

## Twardzina układowa

### *Systemic sclerosis*

Otylia Kowal-Bielecka<sup>1</sup>, Anna Kuryliszyn-Moskal<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

<sup>2</sup>Klinika Rehabilitacji, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

**Słowa kluczowe:** twardzina układowa, skleroderma, rekomendacje.

**Key words:** systemic sclerosis, scleroderma, recommendations.

#### Streszczenie

Twardzina układowa, zwana potocznie sklerodermą, jest przewlekłą, układową chorobą tkanki łącznej obejmującą skórę, układ kostno-stawowo-mięśniowy, układ sercowo-naczyniowy, płuca, nerki oraz przewód pokarmowy. Wczesne wykrywanie i leczenie powikłań narządowych ma kluczowe znaczenie dla poprawy jakości życia i zmniejszenia śmiertelności u chorych z twardziną układową. Z uwagi na znaczne zróżnicowanie przebiegu klinicznego choroby postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne powinno być ustalane w zależności od ryzyka wystąpienia i/lub obecności powikłań narządowych (tzw. terapia narządowo swoista). Z powodu niewielkiej liczby dowodów dotyczących skuteczności metod leczenia osób z twardziną układową, doświadczenie kliniczne zespołu sprawującego opiekę nad chorym na twardzinę układową odgrywa istotną rolę w zapewnieniu prawidłowego leczenia.

#### Summary

Systemic sclerosis (scleroderma) is a chronic, connective tissue disease affecting skin, musculoskeletal system, cardiovascular system, the lungs, kidneys and gastrointestinal tract. Early detection and management of scleroderma-related organ involvement is of key importance for improving health-related quality of life and reduction of mortality in patients with systemic sclerosis. In view of significant heterogeneity in the clinical manifestations and progression of the disease, management of patient with systemic sclerosis should be designed based on the risk of and/or the presence of particular organ involvement (organ-specific therapy). Since there is only little evidence concerning efficacy of therapies used for treating scleroderma-related organ involvement, experience of a team providing treatment and clinical care has a pivotal role in proper management of patients with systemic sclerosis.

#### Definicja choroby

Twardzina układowa, nazywana potocznie sklerodermą (*systemic sclerosis, scleroderma*) jest przewlekłą chorobą o podłożu autoimmunologicznym charakteryzującą się: uszkodzeniem naczyń krwionośnych, obecnością autoprzeciwciał oraz postępującym włóknieniem skóry i narządów wewnętrznych.

W przebiegu twardziny układowej dochodzi do zajęcia skóry, układu sercowo-naczyniowego, płuc, przewodu pokarmowego, nerek i/lub układu kostno-stawowo-mięśniowego (tab. I) [1, 2].

Twardzina układowa charakteryzuje się znacznym zróżnicowaniem przebiegu klinicznego wynikającym z różnic w spektrum oraz tempie rozwoju powikłań narządowych u poszczególnych chorych [1, 2].

#### Kryteria klasyfikacyjne lub diagnostyczne

##### Kryteria klasyfikacyjne twardziny układowej

Obecnie obowiązują kryteria klasyfikacyjne opracowane w 1980 r. przez komitet Amerykańskiego Kolegium Reumatologicznego (*American College of Rheumatolo-*

---

#### Adres do korespondencji:

dr hab. med. Otylia Kowal-Bielecka, Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, ul. M. Skłodowskiej-Curie 24 A, 15-276 Białystok, tel. +48 85 746 84 08, faks +48 85 746 86 06, e-mail: otylia@umwb.edu.pl

**Tabela I.** Powikłania narządowe twardziny układowej, badania służące diagnostyce i/lub monitorowaniu poszczególnych powikłań narządowych twardziny układowej oraz leki i procedury stosowane w terapii powikłań narządowych twardziny układowej. Badania nie obejmują badań służących diagnostyce różnicowej poszczególnych powikłań narządowych. Leki, których skuteczność w leczeniu powikłań twardziny układowej udokumentowano co najmniej jednym kontrolowanym badaniem klinicznym z randomizacją, oznaczono gwiazdkami. W uzasadnionych przypadkach konieczne może być zastosowanie dodatkowych procedur diagnostycznych lub metod leczenia (zmodyfikowane wg 2)

**Table I.** Organ complications associated with systemic sclerosis, tests and procedures used for diagnostic purposes and/or monitoring scleroderma-related organ involvement as well as treatments and therapeutic procedures used for treating specific scleroderma-related organ involvement. Procedures used for differential diagnosis have not been specifically included. Treatment with efficacy proven in at least one randomized controlled clinical trial, are marked with asterix. In particular cases, additional tests or management procedures might be necessary (modified acc. to [2])

Badania służące rozpoznaniu i/lub monitorowaniu poszczególnych powikłań narządowych	Powikłanie narządowe	Leczenie powikłań narządowych twardziny układowej
ocena wskaźnika zmian skórnych (np. zmodyfikowanego wskaźnika zmian skórnych wg Rodnana)	zmiany skórne	metrotreksat* <sup>1</sup> ; cyklofosfamid* <sup>1</sup> ; mykofenolan mofetylu; azatiopryna; D-penicylamina; cyklosporyna; glikokortykosteroidy* <sup>1,2</sup> ; duże dawki immunosupresji z następczym przeszczepem autologicznych hematopoetycznych komórek macierzystych* <sup>3</sup>
kapilaroskopia	zajęcie obwodowych naczyń krwionośnych: <ul style="list-style-type: none"> <li>• mikroangiopatia typowa dla twardziny układowej</li> <li>• objaw Raynuada</li> <li>• owrzodzenia opuszek palców</li> </ul>	modyfikacja trybu życia (ochrona przed zimnem, stresem itp.); antagoniści kanału wapniowego z grupy pochodnych dihidropirydyny* <sup>4</sup> ; prostacyklina i jej analogi* <sup>5</sup> ; fluoksetyna* <sup>4</sup> ; selektywne inhibitory 5-fosfodiesterazy (sildenafil* <sup>4</sup> , tadalafil* <sup>5</sup> ); pentoksyfilina; bosentan (profilaktyka nowych owrzodzeń)* <sup>6</sup> ; leki przeciwzakrzepowe i antyagregacyjne; antybiotyki; sympatektomia farmakologiczna lub chirurgiczna; leczenie chirurgiczne
EKG; EKG metodą Holtera; EKG wysiłkowy; 6-minutowy test chodu z pulsoksymetrią; echokardiografia z dopplerem; testy czynnościowe płuc (z oceną dyfuzji tlenu węgla); RTG klatki piersiowej; stężenie BNP/NT-proBNP, troponiny; cewnikowanie prawego i lewego serca	zajęcie serca: <ul style="list-style-type: none"> <li>• zaburzenia rytmu i/lub przewodzenia</li> </ul>	leki antyarytmiczne; rozrusznik; kardioverter/defibrylator
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• niewydolność krążenia</li> </ul>	inhibitory enzymu konwertującego; leki moczopędne; glikozydy naparstnicy
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• tętnicze nadciśnienie płucne</li> </ul>	antagoniści kanału wapniowego; inhibitory fosfodiesterazy typu 5 <sup>7</sup> ; antagoniści endoteliny <sup>8</sup> ; prostacyklina i jej analogi (np. epoprostenol*) <sup>9</sup> ; leki przeciwzakrzepowe i antyagregacyjne; leczenie chirurgiczne (septostomia); przeszczep płuc i/lub serca
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• inne formy nadciśnienia płucnego</li> </ul>	leczenie przyczynowe; leki specyficzne dla tętniczego nadciśnienia płucnego – tylko w wybranych, ściśle kontrolowanych sytuacjach (np. w warunkach kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją)

Tabela I. Cd.  
Table I. Cont.

Badania służące rozpoznaniu i/lub monitorowaniu poszczególnych powikłań narządowych	Powikłanie narządowe	Leczenie powikłań narządowych twardziny układowej
testy czynnościowe płuc (spirometria, pletyzmografia, ocena dyfuzji tlenu węgla); 6-minutowy test chodu z pulsoksymetrią; RTG klatki piersiowej; tomografia komputerowa klatki piersiowej; echokardiografia z dopplerem; stężenie BNP/NT-proBNP, troponiny; cewnikowanie prawego i lewego serca; biopsja płuca z badaniem histopatologicznym	zajęcie płuc: • śródmiąższowa choroba płuc	cyklofosfamid*; mykofenolan mofetylu; azatiopryna (z acetylocysteiną); duże dawki immunosupresji z następczym przeszczepem autologicznych hematopoetycznych komórek macierzystych*; przeszczep płuc
ocena BMI; badania RTG z kontrastem; manometria; badania endoskopowe; testy na zaburzenia wchłaniania; morfologia krwi obwodowej; proteinogram; stężenie żelaza, ferrytyny	zajęcie przewodu pokarmowego; zaburzenia perystaltyki przełyku; choroba refluksowa przełyku; „Watermelon stomach”; zespół złego wchłaniania; zaparcia; biegunki	dieta; inhibitory pompy protonowej; prokinetyki antybiotyki; zabiegi endoskopowe; zabiegi chirurgiczne
pomiar ciśnienia tętniczego krwi; stężenie kreatyniny; badanie ogólne moczu; morfologia krwi z rozmazem; ocena filtracji kłębuszkowej; biopsja nerki z oceną histopatologiczną	zajęcie nerek	inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę inne leki hipotensyjne dializoterapia przeszczep nerek
badania radiologiczne; elektromiografia; biopsja z badaniem histopatologicznym; ocena stężenia enzymów mięśniowych we krwi	zajęcie układu kostno-stawowo-mięśniowego: • wapnica tkanek • osteoliza dystalnych odcinków • miopatia • zapalenie mięśni • zapalenie stawów	leki przeciwbólowe; niesteroidowe leki przeciwzapalne; metotreksat; hydroksychlorochina; glikokortykosteroidy <sup>2</sup> ; leki immunosupresyjne
OB; CRP morfologia krwi obwodowej; kwestionariusze oceny niepełnosprawności, np. HAQ/SHAQ; badania immunologiczne na obecność przeciwciał przeciwjądrowych i swoistych autoprzeciwciał	ocena ogólna	

HAQ – kwestionariusz oceny zdrowia (health assessment questionnaire), SHAQ – scleroderma health assessment questionnaire

\*Skuteczność udokumentowana co najmniej jednym kontrolowanym badaniem klinicznym z randomizacją, obejmującym chorych na twardzinę układową.

\*\*Skuteczność udokumentowana co najmniej jednym kontrolowanym badaniem klinicznym z randomizacją obejmującym zróżnicowane grupy chorych (w tym chorych z twardziną układową).

<sup>1</sup>Skuteczność dotyczy głównie postaci uogólnionej twardziny układowej.

<sup>2</sup>Badania retrospektywne wskazują na związek pomiędzy stosowaniem glikokortykosteroidów a wzrostem ryzyka twardzinowego przełomu nerkowego.

<sup>3</sup>Dotyczy chorych ze źle rokującą uogólnioną postacią twardziny układowej i zajęciem narządów wewnętrznych.

<sup>4</sup>Skuteczność udokumentowana w leczeniu objawu Raynauda w przebiegu twardziny układowej.

<sup>5</sup>Skuteczność udokumentowana w leczeniu objawu Raynauda oraz owrzodzeń palców w przebiegu twardziny układowej.

<sup>6</sup>Nie stwierdzono wpływu bosentanu na gojenie się istniejących owrzodzeń palców.

gy, poprzednia nazwa: American Rheumatism Association – ARA) (tab. II) [3].

Ponieważ kryteria te mają ograniczoną czułość w stosunku do wczesnych okresów twardziny układo-

wej (zwłaszcza postaci ograniczonej choroby), pomocne w rozpoznaniu wczesnych postaci twardziny układowej są kryteria klasyfikacyjne zaproponowane przez LeRoya i Medsgera w 2001 r. (tab. III) [4].

**Tabela II.** Kryteria klasyfikacyjne twardziny układowej wg Amerykańskiego Kolegium Reumatologicznego (ACR) z 1980 r. [3]

**Table II.** Classification criteria for systemic sclerosis according to the American College of Rheumatology (ACR) from 1980 [3]

Kryteria	Opis	
kryterium duże	1) proksymalne stwardnienie skóry (skleroderma)	pogrubienie, stwardnienie i napięcie skóry proksymalnie od stawów śródrečno-paliczkowych lub stawów śródstopno-paliczkowych, zazwyczaj obustronne, symetryczne i prawie zawsze obejmujące także sklerodaktylię
kryteria małe	1) sklerodaktylia	pogrubienie, stwardnienie i napięcie skóry ograniczone do palców rąk lub stóp
	2) naporstkowate blizny lub ubytki tkanek na opuszkach palców	zagłębienia lub ubytki tkanek na opuszkach palców jako wyraz niedokrwienia palców, a nie urazu lub zewnętrznej przyczyny
	3) obustronne, przypodstawne włóknienie płuc	obustronne zmiany siateczkowate w postaci linijnych lub linijno-guzkowych zagęszczeń, najbardziej nasilone w przypodstawnych partiach płuc na standardowym zdjęciu klatki piersiowej
Do rozpoznania choroby konieczne jest spełnienie kryterium dużego lub co najmniej dwóch kryteriów małych		

**Tabela III.** Kryteria klasyfikacyjne wczesnej twardziny układowej (wg LeRoya i Medsgera [4])

**Table III.** Criteria for the classification of early systemic sclerosis (acc. to LeRoy and Medsger [4])

Postać choroby	Kryteria (konstelacja)	
ograniczona postać twardziny układowej	objaw Raynauda (potwierdzony obiektywnie) oraz jedno z dwóch	1) mikroangiopatia typowa dla twardziny układowej 2) autoprzeciwiata swoiste dla twardziny układowej
	objaw Raynauda (rozpoznanie subiektywne) oraz oba	1) mikroangiopatia typowa dla twardziny układowej 2) autoprzeciwiata swoiste dla twardziny układowej
ograniczona postać skórna twardziny układowej	kryteria ograniczonej postaci twardziny układowej oraz dystalne zmiany skórne	
uogólniona postać skórna twardziny układowej	kryteria ograniczonej postaci twardziny układowej oraz proksymalne zmiany skórne	

Obecnie trwają prace nad stworzeniem nowych, bardziej czułych kryteriów diagnostyczno-klasyfikacyjnych twardziny układowej.

### Postacie kliniczne twardziny układowej

Na podstawie zmian skórnych oraz przebiegu klinicznego choroby wyróżnia się dwie główne postaci kliniczne twardziny układowej: postać uogólnioną (*diffuse systemic sclerosis*) i postać ograniczoną (*limited systemic sclerosis*) [5].

- W postaci ograniczonej twardziny układowej zmiany skórne ograniczone są do dystalnych odcinków kończyn i twarzy, przebieg kliniczny jest zwykle dość wolny, poważne powikłania narządowe zazwyczaj występują w późniejszym okresie choroby, a ogólne rokowanie jest dość dobre (10 lat przeżywa ponad 90% chorych).
- Postać uogólniona charakteryzuje się rozległymi zmianami skórnymi, które obejmują nie tylko dystalne odcinki kończyn, lecz szerzą się także na ramiona,

uda i/lub tułów. Przebieg kliniczny postaci uogólnionej jest zwykle dynamiczny, zwłaszcza w pierwszych latach trwania choroby, a poważne powikłania narządowe pojawiają się wcześniej. Rokowanie w postaci uogólnionej twardziny układowej jest gorsze niż w postaci ograniczonej; wg najnowszych doniesień 10 lat przeżywa 65–74% chorych.

W praktyce klinicznej spotyka się także formy choroby z pogranicza obu wymienionych wyżej postaci.

- Zespół CREST (skrót od pierwszych liter angielskich nazw głównych objawów klinicznych: wapnica, objaw Raynauda, zaburzenia perystaltyki przełyku, sklerodaktylia, teleangiektazje) stanowi szczególną formę postaci ograniczonej twardziny układowej [1, 2].
- Twardzina układowa bez zmian skórnych (*scleroderma sine scleroderma*) charakteryzuje się występowaniem typowych dla twardziny objawów i powikłań narządowych, mikroangiopatii oraz autoprzeciwiata. Przebieg kliniczny jest zwykle podob-

ny do przebiegu w postaci ograniczonej twardziny układowej [1, 2].

## Zakres badań laboratoryjnych do ustalenia rozpoznania

Diagnostyka twardziny układowej powinna obejmować:

- rozpoznanie choroby,
- rozpoznanie powikłań narządowych twardziny układowej.

W ustaleniu rozpoznania twardziny układowej i/lub poszczególnych powikłań narządowych twardziny układowej istotne znaczenie mają:

- badanie podmiotowe i przedmiotowe obejmujące ocenę objawu Raynauda, zmian skórnych, blizn narastkowych, owrzodzeń, zaników opuszek palców, typowych dla twardziny teleangiektazji i wapnicy tkanek, pomiar ciśnienia tętniczego krwi, badanie płuc i serca oraz ocena występowania wszelkich objawów charakterystycznych dla powikłań narządowych twardziny układowej; badanie lekarskie jest także pomocne w ocenie ryzyka wystąpienia powikłań narządowych (np. szybki postęp zmian skórnych zwiększa ryzyko wystąpienia powikłań ze strony serca, płuc i nerek),
- badania dodatkowe mające na celu stwierdzenie typowych dla twardziny układowej powikłań narządowych; badania służące ocenie poszczególnych powikłań narządowych zostały wymienione w tabeli I, a ich zakres powinien być ustalany indywidualnie w zależności od objawów klinicznych i/lub ryzyka wystąpienia powikłań narządowych [1, 2].

Dodatkowo dla rozpoznania twardziny układowej istotne znaczenie mają:

- ocena przeciwciał przeciwjądrowych oraz przeciwciał charakterystycznych dla twardziny układowej (przeciwciała antycentromerowe, przeciwciała przeciwko topoizomerazie I (anty-topo I, anty-scl-70), przeciwciała przeciwko polimerazie RNA I i III, anty-PM/Scl); badania te mają również znaczenie dla oceny ryzyka powikłań narządowych,
- kapilaroskopia naczyń wału paznokciowego pod kątem obecności mikroangiopatii typowej dla twardziny układowej.

Z uwagi na układowy charakter oraz przewlekły i zróżnicowany przebieg kliniczny choroby pacjenci z twardziną układową powinni być regularnie kontrolowani pod kątem wystąpienia lub progresji powikłań narządowych i/lub skuteczności leczenia. Częstotliwość

badań kontrolnych powinna być ustalana indywidualnie, w zależności od indywidualnego ryzyka wystąpienia i/lub już istniejących powikłań narządowych.

Szczególne sytuacje kliniczne:

- z uwagi na szczególnie wysokie ryzyko rozwoju poważnych powikłań narządowych regularna kontrola ważna jest zwłaszcza u chorych we wczesnym okresie postaci uogólnionej twardziny układowej; za wczesny okres uogólnionej postaci twardziny układowej uważa się zwykle pierwsze 3 lata choroby (w indywidualnych przypadkach okres ten może być dłuższy), w związku z powyższym częstotliwość badań kontrolnych powinna być wyznaczana na podstawie indywidualnej oceny dynamiki procesu chorobowego u poszczególnych chorych,
- z uwagi na częste występowanie powikłań ze strony układu oddechowego (zwłaszcza śródmiąższowej choroby płuc i/lub nadciśnienia płucnego) oraz krytyczne znaczenie wczesnego rozpoczęcia ich leczenia szczególnie ważne jest regularne wykonywanie testów czynnościowych układu oddechowego oraz badania echokardiograficznego z dopplerem w celu wczesnego rozpoznania powikłań płucnych,
- z uwagi na wysokie ryzyko wystąpienia twardzinyowego przetomu nerkowego u chorych z uogólnioną postacią twardziny układowej i/lub leczonych glikokortykosteroidami u tych chorych szczególnie ważna jest regularna kontrola ciśnienia tętniczego krwi oraz funkcji nerek.

Ze względu na znaczne zróżnicowanie przebiegu klinicznego twardziny układowej oraz konieczność opieki interdyscyplinarnej ważne jest, aby pacjenci z twardziną układową znajdowali się pod opieką ośrodków referencyjnych mających odpowiednie zaplecze diagnostyczne oraz doświadczenie w opiece nad chorymi z twardziną układową.

## Algorytm postępowania terapeutycznego

Leczenie chorych z twardziną układową powinno mieć charakter kompleksowy i obejmować: edukację pacjenta i jego rodziny, leczenie farmakologiczne, rehabilitację i, w razie potrzeby, leczenie zabiegowe lub inne konieczne interwencje.

Obecnie nie ma leków zdolnych hamować proces chorobowy u wszystkich chorych na twardzinę układową (leków modyfikujących przebieg choroby) [7].

Postępowanie terapeutyczne powinno być ustalane indywidualnie, w zależności od postaci i okresu choroby, obecności powikłań narządowych (tzw. strategia narządowo swoista) oraz indywidualnej oceny bilansu po-

tencjalnych korzyści i ryzyka związanych z konkretnym leczeniem [1, 2, 7, 8]. W tabeli I wymieniono leki stosowane w leczeniu poszczególnych powikłań narządowych twardziny układowej. Należy zaznaczyć, że skuteczność tylko niektórych z wymienionych leków została udokumentowana na podstawie wysokiej jakości kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją obejmujących chorych na twardzinę układową.

W przypadku braku odpowiedzi na konwencjonalne leczenie immunosupresyjne i postępującego charakteru choroby, w leczeniu chorych z uogólnioną postacią twardziny układowej stosuje się immunoglobuliny dożyłne, duże dawki immunosupresji z następczym przyczepem hematopoetycznych komórek macierzystych lub leki biologiczne, pomimo braku jednoznacznych dowodów na ich skuteczność.

W podejmowaniu decyzji dotyczących leczenia poszczególnych powikłań narządowych pomocne mogą być specjalistyczne rekomendacje lub standardy, np. rekomendacje postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w tętnicznym nadciśnieniu płucnym. Istotne znaczenie ma opieka interdyscyplinarna z udziałem specjalistów z poszczególnych dziedzin medycyny.

Niewielka liczba dużych kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją oceniających skuteczność leków u chorych na twardzinę układową oraz znaczne zróżnicowanie obrazu klinicznego twardziny układowej są powodem, że doświadczenie kliniczne ma kluczowe znaczenie w wyborze najwłaściwszego leczenia. Dlatego ważne jest, aby pacjenci z twardziną układową byli kierowani do ośrodków referencyjnych [8].

## Monitorowanie leczenia

Monitorowanie leczenia powinno obejmować ocenę skuteczności oraz bezpieczeństwa leczenia i opierać się na ocenie klinicznej oraz wynikach badań dodatkowych. Zakres oraz częstość wykonywania badań kontrolnych powinny być ustalane indywidualnie w zależności od powikłań narządowych twardziny układowej oraz potencjalnej toksyczności poszczególnych terapii.

Szczególne sytuacje:

- z uwagi na zwiększone ryzyko wystąpienia twardziny nowego przełomu nerkowego u chorych leczonych glikokortykosteroidami, szczególnie ważna jest w ich przypadku regularna kontrola ciśnienia tętniczego krwi oraz funkcji nerek,
- ponieważ twardzina układowa dotyczy głównie kobiet, a wiele leków stosowanych w leczeniu powikłań narządowych twardziny układowej ma potencjalne działanie teratogenne, konieczna jest odpowiednia edukacja chorych oraz kontrola urodzeń.

## Piśmiennictwo

1. Kowal-Bielecka O, Bielecki M. Twardzina układowa. W: Wielka interna. Reumatologia. Puszczewicz M (red.). Medical Tribune Polska, Warszawa 2010; 127-141.
2. Kowal-Bielecka O, Kuryliszyn-Moskal A. Twardzina układowa. W: Reumatologia praktyczna. Samborski W, Brzosko M (red.). Woters Kluwer, Warszawa 2011; 149-162.
3. Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1980; 23: 581-590.
4. LeRoy CE, Medsger T. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2001; 28: 1573-1576.
5. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 1988; 15: 202-205.
6. Khanna D, Kowal-Bielecka O, Khanna P, et al. Quality indicator set for systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2011; 29 (Suppl. 65): S33-S39.
7. Kowal-Bielecka O, Veale DJ. DMARDs in systemic sclerosis: Do they exist? In: Scleroderma-modern aspects of pathogenesis, diagnosis and therapy. Distler O (ed.). Uni-MedVerlag AG 2009; Bremen, London, Boston 89-95.
8. Kowal-Bielecka O, Landewé R, Avouac J, et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 620-628.