

Autoanticorpos em esclerodermia e sua associação ao perfil clínico da doença. Estudo em 66 pacientes do sul do Brasil*

Autoantibodies in scleroderma and their association with the clinical profile of the disease. A study of 66 patients from southern Brazil

Thelma Larocca Skare¹
Alan Campos Luciano²

Adriano Erlon Fonseca²
Pedro Ming Azevedo³

Resumo: FUNDAMENTOS: A esclerodermia é uma colagenose relativamente rara, cujo perfil de autoanticorpos está associado a diferentes manifestações clínicas. A prevalência de autoanticorpos na esclerodermia sofre influência racial e genética.

OBJETIVO: Estudar a prevalência dos anticorpos anti-Scl-70, anticentrômero e anti-U1-RNP em pacientes com esclerodermia do sul do Brasil e verificar suas associações às manifestações clínicas.

MÉTODOS: Estudo retrospectivo de análise de 66 pacientes com esclerodermia para presença de anti-Scl-70, anticentrômero (ACA) e anti-U1-RNP e de manifestações clínicas como: Raynaud, cicatrizes estelares, necrose digital, telangiectasias, calcinose, fibrose pulmonar, pleurites, pericardites, miocardiopatias, artralguas e artrites, grau de esclerose da pele, contraturas articulares e atritos de tendão, hipertensão pulmonar, manifestações esofágicas e crise renal.

RESULTADOS: A prevalência do anti-Scl-70 foi de 17,8%, a do ACA, de 33,3%, e a do U1 RNP foi de 11,8 %. O anti-Scl-70 estava associado à forma difusa da doença ($p=0,015$), presença de miocardiopatias ($p=0,016$) e de cicatrizes estelares ($p=0,05$); o anticentrômero foi mais comum na forma limitada, embora sem significância estatística e mostrou-se protetor para as miocardiopatias ($p=0,005$). O anti-U1-RNP foi mais comum nas formas de superposição ($p=0,0004$).

CONCLUSÃO: A prevalência e o perfil de associações clínicas dos autoanticorpos em esclerodermia de pacientes brasileiros assemelham-se aos da literatura mundial.

Palavras-chave: Anticorpos antinucleares; Esclerodermia difusa; Esclerodermia limitada

Abstract: BACKGROUND: Scleroderma is a fairly rare connective tissue disease whose autoantibody profile is associated with different clinical manifestations. The prevalence of autoantibodies in scleroderma is influenced by race and genetics.

OBJECTIVE: To study the prevalence of anti-Scl-70, anti-centromere (ACA) and anti-U1-RNP antibodies in patients with scleroderma in southern Brazil and verify their association with clinical manifestations of the disease.

METHODS: A retrospective study involving 66 patients with scleroderma for the presence of anti-Scl-70, anti-centromere and anti-U1-RNP and of clinical manifestations such as Raynaud's phenomenon, digital micro scars, digital necrosis, telangiectasias, calcinosis, pulmonary fibrosis, pleuritis, pericarditis, cardiomyopathy, arthralgia and arthritis, skin sclerosis, joint contractures, tendon friction rubs, pulmonary hypertension, esophageal disorders and renal crisis.

RESULTS: The prevalence of anti-Scl-70 was 17.8% , that of ACA was 33.3% and the prevalence of U1 RNP was 11.8%. Anti-Scl-70 was associated with the diffuse form of the disease ($p = 0.015$), presence of cardiomyopathies ($p = 0.016$) and digital micro scars ($p = 0.05$). Anti-centromere was more common in the limited form, although it was not statistically significant, and had a protective role associated with cardiomyopathies ($p = 0.005$). Anti-U1-RNP was more common in the overlap forms ($p = 0.0004$).

CONCLUSION: The prevalence and profile of clinical associations of autoantibodies in Brazilian patients with scleroderma are similar to those found in the literature.

Keywords: Antibodies, antinuclear; Scleroderma, diffuse; Scleroderma, limited

Recebido em 13.07.10

Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 09.12.10

* Trabalho realizado no Hospital Universitário Evangélico de Curitiba – Faculdade Evangélica do Paraná (HUEC – FEPAR) – Curitiba (PR), Brasil.

Conflito de interesse: Nenhum / *Conflict of interest: None*

Suporte financeiro: Nenhum / *Financial funding: None*

¹ Doutorado – Chefe do Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba - Faculdade Evangélica do Paraná (HUEC – FEPAR) – Curitiba (PR), Brasil.

² Acadêmico da Faculdade Evangélica do Paraná (FEPAR) – Curitiba (PR), Brasil.

³ Doutorado - Chefe do Ambulatório de Vasculites do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba – Faculdade Evangélica do Paraná (HUEC – FEPAR) – Curitiba (PR), Brasil.

INTRODUÇÃO

Esclerodermia (SSc) é uma doença do tecido conjuntivo, relativamente rara, caracterizada por disfunção do fibroblasto, das células endoteliais e do sistema imune.¹ Entre 75 a 95% dos casos são encontrados autoanticorpos dirigidos contra antígenos nucleares, os quais se associam às diferentes formas de apresentação clínica.² Tais autoanticorpos são úteis na determinação do prognóstico do paciente.¹ Entre estes autoanticorpos, incluem-se o antitopoisomerase 1 (anti-Scl-70 ou antitopo1), os anticorpos anticentrômero (ACA) e anti-U1-RNP.^{1,3}

Tem sido descrito que a presença do ACA está associada a manifestações de forma limitada da pele e com uma baixa frequência de envolvimento de órgãos internos.¹ O anti-Scl-70, por sua vez, tem sido ligado às formas difusas de envolvimento cutâneo, à gravidade da doença pulmonar intersticial e à maior prevalência de insuficiência cardíaca direita secundária à doença pulmonar.¹

O padrão étnico e o *background* genético influem na apresentação clínica e na frequência de autoanticorpos em SSc.⁴ Sabe-se muito pouco acerca desta influência na população brasileira, que possui um perfil étnico peculiar, dado o alto grau de miscigenação racial. Neste estudo, pesquisou-se o perfil de autoanticorpos e sua associação a achados clínicos em uma população de 66 pacientes com SSc do sul do Brasil.

METODOLOGIA

Este é um estudo retrospectivo da análise de prontuários de 66 pacientes com diagnóstico de esclerodermia, feito pelo preenchimento dos critérios classificatórios preliminares do Colégio Americano de Reumatologia para esta doença.⁵ Nestes prontuários foram coletados dados demográficos, dados acerca do perfil de autoanticorpos e das manifestações clínicas apresentadas. Esta amostra representa o total de pacientes acompanhados no Ambulatório de Reumatologia de nossa instituição nos últimos 5 anos.

Considerou-se esclerodermia difusa (dSSc) aquela definida pela presença de espessamento de pele proximal aos cotovelos e joelhos, em qualquer tempo da doença. Foram consideradas como formas de superposição aquelas com evidências de miopatia inflamatória ou de aspectos de lúpus eritematoso sistêmico (LES), de acordo com critérios classificatórios do Colégio Americano de Reumatologia para LES.⁶

Os envoltimentos viscerais estudados foram:

a) Vasos periféricos: valorizou-se presença de fenômeno de Raynaud, telangiectasias, cicatrizes estelares e gangrena digital.

b) Pele: o envolvimento foi medido pelo escore de Rodnan modificado (Rodnan m).⁷ Microstomia foi

considerada quando a abertura da rima bucal era inferior à largura de três dígitos médios do próprio paciente.

c) Articulações: foram caracterizadas a presença de artrite (quando da existência de fenômenos inflamatórios na articulação) e artralguas.

d) Envolvimento de tendões: pela presença de atrito tendinoso e contração de dedos, com distância entre a palma e a ponta do dedo maior do que 1,9 cm, quando os dedos estavam em flexão máxima.

e) Miosite: foi considerada presente quando existia fraqueza muscular ao exame físico mais um dos seguintes achados: aumento de CPK (creatinofosfoquinase), alterações miopáticas à eletroneuromiografia ou achado de miosite à biópsia.

f) Envolvimento esofágico: quando existia hipomotilidade distal do esôfago, documentada pela manometria ou por esofagograma.

g) Fibrose de pulmão: quando existia evidência de doença restritiva à espirometria (capacidade vital forçada - CVF - em 1 segundo < 70% do esperado mais volume expiratório forçado em 1 segundo/CVF > 80% do esperado) ou fibrose pulmonar ao RX ou tomografia computadorizada.

h) Hipertensão pulmonar: foi considerada presente quando existiam valores acima de 30 mm à cateterização cardíaca direita ou de 40 mm à ecocardiografia.

i) Miocardiopatia: quando existia insuficiência cardíaca esquerda pela clínica; fração de ejeção à ecocardiografia < 45 %, arritmia necessitando tratamento, bloqueio cardíaco completo.

j) Pericardite: pela clínica ou ecocardiografia.

k) Pleurite: pela clínica ou achado de imagem (RX ou tomografia).

l) Crise renal esclerodérmica: caracterizada por início abrupto de hipertensão arterial ou insuficiência renal.

m) Neuropatia periférica: foi considerada quando existia clínica característica da mesma ou achados eletroneuromiográficos sugestivos.

n) Calcinose: quando existiam achados clínicos, radiográficos ou anátomo-patológicos documentando a mesma.

Dados acerca dos seguintes autoanticorpos foram coletados: FAN (fator antinuclear), anti-Scl-70, ACA e anti-U1-RNP.

Os dados foram submetidos a tratamento estatístico com agrupamento em tabelas de frequência e contingência. Para estudos de associação, foram usados os testes de Fisher e qui-quadrado, quando os dados eram nominais, e os de Mann Whitney e Kruskal Wallis, quando numéricos. Os cálculos foram feitos com auxílio do *software Graph Pad Prism* versão 4.0 e o nível de significância adotado foi de 5%.

RESULTADOS

Descrição da população estudada: Dos 66 pacientes estudados, 61 (92,4%) eram mulheres e 5 (7,6%) eram homens, com idades entre 17 e 79 anos (média de $51,35 \pm 13,72$ anos) e com tempo de diagnóstico entre 1 e 40 anos (média de $11,08 \pm 8,56$ anos). Nesta população existiam 41 (62,1%) formas limitadas (ISSC), 14 (21,2%) formas dSSc, 9 (13,6%) formas de superposição e 2 (3%) formas *sine*-esclerodermia. O perfil de autoanticorpos e dos achados clínicos nesta população estão resumidos na tabela 1.

b) Análise das associações ao anticorpo anti-Scl-70. Estudando-se a presença do anticorpo anti-Scl-70 nas diferentes formas de esclerodermia encontrou-se nos 10/66 pacientes com este anticorpo: 6/10 (60%) tinham a forma difusa da doença e 4/10 (40%) tinham a forma limitada. Nos 56 que eram Scl-70 negativos, existiam 37/56 (66,07%) com a forma limitada, 8/56 (14,2%) com a forma difusa, 2/56 (3,57%) com a forma *sine* esclerodermia e 9/56 (16,07%) com a forma de superposição ($p=0,0151$; Gráfico 1).

A análise da associação entre a presença do anticorpo anti-Scl-70 e as diferentes manifestações clínicas encontra-se resumida na tabela 2.

c) Estudo do anticorpo anticentrômero: Este anticorpo foi estudado em 48 pacientes e era positivo em 15/48 (33,3%), dos quais 1/15 (6,6%) tinha forma difusa, 1/15 tinha a forma de superposição (6,6%) e 13/15 (86,6%) tinham a forma limitada. Naqueles sem ACA, 8/33 (24,4%) tinham a forma difusa, 19/33 (57,5%) tinham a forma limitada, 5/33 (15,2%) tinham a forma de superposição e 1/33 (3,03%) tinha a forma *sine* esclerodermia ($p=0,16$).

Estudando-se a associação entre a presença do ACA e as diferentes manifestações clínicas encontraram-se os dados da tabela 3.

d) Estudo do anticorpo anti-U1-RNP: O anticorpo anti-U1-RNP foi estudado em 55 pacientes, sendo positivo em 7/55 (12,7%). Nestes, 2/7 (28,5%) tinham a forma limitada e 5/7 (71,4%) tinham a forma de superposição. Nos 48/55 (87,3%) em que este anticorpo estava ausente, existiam 7/48 (14,5%) com a forma difusa, 32/48 (66,6%) com a forma limitada; 4/48 (8,3%) com a forma de superposição e 2/48

TABELA 1: Perfil de achados clínicos e de autoanticorpos em 66 pacientes com esclerodermia

Manifestação clínica	N	Porcentagem (%)
Fenômeno de Raynaud	62/63	98.4
Cicatrizes estelares	19/62	30.6
Calcinose	18/62	29.03
Microstomia	16/63	15.87
Telangiectasia	29/63	46.03
Contraturas de tendão	15/63	23.80
Rodnan m médio		15.63 ± 10.38
Artrite	28/63	44.4
Artralgia	51/63	80.9
Artrito tendinoso	16/62	25.8
Miosite	12/63	19.04
Distúrbios esofágicos	37/63	58.73
Hipertensão pulmonar	19/63	58.7
Fibrose pulmonar	26/63	41.2
Doença pleurítica	2/63	3.1
Doença pericárdica	3/63	4.7
Miocardite	17/63	26.98
Crise renal	1/63	1.58
Neuropatia periférica	7/63	11.13
Fator antinuclear	61/66	92.4
Anti-U1-RNP	7/54	11.8
Antitopoisomerase 1(Scl70)	10/56	17.8
Anticentrômero	15/48	33.3

Rodnan m= Rodnan modificado
n= número da amostra

TABELA 2: Estudo da associação entre o anticorpo anti-scl-70 e as manifestações clínicas em 66 pacientes com esclerodermia

Manifestação clínica	Anti-Scl-70 presente (n=10)	Anti-Scl-70 ausente (n=56)	p
Raynaud	10/10 (100%)	55/56 (98.2%)	1.00
Cicatrizes estelares	4/10 (40%)	7/56 (12.5%)	0.05
Microstomia	0/7 (0%)	7/56 (12.5%)	1.00
Telangiectasia	4/10 (40%)	26/56 (46.4%)	0.74
Rodnan m médio	23.13 ± 7.643	14.67 ± 10.40	0.026(*)
Artrite	4/10 (40%)	25/56 (44.6%)	1.00
Artralgia	7/10 (70%)	45/56 (80.3%)	0.43
Contratura	2/10 (20%)	14/56 (25%)	1.00
Calcinose	2/9 (22.2%)	16/56 (28.5%)	1.00
Distúrbios esofágicos	7/9 (77.7%)	32/56 (57.1%)	0.29
Atrito de tendão	3/10 (30%)	13/55 (23.6%)	0.69
Miosite	2/10 (20%)	12/56 (21.4%)	1.00
Hipertensão pulmonar	2/10 (20%)	16/55 (29.09%)	0.71
Fibrose pulmonar	7/10 (70%)	21/56 (37.5%)	0.29
Doença pleurítica	0	2/56 (3.57%)	1.00
Doença pericárdica	0	3/54 (5.5%)	1.00
Miocardiopatia	6/10 (60%)	11/54 (20.34%)	0.016
Crise renal	0	1/56 (0.17%)	1.00
Neuropatia periférica	0	7/56 (12.5%)	0.58

(*) Mann Whitney; demais – Fisher.

Rodnan m= Rodnan modificado

n= número da amostra

(4,16%) com a forma *sine* escleroderma ($p=0,0004$; Gráfico 1).

O estudo da presença do anticorpo anti-U1-RNP, de acordo com as manifestações clínicas apresentadas, encontra-se na tabela.⁴

DISCUSSÃO

A prevalência dos principais autoanticorpos estudados, FAN, Anti-Scl-70, ACA e anti-U1-RNP na presente amostra de 92,4%, 17,8%, 33,3% e 11,6%, respectivamente, encontra-se dentro do já estudado em outras populações. Segundo revisão apresentada por Walker et al, o anti-Scl-70 é encontrado em 9 a 20%, o ACA em 20 a 30% e o anti-U1-RNP em 8% do pacientes com esclerodermia.⁸

O anticorpo anti-Scl-70 e o anticorpo ACA são considerados anticorpos mutuamente exclusivos e o anti-Scl-70 é mais encontrado na forma difusa da esclerodermia, conforme visto em nossa população.^{1,9} Sua presença em pacientes com fibrose pulmonar chega a 45% e parece estar associada a uma doença pulmonar mais grave.¹ Na presente amostra, não conseguimos demonstrar uma maior prevalência de fibrose de pulmão naqueles com anti-Scl-70 positivo. Todavia, estudando apenas a população de pacientes com fibrose pulmonar, observa-se que este anticorpo esteve presente em 7/26 (27%) destes casos contra 3/37 (8,1%) sem ela (dados não mostrados). É possível que o número de pacientes incluídos na amostra

estudada não tenha possibilitado demonstrar esta associação. Este é um anticorpo que, aparentemente, não sofre muita variação étnica.¹ Hamaguchi et al verificaram associação entre anti-Scl-70 e a presença de cicatrizes estelares na população japonesa, o que também foi encontrado no presente estudo.¹⁰

O HLA-DB1*11 está associado a anti-Scl-70 em todos os grupos étnicos.¹ HLA-DPB1 também está associado à resposta anti-Scl-70 em esclerodermia, principalmente em caucasianos e japoneses.¹¹

A variabilidade do ACA, de acordo com etnicidade, também tem sido bem estudada, sendo mais alta em caucasianos e mais baixa em pacientes hispânicos, afro-americanos e tailandeses.^{1,12,13} Sua presença tem sido associada a HLA-DRB1*01, HLA-DRB1*04 e HLA-DRB1*05 e sua produção parece ser influenciada tanto pelo HLA-DRB1 quanto pelos alelos do HLA-DQB1.^{13,14} Do ponto de vista clínico, este anticorpo tem sido ligado à forma CREST (limitada) e a um menor envolvimento visceral.¹ Em nossa amostra, uma maior porcentagem de pacientes com forma ISSc estava presente na população ACA positiva (todavia, sem significância estatística). Não foi possível constatar em nossa amostra a associação entre a presença de ACA e calcinose e isquemia digital descrita em outras populações.¹

O anticorpo anti-U1-RNP tem sido associado a uma variedade de doenças do tecido conjuntivo, incluindo-se lúpus, polimiosite, esclerodermia e

TABELA 3: Estudo das manifestações clínicas em 48 pacientes com esclerodermia, de acordo com presença do ANTICORPO ANTICENTRÔMERO (ACA)

Manifestação clínica	ACA presente (n=15)	ACA ausente (n=33)	p
Raynaud	15/15 - 100%	32/33 - 96.6%	1.00
Cicatrizes estelares	4/15 - 26.6%	12/33 -36.3%	0.74
Microstomia	4/15 - 26.6%	8/31 - 25.8%	1.00
Telangiectasia	9/15 - 60%	13/33 -39.39%	0.22
Contratura	4/15 - 26.2%	8/33 -24.4%	1.00
Calcinose	3/15 - 20%	10/33 -30.3%	0.72
Miosite	2/15 - 13.3%	5/33 -15.15%	1.00
Atrito de tendão	1/15 - 6.6%	11/33 -33.3%	0.07
Rodnan m médio	16.67± 9.64	15.85± 10.39	0.84(*)
Artrite	5/15 - 33.3%	16/33 -48.4%	0.36
Artralgia	12/15 -80%	28/33 -84.8%	0.66
Distúrbios esofágicos	10/15 - 55.5%	18/32 -56.25%	0.53
Hipertensão pulmonar	5/15 - 33.3%	7/33 -21.21%	0.47
Fibrose pulmonar	2/15 - 13.3%	14/33 -42.42%	0.053
Doença pleurítica	0	0	-
Doença pericárdica	0	2/33 - 6.06%	1.00
Miocardiopatia	1/15 - 6.6%	12/33 -36.3%	0.005
Crise renal	0	0	0
Neuropatia periférica	4/15 - 26.2%	2/32 - 6.25%	0.072

(*) Mann Whitney; demais - Fisher
n=número da amostra

Tabela 4: Estudo das manifestações clínicas em 55 pacientes com esclerodermia, de acordo com presença do ANTICORPO ANTI-U1-RNP

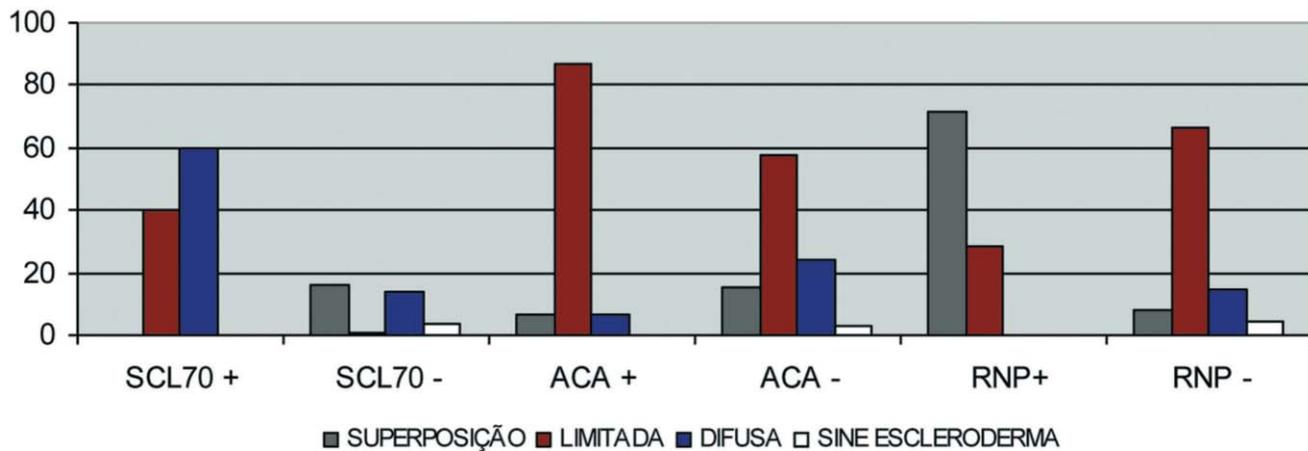
Manifestação clínica	Com anti-U1-RNP (n=7)	Sem anti-U1-RNP (n=48)	p
Raynaud	7/7 - 100%	48/48 - 100%	1.0
Cicatrizes estelares	1/7 -14.28%	15/48 - 31.2%	0.65
Microstomia	1/7 -14.28%	12/47 -25.53%	1.00
Contratura	1/7 -14.28%	12/48 - 25%	1.00
Telangiectasia	2/7 -28.57%	21/48 - 43.7%	0.68
Rodnan m médio	10.60±6.148	15.68± 10.99	0.28 (*)
Artrite	4/7 - 57.14%	22/48 - 45.8%	0.69
Artralgia	7/7 - 100%	39/48 - 81.2%	0.58
Distúrbios esofágicos	3/7 - 42.8%	29/47 - 61.7%	0.42
Hipertensão pulmonar	2/7 - 28.57%	14/ 47 - 29.78%	1.00
Fibrose pulmonar	4/7 -57.14%	20/48 - 41.66%	0.68
Doença pleurítica	1/7 -14.28%	1/48 - 2.08%	0.28
Doença pericárdica	0/6 -0%	2/48 - 4.16%	1.00
Miocardiopatia	1/6 - 16.6%	13/48 - 27.08%	1.00
Crise renal	0 - 0%	1/48 - 2.08%	1.00
Calcinose	2/7 - 28.57%	13/48 - 27.08%	1.00
Atrito de tendão	3/6 - 50%	10/48 - 20.8%	0.14
Miosite	1/7 -14.28%	9/48 -18.7%	1.00
Neuropatia periférica	1/7 -14.28%	4/47 - 8.51%	0.51

(*) Mann Whitney; demais - Fisher
n=número da amostra

doenças de superposição.⁸ Sua presença na esclerodermia tende a marcar uma doença de melhor prognóstico, mais responsiva a corticoide e com características de doença mista, conforme o observado em nosso estudo. Salvo pela presença deste último acha-

do, esse autoanticorpo pareceu não interferir nos achados clínicos estudados.^{1,15} O anticorpo anti-RNP está associado à presença do HLA-DR2 e DR4.¹

Um achado de particular importância foi o da associação positiva entre anti-Scl-70 e a miocardio-

**Anticorpo anti-Scl-70**

Difusa x limitada $p=0,02$
 Difusa x superposição $p=0,05$
 Limitada x superposição $=1,0$

Anticorpos anticentrômero

Difusa x limitada $p=0,22$
 Difusa x superposição $p=0,53$
 Limitada x superposição $=0,39$

Anticorpo anti-RNP

Limitada x superposição- $p=0,002$
 Superposição x difusa- $p=0,03$
 Difusa x limitada- $p= 1,0$

tia e o de uma associação protetora do ACA para este tipo de lesão. A associação do anti-Scl-70 e de formas difusas de esclerodermia com dano cardíaco já foi descrito por Perera et al, que observaram que ele era particularmente comum nos pacientes onde o espessamento cutâneo se estabelece de forma rápida. O envolvimento cardíaco da SSc é responsável por uma alta porcentagem de mortes nestes pacientes, tendo, em um estudo húngaro, chegado a 65%.^{16,17} Nos estágios iniciais, ele tende a ser relativamente silencioso, tornando-se sintomático em situações avançadas.^{18,19} Desta maneira, a presença do anti-Scl-70 deve manter o clínico em alerta para uma busca ativa e tratamento precoce desta forma grave de comprometimento.

CONCLUSÃO

Concluindo, pode-se afirmar que, na presente amostra de pacientes esclerodérmicos do sul do Brasil, a prevalência de autoanticorpos anti-Scl-70, ACA e anti-U1-RNP é semelhante à da população mundial, sendo o anti-Scl-70 mais comum em pacientes com forma difusa da doença, o ACA mais comum na forma limitada e o anti-U1-RNP naquelas com superposição. Na presente amostra, o anti-Scl-70 mostrou estar ligado a cardiomiopatias, enquanto o ACA demonstrou ter um papel protetor nas mesmas. □

REFERÊNCIAS

1. Ho KT, Reveille JD. The clinical relevance of autoantibodies in scleroderma. *Arthritis Res Ther.* 2003;5:80-93.
2. Solomon DH, Kavanaugh AJ, Schur PH; American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Immunologic Testing Guidelines. Evidence based guidelines for the use of immunologic tests: antinuclear antibody testing. *Arthritis Rheum.* 2002;47:434-44.
3. Reimer G, Steen VD, Penning CA, Medsger TA Jr, Tan EM. Correlates between autoantibodies to nucleolar antigens and clinical features in patients with systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum.* 1988;31:525-32.
4. Kuwana M, Okano Y, Kaburaki J, Tojo T, Medsger TA Jr. Differences in the distribution of systemic sclerosis-related serum antinuclear antibodies. *Arthritis Rheum.* 1994;37: 902-6.
5. Mayes MD. Systemic sclerosis. Clinical Aspects. In: Klippel JH, Stone JH, Crofford LJ, White PH, editors. *Primer on Rheumatic Diseases.* NewYork: Springer Sci & Business Media; 2008. p.343-50.
6. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1982;25:1272-7.
7. Akenson A, Fiori G, Krieg T, van den Hoogen FHJ, Seibold JR. The assessment of the patient with systemic sclerosis. The assessment of skin, joint, tendon and muscle involvement. *Clin Exp Rheumatol.* 2003;21(3 Suppl 29):S5-8.
8. Walker JG, Fritzler MJ. Update on autoantibodies in systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol.* 2007;19:580-91.
9. Ferri C, Valentini G, Cozzi F, Sebastiani M, Michelassi C, La Montagna G, et al. Systemic sclerosis: demographic, clinical and serological features and survival in 1012 Italian patients. *Medicine (Baltimore).* 2002;81:139-53.
10. Hamaguchi Y, Hasegawa M, Fujimoto M, Matsushita T, Komura K, Kaji K, et al. The clinical relevance of serum antinuclear antibodies in Japanese patients with systemic sclerosis. *Br J Dermatol.* 2008;158:487-95.
11. Reveille JD, Solomon DH; American College of Rheumatology Ad Hoc Committee of Immunologic Testing Guidelines. Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: anticentromere, Scl-70, and nucleolar antibodies. *Arthritis Rheum.* 2003;49:399-412.
12. Mc Neilage LJ, Youngchaiyud U, Whittingham S. Racial differences in antinuclear antibody patterns and clinical manifestations of scleroderma. *Arthritis Rheum.* 1989;32:54-60.
13. Reveille JD, Fischbach M, McNearney T, Friedman AW, Aguilar MB, Lisse J, et al. Systemic sclerosis in 3 US ethnic groups: a comparison of clinical sociodemographic, serologic and immunogenetic determinants. *Sem Arthritis Rheum.* 2001;30:332-46.
14. Genth E, Mierau R, Genetzky P, von Mühlen CA, Kaufmann S, von Wilmsowsky H, et al. Immunogenetic association of scleroderma related antinuclear antibodies. *Arthritis Rheum.* 1990;33:657-65.
15. Lunderg I, Hedfors E. Clinical course of patients with anti-RNP antibodies. A prospective study of 32 patients. *J Rheumatol.* 1991;18:1511-9.
16. Perera A, Fertig N, Lucas M, Rodrigues-Reyna TS, HU P, Steen VD, et al. Clinical subsets, skin thickness progression rate and serum antibody levels in systemic sclerosis patients with anti topoisomerase I antibody. *Arthritis Rheum.* 2007;56:2740-6.
17. Czirájk L, Kumánovics G, Varjú C, Nagy Z, Pákosdi A, Szekanecz Z, et al. Survival and causes of death in 366 hungarian patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:59-63.
18. Allanore Y, Meune C, Kahan A. Systemic sclerosis and cardiac dysfunction: evolving concepts and diagnostic methodologies. *Curr Opin Rheumatol.* 2008;20: 697-702.
19. Wrancic J, Zieli ska M, Cygankiewicz I, Dziankowska-Bartkowiak B, Sysa-Jedrzejowska A. Early cardiovascular involvement in patients with systemic sclerosis (SSc). *Med Sci Monit.* 2002;8:CR78-82.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA / MAILING ADDRESS:

Thelma L Skare
 Rua João Alencar Guimarães, 796
 80310 420 Curitiba – PR
 E-mail: tskare@onda.com.br

Como citar este artigo/How to cite this article: Poziomczyk CS, Köche B, Dornelles MA, Dornelles SIT, Yoneda PP, Biancolin SE, Gomes MSM, Miot HA. Associação entre espessura da pele e densidade óssea em mulheres adultas. *An Bras Dermatol.* 2011;86(6):1075-81.