



# REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br



## Editorial

### A busca por novos biomarcadores na esclerose sistêmica



### The search for new biomarkers in systemic sclerosis

A esclerose sistêmica (ES) é uma doença reumática autoimune crônica com curso heterogêneo, cujo seguimento e tratamento permanecem desafiadores. Nesse sentido, a identificação de biomarcadores para avaliação de atividade de doença, do risco de acometimento de órgãos internos e do seu prognóstico é de extrema importância.

Nos últimos anos, diversos avanços foram feitos em relação à identificação de biomarcadores séricos e de determinados fenótipos associados a maior risco de desenvolvimento de determinadas manifestações, como pneumopatia intersticial, hipertensão arterial pulmonar e crise renal esclerodérmica.<sup>1</sup> Assim, a presença de anticorpos anti-Scl70 está associada à forma clínica cutânea difusa e a um pior prognóstico. Níveis séricos de KL-6, proteína D do surfactante, lisil oxidase (LOX), tenascina-C, CXCL4 e CCL18 parecem ser biomarcadores promissores para avaliação da gravidade da fibrose nas pneumopatias intersticiais associadas à ES.<sup>2,3</sup> Já os níveis dos peptídeos natriuréticos BNP e NT-pró-BNP vêm sendo usados como biomarcadores de hipertensão arterial pulmonar.<sup>4</sup> Um estudo recente mostrou níveis séricos significativamente mais elevados do fator de crescimento placentário e do receptor solúvel 1 do VEGF em pacientes com hipertensão pulmonar em comparação com pacientes com ES sem hipertensão pulmonar, o que indicando o seu potencial como biomarcadores para hipertensão pulmonar.<sup>4</sup> Apesar dos avanços, novos estudos fazem-se necessários para identificação e validação de biomarcadores em pacientes com ES.

Nesta edição, temos quatro publicações que avaliam diferentes aspectos clínicos e laboratoriais de pacientes com ES.

Olewicz-Gawlik et al. avaliaram os níveis séricos das proteínas de células de Clara (CC16) em pacientes com ES.<sup>5</sup> CC-16 é uma proteína expressa no trato respiratório, secretada por células localizadas no epitélio brônquico, que tem propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes. Apesar de não ter sido encontrada diferença nos níveis séricos de CC16 entre pacientes com ES e controles, observou-se associação entre os níveis de CC16 e acometimento pulmonar mais

grave. Os resultados corroboram achados de estudo anterior que encontrou associação entre os níveis de CC16 e atividade pulmonar em pacientes esclerodérmicos<sup>6</sup> e sugerem que o CC16 possa ser um biomarcador sérico potencial para avaliação de pneumopatia intersticial.

Já Sampaio-Barros et al. encontraram correlação significativa entre os níveis séricos de 25-hidroxivitamina D (25OHD) e qualidade de vida em pacientes com ES forma difusa.<sup>7</sup> Adicionalmente encontraram uma correlação negativa entre maior grau de desvascularização na capilaroscopia periungueal e os níveis de vitamina D, além de níveis reduzidos de vitamina D em pacientes com anticorpo anti-Scl70 positivo. Tais resultados sugerem que os níveis séricos de vitamina D possam ser usados como biomarcadores de pior qualidade de vida. No entanto, não se pode concluir se a redução dos níveis de vitamina D estaria diretamente relacionada à pior qualidade de vida desses pacientes ou se tal correlação está relacionada à doença mais grave, já que foram avaliados apenas pacientes com a forma difusa da doença. Por outro lado, os achados são consistentes com diversos estudos que descrevem elevada frequência de deficiência de 25OHD em pacientes com ES. Adicionalmente, estudos *in vitro* sugerem que múltiplas formas endógenas de vitamina D3 têm propriedades antifibróticas e podem ser um futuro alvo terapêutico na ES.<sup>8</sup>

Finalmente, dois estudos de um mesmo grupo avaliaram dois aspectos que demonstram a heterogeneidade clínica da ES.<sup>9,10</sup> No primeiro estudo, observou-se uma frequência elevada de poliautoimunidade e de autoimunidade familiar em um grupo de 60 pacientes com ES.<sup>9</sup> O segundo estudo propôs-se a analisar as características de pacientes com e sem artrite ou com síndrome de superposição com artrite reumatoide.<sup>10</sup> A frequência de artrite foi de 26% e de superposição com artrite reumatoide de 6,6%, números semelhantes aos de estudos prévios. De modo interessante, os pacientes com artrite e com síndrome de superposição apresentaram uma tendência a pior qualidade de vida em comparação com pacientes sem artrite. Observou-se também uma elevada frequência de alterações

radiográficas caracterizadas por redução do espaço articular e/ou erosões subcondrais, sugeriu-se que a artrite desses pacientes pode evoluir de forma mais agressiva.

Em resumo, os estudos publicados mostram as múltiplas facetas da ES e reforçam a necessidade da busca por biomarcadores reprodutíveis e facilmente aplicáveis na prática clínica, para a identificação de pacientes com risco de desenvolvimento de manifestações mais graves e, por fim, o tratamento precoce.

### Conflitos de interesse

A autora declara não haver conflitos de interesse.

### REFERÊNCIAS

- Hasegawa M. Biomarkers in systemic sclerosis: their potential to predict clinical courses. *J Dermatol.* 2016;43(1):29-38.
- Hant FN, Ludwicka-Bradley A, Wang HJ, Li N, Elashoff R, Tashkin DP, et al. Surfactant protein D and KL-6 as serum biomarkers of interstitial lung disease in patients with scleroderma. *J Rheumatol.* 2009;36(4):773-80.
- Fan MH, Feghali-Bostwick CA, Silver RM. Update on scleroderma-associated interstitial lung disease. *Curr Opin Rheumatol.* 2014;26(6):630-6.
- McMahan Z, Schoenhoff F, Van Eyk JE, Wigley FM, Hummers LK. Biomarkers of pulmonary hypertension in patients with scleroderma: a case-control study. *Arthritis Res Ther.* 2015;17:201.
- Olewicz-Gawlik A, Trzybulska D, Kuznar-Kaminska B, Katulska K, Danczak-Pazdrowska A, Batura-Gabryel H, et al. Níveis séricos de proteína de células de Clara de 16 kDa (CC16) e comprometimento pulmonar em pacientes com esclerose sistêmica. *Rev Bras Reumatol.* 2016;56:309-13.
- Hasegawa M, Fujimoto M, Hamaguchi Y, Matsushita T, Inoue K, Sato S, et al. Use of serum clara cell 16-kDa (CC16) levels as a potential indicator of active pulmonary fibrosis in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2011;38(5):877-84.
- Sampaio-Barros MM, Takayama L, Sampaio-Barros PD, Bonfá E, Pereira RM. Baixos níveis séricos de vitamina D na esclerose sistêmica difusa: correlação com pior qualidade de vida e alterações capilaroscópicas graves. *Rev Bras Reumatol.* 2016;56:337-44.
- Pattanaik D, Brown M, Postlethwaite BC, Postlethwaite AE. Pathogenesis of systemic sclerosis. *Front Immunol.* 2015;6:272.
- Horimoto AM, Silveira AFC, Costa IP. Autoimunidade familiar e poliautoimunidade em 60 pacientes portadores de esclerose sistêmica da região Centro-Oeste do Brasil. *Rev Bras Reumatol.* 2016;56:314-22.
- Horimoto AM, Costa IP. Sobreposição de esclerose sistêmica e artrite reumatoide: uma entidade clínica distinta? *Rev Bras Reumatol.* 2016;56:287-98.

Cristiane Kayser

Disciplina de Reumatologia, Escola Paulista de Medicina (EPM),  
Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), São Paulo, SP, Brasil

E-mail: [criskayser@terra.com.br](mailto:criskayser@terra.com.br)

0482-5004/© 2016 Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob a licença de CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2016.06.001>