

Esclerose sistêmica difusa com hipertensão pulmonar isolada: relato de caso*

SILMÉIA GARCIA ZANATI¹, KATASHI OKOSHI², LUIZ SHIGUERO MATSUBARA³,
ROBERTO MINORU TANI INOUE⁴, MARINA POLITI OKOSHI³

A esclerose sistêmica (ES) é uma doença incomum, caracterizada por alterações vasculares e fibrose em pele e vários órgãos. O envolvimento pulmonar é freqüente na ES; entretanto, hipertensão pulmonar (HP) na ausência de fibrose intersticial é raramente observada. Os autores descrevem um caso de ES difusa com HP isolada em paciente do sexo feminino, de 49 anos. O diagnóstico de HP pôde ser sugerido pelo exame físico e confirmado por ecodopplercardiograma, que permitiu estimar a pressão sistólica em artéria pulmonar em 80mmHg. Tratamento foi iniciado com nifedipina; entretanto, devido a efeitos colaterais da droga, não foi possível o aumento da dose além de 30mg ao dia; nesta dosagem, a nifedipina não acarretou redução da pressão arterial pulmonar.

(*J Pneumol* 2000;26(6):313-316)

Diffuse systemic sclerosis with isolated pulmonary hypertension: a case report

Systemic sclerosis (ss) is an uncommon disease characterized by small blood vessel vasculopathy and increased connective tissue in the skin and in other organs. The pulmonary involvement is common in ss; however, pulmonary hypertension without interstitial fibrosis is rare. The authors present a case of the diffuse form of ss with isolated pulmonary hypertension. The diagnosis of pulmonary hypertension was suggested by physical examination and confirmed by doppler-echocardiography which allowed for the estimation of the pulmonary artery systolic pressure in 80 mmHg. The authors started treatment with nifedipine; however, as the patient presented side effects, it was not possible to increase the dose beyond 30 mg/day. In this dosage, nifedipine did not decrease the pulmonary arterial pressure.

Descritores – Escleroderma sistêmico. Nifedipina. Ecodopplercardiograma. Hipertensão pulmonar. Vasodilatadores. Ecocardiografia doppler.

Key words – Systemic scleroderma. Nifedipine. Pulmonary hypertension. Vasodilatador agents. Doppler echocardiography.

Siglas e abreviaturas utilizadas neste trabalho

ES – Esclerose sistêmica

HP – Hipertensão pulmonar

INTRODUÇÃO

A esclerose sistêmica (ES) é uma doença crônica, de etiologia desconhecida, caracterizada por alterações vasculares e fibrose progressiva da pele e órgãos acometidos. A ES pode ser dividida em dois subgrupos, de acordo com a extensão do comprometimento cutâneo: a forma

limitada, na qual as alterações de pele são restritas à face e regiões distais a cotovelos e joelhos, e a forma difusa da doença^(1,2). Embora o espessamento da pele constitua a manifestação mais típica da ES, é o comprometimento de órgãos-alvo como rins, coração e pulmões que determina as maiores complicações da doença⁽³⁾.

O envolvimento pulmonar é freqüente em ambos os subgrupos da ES e constitui, atualmente, uma das maio-

* Trabalho realizado no Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu, Unesp.

1. Médica residente.
2. Professor Assistente.
3. Professor Assistente Doutor.
4. Médico do Departamento de Clínica Médica (Unesp)

Endereço para correspondência – Marina Politi Okoshi, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Botucatu, Unesp, Rua Rubião Júnior, S/N – 18618-000 – Botucatu, SP - Tel: (14) 6822-2969; Fax: (14) 6822-2238; E-mail: mpoliti@fmb.unesp.br

Recebido para publicação em 15/5/00. Reapresentado em 11/7/00. Aprovado, após revisão, em 27/7/00.

res dificuldades terapêuticas e a principal causa de morbimortalidade da doença^(1,3,4). Existem duas principais formas de acometimento pulmonar na ES. A mais freqüente é a fibrose pulmonar intersticial, que ocorre em aproximadamente 80% dos pacientes e é mais comumente observada nos casos em que há comprometimento cutâneo difuso pela doença^(3,5). A outra forma de comprometimento pulmonar é a hipertensão pulmonar (HP), que pode resultar de vasculopatia primária, sendo chamada de HP isolada, ou ser decorrente de doença cardíaca e/ou pulmonar⁽³⁾. A HP ocorre em cerca de 50% dos doentes com ES^(3,5). Entretanto, HP isolada não é freqüente na ES^(5,6) e possui tendência para ser mais comum nos pacientes com a forma limitada da doença^(5,7,8). Neste relato, os autores descrevem um caso de ES difusa com desenvolvimento de HP isolada grave.

RELATO DO CASO

Paciente do sexo feminino, 49 anos, branca, procurou nosso serviço em junho de 1998 apresentando, há quatro anos, artralgia em mãos; espessamento da pele com discreto edema em mãos, membros, face e tronco; fenômeno de Raynaud e dispnéia progressiva. Atualmente, tem dispnéia para realizar mínimos esforços. Ao exame físico, a pele se apresentava difusamente espessa, inelástica, lisa e discretamente edemaciada. Articulações sem sinais inflamatórios. Aparelho cardiovascular: pressão arterial de 110 x 70mmHg e freqüência cardíaca de 92 batimentos por minuto; presença de impulsão sistólica em mesocárdio; *ictus* palpável no 5º espaço intercostal esquerdo, na linha axilar anterior; segunda bulha palpável em foco pulmonar e hiperfonética à ausculta; sopro sistólico em foco tricúspide, com manobra de Rivero Carvalho positiva (intensificação do sopro durante apnéia em inspiração forçada); pulsos periféricos normais.

Com os sinais e sintomas apresentados – alterações cutâneas difusas, artralgia, fenômeno de Raynaud e dispnéia com evidências de HP ao exame físico – estabeleceu-se o diagnóstico clínico de ES difusa⁽²⁾.

Os exames laboratoriais revelaram hematócrito de 45,7%, hemoglobina de 14,7g/dl e fator antinúcleo positivo em 1:2.560; uréia, creatinina e exame de urina eram normais. A eletromanometria de esôfago mostrou acentuado comprometimento da motilidade de sua porção distal. Ao ecodopplercardiograma verificou-se insuficiência tricúspide moderada e pressão sistólica estimada em artéria pulmonar de 80mmHg, estabelecendo o diagnóstico de HP grave. Tomografia computadorizada de alta resolução de tórax e cintilografia pulmonar de perfusão foram normais.

Após a investigação não invasiva, foi sugerida à paciente a realização de cateterismo cardíaco à direita para



Figura 1 – Radiografia simples de tórax mostrando abaulamento da artéria pulmonar e aumento de câmaras cardíacas direitas

confirmar o grau de HP e testar a responsividade da vasculatura pulmonar a drogas vasodilatadoras, como nifedipina ou adenosina. Como a doente recusou-se a realizar o exame, foi instituído tratamento com nifedipina, na tentativa de reverter possível componente de vasoespasmo que pudesse estar colaborando na HP. Uma vez que a paciente referia muita fraqueza e mal-estar com o uso de nifedipina, a dose utilizada da droga foi de apenas 30mg ao dia. Após três meses de uso do bloqueador dos canais de cálcio, foi realizado novo ecocardiograma, que não evidenciou redução da pressão sistólica da artéria pulmonar. Como não havia, na época da avaliação, sinais de inflamação em articulações ou órgãos-alvo, optamos por não realizar tratamento imunossupressor para a ES.

COMENTÁRIOS

O diagnóstico de ES difusa pode ser estabelecido, de acordo com LeRoy *et al.*⁽²⁾, quando existe comprometimento cutâneo, tanto das extremidades de membros e face, como também em braços, coxas e tronco. Neste caso, além das alterações de pele, a paciente apresentava comprometimento de esôfago e HP isolada grave. O comprometimento do trato gastrointestinal é muito freqüente na ES e a doença esofágica pode acometer cerca de 90% dos doentes. Na forma difusa, é comum a presença de anticorpos antinúcleo, como ocorreu no presente relato⁽⁹⁾.

Esta paciente inclui-se no raro grupo de doentes com ES difusa que apresentam HP isolada. A ausência de alterações pulmonares à tomografia computadorizada de cortes finos de tórax permite descartar a presença de fibrose pulmonar intersticial como causa da HP. Da mesma ma-

neira, a cintilografia pulmonar de perfusão normal afasta a possibilidade de que tromboembolismo pulmonar possa ser responsável pelo desenvolvimento da HP.

As descrições iniciais de HP isolada foram em pacientes com envolvimento cutâneo limitado, que apresentavam mínima ou nenhuma evidência de fibrose pulmonar⁽¹⁰⁾. Embora existam, atualmente, vários relatos sobre a presença de HP isolada em pacientes com ES difusa^(5,11,12), esta associação é raramente observada. Em nosso meio, Sampaio-Barros *et al.*⁽¹³⁾ avaliaram 95 doentes com ES e verificaram, por meio de estudo ecodopplercardiográfico, que 30% dos pacientes tinham aumento da pressão sistólica da artéria pulmonar. Entretanto, em dois terços dos casos, a HP estava associada a doença pulmonar; no terço restante, a HP era isolada e estava presente em doentes com a forma limitada da ES.

A patogênese da HP isolada na ES permanece obscura. Alterações endoteliais morfológicas e funcionais têm sido implicadas em sua gênese⁽³⁾. Os achados patológicos incluem hiperplasia da musculatura lisa dos vasos e fibrose da íntima de pequenas e médias artérias⁽³⁾. Disfunção endotelial ocorre precocemente na doença⁽¹⁴⁾ e vasoconstricção pode colaborar no desenvolvimento da HP^(6,12,15-17). Vários autores verificaram que doentes com ES e HP isolada podem apresentar redução da pressão arterial pulmonar após uso de agentes vasodilatadores como nifedipina^(15,17), óxido nítrico⁽⁶⁾ ou prostaciclina^(12,16,18-20), administrados tanto a curto^(6,12,15,18,20), como a longo prazo⁽¹⁵⁻¹⁹⁾. O peptídeo vasoconstritor endotelina-1, além de aumentar o tônus arterial, também pode acarretar o desenvolvimento de fibrose e a proliferação de células da musculatura lisa vascular^(21,22).

O diagnóstico de HP nos doentes com ES pode ser sugerido pela história clínica, quando os doentes apresentam dispnéia, e pelo exame físico do aparelho cardiovascular, quando existem sinais de dilatação do ventrículo direito e de HP. Entretanto, em sua fase inicial, a HP pode permanecer clinicamente silenciosa por longo período de tempo, principalmente nos pacientes que apresentam limitação física pelo comprometimento cutâneo e músculo-esquelético da doença⁽²³⁾. A resistência vascular pulmonar pode ser avaliada somente por medidas hemodinâmicas. Entretanto, nos doentes com insuficiência tricúspide, o uso do ecodopplercardiograma possibilita a estimação precisa da pressão sistólica da artéria pulmonar, que se correlaciona com a resistência vascular pulmonar^(24,25). HP é diagnosticada quando a pressão sistólica estimada na artéria pulmonar é maior que 30mmHg^(23,26).

Como na HP primária, também na ES, a resposta ao uso agudo de vasodilatadores, durante o estudo hemodinâmico, pode ser preditiva dos seus efeitos a longo prazo^(6,15,27). Dessa maneira, os pacientes que apresentam redução da pressão arterial pulmonar e da resistência vas-

cular pulmonar devem ser submetidos a tratamento por via oral com bloqueadores dos canais de cálcio, utilizando-se doses crescentes da droga, até a obtenção do efeito desejado ou de efeitos colaterais^(15,17). Quando não há resposta aos vasodilatadores orais, em casos selecionados, os doentes têm sido mantidos, nos Estados Unidos e Europa, por longos períodos com prostaciclina, epoprostenol ou iloprost, administrados por via inalatória^(19,20) ou endovenosa^(16,18). Embora sua eficácia ainda não esteja bem estabelecida em casos de HP associada à ES, nos pacientes com HP primária o uso crônico de prostaciclina tem promovido aumento da sobrevida⁽²⁸⁾.

Em nosso caso, como a paciente recusou-se a realizar o exame invasivo, optou-se por utilizar nifedipina oral durante período de três meses, após o que foi repetido o ecodopplercardiograma. Como não houve redução da pressão arterial pulmonar e a doente referia fraqueza e mal-estar com a utilização do bloqueador dos canais de cálcio, seu uso foi suspenso. As evidências na literatura de alterações patológicas irreversíveis, como obliteração luminal por proliferação da íntima e fibrose, podem explicar por que, em alguns casos, a terapia vasodilatadora não apresenta resultados benéficos⁽³⁾. Entretanto, é importante salientar que a dose recomendada de nifedipina para tratamento da HP primária varia entre 30 e 240mg por dia⁽²⁹⁾. Assim, a ausência de resposta neste caso pode ser decorrente também da baixa dose utilizada da droga vasodilatadora.

Como foi demonstrado, na HP primária, que a anticoagulação com warfarina pode aumentar a sobrevida⁽²⁷⁾, alguns autores têm procurado manter também os pacientes com ES e HP isolada em esquema de anticoagulação⁽⁶⁾. Entretanto, na ES é freqüente a presença de contra-indicações relativas ou absolutas à anticoagulação, como esofagite ulcerativa e presença de telangectasias em trato gastrointestinal.

O desenvolvimento de HP na ES, independentemente do tipo da doença, implica mau prognóstico, com sobrevida média de 12 meses após o diagnóstico⁽⁶⁾ e sobrevida cumulativa de apenas 10 a 20% em cinco anos⁽¹¹⁾. Dessa maneira, é muito importante realizar uma abordagem diagnóstica sistemática para avaliação do comprometimento pulmonar, possibilitando a detecção precoce de HP clinicamente silenciosa e, portanto, potencialmente responsiva à terapia vasodilatadora⁽²³⁾.

REFERÊNCIAS

1. Simeon CP, Armadans L, Fonollosa V, et al. Survival prognostic factors and markers of morbidity in Spanish patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 1997;56:723-728.
2. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 1988;15:202-205.

3. Bolster MB, Silver RM. Lung disease in systemic sclerosis (scleroderma). *Baillieres Clin Rheumatol* 1993;7:79-97.
4. Bolster MB, Silver RM. Lung disease in systemic sclerosis (scleroderma). *Semin Respir Crit Care Med* 1999;20:109-120.
5. Morelli S, Barbieri C, Sgreccia A, et al. Relationship between cutaneous and pulmonary involvement in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1997; 24:81-85.
6. Williamson DJ, Hayward C, Rogers P, et al. Acute hemodynamic responses to inhaled nitric oxide in patients with limited scleroderma and isolated pulmonary hypertension. *Circulation* 1996;94:477-482.
7. Barbosa LSG, Leite N, Lederman R, et al. Hipertensão pulmonar maligna na esclerose sistêmica progressiva. *Rev Bras Reumatol* 1981; 21:93-96.
8. Koh ET, Lee P, Gladman DD, AbuShakra M. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: an analysis of 17 patients. *Br J Rheumatol* 1996; 35:989-993.
9. Wigley FM. Scleroderma (systemic sclerosis). In: Goldman L, Bennett JC, eds. *Textbook of medicine*. 21th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 2000;1517-1522.
10. Salerni R, Rodnan GP, Leon DF, Shaver JA. Pulmonary hypertension in the CREST syndrome variant of progressive systemic sclerosis (scleroderma). *Ann Intern Med* 1977;86:394-399.
11. Sacks DG, Okano Y, Steen VD, Curtiss E, Shapiro LS, Medsger TAJ. Isolated pulmonary hypertension in systemic sclerosis with diffuse cutaneous involvement: association with serum anti-U3RNP antibody. *J Rheumatol* 1996; 23:639-642.
12. Menon N, McAlpine L, Peacock AJ, Madhok R. The acute effects of prostacyclin on pulmonary hemodynamics in patients with pulmonary hypertension secondary to systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1998; 41:466-469.
13. Sampaio-Barros PD, Leme CAJ, Neto JFM. Valor do ecocardiograma com "Doppler" na esclerose sistêmica. *Rev Bras Reumatol* 1995;35: 327-331.
14. Cailles J, Winter S, Bois RM, Evans TW. Defective endothelially mediated pulmonary vasodilation in systemic sclerosis. *Chest* 1998;114:178-184.
15. Sfikakis PP, Kyriakidis M, Vergos C, et al. Diffusing capacity of the lung and nifedipine in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1990;20: 1071-1079.
16. Mata J, Gomez-Sanchez MA, Aranzana M, Gomez-Reino JJ. Long-term iloprost infusion therapy for severe pulmonary hypertension in patients with connective tissue diseases. *Arthritis Rheum* 1994;37: 1528-1533.
17. Alpert MA, Pressly TA, Mukerji V, et al. Acute and long-term effects of nifedipine on pulmonary and systemic hemodynamics in patients with pulmonary hypertension associated with diffuse systemic sclerosis, the CREST syndrome and mixed connective tissue disease. *Am J Cardiol* 1991;68:1687-1691.
18. Klings ES, Hill NS, Jeong MH, Simms RW, Korn JH, Farber HW. Systemic sclerosis-associated pulmonary hypertension: short- and long-term effects of epoprostenol (prostacyclin). *Arthritis Rheum* 1999;42: 2638-2645.
19. Rolla G, Colagrande P, Brussino L, Bucca C, Bertero MT, Caligaris-Cappio F. Exhaled nitric oxide and pulmonary response to iloprost in systemic sclerosis with pulmonary hypertension. *Lancet* 1998;351: 1491-1492.
20. Parameswaran K, Purcell I, Farrer M, Holland C, Taylor IK, Keaney NP. Acute effects of nebulized epoprostenol in pulmonary hypertension due to systemic sclerosis. *Respir Med* 1999;93:75-78.
21. Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, et al. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1993;328:1732-1739.
22. Kahaleh MB. Endothelin, an endothelial-dependent vasoconstrictor in scleroderma. Enhanced production and profibrotic action. *Arthritis Rheum* 1991;34:978-983.
23. Battle RW, Davitt MA, Cooper SM, et al. Prevalence of pulmonary hypertension in limited and diffuse scleroderma. *Chest* 1996;110:1515-1519.
24. Denton CP, Cailles JB, Phillips GD, Wells AU, Black CM, DuBois RM. Comparison of Doppler echocardiography and right heart catheterization to access pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Br J Rheumatol* 1997;36:239-243.
25. Ricciardi MJ, Rubenfire M. How to manage secondary pulmonary hypertension. Recognizing and treating cor pulmonale and chronic thromboembolism. *Postgrad Med* 1999;105:183-190.
26. Kharitonov SA, Cailles JB, Black CM, Bois RM, Barnes PJ. Decreased nitric oxide in the exhaled air of patients with systemic sclerosis with pulmonary hypertension. *Thorax* 1997;52:1051-1055.
27. Gaine SP, Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *Lancet* 1998; 352:719-726.
28. Conte JV, Gaine SP, Orens JB, Harris T, Rubin LJ. The influence of continuous intravenous prostacyclin therapy for primary pulmonary hypertension on the timing and outcome of transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1998;17:679-685.
29. ACCP Consensus Statement. Primary pulmonary hypertension. *Chest* 1993;104:236-250.