

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE
MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DO MESTRADO INTEGRADO EM
MEDICINA

ESCLERODERMIA: ATUALIZAÇÃO TERAPÊUTICA

Joana Isabel da Silva Almeida

E-mail: jux.almeida@gmail.com

Índice

Lista de abreviaturas.....	v
1. Resumo.....	vii
2. Abstract.....	viii
3. Introdução.....	1
4. Material e Métodos.....	3
5. Epidemiologia.....	4
6. Etiopatogenia.....	5
6.1. Predisposição genética.....	5
6.2. Fatores ambientais.....	6
6.3. Distúrbios vasculares.....	6
6.4. Distúrbios do sistema imune.....	8
6.5. Distúrbios do sistema conjuntivo.....	9
7. Terapêutica.....	10
7.1. Tratamento órgão específico.....	10
7.1.1. Fenómeno de Raynaud e úlceras digitais.....	10
7.1.2. Manifestações gastrointestinais.....	13
7.1.3. Complicações cardíacas.....	15
7.1.4. Envolvimento pulmonar.....	16
7.1.4.1. Fibrose Pulmonar.....	16
7.1.4.2. Hipertensão pulmonar.....	17
7.1.5. Crise renal esclerodérmica.....	19
7.1.6. Pele.....	20
7.1.7. Complicações músculo-esqueléticas.....	24

7.2. Terapêutica modificadora da doença.....	25
7.2.1. Terapias imunomodeladoras.....	25
7.2.1.1. Ciclofosfamida.....	25
7.2.1.2. Micofenolato de mofetil.....	26
7.2.1.3. Metotrexato.....	27
7.2.1.4. Azatriopina.....	28
7.2.1.5. Transplante de células estaminais hematopoiéticas.....	28
7.2.1.6. Imunoglobulinas endovenosas.....	30
7.2.1.7. Plasmaferese.....	31
7.2.1.8. Indução de tolerância contra o colagénio tipo 1.....	31
7.2.2. Terapias biológicas.....	32
7.2.2.1. Rituximab.....	32
7.2.2.2. Tocilizumab.....	33
7.2.2.3. Anti-TNF α	33
7.2.3. Terapias antifibróticas.....	34
7.2.3.1. D-penicilamina.....	34
7.2.3.2. Relaxina.....	35
7.2.3.3. Inibidores da tirosina cinase.....	35
8. Conclusão.....	37
9. Agradecimentos.....	38
10. Referências bibliográficas.....	39

Lista de abreviaturas

- ACA – Anticorpo anti centrómero
- AINES – Anti-inflamatórios não esteróides
- ANAs – Anti-nuclear antibodies
- ARA – Anticorpo anti RNA polimerase
- ARAS – Antagonistas dos recetores da angiotensina
- ATA – Anticorpo anti-topoisomerase
- BCC – Bloqueadores dos canais de cálcio
- CD19 – Cluster of differentiation 19
- CD20 – Cluster of differentiation 20
- CMH – Complexo major de histocompatibilidade
- CMV – Citomegalovírus
- CTFG – Connective tissue growth factor
- CVF – Capacidade vital forçada
- DLCO – Capacidade de difusão do monóxido de carbono
- EAM – Enfarte agudo do miocárdio
- ECG – Eletrocardiograma
- ES – Esclerose sistémica
- ET-1 – Endotelina – 1
- EUA – Estados Unidos da América
- EULAR – European League Against Rheumatism
- FR – Fenómeno de Raynaud
- GMPc – Monofosfato cíclico de guanosina
- HLA – Human leukocyte antigen
- HPV- Human papiloma vírus

HSCT – Hematopoietic stem cell transplantation

ICAM1 – Intracellular adhesion molecule 1

IECAS – Inibidores da enzima de conversão da angiotensina

IgG – Imunoglobulina G

IGs – Imunoglobulinas

IL – Interleucina

IR – Insuficiência renal

IRT – Insuficiência renal terminal

MMP – Metaloproteinases da matriz

mRSS – Modified Rodnan Skin Score

NYHA – New York Heart Association

PDGF – Platelet-derived growth factor

PGI₂ – Prostaglandina I₂

PUVA – Psolaren and ultraviolet A

RNM – Ressonância magnética

TAC – Tomografia computadorizada

TGF- β – Transforming growth factor beta

TNF α – Tumor necrosis factor alpha

UVA1 – Ultravioleta A1

UVB – Ultravioleta B

VEGF – Vascular endothelial growth factor

1. RESUMO

A esclerodermia é uma doença do tecido conjuntivo multissistêmica e rara, de etiologia desconhecida, caracterizada por inflamação, disfunção vascular e fibrose da pele e órgãos viscerais.

Não existindo nenhum tratamento modificador que aborde a patogenia básica da doença, os clínicos centraram-se no tratamento das manifestações órgão-específicas. Esta abordagem conduziu a uma redução notável da morbidade e mortalidade em pacientes com esclerodermia, tendo em conta as duas principais causas de mortalidade: a insuficiência renal, devido a crise renal esclerodérmica; e a insuficiência cardiopulmonar, por hipertensão pulmonar.

Novas descobertas na patogenia da esclerodermia conduziram a uma mudança drástica na perspectiva tradicional da terapia e levaram ao desenvolvimento da terapêutica dirigida a um alvo, de modo a modificar o curso natural da doença, nomeadamente, imunomoduladores, agentes antifibróticos e terapias biológicas.

Este artigo trata-se de uma revisão das opções terapêuticas prevalentes e das futuras terapêuticas dirigidas na esclerodermia.

Palavras-chave: Esclerodermia; esclerose sistêmica; tratamento; agentes antifibróticos; imunomoduladores; terapias biológicas.

2. ABSTRACT

Scleroderma is a rare multisystem connective tissue disease of unknown etiology that is characterized by inflammation, vascular dysfunction and fibrosis of the skin and visceral organs.

Having no definitive disease modifying treatment that addresses the basic pathogenesis of scleroderma, clinicians have focused on treating organ specific manifestations. This approach had lead to notable reduction in morbidity and death in patients with scleroderma from two main causes of mortality, renal failure from scleroderma renal crisis and cardiopulmonary failure from pulmonary arterial hypertension.

New discoveries in the pathogenesis of scleroderma herald a drastic change in the traditional outlook to therapy and have lead to development of the target-based approach to change the natural course of disease, namely immunomodulators, antifibrotic agents and biologic therapies.

This article is a review off prevailing treatment options and future therapeutic targets in scleroderma.

Keywords: Scleroderma; systemic sclerosis; treatment; antifibrotic agentes; immunomodulators; biologic therapies.

3. INTRODUÇÃO

A Esclerodermia é uma doença autoimune do tecido conjuntivo, extremamente heterogénea, com envolvimento multissistémico [1]. O nome esclerodermia deriva das palavras gregas “*esclero*”, que significa dura, e “*derma*”, que significa pele. Este termo descreve as características físicas relativas a uma pele endurecida e espessada comum a um grupo heterogéneo de doenças [2].

Consideram-se duas formas de esclerodermia: Morfeia (também denominada Esclerodermia localizada) e Esclerose Sistémica (ES) [2]. A Morfeia é restrita à pele e aos tecidos subcutâneos e em alguns casos aos músculos adjacentes. Os órgãos internos e vasos sanguíneos não são afetados [3]. A ES afeta não só a pele como também os órgãos internos e é dividida em duas categorias major, definidas pela extensão de pele que afetam. ES limitada é definida como um espessamento da pele em áreas exclusivamente distais aos cotovelos e joelhos, com ou sem envolvimento facial. A síndrome CREST, que se caracteriza por calcinose, fenómeno de Raynaud, dismotilidade esofágica, esclerodactilia e telangiectasias é um termo desatualizado sendo atualmente reconhecido como ES limitada. A ES difusa é definida como a presença de pele espessada tanto a nível proximal como distal aos cotovelos e joelhos, com ou sem envolvimento da face e tronco [2].

Os sintomas iniciais da Esclerose Sistémica (limitada ou difusa) são tipicamente inespecíficos e geralmente incluem doença de Raynaud, cansaço, queixas do foro músculo-esquelético e edema das mãos. A disfunção do esófago, manifestada como refluxo gastroesofágico ou disfagia, é também um sintoma precoce na doença. O sinal clínico mais credível para o diagnóstico de esclerose sistémica é o espessamento da pele, que começa tipicamente como um edema da pele, normalmente nos dedos e nas mãos. O curso clínico da

doença difere substancialmente, dependendo de o paciente desenvolver ES limitada ou difusa. A doença difusa é tipicamente mais agressiva [4].

A etiologia da doença continua desconhecida [5], mas a sua patogenia apesar de não estar completamente esclarecida [6] caracteriza-se por uma complexa interação entre alterações vasculares com dano das células endoteliais, ativação da imunidade humoral e celular, e distúrbios no controlo da síntese de tecido conjuntivo [7].

O presente artigo de revisão tem por objetivo sumarizar a definição, epidemiologia, etiopatogenia, quadro clínico e diagnóstico bem como executar uma revisão mais exaustiva das principais terapêuticas que se encontram atualmente disponíveis, ou em desenvolvimento, para o tratamento da Esclerodermia.

4. MATERIAL E MÉTODOS

Para a realização presente documento foi utilizada literatura disponível na base de dados *on-line* da MedLine/PubMed e Science Direct, utilizando os seguintes termos e conjugações de termos: “*scleroderma*”, “*scleroderma therapy*”, “*systemic sclerosis*” e “*systemic sclerosis therapy*”. Foi selecionada literatura escrita em Inglês/Português, publicada maioritariamente nos últimos 13 anos e que incluísse no título e/ou resumo a referência ao termo Esclerodermia.

Tendo em conta a multiplicidade de definições relacionadas com o tema em causa, apenas foram estabelecidos como critérios de inclusão/exclusão dos diversos artigos o idioma (português ou inglês) e a atualidade da publicação (nos últimos 13 anos). Numa primeira etapa procedeu-se à pesquisa nas bases de dados escolhidas, sendo de seguida selecionados os artigos publicados nos idiomas e período supramencionados. Na terceira etapa, procedeu-se à seleção dos artigos com informação pertinente relativa aos subtemas discutidos.

As referências dos artigos selecionados foram consultadas a fim de identificar outros estudos incluindo-se, desta forma, novos artigos a partir das mesmas, desde que contivessem informação adicional relevante.

5. EPIDEMIOLOGIA

O estudo da Esclerodermia representa um desafio para os epidemiologistas, devido à raridade da doença e ao largo espectro de manifestações clínicas e sua gravidade, com vários diagnósticos e critérios de classificação que foram variando ao longo do tempo [8].

A incidência da doença é de aproximadamente 10-20 casos/milhão por ano, tendo vindo a aumentar, possivelmente como resultado de um aumento da consciencialização da doença na comunidade médica, bem como dos progressos nos meios de diagnóstico [1]. A sua prevalência é estimada entre 3- 24 por 100,000 habitantes e aparenta ser maior na América do Norte e Austrália em comparação com a Europa e Japão [8].

Como é comum nas doenças autoimunes, a Esclerodermia manifesta um predomínio da afeição no sexo feminino com uma proporção que varia entre 4 a 14:1 [9], o que pode ser atribuído a diferentes exposições ambientais assim como a fatores hormonais [8].

A esclerodermia é rara na infância e nas idades mais avançadas, mas pode ocorrer em qualquer idade, sendo o seu pico de incidência durante a quinta década de vida [3].

Vários estudos nos EUA revelaram que a raça negra possui uma incidência de doença maior, assim como mais grave comparando com a raça branca [10].

Não foram encontrados, até à data de publicação desta tese, dados estatísticos oficiais relativos à Esclerodermia à escala nacional.

6. ETIOPATOGENIA

Os componentes fundamentais da patogênese são: o sistema vascular, com as células endoteliais e da adventícia; o sistema conjuntivo, com os fibroblastos como célula central; e o sistema imunitário, com os fenômenos inflamatórios e autoimunes. O significado relativo, a sequência e o impacto mútuo destes três componentes não se encontram ainda esclarecidos [11]. Sendo a ES uma doença multissistêmica afetando de diversas maneiras e a vários níveis os diferentes órgãos e sistemas, não existem dois pacientes iguais, sendo de extrema importância a compreensão da sua patogênese para a instituição de uma terapêutica mais efetiva e dirigida [7].

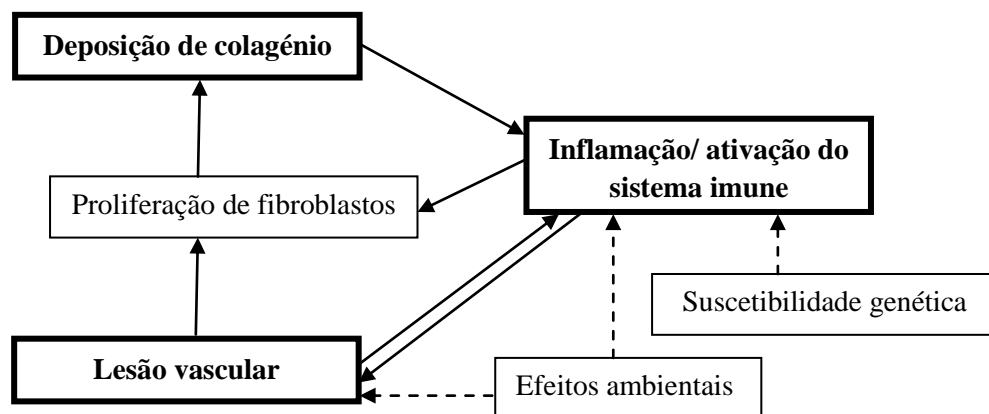


Figura 1: Etiopatogênese da Esclerose Sistêmica (adaptado de [2])

6.1. Predisposição genética

Apesar dos estudos com gémeos terem falhado na demonstração da importância do componente genético, estudos recentes mostraram uma predisposição genética, sendo que os Índios Chocktaw de Oklahoma revelaram uma elevada prevalência da doença entre eles [2]

[12]. O aumento da frequência de certos haplotipos HLA em várias etnias com ES e a existência de polimorfismos em alguns genes relevantes relacionados com a doença podem apontar para uma predisposição genética indireta [10].

Outro suporte para a base genética é o agrupamento familiar sendo a incidência de 1,6% em membros da mesma família comparativamente ao risco da população em geral (0,026%). No entanto, o risco absoluto para cada membro permanece baixo (<1%) [13].

6.2. Fatores ambientais

Várias infecções como o CMV, parvovírus, HPV e toxoplasmose são suspeitas de terem importância na etiopatogenia da ES, assim como diversas substâncias ambientais (solventes químicos orgânicos e sais de quartzo) que podem ser relevantes na medicina ocupacional, são suspeitas como iniciadoras da doença, tanto *in vitro* como *in vivo*. Estes fatores supracitados tornam-se significativos na predisposição individual a nível imunogenético e inflamatório. Fumar representa um indutor importante, assim como um mecanismo de manutenção para distúrbios circulatórios, devendo ser descontinuado urgentemente.[2], [11], [14].

6.3. Distúrbios vasculares

Acredita-se que a lesão endotelial com consequente disfunção vascular seja um evento inicial no desenvolvimento da esclerose sistêmica [15]. A típica lesão vascular na ES inclui a proliferação da camada íntima, que leva a um estreitamento do lúmen e redução do fluxo sanguíneo [16]. As células de músculo liso vasculares e, possivelmente, monócitos circulantes são ativados durante a lesão endotelial e migram para camada íntima do vaso sanguíneo onde

se diferenciam em miofibroblastos. O acúmulo de miofibroblastos na íntima leva ao seu espessamento e, conseqüentemente, à redução do lúmen do vaso [2].

A lesão endotelial, como provável resultado de mecanismos imunológicos, é agravada por mecanismos de isquemia e reperfusão, resultando num aumento da produção de diversas citocinas como a endotelina-1 ou a prostaciclina [16]. Anticorpos contra as células endoteliais de pacientes com ES podem levar à sua apoptose [16]. Evidências recentes sugerem que linfócitos ativados libertam citocinas, como TGF- β , que leva a lesão endotelial e a expressão aumentada do CMH e ICAM1 e CTGF que conduzem por sua vez a ativação de fibroblastos com produção de matriz extracelular e aumento PDGF. O aumento da expressão de PDGF promove a proliferação de células endoteliais e diminui o VEGF que, normalmente, promove a neovascularização [17]. Devido a uma deficiência de vasodilatadores e aumento da ET-1 (potente vasoconstritor), a vasodilatação encontra-se comprometida na esclerose sistêmica. Níveis elevados de ET-1 estão relacionados com a gravidade do FR, úlceras digitais e crises renais em pacientes com ES. A ET-1 participa na cascata da fibrose estimulando a produção de colagénio. Existem dois tipos de recetores para ET-1: ET-A e ET-B. Os recetores ET-A são expressos pelas células de músculo liso vasculares e medeiam a vasoconstrição, proliferação de células de músculo liso e fibrose. Os recetores ET-B são maioritariamente expressos nas células endoteliais e medeiam a vasodilatação com a libertação de óxido nítrico. Nos pacientes com ES, os recetores ET-B encontram-se com uma expressão diminuída, o que pode alterar o equilíbrio levando a vasoconstrição e fibrose [16].

O fenómeno de Raynaud (FR), reflete o envolvimento do sistema vascular na ES, sendo normalmente o sinal mais precoce da doença. Mais tardiamente com o curso da doença, surgem complicações devido ao envolvimento vascular em órgãos major levando a diferentes apresentações clínicas como hipertensão pulmonar, úlceras digitais e crises renais [5].

6.4. Distúrbios do sistema imune

A ativação imunológica é o componente chave das doenças do tecido conjuntivo, apesar de os mecanismos desta ativação não se encontrarem atualmente totalmente esclarecidos. Na ES, os distúrbios na homeostasia das células B e a ativação inapropriada das células T contribuem para a fibrose, disfunção microvascular e autoimunidade que caracterizam esta doença [18]. Nos infiltrados inflamatórios na pele com esclerose podemos encontrar linfócitos e fenômenos de imunidade celular e humoral. Os linfócitos ativados produzem uma série de citocinas que afetam as células endoteliais e fibroblastos e também células mononucleares periféricas. Os níveis séricos de IL-1,2,4,6,8,10 e 13, assim como TNF α encontram-se aumentados nos pacientes afetados. Algumas proteínas séricas como o colagénio tipo I, a fibronectina, laminina e tenascina são capazes de estimular as células T e induzir a síntese de colagénio através de citocinas e fatores de crescimento como o TGF- β [11]. Polimorfismos do CD19, uma molécula de superfície dos linfócitos B, resultam numa perda de tolerância e na produção de auto anticorpos [18].

O desenvolvimento de auto anticorpos é a peça central de uma doença do tecido conjuntivo. Diferentes perfis de anticorpos são responsáveis por diferentes patologias. Na ES, uma grande (90%) prevalência de ANAs foram detetados, apesar da expressão dos auto anticorpos diferir com os subtipos da doença [11]. A ES limitada está associada com os ACA (anticorpos anti centrómero), enquanto a ES difusa se encontra relacionada com os anticorpos anti RNA polimerase (ARA) e anti-topoisomerase (ATA), tal como o anti-Scl-70 (também conhecido como anti-topoisomerase 1). Os ARA estão associados a uma rápida progressão do espessamento cutâneo, assim como a risco marcado de desenvolver crise renal, enquanto que os ATA encontram-se a maior risco de desenvolvimento de doença pulmonar intersticial [19].

Apesar dos avanços dos últimos anos, a investigação para a caracterização e compreensão dos mecanismos responsáveis pela autoimunidade é claramente necessária.

6.5. Distúrbios do sistema conjuntivo

A fibrose representa a expressão fenotípica caracterizadora da Esclerodermia [2], estando aparentemente relacionada com o depósito de componentes da matriz extracelular e a um aumento progressivo do componente de colagénio com substituição progressiva do tecido dermo-hipodérmico por colagénio [11]. Os pacientes com ES têm um aumento do colagénio tipo 1 e tipo 3, sendo que o tipo 1 é o mais abundante [2]. Estudos demonstraram que os fibroblastos não estão aumentados numericamente, mas encontram-se mais ativos para a produção de colagénio. Estes são estimulados por citocinas inflamatórias como TGF- β que é mitogénico para os fibroblastos e estimula a síntese de colagénio, fibronectina e glucosaminoglicanos. O TGF- β está estritamente conectado com a expressão de CTGF, o mais potente indutor da produção de colagénio, assim com o PDGF [20]. A interação entre os fibroblastos e a matriz extracelular encontra-se perturbada, devido ao aumento da expressão de várias proteases (como a trombina e triptase) que estimulam a síntese de matriz. Por outro lado, as metaloproteinases da matriz (MMP) responsáveis pela degradação estão comprometidas pela elevação dos inibidores teciduais das MMP ou pela presença de anticorpos anti-MMP [11].

A relação temporal e impacto mútuo dos eventos que estão envolvidos nesta cascata – importantes para perceber a patogénese e os alvos terapêuticos da ES – ainda não se encontram totalmente esclarecidos até ao momento [21].

7. TERAPÊUTICA

O tratamento da Esclerodermia é limitado pela raridade da doença, pela dificuldade em avaliar as melhorias da mesma e pela falta de parâmetros que sejam universalmente utilizados [21]. Não existindo um tratamento modificador da doença definitivo que aborde a patogenia básica da mesma, os clínicos focam-se no tratamento das manifestações órgão específicas. Esta abordagem conduziu a uma notável redução da morbilidade e mortalidade nos pacientes com ES devido ao progresso no tratamento das duas principais causas de mortalidade, falência renal devido a crise renal esclerodérmica e falência cardiopulmonar pela hipertensão pulmonar [22].

7.1. Tratamento órgão específico

7.1.1. Fenómeno de Raynaud e úlceras digitais

O FR e as úlceras digitais são manifestações clínicas resultantes da vasculopatia da ES [23]. É o primeiro sintoma da doença em muitos pacientes [24], estando presente em 95% dos doentes com ES [23]. É causado pelo vasoespasmó das artérias de pequeno e médio calibre das extremidades distais dos membros superiores e inferiores e pode ser precipitado pela exposição ao frio, stress emocional ou outros fatores, estando na ES associado a anomalias estruturais das paredes dos vasos [25]. O FR associado à ES é geralmente mais grave, podendo progredir para lesões tecidulares irreversíveis [23].

As úlceras digitais são outra manifestação de vasculopatia periférica e ocorrem na ES em aproximadamente 30% dos pacientes [26]. Estas encontram-se localizadas maioritariamente nas pontas dos dedos e sobre as proeminências ósseas. Podem comprometer

a funcionalidade e o bem-estar geral dos pacientes, podendo infetar e conduzir a complicações devastadoras – osteomielite, gangrena [24].

O primeiro passo é diferenciar o FR primário do secundário, tendo em conta a história clínica e exame físico, assim como exames complementares de diagnóstico, nomeadamente a capilaroscopia periungeoal [23].

O tratamento da vasculopatia periférica na ES visa reduzir os sintomas e crises do FR e prevenir o desenvolvimento de úlceras digitais. Quando as úlceras aparecem, é necessária uma abordagem multidisciplinar para promover a sua cicatrização, evitando a gangrena e a necessidade de amputação [27], através da utilização de medidas curativas como a utilização de pensos oclusivos, nomeadamente hidrocolóides, e de medidas preventivas como o uso de cremes hidratantes e a evicção de microtraumas. Na suspeita de infeção das úlceras uma antibioterapia dirigida deve ser iniciada o mais rapidamente possível [23]. O alívio da dor é outra grande preocupação no tratamento da vasculopatia na ES, podendo ser necessário o uso de opióides de curta ação [22].

Os bloqueadores dos canais de cálcio (BCC) são geralmente considerados a primeira linha de tratamento do FR nos pacientes com ES. Atuam a nível do músculo liso vascular produzindo vasodilatação. Têm, também, efeitos anti-agregantes e antitrombóticos [28]. A sua eficácia é evidente pela redução da gravidade e frequência das crises isquémicas [25]. A nifedipina é geralmente prescrita em doses entre 30 a 120mg por dia dependendo da gravidade. Esta pode ser combinada com agentes anti-agregantes, como baixas doses de ácido acetilsalicílico, que inibem a cicloxigenase formada nas plaquetas e células endoteliais, prevenindo a formação de tromboxano A₂, que é um potente vasoconstritor [23]. Em relação ao uso de BCC para o tratamento das úlceras digitais, o seu papel é menos claro, no entanto, os BCC podem ser utilizados como terapêutica de fundo, sendo necessário agentes mais potentes para o tratamento direto [26].

Os IECAs e ARAs têm sido usados no tratamento do FR primário e secundário, prevenindo a ação da angiotensina II, um potente vasoconstritor com efeitos pró-fibróticos. Ambos os grupos de fármacos, devem ser alvo de mais estudos clínicos, para oferecer uma alternativa na prática clínica do tratamento do FR nos casos em que os BCC não são eficazes ou os seus efeitos secundários não são tolerados [23].

Bloqueadores α -adrenérgicos bloqueiam os recetores adrenérgicos α_1 causando vasodilatação. A prazosina foi formalmente estudada em pacientes com ES tendo reduzido a gravidade e frequência das crises do FR, apesar de ter demonstrado uma resposta modesta [29].

Os inibidores da fosfodiesterase-5 produzem vasodilatação ao modular o GMPc nas células de músculo liso vasculares. Assim, o sildanefil e outros inibidores da fosfodiesterase-5 mostraram benefício no tratamento do FR [30].

As estatinas, para além dos seus efeitos hipolipemiantes que se encontram bem estabelecidos, possuem efeitos pleiotrópicos sobre a função endotelial, podendo restaurá-la ou melhorá-la. Vários estudos mostraram que as estatinas retardam a lesão vascular e melhoram as capacidades funcionais do paciente, com melhoria significativa do fenómeno de Raynaud, diminuição da incidência de úlceras digitais, e redução dos marcadores de lesão endotelial em pacientes com ES [31]. Dada a segurança e baixo custo relativo das estatinas e à boa tolerabilidade do paciente a esta classe de medicamentos, estas podem ser de grande benefício clínico em pacientes com ES [32]. Idealmente, devem ser iniciadas numa fase precoce da doença, para evitar o dano estrutural irreversível [31].

As prostaglandinas são vasodilatadoras potentes. O iloprost é um análogo da prostaciclina PGI₂, com propriedades de vasodilatação e anti-agregação plaquetar. Foi provada a sua eficácia em doentes com FR severo e na cicatrização de úlceras digitais em pacientes com ES [23].

A ET-1, atua sobre os recetores ET-A e ET-B, sendo o mais potente vasoconstritor natural, estimulando também a proliferação de fibroblastos e células de músculo liso vasculares [23]. O bosentan, um inibidor dos recetores ET-A e ET-B, está aprovado para o tratamento da hipertensão pulmonar associada a ES, assim como no tratamento das úlceras digitais. Este apresenta-se como uma proposta terapêutica atrativa para as complicações vasculares na ES, nomeadamente pela sua forma de administração oral e os efeitos protetores na formação de úlceras digitais e efeitos a nível pulmonar [22].

A simpaticectomia digital (artéria palmar) é uma intervenção altamente especifica que pode ser considerada em doentes com FR que não respondem à terapia médica, e nomeadamente em estados muito avançados de úlceras digitais que não cicatrizam, assim como em casos de isquemia crítica. Esta mostrou-se eficaz no aumento do fluxo de sangue e na cicatrização e diminuição da recorrência de úlceras digitais [4].

7.1.2. Manifestações gastrointestinais

O envolvimento gastrointestinal é bastante comum na ES, ocorrendo em 50-90% dos pacientes.[33] As manifestações resultam tipicamente da fibrose que caracteriza a doença. Podem afetar várias estruturas do sistema digestivo, e os pacientes são alvo de disfunções ao nível da motilidade, digestão, absorção e excreção [22].

A disfunção esofágica é a manifestação mais comum no espectro das alterações gastrointestinais, afetando 75-90% dos doentes [25]. A dificuldade em engolir é das queixas mais precoces dos pacientes com ES antes de outros sintomas gastrointestinais surgirem. O refluxo gastroesofágico encontra-se também presente, como consequência da dismotilidade esofágica, podendo manifestar-se por esofagite péptica, hemorragia, ulceração esofágica, fístulas e esófago de Barrett [33]. Este encontra-se em 6,8-12,7% dos pacientes e é fator de risco aumentado de Adenocarcinoma gástrico [34]. Assim, os pacientes com dismotilidade

esofágica devem realizar uma endoscopia digestiva alta para rastreio de possíveis alterações, podendo ser necessária vigilância regular para controle das mesmas [33]. O refluxo gastroesofágico sintomático é tratado com inibidores da bomba de prótons, nomeadamente o omeprazol, e agentes procinéticos [35].

A anomalia mais comum a nível gástrico em pacientes com ES é o atraso do esvaziamento gástrico secundário a disfunção eletrofisiológica, conduzindo a intolerância alimentar e atraso no esvaziamento gastroesofágico [33]. Os modificadores da motilidade gástrica ou procinéticos como a metoclopramida e domperidona são utilizados para aumentar a amplitude das contrações gástricas além de relaxar o esfíncter pilórico. Doses baixas de eritromicina que possui propriedades do tipo da motilina podem ser utilizadas em pacientes resistentes aos procinéticos [22]. Pacientes resistentes à farmacoterapia podem necessitar de intervenções adicionais como gastrostomia para drenagem do conteúdo gástrico e suporte nutricional artificial [33]. Outra lesão gástrica importante nos doentes com ES é a hemorragia por ectasia vascular do antro gástrico, conhecido como “watermelon stomach”, que requer tratamento endoscópico com laser ou coagulação por plasma de argônio [35]. Os doentes refratários podem necessitar de uma antrectomia [33].

O envolvimento do intestino delgado e colon dá origem a um largo espectro de possíveis disfunções como má absorção, sobrecrecimento bacteriano, diarreia ou pseudo-obstrução decorrentes da dismotilidade, podendo ser necessários nutrição endovenosa, procinéticos, octreótido e antibióticos [22].

A incontinência fecal é comum em pacientes com ES, ocorrendo em cerca de 40%, sendo uma das maiores causas de morbidade. O prolapso rectal está associado à inibição do reflexo anorectal nos doentes com ES. A incontinência pode ser tratada pela solidificação das fezes líquidas (através de alterações dietéticas), biofeedback ou estimulação do nervo sagrado [33]. O prolapso rectal pode ser resolvido com recurso à cirurgia [22].

7.1.3. Complicações cardíacas

O coração é um alvo major da ES, apesar do envolvimento cardíaco (sistema condutor, miocárdio e/ou pericárdio) ser em grande parte clinicamente silencioso [36]. O enfarte agudo do miocárdio pode ser de causa primária (ausência de hipertensão arterial ou hipertensão pulmonar e sem doença pulmonar e renal significativa) ou secundário à hipertensão pulmonar [37], sendo que normalmente o diagnóstico de envolvimento cardíaco ocorre após o episódio inaugural [36].

Exames complementares de diagnóstico, como ECG, ecocardiograma, RNM e exames de medicina nuclear, podem revelar patologia clinicamente silenciosa, nomeadamente derrames pericárdicos, disfunção diastólica do ventrículo esquerdo, anomalias na condução, arritmias, ou malformações ventriculares direitas em consequência de inflamação imuno mediada (miocardite), doença microvascular e/ou fibrose do miocárdio [37].

Existe evidência que a intervenção precoce, particularmente com vasodilatadores, em especial os BCC, melhoram a perfusão cardíaca e a função ventricular [36]. Assim, os BCC são usados precocemente na terapêutica da ES, não só para a doença vascular periférica mas também para prevenir o envolvimento cardíaco [4]. Estes agentes têm que ser monitorizados regularmente pois possuem efeitos inotrópicos negativos, causando taquicardia reflexa que podem causar edema periférico ou agravar a doença gastrointestinal e devem ser prescritos com precaução em doentes com hipertensão pulmonar grave [9]. A disfunção cardíaca esquerda deve ser tratada com recurso à terapia padrão, isto é IECAs ou diuréticos [37]. A utilização de um cardioversor desfibrilhador implantável pode ser necessária para prevenir arritmias ventriculares e fibrilação [22].

O derrame pericárdico é usualmente assintomático, no entanto, derrames pericárdicos severos que causem tamponamento cardíaco estão geralmente associados a mau prognóstico [38]. O tipo de tratamento para esta patologia depende da condição a que estiver associada.

Um fluido pericárdico inflamatório e sintomático não relacionado com infecções virusais, bacterianas ou por fungos pode ser tratado com recurso a azotriopina e prednisona. Os derrames hemodinamicamente instáveis requerem drenagem cirúrgica [22].

7.1.4. Envolvimento pulmonar

A doença pulmonar é atualmente a principal causa de morte em pacientes com ES [39]. O envolvimento é muitas vezes detetado antes da apresentação dos seus sinais e sintomas e é comum em todos os subtipos da doença. Existem dois processos patológicos presentes nos pulmões da maioria dos pacientes: a alveolite fibrosante que conduz a doença pulmonar restritiva e a vasculopatia obliterante dos vasos de médio e pequeno calibre que pode conduzir a hipertensão pulmonar [40].

7.1.4.1. Fibrose Pulmonar

A doença pulmonar intersticial ocorre em aproximadamente 50% dos pacientes com doença cutânea difusa e em 35% dos pacientes com doença cutânea limitada [41]. Esta entidade encontra-se fortemente associada à presença de anticorpos anti-Scl-70, independentemente da extensão ou padrão de envolvimento cutâneo da ES [42]. Afro-americanos, género masculino, envolvimento cardíaco sintomático, anticorpos anti-Scl-70, e uma redução precoce da CVF são fatores de risco para doença pulmonar intersticial mais grave [19]. A progressão da ES associada à fibrose pulmonar é gradual com o agravamento dos sintomas e os achados radiográficos a aparecerem ao longo dos anos. As provas de função pulmonar com espirometria e a medição da capacidade de difusão do monóxido de carbono (DLCO) são essenciais para a monitorização da progressão da doença em pacientes com ES e são mais sensíveis do que modalidades imagiológicas como a TAC de alta resolução [43]. Para a deteção e tratamento precoce, as provas de função pulmonar devem ser repetidas, a cada 6 meses a 1 ano, dependendo do agravamento da doença. Por outro lado, o lavado

bronco-alveolar não é necessário para avaliar a atividade da fibrose pulmonar associada à ES, mas pode ser útil no diagnóstico de infecções oportunistas [44].

O tratamento com imunossupressores está indicado sendo apoiado por um ensaio clínico controlado com placebo que demonstrou que a toma diária de 2mg/kg de ciclofosfamida previne o declínio da função pulmonar e melhora a qualidade de vida. Mas é importante referir que neste estudo a fase de tratamento ativa durou um ano [45]. O *follow-up* do segundo ano pós tratamento não revelou diferenças entre a ciclofosfamida e o placebo, sugerindo ausência de benefício a longo prazo, ou então a necessidade de prolongar o tratamento imunossupressor [46]. Assim, a terapia com ciclofosfamida pode estabilizar a função pulmonar durante um a dois anos de follow-up, mas os resultados a longo prazo da função pulmonar e sobrevivência dos pacientes com ES que sofrem de doença pulmonar intersticial tratada com ciclofosfamida mantêm-se desconhecidos [47]. Desta forma, o tratamento para esta entidade não se encontra bem estabelecido sendo a abordagem terapêutica a estes doentes efetuada com ciclofosfamida, micofenolato de mofetil, azotriopina ou imatinib (inibidor da tirosina cinase) [22].

Quando o tratamento imunossupressor falha, o transplante pulmonar pode ser uma opção na ausência de envolvimento de órgãos maior ou de refluxo gastroesofágico grave [44]. Os resultados a curto e longo prazo em pacientes com esclerodermia são aparentemente similares aos resultados em pacientes transplantados por outras patologias [48].

7.1.4.2. Hipertensão pulmonar

A hipertensão pulmonar ocorre em todas as formas de ES e está associada mortalidade precoce [49], podendo-se desenvolver em qualquer fase da ES [50].

A classificação clínica atualizada da hipertensão pulmonar divide os pacientes em 5 grupos baseando-se na sua etiologia. Os pacientes com ES podem pertencer ao grupo 1 (hipertensão pulmonar isolada, definida por uma pressão pulmonar média >25mmHg com

pressão capilar pulmonar ≤ 15 mmHg), ao grupo 2 (em que a hipertensão pulmonar resulta do envolvimento ventricular esquerdo ou disfunção diastólica) e ao grupo 3 (hipertensão pulmonar resultante da doença intersticial pulmonar/hipoxemia). Esta pode também resultar de uma combinação destas formas [51].

Se não tratarmos ou controlarmos com regimes terapêuticos precocemente, a hipertensão pulmonar conduz a altas taxas de mortalidade por sobrecarga no ventrículo direito e EAM. Dispneia de esforço num paciente com ES deve ser monitorizada através de um ecodoppler cardíaco e provas de função pulmonares, nomeadamente, a DLCO [22]. Uma diminuição da DLCO e o aumento da concentração sérica do fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B são preditores do desenvolvimento de hipertensão pulmonar em doentes com ES [19]. A DLCO pode diminuir anos antes do desenvolvimento clinicamente detetável da hipertensão pulmonar, sendo por essa razão considerado um indicador precoce do prognóstico.[52] Pacientes com um grande número de telangiectasias e aqueles que desenvolvam tardiamente ES (com uma idade ≥ 65 anos) são também considerados fatores de risco para a hipertensão pulmonar [19].

A terapia convencional é baseada em medidas simples (limitação do exercício) e tratamentos não específicos (varfine, diuréticos e oxigénio) [53]. Vasodilatadores puros, como os BCC (nifedipina, diltiazem e amlodipina) são efetivos apenas numa minoria dos pacientes, sendo geralmente utilizados em estados mais iniciais [22]. A disponibilidade de novas classes de fármacos mais específicas abriram novas perspetivas para o tratamento da hipertensão pulmonar. De modo a tratar a deficiência na via das prostaciclina, os análogos das prostaciclina têm sido utilizados (epoprostenol, treprostnil e iloprost). O epoprostenol (prostaciclina endovenosa) com as suas propriedades vasodilatadoras e antiproliferativas, tem sido utilizado como fármaco de primeira linha para estados mais severos da doença [53]. A contribuição da produção excessiva de ET-1 para o desenvolvimento de hipertensão pulmonar

foi contornado com o aparecimento de antagonistas dos recetores ET-A e ET-B. Estes agentes (bosentan que bloqueia os recetores ET-A e ET-B, o sitaxsentan e ambrisentan que bloqueiam os recetores ET-A) podem ser administrados oralmente e mostraram melhorias a nível da capacidade física, atraso no desenvolvimento da doença e aumento da sobrevivência em pacientes com doença idiopática ou associada a doenças do tecido conjuntivo (incluindo a ES) [54]. A diminuição dos níveis de óxido nítrico na hipertensão pulmonar foi contornada com recurso a inibidores da fosfodiesterase-5, como o sildenafil que inibe a degradação do GMPc, deixando mais GMPc para o óxido nítrico mediar a vasodilatação [22]. O sildenafil foi aprovado com uma dose de 20 mg três vezes por dia para o tratamento da hipertensão pulmonar e mostrou eficácia aumentando a capacidade de exercício, hemodinâmica e a classe funcional da NYHA em pacientes com doença idiopática ou relacionada com doenças do tecido conjuntivo [55]. Recentemente, resultados similares foram observados com outro inibidor da fosfodiesterase-5, tadalafil. [56]. Os benefícios a longo prazo destas terapêuticas continuam por avaliar.

Tal como na doença intersticial pulmonar associada à ES, o transplante pulmonar é uma opção terapêutica em doentes com hipertensão pulmonar na ES. Lionel et al, realizou um estudo comparativo onde demonstrou que pacientes com esclerodermia que foram alvo de transplantação pulmonar mostravam taxas de sobrevivência aos 2 anos similares aos doentes transplantados devido a doença idiopática, concluindo que o transplante pulmonar pode representar uma terapia a considerar em pacientes com doença pulmonar em estágio terminal secundária à ES [57].

7.1.5. Crise Renal Esclerodérmica

A crise renal esclerodérmica ocorre em 5-10% dos pacientes com ES, podendo-se manifestar por um início abrupto de hipertensão, IRA, cefaleias, febre, retinopatia

hipertensiva, encefalopatia e edema pulmonar [58]. A crise renal esclerodérmica pode ser o sinal de apresentação da ES [22] e está relacionado com ANA em padrão pontilhado, anticorpos RNA polimerase I e II, e ausência de anticorpos anti centrómeros [58].

Antes da introdução dos IECAs, esta era a principal causa de morte em pacientes com ES[25]. Um diagnóstico precoce e a utilização de IECAs mudaram radicalmente o prognóstico desta patologia [59]. É essencial que pacientes com ES sejam frequentemente monitorizados para os níveis de pressão sanguínea, sendo que outros agentes anti-hipertensores como BCC podem ser associados aos IECAs se a hipertensão não for controlável. Complicações adicionais como o edema pulmonar, pode ser tratado com bloqueadores β adrenérgicos e nitratos. A microangiopatia trombótica com plamaferese e a IR com diálise intermitente [22].

A transplantação renal pode ser o único tratamento disponível para o grupo de pacientes que desenvolve IRT apesar da terapia agressiva com IECAS. No entanto, os resultados pós transplante são atualmente sub-ótimos em comparação com a transplantação renal da população geral [60]. Usando a base de dados da United Network for Organ Sharing (UNOS), o risco de recorrência de uma crise renal de esclerodermia após transplantação renal varia entre os 20 e os 50%, e as taxas de sobrevivência aos 5 anos do doente e do enxerto são de aproximadamente 73% e 57% respetivamente [61].

Os corticoides estão associados com o aumento do risco de desenvolvimento de uma crise renal esclerodérmica, devendo ser prescritos com precaução mesmo que em baixas doses [62].

7.1.6. Pele

O espessamento da pele é o sintoma cardinal da esclerodermia definido pelo depósito e acumulação excessiva de matriz extracelular a nível da derme, nomeadamente do colagénio

tipo 1 e 3, com apenas 2% dos pacientes a não apresentar este sintoma [21]. As manifestações cutâneas são essenciais para o diagnóstico inicial da esclerodermia e para a subsequente classificação nos diferentes subtipos da doença. Distinguem-se dois grupos de esclerodermia: a morfeia (esclerodermia localizada) e a esclerose sistêmica, ambos com diferentes subtipos clínicos [6]. A morfeia distingue-se da ES pelo não envolvimento dos órgãos internos e pelo prognóstico mais favorável [63]. As lesões são tipicamente endurecidas, com superfície lisa, adquirindo progressivamente uma cor de marfim, nacarada, no centro, com um bordo violáceo nas lesões em crescimento [6]. Os dois subtipos principais de esclerose sistêmica são a ES limitada e a ES difusa. A principal diferença entre estas duas entidades reside na rapidez da progressão da doença e na extensão e gravidade do envolvimento cutâneo e visceral. A ES limitada tem um início insidioso com envolvimento cutâneo confinado essencialmente à face e extremidades. Na ES difusa a progressão da doença é rápida, com o espessamento da pele a afetar precocemente zonas para além das extremidades, e com um maior envolvimento de órgãos internos, estando associada a pior prognóstico e maior morbidade [64].

Existem vários métodos para avaliação das lesões cutâneas nomeadamente cutometria (avalia a elasticidade da pele e o seu relaxamento), a durometria (avalia a dureza/rigidez da pele), a termografia, o ultrasound, e vários scores da pele. O mRSS (modified Rodnan Skin Score) serve para quantificar a esclerose cutânea, sendo uma ferramenta utilizada em vários ensaios clínicos. Esta mede 17 áreas do corpo, sendo atribuída pontuação a cada uma das áreas. A pontuação atribuída a cada área varia de 0 a 3, sendo 0 sem esclerose, 1 esclerose leve, 2 esclerose moderada (em que não se consegue pinçar a pele) e 3 esclerose severa (pele sem mobilidade). A soma das 17 áreas é calculada e a pontuação varia entre 0 e 51. Quanto mais alto for o valor da escala, mais severo e extenso será o envolvimento cutâneo, cujo valor pode ser utilizado como fator de prognóstico e como avaliação da resposta ao tratamento. Um *score* >5 é indicativo de esclerodermia [65].

O tratamento das lesões cutâneas de escleroderma é bastante difícil. Vários agentes têm sido usados com resultados inconsistentes e a maioria das terapias que inibiram o processo inflamatório num estado precoce, não mostraram benefícios na diminuição do espessamento cutâneo já estabelecido [6].

Quatro estudos randomizados comparando a terapia padrão versus placebo foram realizados para testar a sua eficácia no tratamento da morfeia. O primeiro, publicado em 1997, testou a eficácia da terapêutica com interferão gama subcutâneo. Este revelou falta de eficácia no tratamento das lesões de morfeia, mas mostrou que poderia inibir o desenvolvimento de novas lesões [66]. O segundo estudo, publicado em 2000, avaliou a eficácia do calcitriol como tratamento da morfeia, concluindo-se que este não demonstrou mais eficácia do que o placebo [67]. O terceiro, publicado em 2006, testou a eficácia de baixas doses de UVA1 (340-400nm), de doses médias de UVA1 e de UVB de banda estreita. Quando comparadas, as três terapêuticas revelaram melhorias nos escores cutâneos. A redução do escore no grupo submetido a doses médias de UVA1 foi significativamente maior que a do grupo submetido a UVB de banda estreita. Não existiram diferenças entre os pacientes tratados com baixas doses de UVA1 e UVB de banda estreita. Os autores concluíram que a fototerapia, como já tinha sido mostrado em outros estudos não controlados, é uma terapia eficaz na esclerose localizada, com uma relação risco-benefício favorável, e que a fototerapia com UVA1 deve ser considerada uma das abordagens iniciais no tratamento da morfeia [68].

O interesse no uso de radiação UVA como modalidade terapêutica da morfeia foi iniciado por Kerscher et al em 1994, revelando melhoras clínicas em dois pacientes submetidos a PUVA durante 15 semanas, tendo ambos registado melhorias clínicas, com redução da espessura da pele e da esclerose a nível histopatológico. Posteriormente, Kerscher et al submeteu 10 pacientes com morfeia a radiação UVA1, tendo resultados também positivos e sobreponíveis ao estudo anterior [6].

O mecanismo exato de ação da terapia ultravioleta no tratamento da esclerodermia localizada é desconhecido [69]. Estudos revelaram que a radiação UVA no espectro de 340-400nm (UVA1), penetra na derme mais profundamente do que a radiação UVB e PUVA.[70] A radiação UVA1 induz a apoptose das células epidérmicas de Langerhans e células T, afetando também os fibroblastos com diminuição da síntese de colagénio [71]. Provoca uma diminuição dos níveis locais de citocinas, assim como diminuição da IL-6, que conduz a diminuição do colagénio, glicosaminoglicanos e TGF- β . [69] Esta terapia ao inibir diretamente a síntese de colagénio e induzido a expressão da colagenase-1 nos fibroblastos da pele reduz o depósito de colagénio a nível da derme [6].

Revisões da literatura e estudos revelam concordância entre os autores em relação à eficácia da UVA1 no tratamento das lesões cutâneas da ES, mas ainda sem acordo sobre a dose ideal do regime terapêutico, e sua frequência.[6], [69], [70], [72]–[76]. Kroft et al, concluiu que a UVA1 é eficaz no tratamento de doenças cutâneas esclerodérmicas, conduzindo a um longo período de remissão e melhorias clínicas mesmo em pacientes com um longo histórico de lesões cutâneas escleróticas [77].

O quarto estudo, publicado em 2009, testou a eficácia do tacrolimus tópico a 0,1% no tratamento da morfeia em placas. O tacrolimus é um inibidor da calcineurina, funcionando como fármaco imunomodulador e anti-inflamatório que inibe as células T e a produção de citocinas, que na morfeia causam proliferação dos fibroblastos e consequente hiperprodução de colagénio. Os autores concluíram que o tacrolimus foi eficaz na diminuição do espessamento cutâneo, despigmentação, induração, eritema, telangiectasias e atrofia quando aplicado 2 vezes por dia durante 24 semanas [78].

Vários estudos retrospectivos [77], [79]–[81] e prospetivos [82], [83] foram realizados tendo inferido eficácia do metotrexato no tratamento da morfeia, apontando também a sua eficácia quando combinado com corticosteroides sistémicos.

O metotrexato para o tratamento do envolvimento cutâneo da ES difusa é recomendado pela EULAR, com base em dois estudos controlados randomizados que demonstraram melhorias a nível do escore cutâneo na esclerose sistêmica difusa [62].

Apesar de não existir um consenso em relação à terapia das lesões cutâneas, os dados mais robustos no tratamento da esclerodermia pertencem ao metotrexato em combinação com corticosteróides e radiações UVA1[69]. Os resultados do tratamento são melhores quando o tratamento é instituído precocemente, na fase inflamatória da doença. A atividade da doença, a sua gravidade, progressão devem ter um papel relevante na tomada de decisão terapêutica [84].

Além da fibrose cutânea e das úlceras digitais, existem outras complicações relacionadas com a pele na ES, como a hipo ou hiperpigmentação, telangiectasias e calcinose [20]. Alterações tróficas incluindo a perda de glândulas sebáceas levam a pele seca, e podem conduzir a prurido intenso [64]. Antagonistas dos recetores de histamina H1 (anti-histamínicos), antidepressivos tricíclicos, neurontina e colchicina podem ser úteis na diminuição do prurido e sensação de queimadura que pode ser resultado do espessamento do espessamento cutâneo afetar os nervos mais periféricos [59].

7.1.7. Complicações Músculo-esqueléticas

O envolvimento músculo-esquelético em pacientes com ES é uma das causas major de incapacidade, mesmo que o prognóstico da doença seja muito dependente do envolvimento visceral. O sintoma mais comum resultante deste tipo de envolvimento são as artralguas, menos frequentemente temos a artrite, as contracturas e rigidez articular (afetando principalmente os dedos, pulsos e tornozelos e em íntima associação com o processo esclerótico suprajacente), a fraqueza muscular a nível proximal (maioritariamente nos ombros e ancas) e o envolvimento da bainha dos tendões [85].

A primeira linha de tratamento consiste em anti-inflamatórios não esteroides. Baixas doses de corticoides (<10 mg) podem ser necessárias para diminuir a inflamação caso os AINES não surtam efeito. O controle da dor é essencial para melhorar a qualidade de vida [11].

O metotrexato é recomendado como terapêutica modificadora da doença de primeira linha para as manifestações músculo-esqueléticas da ES. Os inibidores do fator de necrose tumoral têm sido eficazes no tratamento da poliartrite ativa [86]. Gamaglobulinas endovenosas tem sido usada em pacientes com doença muscular e articular, particularmente nos que possuem componente de miopatia inflamatória [87].

O tratamento do envolvimento muscular ainda não é considerado adequado e, no futuro, são esperados mais resultados de estudos que identifiquem fármacos que controlem este espectro de sintomatologia da ES, que compromete seriamente a qualidade de vida dos pacientes [85].

7.2. Terapêutica modificadora da doença

7.2.1. Terapias imunomoduladoras

7.2.1.1. Ciclofosfamida

A ciclofosfamida é um fármaco citotóxico usado maioritariamente no tratamento de doenças malignas e autoimunes, que interfere com a divisão e proliferação celular e diminui os linfócitos B e T [88]. De todos os agentes imunossupressores a ciclofosfamida tem sido usada há mais tempo e tendo sido avaliada em vários estudos para o tratamento da ES [65].

Dois estudos randomizados, duplamente cegos, controlados por placebo para a ciclofosfamida na doença intersticial pulmonar em pacientes com ES, o Scleroderma Lung

Study (com administração oral) e o Fibrosing Alveolitis in Scleroderma Trial (FAST) (com administração endovenosa), mostraram efeitos benéficos na função pulmonar.[45], [89]. Os resultados do Scleroderma Lung Study a dois anos mostraram benefício continuado do índice de dispneia e uma diferença de 6,8% na CVF no grupo de 18 pacientes tratados com ciclofosfamida aos 18 meses, mas este benefício passou a ser insignificante aos 24 meses, sugerindo a possível necessidade de imunossupressão a longo termo. Em pacientes com ES difusa o escore cutâneo melhorou, demonstrando benefícios a nível da pele [46].

As *guidelines* da EULAR recomendam o uso de ciclofosfamida para o tratamento da doença intersticial pulmonar em doentes com ES [62]. Assim, deve ser considerada a primeira linha no tratamento de pacientes com ES e sinais precoces da progressão da doença a nível pulmonar, tais como uma diminuição precoce da CVF. No entanto, em pacientes em que a sua administração não esteja aconselhada ou seja contraindicada, o micofenolato de mofetil pode ser uma alternativa razoável [19].

7.2.1.2. Micofenolato de mofetil

O micofenolato de mofetil é um inibidor da desidrogenase do monofosfato de inosina, que bloqueia a síntese de purinas e previne a proliferação de linfócitos B e T [7]. Um estudo retrospectivo mostrou eficácia a nível cutâneo e diminuição da progressão para a lesão pulmonar severa na ES quando comparado com outros imunossupressores, possuindo um bom perfil de segurança [90]. Mas o micofenolato de mofetil ainda não mostrou resultados positivos em estudos controlados randomizados [7]. Apenas um estudo prospetivo foi realizado nas doenças do tecido conjuntivo associadas a fibrose pulmonar, incluiu 9 pacientes com doença intersticial pulmonar em doentes com ES e sugeriu benefícios relacionados com a terapêutica com micofenolato de mofetil [91]. O Scleroderma Lung Study 2 está atualmente a

decorrer com um protocolo que pretende avaliar a eficácia da ciclofosfamida versus o micofenolato de mofetil.[7].

7.2.1.3. Metotrexato

O metotrexato é um análogo estrutural que inibe o metabolismo do ácido fólico, reduz a adesão celular, inibe a proliferação clonal dos linfócitos B e T e inibe a produção de citocinas pró-inflamatórias pelos linfócitos T ativados. O seu uso no tratamento do envolvimento da pele e articulações na ES foi largamente extrapolado baseado na sua eficácia na artrite reumatoide e em outras doenças autoimunes [92].

A eficácia do metotrexato para o tratamento da ES difusa precoce foi avaliada em vários pequenos estudos, mostrando benefícios com pouca significância estatística [19], com apenas efeitos leves na doença cutânea e ausência de evidência de benefícios a nível dos órgãos sistêmicos [7].

Atualmente, o metotrexato é usado como tratamento de escolha em pacientes com síndromes de sobreposição com ES/miosite ou ES/artrite inflamatória [88], e segundo as *guidelines* da EULAR, pode ser considerado para o tratamento das manifestações cutâneas da ES difusa precoce [62].

O metotrexato, com ou sem associação à prednisolona, tem sido usado e encontra-se bem documentado como sendo um regime terapêutico bem tolerado na morfeia linear, que conduz habitualmente a morbilidade e incapacidade funcional significativa em pacientes jovens. Uma revisão retrospectiva mostrou que o metotrexato é eficaz para alcançar inatividade da doença, em pacientes pediátricos e adultos jovens com morfeia linear, podendo conduzir à remissão da doença. No entanto, muitos pacientes eventualmente necessitam de vários ciclos de tratamento [93].

7.2.1.4. Azatioprina

A azatioprina é um fármaco citotóxico que diminui a proliferação celular.[92] A maioria dos resultados publicados relacionando a azatioprina à ES referem-se a manutenção da imunossupressão após terapia indutora com ciclofosfamida [88]. Um deles estabeleceu a estabilização do mRSS e parâmetros pulmonares com a manutenção da imunossupressão com azatioprina, mas com ausência de grupo de controlo [94]. Um estudo não cego relatou uma eficácia melhor da ciclofosfamida em comparação com a azatioprina.[95]. Não existem estudos controlados randomizados sobre os efeitos apenas da azatioprina na ES [88].

7.2.1.5. Transplante de células estaminais hematopoiéticas

A transplantação de células estaminais hematopoiéticas (HSCT) tem vindo a ser utilizada como uma potencial alternativa ao tratamento de doenças autoimunes severas, incluindo na ES [96]. O transplante autólogo hematopoiético emergiu na última década como uma promissora terapia modificadora da doença, sendo a modalidade mais utilizada no tratamento da ES [97]. Trata-se de um procedimento complexo, com múltiplos passos envolvendo a mobilização e colheita das células estaminais hematopoiéticas do sangue periférico ou medula óssea, terapia imunoablativa (também conhecida como condicionamento) e reperfusão das células estaminais hematopoiéticas [98]. No transplante autólogo de células hematopoiéticas, o condicionamento com altas doses de ciclofosfamida, globulina antitimocítica, e/ou irradiação corporal total eliminam a maioria das células reativas do hospedeiro. Tanto as células imunes adaptativas como as inatas, incluindo os linfócitos B e T, monócitos, células natural killer e células dendríticas. Esta imunossupressão intensa é considerada a chave do tratamento [99].

A HSCT tem sido proposta como opção terapêutica para os pacientes com ES progressiva e/ou com envolvimento dos órgãos internos que não respondem às terapêuticas

convencionais [100] e que ainda possuam patologia reversível, para assegurar uma boa qualidade de vida se o tratamento for bem sucedido [96].

Um grupo de trabalho multidisciplinar em doenças autoimunes foi fundado pela European Blood and Marrow Transplantation/EULAR para a produção de *guidelines* e iniciar um registo dos casos transplantados na Europa. Análises deste registo, estudos em animais e estudos pilotos de HSCT em humanos confirmaram a viabilidade do HSCT nas doenças autoimunes [101]. Um dos primeiros registos sobre HSCT na ES mostrou uma melhoria significativa no mRSS; no entanto, a mortalidade relacionada com o transplante foi de 17% [102]. A mortalidade relacionada com a transplantação desceu para 8,7% na análise do segundo cohort, 3 anos mais tarde, e o mRSS continuou a mostrar melhorias com significado [103].

Vonk et al. publicaram um estudo de follow-up de longo prazo (reunindo dois estudos da Holanda e França) que utilizaram critérios de inclusão e protocolos de tratamento unificados. O follow-up médio foi de 5 anos, e 81% dos pacientes apresentaram uma resposta clinica benéfica, tanto do mRSS como da estabilização da função dos órgãos internos (coração, pulmão, rim). Setenta e três por cento dos pacientes revelaram mais de 25% de redução do mRSS, e a sobrevida aos 5 e 7 anos foi de 96.2 e 84.8%, respetivamente [104].

Mais recentemente, foram publicados os resultados de um estudo de um centro na Alemanha sobre HSCT autólogo numa coorte de 26 pacientes com ES. Vinte e três pacientes completaram o HSCT, dos quais 18 (78,3%) pacientes melhoraram >25% no mRSS aos 6 meses. As melhoras do DLCO foram mínimas mas a capacidade vital inspiratória média melhorou significativamente: 66% aos 6 meses e 76,1% aos 12 meses. A taxa de mortalidade relacionada com a transplantação foi de 11%. Sete pacientes recaíram durante os 4,4 anos de follow-up [105].

Os resultados de dois estudos de longo termo: ASTIS (Autologous Stem cell Transplantation International Scleroderma) na Europa e SCOT (Scleroderma: Cyclophosphamide Or Transplantation) nos EUA, ambos com critérios de inclusão, parâmetros de estudo, *end points* e controles iguais mas com diferentes protocolos de transplantação, tem sido avidamente aguardados. Pensa-se que estes possam ajudar na otimização da seleção dos pacientes e dos protocolos de transplantação [88].

O HSCT autólogo na ES severa tem mostrado uma melhoria rápida e sustida do espessamento da pele e sua funcionalidade, assim como estabilização das funções dos órgãos major com possível melhoria da doença pulmonar. A sobrevida a longo termo também aumentou com este tratamento, no entanto mais estudos prospetivos controlados são necessários para avaliar, a necessidade da manutenção da terapia imunossupressora após o transplante, e o melhor *timing* para a realização do HSCT no tratamento de pacientes com ES [96].

7.2.1.6. Imunoglobulinas endovenosas

As imunoglobulinas são obtidas a partir de *pools* de plasma de um grande número de dadores saudáveis e foram inicialmente utilizadas para o tratamento de imunodeficiências [9]. São constituídas por anticorpos IgG, e são utilizadas em baixas doses como terapia de reposição em síndromes de imunodeficiência e em altas doses como terapia imunomoduladora para condições autoimunes como a Dermatomiosite e Púrpura trombocitopénica autoimune [88].

Levy et al reportou os resultados de três pacientes com ES rapidamente progressiva tratados com 6 infusões de 2g/kg de IGs endovenosas que demonstraram melhorias a nível do espessamento da pele [106]. Um estudo posterior incluindo 5 pacientes com ES limitada e 10 com ES difusa tratados com infusões mensais de IGs endovenosas demonstrou redução a

nível do mRSS. As melhorias foram mais pronunciadas em pacientes com um curso da doença mais longo (44% de redução) comparados com os que tinham sido diagnosticados nos 2 anos anteriores (21% de redução) [107]. Um outro estudo demonstrou que as imunoglobulinas endovenosas levaram a uma redução das dores articulares, com uma significativa recuperação da funcionalidade das articulações, assim como melhorias na qualidade de vida e no mRSS [87].

As indicações específicas, bem como a segurança deste tratamento, devem ser alvo de mais investigação [7].

7.2.1.7. Plasmaferese

A ES está associada a um elevado número de auto anticorpos, e os anticorpos antinucleares são positivos na maioria dos pacientes. Existem poucos estudos que reportam a remoção de auto anticorpos e complexos imunes através da plasmaferese na ES, com melhorias no mRSS [88]. Na maioria desses estudos a plasmaferese é combinada com terapia imunossupressora, tornando difícil a determinação da existência de algum benefício terapêutico apenas da plasmaferese [108].

7.2.1.8. Indução de tolerância contra o colagénio tipo I

O colagénio tipo I é a molécula de colagénio mais abundante nos tecidos humanos, estando presente nos vasos sanguíneos, pele, pulmões, coração, rins e intestinos. Esta molécula encontra-se afetada na ES sendo alvo de uma resposta quimiotática [9].

Mckow et al realizaram um estudo onde, utilizando colagénio tipo I de bovino para induzir imunotolerância ao colagénio tipo I humano, demonstraram resultados promissores, reduzindo o mRSS em 23%.[109]. Outro estudo com pacientes com ES difusa não demonstrou diferenças significativas no número total de pacientes tratados. No entanto, um

subgrupo de pacientes com doença num estado mais avançado teve uma redução significativa no mRSS. Os autores concluíram que esta terapêutica pode ser benéfica em pacientes selecionados, e que são necessários mais estudos [110].

7.2.2. Terapias biológicas

Na última década, várias terapias biológicas foram aprovadas para o tratamento de doenças do tecido conjuntivo, tais com a Artrite reumatoide e Lúpus eritematoso. Até ao momento, apenas alguns estudos investigaram a segurança e eficácia das terapias biológicas em pacientes com ES [111].

7.2.2.1. Rituximab

O rituximab é um anticorpo monoclonal contra CD20, que está presente nas células B maduras. A sua utilização conduz a depleção das células B [88]. Baseado nos fortes resultados experimentais que indicaram o papel chave dos linfócitos B no desenvolvimento da fibrose, e no sucesso da terapia noutras doenças do tecido conjuntivo como a Artrite reumatoide ou o Lúpus Eritematoso, os anticorpos CD20 foram recentemente testados no tratamento da ES.[112] Os resultados de pequenos estudos mostraram que o rituximab melhorou ou estabilizou a longo termo o escore cutâneo e os testes de função pulmonar em pacientes com ES difusa.[113]–[115]. No geral, a terapia com rituximab é segura sendo as reações no local da injeção o seu efeito secundário mais comum. Para além dos achados clínicos promissores, esta terapia resultou numa melhoria significativa a nível dos achados histológicos nas amostras de pele, incluindo redução da deposição de colagénio, depleção de miofibroblastos e de células B, sugerindo um potencial efeito modificador da doença do rituximab na fibrose cutânea.[114], [115]. Os resultados altamente encorajadores dos estudos preliminares tornaram o rituximab numa terapia promissora no tratamento da ES. No entanto, estes

resultados precisam de ser confirmados com resultados de estudos controlados randomizados [100].

7.2.2.2. Tocilizumab

O Tocilizumab, um anticorpo contra o recetor de IL-6, pode ser um potencial terapêutico, tendo em conta o papel do IL-6 na patogénese da esclerodermia. A IL-6 é uma citocina que regula tanto respostas imunes como inflamatórias, e a sua expressão encontra-se aumentada no endotélio e nos fibroblastos da pele de doentes com esclerodermia, assim como é encontrada em níveis elevados no soro dos mesmos pacientes [7]. Yoshihito Shima et al utilizaram tocilizumab 8 mg/kg uma vez por mês, durante 6 meses em dois pacientes com ES difusa tendo relatado amolecimento da pele e melhorias a nível histopatológico [116]. São necessários estudos controlados para avaliar corretamente a eficácia desta substância na esclerodermia.

7.2.2.3. Anti-TNF α

O tratamento da Artrite reumatoide foi revolucionado com a introdução de agentes anti-TNF α . Devido a este sucesso, estes agentes foram estudados na ES [88]. O entarcept mostrou uma boa resposta na doença articular inflamatória associada à ES com tendência para melhorias no escore cutâneo [86]. O infliximab não mostrou claramente benefícios no tratamento da ES difusa, tendo ocorrido reações secundárias à infusão associadas a desenvolvimento de anticorpos anti-infliximab. Os investigadores concluíram que pode ser necessária a terapia complementar com imunossupressão em futuros estudos na ES [117]. Uma revisão de Distler et al sugeriu que os agentes anti-TNF α não devem ser utilizados como rotina na prática clínica até as preocupações sobre a progressão da fibrose serem respondidas em estudos futuros, tendo também concluído que pacientes com estádios inflamatórios são

mais suscetíveis de responder, do que os pacientes com doença não-inflamatória, onde este tratamento pode ter efeito deletério. Isto porque o TNF α em estádios inflamatórios possui propriedades pró-inflamatória, que conduzem à libertação de mediadores pró-fibróticos que ativam os fibroblastos, aumentando a produção de matriz extracelular. Por outro lado, na ausência de inflamação, o TNF α inibe diretamente a síntese de matriz extracelular nos fibroblastos [118].

7.2.3. Terapias antifibróticas

7.2.3.1. D-penicilamina

A D-penicilamina é um agente quelante que bloqueia as reações de cross-linking do colagénio [88].

Um estudo multicêntrico, duplamente cego, comparando altas doses (750mg diariamente) versus baixas doses (125mg) de D-penicilamina, não mostrou diferença nos escores da pele entre os dois grupos, sendo que 80% dos efeitos adversos ocorreram nos pacientes sujeitos a altas doses do medicamento, sugerindo que não existe vantagem em utilizar doses superiores a 125mg [119]. Por outro lado, um estudo retrospectivo recente numa população de pacientes com ES difusa, com doença progressiva, de início recente, o tratamento com D-penicilamina numa dose de 750 mg por dia mostrou uma redução estatisticamente significativa no envolvimento da pele, rim, coração e pulmões [120]. É ainda necessária uma cuidada reavaliação da D-Penicilamina num estudo controlado [7].

Apesar de ser a substância utilizada há mais tempo na tentativa de tratamento da esclerodermia, é atualmente dificilmente utilizada na Europa face ao seu largo espectro de efeitos secundários indesejáveis (nefrotoxicidade, osteoporose, exantema) associada à sua baixa eficácia [121].

7.2.3.2. Relaxina

A relaxina é uma hormona secretada durante a gravidez, causando remodelação do útero e relaxamento dos músculos da pélvis, possui também efeitos anti-inflamatórios e antifibróticos.[88] O efeito da relaxina na redução da secreção de colagénio e como inibidor tecidual das metaloproteinases é dose-dependente, enquanto que os efeitos sobre a colagenase são ótimos numa faixa estreita de concentração [7]. No único estudo randomizado controlado utilizando relaxina humana recombinante na ES difusa precoce, nos pacientes em que foi administrada uma dose de 25µg/kg durante 24 semanas, demonstrou-se redução do escore cutâneo, enquanto que os resultados com 100µg/kg não mostraram diferenças em relação ao placebo, sugerindo uma janela terapêutica estreita [122].

7.2.3.3. Inibidores da tirosina cinase

A transdução do sinal de muitas citocinas e fatores de crescimento relevantes para o desenvolvimento de fibrose envolvem tirosinas cinases. A sua atividade é inibida por pequenas moléculas chamadas inibidores da tirosina cinase. Entre essas substâncias encontram-se axitinib, sunitinib, imatinib, desatinib, sorafenib e nilotinib [5].

O mesilato de imatinib está aprovado no tratamento da Leucemia mieloide crónica, Leucemia linfoblástica aguda positiva para o cromossoma Filadélfia, síndromes mieloproliferativas ou mielodisplásicas, GIST, entre outras doenças. O fármaco inibe várias moléculas com atividade de tirosina cinase como o bcr-abl, c-kit, e os recetores PDGF. Baseado na evidência que suporta o papel da c-abl como regulador que diminui a concentração de TGF-β, o mesilato de imatinib foi pensado para inibir tanto a vias de sinalização do PDGF como do TGF-β[9] podendo ser uma potencial terapêutica para a ES[19]. Quando administrado in vivo a murganhos tratados com bleomicina, o micofenolato de mofetil reduziu a espessura cutânea, assim como o número de miofibroblastos e a

produção de matriz extracelular [123]. Um estudo sobre o efeito *in vitro* do imatinib em fragmentos de pele com ES e pele normal, mostrou efeito inibitório na proliferação de fibroblastos tanto da pele normal como da pele afetada [124]. Dados clínicos recentes de três pacientes com ES submetidos a baixas doses de imatinib revelaram eficácia e tolerabilidade do imatinib na ES, principalmente no envolvimento vascular cutâneo, incluindo no FR e nas hemorragias periungueais [125]. Tendo em conta que o misilato de imatinib pode ser eficaz tanto a nível do espessamento cutâneo relacionado com a ES, como a nível da hipertensão pulmonar, esta pode ser uma futura potencial terapêutica para o tratamento da ES, encontrando-se vários estudos em curso [9].

O dasatinib, um novo inibidor da tirosina cinase ativo contra o c-Abl e o receptor de PDGF, encontra-se atualmente em fase precoce de estudos para o tratamento da ES [7].

8. CONCLUSÃO

A Esclerodermia continua a ser uma doença desafiante, apesar dos avanços significativos na compreensão da sua etiopatogenia. Mantendo-se como uma entidade não totalmente esclarecida e estudada, com necessidade de uma abordagem multidisciplinar para compreender o seu curso natural, visto ser bastante heterogêneo.

Apesar de não existir uma terapêutica única que seja eficaz e aceitável para o tratamento desta entidade, foram feitos progressos significativos nos últimos anos em relação à terapia órgão específica, com consequente diminuição da morbimortalidade associada à Esclerodermia.

O desenvolvimento de novas terapias modificadoras da doença, baseadas no aumento do conhecimento molecular básico da sua etiopatogenia, podem ser a chave para o tratamento e gestão da doença crónica. No entanto, apesar das múltiplas propostas terapêuticas que têm surgido nos últimos anos, e dos bons resultados que apresentam, esta é ainda uma área muito vasta e excitante, com muito caminho para percorrer.

9. AGRADECIMENTOS

Um especial agradecimento ao Dr. Hugo Schönenberger Oliveira, especialista na área de Dermatologia e Venereologia do Centro Hospitalar Universitário de Coimbra e assistente da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, pela orientação e total disponibilidade prestadas, fundamentais na elaboração deste artigo.

Aos meus pais, e família pelo apoio incondicional.

Às e ao meu P, por sempre me acompanharem em mais uma etapa.

À Rute, por tudo e mais alguma coisa.

10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] V. D. Steen, “Systemic sclerosis.,” *Rheum. Dis. Clin. North Am.*, vol. 16, no. 3, pp. 641–654, 1990.
- [2] C. Charles, P. Clements, and D. E. Furst, “Systemic sclerosis: hypothesis-driven treatment strategies.,” *Lancet*, vol. 367, no. 9523, pp. 1683–1691, 2006.
- [3] C. M. Roberson, “Scleroderma,” no. November, pp. 9–11, 2009.
- [4] V. D. Steen, “Treatment of Systemic Sclerosis,” vol. 2, no. 5, pp. 315–325, 2001.
- [5] N. Hunzelmann and T. Krieg, “Scleroderma: from pathophysiology to novel therapeutic approaches.,” *Exp. Dermatol.*, vol. 19, no. 5, pp. 393–400, May 2010.
- [6] N. Pereira, F. Santiago, H. Oliveira, and a Figueiredo, “Low-dose UVA₁ phototherapy for scleroderma: what benefit can we expect?,” *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, vol. 26, no. 5, pp. 619–26, May 2012.
- [7] A. a Topal and R. S. Dhurat, “Scleroderma therapy: clinical overview of current trends and future perspective,” *Rheumatol Int*, vol. 33, no. 1, pp. 1–18, Jan. 2013.
- [8] B. Ranque and L. Mouthon, “Autoimmunity Reviews Geoeidemiology of systemic sclerosis,” *Autoimmun. Rev.*, vol. 9, no. 5, pp. A311–A318, 2010.
- [9] V. K. K. Bournia, P. G. Vlachoyiannopoulos, C. Selmi, H. M. Moutsopoulos, and M. E. Gershwin, “Recent advances in the treatment of systemic sclerosis.,” *Clin. Rev. Allergy Immunol.*, vol. 36, no. 2–3, pp. 176–200, Jun. 2009.
- [10] M. Nikpour, W. M. Stevens, A. L. Herrick, and S. M. Proudman, “Best Practice & Research Clinical Rheumatology Epidemiology of systemic sclerosis,” *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.*, vol. 24, no. 6, pp. 857–869, 2010.
- [11] M. Sticherling, “Systemic sclerosis-dermatological aspects. Part 1: Pathogenesis, epidemiology, clinical findings.,” *J. Dtsch. Dermatol. Ges.*, vol. 10, no. 10, pp. 705–18; quiz 716, Oct. 2012.
- [12] F. C. Arnett, R. F. Howard, F. Tan, J. M. Moulds, W. B. Bias, E. Durban, H. D. Cameron, G. Paxton, T. J. Hodge, P. E. Weathers, and J. D. Reveille, “Increased prevalence of systemic sclerosis in a Native American tribe in Oklahoma. Association with an Amerindian HLA haplotype.,” *Arthritis Rheum.*, vol. 39, no. 8, pp. 1362–1370, 1996.
- [13] F. C. Arnett, M. Cho, S. Chatterjee, M. B. Aguilar, J. D. Reveille, and M. D. Mayes, “Familial occurrence frequencies and relative risks for systemic sclerosis (scleroderma) in three United States cohorts.,” *Arthritis Rheum.*, vol. 44, no. 6, pp. 1359–1362, 2001.

- [14] P. Dospinescu, G. T. Jones, and N. Basu, “Environmental risk factors in systemic sclerosis,” pp. 179–183, 2013.
- [15] L. K. Hummers, A. Hall, F. M. Wigley, and M. Simons, “Abnormalities in the regulators of angiogenesis in patients with scleroderma.,” *J. Rheumatol.*, vol. 36, no. 3, pp. 576–582, 2009.
- [16] A. Balbir-Gurman and Y. Braun-Moscovici, “Scleroderma – New aspects in pathogenesis and treatment,” *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.*, vol. 26, no. 1, pp. 13–24, Feb. 2012.
- [17] E. C. LeRoy, “Systemic sclerosis. A vascular perspective.,” *Rheum. Dis. Clin. North Am.*, vol. 22, no. 4, pp. 675–694, 1996.
- [18] a Tyndall, M. Matucci-Cerinic, and U. Müller-Ladner, “Future targets in the management of systemic sclerosis.,” *Rheumatology (Oxford)*, vol. 48 Suppl 3, no. April, pp. iii49–i53, Jun. 2009.
- [19] Z. H. McMahan and L. K. Hummers, “Systemic sclerosis--challenges for clinical practice.,” *Nat. Rev. Rheumatol.*, vol. 9, no. 2, pp. 90–100, 2013.
- [20] V. Falanga, “Scleroderma Pathogenesis,” no. April, 2000.
- [21] N. Fett, “Scleroderma: nomenclature, etiology, pathogenesis, prognosis, and treatments: facts and controversies.,” *Clin. Dermatol.*, vol. 31, no. 4, pp. 432–7, 2013.
- [22] A. E. Postlethwaite, L. J. Harris, S. H. Raza, and S. Kodura, “NIH Public Access,” vol. 11, no. 5, pp. 789–806, 2011.
- [23] V. Botzoris and A. a Drosos, “Management of Raynaud’s phenomenon and digital ulcers in systemic sclerosis.,” *Joint. Bone. Spine*, vol. 78, no. 4, pp. 341–346, Jul. 2011.
- [24] L. K. Hummers and F. M. Wigley, “Management of Raynaud’s phenomenon and digital ischemic lesions in scleroderma.,” *Rheum. Dis. Clin. North Am.*, vol. 29, no. 2, pp. 293–313, 2003.
- [25] Y. Allanore, J. Avouac, and A. Kahan, “Systemic sclerosis: an update in 2008.,” *Joint. Bone. Spine*, vol. 75, no. 6, pp. 650–5, Dec. 2008.
- [26] A. Herrick, “Diagnosis and management of scleroderma peripheral vascular disease.,” *Rheum. Dis. Clin. North Am.*, vol. 34, no. 1, pp. 89–114; vii, 2008.
- [27] M. Hinchcliff and J. Varga, “Systemic sclerosis/scleroderma: a treatable multisystem disease.,” *Am. Fam. Physician*, vol. 78, no. 8, pp. 961–968, 2008.
- [28] L. H. Opie, S. Yusuf, and W. Kübler, “Current status of safety and efficacy of calcium channel blockers in cardiovascular diseases: A critical analysis based on 100 studies,” *Progress in Cardiovascular Diseases*, vol. 43, no. 2. pp. 171–196, 2000.

- [29] J. Pope, D. Fenlon, A. Thompson, B. Shea, D. Furst, G. Wells, and A. Silman, "Prazosin for Raynaud's phenomenon in progressive systemic sclerosis," *Cochrane Database Syst Rev*, no. 2, p. CD000956, 2000.
- [30] E. Caglayan, M. Huntgeburth, T. Karasch, J. Weihrauch, N. Hunzelmann, T. Krieg, E. Erdmann, and S. Rosenkranz, "Phosphodiesterase type 5 inhibition is a novel therapeutic option in Raynaud disease.," 2006.
- [31] M. Kuwana, Y. Okazaki, and J. Kaburaki, "Long-term beneficial effects of statins on vascular manifestations in patients with systemic sclerosis.," *Mod. Rheumatol.*, vol. 19, no. 5, pp. 530–5, Jan. 2009.
- [32] A. Abou-Raya, S. Abou-Raya, and M. Helmii, "Statins: potentially useful in therapy of systemic sclerosis-related Raynaud's phenomenon and digital ulcers.," *J. Rheumatol.*, vol. 35, no. 9, pp. 1801–1808, 2008.
- [33] A. Forbes and I. Marie, "Gastrointestinal complications: the most frequent internal complications of systemic sclerosis.," *Rheumatology (Oxford)*, vol. 48 Suppl 3, pp. iii36–i39, 2009.
- [34] I. Marie, P. Ducrotte, P. Denis, M. F. Hellot, and H. Levesque, "Oesophageal mucosal involvement in patients with systemic sclerosis receiving proton pump inhibitor therapy.," *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 24, no. 11–12, pp. 1593–1601, 2006.
- [35] G. Gyger and M. Baron, "Gastrointestinal Manifestations of Scleroderma: Recent Progress in Evaluation, Pathogenesis, and Management," *Current Rheumatology Reports*, vol. 14, no. 1. pp. 22–29, 2012.
- [36] C. Meune, O. Vignaux, A. Kahan, and Y. Allanore, "Heart involvement in systemic sclerosis: Evolving concept and diagnostic methodologies," *Archives of Cardiovascular Diseases*, vol. 103, no. 1. pp. 46–52, 2010.
- [37] A. Kahan, G. Coghlan, and V. McLaughlin, "Cardiac complications of systemic sclerosis.," *Rheumatology (Oxford, England)*, vol. 48 Suppl 3. pp. iii45–i48, 2009.
- [38] H. C. Champion, "The Heart in Scleroderma," *Rheumatic Disease Clinics of North America*, vol. 34, no. 1. pp. 181–190, 2008.
- [39] A. J. Tyndall, B. Bannert, M. Vonk, P. Airò, F. Cozzi, P. E. Carreira, D. F. Bancel, Y. Allanore, U. Müller-Ladner, O. Distler, F. Iannone, R. Pellerito, M. Pileckyte, I. Miniati, L. Ananieva, A. B. Gurman, N. Damjanov, A. Mueller, G. Valentini, G. Riemekasten, M. Tikly, L. Hummers, M. J. S. Henriques, P. Caramaschi, A. Scheja, B. Rozman, E. Ton, G. Kumánovics, B. Coleiro, E. Feierl, G. Szucs, C. A. Von Mühlen, V. Riccieri, S. Novak, C. Chizzolini, A. Kotulska, C. Denton, P. C. Coelho, I. Kötter, I. Simsek, P. G. de la Pena Lefebvre, E. Hachulla, J. R. Seibold, S. Rednic, J. Stork, J. Morovic-Vergles, and U. A. Walker, "Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database.," *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 69, no. 10, pp. 1809–1815, 2010.

- [40] A. U. Wells, V. Steen, and G. Valentini, "Pulmonary complications: one of the most challenging complications of systemic sclerosis.," *Rheumatology (Oxford)*, vol. 48 Suppl 3, pp. iii40–i44, 2009.
- [41] U. a Walker, a Tyndall, L. Czirják, C. Denton, D. Farge-Bancel, O. Kowal-Bielecka, U. Müller-Ladner, C. Bocelli-Tyndall, and M. Matucci-Cerinic, "Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research group database.," *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 66, no. 6, pp. 754–63, Jun. 2007.
- [42] V. D. Steen, "The Many Faces of Scleroderma," *Rheumatic Disease Clinics of North America*, vol. 34, no. 1. pp. 1–15, 2008.
- [43] J. Le Pavec, D. Launay, S. C. Mathai, P. M. Hassoun, and M. Humbert, "Scleroderma lung disease.," *Clin. Rev. Allergy Immunol.*, vol. 40, no. 2, pp. 104–116, 2011.
- [44] G. Bussone and L. Mouthon, "Interstitial lung disease in systemic sclerosis," *Autoimmunity Reviews*, vol. 10, no. 5. pp. 248–255, 2011.
- [45] D. P. Tashkin, R. Elashoff, P. J. Clements, J. Goldin, M. D. Roth, D. E. Furst, E. Arriola, R. Silver, C. Strange, M. Bolster, J. R. Seibold, D. J. Riley, V. M. Hsu, J. Varga, D. E. Schraufnagel, A. Theodore, R. Simms, R. Wise, F. Wigley, B. White, V. Steen, C. Read, M. Mayes, E. Parsley, K. Mubarak, M. K. Connolly, J. Golden, M. Olman, B. Fessler, N. Rothfield, and M. Metersky, "Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease.," *N. Engl. J. Med.*, vol. 354, no. 25, pp. 2655–2666, 2006.
- [46] D. P. Tashkin, R. Elashoff, P. J. Clements, M. D. Roth, D. E. Furst, R. M. Silver, J. Goldin, E. Arriola, C. Strange, M. B. Bolster, J. R. Seibold, D. J. Riley, V. M. Hsu, J. Varga, D. Schraufnagel, A. Theodore, R. Simms, R. Wise, F. Wigley, B. White, V. Steen, C. Read, M. Mayes, E. Parsley, K. Mubarak, M. K. Connolly, J. Golden, M. Olman, B. Fessler, N. Rothfield, M. Metersky, D. Khanna, N. Li, and G. Li, "Effects of 1-year treatment with cyclophosphamide on outcomes at 2 years in scleroderma lung disease.," *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 176, no. 10, pp. 1026–1034, 2007.
- [47] S. Mittoo, F. M. Wigley, R. A. Wise, A. Woods, H. Xiao, and L. K. Hummers, "Long term effects of cyclophosphamide treatment on lung function and survival in scleroderma patients with interstitial lung disease.," *Open Rheumatol. J.*, vol. 5, pp. 1–6, 2011.
- [48] D. Shitrit, A. Amital, N. Peled, Y. Raviv, B. Medalion, M. Saute, and M. R. Kramer, "Lung transplantation in patients with scleroderma: case series, review of the literature, and criteria for transplantation.," *Clin. Transplant.*, vol. 23, no. 2, pp. 178–83, 2009.
- [49] M. M. Hooper, "Pulmonary hypertension in collagen vascular disease.," *Eur. Respir. J. Off. J. Eur. Soc. Clin. Respir. Physiol.*, vol. 19, no. 3, pp. 571–576, 2002.
- [50] E. Hachulla, D. Launay, L. Mouthon, O. Sitbon, A. Berezne, L. Guillevin, P.-Y. Hatron, G. Simonneau, P. Clerson, and M. Humbert, "Is pulmonary arterial hypertension really a late complication of systemic sclerosis?," *Chest*, vol. 136, no. 5, pp. 1211–1219, 2009.

- [51] G. Simonneau, I. M. Robbins, M. Beghetti, R. N. Channick, M. Delcroix, C. P. Denton, C. G. Elliott, S. P. Gaine, M. T. Gladwin, Z. C. Jing, M. J. Krowka, D. Langleben, N. Nakanishi, and R. Souza, “Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension,” *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 54, no. 1 SUPPL. 1. 2009.
- [52] V. Steen and T. A. Medsger, “Predictors of isolated pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and limited cutaneous involvement.,” *Arthritis Rheum.*, vol. 48, no. 2, pp. 516–522, 2003.
- [53] M. Humbert, O. Sitbon, and G. Simonneau, “Treatment of pulmonary arterial hypertension.,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 351, no. 14, pp. 1425–1436, 2004.
- [54] C. P. Denton, J. E. Pope, H.-H. Peter, A. Gabrielli, A. Boonstra, F. H. J. van den Hoogen, G. Riemekasten, S. De Vita, A. Morganti, M. Dölberg, O. Berkani, and L. Guillevin, “Long-term effects of bosentan on quality of life, survival, safety and tolerability in pulmonary arterial hypertension related to connective tissue diseases.,” 2008.
- [55] D. B. Badesch, N. S. Hill, G. Burgess, L. J. Rubin, R. J. Barst, N. Galiè, and G. Simonneau, “Sildenafil for pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease.,” 2007.
- [56] N. Galiè, B. H. Brundage, H. A. Ghofrani, R. J. Oudiz, G. Simonneau, Z. Safdar, S. Shapiro, R. J. White, M. Chan, A. Beardsworth, L. Frumkin, and R. J. Barst, “Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension.,” *Circulation*, vol. 119, no. 22, pp. 2894–2903, 2009.
- [57] L. Schachna, T. A. Medsger, J. H. Dauber, F. M. Wigley, N. A. Braunstein, B. White, V. D. Steen, J. V Conte, S. C. Yang, K. R. McCurry, M. C. Borja, D. E. Plaskon, J. B. Orens, and A. C. Gelber, “Lung transplantation in scleroderma compared with idiopathic pulmonary fibrosis and idiopathic pulmonary arterial hypertension.,” *Arthritis Rheum.*, vol. 54, no. 12, pp. 3954–3961, 2006.
- [58] C. P. Denton, G. Lapadula, L. Mouthon, and U. Müller-Ladner, “Renal complications and scleroderma renal crisis.,” *Rheumatology (Oxford, England)*, vol. 48 Suppl 3. pp. iii32–i35, 2009.
- [59] V. D. Steen and T. A. Medsger, “Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002.,” *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 66, no. 7, pp. 940–944, 2007.
- [60] I. Batal, R. T. Domsic, T. A. Medsger, and S. Bastacky, “Scleroderma renal crisis: a pathology perspective.,” *Int. J. Rheumatol.*, vol. 2010, p. 543704, 2010.
- [61] P.-T. T. Pham, P.-C. T. Pham, G. M. Danovitch, H. A. Gritsch, J. Singer, W. D. Wallace, R. Hayashi, and A. H. Wilkinson, “Predictors and risk factors for recurrent scleroderma renal crisis in the kidney allograft: case report and review of the literature.,” *American journal of transplantation: official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*, vol. 5, no. 10. pp. 2565–2569, 2005.

- [62] O. Kowal-Bielecka, R. Landewé, J. Avouac, S. Chwiesko, I. Miniati, L. Czirjak, P. Clements, C. Denton, D. Farge, K. Fligelstone, I. Földvari, D. E. Furst, U. Müller-Ladner, J. Seibold, R. M. Silver, K. Takehara, B. G. Toth, a Tyndall, G. Valentini, F. van den Hoogen, F. Wigley, F. Zulian, and M. Matucci-Cerinic, “EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR).,” *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 68, no. 5, pp. 620–8, May 2009.
- [63] N. Fett and V. P. Werth, “Update on morphea: Part I. Epidemiology, clinical presentation, and pathogenesis,” *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 64, no. 2, pp. 217–228, 2011.
- [64] T. Krieg and K. Takehara, “Skin disease: a cardinal feature of systemic sclerosis.,” *Rheumatology (Oxford)*, vol. 48 Suppl 3, pp. iii14–i18, 2009.
- [65] M. Sticherling, “Systemic sclerosis - focus on dermatological aspects. Part 2: diagnostics, therapy.,” *J. Dtsch. Dermatol. Ges.*, vol. 10, no. 11, pp. 783–91, Nov. 2012.
- [66] N. Hunzelmann, S. Anders, G. Fierlbeck, R. Hein, K. Herrmann, M. Albrecht, S. Bell, R. Muche, J. Wehner-Caroli, W. Gaus, and T. Krieg, “Double-blind, placebo-controlled study of intralesional interferon gamma for the treatment of localized scleroderma,” *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 36, no. 3, pp. 433–435, 1997.
- [67] M. M. Hulshof, J. N. Bouwes Bavinck, W. Bergman, A. A. Masclee, L. Heickendorff, F. C. Breedveld, and B. A. Dijkmans, “Double-blind, placebo-controlled study of oral calcitriol for the treatment of localized and systemic scleroderma.,” 2000.
- [68] A. Kreuter, J. Hyun, M. Stücker, A. Sommer, P. Altmeyer, and T. Gambichler, “A randomized controlled study of low-dose UVA1, medium-dose UVA1, and narrowband UVB phototherapy in the treatment of localized scleroderma,” *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 54, no. 3, pp. 440–447, 2006.
- [69] N. Fett and V. P. Werth, “Update on morphea: Part II. Outcome measures and treatment,” *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 64, no. 2, pp. 231–242, 2011.
- [70] K. S. Suh, J. S. Kang, J. W. Baek, T. K. Kim, J. W. Lee, Y. S. Jeon, M. S. Jang, and S. T. Kim, “Efficacy of ultraviolet A1 phototherapy in recalcitrant skin diseases.,” *Ann. Dermatol.*, vol. 22, no. 1, pp. 1–8, 2010.
- [71] S. Zandi, S. Kalia, and H. Lui, “UVA1 phototherapy: a concise and practical review.,” *Skin Therapy Lett.*, vol. 17, no. 1, pp. 1–4, 2012.
- [72] E. B. M. Kroft, N. J. G. Berkhof, P. C. M. van de Kerkhof, R. M. J. P. Gerritsen, and E. M. G. J. de Jong, “Ultraviolet A phototherapy for sclerotic skin diseases: A systematic review,” *Journal of the American Academy of Dermatology*, vol. 59, no. 6, pp. 1017–1030, 2008.
- [73] P. G. Sator, S. Radakovic, K. Schulmeister, H. Hönigsmann, and A. Tanew, “Medium-dose is more effective than low-dose ultraviolet A1 phototherapy for localized

- scleroderma as shown by 20-MHz ultrasound assessment,” *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 60, no. 5, pp. 786–791, 2009.
- [74] C. Andres, A. Kollmar, M. Mempel, R. Hein, J. Ring, and B. Eberlein, “Successful ultraviolet A1 phototherapy in the treatment of localized scleroderma: a retrospective and prospective study,” *Br. J. Dermatol.*, vol. 162, no. 2, pp. 445–447, 2010.
- [75] A. Morita, K. Kobayashi, I. Isomura, T. Tsuji, and J. Krutmann, “Ultraviolet A1 (340–400 nm) phototherapy for scleroderma in systemic sclerosis,” 2000.
- [76] F. Breuckmann, T. Gambichler, P. Altmeyer, and A. Kreuter, “UVA/UVA1 phototherapy and PUVA photochemotherapy in connective tissue diseases and related disorders: a research based review,” *BMC Dermatol.*, vol. 4, no. 1, p. 11, 2004.
- [77] E. B. M. Kroft, M. C. W. Creemers, F. H. J. van den Hoogen, J. B. M. Boezeman, and E. M. G. J. de Jong, “Effectiveness, side-effects and period of remission after treatment with methotrexate in localized scleroderma and related sclerotic skin diseases: an inception cohort study,” *Br. J. Dermatol.*, vol. 160, no. 5, pp. 1075–1082, 2009.
- [78] E. B. M. Kroft, T. J. Groeneveld, M. M. B. Seyger, and E. M. G. J. de Jong, “Efficacy of topical tacrolimus 0.1% in active plaque morphea: randomized, double-blind, emollient-controlled pilot study,” *Am. J. Clin. Dermatol.*, vol. 10, no. 3, pp. 181–187, 2009.
- [79] L. Weibel, M. C. Sampaio, M. T. Visentin, K. J. Howell, P. Woo, and J. I. Harper, “Evaluation of methotrexate and corticosteroids for the treatment of localized scleroderma (morphoea) in children,” *Br. J. Dermatol.*, vol. 155, no. 5, pp. 1013–1020, 2006.
- [80] P. G. Fitch, P. Rettig, J. M. Burnham, T. H. Finkel, A. C. Yan, E. Akin, and R. Q. Cron, “Treatment of pediatric localized scleroderma with methotrexate,” *J. Rheumatol.*, vol. 33, no. 3, pp. 609–614, 2006.
- [81] D. Cox, G. O’ Regan, S. Collins, A. Byrne, A. Irvine, and R. Watson, “Juvenile localised scleroderma: a retrospective review of response to systemic treatment,” *Ir. J. Med. Sci.*, vol. 177, no. 4, pp. 343–346, 2008.
- [82] A. Kreuter, C. Tigges, R. Gaifullina, J. Kirschke, P. Altmeyer, and T. Gambichler, “Pulsed high-dose corticosteroids combined with low-dose methotrexate treatment in patients with refractory generalized extragenital lichen sclerosis,” *Arch. Dermatol.*, vol. 145, no. 11, pp. 1303–1308, 2009.
- [83] M. M. B. Seyger, F. H. J. Van den Hoogen, T. de Boo, and E. M. G. J. de Jong, “Low-dose methotrexate in the treatment of widespread morphea,” *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 39, no. 2 I, pp. 220–225, 1998.
- [84] B. A. Zwischenberger and H. T. Jacobe, “A systematic review of morphea treatments and therapeutic algorithm,” *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 65, no. 5, pp. 925–941, 2011.

- [85] S. B. Randone, S. Guiducci, and M. M. Cerinic, "Musculoskeletal involvement in systemic sclerosis.," *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.*, vol. 22, no. 2, pp. 339–350, 2008.
- [86] G. K. Lam, L. K. Hummers, A. Woods, and F. M. Wigley, "Efficacy and safety of etanercept in the treatment of scleroderma-associated joint disease," *J. Rheumatol.*, vol. 34, no. 7, 2007.
- [87] F. Nacci, A. Righi, M. L. Conforti, I. Miniati, G. Fiori, D. Martinovic, D. Melchiorre, T. Sapir, M. Blank, Y. Shoenfeld, A. M. Pignone, and M. M. Cerinic, "Intravenous immunoglobulins improve the function and ameliorate joint involvement in systemic sclerosis: a pilot study.," *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 66, no. 7, pp. 977–979, 2007.
- [88] N. P. Quillinan and C. P. Denton, "Disease-modifying treatment in systemic sclerosis: current status.," *Curr. Opin. Rheumatol.*, vol. 21, no. 6, pp. 636–41, Nov. 2009.
- [89] R. K. Hoyles, R. W. Ellis, J. Wellsbury, B. Lees, P. Newlands, N. S. L. Goh, C. Roberts, S. Desai, A. L. Herrick, N. J. McHugh, N. M. Foley, S. B. Pearson, P. Emery, D. J. Veale, C. P. Denton, A. U. Wells, C. M. Black, and R. M. du Bois, "A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma.," *Arthritis Rheum.*, vol. 54, no. 12, pp. 3962–3970, 2006.
- [90] S. I. Nihtyanova, G. M. Brough, C. M. Black, and C. P. Denton, "Mycophenolate mofetil in diffuse cutaneous systemic sclerosis--a retrospective analysis.," *Rheumatology (Oxford)*, vol. 46, no. 3, pp. 442–445, 2007.
- [91] J. J. Swigris, A. L. Olson, A. Fischer, D. A. Lynch, G. P. Cosgrove, S. K. Frankel, R. T. Meehan, and K. K. Brown, "Mycophenolate mofetil is safe, well tolerated, and preserves lung function in patients with connective tissue disease-related interstitial lung disease.," *Chest*, vol. 130, no. 1, pp. 30–36, 2006.
- [92] and R. T. D. Frech, V.K. Shanmugam, A.A. Shah, S. Assassi, J.K. Gordon, F.N. Hant, M.E. Hinchcliff, V.Steen, D Khanna, C. Kayser, "Treatment of early diffuse systemic sclerosis skin disease," *Clin Exp Rheumatol.*, vol. 31, pp. 166–171, 2014.
- [93] S. Koch, F. Cerci, J. Jorizzo, and D. Krowczyk, "Linear morphea: a case series with long-term follow-up of young, methotrexate-treated patients," *J Dermatolog Treat.*, vol. 24, no. 6, pp. 435–438, 2013.
- [94] C. Paone, I. Chiarolanza, G. Cuomo, L. Ruocco, S. Vettori, M. Menegozzo, G. La Montagna, and G. Valentini, "Twelve-month azathioprine as maintenance therapy in early diffuse systemic sclerosis patients treated for 1-year with low dose cyclophosphamide pulse therapy.," *Clin. Exp. Rheumatol.*, vol. 25, no. 4, pp. 613–6, 2007.
- [95] O. Nadashkevich, P. Davis, M. Fritzler, and W. Kovalenko, "A randomized unblinded trial of cyclophosphamide versus azathioprine in the treatment of systemic sclerosis.," *Clin. Rheumatol.*, vol. 25, no. 2, pp. 205–212, 2006.

- [96] K. Naraghi and J. M. van Laar, "Update on stem cell transplantation for systemic sclerosis: recent trial results.," *Curr. Rheumatol. Rep.*, vol. 15, no. 5, p. 326, 2013.
- [97] R. K. Burt, S. J. Shah, M. Gheorghide, E. Ruderman, and J. Schroeder, "Hematopoietic stem cell transplantation for systemic sclerosis: if you are confused, remember: 'it is a matter of the heart'.," *J. Rheumatol.*, vol. 39, no. 2, pp. 206–9, Feb. 2012.
- [98] M. Sykes and B. Nikolic, "Treatment of severe autoimmune disease by stem-cell transplantation.," *Nature*, vol. 435, no. 7042, pp. 620–627, 2005.
- [99] J. N. Fleming, R. A. Nash, D. O. McLeod, D. F. Florentino, H. M. Shulman, M. K. Connolly, J. A. Molitor, G. Henstorf, R. Lafyatis, D. K. Pritchard, L. D. Adams, D. E. Furst, and S. M. Schwartz, "Capillary regeneration in scleroderma: Stem cell therapy reverses phenotype?," *PLoS One*, vol. 3, no. 1, 2008.
- [100] O. Kowal-Bielecka, M. Bielecki, and K. Kowal, "Recent advances in the diagnosis and treatment of systemic sclerosis.," *Pol. Arch. Med. Wewnętrznej*, vol. 123, no. 1–2, pp. 51–8, Jan. 2013.
- [101] A. Tyndall and A. Gratwohl, "Special report Blood and marrow stem cell transplants in auto-immune disease: a consensus report written on behalf of the European League against Rheumatism (EULAR) and the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)," *Bone Marrow Transplant.*, no. November 1996, pp. 643–645, 1997.
- [102] M. Binks, J. R. Passweg, D. Furst, P. McSweeney, K. Sullivan, C. Besenthal, J. Finke, H. H. Peter, J. van Laar, F. C. Breedveld, W. E. Fibbe, D. Farge, E. Gluckman, F. Locatelli, a Martini, F. van den Hoogen, L. van de Putte, a V Schattenberg, R. Arnold, P. a Bacon, P. Emery, I. Espigado, B. Hertenstein, F. Hiepe, a Kashyap, I. Kötter, a Marmont, a Martinez, M. J. Pascual, a Gratwohl, H. G. Prentice, C. Black, and a Tyndall, "Phase I/II trial of autologous stem cell transplantation in systemic sclerosis: procedure related mortality and impact on skin disease.," *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 60, no. 6, pp. 577–84, Jun. 2001.
- [103] D. Farge, J. Passweg, J. M. van Laar, Z. Marjanovic, C. Besenthal, J. Finke, H. H. Peter, F. C. Breedveld, W. E. Fibbe, C. Black, C. Denton, I. Koetter, F. Locatelli, A. Martini, A. V Schattenberg, F. van den Hoogen, L. van de Putte, F. Lanza, R. Arnold, P. A. Bacon, S. Bingham, F. Ciceri, B. Didier, J. L. Diez-Martin, P. Emery, W. Feremans, B. Hertenstein, F. Hiepe, R. Luosujarvi, A. Leon Lara, A. Marmont, A. M. Martinez, H. Pascual Cascon, C. Bocelli-Tyndall, E. Gluckman, A. Gratwohl, and A. Tyndall, "Autologous stem cell transplantation in the treatment of systemic sclerosis: report from the EBMT/EULAR Registry," *Ann Rheum Dis*, vol. 63, no. 8, pp. 974–981, 2004.
- [104] M. C. Vonk, Z. Marjanovic, F. H. J. van den Hoogen, S. Zohar, A. V. M. B. Schattenberg, W. E. Fibbe, J. Larghero, E. Gluckman, F. W. M. B. Preijers, A. P. J. van Dijk, J. J. Bax, P. Roblot, P. L. C. M. van Riel, J. M. van Laar, and D. Farge, "Long-term follow-up results after autologous haematopoietic stem cell transplantation for severe systemic sclerosis.," 2008.

- [105] J. C. HENES, M. SCHMALZING, W. VOGEL, G. RIEMEKASTEN, F. FEND, L. KANZ, and I. KOETTER, "Optimization of Autologous Stem Cell Transplantation for Systemic Sclerosis -- A Single-center Longterm Experience in 26 Patients with Severe Organ Manifestations," *The Journal of Rheumatology*, vol. 39, no. 2. pp. 269–275, 2012.
- [106] Y. Levy, Y. Sherer, P. Langevitz, M. Lorber, P. Rotman, F. Fabrizzi, and Y. Shoenfeld, "Skin score decrease in systemic sclerosis patients treated with intravenous immunoglobulin--a preliminary report.," *Clinical rheumatology*, vol. 19, no. 3. pp. 207–211, 2000.
- [107] Y. Levy, "Intravenous immunoglobulin modulates cutaneous involvement and reduces skin fibrosis in systemic sclerosis: an open-label study," *Arthritis Rheum.*, vol. 50, no. 3, pp. 999–1001, Mar. 2004.
- [108] P. C. Dau and J. P. Callahan, "Immune modulation during treatment of systemic sclerosis with plasmapheresis and immunosuppressive drugs.," *Clin. Immunol. Immunopathol.*, vol. 70, no. 2, pp. 159–165, 1994.
- [109] K. M. McKown, L. D. Carbone, J. Bustillo, J. M. Seyer, A. H. Kang, and A. E. Postlethwaite, "Induction of immune tolerance to human type I collagen in patients with systemic sclerosis by oral administration of bovine type I collagen.," 2000.
- [110] A. E. Postlethwaite, W. K. Wong, P. Clements, S. Chatterjee, B. J. Fessler, A. H. Kang, J. Korn, M. Mayes, P. a Merkel, J. a Molitor, L. Moreland, N. Rothfield, R. W. Simms, E. a Smith, R. Spiera, V. Steen, K. Warrington, B. White, F. Wigley, and D. E. Furst, "A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral type I collagen treatment in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis: I. oral type I collagen does not improve skin in all patients, but may improve skin in late-phase di," *Arthritis Rheum.*, vol. 58, no. 6, pp. 1810–22, Jun. 2008.
- [111] V. Phumethum, S. Jamal, and S. R. Johnson, "Biologic therapy for systemic sclerosis: a systematic review.," *J. Rheumatol.*, vol. 38, no. 2, pp. 289–296, 2011.
- [112] D. Daoussis, S.-N. C. Lioussis, G. Yiannopoulos, and A. P. Andonopoulos, "B-cell depletion therapy in systemic sclerosis: experimental rationale and update on clinical evidence.," *Int. J. Rheumatol.*, vol. 2011, p. 214013, 2011.
- [113] D. Daoussis, S. N. Lioussis, A. C. Tsamandas, C. Kalogeropoulou, F. Paliogianni, C. Sirinian, G. Yiannopoulos, and A. P. Andonopoulos, "Effect of long-term treatment with rituximab on pulmonary function and skin fibrosis in patients with diffuse systemic sclerosis," *Clin. Exp. Rheumatol.*, vol. 30, no. 2 Suppl 71, pp. S17–22, 2012.
- [114] V. Smith, J. T. Van Praet, B. Vandooren, B. Van der Cruyssen, J.-M. Naeyaert, S. Decuman, D. Elewaut, and F. De Keyser, "Rituximab in diffuse cutaneous systemic sclerosis: an open-label clinical and histopathological study.," 2010.
- [115] R. Lafyatis, E. Kissin, M. York, G. Farina, K. Viger, M. J. Fritzler, P. A. Merkel, and R. W. Simms, "B cell depletion with rituximab in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis.," 2009.

- [116] Y. Shima, Y. Kuwahara, H. Murota, S. Kitaba, M. Kawai, T. Hirano, J. Arimitsu, M. Narazaki, K. Hagihara, A. Ogata, I. Katayama, I. Kawase, T. Kishimoto, and T. Tanaka, "The skin of patients with systemic sclerosis softened during the treatment with anti-IL-6 receptor antibody tocilizumab.," *Rheumatology (Oxford)*, vol. 49, no. 12, pp. 2408–2412, 2010.
- [117] C. P. Denton, M. Engelhart, N. Tvede, H. Wilson, K. Khan, X. Shiwen, P. E. Carreira, F. Diaz Gonzalez, C. M. Black, and F. H. van den Hoogen, "An open-label pilot study of infliximab therapy in diffuse cutaneous systemic sclerosis.," 2009.
- [118] O. D. Jorg H. W. Distler, Georg Schett, Steffen Gay, "The Controversial Role of Tumor Necrosis Factor in Fibrotic Diseases," *ARTHRITIS Rheum.*
- [119] G. Zandman-goddard, N. Tweezer-zaks, and Y. Shoenfeld, "New therapeutic strategies for systemic sclerosis — a critical analysis of the literature," vol. 12, no. September, pp. 165–173, 2005.
- [120] C. T. Derk, G. Huaman, and S. A. Jimenez, "A retrospective randomly selected cohort study of D-penicillamine treatment in rapidly progressive diffuse cutaneous systemic sclerosis of recent onset.," *Br. J. Dermatol.*, vol. 158, no. 5, pp. 1063–1068, 2008.
- [121] M. Sticherling, "Systemic sclerosis - focus on dermatological aspects. Part 2: diagnostics, therapy.," *J. Dtsch. Dermatol. Ges.*, vol. 10, no. 11, pp. 783–91, Nov. 2012.
- [122] J. R. Seibold, J. H. Korn, R. Simms, P. J. Clements, L. W. Moreland, M. D. Mayes, D. E. Furst, N. Rothfield, V. Steen, M. Weisman, D. Collier, F. M. Wigley, P. A. Merkel, M. E. Csuka, V. Hsu, S. Rocco, M. Erikson, J. Hannigan, W. S. Harkonen, and M. E. Sanders, "Recombinant human relaxin in the treatment of scleroderma. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial.," 2000.
- [123] J. H. W. Distler, A. Jüngel, L. C. Huber, U. Schulze-Horsel, J. Zwerina, R. E. Gay, B. A. Michel, T. Hauser, G. Schett, S. Gay, and O. Distler, "Imatinib mesylate reduces production of extracellular matrix and prevents development of experimental dermal fibrosis.," *Arthritis Rheum.*, vol. 56, no. 1, pp. 311–322, 2007.
- [124] A. Soria, M. Cario-André, S. Lepreux, H. R. Rezvani, J. M. Pasquet, C. Pain, T. Schaefferbeke, F. X. Mahon, and A. Taïeb, "The effect of imatinib (Glivec) on scleroderma and normal dermal fibroblasts: a preclinical study.," *Dermatology*, vol. 216, no. 2, pp. 109–117, 2008.
- [125] Z. Tamaki, Y. Asano, M. Hatano, A. Yao, T. Kawashima, M. Tomita, K. Kinugawa, R. Nagai, and S. Sato, "Efficacy of low-dose imatinib mesylate for cutaneous involvement in systemic sclerosis: a preliminary report of three cases.," *Mod. Rheumatol.*, vol. 22, no. 1, pp. 94–9, Feb. 2012.