

## Prevalência da esclerodermia localizada em um serviço de referência em dermatologia do Estado do Ceará

### *Prevalence of localized scleroderma in a specialized dermatology center in the State of Ceará, Brazil*

Thais Campelo Bedê Vale<sup>1</sup>, Levi Coelho Maia Barros<sup>1</sup>, Matheus Eugênio de Sousa Lima<sup>1</sup>, Mariana Rocha Maia<sup>1</sup>, Maria Araci Pontes Aires<sup>2</sup>

Vale TCB, Barros LCM, Lima MES, Maia MR, Aires MAP. Prevalência da esclerodermia localizada em um serviço de referência em dermatologia do Estado do Ceará / *Prevalence of localized scleroderma in a specialized dermatology center in the State of Ceará, Brazil*. Rev Med (São Paulo). 2020 nov.-dez.;99(6):568-72.

**RESUMO:** *Introdução:* A esclerodermia abrange amplo espectro de manifestações clínicas, sendo subdividida em forma localizada e sistêmica. A forma localizada, com acometimento exclusivamente cutâneo e de tecidos circunvizinhos, apresenta fisiopatologia e epidemiologia parcialmente conhecidas pela comunidade científica, com a maioria dos estudos epidemiológicos se concentrando na forma generalizada e extrapolando seus resultados para a outra forma. Este estudo tem o intuito de esclarecer a epidemiologia da esclerodermia localizada no estado do Ceará, visando compreender seus fatores de risco na população brasileira. Trata-se do primeiro estudo epidemiológico brasileiro acerca da esclerodermia localizada. *Metodologia:* Delineou-se um estudo retrospectivo quantitativo, no qual foram analisados todos os registros das consultas médicas realizadas no Centro de Referência em Dermatologia Dona Libânia (CDERM), Fortaleza, Ceará, em 2015, através das variáveis: nome, sexo, idade, data da consulta, número do prontuário, diagnóstico presuntivo ou confirmado e a frequência do paciente no CDERM. *Resultados:* Dos 19.576 pacientes analisados, 124 pacientes foram diagnosticados com esclerodermia localizada, representando uma incidência aproximada de 0,62% no serviço. Dentre estes pacientes, 96 (77,42%) eram do sexo feminino e 28 (22,58%) do sexo masculino. A idade média dos pacientes foi de 29,7 anos. *Discussão:* A prevalência e distribuição por sexo obedeceram às tendências mundiais relatadas em outros trabalhos. Entretanto, constatou-se elevada prevalência de diagnóstico no sexo feminino na faixa etária pediátrica, o que contrasta com dados na literatura que afirmam que as diferenças na distribuição de gênero começam a existir no início da adolescência. Esta diferença pode dever-se a fatores culturais, subdiagnóstico na população masculina ou uma tendência regional na epidemiologia da esclerodermia localizada. *Conclusão:* Este estudo corresponde ao primeiro estudo epidemiológico brasileiro acerca da esclerodermia localizada, sendo necessários estudos mais amplos e multicêntricos que permitam entender melhor a doença na nossa população e, assim, possam servir de base para futuras ações assistenciais.

**Palavras-chave:** Esclerodermia localizada; Epidemiologia; Dermatologia; Reumatologia.

**ABSTRACT:** *Introduction:* Scleroderma encompasses a broad spectrum of clinical manifestations, being subdivided into localized and systemic forms. The localized form exclusively affects the skin and surrounding tissues and has a partially known physiopathology and epidemiology, with the majority of epidemiological studies focusing on the systemic form and extrapolating its results to the other one. This study aim to clarify the epidemiology of localized scleroderma in the state of Ceará, Brazil, in order to understand its risk factors in the Brazilian population. This is the first Brazilian epidemiological study of localized scleroderma. *Methods:* A quantitative retrospective study was conducted, in which all the records of the medical consultations performed at the Reference Center for Dermatology Dona Libânia (CDERM), Fortaleza, Ceará, Brazil, in 2015 were analysed using the variables: name, gender, date of consultation, medical record number, presumptive or confirmed diagnosis and the patient's frequency in CDERM. *Results:* Of the 19.576 patients analysed, 124 were diagnosed with scleroderma, representing an approximate incidence of 0.62% in the service. Among these patients, 96 (77.42%) were female and 28 (22.58%) were male. The mean age of the patients was 29.7 years. *Discussion:* Prevalence and distribution by sex obeyed the worldwide trends reported in other studies. However, there was a higher prevalence of diagnoses in females in the pediatric age group, which contrasts with data in the literature affirming that differences in gender distribution only begin in early adolescence. This difference may be due to cultural factors, underdiagnosis in the male population or a regional trend in the Brazilian epidemiology of localized scleroderma. *Conclusion:* More extensive and multicentric studies are needed to better understand the disease in our population and, thus, serve as a basis for healthcare in the future.

**Keywords:** Scleroderma, localized; Epidemiology; Dermatology; Rheumatology.

Instituição de realização do trabalho: Centro de Referência Nacional em Dermatologia Sanitária Dona Libânia (CDERM).

1. Acadêmica(o) de medicina da Universidade Estadual do Ceará (UECE). ORCID: Vale TCB - <https://orcid.org/0000-0002-6210-5057>; Barros LCM - <https://orcid.org/0000-0002-0502-068X>; Lima MÊS - <https://orcid.org/0000-0003-0455-7079>; Maia MR - <https://orcid.org/0000-0002-3671-852X>. E-mail: thaisbede1@gmail.com, levicmaibarrois@gmail.com, lima\_matheus@hotmail.com, mariana.rochamrm@gmail.com.
2. Médica Dermatologista do Centro de Referência Nacional em Dermatologia Sanitária Dona Libânia (CDERM). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7292-8452>. E-mail: maracipontes@gmail.com.

**Endereço para correspondência:** Thais Campelo Bedê Vale. Rua Coronel Jucá, 1000, apto 1601. Aldeota - Fortaleza, Ceará, Brasil. E-mail: thaisbede1@gmail.com.

## INTRODUÇÃO

A esclerodermia caracteriza-se como rara doença multissistêmica, com prejuízo morfológico e funcional de pequenos vasos sanguíneos, fibrose de pele e órgãos internos, ativação do sistema imune e autoimunidade<sup>1</sup>. O termo esclerodermia abrange diversas entidades clínicas, englobando formas localizadas e sistêmicas. A forma localizada, também conhecida como morfeia, se restringe a acometimento da pele e subcutâneo, podendo se estender a ossos e estruturas neurológicas adjacentes. Já a forma sistêmica é subdividida em limitada e difusa, caracterizadas por acometimento de órgãos internos, notadamente trato gastrointestinal, pulmão e rins, além do acometimento cutâneo<sup>2</sup>. Devido à abrangência do termo, a literatura a respeito da esclerodermia encontra dificuldades em relação à padronização de sua terminologia, notadamente no termo esclerodermia generalizada. Neste artigo, esta denominação refere-se à uma variante da esclerodermia localizada.

A forma localizada da esclerodermia possui amplo espectro de manifestações, variando desde pequenas placas até grandes deformidades estéticas e funcionais. Dentre as variantes, podem ser citadas: circunscrita, linear, generalizada, pan-esclerótica e forma mista<sup>3</sup>. A lesão inicial caracteriza-se por eritema, evoluindo para placa de coloração amarelo-brancacenta limitada por eritema azul-violáceo. À medida que a infiltração cutânea ocorre, observa-se atrofia de fâneros e hiper ou hipopigmentação<sup>4</sup>.

A variante circunscrita, também chamada de esclerodermia em placas, acomete preferencialmente o tronco e se manifesta como placas circunscritas, endurecidas, infiltradas com bordas mal definidas, apresentando anel violáceo e ausência de fâneros, bem como anidrose. No subtipo linear, observa-se faixas lineares de esclerose que podem avançar para tecido subcutâneo, muscular e ósseo, gerando deformidades. A variante generalizada apresenta quatro ou mais placas escleróticas maiores de três centímetros, confluentes, diferenciando-se das formas sistêmicas por não apresentar fenômeno de Raynaud nem alterações capilarescópicas. O subtipo panesclerótico leva à acometimento cutâneo generalizado e de espessura total. A forma mista apresenta manifestações de duas ou mais das variantes descritas<sup>6</sup>.

A etiologia e patogênese da esclerodermia localizada permanece desconhecida, provavelmente envolvendo exposição de fatores ambientais em indivíduos geneticamente predispostos. Nenhuma alteração genética específica foi encontrada nesta forma de esclerodermia, embora estejam descritas associações com outras doenças autoimunes<sup>5,6</sup>. Em contraste, diversos loci gênicos já foram associados à esclerodermia sistêmica, dentre eles alterações nos genes HLA, IRF5, CD247, BANK1, STAT4, TNFSF4 e BLK<sup>6</sup>. Múltiplos fatores ambientais parecem estar envolvidos, como exposição à radiação,

trauma, medicações, doença de Lyme e infecções virais<sup>5</sup>. Apesar de trilharem aspectos fisiopatológicos semelhantes, a esclerodermia localizada difere significativamente da sua forma sistêmica, com apenas nove casos descritos na literatura de pacientes com esclerodermia localizada que evoluíram para esclerose sistêmica<sup>7</sup>.

Poucos estudos foram realizados acerca da epidemiologia da esclerodermia localizada, com prevalências variando entre 0,4 a 2,7 para 100.000 pessoas<sup>2,8,9</sup>. O sexo feminino é predominantemente acometido e o pico de incidência de acordo com a idade depende da variante clínica. Na esclerodermia localizada em placas, forma mais comum, a idade média de apresentação situa-se na quarta década de vida, enquanto que nas variantes linear e panesclerótica predominam na faixa etária pediátrica<sup>10</sup>. A variante generalizada, por sua vez, é típica de adultos<sup>4</sup>.

Os dados epidemiológicos brasileiros acerca da esclerodermia localizada são escassos e em sua maioria se restringem às formas sistêmicas, dificultando uma análise pormenorizada dos fatores de risco relacionados à forma localizada em nosso país. Em nossa pesquisa, não encontramos nenhum estudo epidemiológico realizado no Brasil a respeito da forma localizada da esclerodermia. Deste modo, justifica-se a relevância de um estudo epidemiológico com enfoque nesta forma de esclerodermia, com o intuito de esclarecer aspectos relacionados à sua prevalência, fatores de risco e patogênese.

## CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foi realizado um estudo retrospectivo quantitativo, no qual foram analisados todos os registros das consultas médicas realizadas no Centro de Referência em Dermatologia Dona Libânia (CDERM), Fortaleza, Ceará, no período de janeiro a dezembro de 2015.

Os registros manuscritos disponibilizavam as seguintes variáveis: nome, sexo, idade, data da consulta, número do prontuário, diagnóstico presuntivo ou confirmado e a frequência do paciente no CDERM (se primeira vez ou retorno ao atendimento médico da instituição). Baseado na variável nome, foram atendidos 19.593 pacientes no período estipulado, excluindo-se os pacientes atendidos por profissionais de saúde não médicos. Destes, foram excluídos 17 pacientes cuja identificação foi prejudicada pelos registros manuscritos de má qualidade. Contabilizou-se o número de retornos ao CDERM.

Destes 19576 registros, foram selecionados aqueles cujo diagnóstico foi de esclerodermia localizada, a fim de conhecer sua incidência neste serviço de referência e analisar suas variáveis a procura de relações causais. Pacientes portadores de formas sistêmicas de esclerodermia foram excluídos.

Por limitações técnico-operacionais no que tange a pacientes com poucas consultas no CDERM, à época

da pesquisa com prontuários manuais disponíveis apenas para pacientes com múltiplos retornos, dados relacionados à terapêutica utilizada no tratamento dos pacientes selecionados não estavam disponíveis para a maioria dos pacientes analisados, bem como dados relativos ao subtipo de esclerodermia localizada.

Os dados foram colhidos durante o período de outubro de 2016 a junho de 2017. As variáveis foram digitalizadas no software Microsoft Office Excel®, onde foram submetidas à análise estatística de frequências absolutas e relativas.

No que tange à introdução e discussão, foram pesquisados artigos com os descritores Esclerodermia Localizada, Morfeia, Epidemiologia e Brasil nas bases de dados MedLine® e Google Scholar®. Os descritores e artigos relacionados foram pesquisados em inglês e português. Excluíram-se artigos que tratavam exclusivamente da esclerodermia sistêmica. Foram selecionados 13 artigos

publicados entre 1993 e 2019. Não foram encontrados artigos a respeito da epidemiologia da esclerodermia localizada no Brasil em ambas as bases de dados.

O projeto de pesquisa foi enviado e aprovado pelo Comitê de Ética do CDERM, de acordo com os ditames éticos de respeito ao sigilo e à autonomia do paciente. Não há conflito de interesses nesse trabalho.

## RESULTADOS

Dos 19.576 pacientes analisados, 124 pacientes foram diagnosticados com esclerodermia localizada, representando uma incidência aproximada de 0,62% no serviço. Dentre estes pacientes, 96 (77,42%) eram do sexo feminino e 28 (22,58%) do sexo masculino. A idade média dos pacientes foi de 29,7 anos. A idade detalhada está representada na Tabela 1.

**Tabela 1.** Idade e sexo dos pacientes com esclerodermia localizada

Idade	Número Absoluto	%	Masculino	Feminino
0-10	14	11,29%	2	12
11-20	33	26,61%	11	22
21-30	24	19,36%	5	19
31-40	22	17,74%	4	18
41-50	13	10,48%	3	10
51-60	11	8,87%	2	9
61-70	4	3,23%	0	4
>70	3	2,42%	1	2

A recorrência ao serviço variou, como pode ser visto na tabela 2. Foram realizadas um total de 299 consultas ao longo do ano com esses pacientes. A maioria dos pacientes (62,1%) foi reconsultada pelo menos uma vez ao longo do ano. Dos 124 pacientes, 22 (17,74%) possuíam outra afecção dermatológica além da esclerodermia localizada. Dentre as outras comorbidades dermatológicas, destaca-se o vitiligo (presente em 6 dos pacientes), a hanseníase (presente em 2 dos pacientes) e a acne (presente em 2 dos pacientes).

**Tabela 2.** Recorrência das consultas

Número de Consultas	Pacientes	%
1	47	37,90%
2	28	22,58%
3	23	18,55%
4	12	9,68%
5	7	5,64%
6	5	4,03%
7	2	1,61%

Em relação aos subtipos clínicos, dois pacientes foram discriminados como esclerodermia em golpe de sabre, um paciente como esclerodermia generalizada e o restante apenas como esclerodermia localizada.

## DISCUSSÃO

A esclerodermia localizada é uma doença rara, com estudos prévios mostrando uma prevalência entre 0,4 e 2,7 por 100.000 habitantes<sup>2</sup>. Baseado nos dados do IBGE a respeito da população cearense no ano de 2015 e pressupondo-se que uma considerável maioria dos pacientes com essa patologia, ou até mesmo aproximadamente 100%, foram referenciados ao centro estudado, por se tratar do mais importante centro de dermatologia do Ceará, foi encontrada uma prevalência estimada de 1,39 por 100.000 habitantes na nossa população, em concordância com o descrito na literatura de outros países. Essa prevalência pode estar subestimada, considerando-se o possível subdiagnóstico dessa condição - o tempo médio entre o início dos sintomas e o diagnóstico da esclerodermia localizada juvenil, por exemplo, é de 11 a 13 meses<sup>11</sup>; um

estudo realizado com 750 crianças com esclerodermia localizada revelou que em cerca de 20% houve um atraso de mais de 2 anos para chegar ao diagnóstico<sup>8</sup>-, além de uma minoria de pacientes referenciados para serviços de dermatologia de menor porte.

A prevalência de gênero também foi concordante com outros estudos: a literatura mostra uma prevalência feminina de 2,4 a 4,2:1<sup>2,6</sup>; nosso estudo demonstrou uma proporção de 3,4:1, sendo as mulheres o gênero mais afetado em todas as faixas etárias (Tabela 1). Curiosamente, a faixa etária que mostrou maior prevalência feminina foi a de pacientes abaixo dos 10 anos, na proporção de 6:1, sendo discordante com o dado da literatura de que a prevalência feminina é mais importante após os 10 anos<sup>8</sup>. Como não há dados comparativos no Ceará ou no Brasil, não é possível determinar se isso seria uma tendência regional ou estaria correlacionada a outros fatores, como um maior subdiagnóstico do gênero masculino nessa faixa etária devido a uma menor suspeição diagnóstica, por exemplo.

No que tange à faixa etária da população estudada, nosso estudo demonstrou uma prevalência da população adulta em relação à pediátrica de aproximadamente 1:6; estudos prévios demonstraram uma prevalência semelhante entre as duas populações<sup>2</sup>. O estudo com maior acompanhamento longitudinal realizado até o momento, que avaliou a incidência de morféia durante um período de 33 anos em *Olmsted County*, Minnesota, Estados Unidos, considerando todas as faixas etárias, demonstrou que a incidência aumentou significativamente após os 33 anos de idade nos 82 pacientes analisados entre 1960 e 1993<sup>12</sup>. Nosso estudo demonstrou uma média de idade de 29,7 anos, porém, por se tratar de um estudo de prevalência, não incidência, é possível hipotetizar que a média de idade do diagnóstico inicial seria ainda menor, possivelmente demonstrando uma idade de início da doença mais precoce na população estudada em relação à literatura. Uma idade mais precoce de início de sintomas pode ter uma implicação

no prognóstico: pacientes adultos que tenham iniciado os sintomas mais precocemente, em idade pediátrica, quando apresentam doença ativa, tendem a apresentar uma atividade menos severa em comparação àqueles que iniciam mais tardiamente<sup>13</sup>.

A associação da morféia com outras doenças autoimunes já é descrita na literatura. A concomitância com vitiligo já foi reportada, mas, na maioria das publicações, em casos isolados. Um estudo realizado com 245 pacientes com morféia demonstrou que aproximadamente 1,2% destes apresentavam vitiligo concomitantemente<sup>6</sup>; nosso estudo demonstrou uma associação cerca de 4 vezes maior, com 4,8% dos pacientes apresentando vitiligo, havendo, também, uma predominância feminina de 2:1. A associação com a síndrome de Sjögren, também descrita na literatura, foi encontrada em um paciente. Associações com outras doenças autoimunes, como Lúpus Eritematoso Sistêmico, Artrite Reumatoide, Psoríase, Doença Inflamatória Intestinal e Esclerose Múltipla também são bem estabelecidas na literatura<sup>6</sup>, porém não foram identificadas dentre os pacientes analisados neste estudo.

## CONCLUSÕES

A esclerodermia localizada é uma doença rara com uma patogênese não completamente esclarecida. A literatura brasileira tem uma carência importante de estudos acerca dessa patologia, portanto tornando mais difícil o entendimento de sua prevalência, fatores de risco e associações com outras doenças. Este estudo corresponde ao primeiro estudo epidemiológico brasileiro acerca da esclerodermia localizada, sendo necessários estudos mais amplos e multicêntricos que permitam entender melhor a doença na nossa população e, assim, possam servir de base para futuras ações assistenciais.

**Participação dos autores:** Vale TCB - Coleta de dados, análise, escrita do manuscrito; Barros LCM - Coleta de dados, análise, escrita do manuscrito; Lima MÊS - Coleta de dados, análise, escrita do manuscrito; Maia MR - Coleta de dados, análise, escrita do manuscrito; Aires MAP - Revisão de dados.

## REFERÊNCIAS

- Gaubitz M. Epidemiology of connective tissue disorders. *Rheumatology*. 2006;45(3):33-4. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ke1282>.
- Fett N, Werth VP. Update on morphea: part I. Epidemiology, clinical presentation, and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64(2):217-28. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2010.05.045>
- Parodi A. Morphea (localized scleroderma). In: *European Handbook of Dermatological Treatments*. 3rd ed. Berlin: Springer; 2015. p.637-42. [https://doi.org/10.1007/978-3-662-45139-7\\_64](https://doi.org/10.1007/978-3-662-45139-7_64).
- Zancanaro PC, Isaac AR, Garcia LT, Costa IM. Esclerodermia localizada na criança: aspectos clínicos, diagnósticos e terapêuticos. *An Bras Dermatol*. 2009;84(2):161-72. <https://doi.org/10.1590/S0365-05962009000200009>.
- Fett N. Scleroderma: nomenclature, etiology, pathogenesis, prognosis, and treatments: facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2013;31(4):432-7. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2013.01.010>.
- Leitenberger JJ, Cayce RL, Haley RW, Adams-Huet B, Bergstresser PR, Jacobe HT. Distinct autoimmune syndromes in morphea: a review of 245 adult and pediatric cases. *Arch Dermatol*. 2009;145(5):545-50. <http://doi.org/10.1001/archdermatol.2009.79>.

7. Birdi N, Laxer RM, Thorner P, Fritzler MJ, Silverman ED. Localized scleroderma progressing to systemic disease. Case report and review of the literature. *Arthritis Rheum.* 1993;36:410-5. <https://doi.org/10.1002/art.1780360318>.
8. Zulian F, Athreya B, Laxer R, Nelson A, Feitosa de Oliveira S, Punaro M, et al. Juvenile localized scleroderma: clinical and epidemiological features in 750 children. An international study. *Rheumatology.* 2005;45(5):614-20. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kei251>.
9. Christen-Zaech S, Hakim MD, Afsar FS, Paller AS. Pediatric morphea (localized scleroderma): review of 136 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2008;59(3):385-96. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2008.05.005>.
10. Kreuter A. Localized scleroderma. *Dermatol Ther.* 2012;25(2):135-47. <https://doi.org/10.1111/j.1529-8019.2012.01479.x>.
11. Li SC. Scleroderma in children and adolescents: localized scleroderma and systemic sclerosis. *Pediatr Clin North Am.* 2018;65(4):757-81. <https://doi.org/10.1111/j.1529-8019.2012.01479.x>.
12. Peterson LS, Nelson AM, Su WP, Mason T, O'Fallon WM, Gabriel SE. The epidemiology of morphea (localized scleroderma) in Olmsted County 1960-1993. *J Rheumatol.* 1997;24:73-80.
13. Condie D, Grabel D, Jacobe H. Comparison of outcomes in adults with pediatric-onset morphea and those with adult-onset morphea: a cross-sectional study from the morphea in adults and children cohort. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(12):3496-504. <https://doi.org/10.1002/art.38853>.

Recebido: 07.07.2019

Aceito: 15.12.2020