

Twardzina układowa z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego – ocena zmian w mózgu za pomocą badania rezonansu magnetycznego

Systemic sclerosis with central nervous system involvement: brain abnormalities revealed by magnetic resonance imaging

Agnieszka Sulik¹, Andrzej Lewszuk², Jan Kochanowicz³, Izabela Domysławska¹,
Ewa Gińdzieńska-Sieśkiewicz¹, Urszula Łebkowska², Jerzy Walecki^{2,4}, Zenon Mariak³,
Stanisław Sierakowski¹

¹Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

²Zakład Radiologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

³Klinika Neurochirurgii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

⁴Zakład Diagnostyki Radiologicznej Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego CSK MSWiA w Warszawie

Słowa kluczowe: twardzina układowa, ośrodkowy układ nerwowy, rezonans magnetyczny, zmiany ogniskowe.

Key words: systemic sclerosis, central nervous system, magnetic resonance imaging, focal lesions.

Streszczenie

Wstęp: Twardzina układowa należy do grupy układowych chorób tkanki łącznej, która charakteryzuje się mikroangiopatią oraz wtórnym narządów wewnętrznych. Uważa się, że pierwotne zajęcie mózgu jest rzadko stwierdzane w przebiegu choroby. Celem pracy była ocena za pomocą badania neurologicznego oraz rezonansu magnetycznego głowy (*magnetic resonance imaging* – MRI) częstości występowania zmian w mózgu w przebiegu twardziny układowej i korelacja zmian w badaniu MRI z objawami neuropsychiatrycznymi.

Materiał i metody: Do badania zakwalifikowano 21 kobiet w wieku 23–71 lat z rozpoznaną twardziną układową, z czasem trwania choroby 1–11 lat, ze stwierdzonymi objawami neuropsychiatrycznymi, bez innych chorób układowych. Wszystkie chore miały wykonane badanie MRI głowy.

Wyniki: Do najczęściej stwierdzanych zmian w badaniu MRI należały objawy zaniku korowo-podkorowego (u 57% chorych) i zmiany ogniskowe (62% chorych), głównie zlokalizowane w istocie białej i mające średnicę poniżej 2 mm. Wśród chorych z zespołem depresyjnym cechy zaniku korowo-podkorowego średniego lub dużego stopnia wykazano u 8 chorych (66,7%), pojedyncze zmia-

Summary

Background: Systemic sclerosis (SSc) is a progressive multisystem connective tissue disease characterised by obliterative microvascular abnormalities and visceral fibrosis. Primary involvement of the brain is thought to be uncommon. The aim of the study was to investigate the prevalence of the brain abnormalities in SSc patients by means of neurological examination and magnetic resonance imaging (MRI) and to correlate MRI images with neurological manifestations.

Material and methods: 21 female patients with SSc aged 23–71, with a disease duration of 1–11 years with neuropsychiatric symptoms and without other relevant systemic diseases were enrolled. All patients underwent brain MRI examinations.

Results: The most common findings in MRI were symptoms of cortical and subcortical atrophy (in 57% of all patients) and focal lesions (62% of patients) predominantly in white matter and < 2 mm in diameter. Among patients with depression, cortical and subcortical atrophy of moderate or significant degree was found in 8 individuals (66.7%), single focal lesions in 6 individuals (50%) and multiple focal lesions in 3 (25%).

Adres do korespondencji:

dr med. Agnieszka Sulik, Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, ul. M. Skłodowskiej-Curie 24 A, 15-276 Białystok, tel. +48 85 746 84 82, faks +48 85 746 86 06, e-mail: agsul@interia.pl

ny ogniskowe u 6 chorych (50%), liczne zmiany ogniskowe u 3 pacjentek (25%).

Wnioski: Wyniki badań wskazują, że zajęcie ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu twardziny układowej nie należy do rzadkości. Badanie MRI głowy jest czułą metodą pozwalającą na wykrycie zmian w mózgu u chorych z twardziną układową.

Wstęp

Twardzina układowa (TU) należy do grupy układowych chorób tkanki łącznej o nieznannej etiologii. Zajmuje głównie skórę i narządy wewnętrzne, takie jak serce, płuca, przewód pokarmowy i nerki [1]. Dotychczas uważano, że zmiany w układzie nerwowym są rzadkie w przebiegu choroby lub mają charakter wtórny do innych zmian narządowych (zajęcia nerek, hipoksemii, nadciśnienia tętniczego) i stosowanej terapii (sterydy) [2]. Pojawiają się jednak doniesienia sugerujące, że mogą one być bezpośrednio związane z chorobą. W pracy Averbuch-Hellera i wsp. oceniono, że aż u połowy badanych chorych ze stwierdzonymi objawami neurologicznymi zmiany wynikały z aktywności TU, a nie z jej powikłań [3]. W innej pracy przeprowadzono badania autopsyjne, wykazując znaczne zwapnienia w ścianach drobnych naczyń mózgowych oraz ogniskowe zmiany niedokrwienne u chorych z demencją oraz udarem mózgowym w przebiegu TU [4]. Rozważano również rolę makroangiopatii naczyń szyjnych, która może powodować zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) w przebiegu twardziny [5]. Najwięcej prac dotyczy obecności zmian ogniskowych w mózgu, najprawdopodobniej wynikających z mikroangiopatii. Badania te były prowadzone z zastosowaniem rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance imaging* – MRI), który jest metodą z wyboru w obrazowaniu zmian ogniskowych. Wykorzystywano także tomografię emisyjną pojedynczych fotonów (*single photon emission computed tomography* – SPECT), która wykazała odchylenia w miejscowym przepływie naczyniowym. Cutolo i wsp. w MRI stwierdzili zmiany aż u 57% badanych chorych na TU, natomiast w SPECT obszary hipoperfuzji kilku obszarów – u 52% pacjentów bez klinicznych objawów wskazujących na zajęcie OUN [6].

W patogenezie twardziny układowej główną rolę odgrywają zmiany naczyniowe, prowadzące do niedokrwienia tkanek, a w konsekwencji do licznych powikłań narządowych [7–9]. Zmiany w naczyniach rozpoczynają się od uszkodzenia komórek śródbłonka naczyń i proliferacji błony wewnętrznej z pogrubieniem błony środkowej, w konsekwencji prowadząc do obliteracji naczyń [10, 11]. Proliferacja błony wewnętrznej jest spowodowana działaniem cytokin nasilających włóknienie [12]. Ponadto w przebiegu choroby dochodzi do zaburzeń

Conclusions: These data suggest that brain involvement in patients with systemic sclerosis is not uncommon and magnetic resonance imaging is considered to be a sensitive tool for detection of the central nervous system involvement in patients with SSc.

angiogenezy, ponieważ – pomimo redukcji przepływu krwi i zmniejszonego utlenowania tkanek – nie dochodzi do wystarczającego tworzenia nowych naczyń [8].

W patogenezie zmian naczyniowych należy brać pod uwagę obecność przeciwciał przeciwko komórkom endotelialnym (AECA), które wywołują apoptozę komórek endotelialnych [13]. Objaw Raynauda, powszechnie występujący w przebiegu TU i najczęściej dotyczący palców rąk oraz stóp, również może odgrywać rolę w zajęciu narządów wewnętrznych i układu nerwowego. Powodując skurcz naczyń, nasila zmiany niedokrwienne. Innym ważnym czynnikiem patogenetycznym TU jest endotelina 1, która oprócz działania wazokonstrykcyjnego indukuje syntezę kolagenu, hamuje tworzenie metaloproteaz oraz powoduje akumulację komórek jednojądrowych poprzez indukcję cząsteczek adhezyjnych (ICAM-1) na fibroblastach [14, 15]. Działanie naczynioskurczowe oraz pogrubienie błony wewnętrznej i środkowej naczynia prowadzące do makroangiopatii wywołuje także angiotensyna II, której stężenie w TU jest zwiększone [16, 17]. Te różnorodne mechanizmy mogą brać udział w powstawaniu zmian w układzie nerwowym.

W przebiegu TU obraz kliniczny może zależeć od stadium choroby. W początkowym jej okresie dotychczas najczęściej obserwowano epizody udarów niedokrwiennych, przemijających ataków niedokrwiennych (*temporary ischaemic attacks* – TIA) lub krwotoków mózgowych, natomiast po kilku latach trwania choroby wykazywano zaburzenia pamięci i orientacji oraz epizody depresyjne [6, 18, 19].

Celem pracy było określenie korelacji objawów neurologicznych i zaburzeń psychicznych ze zmianami obserwowanymi w badaniu MRI głowy u chorych z TU z zajęciem OUN.

Materiał i metody

Badania wykonano u 21 kobiet z TU z objawami klinicznymi świadczącymi o zajęciu układu nerwowego (11 z postacią uogólnioną – dSSc, i 10 z postacią ograniczoną – lSSc) w wieku 23–71 lat (średnia wieku 51,3 roku), z czasem trwania choroby od roku do 11 lat. Wszystkie chore spełniały kryteria rozpoznania TU wg ACR (*American College of Rheumatology*, poprzednio *American Rheumatological Association*) [20]. U badanych pacjentek przeprowadzono szczegółową analizę kliniczną, ocenia-

jąc zarówno zmiany skórne i stawowe, jak i powikłania narządowe. Z badania wykluczono osoby z ciężkim nadciśnieniem tętniczym, dużą niedokrwistością, istotnym zajęciem nerek, niewyrównaną cukrzycą oraz niewydolnością wątroby. Wszystkie chore miały przeprowadzone szczegółowe badanie neurologiczne. Ponadto wykonano badania na obecność przeciwciał przeciwko topoizomerazie I (Scl-70) i przeciwciał antycentromerowych (ACA) przy użyciu zestawu firmy Pharmacia Diagnostics.

Badanie MRI przeprowadzono z użyciem systemu o natężeniu pola 1,5 T w sekwencjach SE, FSE, FAST, FLAI. Analizowano obrazy T1- i T2-zależne w płaszczyznach strzałkowych i poprzecznych. Grubość warstwy wynosiła 5 mm.

Wyniki

Badaniem MRI głowy objęto chore z TU oraz zmianami sugerującymi zajęcie układu nerwowego na podstawie zgłaszanych dolegliwości oraz podmiotowego i przedmiotowego badania neurologicznego. Podmiotowym badaniem neurologicznym najczęściej stwierdzano obniżenie nastroju lub cechy zespołu depresyjnego, zaburzenia pamięci o różnym nasileniu (od łagodnych subiektywnych, skojarzonych z obniżonym nastrojem, do znacznych – wskazujących na zespół psychoorganiczny otępienny), zaburzenia koncentracji, bóle głowy, objawy świadczące o uszkodzeniu dróg czuciowych i/lub ruchowych (drętwienia i osłabienia kończyn), w poje-

dynczych przypadkach zaburzenia równowagi występujące napadowo lub stale, o zmiennej lub stałej intensywności, skojarzone z zawrotami głowy, oraz zaburzenia widzenia. Przedmiotowym badaniem neurologicznym stwierdzano cechy zespołu psychoorganicznego (objawy deliberacyjne), zespół zawrotów głowy (niepewny chód, dodatnia próba Romberga), cechy zespołu mózdkowego (oczopląs, dysmetria, niezborność mózdkowa, dodatnia próba Romberga), cechy zespołu czuciowego ubytkowego typu sznurowego (niedoczulica połowicza – połowicze osłabienie czucia powierzchownego), cechy zespołu piramidowego połowiczego (nieznaczne osłabienie siły mięśniowej, dodatnia próba Barrego, wygórowanie odruchów głębokich).

W grupie badanych chorych najczęściej obserwowano współistnienie zespołu depresyjnego z zaburzeniami pamięci lub bólami głowy (u 8 chorych – 38%) oraz zaburzeń pamięci i bólów głowy (7 chorych – 33%).

W obrazie MRI zmiany ogniskowe wykazano u 13 z 21 badanych osób (62%) (tab. I, ryc. 1 i 2).

U wszystkich chorych, niezależnie od obrazu klinicznego, w badaniu MRI najczęściej obserwowano cechy zaniku korowo-podkorowego średniego i dużego stopnia oraz pojedyncze zmiany ogniskowe o średnicy poniżej 2 mm. Ogniska większe niż 2 mm częściej wykazywano w grupie chorych z zaburzeniami pamięci i koncentracji. Wśród chorych z zespołem depresyjnym u 8 (66,7%) obserwowano zaniki korowo-podkorowe średniego lub dużego stopnia, pojedyncze zmiany ogniskowe u 6 osób (50%), natomiast liczne zmiany u 3 chorych (25%). Wśród zmian ogniskowych dominowały ogniska o średnicy poniżej 2 mm. Podobne odsetkowo zmiany występowały w grupie chorych z zaburzeniami pamięci i koncentracji (tab. II i III).

Dyskusja

W przypadku zajęcia układu nerwowego brane są pod uwagę różne mechanizmy uszkodzenia nerwów. Może dochodzić do uszkodzenia drobnych naczyń odżywiających nerwy; naczynia te są szczególnie wrażliwe nawet na niewielkie zmiany przepływu krwi w związku z tym, że nie mają zdolności autoregulacji. Uszkodzenie naczyń – zarówno wewnątrz-, jak i okołonnerwowych – z pogrubieniem błony podstawnej i obrzękiem przydatki prowadzi do postępującej mikroangiopatii z następczym niedokrwieniem zaopatrywanego nerwu. W przebiegu twardziny należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia zmian o charakterze waskulopatii lub, w nielicznych przypadkach, *vasculitis*, gdzie dochodzi do odcinkowej włóknikowatej martwicy ścian naczyń na skutek zmian zapalnych w samej ścianie oraz gromadzenia się komórek zapalnych dookoła naczyń, co w rezultacie prowadzi do uszkodzenia włókien nerwowych [18].

Tabela I. Rodzaj i lokalizacja zmian w badaniu MRI głowy u chorych z twardziną układową

Table I. Type and localisation of brain abnormalities in magnetic resonance imaging in patients with systemic sclerosis

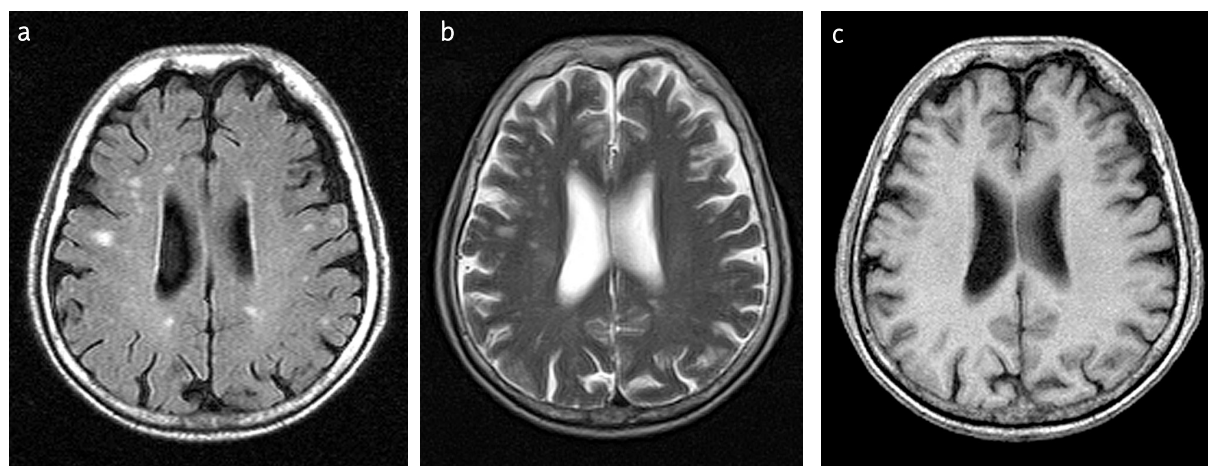
Rodzaj zmian	Liczba chorych
zaniki korowo-podkorowe średnie	8
zaniki korowo-podkorowe duże	4
zmiany ogniskowe	13
zmiany ogniskowe pojedyncze	9
zmiany ogniskowe liczne	4
zmiany ogniskowe podkorowe	5
zmiany ogniskowe okołokomorowe	8
zmiany ogniskowe w mózdku	6
ogniska < 2 mm	8
ogniska > 2 mm	5

Tabela II. Porównanie występowania zmian obserwowanych w badaniu MRI głowy z objawami neuropsychiatrycznymi**Table II.** Comparison of brain abnormalities in MRI with neuropsychiatric symptoms

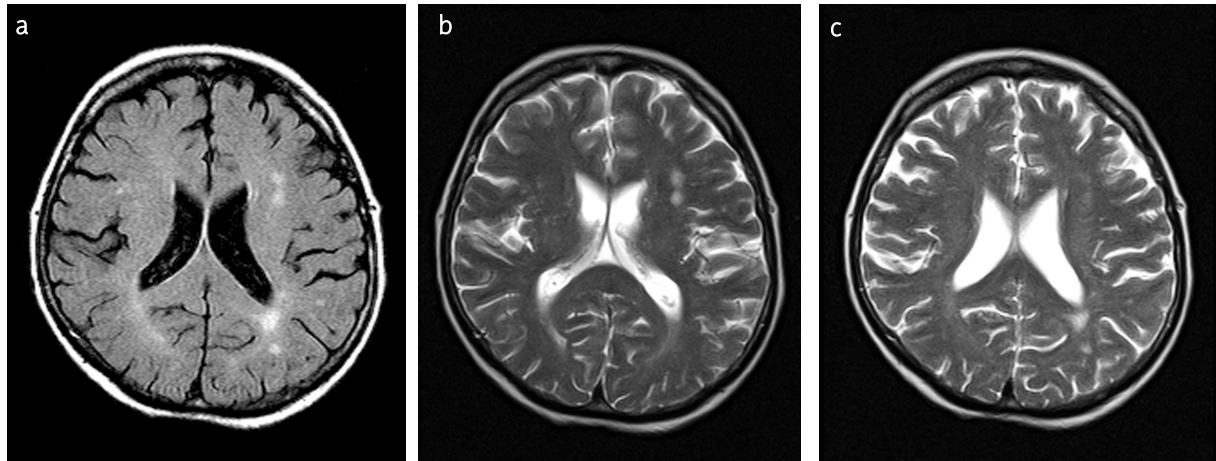
Zmiany	Zespół depresyjny (12 chorych)	Zaburzenia pamięci (10 chorych)	Zaburzenia koncentracji (8 chorych)	Bóle głowy (11 chorych)	Objawy czuciowe ubytkowe (5 chorych)
zaniki korowo-podkorowe	8	6	5	7	3
zmiany ogniskowe < 3	6	5	3	6	2
zmiany ogniskowe > 3	3	2	1	1	1
ogniska o średnicy < 2 mm	5	4	3	5	3
ogniska o średnicy > 2 mm	3	3	2	1	0

Tabela III. Korelacja zmian wykazanych w MRI głowy ze zmianami narządowymi**Table III.** Correlation of brain abnormalities in MRI with clinical features

Zmiany	Objaw Raynauda (17)	Włóknienie płuc (15)	Nadciśnienie płucne (7)	Zajęcie przetyku (8)
zanik korowo-podkorowy (12)	11	10	4	6
zmiany ogniskowe pojedyncze (9)	7	7	2	3
zmiany ogniskowe liczne (4)	4	3	2	3
ogniska o średnicy < 2 mm (8)	7	7	3	4
ogniska o średnicy > 2 mm (5)	4	3	2	3



Ryc. 1a-c. Chora w wieku 71 lat, z 6-letnim wywiadem twardziny układowej oraz depresją, bólami i zawrotami głowy. Badanie MRI, sekwencja FLAIR (a), T2-zależna (b), T1-zależna (c). Uogólnione zaniki korowo-podkorowe. Drobne ogniska hiperintensywne w obrazach FLAIR i T2-zależnych, hipointensywne w T1-zależnych.
Fig. 1a-c. 71 year-old woman with 6 year history of SSc and depression, headache and vertigo; MRI, FLAIR (a), T2-weighted (b) and T1-weighted (c) images. Cortical and subcortical atrophy. Focal lesions – hyperintensive in FLAIR and T2-weighted images and hypointensive in T1-weighted images.



Ryc. 2a-c. Chora w wieku 64 lat, z cechami zespołu psychoorganicznego i depresją. Badanie MRI, sekwencja FLAIR (a) i T2-zależna (b, c). Ogniska hiperintensywne w obrazach FLAIR (a) i T2-zależnych (b, c) zlokalizowane w istocie białej okołokomorowo i podkorowo.

Fig. 2a-c. 64 year-old woman with organic brain damage syndrome and depression. MRI, FLAIR (a) and T2-weighted (b, c) images. White matter focal lesions in FLAIR (a) and T2-weighted images (b, c) in periventricular and subcortical location.

Nerwy, szczególnie obwodowe, mogą ulegać degeneracji pod wpływem ucisku z zewnątrz. We wczesnej fazie choroby ucisk na nerwy jest spowodowany zmianami obrzękowymi tkanek, natomiast w późnej fazie choroby – zwiększoną ilością kolagenu i tkanki włóknistej, co powoduje uszkodzenie nerwu. Ten mechanizm dotyczy nerwów obwodowych, ponieważ w OUN występują jedynie nieliczne struktury łącznotkankowe zawierające kolagen (są to błony podstawne ścian naczyń oraz opony mózgu). W związku z charakterem autoimmunologicznym choroby bierze się również pod uwagę możliwość uszkodzenia nerwów przez przeciwciała (przeciwciała antyneuronalne oraz antyfosfolipidowe) [21].

Dotychczas powstało zaledwie kilka prac obrazujących zmiany w badaniu MRI głowy w przebiegu TU. W większości z nich przeprowadzono ocenę występowania ognisk hiperintensywnych w istocie białej (*white matter hyperintensity* – WMHI) u chorych bez objawów ze strony układu nerwowego. Sardanelli i wsp. wykonali badania MRI u 14 chorych z twardziną, wykazując obecność 170 ognisk o charakterze WMHI o średnicy powyżej 2 mm w grupie badanej i 13 w grupie kontrolnej oraz 208 ognisk hiperintensywnych o średnicy poniżej 2 mm w grupie chorych i jedynie 31 w grupie kontrolnej [19]. Inni autorzy uzyskali podobne wyniki [22]. Również Argypoulou i wsp. wykazali częstsze występowanie WMHI w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną. Ponadto autorzy ci przeprowadzili badanie MT (*magnetization transfer*), wykazując zmniejszenie współczynnika MT w korze czołowej w grupie badanej, co może wy-

każ z demielinizacji oraz degeneracji aksonów wywołanej hipoperfuzją w przebiegu choroby [23]. Wyniki powyższych badań świadczą o częstym występowaniu zmian w OUN w przebiegu TU, nawet u chorych bez objawów neurologicznych. W pracy Teriera i wsp. dokonano porównania występowania poważnych powikłań naczyniowych, takich jak tętnicze nadciśnienie płucne, przełom nerkowy, niedokrwienie paliczek dystalnych, ze zmianami o charakterze waskulopatii w MRI głowy. Obecność cech waskulopatii stwierdzono u ponad połowy badanych i obserwowano ich korelację z obecnością tętniczego nadciśnienia płucnego [24]. W opisywanym w niniejszej pracy badaniu uzyskano podobne wyniki: u 5 z 7 chorych z tętnicznym nadciśnieniem płucnym wykazano ogniska hiperintensywne – pojedyncze lub liczne. Dotychczas powstała tylko jedna praca porównująca zmiany w MRI głowy z objawami klinicznymi świadczącymi o zajęciu OUN w przebiegu TU [25]. W niniejszej pracy stwierdzono podobną częstość występowania ognisk hiperintensywnych w badaniu MRI u wszystkich badanych (62%), natomiast częściej w porównaniu z wynikami uzyskanymi przez Walecką i wsp. [25] obserwowano zmiany ogniskowe oraz cechy zaniku korowo-podkorowego u chorych na TU przebiegającą z depresją.

Wnioski

W pracy wykazano, że zmiany w OUN w przebiegu TU występują często. Najczęściej obserwowano obecność ognisk hiperintensywnych oraz cechy zaniku korowo-

-podkorowego. Znaczenie wykazanych w MRI zmian oraz ich korelacja z obrazem klinicznym wymagają dalszej obserwacji badanych chorych oraz prowadzenia badań kolejnych pacjentów z TU.

Piśmiennictwo

1. Krieg T, Meurer M. Systemic scleroderma: clinical and pathophysiological aspects. *J Am Acad Dermatol* 1988; 18: 457-481.
2. Seibold JR. Text book of rheumatology. In: Scleroderma, Kelley WN, Harris ED Jr, Ruddy S, Sledge CB (eds). 5th edn. Saunders, Philadelphia, 1133-1162.
3. Averbuch-Heller L, Steiner I, Abramsky O. Neurologic manifestations of progressive systemic sclerosis. *Arch Neurol* 1992; 49: 1292-1295.
4. Heron E, Fornes P, Rance A, et al. Brain involvement in scleroderma. Two autopsy cases. *Stroke* 1998; 29: 719-721.
5. Veale DJ, Collidge TA, Belch JF. Increased prevalence of symptomatic macrovascular disease in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 1995; 54: 853-855.
6. Cutolo M, Nobili F, Sulli A, et al. Evidence of cerebral hypoperfusion in scleroderma patients. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39: 1366-1373.
7. Kahaleh B. Vascular disease in scleroderma: mechanisms of vascular injury. *Rheum Dis Clin North Am* 2008; 34: 57-71.
8. Guiducci S, Giacomelli R, Cerinic MM. Vascular complications of scleroderma. *Autoimmun Rev* 2007; 6: 520-523.
9. Kahaleh B. The microvascular endothelium in scleroderma. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47 Suppl 5: 14-15.
10. Blann AD, Illingworth K, Jayson MI. Mechanisms of endothelial cell damage in systemic sclerosis and Raynaud's phenomenon. *J Rheumatol* 1993; 20: 1325-1330.
11. Pearson JD. The endothelium: its role in scleroderma. *Ann Rheum Dis* 1991; 50 Suppl 4: 866-871.
12. Sakkas LI. New developments in the pathogenesis of systemic sclerosis. *Autoimmunity* 2005; 38: 113-116.
13. Worda M, Sgonc R, Dietrich H, et al. In vivo analysis of the apoptosis-inducing effect of anti-endothelial cell antibodies in systemic sclerosis by the chorionallantoic membrane assay. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 2605-2614.
14. Waters CE, Shi-Wen X, Denton CP, et al. Signaling pathways regulating intercellular adhesion molecule 1 expression by endothelin 1: comparison with interleukin-1beta in normal and scleroderma dermal fibroblasts. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 649-660.
15. Shi-Wen X, Denton CP, Dashwood MR, et al. Fibroblast matrix gene expression and connective tissue remodeling. Role of endothelin-1. *J Invest Dermatol* 2001; 116: 417-425.
16. Guiducci S, Fatini C, Rogai V, et al. Angiotensin-converting enzyme in systemic sclerosis: from endothelial injury to a genetic polymorphism. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1069: 10-19.
17. Bartoli F, Angotti C, Fatini C, et al. Angiotensin – converting enzyme I/D polymorphism and macrovascular disease in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46: 772-775.
18. Pathak R, Gabor AJ. Scleroderma and central nervous vasculitis. *Stroke* 1991; 22: 410-413.
19. Sardanelli F, Iozzelli A, Cotticelli B, et al. White matter hyperintensities on brain magnetic resonance in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 777-779.
20. Subcommittee for Scleroderma Criteria of the American Rheumatism Association in Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee (1980). Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1980; 23: 581-590.
21. Cerinic MM, Generini S, Pignone A, et al. The nervous system in systemic sclerosis (scleroderma). Clinical features and pathogenetic mechanisms. *Rheum Dis Clin North Am* 1996; 22: 879-892.
22. Mohammed RH, Sabry YY, Nasef AA. Brain MRI screening showing evidences of early central nervous system involvement in patients with systemic sclerosis. *Rheumatol Int* 2010; Jan 13 (on line).
23. Argyropoulou MI, Tsifetaki N, Zikou AK, et al. Systemic sclerosis: brain abnormalities revealed by conventional magnetic resonance imaging and magnetization transfer imaging. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1350-1352.
24. Terrier B, Charbonneau F, Touze E, et al. Cerebral vasculopathy is associated with severe vascular manifestations in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2009; 36: 1486-1494.
25. Walecka I, Sicińska J, Furmanek M, et al. Value of computed tomography and magnetic resonance imaging in diagnosis of central nervous system involvement in systemic sclerosis. *Pol J Radiol* 2006; 71: 7-12.