supraventriculares e ventriculares são comuns na ES, sendo fortemente associadas a evidências de envolvimento miocárdio, envolvimento pulmonar, hipertensão e idade. Pela análise multivariável, as arritmias cardíacas estavam significativamente associadas com mortalidade (95).

9.8. Fatores Preditivos de Sobrevida em Análise Multivariável

Estudos de análise multivariável com o objetivo de identificar variáveis clínicas presentes no momento do diagnóstico que poderiam predizer mortalidade subseqüente vêm sendo realizados em várias populações (129, 130).

Novos estudos com análise multivariável são importantes para confirmar, nas diferentes populações, os fatores prognósticos de pior sobrevida que vêm sendo identificados em análise univariável, e para testar variáveis ainda não definidas como preditivas de mortalidade, tais como as alterações capilaroscópicas (padrão SD).

O uso da combinação de variáveis independentes, como proteinúria e VSG, algumas delas representando doença em mais de um sistema orgânico, apresenta um valor preditivo maior do que o uso de envolvimento sistêmico no

geral. Por isso, as informações obtidas pelo uso do modelo de riscos proporcionais de Cox, utilizando variáveis que evidenciam acometimento sistêmico precoce, são consideradas como mais úteis do que a utilização do envolvimento de órgãos isoladamente para descrever o prognóstico dos pacientes (112).

O efeito das variáveis de forma individual ou associada no risco de morte pode ser quantificado, usando-se riscos relativos estimados pelo modelo de regressão de azares proporcionais de Cox, no qual o risco de morte é uma variável dependente do tempo (131).

Farmer et alli, em 1960, acreditavam que, entre os indicadores de um pior prognóstico, estavam, além do envolvimento cutâneo difuso, um VSG aumentado (>50) e anemia. Também observaram uma mortalidade aumentada em pacientes com 41 anos ou mais, comparados com pacientes mais jovens (132).

Altman, em 1991, através da análise da árvore de sobrevida, identificou como fatores prognósticos para uma sobrevida reduzida: idade avançada (mais de 64 anos), função renal diminuída (uréia nitrogenada no sangue >16mg/dl), anemia (Hb < 11mg/dl), capacidade de difusão pulmonar para o monóxido de carbono reduzida (50% do valor esperado) e diminuição da capacidade vital forçada (< 80% do valor esperado com hemoglobina >14gm/dl ou capacidade vital forçada < 65% com Hb ≤ 14mg/dl). Os resultados foram confirmados, utilizando-se o modelo de regressão de azares proporcionais de Cox. A pior sobrevida foi observada em pacientes com combinação das seguintes

variáveis: idade ≥ 64 anos, DLCO ≤ 50% do valor esperado e nível de hemoglobina ≤ 11gm/dl (112).

Bryan et alli. publicaram, em 1999, um estudo prospectivo que envolveu 280 pacientes novos com diagnóstico definido de esclerodermia de acordo com os critérios do ACR, cuja doença tivesse iniciado entre 1982 e 1991 e que tivessem sido seguidos até o fim do ano de 1996. No final do 5º ano de seguimento, 55 (26%) dos pacientes haviam morrido. A análise multivariável mostrou que idade avançada, uma velocidade de sedimentação globular aumentada, doença cutânea difusa, achados anormais no ECG, proteinúria, hematúria, níveis baixos de hemoglobina e a presença de anti-Scl-70 estavam todos associados com aumento de mortalidade. Um modelo de regressão logística identificou três fatores isoladamente preditores de mortalidade: proteinúria, VSG aumentado e diminuição da capacidade de difusão pulmonar que, em combinação, tiveram uma acurácia de mais de 80% na predição de mortalidade. A ausência dos três fatores foi associada a uma sobrevida de 93%. Na discussão, os autores comentam que é claramente necessário testar esse modelo em outras coortes de pacientes (13).

Ferri et alli. observaram um aumento no risco de mortalidade de 4% para cada ano a partir do momento do diagnóstico. Para os homens, foi observado um aumento no risco de mortalidade de 82%. O envolvimento pulmonar, o cardíaco e o renal levaram a um aumento do risco de mortalidade de 102%, 112% e 340% respectivamente. O aumento do risco de morte também foi correlacionado com a extensão do envolvimento cutâneo. O excesso de

mortalidade observado nos pacientes com ES difusa foi três vezes maior do que o observado na ES limitada. Um VSG ≥ 25 foi associado com um excesso de mortalidade de 93%, enquanto o anticorpo anticentrômero foi associado com uma diminuição no risco de morte (121).

Simeón et alli., estudando 79 pacientes espanhóis, observaram que na análise univariável alterações capilaroscópicas (padrão capilaroscópico ativo), encontradas naqueles com idade acima de 60 anos no momento do diagnóstico, envolvimento pulmonar (capacidade vital forçada <70%, hipertensão arterial pulmonar), crise renal esclerodérmica e derrame pericárdico estavam associadas com menor sobrevida. Na análise multivariável, somente a idade acima de 60 anos no momento do diagnóstico, a capacidade vital forçada <70 % do esperado e a crise renal esclerodérmica foram identificados como fatores prognósticos independentes nessa coorte de pacientes com ES (130).

Mayes et alli., estudando 706 casos de ES em Detroit, identificaram como fatores de pior prognóstico a idade no momento do diagnóstico, com o risco de morte aumentando 5% para cada um ano a mais de idade. Foi observada uma melhor sobrevida para mulheres. Acometimento difuso da pele foi associado com pior prognóstico do que a doença limitada, mas essa comparação não alcançou significância estatística. O envolvimento renal teve um impacto considerável tanto em curto prazo (<5 anos) como em longo prazo (>10 anos). O envolvimento pulmonar e gastrintestinal também contribuiu para a mortalidade (18).

Como vimos na presente revisão, ao longo dos anos, vários achados têm sido identificados como preditores de uma pior sobrevida em análises uni e multivariável. Entre estes preditores de mortalidade, alguns são mais freqüentemente citados na literatura, como anemia, VSG aumentado, sexo masculino, idade no momento do diagnóstico maior do que 40 anos, difusão do monóxido de carbono diminuída, envolvimento cutâneo do tronco, e presença de proteinúria, variando segundo as populações estudadas (133), bem como de acordo com as variáveis incluídas na modelagem da análise multivariável. É de consenso geral que o envolvimento de rins, coração e pulmão leva a uma menor sobrevida. Portanto, é necessária a identificação de indícios precoces do acometimento dos órgãos-alvo antes que o dano final, ou seja, a fibrose, que não é reversível, instale-se. A associação desses fatores preditores está relacionada a uma menor sobrevida.

JUSTIFICATIVA

São poucos os estudos prospectivos para avaliação de fatores preditivos de mortalidade identificados logo na fase inicial da ES (primeiro ano a partir do diagnóstico). A identificação desses fatores pode permitir direcionar um tratamento mais precoce e agressivo nos pacientes considerados de alto risco, bem como uma melhor compreensão da história natural da doença.

OBJETIVOS

Descrever os achados iniciais da esclerose sistêmica em uma coorte de pacientes franco-canadenses;

Identificar, entre os achados iniciais, fatores preditivos de diminuição da sobrevida.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tan EM, Rodnan GP, Garcia I, Moroi Y, Fritzler MJ, Peebles C. Diversity of antinuclear antibodies in progressive systemic sclerosis. Anti-centromere antibody and its relationship to CREST syndrome. Arthritis Rheum. 1980;23(6):617-625.

2. Maricq HR, Spencer-Green G, LeRoy EC. Skin capillary abnormalities as indicators of organ involvement in scleroderma (systemic sclerosis), Raynaud's syndrome and dermatomyositis. Am.J.Med. 1976;61(6):862-870.

3. Medsger TA, Jr., Masi AT. Epidemiology of systemic sclerosis (scleroderma). Ann.Intern.Med. 1971;74(5):714-721.

4. Haegert D, Francis G. Contribution of a single DQ beta chain residue to multiple sclerosis in French Canadians. Hum Immunol. 1992;34(2):85-90.

5. Reveille JD. Molecular genetics of systemic sclerosis. Curr.Opin.Rheumatol. 1995;7(6):522-528.

6. Brais B, Bouchard JP, Xie YG, Rochefort DL, Chretien N, Tome FM, et alli. Short GCG expansions in the PABP2 gene cause oculopharyngeal muscular dystrophy. Nat.Genet. 1998;18(2):164-167.

7. Artlett C, Black C, Briggs D, Stephens C, KI W. DNA allelic alterations within VNTR loci of scleroderma families. Br J Rheumatol. 1996;35(12):1216-22.

8. Reveille JD, Durban E, Goldstein R, Moreda R, Arnett FC. Racial differences in the frequencies of scleroderma-related autoantibodies. Arthritis Rheum. 1992;35(2):216-218.

9. Podrebarac T, Boisert D, Goldstein R. Clinical correlates, serum autoantibodies and the role of the major histocompatibility complex in French

Canadian and non-French Canadian Caucasians with SLE. Lupus 1988;7(3):183-91.

10. Arnett F, Howard R, Tan F, Moulds J, Bias W, Durban E, et alli. Increased prevalence of systemic sclerosis in a Native American tribe in Oklahoma. Association with an Amerindian HLA haplotype. Arthritis Rheum. 1996;39(8):1362-70.

11. Steen V. Systemic Sclerosis. Rheum Dis Clin North Am. 1990;16(3):641-653.

12. Medsger TJ, Masi A, Rodnan G, Benedek T, Robinson H. Survival with systemic sclerosis (scleroderma). A life-table analysis of clinical and demographic factors in 309 patients. Ann Intern Med. 1971;75(3):369-76.

13. Bryan C, Knight C, Black CM, Silman AJ. Prediction of five-year survival following presentation with scleroderma: development of a simple model using three disease factors at first visit. Arthritis Rheum. 1999;42(12):2660-2665.

14. LeRoy EC, Medsger TAJ. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. J Rheumatol 2001;28(7):1573-6.

15. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA, Jr., et alli. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. J.Rheumatol. 1988;15(2):202-205.

16. Maricq HR, Weinrich MC, Keil JE, Smith EA, Harper FE, Nussbaum AI, et alli. Prevalence of scleroderma spectrum disorders in the general population of South Carolina. Arthritis Rheum. 1989;32(8):998-1006.

17. Maricq HR, Maize JC. Nailfold capillary abnormalities. Clinics in Rheumatic Diseases 1982;8(2):455-78.

18. Mayes MD, Lacey JVJ, Beebe-Dimmer J, Gillespie BW, Cooper B, Laing T, et alli. Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. Arthritis Rheum. 2003;48(8):2246-55.

19. Systemic Sclerosis and Related Syndromes. In: Klippel J, editor. Primer on Rheumatic Diseases. 12th ed. Atlanta Georgia: Arthritis Foundation; 2001. p. 353-346.

20. Bryan C, Howard Y, Brennan P, Black C, Silman A. Survival following the onset of scleroderma: results from a retrospective inception cohort study of the UK patient population. Br.J.Rheumatol. 1996;35(11):1122-1126.

21. Steen VD, Medsger TA, Jr. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. Arthritis Rheum. 2000;43(11):2437-2444.

22. Meyer O. Clinical, serological and immunogenetic studies of systemic sclerosis: a French response to the paper of JP Maddison. Revue Du Rhumatisme Et Des Maladies Osteo-Articulaires 1991;58(5):371-3.

23. Diamond B, Bluestone J, Wofsy D. The immune tolerance network and rheumatic disease: immune tolerance comes to the clinic. Arthritis and Rheumatism 2001;44(8):1730-5.

24. Hamamdzic D, Kasman LM, LeRoy EC. The role of infectious agents in the pathogenesis of systemic sclerosis. Curr Opin Rheumatol. 2002;14(6):694-8.

25. White B. Pathogenesis:Immune Aspects. In: &Wilkins W, editor. Systemic sclerosis. Baltimore; 1996. p. 229-249.

26. Takehara K. Hypothesis: pathogenesis of systemic sclerosis. The Journal of Rheumatology 2003;30(4):755-9.

27. Kawaguchi Y, Hara M, Kamatani N, Wright TM. Identification of an IL1A gene segment that determines aberrant constitutive expression of interleukin-1 alpha in systemic sclerosis. Arthritis and Rheumatism 2003;48(1):193-202.

28. Simms RW, Korn JH. Cytokine directed therapy in scleroderma: rationale, current status, and the future. Current Opinion in Rheumatology 2002;14(6):717-22.

29. Systemic sclerosis: current pathogenetic concepts and future prospects for targeted therapy. Lancet 1996;347(9013):1453-8.

30. Campbell PM, LeRoy EC. Pathogenesis of systemic sclerosis: a vascular hypothesis. Seminars in Arthritis and Rheumatism 1975;4(4):351-68.

31. Mattuci-Cerinic M, Kahaleh MB, LeRoy EC. Pathogenesis: Vascular Involvement. In: Clements P, Furst D, editors. Systemic Sclerosis. Baltimore: Williams and Wilkins; 1996. p. 153-174.

32. Cines DB, Pollak ES, Buck CA, Loscalzo J, Zimmerman GA, McEver RP, et alli. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. Blood 1998;91(10):3527-61.

33. Schachna L, Wigley FM. Targeting mediators of vascular injury in scleroderma. Current Opinion in Rheumatology 2002;14(6):686-93.

34. Kahaleh MB. Endothelin, an endothelial-dependent vasoconstrictor in scleroderma. Enhanced production and profibrotic action. Arthritis and Rheumatism 1991;34(8):978-83.

35. Kawaguchi Y, Suzuki K, Hara M, Hidaka T, Ishizuka T, Kawagoe M, et alli. Increased endothelin-1 production in fibroblasts derived from patients with systemic sclerosis. Annals of the Rheumatic Diseases 1994;53(8):506-10.

36. Ihn H. Pathogenesis of fibrosis: role of TGF-beta and CTGF. Current Opinion in Rheumatology 2002;14(6):681-5.

37. Ihn H, Yamane K, Kubo M, Tamaki K. Blockade of endogenous transforming growth factor beta signaling prevents up-regulated collagen synthesis in scleroderma fibroblasts: association with increased expression of transforming growth factor beta receptors. Arthritis and Rheumatism 2001; 44(2):474-80.

38. Okano Y. Antinuclear antibody in systemic sclerosis (scleroderma). Rheumatic Diseases Clinics of North America 1996;22(4):709-35.

39. Weiner ES, Earnshaw WC, Senecal JL, Bordwell B, Johnson P, Rothfield NF. Clinical associations of anticentromere antibodies and antibodies to topoisomerase I. A study of 355 patients. Arthritis Rheum. 1988;31(3):378-385.

40. von Muhlen CA, Tan EM. Autoantibodies in the diagnosis of systemic rheumatic diseases. Semin.Arthritis Rheum. 1995;24(5):323-358.

41. Harvey GR, McHugh NJ. Serologic abnormalities in systemic sclerosis. Curr.Opin.Rheumatol. 1999;11(6):495-502.

42. Harvey GR, McHugh NJ. Serologic abnormalities in systemic sclerosis. Current Opinion in Rheumatology 1999;11(6):495-502.

43. Kuwana M, Okano Y, Kaburaki J, Tojo T, Medsger TA. Racial differences in the distribution of systemic sclerosis-related serum antinuclear antibodies. Arthritis and Rheumatism 1994;37(6):902-6.

44. Reveille JD. Molecular genetics of systemic sclerosis. Current Opinion in Rheumatology 1995;7(6):522-8.

45. Tramposch HD, Smith CD, Senecal JL, Rothfield N. A long-term longitudinal study of anticentromere antibodies. Arthritis Rheum. 1984;27(2):121-124.

46. Vazquez-Abad D, Rothfield NF. Autoantibodies in systemic sclerosis. Int.Rev.Immunol. 1995;12(2-4):145-157.

47. Kuwana M, Kaburaki J, Mimori T, Kawakami Y, Tojo T. Longitudinal analysis of autoantibody response to topoisomerase I in systemic sclerosis. Arthritis Rheum. 2000;43(5):1074-1084.

48. Okano Y, Steen VD, Medsger TA. Autoantibody reactive with RNA polymerase III in systemic sclerosis. Annals of Internal Medicine 1993;119(10):1005-13.

49. Bunn CC, Denton CP, Shi_Wen X, Knight C, Black CM. Anti-RNA polymerases and other autoantibody specificities in systemic sclerosis. British Journal of Rheumatology 1998;37(1):15-20.

50. Yang JM, Hildebrandt B, Luderschmidt C, Pollard KM. Human scleroderma sera contain autoantibodies to protein components specific to the U3 small nucleolar RNP complex. Arthritis and Rheumatism 2003;48(1):210-7.

51. Dagher JH, Scheer U, Voit R, Grummt I, Lonzetti L, Raymond Y, et alli. Autoantibodies to NOR 90/hUBF: longterm clinical and serological followup in a patient with limited systemic sclerosis suggests an antigen driven immune response. The Journal of Rheumatology 2002;29(7):1543-7.

52. Feghali_Bostwick C, Medsger TA, Wright TM. Analysis of systemic sclerosis in twins reveals low concordance for disease and high concordance for the presence of antinuclear antibodies. Arthritis and Rheumatism 2003;48(7):1956-63.

53. Carpentier PH, Maricq HR. Microvasculature in systemic sclerosis. Rheumatic Diseases Clinics of North America 1990;16(1):75-91.

54. Maricq HR. Wide-field capillary microscopy. Arthritis and Rheumatism 1981;24(9):1159-65.

55. Maricq HR, Harper FE, Khan MM, Tan EM, LeRoy EC. Microvascular abnormalities as possible predictors of disease subsets in Raynaud phenomenon and early connective tissue disease. Clinical and Experimental Rheumatology 1983;1(3):195-205.

56. Redisch W, Messina EJ, Hughes G, McEwen C. Capillaroscopic observations in rheumatic diseases. Annals of the Rheumatic Diseases 1970;29(3):244-53.

57. Maricq HR. Comparison of quantitative and semiquantitative estimates of nailfold capillary abnormalities in scleroderma spectrum disorders. Microvasc.Res. 1986;32(2):271-276.

58. Lee P, Leung FY, Alderdice C, Armstrong SK. Nailfold capillary microscopy in the connective tissue diseases: a semiquantitative assessment. The Journal of Rheumatology 1983;10(6):930-8.

59. Lonzetti LS, Joyal F, Raynauld JP, Roussin A, Goulet JR, Rich E, et alli. 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(3):735-736.

60. Joyal F, Choquette D, Roussin A, Levington C, Senecal JL. Evaluation of the severity of systemic sclerosis by nailfold capillary microscopy in 112 patients. Angiology 1992;43(3 Pt 1):203-210.

61. Poormoghim H, Lucas M, Fertig N, Medsger TA, Jr. Systemic sclerosis sine scleroderma: demographic, clinical, and serologic features and survival in forty-eight patients. Arthritis Rheum. 2000;43(2):444-451.

62. Giordano M, Valentini G, Migliaresi S, Picillo U, Vatti M. Different antibody patterns and different prognoses in patients with scleroderma with various extent of skin sclerosis. J.Rheumatol. 1986;13(5):911-916.

63. Bredemeier M, Xavier RM, Capobianco KG, Restelli VG, Rohde LE, Pinotti AF, et alli. Nailfold capillary microscopy can suggest pulmonary disease activity in systemic sclerosis. The Journal of Rheumatology 2004;31(2):286-94.

64. Lovy M, MacCarter D, Steigerwald JC. Relationship between nailfold capillary abnormalities and organ involvement in systemic sclerosis. Arthritis Rheum. 1985;28(5):496-501.

65. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. Arthritis Rheum. 1980;23(5):581-590.

66. Wigley FM. When is scleroderma really scleroderma? The Journal of Rheumatology 2001;28(7):1471-3.

67. Seibold J. Systemic Sclerosis-Clinical Features. In: klippel JH, Dieppe PA, editors. Rheumatology. London: Mosby-Year Book Europe Limited; 1994. p. 8.1-8.13.

68. Rodnan GP, Lipinski E, Luksick J. Skin thickness and collagen content in progressive systemic sclerosis and localized scleroderma. Arthritis and Rheumatism 1979;22(2):130-40.

69. Clements P, Lachenbruch P, Siebold J, White B, Weiner S, Martin R, et alli. Inter and intraobserver variability of total skin thickness score (modified Rodnan TSS) in systemic sclerosis. The Journal of Rheumatology 1995;22(7):1281-5.

70. Block JA, Sequeira W. Raynaud's phenomenon. Lancet 2001;357(9273):2042-8.

71. Klippel JH. Raynaud's phenomenon. The French tricolor. Archives of Internal Medicine 1991;151(12):2389-93.

72. Youssef P, Englert H, Bertouch J. Large vessel occlusive disease associated with CREST syndrome and scleroderma. Annals of the Rheumatic Diseases 1993;52(6):464-6.

73. Veale DJ, Collidge TA, Belch JJ. Increased prevalence of symptomatic macrovascular disease in systemic sclerosis. Annals of the Rheumatic Diseases 1995;54(10):853-5.

74. Lee JE, Haynes JM. Carotid arteritis and cerebral infarction due to scleroderma. Neurology 1967;17(1):18-22.

75. Ames PR, Lupoli S, Alves J, Atsumi T, Edwards C, Iannaccone L, et alli. The coagulation/fibrinolysis balance in systemic sclerosis: evidence for a haematological stress syndrome. British Journal of Rheumatology 1997;36(10):1045-50.

76. Goodfield MJ, Orchard MA, Rowell NR. Whole blood platelet aggregation and coagulation factors in patients with systemic sclerosis. British Journal of Haematology 1993;84(4):675-80.

77. Araújo F, Quaresma M, Assad R, Atra E. Estudo do fator von Willebrand em pacientes com esclerose sistêmica. Rev Bras Reumatol 1995;35(6):302-306.

78. Steen VD, Medsger TA, Jr. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. Arthritis Rheum. 2000;43(11):2437-2444.

79. Seibold J. Connective Tissue disease characterized by fibrosis-Scleroderma. In: Kelley W, Harris E, Ruddy S, Sledge C, editors. Kelley - Teexbook of Rheumatology. 5th edition ed. Philadelphia, Pennsylvania: W.B.Saunders Company; 1997. p. 1133-1162.

80. Terriff BA, Kwan SY, Chan_Yeung MM, Muller NL. Fibrosing alveolitis: chest radiography and CT as predictors of clinical and functional impairment at follow-up in 26 patients. Radiology 1992;184(2):445-9.

81. Warrick JH, Bhalla M, Schabel SI, Silver RM. High resolution computed tomography in early scleroderma lung disease. The Journal of Rheumatology 1991;18(10):1520-8.

82. Wells AU, Cullinan P, Hansell DM, Rubens MB, Black CM, Newman-Taylor AJ, et alli. Fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis has a better prognosis than lone cryptogenic fibrosing alveolitis. Am J Respir Crit Care Med. Jun;: 1994;149((6)):1583-90.

83. Steen V. Predictors of end stage lung disease in systemic sclerosis. Annals of the Rheumatic Diseases 2003;62(2):97-9.

84. Morgan C, Knight C, Lunt M, Black CM, Silman AJ. Predictors of end stage lung disease in a cohort of patients with scleroderma. Annals of the Rheumatic Diseases 2003;62(2):146-50.

85. Launay D, Hachulla E, Hatron PY, Michon_Pasturel U, Hebbar M, Queyrel V, et alli. [Pulmonary hypertension screening in systemic scleroderma: a cohort study of 67 patients]. La Revue de Medecine Interne / Fondee ... Par La Societe Nationale Francaise de Medecine Interne 2001;22(9):819-29.

86. Koh ET, Lee P, Gladman DD, Abu_Shakra M. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: an analysis of 17 patients. British Journal of Rheumatology 1996;35(10):989-93.

87. Kawut SM, Taichman DB, Archer-Chicko CL, Palevsky HI, SE K. Hemodynamics and survival in patients with pulmonary arterial hypertension related to systemic sclerosis. Chest 2003;123(2):344-50.

88. Varga J. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: bete noire no more? Current Opinion in Rheumatology 2002;14(6):666-70.

89. Fagan K, Collier D, D. B. Scleroderma and Pulmonar Hypertension. Rev Bras Reumatol 2003;43(5):294-301.

90. Steen V, Medsger TA. Predictors of isolated pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and limited cutaneous involvement. Arthritis and Rheumatism 2003;48(2):516-22.

91. Traub YM, Shapiro AP, Rodnan GP, Medsger TA, McDonald RH, Steen VD, et alli. Hypertension and renal failure (scleroderma renal crisis) in progressive systemic sclerosis. Review of a 25-year experience with 68 cases. 1983;62(6):335-52.

92. Langevitz P, Buskila D, Lee P, Hercz G. Scleroderma hypertensive renal crisis and the changing pattern of mortality in systemic sclerosis (scleroderma). Nephron 1991;57(1):111-2.

93. Cotran R, Kumar V, Robbins S. Robbins Pathologic Basis of Disease. 4th edition ed: W.B. Saunders Company; 1989.

94. Kovalchik MT, Guggenheim SJ, Silverman MH, Robertson JS, Steigerwald JC. The kidney in progressive systemic sclerosis: a prospective study. Ann.Intern.Med. 1978;89(6):881-887.

95. Kostis JB, Seibold JR, Turkevich D, Masi AT, Grau RG, Medsger TA, Jr., et alli. Prognostic importance of cardiac arrhythmias in systemic sclerosis. Am.J.Med. 1988;84(6):1007-1015.

96. Montisci R, Vacca A, Garau P, Colonna P, Ruscazio M, Passiu G, et alli. Detection of early impairment of coronary flow reserve in patients with systemic sclerosis. Annals of the Rheumatic Diseases 2003;62(9):890-3.

97. Frank M. Manifestações Cardíacas na Esclerose Sistêmica e o Envelhecimento do Coração. Porto Alegre: Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul; 1988.

98. Jiranek G, Bredfelt J. Orgão Involvement: Gut and Hepatic Manifestations. In: Clements P, Furst D, editors. Systemic Sclerosis. Baltimore: Williams and Wilkins; 1996. p. 453-481.

99. Richter JE. Oesophageal motility disorders. Lancet 2001;358(9284):823-8.

100. Thompson AE, Shea B, Welch V, Fenlon D, Pope JE. Calcium-channel blockers for Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis. Arthritis and Rheumatism 2001;44(8):1841-7.

101. Steen VD, Medsger TA. Case-control study of corticosteroids and other drugs that either precipitate or protect from the development of scleroderma renal crisis. Arthritis and Rheumatism 1998;41(9):1613-9.

102. Steen VD, Medsger TA, Jr., Rodnan GP. D-Penicillamine therapy in progressive systemic sclerosis (scleroderma): a retrospective analysis. Ann.Intern.Med. 1982;97(5):652-659.

103. Clements PJ, Furst DE, Wong WK, Mayes M, White B, Wigley F, et alli. High-dose versus low-dose D-penicillamine in early diffuse systemic sclerosis:

analysis of a two-year, double-blind, randomized, controlled clinical trial. Arthritis and Rheumatism 1999;42(6):1194-203.

104. Schnabel A, Reuter M, Gross WL. Intravenous pulse cyclophosphamide in the treatment of interstitial lung disease due to collagen vascular diseases. Arthritis and Rheumatism 1998;41(7):1215-20.

105. Akesson A, Scheja A, Lundin A, Wollheim FA. Improved pulmonary function in systemic sclerosis after treatment with cyclophosphamide. Arthritis and Rheumatism 1994;37(5):729-35.

106. Pope J, Fenlon D, Thompson A, Shea B, Furst D. Iloprost an cisaprost for Raynaud`s phenomenon in progressive systemic sclerosis. The Cochrane Library 2003(3).

107. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, et alli. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. The New England Journal of Medicine 2002;347(5):322-9.

108. Livi R, Miniati I, Nacci F, Pignone A, Matucci-Cerinic M. Iloprost prevents chronic renal vascular functional damage in systemic sclerosis (SSc). Arthritis and Rheumatism 2003:226.

109. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A, et alli. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. The New England Journal of Medicine 2002;346(12):896-903.

110. Braun_Moscovici Y, Furst DE. Stem cell therapy in scleroderma. Current Opinion in Rheumatology 2002;14(6):711-6.

111. Lee P, Langevitz P, Alderdice CA, Aubrey M, Baer PA, Baron M, et alli. Mortality in systemic sclerosis (scleroderma). Q.J.Med. 1992;82(298):139-148.

112. Altman RD, Medsger TA, Jr., Bloch DA, Michel BA. Predictors of survival in systemic sclerosis (scleroderma). Arthritis Rheum. 1991;34(4):403-413.

113. 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.Rheumatol. 1988;15(2):276-283.

114. Bond C, Piles KD, McNeil JD, Ahern M, Smith M, Cleland L, et alli. South Australian Scleroderma Register: Analysis of Deceased Patients. Patology 1998;30:386-390.

115. Steen VD, Costantino 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(5):352-357.

116. Strand V. Predictors and outcomes of scleroderma renal crisis: data from the high-dose versus low-dose D-penicillamine in early diffuse systemic sclerosis trial. Arthritis and Rheumatism 2002;46(11):2836-7.

117. Steen VD, Owens GR, Fino GJ, Rodnan GP, Medsger TA. Pulmonary involvement in systemic sclerosis (scleroderma). Arthritis and Rheumatism 1985;28(7):759-67.

118. Rosenthal AK, McLaughlin JK, Gridley G, Nyren O. Incidence of cancer among patients with systemic sclerosis. Cancer 1995;76(5):910-914.

119. Abu_Shakra M, Guillemin F, Lee P. Cancer in systemic sclerosis. Arthritis and Rheumatism 1993;36(4):460-4.

120. Hill CL, Nguyen AM, Roder D, Roberts_Thomson P. Risk of cancer in patients with scleroderma: a population based cohort study. Annals of the Rheumatic Diseases 2003;62(8):728-31.

121. Ferri C, Valentini G, Cozzi F, Sebastiani M, Michelassi C, La_Montagna G, et alli. Systemic sclerosis: demographic, clinical, and serologic features and survival in 1,012 Italian patients. 2002;81(2):139-53.

122. Abu-Shakra M, Lee P. Mortality in systemic sclerosis: a comparison with the general population. J.Rheumatol. 1995;22(11):2100-2102.

123. Jekel JS, Katz DL. Epidemiology Biostastic and Preventive Medicine. 2th ed; 2001.

124. Clements PJ, Wong WK, Hurwitz EL, Furst DE, Mayes M, White B, et alli. The Disability Index of the Health Assessment Questionnaire is a predictor and correlate of outcome in the high-dose versus low-dose penicillamine in systemic sclerosis trial. Arthritis Rheum. 2001;44(3):653-661.

125. Masi AT. Classification of systemic sclerosis (scleroderma): relationship of cutaneous subgroups in early disease to outcome and serologic reactivity. J.Rheumatol. 1988;15(6):894-898.

126. Steen VD, Medsger TA, Osial TA, Ziegler GL, Shapiro AP, Rodnan GP. Factors predicting development of renal involvement in progressive systemic sclerosis. The American Journal of Medicine 1984;76(5):779-86.

127. DeMarco PJ, Weisman MH, Seibold JR, Furst DE, Wong WK, Hurwitz EL, et alli. Predictors and outcomes of scleroderma renal crisis: the high-dose versus low-dose D-penicillamine in early diffuse systemic sclerosis trial. Arthritis and Rheumatism 2002;46(11):2983-9.

128. Steen VD, Follansbee WP, Conte CG, Medsger TA. Thallium perfusion defects predict subsequent cardiac dysfunction in patients with systemic sclerosis. Arthritis and Rheumatism 1996;39(4):677-81.

129. Simeon CP, Armadans L, Fonollosa V, Vilardell M, Candell J, Tolosa C, et alli. Survival prognostic factors and markers of morbidity in Spanish patients with systemic sclerosis. Annals of the Rheumatic Diseases 1997;56(12):723-8.

130. Simeon CP, Armadans L, Fonollosa V, Solans R, Selva A, Villar M, et alli. Mortality and prognostic factors in Spanish patients with systemic sclerosis. 2003;42(1):71-5.

131. Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. Epidemiologia Clínica:elementos essenciais.: Artes Médicas; 1996.

132. Farmer R, Gifford R, Hines E. Prognostic Significance of Raynaud`s Phenomenon and Other Clinical Characteristics of Systemic Scleroderma. A study of 271 Cases. Circulation 1960;XXI:1088-1095.

133. Medsger T, Steen V. Classification, Prognosis. In: Clements PJ, Furst DE, editors. Systemic Sclerosis. Baltimore: Williams and Wilkins; 1996.

ARTIGO ORIGINAL EM INGLÊS

Predicting Mortality in Systemic Sclerosis: Analysis of a Cohort of 309 French Canadian Patients with Emphasis on Features at Diagnosis as Predictive Factors for Survival

Scussel-Lonzetti, Lilian M.D; Joyal, France M.D; Raynauld, Jean-Pierre M.D; Roussin, André M.D; Rich, Éric M.D; Goulet, Jean-Richard M.D; Raymond, Yves Ph.D.; Senécal, Jean-Luc M.D.

INTRODUCTION

Abbreviations used in this article: ACA, anticentromere autoantibodies,anti-topo I, autoantibodies to DNA-topoisomerase I, CSR, cumulative survival rates, DLCO, carbon monoxide diffusion capacity of the lungs, ECG, electrocardiogram, ESR, erythrocyte sedimentation rate, MCP, metacarpophalangeal joints, NCM, nailfold capillary microscopy, RA, rheumatoid arthritis, SLE, systemic lupus erythematosus, SMR, standardized mortality ratios, SSc, systemic sclerosis.

Systemic sclerosis (SSc), or scleroderma, is a systemic autoimmune disease characterized by microvascular involvement, fibroblast activation and excessive production of collagen with resulting skin and visceral fibrosis, and the presence of specific autoantibodies. The skin, lungs, gastrointestinal system, heart, and kidneys are major SSc targets. Raynaud phenomenon is present in most patients. The microvascular damage is reflected in nailfold capillary changes readily identified by nailfold capillary microscopy (NCM), including capillary loss and dilatations[19,29]. Autoantibodies to centromeres (ACA) and to DNA-topoisomerase I (anti-topo I) are also strongly associated with SSc[47,51].

SSc has a worldwide distribution[42]. For example, SSc populations have been characterized in patients from the United States[3,43], France[14,33,48], Japan[22,39], Australia[4], and in English Canadians[25]. Genetic background

modulates the expression of SSc, particularly autoantibodies[21,38]. French Canadians are the descendants of approximately 10,000 emigrants from France who settled in Canada between 1608 and 1760[24]. Due to a combination of historic factors, including the 1760 Conquest of New France by England, and the implementation of English rule in 1763, which led to cessation of immigration from France, French Canadians developed relatively in isolation well into the 20th century. Co-assimilation between English and French Canadians did not occur. The resulting relative genetic homogeneity confined in the same geographic environment makes it of interest to study expression of genetically modulated diseases[5,15]. Therefore we and others have been studying systemic autoimmune diseases in this population[13,35,41,49]. Since, to our knowledge, no detailed study has reported thus far on SSc in French Canadians, the first objective of this report was to describe SSc features at diagnosis in this population.

Mortality and factors predictive for decreased survival in patients with SSc have been the focus of interest for over 30 years[32]. However, review of the literature revealed limitations in data interpretation due to small sample size, exclusion of certain patients with SSc, lack of uniform definitions for subsets, less than optimal date of entry into study, lack of use of multivariate analysis to identify factors predictive for mortality, and omission of standardized mortality ratios (SMR) to assess the mortality burden due to SSc in comparison with the general population. Relatively few studies have avoided these pitfalls[2,7,18,25]. Therefore, the second objective of this report was to use multivariate analysis to identify at diagnosis factors predictive for mortality in our large cohort of well-

defined patients encompassing the full spectrum of SSc. We were particularly interested in defining the predictive value of ACA, anti-topo I, and NCM. We also wished to determine SMR in our patient population, and to compare our data with other major series.

Patients and Methods

Design and patients

A prospective cohort design was used. Between 7 April 1984 and 22 September 1999, SSc was diagnosed at first presentation in 309 new, consecutive, and unselected French Canadian patients at the Connective Tissue Diseases and Vascular Medicine Clinics of Notre-Dame Hospital in Montreal, a tertiary care academic center and a major French Canadian hospital founded in 1880. The clinical diagnosis of SSc was made without awareness of NCM, ACA, and anti-topo I results. Patients were classified as French Canadians if their 4 grandparents were French Canadians.

SSc subsets

Patients were classified as fulfilling American College of Rheumatology (ACR) 1980 preliminary SSc criteria or not, based on the presence or absence of the major criterion, that is, sclerodermatous skin involvement proximal to metacarpophalangeal (MCP) joints (including facial skin thickening), or 2 or more of the minor criteria: 1) sclerodactyly, 2) digital pitting scars or loss of substance of the distal finger pad, and 3) bibasilar pulmonary fibrosis[46].

Because ACR SSc criteria exclude some patients who have received a diagnosis of definitive SSc from experienced clinicians[12,36,40,53], patients were

also categorized into 1 of 4 SSc subsets using a slightly modified version of the definitions described by Barnett et alli.[4], Giordano et alli.[12], and Ferri et alli.[11] and based on the extent of sclerodermatous skin involvement, as shown in Figure 1: diffuse (must include trunk involvement); intermediate (must include upper extremities proximal to MCP joints without trunk involvement); limited (skin involvement restricted to sclerodactyly, plus Raynaud phenomenon, plus the presence in most patients of at least a third CREST manifestation, that is, calcinosis, SSc-type esophageal involvement, and clinically visible capillary telangiectasias); and normal skin. Inclusion in the normal skin group required the absence of any sclerodermatous skin involvement, the presence of Raynaud phenomenon, plus at least 1 of the following: peripheral vascular manifestation (clinically visible capillary telangiectasias of the hands, mucosal membranes, and/or face, clinically visible nailfold capillaries, digital tip ulcers or pitting scars, loss of distal finger pad) and/or visceral manifestation (as defined below under target organ involvement)[12,36]. This classification was selected because its 4 mutually exclusive subsets reflect better the clinical heterogeneity of SSc and may be prognostically superior to the traditional subdivisions into diffuse and limited subsets[26]. Patients with overlap syndrome features, mixed connective tissue disease, or anti-RNP autoantibodies are excluded in this classification. Raynaud phenomenon was defined by at least 2 of 3 phases of color changes (white, blue, red), usually induced by cold exposure, and involving at least 1 finger of both upper extremities.

Nailfold capillaroscopy

NCM was performed according to a standardized protocol as previously described[19,28,52]. All digits of both hands were examined by a trained research nurse who recorded observations, followed by verification by 1 of the authors (FJ or AR). Interobserver agreement was high (kappa = 0.95). All observers were blinded to the diagnosis, subset classification, and disease duration. They were not blinded to SSc signs of the hands. Observation was performed with an SR stereomicroscope (Carl Zeiss Inc, Montreal) at 8 to 50 magnification using a cool source of illumination and equipped with an eyepiece incorporating a 19.7 µ microscale allowing precise and reproducible measurements of capillary dilatation[28]. The following were recorded: degree of capillary dilatation (0 = normal; 1 = borderline, <2 x normal diameter; 2 = definitely dilated, ≥2 x but ≤4 normal diameter; 3 = extremely dilated, > 4 x normal diameter), and avascular areas (A = no capillary loss; B = rare avascular areas; C = moderate capillary loss; D = extensive capillary loss). The capillary origin of clinically visible telangiectasias of the hands was confirmed by NCM, that is, venular telangiectasias were excluded. In our patient population, the specificity of grade 2 or 3 capillary dilatations for SSc ranges from 95.6% to 100%, as determined in essential Raynaud (n= 507), systemic lupus erythematosus (SLE, n = 27), and rheumatoid arthritis (RA, n = 20) controls. These SLE and RA controls were selected because all had Raynaud phenomenon. Using the same controls, the specificity of grade C or D avascular areas for SSc ranges from 93.1% to 100%[40].

Evaluation at diagnosis

A detailed history and physical examination were performed according to a standard SSc protocol, including a modified Rodnan skin score based on the degree (scored on a scale of 0-4) of skin hidebinding/tethering[44].

Laboratory tests included complete blood count, erythrocyte sedimentation rate (ESR), serum creatine kinase (CK), creatinine and urea, urinary analysis, radiogram of the hands and chest, pulmonary function tests (PFTs) (spirometry and carbon monoxide diffusion capacity [DLCO]), esophagus evaluation (by barium swallow or manometry or scintigraphy) and electrocardiogram (ECG). A chest radiogram was performed in 78% (n= 241) of patients, and PFTs, esophagus evaluation, and ECG were each performed in 72% (n= 223) of patients, as clinically indicated.

ACA were detected by indirect immunofluorescence on HEp-2 cells (Antibodies Inc, Davis, CA) as described previously[52]. Anti-topo I antibodies were measured by ELISA as described, using as positive control a reference anti-topo I serum from the Centers for Disease Control (Atlanta, GA)[17]. The negative controls consisted of 46 normal adults, 31 patients with RA, and 46 patients with SLE.

Definitions for target organ involvement

These were according to Steen et al.[45], with slight modifications: a) esophagus: SSc changes in the distal esophagus (contractions of weak amplitude, slow or absent contractions, distension, hypotonia or atonia of the lower esophageal sphincter); b) lungs: bibasilar interstitial fibrosis on chest radiogram, isolated DLCO reduction (≤ 70% of predicted normal value) or restrictive syndrome on PFTs; c) heart: symptomatic pericarditis, congestive heart failure, increased P2, and EKG alterations related to SSc (including right or left bundle branch block, left anterior fascicular block, sinus bradycardia, and supraventricular or ventricular dysrhythmia);d) kidneys: SSc renal crisis with malignant hypertension and/or rapidly progressive renal failure; and e) peripheral joints: arthralgia, prolonged morning stiffness (>30 minutes), and synovitis.

Data collection and analysis

Data were collected on a standardized clinical, visceral extension and NCM protocol encompassing 215 variables, and entered into an Access database. The onset of SSc was defined as the date of onset of the first SSc symptom. The mean disease duration at diagnosis was the interval between the date of onset of the first SSc symptom and the first visit. Chi-square analysis was performed for frequency comparisons among subsets (using the Fisher 2-tailed exact test, where applicable), and the t-test was used for comparison of group means using InStat and Prism 3.0 software (GraphPad Software, San Diego, CA). Kaplan-Meier curves were constructed to estimate survival, and cumulative survival curves were compared using the log-rank statistic. The associations between variables present at baseline and mortality were

assessed using univariate Cox proportional hazards regression analysis. The strongest independent predictor variables were identified by stepwise Cox proportional hazards regression analysis, using SPSS statistical software (Chicago, IL). To determine if the rate of death in our SSc cohort was increased compared to the general population, SMR were computed using age-(quintiles) and gender-specific annual mortality rates in the Province of Quebec for the period 1983-1997 obtained from Statistics Canada. The SMR was computed as the ratio of the observed deaths from all causes in our cohort to the number of expected deaths[20]. The 95% confidence intervals for the SMR were obtained by regarding the observed number of deaths as a Poisson variable and finding its related intervals from tables based on Poisson distribution.[1]

Survival data

The vital status (alive or deceased) was verified by 3 methods. First, patient charts were reviewed to determine the last follow-up. Patients were classified as alive if they were followed up on or after 31 August 2000. For patients deceased in hospital, the cause(s) of death recorded on the discharge summary and autopsy report was noted. Second, the physicians-in-charge of patients lost to follow-up were asked by mail to fill in a questionnaire inquiring about the vital status of their patient and, if applicable, the date and cause(s) of death. Third, after authorization was obtained from the Access to Information Commission of Quebec, the vital status, date, and cause(s) of death of the 309 cohort patients were obtained from the Quebec Statistics Institute.

RESULTS

Demographics

Of the 309 cohort patients, 50 (16.2%) were diagnosed as normal skin, 152 (49.2%) as limited, 78 (25.2%) as intermediate, and 29 (9.4%) as diffuse SSc (Table 1). The ACR SSc criteria were fulfilled by 158 patients (51.1%). As expected, all diffuse and intermediate SSc patients fulfilled the ACR major criterion, and none of the normal skin patients fulfilled ACR criteria. In the limited group, 51 (33.5%) patients fulfilled at least 2 ACR minor criteria (that is, they had sclerodactyly plus at least 1 other minor criterion). The exclusion of bona fide limited SSc patients by ACR SSc criteria has been addressed elsewhere[40].

The overall cohort female to male ratio (F:M) was 6:1. As shown in Table 1, the F:M ratios were 11.5:1 in the normal skin subset, 6.6:1 in the limited, 6:1 in the intermediate, and 2.6:1 in the diffuse subsets, respectively. The overall mean age +/- standard deviation (SD) at disease onset was 39.9 +/- 13.9 years for women versus 43.7 +/- 11.4 years for men (p= 0.08). The mean age at disease onset was similar in all subsets. The overall mean age at diagnosis was 49.4 +/-13 years for women versus 48 +/- 11 years for men. The overall mean disease duration at diagnosis was significantly shorter in men than in women (4.3 +/- 5.2 years versus 9.3 +/- 10.8 years, respectively, p = 0.003). The median disease durations at diagnosis were 3, 6, 2.7, and 1 year(s) in the 4

SSc subsets, respectively, from normal to diffuse. This was significantly shorter in the diffuse versus intermediate ($p < 0.05$) or limited ($p < 0.001$) subsets.

Clinical features

Table 2 compares the subsets in regard to the extent of skin involvement and the frequency of target organ involvement at diagnosis. Raynaud phenomenon was the most common manifestation of SSc, occurring in 86%-100% of patients in the normal skin, limited, and intermediate subsets. However, the frequency of Raynaud decreased to 48.3% in patients with diffuse SSc, where puffy hands were more common. The mean skin score was markedly different, ranging from 0 in the normal skin subset, to 5.4, 31, and 64 in the other subsets, respectively ($p < 0.0001$).

Esophageal involvement was equally common, ocorring in 38%-44% of patients. Pulmonary involvement detected radiologically and/or on PFTs at diagnosis was noted with increasing frequency from the normal skin to diffuse subsets, that is, in 10% 18,4%, 33.3%, and 51,7% of the SSc subsets, respectively ($p<0.0001$). Heart involvement shown by ECG abnormalities occurred in 11.5% and 20.6% of intermediate and diffuse SSc patients, respectively. No patient presented with renal crisis but this was observed in 6 patients within 1 year of diagnosis. Articular involvement at diagnosis was common, occurring in 23%-43.6% of patients, and more commonly in the intermediate and diffuse subsets ($p = 0.008$). An ESR ≥25 mm/h and anemia

(hemoglobin ≤12.5 g/dL) were most common in patients with intermediate and diffuse SSc.

ACA and anti-topo I autoantibodies

Table 3 shows that the frequency of ACA decreased from 50% in patients with normal skin and limited SSc to 34.6% and 3.4% in the intermediate and diffuse subsets, respectively ($p < 0.0001$). It is noteworthy that the frequency of ACA was greater in limited versus intermediate SSc ($p = 0.036$), and in intermediate versus diffuse SSc ($p = 0.009$). The frequency of anti-topo I without ACA was similar in limited (10.5%), intermediate (12.8%), and diffuse SSc (13,8%) (see Table 3). In our anti-topo I ELISA, the cutoff point for positivity was defined as 8 SD above the mean in controls. Setting the cutoff point at 16 SD above the mean did not significantly change the frequency or distribution of anti-topo I in patients without ACA (normal skin 0%, limited 9.2%, intermediate 12.8%, diffuse SSc 13.8%). Lowering the cutoff point to 4 SD above the mean was not associated with a greater frequency of anti-topo I in diffuse SSc and decreased the specificity of the autoantibody (normal skin 4%, limited 12%, intermediate 18%, and diffuse SSc 13.8%). The association of ACA and anti-topo I was observed in only 2.3% of patients, as reported[50] (see Table 3).

Association of anti-topo I autoantibodies with pulmonary fibrosis

Of 34 patients with pulmonary fibrosis, 29.4% (n = 10) expressed anti-topo I. In contrast, of 240 patients without pulmonary fibrosis, only 9.6% (n = 23) expressed anti-topo I ($p = 0.0028$).

Sensitivity of nailfold capillaroscopy for SSc

Table 4 shows that the frequency of moderate or extensive capillary loss (grade C or D) at diagnosis was 24.5% in the normal skin group, 63% in the limited group, and 79% in the other subsets ($p < 0.0001$).The sensitivity of NCM at diagnosis for the various subsets ranged from 73.5% to 91.6%, with an overall sensitivity of 84.6%.

Association of severe capillary loss with more extensive skin involvement

The mean skin score was significantly greater in patients with more severe capillary loss (22.9 ± 2.1 SD for grade C or D versus 12.3 ±1.8 SD for grade A or B capillary loss, $p< 0.002$). No association was found between the skin score and extend of capillary dilatations.

Severe nailfold capillary abnormalities occur earlier in more severe SSc subsets

To determine if more abnormal NCM profiles were a function of disease duration, the mean disease duration at diagnosis was compared in the cohort subdivided according to moderate or extensive capillary loss (grade C or D) versus normal capillaries (grade A or B). Disease duration was significantly longer in patients with grade C or D (n = 183) versus grade A or B (n = 111) avascular areas (9.6 ± 11 yr versus 6.7 ± 8.8 yr, p = 0.01). However, in patients with grade C or D capillary loss, the mean disease duration at diagnosis was shorter in diffuse (2.1 ± 2.6 yr) than in normal skin (6.6 ± 10.3 yr), limited (12.2 ± 11.4 yr), and intermediate SSc (8.6 ± 11.1 yr) (by analysis of variance [ANOVA], p = 0.001). Similarly, disease duration was longer in patients with capillary telangiectasias (n = 129) than in those without (n= 165) (13 ± 12 yr versus 5.2 ± 7.7 yr, p <0.0001). Furthermore, in patients with more severe capillary dilatations the mean disease duration was shorter in diffuse (2.6 ± 3.6 yr) than in normal skin (6.2 ± 9.4 yr), limited SSc (10.8 ± 11.2 yr), and intermediate SSc (6 ± 7.7 yr) (by ANOVA, p = 0.001).

These data suggested that the rate of onset of severe nailfold capillary abnormalities might vary according to SSc subsets. Indeed, as shown in Figure 2, Kaplan-Meier curves revealed that the rate of onset of moderate or extensive capillary loss varied strikingly among the 4 SSc substes (by log-rank test, chi-square 48.6, p< 0.0001). The proportion of patients disclosing no or rare avascular areas (grade A or B) decreased more rapidly in diffuse compared with

intermediate subsets (by log-rank test, p = 0.003) and in intermediate compared with limited subsets (p = 0.0001). Similarly, in the case of severe (grade 2 or 3) capillary dilatations, the rates of onset were significantly different among the 4 SSc subsets (by log-rank test, p = 0.001, data not shown), with abnormally dilated capillaries occurring more rapidly in diffuse compared with intermediate subsets (p = 0.063), and in intermediate compared with limited subsets (p = 0.003, data not shown).

Mortality

Of the 309 SSc patients, 66 (21.3%) died (Table 5). The percentage of deaths per subset increased from 8% in the normal skin group to 21%, 26.9%, and 31% in the other subsets, respectively (p= 0.039). The major cause of death was SSc, accounting for 35 (53%) deaths. Whereas none of the deaths was SSc-related in the normal skin subset, 43.8%, 57.1%, and 100% of the deaths were SSc-related in the limited, intermediate, and diffuse subsets, respectively (p = 0.004).

The second overall cause of death was cancer, accounting for 20% (n = 13) of deaths in our cohort. The cancers were carcinomas of the lungs (n= 5), breast (n = 3), biliary tract (n = 2), pancreas (n = 1), multiple myeloma (n = 1), and lymphoma (n = 1). The third most common cause of death was atherosclerosis (n = 10, 15%). Seven of these patients died of acute myocardial infarction (4 in the limited and 3 in the intermediate subsets) and in the 3 other patients the cause of death was severe atherosclerosis obliterans.

Atherosclerosis accounted for 25%, 15.6%, and 19% of deaths in the normal skin, limited, and intermediate subsets, respectively. Lastly, other causes accounted for 8 (12%) deaths, attributed to chronic obstructive pulmonary disease (n = 3), pneumonia, skull fracture, drug intoxication, otitis media, and asphyxia.

The organ-specific causes of deaths attributed to SSc were renal failure (20% of deaths), pulmonary arterial hypertension (11.4%), myocardial involvement (11.4%), primary biliary cirrhosis with portal hypertension and variceal bleeding (11.4%), small intestinal involvement (8.5%), and pulmonary fibrosis (5.7%). Thus pulmonary involvement was the second cause of death, accounting for 6 (17.1%) deaths. In one-third of patients, the death certificate did not specify the organ.

Mortality rates

Table 6 shows that SMR are markedly increased in the limited, intermediate, and diffuse SSc subsets in comparison with the Quebec general population. In particular, the SMR are significantly increased in women in these 3 subsets. The highest SMR of 8.06 is observed in women with diffuse SSc. The overall SMR is 2.69.

Survival

To avoid a "bias of eternity"[10,30], survival was calculated using as time 0 the date of diagnosis of SSc. The cumulative survival rates (CSR) for all causes of death in the 4 subsets, from normal to diffuse, were 93.5%, 91.7%, 90.8%, and 78.6% at 5 years, and 90.6%, 79%, 75.9%, and 62.4% at 10 years, respectively. To analyze the specific impact of SSc on survival, CSR were determined using only SSc-related deaths, and the results are shown in Figure 3. The CSR for the 4 subsets from normal to diffuse were 100%, 97%, 94%, and 78.6% at 5 years, and 100%, 89%, 86%, and 62.4% at 10 years, respectively. Comparison of the survival curves by log-rank test revealed significant differences (chi-square 20.7, p = 0.0001) (see Figure 3). It is noteworthy that the log-rank test result between limited and intermediate SSc was not significant (p = 0.2). In contrast, the log-rank test between intermediate and diffuse SSc survival curves revealed a significant difference (p = 0.03), as well as between limited and diffuse survival curves (p = 0.001) (see Figure 3).

Predictors for survival

We used first a univariate Cox regression model to test various factors present at diagnosis for their ability to predict mortality[2,7]. As shown in Table 7, variables significantly associated with increased mortality were age, sclerodermatous skin involvement proximal to MCP joints, skin involvement of the trunk, abnormal ECG, DLCO ≤70% of the normal predicted value, ESR

≥25mm/h, hemoglobin level ≤ 12.5 g/dL, and presence of anti-topo I. For every increase in year of age, there was a 5% increase in mortality. The strongest increases in mortality were associated with trunk involvement and increased ESR (hazards ratios 5.7 and 5.8 respectively). Reduced survival was also associated with an age greater or equal to 40 years at diagnosis (hazards ratio 3.89, 95% confidence intervals 1.18-12.7, data not shown). A raised serum creatinine level and grade C or D capillary loss were not significantly associated with mortality. We note that the presence of ACA was associated with a slight reduction in mortality, but this was not significant.

To identify independent predictor variables, multivariate analysis was performed using stepwise Cox regression after removal of NCM abnormalities, since data were available in only 294 patients. As shown in Table 8, the following variables at diagnosis independently predicted subsequent mortality: skin involvement of the trunk, age, DLCO ≤70% of predicted normal value, ESR ≥25 mm/h and hemoglobin level ≤12.5 g/dl. When this analysis was repeated in the 294 patients in whom NCM data were available, grade C or D capillary loss did not emerge as independently predictive of death. Table 9 shows the observed mortality according to the number of predictive factors identified in Table 8. The observed mortality increased from 2% in patients with none of the risk factors to 75% in patients with 4 risk factors.

Dividing the subset of intermediate SSc based on degrees of skin involvement below and above the elbow

Because of the significant differences in various SSc manifestations and mortality between the intermediate subset and other subsets, we wondered if the apparent distinctive features of the intermediate subset might be artifactual, that is, due to the blending of more limited SSc-like patients (the below-the-elbow group) with more diffuse SSc-like patients (the above-the-elbow group). Therefore, the intermediate subset was divided into patients with below the elbow skin involvement only (n = 58 patients) and those with above the elbow skin involvement (with or without forearm involvement, n = 20 patients). Comparison of various target organ involvement as in Table 2 yielded no significant difference between the 2 groups (data not shown). It is noteworthy that the frequency of ACA was similar in both groups (below-elbow n = 21, 36.2%, versus above-elbow n = 6, 30%, p = 0.7). Similarly, the frequency of anti-topo I was similar in both groups (below-elbow n = 9, 15.5%, versus above-elbow n = 1, 5%, p = 0.43). The frequency of death from all causes was similar in both groups (below-elbow n = 16, 27.6%, versus above-elbow n = 5, 25%, p = 1), as was the frequency of SSc deaths (below-elbow n= 9, 15.5%, versus above-elbow n = 3, 15%, p = 1).

DISCUSSION

To our knowledge, this is the first in-depth report on SSc in a large cohort of French Canadians. Similarities between French Canadian SSc patients and other cohorts include a strong female predominance of the disease, onset in the late fourth decade or early fifth decade, frequency of ACA in the various subsets, and strong association between pulmonary fibrosis and anti-topo I autoantibodies[25,42,53]. However the frequency of anti-topo I in French Canadians with diffuse SSc (13.8%) is the lowest reported. In other reports, the frequency of anti-topo I in diffuse SSc varied from 22% in Japanese patients[34], 28% and 33% in Australian and Pittsburgh patients, respectively[4,45], to over 50% in Italian patients[11,12]. In contrast, the frequency of anti-topo I in French Canadians with limited SSc (10.5%) is similar to the 9%-18% frequency in other series[4,8,34,45].

This low frequency of anti-topo I in French Canadians with diffuse SSc is intriguing. The frequency of SSc autoantibodies varies depending on ethnic and racial groups[16,38]. Kuwana et al.[21,23] showed that when patients are divided according to SSc subsets, significant racial differences in the frequency of certain autoantibodies are still apparent. It was suggested that, within each subset, racial differences in immunogenetic background were responsible for these trends[21,23]. Given this unusually low frequency of anti-topo I, and since the anti-topo I immune response is genetically modulated and tightly linked to HLA-DQB1, DRB1, and possibly DPB1 alleles[16,37], it would be of interest to study MHC class II alleles in French Canadian SSc patients, and to determine what other antinuclear autoantibody specificities are present in these patients

with diffuse SSc. Finally, since anti-topo I is associated with pulmonary fibrosis in our patients[9], it would be of interest to determine if the low incidence of anti-topo I is associated with a lower incidence of pulmonary fibrosis on follow-up than in other cohorts.

Table 10 compares various mortality data among the present study and other international SSc studies selected for their large number of patients, similar subset definitions, and use of multivariate analyses to identify factors predictive for mortality[2,4,6,7,18]. Patient accrual spans from 1953 to 1999, allowing comparison of SMR and CSR over time. Examination of CSR values in Table 10 reveals a striking apparent improvement in survival among SSc subsets over time. In the patients collected by Barnett et al.[4] between 1953 and 1983, the 10-year survival rates in the limited, intermediate, and diffuse subsets were 71%, 58%, and 21%, respectively. In patients collected by Lee et al.[25], intermediate and diffuse SSc patients seen between 1979 and 1990 had 9-year survival rates of 64% and 57%, respectively. In the present study, where patients were collected between 1984 and 1999, the 10-year CSR in the limited, intermediate, and diffuse subsets were 79%, 75.9%, and 62.4%, respectively. Nevertheless, despite improved survival, the prognosis of diffuse SSc continues to be poor[43], with high excess mortality as shown by SMR in English Canadian, British, Danish, and French Canadian patients (see Table 10). In addition, SMR results demonstrate excess mortality in the intermediate and limited subsets as well.

Using multivariate analysis, we have identified at diagnosis several factors strongly and independently predictive for SSc-related death: sclerodermatous skin involvement of the trunk, decreased DLCO, elevated ESR, anemia, and increasing age. Moreover, the combination of these factors was associated with a striking additive effect on mortality. As shown in Table 10, most of these predictive factors have been consistently identified in other cohorts as well, that is, age, decreased DLCO, elevated ESR, and anemia. Identification of skin involvement of the trunk in this cohort and not in other cohorts is likely due to different methodology[2,25]. It is instructive that several predictive factors identified in the present study were also identified by Bryan et al.[7] in the univariate analysis of their British patients, that is, age, diffuse skin disease, and anemia. However, these variables did not emerge as predictive for mortality in the multivariate analysis of Bryan et al., possibly due to inclusion of proteinuria (a variable we did not test for) in their multivariate model[7].

These predictive factors are simple to determine at baseline. Their presence identifies patients at high risk for mortality and therefore may justify close medical surveillance, and provide a rationale for early therapeutic intervention.

Taken altogether, these results as well as the SMR data suggest that, despite different ethnic and geographic backgrounds, European and North American SSc patient populations share similar prognostic factors and overall prognosis.

Given previous reports of improved survival associated with the presence of ACA, and decreased survival in the presence of anti-topo I, we were interested in determining whether these variables would emerge as significant in this cohort.

As in British patients[7], we found by univariate analysis that ACA were associated with a decreased but not quite significant reduction in mortality, whereas anti-topo I were associated with a significant increase in mortality.

However, neither autoantibody was independently linked to survival by multivariate analysis, emphasizing the need to use this statistical method in the analysis of autoantibody associations. Similarly, while grade C or D capillary loss was associated with increased mortality by univariate analysis, this was not independently predictive for mortality.

While no predictive value for mortality could be ascribed to NCM abnormalities, we have identified strikingly different rates of onset of severe capillary loss among SSc subsets. Thus 2.5 years after onset of the first SSc symptom, 75% of diffuse SSc patients had already developed severe capillary loss in contrast with only 40% and 15% in the intermediate and limited subsets, respectively. Our data also show that severe capillary loss on NCM is not specific for diffuse SSc since, given enough time, most SSc patients will develop it. Also, more severe capillary loss correlated with more extensive skin involvement. We have shown previously that severity of capillary loss by NCM may correlate as well with visceral involvement[19]. Interestingly, severe organ

involvement in diffuse SSc most often occurs during the first 3 years of disease[43]. Taken together, these data suggest that the degree of capillary loss as detected by NCM may mirror the rate of onset of skin and visceral involvement in SSc and parallel its severity.

We purposely encompassed the full spectrum of SSc in our patient population to obviate 2 common issues due to imperfect current classification schemes[26,30,32,36,40]. The first issue is the exclusion of bona fide limited SSc patients by the ACR preliminary criteria for the classification of SSc. These criteria were not designed for diagnostic purposes but rather with the intent to establish a standard for definite disease to permit comparison of groups of patients from different centers[46]. Nevertheless, in clinical practice these criteria have been perceived and used as diagnostic criteria[53]. It is therefore not unexpected that these criteria are specific but not sensitive for diagnosing SSc and, as pointed out by Wigley[54], that "many of the patients with limited SSc do not meet ACR criteria." This problem has been acknowledged for many years[31,36]. Moreover, experts in the field emphasize that "absence of cutaneous involvement need not prevent the diagnosis of SSc"[27]. We and others have recently submitted novel criteria for the diagnosis of SSc to resolve this issue[27,40]. In the present study, the inclusion of SSc patients with normal skin or with sclerodactyly only is therefore representative of the variability in SSc clinical expression. It is noteworthy that the frequencies of ACA and NCM abnormalities in our patients with normal skin or sclerodactyly only were in keeping with other reports on SSc patients fulfilling ACR criteria for SSc, suggesting that our patients were appropriately included. Finally, given that both

the mean and median disease durations were shorter in our normal skin versus limited SSc groups, it will be of interest to determine if patients in the normal skin group will develop some skin involvement over time.

The second issue is the concept of an "intermediate" subset of SSc, simply based on extent of skin involvement. This concept was endorsed by several investigators[4,11,12,18,40]. Other expert investigators encompass intermediate SSc within the limited and diffuse SSc subsets[26]. Our data provide strong support for the concept of an intermediate SSc subset. In comparison with intermediate SSc patients, our diffuse SSc patients had significantly more skin and lung involvement at diagnosis, and significantly less Raynaud phenomenon, calcinosis, telangiectasias, and ACA. All deaths in diffuse SSc were SSc-related, versus only 57.1% in intermediate SSc. In addition, survival was significantly worst in patients with diffuse SSc. In contrast, patients with limited SSc had significantly less skin, lung, and articular involvement, and more frequent telangiectasias and ACA than those with intermediate SSc. SSc-related deaths occurred less commonly in patients with limited SSc, and survival was significantly better than in those with intermediate SSc. Furthermore, dividing our intermediate patients into subsets of below and above-the-elbow skin involvement revealed no significant differences in the frequency of target organ involvement, ACA, anti-topo I, death from all causes, or death from SSc. This rules out that the intermediate subset might be artifactual, due to the blending of more limited SSc-like patients (the below-the-elbow group) with more diffuse SSc-like patients (the above-the-elbow group). Finally, the concept of an intermediate SSc subset is also strongly supported

physiopathologically by our NCM data showing that the rate of acquisition of severe degrees of capillary loss varies strikingly among SSc subsets. Taken altogether, the data provide compelling clinical, serologic, and prognostic evidence in favor of a distinct intermediate SSc subset.

SUMMARY

Our first objective was to report the presenting features of systemic sclerosis (SSc) in a large cohort of French Canadian patients encompassing the full spectrum of the disease. Our second objective was to identify among these presenting features factors predictive for mortality and to compare these data with those of other series.

Between 1984 and 1999, SSc was diagnosed at first presentation in 309 consecutive and unselected French Canadian patients at a single SSc center; the patients were enrolled in a prospective study and followed until September 2000. Patients were categorized into 4 subsets based on sclerodermatous skin extent: diffuse (trunk, n = 29), intermediate (proximal to metacarpophalangeal joints without trunk, n = 78), limited (sclerodactyly only, n = 152), or normal skin (n = 50) subsets. Data collection was according to a protocol encompassing 215 variables and including nailfold capillary microscopy. Standardized mortality ratios were computed using age- and gender-specific annual mortality rates in the Province of Quebec general population. Vital status was obtained from the Quebec Statistics Institute.

The overall cohort female to male ratio was 6:1. Presenting features varied in frequency in each subset. Anticentromere antibodies were most common in the normal skin and limited SSc subsets (50% of patients), and less common in intermediate and diffuse subsets (34.6% and 3.4%, respectively) (< 0.0001). The frequency of antibodies to DNA-topoisomerase I (anti-topo I) in diffuse SSc

was13.8%. By nailfold capillary microscopy, severe capillary loss was not restricted to any subset. However, the rate of onset of severe capillary loss strikingly varied among the subsets ($p < 0.0001$). Death occurred in 66 (21.3%) patients. SSc was the major cause of death (n = 35, 53%), followed by cancer and atherosclerosis. In the limited, intermediate, and diffuse subsets, 43.8%, 57.1% and 100% of the deaths were SSc-related,respectively ($p = 0.004$). For deaths due to SSc, cumulative survival rates for these subsets were 97%, 94%, and 78% at 5 years, and 89%,86%, and 62% at 10 years, respectively. Survival curves were significantly different ($p = 0.0001$). By stepwise Cox regression, independent predictors for mortality were skin involvement of the trunk, age, carbon monoxide diffusion capacity of the lungs (DLCO) ≤ 70% of predicted normal value, erythrocyte sedimentation rate ≥25mm/h, and hemoglobin level ≤12.5 g/dL. The observed mortality increased from 2% in patients with none of these predictors to 75% in patients with all predictors. Standardized mortality ratios were 2.71, 2.76, and 6.17 in the limited, intermediate, and diffuse subsets, respectively. Further dividing of the intermediate group into skin involvement below versus above the elbow revealed no difference in the frequency of clinical manifestations, anticentromere antibodies, anti-topo, and mortality.

To our knowledge, the present study is the first report on a large French Canadian SSc cohort. The frequency of of anti-topo I in diffuse SSc is the lowest reported thus far. The data provide compelling evidence in favor of a distinct intermediate SSc subset. Several factors predictive for mortality were identified at baseline. These factors are easy to determine and may provide a

rationale for close medical surveillance and early therapeutic intervention in patients at high risk for mortality. Comparison with others series suggests that despite different ethnicities and geographic environments, North Americans and European patients with SSc share similar prognostic factors and overall prognosis. Despite improved survival, SSC continues to be associated with high excess mortality.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank the rheumatologists who participated in patient recruitment and provided feedback for this study. We also thank Nathalie Brassard, BSc, for technical assistance, Charles Quenneville, BSc, for data analysis, Marie-Claude Guertin, PhD, and Melanie Arbour, BSc, for advice on biostatistics, and Pierrette Rego, for secretarial assistance.

REFERENCES

1. Abu-Shakra M, Lee P. Mortality in systemic sclerosis: A comparison with the general population. J Rheumatol 22: 2100-2, 1995.

2. Altman RD, Medsger Jr, TA Bloch DA, Michel BA. Predictors of survival in systemic sclerosis (scleroderma). Arthritis Rheum 34: 403-13, 1991.

3. Arnett FC, Howard RF, Tan F, Moulds JM, Bias WB, Durban E, Cameron HD, Paxton G, Hodge TJ, Weathers PE, Reveille JD. Increased prevalence of systemic sclerosis in a native American tribe in Oklahoma. Arthritis Rheum 39: 1362-70, 1996.

4. 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 Rheumatol 15: 276-83, 1988.

5. Brais B, Bouchard JP, Xie YG, Rochefort DL, Chretien N, Tome FM, Lafreniere RG, Rommens JM, Uyama E, Nohira O, Blumen S, Korczyn AD, Heutink P, Mathieu J, Duranceau A, Codere F, Fardeau M, Rouleau GA, Korcyn AD. Short GCG expansions in the PABP2 gene cause oculopharyngeal muscular dystrophy. Nat Genet 18: 164-7, 1998.

6. Bryan C, Howard Y, Brennan P, Black C, Silman A. Survival following the onset of scleroderma: Results from a retrospective inception cohort study of the UK patient population. Br J Rheumatol 35: 1122-6, 1996.

7. Bryan C, Knight C, Black CM, Silman AJ. Prediction of five-year survival following presentation with scleroderma: Development of a simple model using three disease factors at first visit. Arthritis Rheum 42: 2660-5, 1999.

8. Catoggio LJ, Bernstein RM, Black CM, Hughes GRV, Maddison PJ. Serological markers in progressive systemic sclerosis: Clinical correlations. Ann Rheum Dis 42: 23-7, 1983.

9. Diot E, Giraudeau B, Diot P, Degenne D, Ritz L, Guilmot JL, Lemarie E. Is anti-topoisomerase I a serum marker of pulmonary involvement in systemic sclerosis? Chest 116: 715-20, 1999.

10. Feinstein AR, Sosin DM, Wells CK. The Will Rogers phenomenon. Stage migration and new diagnostic techniques as a source of misleading statistics for survival in cancer. N Engl J Med 312: 1604-8, 1985.

11. Ferri C, Bernini L, Cecchetti R, Latorraca A, Marotta G, Pasero G, et al.. Cutaneous and serologic subsets of systemic sclerosis. J Rheumatol 18: 1826-32, 1991.

12. Giordano M, Valentini G, Migliaresi S, Picillo U, Vatti M. Different antibody patterns and different prognoses in patients with scleroderma with various extent of skin sclerosis. J Rheumatol 13: 911-6, 1986.

13. Goldstein R, Sengar DP. Comparative studies of the major histocompatibility complex in French Canadian and non-French Canadian Caucasians with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 36: 1121-7, 1993.

14. Gouet D, Azais I, Marechaud R, Alcalay M. Barriere H, Bontoux D, Sudre Y. Prognosis of generalized scleroderma. A retrospective study of 78 cases. Rev Med Internet 7: 233-41, 1986.

15. Haegert DG, Francis G. Contribution of a single DQ [beta] chain residue to multiple sclerosis in French Canadians. Human Immunol 34: 85-90, 1992.

16. Harvey GR, McHugh NJ. Serologic abnormalities in systemic sclerosis. Curr Opin Rheumatol 11: 495-502, 1999.

17. Hildebrandt S, Weiner ES, Senecal JL, Noell GS, Earnshaw WC, Rothfield NF. Autoantibodies to topoisomerase I (Scl-70): Analysis by gel diffusion, immunoblot, and enzyme-linked immunosorbent assay. Clin Immunol Immunopathol 57:399-410, 1990.

18. Jacobsen S, Halberg P, Ullman S, Van Venrooij WJ, Hoier-Madsen M, Wiik A, Petersen J. Clinical features and serum antinuclear antibodies in 230 Danish patients with systemic sclerosis. Br J Rheumatol 37: 39-45, 1998. [Medline Link] [BIOSIS Previews Link]

19. Joyal F, Choquette D, Roussin A, Levington C, Senecal JL. Evaluation of the severity of systemic sclerosis by nailfold capillary microscopy in 112 patients. Angiology 43(3 Pt 1): 203-10, 1992.

20. Klein JP, Moeschberger ML. Survival analysis. Techniques for censored and truncated data. New York: Springer-Verlag, p. 169-71, 1997.

21. Kuwana M, Kaburaki J, Arnett FC, Howard RF, Medsger Jr, TA Wright TM. Influence of ethnic background on clinical and serologic features in patients with systemic sclerosis and anti-DNA topoisomerase I antibody. Arthritis Rheum 42: 465-74, 1999.

22. Kuwana M, Kaburaki J, Mimori T, Kawakami Y, Tojo T. Longitudinal analysis of autoantibody response to topoisomerase I in systemic sclerosis. Arthritis Rheum 43: 1074-84, 2000.

23. Kuwana M, Okano Y, Kaburaki J, Tojo T, Medsger Jr. TA Racial differences in the distribution of systemic sclerosis-related serum antinuclear antibodies. Arthritis Rheum 37: 902-6, 1994.

24. Laberge C. Prospectus for genetic studies in the French Canadians, with preliminary data on blood groups and consanguinity. Bull Johns Hopkins Hosp 118: 52-68, 1966.

25. Lee P, Langevitz P, Alderdice CA, Aubrey M, Baer PA, Baron M, et al.. Mortality in systemic sclerosis (scleroderma). Q J Med 82: 139-48, 1992.

26. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger Jr, TA et al. Scleroderma (systemic sclerosis): Classification, subsets and pathogenesis. J Rheumatol 15: 202-5, 1988.

27. LeRoy EC, Medsger Jr. TA Criteria for the classification of early systemic sclerosis. J Rheumatol 28: 1573-6, 2001.

28. Maricq HR. Comparison of quantitative and semiquantitative estimates of nailfold capillary abnormalities in scleroderma spectrum disorders. Microvasc Res 32: 271-6, 1986.

29. Maricq HR, Spencer-Green G, LeRoy EC. Skin capillary abnormalities as indicators of organ involvement in scleroderma (systemic sclerosis), Raynaud's syndrome and dermatomyositis. Am J Med 61: 862-70, 1976.

30. Masi AT. Classification of systemic sclerosis (scleroderma): Relationship of cutaneous subgroups in early disease to outcome and serologic reactivity. J Rheumatol 15: 894-8, 1988.

31. Medsger Jr. TA Comment on scleroderma criteria cooperative study. In: Black CM, Myers AR, eds. Current topics in rheumatology: Systemic sclerosis (scleroderma). New York: Gower, p. 16-17, 1985.

32. Medsger Jr, TA Masi AT, Rodnan GP, Benedek TG, Robinson H. Survival with systemic sclerosis (scleroderma). A life-table analysis of clinical and demographic factors in 309 patients. Ann Intern Med 75: 369-76, 1971.

33. Meyer O. Clinical, serological and immunogenetic studies of systemic sclerosis: A French response to the paper of PJ Maddison. Rev Rhum 58: 371-3, 1991.

34. Okano Y. Antinuclear antibody in systemic sclerosis (scleroderma). Rheum Dis Clin North Am 22: 709-35, 1996.

35. Podrebarac TA, Boisert DM, Goldstein R. Clinical correlates, serum autoantibodies and the role of the major histocompatibility complex in French Canadian and non-French Canadian Caucasians with SLE. Lupus 7: 183-91, 1998.

36. Poormoghim H, Lucas M, Fertig N, Medsger Jr. TA Systemic sclerosis sine scleroderma: Demographic, clinical, and serologic features and survival in forty-eight patients. Arthritis Rheum 43: 444-51, 2000.

37. Reveille JD. Molecular genetics of systemic sclerosis. Curr Opin Rheumatol 7: 522-8, 1995.

38. Reveille JD, Durban E, Goldstein R, Moreda R, Arnett FC. Racial differences in the frequencies of scleroderma-related autoantibodies. Arthritis Rheum 35: 216-8, 1992.

39. Satoh M, Akizuki M, Kuwana M, Mimori T, Yamagata H, Yoshida S, Homma M, Yamamoto T, Sasazuki T. Genetic and immunological differences between Japanese patients with diffuse and limited scleroderma. J Rheumatol 21: 111-4, 1994.

40. Scussel-Lonzetti L, Joyal F, Raynauld JP, Roussin A, Goulet JR, Rich E, Choquette D, Raymond Y, Senecal JL. Updating the 1980 ACR preliminary classification criteria for systemic sclerosis: Addition of severe nailfold capillaroscopy abnormalities markedly increases the sensitivity for limited scleroderma. Arthritis Rheum 44: 735-6, 2001.

41. Senecal JL, Rauch J, Grodzicky T, Raynauld JP, Uthman I, Nava A, Guimond M, Raymond Y. Autoantibodies to human nuclear lamin B1 are strongly associated with lupus anticoagulant antibodies in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 42: 1347-53, 1999.

42. Silman AJ, Black CM, Welsh KI. Epidemiology, demographics, genetics. In: Clements PJ, Furst DE, eds. Systemic sclerosis. Baltimore: Williams & Wilkins, p. 23-49, 1996.

43. Steen VD, Medsger Jr. TA Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. Arthritis Rheum 43: 2437-44, 2000.

44. Steen VD, Medsger Jr, TA Rodnan GP. D-penicillamine therapy in progressive systemic sclerosis (scleroderma): A retrospective analysis. Ann Intern Med 97: 652-9, 1982.

45. Steen VD, Powell DL, Medsger Jr. TA Clinical correlations and prognosis based on serum autoantibodies in patients with systemic sclerosis. Arthritis Rheum 31: 196-203, 1988.

46. 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.

47. Tan EM, Rodnan GP, Garcia I, Moroi Y, Fritzler MJ, Peebles C. Diversity of antinuclear antibodies in progressive systemic sclerosis. Anti-centromere antibody and its relationship to CREST syndrome. Arthritis Rheum 23: 617-25, 1980.

48. Thibierge G, Weissenbach RJ. Concretions calcaires sous-cutanees et sclerodermie. Ann Derm Syph 42: 129-55, 1911.

49. Uthman I, Vazquez-Abad D, Senecal JL. Distinctive features of idiopathic inflammatory myopathies in French Canadians. Semin Arthritis Rheum 26: 447-58, 1996.

50. Vazquez-Abad D, Rothfield NF. Autoantibodies in systemic sclerosis. Int Rev Immunol 12: 145-57, 1995.

51. Weiner ES, Earnshaw WC, Senecal JL, Bordwell B, Johnson P, Rothfield NF. Clinical associations of anticentromere antibodies and antibodies to topoisomerase I. A study of 355 patients. Arthritis Rheum 31: 378-85, 1988.

52. Weiner ES, Hildebrandt S, Senecal JL, Daniels L, Noell S, Joyal F, et al.. Prognostic significance of anticentromere antibodies and anti-topoisomerase I antibodies in Raynaud's disease. A prospective study. Arthritis Rheum 34: 68-77, 1991. [Medline Link] [BIOSIS Previews Link]

53. Wigley FM. Systemic sclerosis-Clinical features. In: Klippel JH, Dieppe PA, eds. Rheumatology. Philadelphia: Mosby, p. 7.9.1-13, 1998.

54. Wigley FM. When is scleroderma really scleroderma? J Rheumatol 28: 1471-3, 2001.

Table 1 - Demography at diagnosis in 309 patients with systemic sclerosis

	Subsets							
	Normal Skin		**Limited**		**Intermediate**		**Diffuse**	
F:M	11.5:1		6.6:1		6:1		2.6:1	
Gender	F	M	F	M	F	M	F	M
No. of patients	46	4	132	20	67	11	21	8
Age at disease onset (yr)*	38 ±13	48 ±15	40 ±14	45 ±12	41± 14	43± 12	44 ±14	39± 8
Median (yr)	37	47	39	45	41	43	42	40
Range (yr)	6-74	32-68	3-72	23-62	10-70	17-63	19-68	30-53
Age at diagnosis (yr)*	46 ±14	49 ±14	51± 12	52± 10	50± 13	46 ±14	47 ±14	41± 7
Median (yr)	44	48	51	52	50	45	47	40
Range (yr)	17-80	34-68	21-75	33-72	19-89	19-68	22-69	33-54
Mean disease duration (yr)*	8 ± 11	1± 1	11 ± 11	7± 6	9 ± 11	3 ± 5	3 ± 4	2 ± 2
Median (yr)	3	1	6	5	4	2	1	1
Range (yr)	0.3-47	0.1- 2	0.2-47	0.3-22	0.2-47	0.5-16	0.1-14	0.3-6

*Mean ± standard deviation.

Table 2 - Skin and target organ involvement at diagnosis in 309 patients with systemic sclerosis*

	Subsets								
Skin and peripheral blood vessels	**Normal skin (n=50)**		**Limited (n=152)**		**Intermediate (n=78)**		**Diffuse (n=29)**		**p Value†**
	No.	**(%)**	**No.**	**(%)**	**No.**	**(%)**	**No.**	**(%)**	
Raynaud phenomenon	50	(100)	152	(100)	67	(86)	14	(48,3)	<0.0001
Mean skin score, SD	0	(0)	5.4	(2.7)	31	(21.5)	64	(29)	<0.0001
Clinically visible telangiectasias	34	(68)	99	(65)	44	(56.4)	10	(34.4)	0.001
Digital ulcers	8	(27.6)	36	(23.7)	30	(38.5)	5	(17.2)	0.01
Loss of distal finger pad(s)	0	(0)	13	(8.5)	16	(20.5)	4	(13.7)	-
Calcinosis	3	(6)	42	(27.6)	25	(32)	2	(6.8)	0.0007
Flexion contractions	9	(18)	69	(45)	55	(70.5)	20	(69)	<0.0001
Puffy hands	13	(26)	54	(35.5)	36	(46)	14	(48)	0.07
Esophagus									
Scleroderma-type abnormalities	19	(38)	67	(44)	33	(42.3)	11	(40)	0.8
Lungs									

DLCO<=70% of predicted normal value									
With radiological fibrosis and/or restrictive syndrome	1	(2)	7	(4.6)	8	(10.2)	5	(17.3)	0.02
No radiological fibrosis or restrictive syndrome	4	(8)	17	(11)	12	(15.3)	7	(24)	0.1
Total with DLCO ≤70% of predicted normal value	5	(10)	24	(15.7)	20	(25.6)	12	(41.4)	0.002
DLCO >70									
With radiological fibrosis and/or restrictive syndrome	0	(0)	4	(2.6)	6	(7.7)	3	(10.3)	-
Total with fibrosis and/or restrictive syndrome	1	(2)	11	(7.2)	14	(17.9)	8	(27.6)	0.0004
Total with any lung involvement	5	(10)	28	(18)	26	(33.3)	15	(51.7)	<0.0001
Heart									

Abnormal ECG	2	(4)	11	(7.2)	9	(11.5)	6	(20.6)	0.057
Kidneys									
Renal crisis within one year of diagnosis	0	(0)	1	(0.6)	2	(2.5)	3	(10.3)	-
Joints									
Peripheral arthralgias	10	(20)	29	(19)	27	(35)	9	(33)	0.04
Morning stiffness > 30 minutes	6	(12)	15	(10)	17	(22)	4	(15)	0.3
Synovitis	2	(4)	6	(3.9)	7	(9)	2	(6.9)	0.4
Total with any joint involvement	13	(26)	35	(23)	34	(43.6)	11	(38)	0.008
Other									
Increased ESR ≥ 25 mm/h	8	(16)	42	(26.7)	34	(43.6)	15	(51.7)	0.0006
Hemoglobin ≤ 12.5g/dL	6	(12)	24	(15.8)	20	(25.6)	9	(31)	0.056

Abbreviations : DLCO = carbon monoxide diffusion capacity of the lungs; ECG= eletrocardiogram; ESR = erythrocyte sedimentation rate.

*Percentages are not based on total number of patients due to missing data.

†By 1-way ANOVA for skin score, t test for the mean skin score (continuous variable) and by chi-square test for independence for dichotomous variables (the latter test was done where n > 0).

Table 3 - Anticentromere (ACA) and anti-topoisomerase I (anti-topo I) autoantibodies in 309 patients with systemic sclerosis

	Subsets										
	Normal skin (n=50)		**Limited (n=52)**		**Intermedgiate (n=78)**		**Diffuse (n =29)**		**All (n =309)**		**p Value***
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	
ACA p Present and anti-topo I absent	25	(50)	75	(49.4)	27	(34.6)	1	(3.5)	128	(41.4)	<0.0001
ACA p Present and anti-topo I absent	0	(0)	16	(10.5)	10	(12.8)	4	(13.8)	30	(9.7)	-
Both ACA and anti-topo I present	0	(0)	4	(2.6)	3	(3.8)	0	(0)	7	(2.3)	-
Both ACA and anti-topo I absence	25	(50)	57	(37.5)	38	(48.8)	24	(82.7)	144	(46.6)	0.0001

*By chi-square test for independence: Normal skin versus limited, p= 1. Normal skin versus intermediate, p= 0.09 Normal skin versus diffuse, p < 0.0001. Limited versus intermediate, p= 0.036. Limited versus diffuse, p < 0.0001. Intermediate versus diffuse, p= 0.0009.

Table 4 - Sensitivity of nailfold capillary microscopy at diagnosis in 309 patients with systemic sclerosis

	Subsets										
	Normal Skin (n=49)		**Limited (n=144)**		**Intermediate (n=77)**		**Diffuse (n=24)**		**All (n=294)**		**p Value***
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	
Avascular areas	37	(75.5)	53	(36.8)	16	(20.7)	5	(20.8)	111	(37.6)	<0.0001
A or B	12	(24.5)	91	(63)	61	(79)	19	(79)	183	(62.4)	
C or D											
Capillary dilatations	22	(45)	48	(33.3)	25	(32.4)	9	(37.5)	104	(35.4)	0.4
0 or 1	27	(55)	96	(66.6)	52	(67.5)	15	(62.5)	190	(64.6)	
2 or 3											
Capillary	27	(55)	74	(51.3)	44	(57)	20	(83.3)	165	(56.2)	0.03
telangiectasias	22	(45)	70	(48.6)	33	(42.8)	4	(16.6)	129	(43.9)	
Absence											
Presence											
Avascular areas	36	(73.5)	122	(84.7)	69	(89.6)	22	(91.6)	249	(84.6)	0.07
grade C or D and/											
or capillary											
dilatations grade 2											
or 3 and/ or nailfold											
telangiectasias											

*By chi-square test for independence.

Table 5 - Frequency and causes of death in 309 patients with systemic sclerosis

Groups	No of Patients	Causes of death	Deaths*	
			Nº	(%)
Cohort	309	Overall deaths	66	(21.3)
		Systemic sclerosis	35	(53)
		Cancer	13	(19.7)
		Atherosclerosis	10	(15.1)
		Other causes	8	(12.1)
Normal skin	50	Overall deaths	4	(8)
		Systemic sclerosis	0	(0)
		Cancer	0	(0)
		Atherosclerosis	1	(25)
		Other causes	3	(75)
Limited	152	Overall deaths	32	(21)
		Systemic sclerosis	14	(43.8)
		Cancer	10	(31.2)
		Atherosclerosis	5	(15.6)
		Other causes	3	(9.4)
Intermediate	78	Overall deaths	21	(26.9)
		Systemic sclerosis	12	(57.1)
		Cancer	3	(14.3)
		Atherosclerosis	4	(19)
		Other	2	(9.5)
Diffuse	29	Overall deaths	9	(31)

	Systemic sclerosis	9	(100)

*By chi-square test for independence: Overall deaths in 4 subsets, p = 0.039.Systemic sclerosis deaths in 4 subsets, p = 0.004.

Table 6 - Standardized mortality ratios (SMR) in the French Canadian systemic sclerosis cohort compared to the Province of Quebec population

Subset	No. of Observed Deaths	SMR	95%CI
Diffuse	9	6.17	2.8-11.7
Women	7	8.06	3.2-16.5
Men	2	5.83	0.7-21
Intermediate	21	2.76	1.7-4.2
Women	17	2.43	1.4-3.9
Men	4	2.8	0.7-7.1
Limited	32	2.71	1.85-3.8
Women	29	2.84	1.9-4
Men	3	1.1	0.2-3.2
Normal skin	4	0.97	0.3-2.5
Women	4	0.94	0.25-2.4
Men	0	0	0-6.4
Overall	66	2.69	2.1-3.4
Women	57	2.55	1.9-3.3
Men	9	1.76	0.8-3.3

Table 7 - Univariate Cox regression analysis of the relationship between risk factors at diagnosis and mortality caused by scleroderma in 309 patients with systemic sclerosis *

	p value	Hazard ratio	95% CI
Age/year	0.0005	1.05	1.02-1.08
Gender	0.84	0.9	0.35-2.3
Limited skin involvement	0.25	0.67	0.34-1.33
Intermediate skin involvement	0.48	1.28	0.63-2.59
Skin involvement proximal to MCP joints	0.003	2.7	1.4-5.4
Skin involvement of the trunk	<0.0001	5.7	2.5-12.6
Creatinine level ≥0.96 mg/dl	0.8	0.9	0.43-1.9
Abnormal ECG	<0.0001	4.5	2.1-9.2
Decreased DLCO ≤70% of predicted	<0.0001	4.3	2.2- 8.4
Increased ESR ≥25 mm/h	<0.0001	5.8	2.6-13.3
Hemoglobin level ≤12.5 gm/dL	0.003	2.8	1.4-5.6
Capillary loss, grade C or D†	0.09	2.05	0.88-4.77
Capillary dilatations, grade 2 or 3†	0.6	0.8	0.4-1.6
Presence of anti-topo I antibodies	0.02	2.3	1.1-5.09
Presence of ACA	0.08	0.53	0.26-1.09

Abbreviations: See previous tables. MCP = metacarpophalangeal joints.

*The last 13 variables were adjusted for age and gender.

†Capillaroscopy data were calculated in 294 patients.

Table 8 - Identification of independent predictor variables for death by stepwise Cox proportional hazards analysis in 309 patients with systemic sclerosis

Variable	No. Patients	P value	Hazards ratio	95% CI
Trunk involvement	29	0.0024	3.6	1.57-8.3
Age/year	309	0.0155	1.036	1.006-1.066
DLCO $\leq$ 70%	61	0.003	2.88	1.43-5.8
Increased ESR $\geq$ 25mm/h	99	0.0014	3.89	1.68-8.95
Hemoglobin $\leq$12.5 gm/dL	57	0.019	2.37	1.15-4.87

Table 9 - Observed mortality from scleroderma according to predictive factors* present at diagnosis in 309 patients with systemic sclerosis

Number of Risk Factors	No.of patients with Risk Factors	No.of Patients Deceased	Observed Mortality (%)
0	148	3	(2.02)
1	97	10	(10.3)
2	46	12	(26)
3	14	7	(50)
4	4	3	(75)

*Skin involvement of the trunk, DLCO ≤ 70% of predicted value, ESR ≥25 mm/h, hemoglobin ≤ 12.5 g/dL.

Table 10 - International Mortality Data for Systemic Sclerosis in Studies Selected for Similar Methodology

Country Publication Date No. Patients First author Reference	Patient Accrual	Cumulative Survival Rates			Standardized Mortality Ratios			Independent Predictors for Mortality by Multivariate Analysis
		Limited (%)	Interme-diate (%)	Diffuse (%)	Limited	Interme-diate	Diffuse	
Australia 1987 177 Barnett 4	1953-1983	10-year (71)	10-year (58)	10-year (21)				
US 1991 264 Altman 2	1973-1977	_ _	Overall 8.5-year(50) Overall 10-year(42) Overall 12-years(30)					Age, DLCO ≤ 50%, Hb ≤ 11g/dL, BUN > 16 mg/dL
English Canada 1992, 1995 237 Lee,Abu-Shakra 1, 25	1979-1990	_	6-year (77) 9-year (75) overall 6-year (76) overall 9-year (61)	6-year (64) 9-year (57)	_ _	3.8 Overall 4.69	6.18	Age, lung involvement, renal involvement, heart involvement

England 1996,1999 280 Bryan 6, 7	1982-1996 (to 1993 for SMR)	overall 5-year (72.9)	_	Overall 4.05		133 Proteinuria, DLCO≥70%, ESR ≥ 25 mm/h	
Dennmark 1998 344 Jacobsen 18	1960-1996	5-years (83) 5-year (71) 10 year (76) 10-year (77) 10-year (59)	5-year (87)	2.1	2.3 Overall 2.9	4.6	
French Canada Present	1984-1999	For SSc deaths only 5-year (97) 5-year (78.6)	5-year (94)	2.71	2.76 Overall 2.69	6.17	Age, DLCO ≤ 70%, ESR ≥

Abbreviations: See previous tables. Hb = hemoglobin; BUN = blood urea nitrogen; SMR = standardized mortality ratios

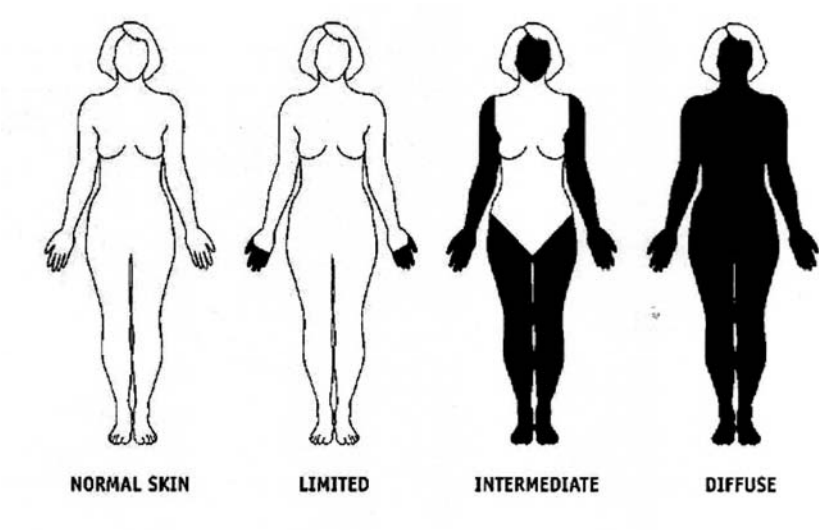

Figure 1 - Classification of patients with systemic sclerosis into 4 subsets based on extent of sclerodermatous skin involvement. Involved skin is indicated in black.

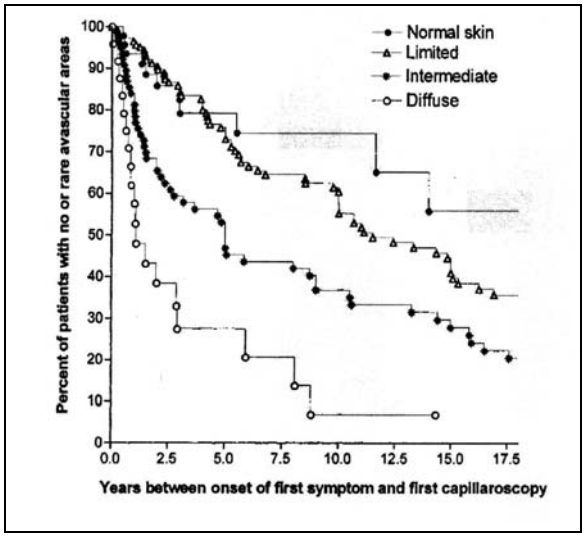

Figure 2 - Comparison of Kaplan-Meier curves for avascular areas by nailfold capillaroscopy in scleroderma subsets. By log-rank test for the 4 subsets, $p < 0.0001$; normal skin versus limited, $p = 0.056$; limited versus intermediate, $p = 0.0001$; intermediate versus diffuse SSc, $p = 0.003$.

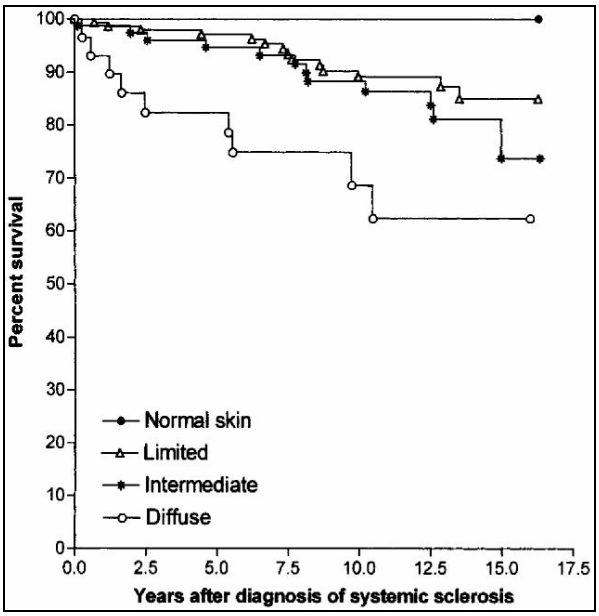

Figure 3 - Kaplan-Meier survival curves for systemic sclerosis (SSc) subsets, showing SSc-related deaths only. Deaths occurred in 0 of 50 normal skin, 14 of 152 limited, 12 of 78 intermediate, and 9 of 29 diffuse SSc patients. By log-rank test for the 4 subsets, p=0.0002; normal skin versus limited, p=0.02; normal skin versus intermediate, p= 0.008; normal skin versus diffuse, p < 0.0001; limited versus intermediate, p=0.2; limited versus diffuse, p=0.001; intermediate versus diffuse, p=0.03.

Predizendo Mortalidade em Esclerose Sistêmica: Análise de uma Coorte de 309 Pacientes Franco-Canadenses com Ênfase nos Achados Iniciais como Fatores Preditivos de Sobrevida

Scussel-Lonzetti, Lilian M.D; Joyal, France M.D; Raynauld, Jean-Pierre M.D; Roussin, André M.D; Rich, Éric M.D; Goulet, Jean-Richard M.D; Raymond, Yves Ph.D.; Senécal, Jean-Luc M.D.

Hospital Notre-Dame, Universidade de Montreal, Montreal, Quebec, Canadá.

INTRODUÇÃO

A Esclerose Sistêmica (ES) ou esclerodermia é uma doença sistêmica auto-imune caracterizada pelo envolvimento da microvasculatura, ativação de fibroblastos e produção excessiva de colágeno, resultando em fibrose da pele e vísceras, e pela presença de auto-anticorpos específicos. A pele, os pulmões, o trato gastrintestinal, o coração e os rins são os principais alvos da ES. O Fenômeno de Raynaud está presente na maioria dos pacientes. O dano na microvasculatura reflete-se nas mudanças nos capilares do leito periungueal, prontamente identificados pela capilaroscopia microscópica periungueal (CPU), incluindo perda de capilares e dilatações[19,29]. Anticorpos contra o centrômero (ACE) e contra a DNA-topoisomerase I (antitopo-I) são também fortemente associados com a ES[47,51].

A ES é uma doença que tem uma distribuição mundial[42]. Populações de pacientes esclerodérmicos, por exemplo, vêm sendo caracterizadas nos Estados Unidos[3,43], na França[14, 33,48], no Japão[22,39], na Austrália[4] e nos canadenses de origem inglesa[25]. Fatores genéticos modulam a expressão da ES, particularmente dos auto-anticorpos[21,38]. Os franco-canadenses são descendentes de aproximadamente 10.000 emigrantes da França que se estabeleceram no Canadá entre 1608 e 1760[24]. Devido a uma combinação de fatores históricos, incluindo a conquista da Nova França em 1760 pela Inglaterra, e a implementação da lei Inglesa de 1763, que levou à interrupção da emigração da França, os franco-canadenses permaneceram em relativo

isolamento durante o século XX. A co-assimilação entre ingleses e franco-canadenses não ocorreu. O resultado é uma homogeneidade genética (parentesco pelo sangue) relativa confinada em uma mesma área geográfica. Torna-se então interessante o estudo da expressão de doenças geneticamente moduladas[5,15]. Portanto, nós e outros investigadores estamos estudando as doenças sistêmicas auto-imunes nessa população[13,35,41,49]. Uma vez que nenhum estudo detalhado já foi descrito sobre os achados da ES nos franco-canadenses, o primeiro objetivo deste artigo é descrever as manifestações clínicas da ES no momento do diagnóstico, nessa população.

A mortalidade e fatores preditivos para uma sobrevida diminuída em pacientes com ES têm sido foco de interesse por 30 anos[32]. Entretanto, a revisão da literatura revelou limitações na interpretação dos dados devido ao reduzido tamanho das amostras, exclusão de determinados pacientes com ES, falta de definição uniforme para os subgrupos, datas de entrada no estudo não-otimizadas, pouco uso de análise multivariável para identificar variáveis preditoras de mortalidade e omissão das razões de mortalidade padronizadas (RMP) para se analisar a mortalidade devida à ES em comparação com a mortalidade na população em geral. Relativamente poucos estudos evitaram esses problemas[2,7,18,25]. Portanto, o segundo objetivo deste relato foi empregar análise multivariável para identificar, no momento do diagnóstico, os fatores preditivos de mortalidade nessa coorte numerosa de pacientes bem definidos com ES, abrangendo todo o espectro da doença. Estamos particularmente interessados em definir o valor preditivo dos anticorpos anticentrômero (ACE), anti-DNA-topoisomerase-I e da CPU. Queríamos, também, determinar as

razões de mortalidade padronizadas nessa população e comparar nossos dados com os de outras grandes séries.

PACIENTES E MÉTODOS

Delineamento e pacientes

O delineamento utilizado foi o de um estudo de coorte prospectivo. Entre 7 de abril de 1984 e 22 de setembro 1999, 309 novos pacientes franco-canadenses consecutivos e não selecionados foram diagnosticados como portadores de ES durante a primeira visita na Clínica de Doenças do Tecido Conjuntivo e Medicina Vascular do Hospital Notre-Dame em Montreal, um centro acadêmico terciário e um grande hospital franco-canadense fundado em 1880. O diagnóstico clínico da ES foi feito sem o conhecimento do resultado da CPU, do ACE, e antitopo-I. Os pacientes eram identificados como franco-canadenses quando tinham os quatro avós franco-canadenses.

Subtipos de ES

Os pacientes foram classificados como preenchendo ou não os critérios preliminares do Colégio Americano de Reumatologia (ACR) de 1980, baseados na presença ou ausência do critério maior, que é o envolvimento esclerodérmico proximal às articulações metacarpofalangeanas (MCF), incluindo envolvimento cutâneo facial, ou dois ou mais critérios menores: 1) esclerodactilia 2) úlceras de polpas digitais ou reabsorção das falanges distais e 3) fibrose pulmonar bibasal[46].

Como os critérios do ACR para ES excluem alguns pacientes que têm diagnóstico definitivo de ES por médicos experientes[12,36,40,53], os pacientes foram também classificados em quatro subtipos, usando uma versão levemente modificada da definição descrita por Barnett et al.[4], Giordano et al.[12] e Ferri et al.[11] e baseada na extensão do envolvimento esclerodérmico cutâneo (Figura 1): Difusa (deve ocorrer envolvimento esclerodérmico do tórax); Intermediária (envolvimento cutâneo proximal às metacarpofalangeanas, sem envolvimento do tronco); Limitada (presença de esclerodactilia mais Fenômeno de Raynaud (FRay) e mais a presença, na maioria dos pacientes, de uma terceira manifestação da Síndrome CREST-calcinose, alterações na motilidade do esôfago devido a ES e telangiectasias capilares clinicamente visíveis. A inclusão no grupo da pele normal exigia a ausência de qualquer envolvimento cutâneo, a presença do Fenômeno de Raynaud, mais pelo menos um dos seguintes: manifestações vasculares periféricas (telangiectasia capilares clinicamente visíveis nas mãos, membranas mucosas, e/ou face, visibilidade clínica dos capilares das pregas periungueais, úlceras de polpas digitais ou perda das falanges distais) e/ou manifestações viscerais (como definidas abaixo, conforme o órgão-alvo acometido)[12,36]. Essa classificação foi selecionada porque reflete melhor a heterogeneidade clínica da ES e porque possibilita ser prognosticamente superior à divisão tradicional nos subtipos de ES difusa e limitada[26]. Pacientes com achados de síndrome de sobreposição, doença mista do tecido conjuntivo, ou presença de anticorpos anti-RNP foram excluídos dessa classificação. O Fenômeno de Raynaud foi definido como mudança bi ou trifásica da coloração das mãos (branco, azul, vermelho),

usualmente induzida pela exposição ao frio, e envolvendo pelo menos um dedo de ambas as mãos.

Capilaroscopia Periungueal

A CPU foi realizada de acordo com protocolo padronizado previamente descrito[19,28,52]. Os dedos de ambas as mãos foram examinados por uma enfermeira treinada em pesquisa que registrou as observações, seguida pela verificação por um dos autores (FJ ou AR). A concordância entre observadores foi elevada (kappa= 0.95). Todos os observadores foram cegos quanto ao diagnóstico, à classificação, aos subtipos e ao tempo de duração da doença. Eles não foram cegos quanto aos sinais de ES nas mãos. As observações foram realizadas com um SR microscópio (Carl Zeiss Inc, Montreal) com aumento de 8 a 50 vezes, usando uma fonte de luz fria para iluminação e equipada com uma lente ocular contendo uma microescala de 19. 7 μ, permitindo uma medida precisa e reproduzível da dilatação capilar[28]. Os seguintes itens foram relatados: grau de dilatação capilar (0= normal; 1= limite da normalidade, <2 x o diâmetro normal; 2= definitivamente dilatado, ≥2 X, mas ≤4 X o diâmetro normal; 3= extremamente dilatado, >4 x o diâmetro normal) e áreas avasculares (A= sem perda capilar; B= raras áreas avasculares; C= perda capilar moderada; D= perda capilar extensa). A origem capilar das telangiectasias clinicamente visíveis das mãos foi confirmada pela CPU, isto é, telangiectasias venulares foram excluídas. Na nossa população, a especificidade das dilatações capilares grau 2 ou 3 para ES varia de 95,6% a

100%, conforme determinado em controles com Raynaud essencial (n= 507), lúpus eritematoso sistêmico (LES, n= 27) e artrite reumatóide (RA, n= 20). Esses controles com LES e AR foram selecionados porque todos apresentavam Fenômeno de Raynaud. Usando os mesmos controles, a especificidade para grau C ou D de áreas avasculares para ES varia de 93,1% a 100%[40].

Avaliação no diagnóstico

Uma história detalhada e exame físico foram realizados de acordo com um protocolo padrão, incluindo o escore de Rodnam modificado baseado no grau (contados numa escala de 0-4) de espessamento/aderência da pele[44]. Os testes de laboratório incluíram hemograma e leucograma, velocidade de sedimentação globular (VSG), níveis séricos de creatinofosfoquinase (CK), creatinina e uréia, análise urinária, radiografia das mãos e tórax, testes de função pulmonar (TFP) (espirometria e capacidade de difusão do monóxido de carbono [DLCO]), avaliação do esôfago (deglutição de bário, manometria ou cintilografia) e eletrocardiograma (ECG). Radiografias de tórax foram realizadas em 78% (n= 241) dos pacientes; provas de função pulmonar, avaliação esofágica e ECG foram realizadas em 72% (n= 223) dos pacientes, conforme indicação clínica. Anticorpos contra o centrômero foram detectados por imunofluorescência direta em células HEp-2 (Antibodies Inc Davis, CA) como descrito previamente[52]. A presença de anticorpos antitopo-I foi medida por ELISA como descrito, usando como referência um controle positivo do *Centers*

for Disease Control (Atlanta, GA)[17]. Os controles negativos foram 46 adultos normais, 31 pacientes com artrite reumatóide e 46 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico.

Definição do envolvimento de órgãos-alvo

A definição do envolvimento sistêmico foi feita de acordo com as definições de Steen et al. com discretas modificações: a) esôfago: alterações devidas à ES no terço distal do esôfago (contrações de fraca amplitude, contrações lentas ou ausentes, distensão, hipotonia ou atonia do esfíncter esofagiano); b) pulmões: fibrose intersticial bibasal, diminuição isolada do DLCO (≤70% do valor normal predito) ou síndrome restritiva nas provas de função pulmonar (PFP); c) coração: pericardite sintomática, insuficiência cardíaca congestiva, aumento do componente pulmonar da 2ª bulha e alterações no ECG relacionadas à ES (incluindo bloqueio de ramo direito ou esquerdo, bloqueio fascicular anterior do ramo esquerdo, bradicardia sinusal, disritmia supraventricular ou ventricular); d) rins: crise renal esclerodérmica com hipertensão maligna e/ou perda de função renal rapidamente progressiva; e) articulações periféricas: artralgia, rigidez matinal prolongada (>30 minutos) e sinovite.

Coleta e análise de dados

Os dados foram coletados com um protocolo padrão envolvendo 215 variáveis digitadas numa base de dados gerada com o programa ACCESS. O início da ES foi definido como a data aproximada do surgimento do primeiro sintoma da ES. A duração média da doença na ocasião do diagnóstico foi o intervalo entre a data do primeiro sintoma e a primeira visita. O teste do qui-quadrado foi usado para a comparação de freqüências entre os subtipos da ES (o teste exato de Fisher foi aplicado quando indicado). O teste t foi utilizado para comparar médias entre os grupos, usando o InStat e Prism 3,0 software (GraphPad software, San Diego, Ca). Curvas de Kaplan-Meier foram construídas para estimar a sobrevida, e as curvas de sobrevida cumulativa foram comparadas, usando o teste estatístico de log-rank. As associações entre as variáveis presentes no momento do diagnóstico e mortalidade foram analisadas utilizando-se a análise univariável de regressão de azares proporcionais de Cox. As variáveis independentes mais fortemente preditoras de mortalidade foram identificadas através da regressão de azares proporcionais de Cox, modo “stepwise”, usando o programa SPSS para análise estatística (Chicago, IL). Para determinar se a mortalidade na nossa coorte estava aumentada, comparando-se com a população em geral, as razões de mortalidade padronizadas (RMP) foram computadas usando quintis de idade e coeficientes de mortalidade anuais específicos de acordo com o sexo na Província de Quebec no período de 1983-1997, obtidas através da *Statistics Canada*. A RMP foi registrada como a proporção entre as mortes observadas de todas as causas na nossa coorte e o número de mortes esperadas[20]. O

intervalo de confiança de 95% para a RMP foi obtido considerando o número de mortes observadas como uma variável Poisson e encontrando seus respectivos intervalos a partir de tabelas de distribuição de Poisson[1].

Dados de sobrevida

O estado vital (vivo ou morto) foi verificado por três métodos. Primeiro, os prontuários dos pacientes foram revisados para determinar a última avaliação. Os pacientes foram classificados como vivos se seguidos até ou depois de 31 de agosto de 2000. Para os pacientes que faleceram no hospital, as causas do óbito no sumário de baixa e necropsia foram apontadas. Em segundo lugar, solicitou-se aos médicos responsáveis pelos pacientes sem acompanhamento que preenchessem um questionário enviado pelos correios, perguntando sobre o estado vital dos seus pacientes e, se pertinente, a data e a causa da morte. Em terceiro, após autorização da Comissão de Acesso à Informação de Quebec (“*Access to Information Comission of Quebec”*), as datas e as causas de morte entre os 309 pacientes foram obtidas no Instituto de Estatística do Quebec.

RESULTADOS

Demografia

Dos 309 pacientes, 50 (16,2%) foram diagnosticados como ES com pele normal, 152 (49,2%) como ES limitada, 78 (25,2%) como ES intermediária e 29 (9,4%) como ES difusa (Tabela 1). Os critérios do ACR estavam atendidos em 158 pacientes (51,1%). Como o esperado, todos os pacientes com ES difusa e intermediária preenchiam o critério maior para ES, e nenhum dos pacientes com a pele normal preenchia os critérios do ACR. No grupo da ES limitada, 51 (33,5%) dos pacientes preenchiam pelo menos 2 critérios menores do ACR (ou seja, eles tinham esclerodactilia e pelo menos mais um critério menor). A exclusão de boa parte dos pacientes com ES limitada pelos critérios do ACR já foi relatada anteriormente[40].

A proporção total de mulheres em relação aos homens (M:H) foi de 6:1. Como visualizado na Tabela 1, a proporção M:H foi de 11,5: 1 na ES com a pele normal, 6,6:1 na ES limitada, 6:1 na ES intermediária, e 2,6:1 na ES difusa. A média de idade e desvio padrão (± DP) de todos os pacientes no início da doença foi 39 ± 13,9 anos para mulheres contra 43,7 ± 11,4 anos para os homens (p= 0,08). A média de idade no início da doença foi semelhante em todos os subgrupos. A média de idade para todos os pacientes no diagnóstico foi 49,4 ± 13 anos para mulheres e comparado a 48 ±11 para homens. A média geral da duração da doença no momento do diagnóstico foi significativamente

mais curta nos homens que nas mulheres (4,3 ± 5,2 anos versus 9,3 ± 10,8 anos, respectivamente, p= 0,003). As medianas do tempo de doença no diagnóstico foram de 3, 6, 2,7 e 1 ano(s) nos quatro subgrupos, respectivamente, do grupo com a pele normal para o difuso, sendo que foi significativamente mais curta no subgrupo com ES difusa do que no com ES intermediária (p< 0,05) ou limitada (p<0,001).

Achados clínicos

A Tabela 2 compara os subgrupos com respeito à extensão do envolvimento cutâneo e à freqüência do envolvimento sistêmico no diagnóstico. O Fenômeno de Raynaud foi a manifestação mais comum, ocorrendo em 86% - 100% dos pacientes no subgrupo da ES com pele normal, ES limitada e ES intermediária. Entretanto, a freqüência do Raynaud diminuiu para 48,3% nos pacientes com ES difusa, onde “puffy hands” foi o achado mais comum. O escore cutâneo médio foi marcadamente diferente, variando de 0 na ES com pele normal a 5,4, 31, e 64 nos outros subgrupos, respectivamente (p < 0,0001). O envolvimento esofágico foi igualmente comum, ocorrendo em 38%-44% dos pacientes. O envolvimento pulmonar detectado radiologicamente e/ou por PFTs no diagnóstico foi notado com uma freqüência aumentando do subgrupo com ES com pele normal ao da ES difusa, isto é 10%, 18,4%, 33,3%, e 51,7% (p < 0,0001). O envolvimento cardíaco demonstrado por alterações no ECG ocorreu em 11,5% e 20,6% dos pacientes com ES intermediária e difusa, respectivamente. Nenhum paciente apresentou como

primeiro sintoma crise renal, mas esta manifestação foi observada em 6 pacientes dentro do intervalo de um ano a partir do diagnóstico. O envolvimento articular no diagnóstico foi comum, ocorrendo em 23%-43,6% dos pacientes e, mais comumente, nos subgrupos de ES intermediária e difusa (p= 0,008). Uma velocidade de sedimentação globular ≥ 25 mm/h e anemia (hemoglobina ≤ 12,5g/dL) foram mais comuns em pacientes com ES intermediária e difusa.

ACE e anticorpos antitopo-I

A Tabela 3 mostra que a freqüência de ACE diminui de 50% nos pacientes com ES e pele normal e ES limitada para 34,6% e 3,4% no grupo da ES Intermediária e difusa, respectivamente (p < 0,0001). A freqüência de ACE foi maior no subgrupo da ES limitada versus a ES intermediária (p = 0,036), e ES intermediária versus difusa (p= 0,0009). A freqüência de antitopo-I sem ACE foi similar na ES limitada (10,5%), intermediária (12,8%), e difusa (13,8%) (Tabela 3). No nosso ELISA para antitopo-I, o ponto de corte para positividade foi definido como 8 DPs acima da média dos controles. Posicionado o ponto do corte em 16 DPs acima da média, não houve uma mudança significativa na freqüência da distribuição do antitopo-I nos pacientes sem ACE (pele normal 0%, ES limitada 9,2%, ES intermediária12,8%, ES difusa 13,8%). Com um ponto de corte de 4 DPs acima da média, não houve um aumento da freqüência de antitopo-I no grupo da ES difusa e houve uma diminuição da especificidade dos anticorpos (pele normal 4%, limitada 12%, intermediária18%

e difusa 13,8%). A associação entre ACE e antitopo I foi observada em somente 2,3% dos pacientes, como descrita[50]

Associação do antitopo-I com fibrose pulmonar

Dos 34 pacientes com fibrose pulmonar, 29,4% (n= 10) expressavam o anticorpo antitopo-I. Em contraste, dos 240 pacientes sem fibrose pulmonar, apenas 9,6% (n = 23) expressavam antitopo-I (p= 0,0028).

Sensibilidade da Capilaroscopia periungueal para ES

A Tabela 4 mostra que a freqüência de perda capilar moderada ou extensa (grau C ou D) no diagnóstico foi 24,5% no grupo com pele normal, 63% no grupo com ES limitada, e 79% nos outros subgrupos (p < 0,0001). A sensibilidade da CPU no diagnóstico para os vários subtipos variou de 73,5% a 91,6%, com uma sensibilidade geral de 84,6%.

Associação de perda capilar severa com envolvimento cutâneo mais extenso

A média do escore cutâneo foi significativamente maior em pacientes com perda capilar mais severa (22,9 ± 2,1 DP para grau de perda capilar C ou D versus 12,3 ± 1,8 DP para grau A ou B de perda capilar, p < 0,002). Nenhuma associação foi encontrada entre o escore cutâneo e a extensão das dilatações capilares.

Anormalidades capilares severas ocorrem precocemente em subtipos mais severos de ES

Para determinar se perfis mais alterados na CPU foram uma função da duração da doença, a duração média da doença, na época do diagnóstico, foi comparada na coorte subdividida de acordo com perdas capilares moderadas ou extensas (grau C ou D) versus capilares normais (grau A ou B). A duração da doença foi significativamente mais longa em pacientes com grau C ou D de áreas avasculares (n= 183) versus grau A ou B (n= 111) (9,6 ± 11 anos versus 6,7 ± 8,8 anos, p= 0,01). Entretanto, nos pacientes com grau C ou D de perda capilar, a média de duração da doença no diagnóstico foi mais curta na ES difusa (2,1 ± 2,6 anos) do que na ES com a pele normal (6,6 ± 10,3 anos), ES limitada (12,2 ± 11,4 anos) e ES intermediária (8,6 ± 11,1 anos) (pela análise de variância [ANOVA], p = 0,001). A duração da doença foi mais longa em pacientes com telangiectasias capilares (n= 129) do que em pacientes sem telangiectasias (n= 165) (13 ± 12 anos versus 5,2 ± 7,7 anos p < 0,0001). Além disso, em pacientes com dilatações capilares mais severas, a média de duração da doença foi mais curta na ES difusa (2,6 ± 3,6 anos) do que em ES com a pele normal (6,2 ± 9,4 anos), ES limitada (10,8 ± 11,2 anos) e ES intermediária (6 ± 7,7 anos) (por ANOVA, n= 0,001).

Esses dados sugerem que a velocidade de início das anormalidades capilares severas poderia variar de acordo com o subtipo de ES. De fato, como mostrado na Figura 2, as curvas de Kaplan-Meier revelam que a velocidade do aparecimento de perdas capilares moderadas ou extensas varia notavelmente

entre os quatro subtipos de ES (pelo teste de log-rank, qui-quadrado 48,6, p < 0,0001). A proporção de pacientes com raras áreas avasculares (grau A ou B) diminuiu mais rapidamente na ES difusa comparada com o subtipo intermediário (pelo teste de log-rank, p = 0,003), e o subtipo intermediário comparado com o limitado (p= 0,0001). No caso de severas dilatações capilares (grau 2 ou 3), a velocidade de início das alterações foi significativamente diferente entre os 4 subtipos (pelo teste de log-rank, p = 0,001, dados não mostrados), com capilares anormalmente dilatados ocorrendo mais rapidamente no subtipo difuso, comparado com o intermediário (p= 0,063), e intermediário comparado com o subtipo limitado (p= 0,003), dados não mostrados.

Mortalidade

Dos 309 pacientes com ES, 66 (21,3%) morreram (Tabela 5). A percentagem de mortes por subtipos aumentou de 8% no grupo de pele normal para 21%, 26,9 % e 31% nos outros subtipos, respectivamente (p= 0,039). A principal causa de mortalidade foi a ES, responsável por 35 (53%) das mortes. Enquanto nenhuma causa de morte foi relacionada à ES no grupo com a pele normal, 43,8%, 57,1% e 100% das mortes foram relacionadas à ES no grupo com ES limitada, intermediária e difusa, respectivamente (p= 0,004).

A segunda causa de morte geral foi câncer, com 20% (n= 13) das mortes na nossa coorte. As neoplasias foram carcinoma de pulmão (n= 5), mama (n=

3), trato biliar (n= 2), pâncreas (n= 1), mieloma múltiplo (n= 1) e linfoma (n= 1). A terceira causa de morte mais comum foi aterosclerose (n= 10 15%). Sete dos pacientes morreram devido a infarto agudo do miocárdio (4 no grupo com ES limitada e 3 no grupo com ES intermediária), e em 3 outros pacientes a causa da morte foi aterosclerose severa obliterante. A aterosclerose contou com 25%, 15,6% e 19% das mortes no grupo com a pele normal, ES limitada e ES intermediária, respectivamente.

Por último, outras causas contando por 8 (12%) das mortes foram atribuídas à doença pulmonar obstrutiva crônica (n= 3), pneumonia, fratura de crânio, intoxicação medicamentosa, otite média e asfixia.

As causas de morte relacionadas a órgãos específicos atribuíveis à ES foram insuficiência renal (20% das mortes), hipertensão arterial pulmonar (11,4%), envolvimento do miocárdio (11,4%), cirrose biliar primária com hipertensão portal e sangramento de varizes (11,4%), envolvimento do intestino delgado (8,5%) e fibrose pulmonar (5,7%). Assim, o envolvimento pulmonar foi a segunda causa de morte, contando com 6 (17,1%) das mortes. Em um terço dos pacientes, o certificado de óbito não especificou o órgão.

Coeficientes de mortalidade

A Tabela 6 mostra que as razões de mortalidade padronizadas ajustadas estão marcadamente aumentadas nos subtipos de ES limitada, intermediária e

difusa em comparação com a população em geral de Quebec. Em particular, as RMP(s) são significativamente aumentadas nas mulheres nesses três subtipos.

Sobrevida

Para evitar o "viés de eternidade"[10,30], a sobrevida foi calculada usando como tempo zero o momento do diagnóstico, a data do diagnóstico de ES. As taxas de sobrevida cumulativa (CSR), ou seja, a probabilidade cumulativa de sobreviver, para todas as causas de morte nos quatro subtipos, do normal ao difuso, foram de 93,5%, 91,7%, 90,8% e 78,6% em 5 anos, e 90,6%, 79%,75,9% e 62,4% em 10 anos, respectivamente. Para analisar o impacto específico da ES na sobrevida, CSR(s) foram determinadas usando somente mortes relacionadas à ES, e os resultados são mostrados na Figura 3. O CSR para os 4 subtipos do normal ao difuso foi de 100%, 97%, 94% e 78,6% em 5 anos, e 100%, 89%, 86% e 62% em 10 anos, respectivamente. Comparações das curvas de sobrevida através do teste de log-rank revelaram diferenças significativas (qui-quadrado 20,7, p = 0,0001) (veja a Figura 3). É digno de nota que os resultados do teste de log-rank entre as curvas de sobrevida da ES limitada e ES intermediária não foram significativos (p= 0,2). Em contraste, as curvas de sobrevida resultantes do teste de log-rank entre o grupo com ES intermediária e difusa revelaram uma diferença significativa (p= 0,03), assim como as curvas de sobrevida entre o subtipo de ES limitada e difusa (p= 0,001).

Fatores preditivos de mortalidade

Usamos primeiro o modelo de regressão de azares proporcionais de Cox no modo univariável para testar vários fatores presentes no diagnóstico quanto a sua habilidade de predizer mortalidade[2,7]. Como mostrado na Tabela 7, variáveis associadas significativamente com um aumento de mortalidade foram idade, envolvimento esclerodérmico da pele proximal às articulações metacarpofalangeanas, envolvimento cutâneo do tronco, ECG anormal, DLCO ≤ 70% do valor normal predito, VSG ≥ 25 mm/h, níveis de hemoglobina ≤ 12,5 g/dl, e presença de antitopo-I. Para cada aumento em um ano na idade, houve um aumento de 5% na mortalidade. O maior aumento na mortalidade foi associado ao envolvimento cutâneo do tronco e a um VSG aumentado (razão de riscos de 5,7 e 5,8, respectivamente). Uma sobrevida reduzida foi também associada com uma idade maior ou igual a 40 anos no diagnóstico (razão de riscos de 3,89, 95% com um intervalo de confiança de 1,18-12,7, dados não mostrados). Um nível elevado de creatinina sérica e perda capilar grau C ou D não foi significativamente associado com a mortalidade. Observamos que a presença de ACE estava associada a uma leve redução na mortalidade, mas isto não foi significativo.

Para identificar variáveis independentes preditoras de mortalidade, análise multivariável foi realizada usando a regressão de Cox modo “stepwise” após remover as anormalidades da CPU, visto que os dados estavam disponíveis para somente 294 pacientes. As seguintes variáveis no momento do diagnóstico foram preditoras de mortalidade subseqüente (Tabela 8):

envolvimento cutâneo do tronco, idade, DLCO ≤ 70% do valor normal predito, VSG ≥ 25 mm/h e um nível de hemoglobina ≤ 12,5 g/dl. Quando esta análise foi repetida nos 294 pacientes nos quais os dados da CPU estavam disponíveis, um grau C ou D de perda capilar não emergiu como fator preditivo independente de mortalidade. A Tabela 9 demonstra a mortalidade observada de acordo com o número de fatores preditivos identificados na Tabela 8. A mortalidade observada aumenta de 2% nos pacientes sem fatores de risco para 75% nos pacientes com 4 fatores de risco.

Dividindo o subtipo de ES Intermediária com base no envolvimento cutâneo distal e proximal do cotovelo

Por causa da diferença significativa em várias manifestações da ES e da mortalidade entre o subtipo intermediário e outros subtipos, indagamos se os achados distintos do subtipo intermediário poderiam ser um artefato, ou seja, secundários à mescla de pacientes com ES mais similar à forma limitada (envolvimento distal ao cotovelo) com pacientes com envolvimento mais similar à forma difusa (envolvimento cutâneo proximal). Portanto, o subtipo intermediário foi dividido em pacientes com envolvimento cutâneo somente distal ao cotovelo (n= 58 pacientes) e aqueles com envolvimento cutâneo proximal ao cotovelo (com ou sem envolvimento do antebraço, n= 20 pacientes). Na comparação de vários órgãos-alvos envolvidos, como demonstrado na Tabela 2, não houve uma diferença significativa entre os dois grupos (dados não demonstrados). Digno de nota é que a freqüência de ACE

foi semelhante em ambos os grupos (abaixo do cotovelo n= 21, 36,2%, versus acima do cotovelo n = 6, 30%, p= 0,7). Da mesma forma, a freqüência de antitopo-I foi similar em ambos os grupos (abaixo do cotovelo n= 9, 15,5% versus acima do cotovelo n= 1, 5%, p= 0,43). A freqüência de mortes devido a todas as causas foi similar em ambos os grupos (abaixo do cotovelo n= 16, 27,6%, versus acima do cotovelo n= 5, 25% p= 1), assim como foi a freqüência de mortes relacionadas à ES (acima do cotovelo n= 9, 15,5%, versus acima do cotovelo n= 3, 15%, p= 1).

DISCUSSÃO

De nosso conhecimento, esse é o primeiro relato aprofundado em uma grande coorte de pacientes franco-canadenses com ES. Semelhanças entre esta e outras coortes incluem uma forte predominância da doença em mulheres, início da doença nos últimos anos da quarta década de vida ou início da quinta, freqüência de ACE nos vários subtipos e forte associação entre fibrose pulmonar e anticorpos antitopo-I[25,42,53]. Entretanto, a freqüência de anticorpos antitopo-I em franco-canadenses com ES difusa (13,8%) é a mais baixa relatada. Em outros relatos, a freqüência dos anticorpos antitopo-I na ES difusa variou de 22 % em pacientes japoneses[34], 28% e 33% em pacientes australianos e de pacientes da cidade de Pittsburg respectivamente[4,45], a mais de 50% em pacientes italianos[11,12]. Em contraste, a freqüência de anticorpos antitopo I em franco-canadenses com ES limitada (10,5%) é similar às freqüências de 9%-18% de outra série[4,8,34,45].

Essa baixa freqüência de antitopo-I em franco-canadenses com ES difusa é intrigante. A freqüência de anticorpos na ES varia dependendo dos grupos raciais e étnicos[16,38]. Kuwana et al.[21,23] mostraram que, quando os pacientes são divididos de acordo com subtipos de ES, diferenças raciais na freqüência de certos anticorpos ainda são notadas. Foi sugerido que, em cada subtipo, diferenças raciais na constituição imunogenética são responsáveis por esses fenótipos[21,23]. Devido a essa freqüência baixa, não-usual, de antitopo-I, e desde que a resposta imune antitopo-I é geneticamente modulada e fortemente associada ao HLA-DQB1, DRB1, e possivelmente aos alelos DPB1[16,37], seria

interessante estudar o MHC classe II em franco-canadenses e determinar que outros anticorpos antinucleares específicos estão presentes nestes pacientes com ES difusa. Finalmente, visto que o antitopo-I é associado com fibrose pulmonar nos nossos pacientes[9], seria de interesse determinar se a baixa incidência de antitopo-I é associada à baixa incidência de fibrose pulmonar no acompanhamento, se comparado com outras coortes.

A Tabela 10 apresenta uma comparação de vários dados de mortalidade entre o presente estudo e outros estudos internacionais em ES, selecionados pela inclusão de um número grande de pacientes, definições de subtipos similares e uso de análises multivariáveis para identificar fatores preditivos de mortalidade[2,4,6,7,18]. O acréscimo de pacientes no período de 1953 a 1999 permite comparações das RMP(s) e CSR(s) ao longo do tempo. O exame dos valores das CSR(s) na Tabela 10 revela um aumento notável na sobrevida entre os pacientes com ES ao longo do tempo. Nos pacientes reunidos por Banett et al.[4] entre 1953 e 1983, as taxas de sobrevida em 10 anos nos subtipos limitado, intermediário e difuso foram 71%, 58% e 21% , respectivamente. Nos pacientes recrutados por Lee et al.[25], pacientes com ES intermediária e difusa vistos entre 1979 e 1990 tiveram taxas de sobrevida em 9 anos de 64% e 57%, respectivamente. No presente estudo, em que os pacientes foram coletados entre 1984 e 1999, as CSR(s), em 10 anos, nos subtipos limitado, intermediário e difuso, foram 79%, 75,9% e 62,4% respectivamente. No entanto, apesar da melhora na sobrevida, o prognóstico da ES difusa continua sendo ruim[43], com um elevado excesso de mortalidade, como mostrado pelas RPM(s) em canadenses-ingleses, britânicos,

dinamarqueses e franco-canadenses (Veja Tabela 10). Além disso, os resultados das RPM(s) demonstram também um excesso de mortalidade nos subtipos de ES intermediária e limitada.

Através da análise multivariável, identificamos vários fatores preditivos no momento do diagnóstico que são fortemente associados de forma independente com morte atribuível à ES: envolvimento esclerodérmico da pele no tronco, diminuição do DLCO, elevação do VSG, anemia e idade avançada. Além disso, a combinação desses fatores está associada com um notável efeito aditivo na mortalidade. Como mostrado na Tabela 10, a maior parte desses fatores preditivos têm sido identificados de forma consistente em outras coortes também. Estes fatores são: idade, DLCO diminuído, VSG elevado e anemia. A identificação do envolvimento da pele no tronco nesta coorte, e não em outras coortes, é provavelmente devido a uma diferença de metodologias[2,25]. É significativo que vários fatores preditivos identificados no presente estudo (idade, envolvimento cutâneo difuso e anemia) tenham sido também identificados por Bryan et al.[7] numa análise univariável de seus pacientes britânicos. Entretanto, essas variáveis não emergiram como preditoras de mortalidade na análise multivariável realizada por Bryan et al., possivelmente devido à inclusão de proteinúria (uma variável que nós não testamos) no seu modelo multivariável[7]. Esses fatores preditivos são de simples determinação no momento do diagnóstico. A sua presença identifica pacientes com um risco elevado para mortalidade e, portanto, podem justificar vigilância médica rigorosa e fornecer uma base racional para uma intervenção terapêutica precoce. Considerados conjuntamente, esses resultados, assim

como os dados de RMP, sugerem que, apesar de diferentes constituições étnicas e genéticas, as populações de pacientes esclerodérmicos europeus e norte-americanos compartilham fatores prognósticos e têm prognóstico geral similar.

Devido a relatos prévios de uma melhora na sobrevida associada à presença de ACE e uma sobrevida diminuída na presença de antitopo-I, nós estávamos interessados em determinar se estas variáveis poderiam emergir como significativas neste estudo. Assim como nos pacientes britânicos[7], nós achamos, através da análise univariável, que o ACE estava associado a uma diminuição da mortalidade, mas não uma redução significativa, enquanto o antitopo-I foi associado a um aumento significativo na mortalidade. Entretanto, nenhum anticorpo foi independentemente associado à sobrevida na análise multivariável, enfatizando a necessidade do uso de métodos estatísticos na análise da associação dos auto-anticorpos. De modo semelhante, enquanto graus C e D de perda capilar foram associados com aumento na mortalidade pela análise univariável, esta perda capilar não foi um fator preditivo independente para mortalidade.

Enquanto um valor preditivo para mortalidade não pode ser atribuído a anormalidades capilares, nós identificamos notáveis diferenças na velocidade de início de perdas capilares severas entre os subtipos de ES. Portanto 2,5 anos após o início do primeiro sintoma de ES, 75% dos pacientes com ES difusa já desenvolveram perda capilar severa em contraste com apenas 40% e 15% nos subtipos intermediário e limitado respectivamente. Nossos dados

também mostram que uma perda capilar severa na CPU não é específica para ES difusa, visto que, dado um tempo suficiente, a maioria dos pacientes com ES irá desenvolver perdas capilares severas. Além disso, estas correlacionam-se com um envolvimento cutâneo mais extenso. Demonstramos, também, previamente, que a severidade da perda capilar pela CPU pode se correlacionar com o envolvimento visceral na ES[19]. O envolvimento orgânico severo na ES difusa ocorre mais freqüentemente durante os três primeiros anos da doença[43]. Esses dados, interpretados em conjunto, sugerem que o grau de perda capilar detectado pela CPU pode refletir a velocidade do acometimento cutâneo e visceral sendo paralelo a sua severidade.

Nós, intencionalmente, englobamos o espectro completo da ES na nossa população de pacientes para evitar duas questões comuns devido ao esquema de classificação corrente ser imperfeito[26,30,32,36,40]. A primeira questão é a exclusão de pacientes com ES limitada, “bona fide” (de boa-fé), pelos critérios preliminares para classificação da ES do ACR. Esses critérios não foram designados para propósito de diagnóstico, mas sim, com o intento de estabelecer um padrão para definir a doença e para permitir comparação de pacientes provenientes de diferentes centros[46]. No entanto, na prática clínica, esses critérios têm sido interpretados, percebidos e utilizados como critérios diagnósticos[53]. Portanto, não é inesperado que esses critérios sejam específicos, mas não sensíveis para o diagnóstico de ES, e, como apontado, por Wigley[54], muitos pacientes com ES limitada não preenchem os critérios do ACR. Esse problema vem sendo reconhecido por muitos anos[31,36]. Além disso, especialistas na área enfatizam que “a ausência de acometimento cutâneo não

exclui o diagnóstico de ES"[27]. Nós e outros temos recentemente submetido critérios originais para o diagnóstico de ES para resolver essa questão[27,40]. No presente estudo, a inclusão de pacientes com ES com pele normal ou somente com esclerodactilia é representativa da variabilidade da expressão clínica da ES. É digno de nota que a freqüência do ACE e das anormalidades da CPU em nossos pacientes com a pele normal ou esclerodactilia está em harmonia com outros relatos de pacientes com ES preenchendo os critérios do ACR, sugerindo que nossos pacientes foram apropriadamente incluídos. Finalmente, devido à média e à mediana do tempo de duração de doença serem menores no nosso grupo de pacientes com ES com pele normal e ES limitada, será de interesse determinar se os pacientes no grupo de pele normal irão desenvolver algum envolvimento cutâneo ao longo do tempo.

A segunda questão é o conceito de um subtipo "intermediário", simplesmente baseado na extensão do envolvimento cutâneo. Este conceito foi endossado por vários investigadores[4,11,12,18,40].

Outros investigadores classificam a ES intermediária dentro dos subtipos de ES limitada e difusa[26]. Nossos dados oferecem um forte suporte para o conceito de um subtipo de ES intermediária. Em comparação com pacientes com ES intermediária, os nossos pacientes com ES difusa têm significativamente mais envolvimento cutâneo e pulmonar no momento do diagnóstico, e significativamente menos FRay , calcinose, telangiectasias e ACE. Todas as mortes na ES difusa foram relacionadas à ES, versus 57,1% na ES intermediária. Além disso, a sobrevida foi significativamente pior em

pacientes com ES difusa. Em contraste, pacientes com ES limitada tiveram significativamente envolvimento cutâneo menos extenso, um menor envolvimento pulmonar e articular, se observando, nestes pacientes, mais freqüentemente telangiectasias e ACE do que naqueles com ES intermediária. Mortes relacionadas à ES ocorreram menos comumente em pacientes com ES limitada, e a sobrevida foi significativamente melhor do que nos pacientes com ES intermediária. Além disso, a divisão de nossos pacientes intermediários em subtipos com envolvimento cutâneo acima e abaixo do cotovelo não revelou uma diferença significativa na freqüência do envolvimento de órgãos-alvos, ACE, antitopo-I, mortes decorrentes de todas as causas ou mortes causadas pela ES. Isso elimina a possibilidade de que o subtipo intermediário possa ser um artefato devido à mistura de pacientes semelhantes à forma limitada (os pacientes do grupo abaixo-do-cotovelo) com pacientes mais semelhantes à forma difusa (os pacientes do grupo acima-do-cotovelo). Finalmente, o conceito de um subtipo intermediário é também sustentado fisiopatologicamente pelos nossos dados da CPU, que mostram que a velocidade de aquisição de graus severos de perdas vasculares varia notavelmente entre os subtipos de ES. Considerando-se de uma forma conjunta, os dados provêem convincentes evidências clínicas, sorológicas e prognósticas em favor da definição de um subtipo intermediário de ES.

SUMÁRIO

Nosso objetivo principal foi relatar os achados iniciais da Esclerose Sistêmica (ES) numa coorte numerosa de franco-canadenses, englobando o espectro completo da doença. Nosso objetivo secundário foi identificar entre estes achados iniciais fatores preditivos de mortalidade e comparar esses dados com os dados de outras séries. Entre 1984 e 1999, a ES foi diagnosticada na primeira apresentação em 309 pacientes franco-canadenses consecutivos e não selecionados, num único centro de referência; os pacientes foram arrolados num estudo prospectivo e seguidos até setembro de 2000. Os pacientes foram classificados em 4 subtipos baseados na extensão do envolvimento esclerodérmico: difuso (tronco, n= 29), intermediário (proximal às articulações metacarpofalangeanas sem envolvimento do tronco, n= 78), limitada (somente esclerodactilia, n= 152), ou subtipo com a pele normal (n= 50). A coleta de dados foi de acordo com um protocolo envolvendo 215 variáveis e incluindo microscopia capilar periungueal. As razões de mortalidade padronizadas (RMP) foram computadas usando-se coeficientes anuais de mortalidade específica para a idade e sexo na população geral da Província de Quebec. O estado vital foi obtido através do Instituto de Estatística do Quebec. A proporção de mulheres para homens na coorte foi 6:1. Achados variaram em freqüência em cada subtipo: anticorpos anticentrômero foram mais comuns nos subtipos com a pele normal e ES limitada (50% dos pacientes), e menos comum nos subtipos intermediário e difuso (34,6% e 3,4%, respectivamente) ($p < 0,0001$). A freqüência de anticorpos contra a DNA-topoisomerase I (antitopo-

I) na ES difusa foi de 13,8%. Pela microscopia dos capilares periungueais, perda capilar severa não foi restrita a nenhum subtipo. Entretanto, a velocidade de início de perda capilar severa foi notavelmente variada entre os subtipos (p < 0,001). Morte ocorreu em 66 (21,3%) dos pacientes. ES foi a causa principal de morte (n= 35, 53%), seguida de câncer e aterosclerose. No subtipo limitado, intermediário e difuso, 43,8%, 57,1% e 100% das mortes foram associadas à ES respectivamente (p= 0,004). Para mortes devidas à ES, as taxas de sobrevida cumulativas para esses subtipos foram 97%, 94% e 78% em 5 anos e 89%,86% e 62% em 10 anos, respectivamente. As curvas de sobrevida foram significativamente diferentes (p= 0,0001). Pelo modelo de regressão de azares proporcionais de Cox, modo stepwise, os fatores preditivos independentes para mortalidade foram o envolvimento cutâneo do tronco, a idade, a capacidade de difusão do monóxido de carbono dos pulmões (DLCO) ≤70% do valor normal esperado, uma velocidade de sedimentação globular ≥25 mm/h e um nível de hemoglobina ≤12,5 g/dl. A mortalidade observada aumentou de 2% em pacientes sem fatores preditivos para 75% em pacientes com todos os fatores. A razão de mortalidade padronizada foi 2,71, 2,76, e 6,17 nos subtipos limitado, intermediário e difuso, respectivamente. Uma divisão do grupo intermediário em envolvimento cutâneo abaixo versus acima do cotovelo não revelou diferença na freqüência das manifestações clínicas, anticorpos anticentrômero, antitopo-I e mortalidade. Para o nosso conhecimento, o presente estudo é o primeiro relato de uma coorte numerosa de pacientes franco-canadenses com ES. A freqüência de antitopo-I na ES difusa foi a mais baixa já relatada. Esses dados provêem evidências convincentes em favor de um distinto subtipo intermediário de ES. Vários fatores preditivos de

mortalidade foram identificados na avaliação basal. Esses fatores são de fácil determinação e podem prover bases lógicas para uma vigilância médica cuidadosa e uma intervenção precoce em pacientes com alto risco para mortalidade. Comparações com outras séries sugerem que apesar de diferenças éticas e geográficas, pacientes norte-americanos e europeus com ES compartilham fatores prognósticos semelhantes e uma prognose comum. Apesar da melhora na sobrevida, a ES continua a ser associada com um excesso considerável de mortalidade.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos aos reumatologistas que participaram no recrutamento dos pacientes e proveram um retorno para este estudo. Agradecemos, também, a Nathalie Brassard, BSc, pela assistência técnica, Charles Quenneville, BSc, por análise de dados, Marie-Claude Guertain, PhD, and Mélanie Arbour, BSc por conselhos em bioestatística, e Pierrete Rego, por sua assistência como secretária.

REFERÊNCIAS

1. Abu-Shakra M, Lee P. Mortality in systemic sclerosis: A comparison with the general population. J Rheumatol 22: 2100-2, 1995.
2. Altman RD, Medsger Jr, TA Bloch DA, Michel BA. Predictors of survival in systemic sclerosis (scleroderma). Arthritis Rheum 34: 403-13, 1991.
3. Arnett FC, Howard RF, Tan F, Moulds JM, Bias WB, Durban E, Cameron HD, Paxton G, Hodge TJ, Weathers PE, Reveille JD. Increased prevalence of systemic sclerosis in a native American tribe in Oklahoma. Arthritis Rheum 39: 1362-70, 1996.
4. 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 Rheumatol 15: 276-83, 1988.
5. Brais B, Bouchard JP, Xie YG, Rochefort DL, Chretien N, Tome FM, Lafreniere RG, Rommens JM, Uyama E, Nohira O, Blumen S, Korczyn AD, Heutink P, Mathieu J, Duranceau A, Codere F, Fardeau M, Rouleau GA, Korcyn AD. Short GCG expansions in the PABP2 gene cause oculopharyngeal muscular dystrophy. Nat Genet 18: 164-7, 1998.
6. Bryan C, Howard Y, Brennan P, Black C, Silman A. Survival following the onset of scleroderma: Results from a retrospective inception cohort study of the UK patient population. Br J Rheumatol 35: 1122-6, 1996.
7. Bryan C, Knight C, Black CM, Silman AJ. Prediction of five-year survival following presentation with scleroderma: Development of a simple model using three disease factors at first visit. Arthritis Rheum 42: 2660-5, 1999.

8. Catoggio LJ, Bernstein RM, Black CM, Hughes GRV, Maddison PJ. Serological markers in progressive systemic sclerosis: Clinical correlations. Ann Rheum Dis 42: 23-7, 1983.
9. Diot E, Giraudeau B, Diot P, Degenne D, Ritz L, Guilmot JL, Lemarie E. Is anti-topoisomerase I a serum marker of pulmonary involvement in systemic sclerosis? Chest 116: 715-20, 1999.
10. Feinstein AR, Sosin DM, Wells CK. The Will Rogers phenomenon. Stage migration and new diagnostic techniques as a source of misleading statistics for survival in cancer. N Engl J Med 312: 1604-8, 1985.
11. Ferri C, Bernini L, Cecchetti R, Latorraca A, Marotta G, Pasero G, et al. Cutaneous and serologic subsets of systemic sclerosis. J Rheumatol 18: 1826-32, 1991.
12. Giordano M, Valentini G, Migliaresi S, Picillo U, Vatti M. Different antibody patterns and different prognoses in patients with scleroderma with various extent of skin sclerosis. J Rheumatol 13: 911-6, 1986.
13. Goldstein R, Sengar DP. Comparative studies of the major histocompatibility complex in French Canadian and non-French Canadian Caucasians with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 36: 1121-7, 1993.
14. Gouet D, Azais I, Marechaud R, Alcalay M. Barriere H, Bontoux D, Sudre Y. Prognosis of generalized scleroderma. A retrospective study of 78 cases. Rev Med Internet 7: 233-41, 1986.
15. Haegert DG, Francis G. Contribution of a single DQ [beta] chain residue to multiple sclerosis in French Canadians. Human Immunol 34: 85-90, 1992.
16. Harvey GR, McHugh NJ. Serologic abnormalities in systemic sclerosis. Curr Opin Rheumatol 11: 495-502, 1999.
17. Hildebrandt S, Weiner ES, Senecal JL, Noell GS, Earnshaw WC, Rothfield NF. Autoantibodies to topoisomerase I (Scl-70): Analysis by gel diffusion, immunoblot, and enzyme-linked immunosorbent assay. Clin Immunol Immunopathol 57:399-410, 1990.

18. Jacobsen S, Halberg P, Ullman S, Van Venrooij WJ, Hoier-Madsen M, Wiik A, Petersen J. Clinical features and serum antinuclear antibodies in 230 Danish patients with systemic sclerosis. Br J Rheumatol 37: 39-45, 1998.
19. Joyal F, Choquette D, Roussin A, Levington C, Senecal JL. Evaluation of the severity of systemic sclerosis by nailfold capillary microscopy in 112 patients. Angiology 43(3 Pt 1): 203-10, 1992.
20. Klein JP, Moeschberger ML. Survival analysis. Techniques for censored and truncated data. New York: Springer-Verlag, p. 169-71, 1997.
21. Kuwana M, Kaburaki J, Arnett FC, Howard RF, Medsger Jr, TA Wright TM. Influence of ethnic background on clinical and serologic features in patients with systemic sclerosis and anti-DNA topoisomerase I antibody. Arthritis Rheum 42: 465-74, 1999.
22. Kuwana M, Kaburaki J, Mimori T, Kawakami Y, Tojo T. Longitudinal analysis of autoantibody response to topoisomerase I in systemic sclerosis. Arthritis Rheum 43: 1074-84, 2000.
23. Kuwana M, Okano Y, Kaburaki J, Tojo T, Medsger Jr. TA Racial differences in the distribution of systemic sclerosis-related serum antinuclear antibodies. Arthritis Rheum 37: 902-6, 1994.
24. Laberge C. Prospectus for genetic studies in the French Canadians, with preliminary data on blood groups and consanguinity. Bull Johns Hopkins Hosp 118: 52-68, 1966.
25. Lee P, Langevitz P, Alderdice CA, Aubrey M, Baer PA, Baron M, et al. Mortality in systemic sclerosis (scleroderma). Q J Med 82: 139-48, 1992.
26. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger Jr, TA et al. Scleroderma (systemic sclerosis): Classification, subsets and pathogenesis. J Rheumatol 15: 202-5, 1988.
27. LeRoy EC, Medsger Jr. TA Criteria for the classification of early systemic sclerosis. J Rheumatol 28: 1573-6, 2001.

28. Maricq HR. Comparison of quantitative and semiquantitative estimates of nailfold capillary abnormalities in scleroderma spectrum disorders. Microvasc Res 32: 271-6, 1986.

29. Maricq HR, Spencer-Green G, LeRoy EC. Skin capillary abnormalities as indicators of organ involvement in scleroderma (systemic sclerosis), Raynaud's syndrome and dermatomyositis. Am J Med 61: 862-70, 1976.

30. Masi AT. Classification of systemic sclerosis (scleroderma): Relationship of cutaneous subgroups in early disease to outcome and serologic reactivity. J Rheumatol 15: 894-8, 1988.

31. Medsger Jr. TA Comment on scleroderma criteria cooperative study. In: Black CM, Myers AR, eds. Current topics in rheumatology: Systemic sclerosis (scleroderma). New York: Gower, p. 16-17, 1985.

32. Medsger Jr, TA Masi AT, Rodnan GP, Benedek TG, Robinson H. Survival with systemic sclerosis (scleroderma). A life-table analysis of clinical and demographic factors in 309 patients. Ann Intern Med 75: 369-76, 1971.

33. Meyer O. Clinical, serological and immunogenetic studies of systemic sclerosis: A French response to the paper of PJ Maddison. Rev Rhum 58: 371-3, 1991.

34. Okano Y. Antinuclear antibody in systemic sclerosis (scleroderma). Rheum Dis Clin North Am 22: 709-35, 1996.

35. Podrebarac TA, Boisert DM, Goldstein R. Clinical correlates, serum autoantibodies and the role of the major histocompatibility complex in French Canadian and non-French Canadian Caucasians with SLE. Lupus 7: 183-91, 1998.

36. Poormoghim H, Lucas M, Fertig N, Medsger Jr. TA Systemic sclerosis sine scleroderma: Demographic, clinical, and serologic features and survival in forty-eight patients. Arthritis Rheum 43: 444-51, 2000.

37. Reveille JD. Molecular genetics of systemic sclerosis. Curr Opin Rheumatol 7: 522-8, 1995.

38. Reveille JD, Durban E, Goldstein R, Moreda R, Arnett FC. Racial differences in the frequencies of scleroderma-related autoantibodies. Arthritis Rheum 35: 216-8, 1992.

39. Satoh M, Akizuki M, Kuwana M, Mimori T, Yamagata H, Yoshida S, Homma M, Yamamoto T, Sasazuki T. Genetic and immunological differences between Japanese patients with diffuse and limited scleroderma. J Rheumatol 21: 111-4, 1994.

40. Scussel-Lonzetti L, Joyal F, Raynauld JP, Roussin A, Goulet JR, Rich E, Choquette D, Raymond Y, Senecal JL. Updating the 1980 ACR preliminary classification criteria for systemic sclerosis: Addition of severe nailfold capillaroscopy abnormalities markedly increases the sensitivity for limited scleroderma. Arthritis Rheum 44: 735-6, 2001.

41. Senecal JL, Rauch J, Grodzicky T, Raynauld JP, Uthman I, Nava A, Guimond M, Raymond Y. Autoantibodies to human nuclear lamin B1 are strongly associated with lupus anticoagulant antibodies in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 42: 1347-53, 1999.

42. Silman AJ, Black CM, Welsh KI. Epidemiology, demographics, genetics. In: Clements PJ, Furst DE, eds. Systemic sclerosis. Baltimore: Williams & Wilkins, p. 23-49, 1996.

43. Steen VD, Medsger Jr. TA Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. Arthritis Rheum 43: 2437-44, 2000.

44. Steen VD, Medsger Jr, TA Rodnan GP. D-penicillamine therapy in progressive systemic sclerosis (scleroderma): A retrospective analysis. Ann Intern Med 97: 652-9, 1982.

45. Steen VD, Powell DL, Medsger Jr. TA Clinical correlations and prognosis based on serum autoantibodies in patients with systemic sclerosis. Arthritis Rheum 31: 196-203, 1988.

46. 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.
47. Tan EM, Rodnan GP, Garcia I, Moroi Y, Fritzler MJ, Peebles C. Diversity of antinuclear antibodies in progressive systemic sclerosis. Anti-centromere antibody and its relationship to CREST syndrome. Arthritis Rheum 23: 617-25, 1980.
48. Thibierge G, Weissenbach RJ. Concretions calcaires sous-cutanees et sclerodermie. Ann Derm Syph 42: 129-55, 1911.
49. Uthman I, Vazquez-Abad D, Senecal JL. Distinctive features of idiopathic inflammatory myopathies in French Canadians. Semin Arthritis Rheum 26: 447-58, 1996.
50. Vazquez-Abad D, Rothfield NF. Autoantibodies in systemic sclerosis. Int Rev Immunol 12: 145-57, 1995.
51. Weiner ES, Earnshaw WC, Senecal JL, Bordwell B, Johnson P, Rothfield NF. Clinical associations of anticentromere antibodies and antibodies to topoisomerase I. A study of 355 patients. Arthritis Rheum 31: 378-85, 1988.
52. Weiner ES, Hildebrandt S, Senecal JL, Daniels L, Noell S, Joyal F, et al. Prognostic significance of anticentromere antibodies and anti-topoisomerase I antibodies in Raynaud's disease. A prospective study. Arthritis Rheum 34: 68-77, 1991.
53. Wigley FM. Systemic sclerosis-Clinical features. In: Klippel JH, Dieppe PA, eds. Rheumatology. Philadelphia: Mosby, p. 7.9.1-13, 1998.
54. Wigley FM. When is scleroderma really scleroderma? J Rheumatol 28: 1471-3, 2001.

Tabela 1 - Demografia no momento do diagnóstico em 309 pacientes com esclerose sistêmica

	Subtipos							
	Pele normal		**Limitada**		**Intermediária**		**Difusa**	
F:M	11.5:1		6.6:1		6:1		2.6:1	
Gênero	F	M	F	M	F	M	F	M
N° de pacientes	46	4	132	20	67	11	21	8
Idade no início da doença (anos)*	38 ± 13	48 ± 15	40 ±14	45 ± 12	41± 14	43 ± 12	44 ± 14	39 ± 8
Mediana (anos)	37	47	39	45	41	43	42	40
Variação (anos)	6 –74	32-68	3-72	23-62	10-70	17-63	19-68	30-53
Idade no diagnóstico (anos)*	46 ±14	49 ± 14	51 ±12	52 ± 10	50 ± 13	46 ± 14	47 ±14	41± 7
Mediana (anos)	44	48	51	52	50	45	47	40
Variação (anos)	17-80	34-68	21-75	33-72	19-89	19-68	22-69	33-54
Duração da doença (anos)*	8 ±11	1 ± 1	11 ± 11	7 ± 6	9 ± 11	3 ± 5	3 ±4	2 ±2
Mediana (anos)	3	1	6	5	4	2	1	1
Variação (anos)	0,3-47	0,1- 2	0,2-47	0,3-22	0,2-47	0,5-16	0,1-14	0,3-6

* Média ± desvio padrão

Tabela 2 - A pele e o envolvimento de órgãos-alvo no momento do diagnóstico em 309 pacientes com esclerose sistêmica*

	Subtipos								
	Pele normal (n=50)		Limitada (n=152)		Intermediário (n=78)		Difusa (n=29)		p valor†
	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	
Pele e vasos sanguíneos periféricos									
Fenômeno de Raynaud	50	(100)	152	(100)	67	(86)	14	(48,3)	<0,0001
Média do escore cutâneo, SD	0	(0)	5,4	(2,7)	31	(21,5)	64	(29)	<0,0001
Telangiectasias clínicamente visíveis	34	(68)	99	(65)	44	(56,4)	10	(34,4)	0,001
Úlceras Digitais	8	(27,6)	36	(23,7)	30	(38,5)	5	(17,2)	0,01
Perda de falange distal(ais)	0	(0)	13	(8,5)	16	(20,5)	4	(13,7)	-
Calcinose	3	(6)	42	(27,6)	25	(30,7)	2	(6,8)	0,0007
Contraturas em flexão	9	(18)	69	(45)	55	(70,5)	20	(69)	<0,0001
Puffy hands	13	(26)	54	(35,5)	36	(46)	14	(48)	0,07
Esôfago									

Anormalidades secundárias à esclerodermaPulmões	19	(38)	67	(44)	33	(42,3)	11	(40)	0,8
DLCO ≤70% do valor normal predito									
Com fibrose radiológica e/ou síndrome restritiva	1	(2)	7	(4,6)	8	(10,2)	5	(17,3)	0,02
Sem fibrose radiológica ou síndrome restritiva	4	(8)	17	(11)	12	(15,3)	7	(24)	0,1
Total com DLCO ≤70% valor preditivo normal	5	(10)	24	(15,7)	20	(25,6)	12	(41,4)	0,002
DLCO>70									
Com fibrose radiológica e/ou síndrome restritiva	0	(0)	4	(2,6)	6	(7,7)	3	(10,3)	-
Total com fibrose e/ou síndrome restritiva	1	(2)	11	(7,2)	14	(17,9)	8	(27,6)	0,0004

Total com qualquer tipo de envolvimento pulmonar	5	(10)	28	(18)	26	(33,3)	15	(51,7)	<0,0001
Coração									
Anormal ECG	2	(4)	11	(7,2)	9	(11,5)	6	(20,6)	0,057
Rins									
Crise renal no primeiro ano após o diagnóstico	0	(0)	1	(0,6)	2	(2,5)	3	(10,3)	-
Articulações									
Artralgias periféricas	10	(20)	29	(19)	27	(35)	9	(33)	0,04
Rigidez matinal >30 minutos	6	(12)	15	(10)	17	(22)	4	(15)	0,3
Sinovite	2	(4)	6	(3,9)	7	(9)	2	(6,9)	0,4
Total com qualquer envolvimento articular	13	(26)	35	(23)	34	(43,6)	11	(38)	0,008
Músculos esqueléticos									
Fraqueza muscular proximal	2	(4)	8	(5,2)	0	(0)	3	(10,3)	0,08
Increased serum CPK	0	(0)	8	(5,2)	2	(2.5)	9	(31)	-

Eletromiografia anormal	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(3,4)	-
Biópsia anormal	0	(0)	1	(0,6)	1	(1,2)	0	(0)	-
Total com qualquer envolvimento muscular	2	(4)	16	(10,5)	3	(3,8)	10	(34,5)	<0,0001
Outros									
Velocidade de sedimentação globular ≥25 mm/h	8	(16)	42	(26.7)	34	(43,6)	15	(51,7)	0,0006
Hemoglobina ≤12.5g/dL	6	(12)	24	(15.8)	20	(25,6)	9	(31)	0,056

Abreviações: DLCO = capacidade de difusão dos pulmões para o monóxido de carbono; ECG = eletrocardiograma; VSG = velocidade de sedimentação globular

*As porcentagens não são baseadas no número total de pacientes devido a dados perdidos.

†Pela análise de variância, ANOVA, para o escore da pele, teste t para média do escore cutâneo (variáveis contínuas) e por qui-quadrado para variáveis dicotômicas independentes (o último teste foi realizado quando n >0).

Tabela 3 - Anticentrômero (ACE) e anticorpos anti-DNA-topoisomerase I (antitopo I) em 309 pacientes com esclerose sistêmica

	Subtipos										
	Pele normal (n = 50)		**Limitada (n = 152)**		**Interme-diária (n = 78)**		**Difusa (n = 29)**		**Todos (n = 309)**		**Valor de p***
	N°	**(%)**	**N°**	**(%)**	**N°**	**(%)**	**N°**	**(%)**	**N°**	**(%)**	
ACE presente e antitopo I ausente	25	(50)	75	(49,4)	27	(34,6)	1	(3,5)	128	(41,4)	<0,0001
ACE ausente e antitopo I presente	0	(0)	16	(10,5)	10	(12,8)	4	(13,8)	30	(9,7)	-
Ambos ACE e antitopo I presentes	0	(0)	4	(2,6)	3	(3,8)	0	(0)	7	(2,3)	-
Ambos ACE e antitopo I ausentes	25	(50)	57	(37,5)	38	(48,8)	24	(82,7)	144	(46,6)	0,0001

**Pelo teste do qui-quadrado para variáveis independentes: Pele normal versus limitada, p= 1. Pele normal versus intermediária, p= 0,09.Pele normal versus difusa, p < 0,0001. Limitada versus intermediária, p = 0,036. Limitada versus difusa, p < 0,0001. Intermediária versus difusa, p= 0,0009.*

TABELA 4. Sensibilidade da capilaroscopia periungueal no momento do diagnóstico em 309 pacientes com esclerose sistêmica

	Subtipos										
	Pele normal (n=49)		**Limitada (n=144)**		**Intermediária (n=77)**		**Difusa (n=24)**		**Todos (n=294)**		**p* Value**
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	
Àreas avasculares									111		
A ou B	37	(75,5)	53	(36,8)	16	(20,7)	5	(20,8)	183	(37,6)	<0,0001
C ou D	12	(24,5)	91	(63)	61	(79)	19	(79)		(62,4)	
Dilatações capilares	22	(45)	48	(33,3)	25	(32,4)	9	(37,5)	104	(35,4)	0,4
0 ou 1	27	(55)	96	(66,6)	52	(67,5)	15	(62,5)	190	(64,6)	
2 ou 3											
Telangiectasias capilares	27	(55)	74	(51,3)	44	(57)	20	(83,3)	165	(56,2)	0,03
ausência	22	(45)	70	(48,6)	33	(42,8)	4	(16,6)	129	(43,9)	
presença											
Área avascular grau C ou D e/ou dilatações capilares grau 2 ou 3 e/ou telangiectasias periungueais	36	(73,5)	122	(84,7)	69	(89,6)	22	(91,6)	249	(84,6)	0,07

**Teste do qui-quadrado para variáveis independentes*

TABELA 5. Freqüência e causas de morte em 309 pacientes com esclerose sistêmica

Subtipos	Número de pacientes	Causas da morte	Mortes*	
			N°	(%)
Coorte	309	Todas as mortes	66	(21,3)
		Esclerose sistêmica	35	(53)
		Câncer	13	(19,7)
		Aterosclerose	10	(15,1)
		Outras causas	8	(12,1)
Pele normal	50	Todas as mortes	4	(8)
		Esclerose sistêmica	0	(0)
		Câncer	0	(0)
		Aterosclerose	1	(25)
		Outras causas	3	(75)
Limitada	152	Todas as mortes	32	(21)
		Esclerose sistêmica	14	(43,8)
		Câncer	10	(31,2)
		Aterosclerose	5	(15,6)
		Outras causas	3	(9,4)
Intermediária	78	Todas as mortes	21	(26,9)
		Esclerose sistêmica	12	(57,1)
		Câncer	3	(14,3)
		Aterosclerose	4	(19)
		Outras causas	2	(9,5)
Difusa	29	Todas as mortes	9	(31)

	Esclerose sistêmica	9	(100)

**Pelo teste do qui-quadrado para variáveis independentes: Considerando-se todas as mortes nos 4 subtipos, p = 0,039. Mortes causadas pela esclerose sistêmica nos 4 subtipos, p = 0,004.*

TABELA 6. Razões de mortalidade padronizada (RMP) em uma coorte de Canadenses-franceses com esclerose sistêmica comparadas com a população da província de Quebec

Subtipo	Nº de mortes observadas	SMR	IC 95%
Difusa	9	6,17	2,8-11,7
Mulheres	7	8,06	3,2-16,5
Homens	2	5,83	0,7-21
Intermediária	21	2,76	1,7-4,2
Mulheres	17	2,43	1,4-3,9
Homens	4	2,8	0,7-7,1
Limitada	32	2,71	1,85-3,8
Mulheres	29	2,84	1,9-4
Homens	3	1,1	0,2-3,2
Pele normal	4	0,97	0,3-2,5
Mulheres	4	0,94	0,25-2,4
Homens	0	0	0-6,4
Geral	66	2,69	2,1-3,4
Mulheres	57	2,55	1,9-3,3
Homens	9	1,76	0,8-3,3

A RPM mais elevada _de 8,06_ foi observado em mulheres com ES difusa. No geral, a RPM foi de 2,69.

Tabela 7 - Modelo de regressão de azares proporcionais de Cox modo univariável. Análise da relação entre fatores de risco no momento do diagnóstico e mortalidade causada pela esclerodermia em 309 pacientes com esclerose sistêmica*

	Valor de p	Razão de riscos	IC 95%
Idade/anos	0,0005	1,05	1,02-1,08
Sexo	0,84	0,9	0,35-2,3
Envolvimento cutâneo limitado	0,25	0,67	0,34-1,33
Envolvimento cutâneo intermediário	0,48	1,28	0,63-2,59
Envolvimento cutâneo proximal a articulações MCP	0,003	2,7	1,4-5,4
Envolvimento cutâneo do tronco	<0,0001	5,7	2,5-12,6
Níveis de creatinina ≥0.96 mg/dL	0,8	0,9	0,43-1,9
Eletrocardiograma anormal	<0,0001	4,5	2,1-9,2
Diminuição do DLCO ≤70% do predito	<0,0001	4,3	2,2- 8,4
Increased ESR ≥25 mm/hr	<0,0001	5,8	2,6-13,3
Níveis de hemoglobina ≤12.5 gm/dL	0,003	2,8	1,4-5,6
Perda capilar, grau C ou D†	0,09	2,05	0,88-4,77
Dilatações capilares, grau 2 ou 3†	0,6	0,8	0,4-1,6
Presença de anticorpos antitopo I	0,02	2,3	1,1-5,09
Presença de anticorpos ACE	0,08	0,53	0,26-1,09

Abreviações: Veja tabelas prévias. MCF = articulações metacarpofalangeanas *

As últimas 13 variáveis foram ajustadas para idade e sexo.

**Um valor de p < 0,1 é significativo.

† *Os dados da capilaroscopia foram calculados em 294 pacientes.*

TABELA 8. Identificação de variáveis independentes preditoras de mortalidade

PELO MÉTODO DOS AZARES PROPORCIONAIS DE COX EM 309

PACIENTES COM ESCLEROSE SISTÊMICA

Variável	Nº de pacientes	Valor de p	Razão de riscos	IC de 95%
Envolvimento do tronco	29	0,0024	3,6	1,57-8,3
Idade/ anos	309	0,0155	1,036	1,006-1,066
DLCO $\leq$ 70%	61	0,003	2,88	1,43-5,8
VSG $\geq$ 25mm/h	99	0,0014	3,89	1,68-8,95
Hemoglobina $\leq$12,5 gm/dL	57	0,019	2,37	1,15-4,87

Tabela 9 - Mortalidade Observada Devido à Esclerodermia de Acordo com os Fatores Preditivos* Presentes no Diagnóstico em 309 Pacientes com Esclerose Sistêmica

Nº de fatores de risco	Nº de pacientes com os fatores de risco	Nº de pacientes mortos	Mortalidade Observada (%)
0	148	3	(2,02)
1	97	10	(10,3)
2	46	12	(26)
3	14	7	(50)
4	4	3	(75)

**Envolvimento cutâneo do tronco, DLCO ≤ 70% do valor predito, VSG ≥ 25 mm/h, hemoglobina ≤ 12,5g/dl.*

TABELA 10 - Dados Internacionais para Mortalidade na Esclerose Sistêmica em Estudos Selecionados Devido à Metodologia Similar

País Data Publicação No. Pacientes Primeiro autor Referência	Tempo de acompa-nhamento dos pacientes	Taxas de Sobrevida Cumulativa			Razão de Mortalidade Padronizada			Preditores Independen-tes para Mortalidade por Análise Multivariável
		Limitada (%)	Interme-diária (%)	Difusa (%)	Limitada	Interme-diária	Difusa	
Austrália 1987 177 Barnett 4	1953-1983	10- anos (71)	10-anos (58)	10-anos (21)				
EUA 1991 264 Altman 2	1973-1977	_ _	Total 8.5-anos (50) Total 10-anos (42) Total 12-anos (30)					Idade, DLCO ≤ 50%, HB ≤ 11g/dL, BUN > 16 mg/dL
Canadá Inglês 1992, 1995 237 Lee,Abu-Shakra	1979-1990	_	6-anos (77) 6-anos (64) 9-anos (75) 9-anos (57)		_ _	3,8 Total 4,69	6,18	Idade, envolvimento pulmonar, envolvimento

1, 25			Total 6-anos (76)					renal,
			Total 9-anos (61)					envolvimento
								cardíaco.
Inglaterra	1982-1996		Total 5-anos		_		Total 4,05	Proteinúria,
1996,1999	(de 1993		(72.9)					DLCO≤
280	para RMP)							70%,
Bryan								VSG ≥ 25
6, 7								mm/h
Dinamarca	1960-1996	5-anos	5-ano	5-anos	2,1	2,3	4,6	
1998		(83)	(87)	(71)		Total 2.9		
344		10-anos	10-	10-anos				
Jacobsen		(76)	anos	(59)				
18			(77)					
Presente relato	1984-1999	Para mortes relacionadas a			2,71	2,76	6,17	Idade ,
Canadá		ES somente				Total 2,69		DLCO ≤
Francês		5-anos (97)		5-anos (94)				70%,

Abreviações: Veja tabelas prévias. HB = hemoglobina; BUN= taxa de uréia nitrogenada no sangue; RMP= razão de mortalidade padronizada

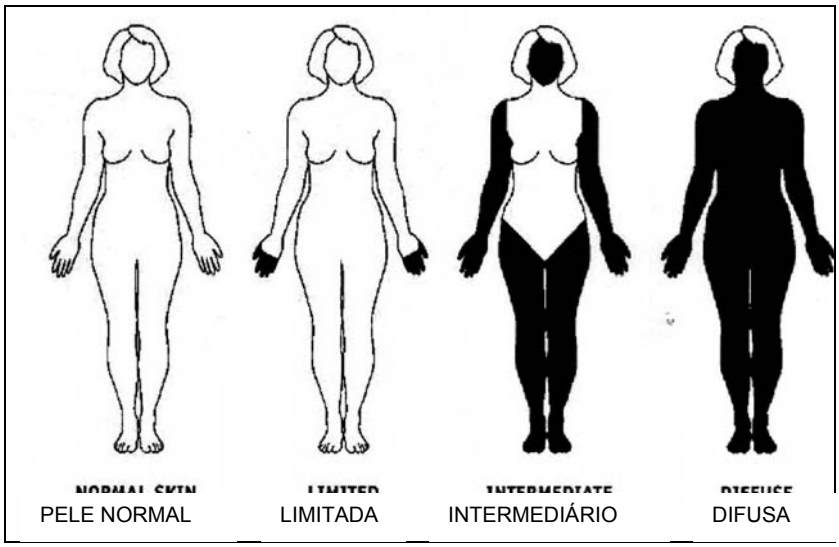

Figura 1 - Classificação dos pacientes com esclerose sistêmica em 4 subtipos baseados na extensão do envolvimento esclerodérmico da pele. O envolvimento da pele é indicado em preto.

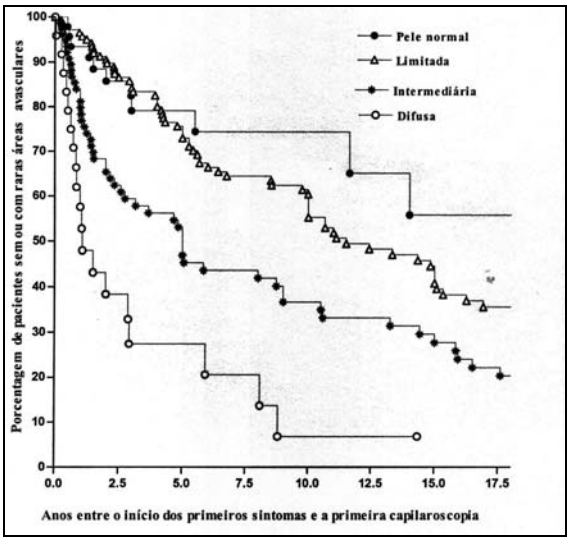

Figura 2 - Comparação das curvas de Kaplan-Meier para áreas avasculares pela capilaroscopia periungueal nos subtipos de esclerose sistêmica (ES). Pelo teste de log-rank para os 4 subtipos, p< 0,0001; ES com pele normal versus limitada, p=0,056; limitada versus intermediária, p=0,0001; ES intermediária versus difusa, p=0,003.

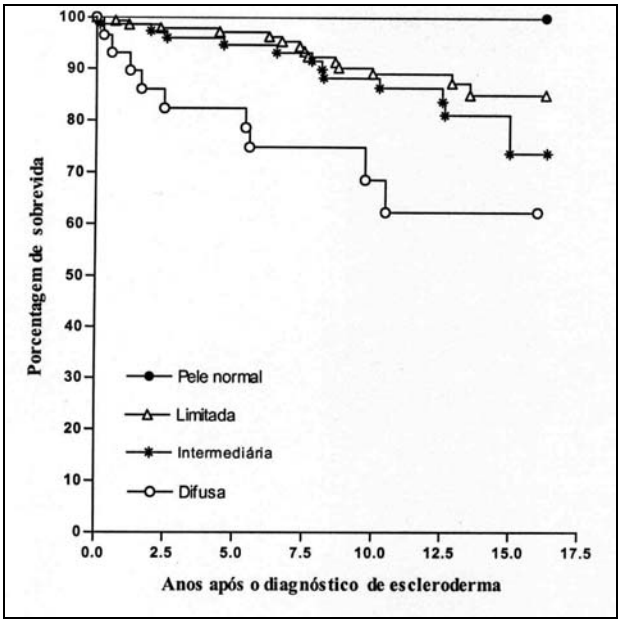

Figura 3 - Curvas de sobrevida de Kaplan-Meier para os subtipos de esclerose sistêmica (ES), mostrando somente mortes relacionadas a ES. Mortes ocorreram em 0 de 50 pacientes com ES e pele normal, 14 de 152 com ES limitada, 12 de 78 com ES intermediária, e 9 de 29 com ES difusa. Pelo teste de log-rank, para os 4 subtipos, p= 0,0002; ES com pele normal versus limitada, p= 0,02; pele normal versus intermediária, p= 0,008; pele normal versus difusa, p< 0,0001; limitada versus intemediária, p = 0,2; limitada versus difusa, p = 0,001; intermediária versus difusa, p = 0,03.