

MINISTERUL  
SĂNĂTĂȚII  
AL REPUBLICII MOLDOVA



МИНИСТЕРСТВО  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА

Instituția Medico-Sanitară Publică  
Spitalul Clinic Republican

# SCLERODERMIA SYSTEMICĂ

Protocol clinic instituțional

Chișinău 2010

## **PREFAȚĂ**

### **A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ**

- A.1. Diagnostic
- A.2. Codul bolii (CIM 10)
- A.3. Utilizatorii
- A.4. Scopurile protocolului
- A.5. Data elaborării protocolului
- A.6. Data reviziei protocolului
- A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor ce au participat la elaborarea protocolului
- A.8. Definițiile folosite în document
- A.9. Informație epidemiologică

### **B. PARTEA GENERALĂ**

- B.2. Nivelul consultativ specializat (reumatolog)
- B.3. Nivelul de staționar

### **C. 1. ALGORITME DE CONDUITĂ**

- C.1.1. Metodele diagnostice ale manifestărilor principale ale SS
- C.1.2. Principiile tratamentului sclerodermiei sistemice

### **C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR**

- C.2.1. Clasificarea și criteriile diagnostice ale sclerodermiei sistemice
- C.2.2. Conduita pacientului cu sclerodermie sistemică
  - C.2.2.1. Anamneza
  - C.2.2.2. Examenul fizic
  - C.2.2.3. Investigațiile paraclinice în sclerodermia sistemică
  - C.2.2.4. Diagnosticul diferențial
  - C.2.2.5. Criteriile de spitalizare
  - C.2.2.6. Tratamentul
  - C.2.2.7. Supravegherea pacienților
- C.2.3. Complicațiile sclerodermiei sistemice
- C.2.4. Stările de urgență

### **D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI**

- D.2. Instituțiile consultativ-diagnostice
- D.3. Secțiile de terapie ale SCR
- D.4. Secția reumatologie a SCR

### **E. INDICATORI DE PERFORMANȚĂ CONFORM SCOPURILOR PROTOCOLULUI**

#### **ANEXE**

- Anexa 1. Scorul activității SS (EUSTAR)
- Anexa 2. Scorul Rodnan modificat
- Anexa 3. Medicamentele principale folosite în tratamentul SS
- Anexa 4. Formular de consultație la medicul de familie pentru pacienții cu SS
- Anexa 5. Ghidul pacientului cu SS

#### **BIBLIOGRAFIE**

## ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT

<b>AIAT</b>	Alaninaminotransferaza
<b>ANCA</b>	anticorpi fa $\square$ ă de citoplasma neutrofilelor
<b>AsAT</b>	Aspartataminotransferaza
<b>CREST sindrom</b>	VARIANTĂ a sclerodermiei limitate ce include calcinoza, fenomenul Raynaud, disfagia, sclerodactilia, teleangiectazii
<b>CRS</b>	Criza renală sclerodermică
<b>CT/HRCT</b>	Tomografia computerizată/ tomografia computerizată spirulată (high resolution computed tomography)
<b>DLCO</b>	Capacitatea de difuziune a monoxidului de carbon (eng. Diffusing capacity of carbon monoxide)
<b>ECG</b>	Electrocardiografia
<b>EUSTAR</b>	Grupul European de studiu a sclerodermiei sistemice (eng. EULAR Scleroderma Trials and Research)
<b>FCC</b>	Frecven $\square$ a contrac $\square$ țiilor cardiace
<b>FEGDS</b>	Fibroesofagogastroduodenoscopia
<b>FR</b>	Fenomenul Raynaud
<b>KFK</b>	Kreatinfosfokinaza
<b>LDG</b>	Lactatdehidrogenaza
<b>PCR</b>	Proteina C reactivă
<b>PDE5</b>	Fosfodilesterasa 5
<b>SS</b>	Sclerodermia sistemică
<b>VSH</b>	viteza de sedimentare a eritrocitelor
<b>TA</b>	Tensiunea arterială
<b>TNF</b>	Factorul necrozei tumorale (eng. Tumor Necrosis Factor)
<b>USG</b>	Ultrasonografia

## PREFA $\square$ Ă

Acest protocol a fost elaborat de grupul de lucru al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova, constituit din specialiștii Catedrei Medicină Internă nr.1 a Facultății de Rezidențiat și Secundariat clinic a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” în colabarare cu Programul Preliminar de Țară al „Fondului Provocările Mileniului” pentru bună Guvernare, finanțat de Guvernul Statelor Unite ale Americii prin corporația „Millenium Challenge Corporațion” și administrat de Agenția Statelor Unite ale Americii pentru Dezvoltarea Internațională.

Protocolul național este elaborat în conformitate cu ghidurile internaționale actuale privind Sclerodermia sistemică la adulți și va servi drept bază pentru elaborarea protocoalelor instituționale (extras din protocol național aferent pentru instituția dată, fără schimbarea structurii, numerotației capitolelor, tabelelor, figurilor, casetelor etc.), în baza posibilităților reale ale fiecărei instituții în anul curent. La recomandarea Ministerului Sănătății al Republicii Moldova pentru monitorizarea protocoalelor instituționale pot fi folosite formulare suplimentare, care nu sunt incluse în protocolul național.

## A. PARTEA INTRODUC $\square$ IVĂ

### A.1. Diagnosticul: Sclerodermia sistemică la adulți

#### Exemple de formulare a diagnosticului:

1. Sclerodermia sistemică difuză, evoluție subacută, stadiul desfășurat, activitate înaltă (scorul 5) cu afectarea tegumentelor (edem dur), vaselor (sindromul Raynaud), articulațiilor (poliartrită st. Rg II), mușchiiilor (mialgii, miastenie), pulmonilor (pneumofibroză difuză, IRC gr. III, pleurezie adezivă pe dreapta), tractului digestiv (disfagie, boala de reflux gastroesofagian complicată cu reflux esofagită gr.II), a rinichilor (nefropatia acută (criză renală sclerodermică), IR gr. II)
2. Sclerodermia sistemică limitată, evoluție cronică, stadiul desfășurat, activitate minimală (scorul 3) cu afectarea tegumentelor (edem dur a mîinilor, zone de hiperpigmentare, calcifieri subcutanate), vaselor (sindromul Raynaud), articulațiilor (poliartralgii), pulmonilor (pneumofibroză bazală, IRC gr. II), tractului digestiv (disfagie).

**A.2. Codul bolii (CIM 10): M34.0-34.1, 34.8-34.9**

**A.3. Utilizatorii:**

- pliclinica consultativă (medici reumatologi);
- secțiile de boli interne ale SCR (medici interniști);
- secția reumatologie a SCR (medici reumatologi).

**A.4. Scopurile protocolului:**

1. A spori numărul pacienților cu SS, care *beneficiază de educație în domeniul sclerodermiei sistemice* în instituțiile de asistență medicală primară și în instituțiile de asistență medicală de staționar
2. A spori proporția pacienților cu Ss *cu diagnosticul precoce de sclerodermie sistemică*
3. A spori *calitatea examinării clinice și paraclinice* a pacienților cu SS
4. A spori numărul de pacienți cu SS *la care boala este tratată adecvat și complex*

**A.5. Data elaborării protocolului: martie 2010**

**A.6. Data reviziei următoare: martie 2011**

**A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor ce au participat la elaborarea protocolului:**

Numele	Funcția
Dr. Liliana Groppa, doctor habilitat în medicină, profesor universitar	Șef catedră Medicină Internă nr.1 a Facultății de Rezidențiat și Secundariat clinic a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Dr. Svetlana Agachi, doctor în medicină	Conferențiar interimar, catedră Medicină Internă nr.1 a Facultății de Rezidențiat și Secundariat clinic a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Dr. Elena Desetnicova, doctor în medicină	Conferențiar interimar, catedră Medicină Internă nr.1 a Facultății de Rezidențiat și Secundariat clinic a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Dr. Larisa Rotaru, doctor în medicină	Conferențiar interimar, catedră Medicină Internă nr.1 a Facultății de Rezidențiat și Secundariat clinic a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Dr. Laura Vremiș, doctor în medicină	Conferențiar interimar, catedră Medicină Internă nr.1 a Facultății de Rezidențiat și Secundariat clinic a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Dr. Eugen Russu	Asistent universitar, catedră Medicină Internă nr.1 a Facultății de Rezidențiat și Secundariat clinic a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Dr. Elena Maximenco, MPH	Expert local de sănătate publică Programul Preliminar de □ară al „Fondului Provocările Mileniului” pentru Buna Guvernare
Brînza Maria	pacient

**Protocolul a fost discutat, aprobat și contrasemnat:**

Denumirea	Numele și semnătura
Consiliul medical al IMSP Spitalul Clinic Republican	

**A.8. Definițiile folosite în document**

**Sclerodermia sistemică (SS)** este o maladie generalizată a țesutului conjunctiv caracterizată prin dezvoltarea manifestărilor patologice cutanate, ale aparatului locomotor, a organelor interne (cordului, pulmonilor, rinichiilor, tractului gastrointestinal) și a dereglărilor vasospastice difuze cauzate de afectarea țesutului conjunctiv cu predominarea fibrozei și de alterarea vasculară de tipul microangiopatiei obliterante.

**Sclerodermia sistemică difuză** – se caracterizează prin îndurația pielii difuză simetrică cu includerea regiunilor distale și proximale ale extremităților, feții, trunchiului, cu progresare rapidă a procesului tegumentar, cu afectarea precoce a organelor interne (cordul, plămîinii, tractul gastrointestinal, rinichii etc.).

**Sclerodermia sistemică limitată** - se caracterizează prin afectare tegumentară simetrică, limitată în porțiunile distale ale extremităților și feței; progresare lentă a leziunilor pielii, includere tardivă în proces a organelor interne, inclusiv așa afecțiuni ca hipertensiunea pulmonară; ciroza biliară primară, telangiectazii tegumentare exprimate și calcinoza subcutană (sindromul CREST).

**Overlap-sindrom** este asocierea SS cu semne ale artritei reumatoide, dermatomiozitei, lupusului eritematos sistemic și, de obicei, cu evoluția subacută a bolii.

În cazuri cu predominarea afectărilor viscerale și modificări cutanate modeste sau absente se recunoaște forma **viscerală** a SS.

Dezvoltarea maladiei până la vârsta de 16 ani indică forma **juvenilă** a SS.

**Evoluția acută** (malignă) a SS se caracterizează cu dezvoltarea rapidă (în primul an de boală) a fibrozei tegumentale și a organelor interne, afectări vasculare importante și deseori afectarea renală acută (rinichi sclerodermic). Se înregistrează schimbări inflamatorii paraclinici și dereglări imune constante, cea mai specifică fiind depistarea anticorpilor anti Scl-70.

**Evoluția subacută** se caracterizează prin prezența edemului dur a pielii cu indurarea ulterioară, poliartritei recidivante (uneori, de tip reumatoid), mai rar polimiozitei, poliserozitei, afectărilor viscerale (alveolită fibrozantă, miocardită, esofagită, glomerulonefrită cronică). Deseori e prezentă creșterea VSH, a proteinei C reactive, fibrinogenului, disproteinemia, se determină factorul reumatoid și antinuclear.

Pentru **evoluția cronică** a SS e specifică existența îndelungată a dereglărilor vasospastice de tip sindromul Raynaud cu dezvoltarea schimbărilor trofice. Paralel insidios se dezvoltă modificările indurative a pielii, țesuturilor periarticulare, contracturi, osteoliza și afectări sclerodermice a organelor interne cu evoluție lentă. Cercetările paraclinice, de obicei, fără modificări cu excepția hipergamaglobulinemiei și prezenței anticorpilor ANCA.

**Debutul** sau perioada incipientă a bolii se caracterizează prin prezența a 1-3 localizări ale maladiei.

**Perioada de stare** sau de generalizare reflectă caracterul polisindromal a suferinței.

**Stadiul tardiv** se recunoaște atunci când e prezentă insuficiența funcțională importantă a unui sau a mai multor organe.

#### A.9. Informația epidemiologică

Scl este întâlnită în toată lumea, fără preferințe geografice. Incidența și prevalența bolii este în creștere. Incidența este de 3-20 cazuri la 1 milion de populație anual. Prevalența este de aproximativ 100 – 300 la un milion de populație. Studiul fenomenului Raynaud în Carolina de Sud și în Marea Britanie a demonstrat existența unui număr substanțial de indivizi previos nediagnosticsați. Aceste date sugerează că prevalența veridică poate fi mult mai mare de cât cea raportată. Letalitatea constituie 1,1 – 5,3 cazuri/1mln populație. Femeile sunt mai frecvent afectate, raportul între femei și bărbați fiind 4-7:1, femeile gravide fiind la vârful afectării posibile. Vârsta cea mai afectată este 30-50 de ani, dar modificările inițiale apar, de obicei, la vârsta mai tânără. La copiii SS se întâlnește relativ rar. Au fost descrise cazuri familiale de Scl.

### B. PARTEA GENERALĂ

<b>B.2. Nivelul consultativ specializat (reumatolog)</b>		
<b>Descriere (măsuri)</b>	<b>Motivele (reper)</b>	<b>Pașii (modalități și condiții de realizare)</b>
<b>1. Diagnostic</b>		
1.1. Confirmarea diagnosticului de SS, aprecierea stadiului și activității bolii <b>C.2.2.1. – C.2.2.4.</b>	Recunoașterea semnelor ale SS și diagnosticarea atingerilor organelor interne este important în stabilirea diagnosticului, indicarea tratamentului adecvat precoce și evaluarea ulterioară a pacienților	<b>Obligatoriu</b> • Anamneza (caseta 9) • Examenul fizic (caseta 10) • Examenul paraclinic (tabelul 1) • Diagnosticul diferențial (casetele 11-12) • Evaluarea severității bolii și a gradului de activitate (anexe 1-2)
<b>2. Tratamentul C.2.2.6.</b>		
<b>2.1. Tratamentul nefarmacologic</b>	Modificarea stilului de viață permite evitarea afectărilor sistemice grave și a	Efectuează medicul de familie (caseta 17)

	complicațiilor	
<b>2.2. Tratamentul medicamentos</b>		
2.2.1. Tratament antifibrotic	Se recomandă mai ales pacienților cu stadiile precoce a SS formă difuză sau celor cu tendința de extindere a fibrozei cutanate deja constituite.	<b>Recomandabil:</b> • tratament sistemic (D-penicilamina) • tratament local ( <i>caseta 18</i> )
2.2.2. Tratament imunosupresiv	Se indică în cazurile SS difuze, activității înalte a bolii, afectărilor organice severe	<b>Obligatori:</b> • Ciclofosfamida • Metotrexat <b>Recomandabil:</b> • Corticosteroizii • Ciclosporina • Chlorabucilul • Mofetil micofenolat • preparate aminochinolonice • preparate anti TNF • imuglobulina intravenoasă ( <i>caseta 19</i> )
2.2.3. Tratament vascular	Se indică la toți pacienții cu SS	<b>Obligatori:</b> • antagoniștii canalelor de calciu • prostaglandinele <b>Recomandabil:</b> • nitrați • inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei • inhibitorii receptorilor a angiotenzinei II • antagoniștii receptorilor endotelinei • dezagregantele • enzimoterapia ( <i>caseta 20</i> )
2.2.4. Tratamentul manifestărilor de bază	Se indică la toți pacienții în dependență de prezența manifestărilor patologice (adăugător la terapia imunosupresorie și vasculară)	<b>Obligatori</b> dacă sunt prezente ( <i>casetele 21-27</i> )
2.2.5. Tratamentul complicațiilor	Se indică la toți pacienții cu complicațiile SS (adăugător la terapia imunosupresorie și vasculară)	<b>Obligatori</b> dacă sunt prezente ( <i>caseta 29</i> )
<b>3. Decizia asupra tacticii de tratament: staționar sau ambulatoriu C.2.2.5.</b>	Determinarea necesității spitalizării	<b>Obligatori:</b> • Evaluarea criteriilor de spitalizare ( <i>caseta 13</i> )
<b>4. Tratament în condiții de ambulatoriu</b>	Indicat pacienților cu SS inactivă sau cu activitate minimală în lipsa afectărilor sistemice grave	• Ajustarea tratamentului pentru asigurarea controlului activității SS • Intervenții educaționale pentru sănătate
<b>5. Supravegherea temporală C.2.3. – C.2.4.</b>		<b>Obligatori:</b> • Complicațiile acute ( <i>caseta 31</i> ) • Stările de urgență ( <i>casetele 32-33</i> )

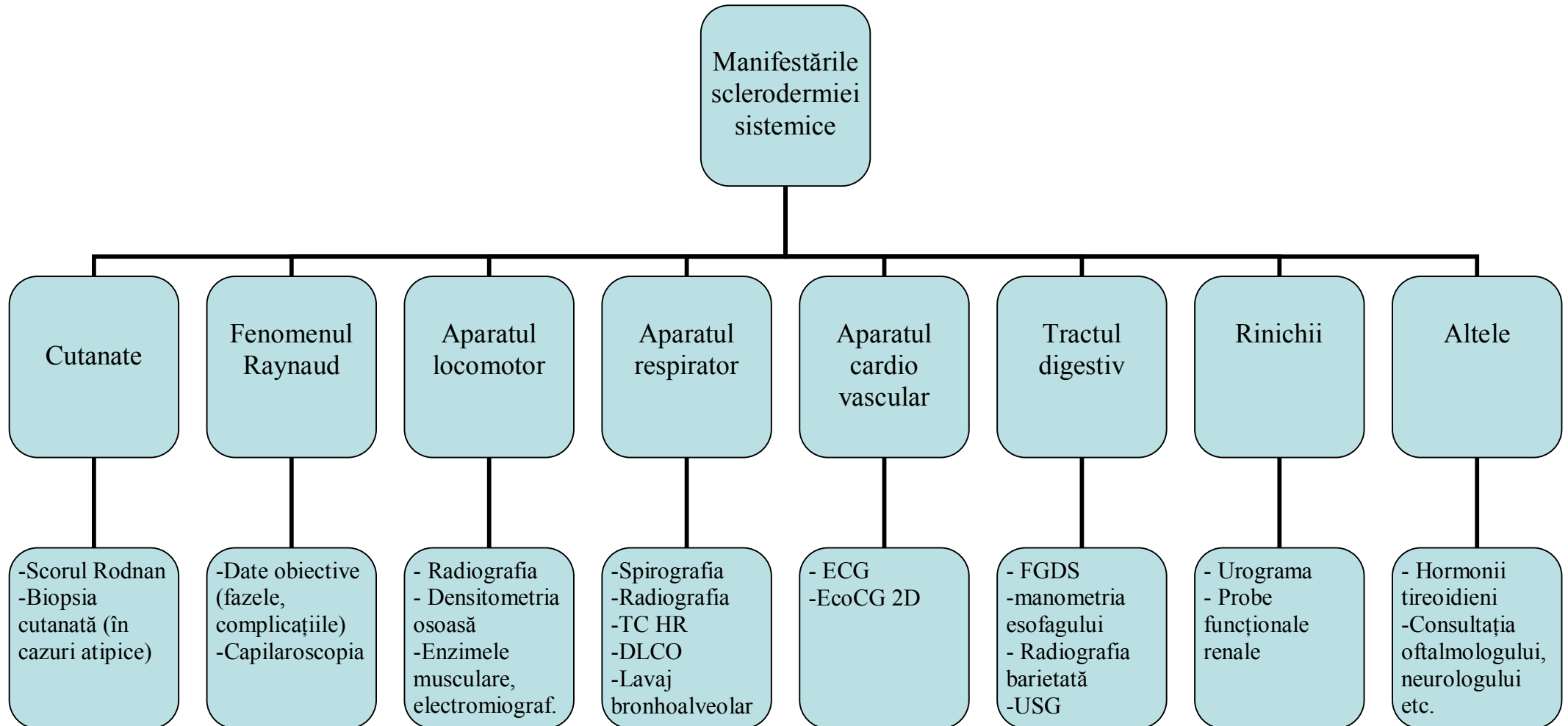
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cazuri de rezistență la tratament</li> </ul>
<b>B.3. Nivelul de staționar</b>		
<b>1. Spitalizarea</b> <b>C.2.2.5</b>	Stabilirea diagnosticului precoce și a tacticii de tratament adecvat	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Spitalizarea în secțiile de reumatologie a spitalelor municipale și republicane</li> <li>• Evaluarea criteriilor de spitalizare în secții de reumatologie (municipale, republicane) (caseta 13)</li> </ul>
<b>2. Diagnostic</b>		
2.1. Confirmarea diagnosticului și aprecierea stadii și gradului activității SS <b>C.2.3.1. – C.2.3.4.</b>	Recunoașterea semnelor ale SS și diagnosticarea atingerilor organelor interne este important în stabilirea diagnosticului, indicarea tratamentului adecvat precoce și evaluarea ulterioară a pacienților	<p><b>Obligatori:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anamneza (caseta 9)</li> <li>• Examenul fizic (casetele 10-19)</li> <li>• Examenul paraclinic (caseta 20)</li> <li>• Diagnosticul diferențial (casetele 21-22)</li> <li>• Evaluarea severității bolii și a gradului de activitate (anexele 1-2)</li> </ul> <p><b>Recomandabile:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Consultațiile specialiștilor (neurolog, nefrolog, endocrinolog, etc.)</li> <li>• Investigații recomandate de specialiști</li> </ul>
<b>3. Tratament medicamentos C.2.2.6.</b>		
3.1. Tratament antifibrotic	Se recomandă mai ales pacienților cu stadiile precoce a SS formă difuză sau celor cu tendința de extindere a fibrozei cutanate deja constituite.	<p><b>Recomandabil:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• tratament sistemic (D-penicilamina)</li> <li>• tratament local (caseta 18)</li> </ul>
3.2. Tratament imunosupresiv	Se indică în cazurile SS difuze, activității înalte a bolii, afectărilor organice severe	<p><b>Obligatori:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ciclofosfamida</li> <li>• Metotrexat</li> </ul> <p><b>Recomandabil:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Corticosteroizii</li> <li>• Ciclosporina</li> <li>• Chlorabucilul Mofetil micofenolat</li> <li>• preparate aminochinolonic</li> <li>• preparate anti TNF</li> <li>• imuglobulina intravenoasă (caseta 19)</li> </ul>
3.3. Tratament vascular	Se indică la toți pacienții cu SS	<p><b>Obligatori:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• antagoniștii canalelor de calciu</li> <li>• prostaglandinele</li> </ul> <p><b>Recomandabil:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nitrați</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei</li> <li>• inhibitorii receptorilor a angiotenzinei II</li> <li>• antagoniștii receptorilor endotelinei</li> <li>• dezagregantele</li> <li>• enzimoterapia (casetă 20)</li> </ul>
3.4. Tratamentul manifestărilor de bază	Se indică la toți pacienții în dependență de prezența manifestărilor patologice (adăugător la terapia imunosupresorie și vasculară)	<b>Obligatori</b> dacă sunt prezente (casetele 21-27)
3.5. Tratamentul complicațiilor	Se indică la toți pacienții cu complicațiile SS (adăugător la terapia imunosupresorie și vasculară)	<b>Obligatori</b> dacă sunt prezente (casetă 29)
<b>4. Externarea cu îndrumarea la nivelul primar pentru tratament și supraveghere continuă</b>		Extrasul <b>obligatoriu</b> va conține: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnosticul definitiv desfășurat;</li> <li>• Rezultatele investigațiilor și consultațiilor efectuate;</li> <li>• Recomandările pentru pacient;</li> <li>• Recomandările pentru medicul de familie</li> </ul>

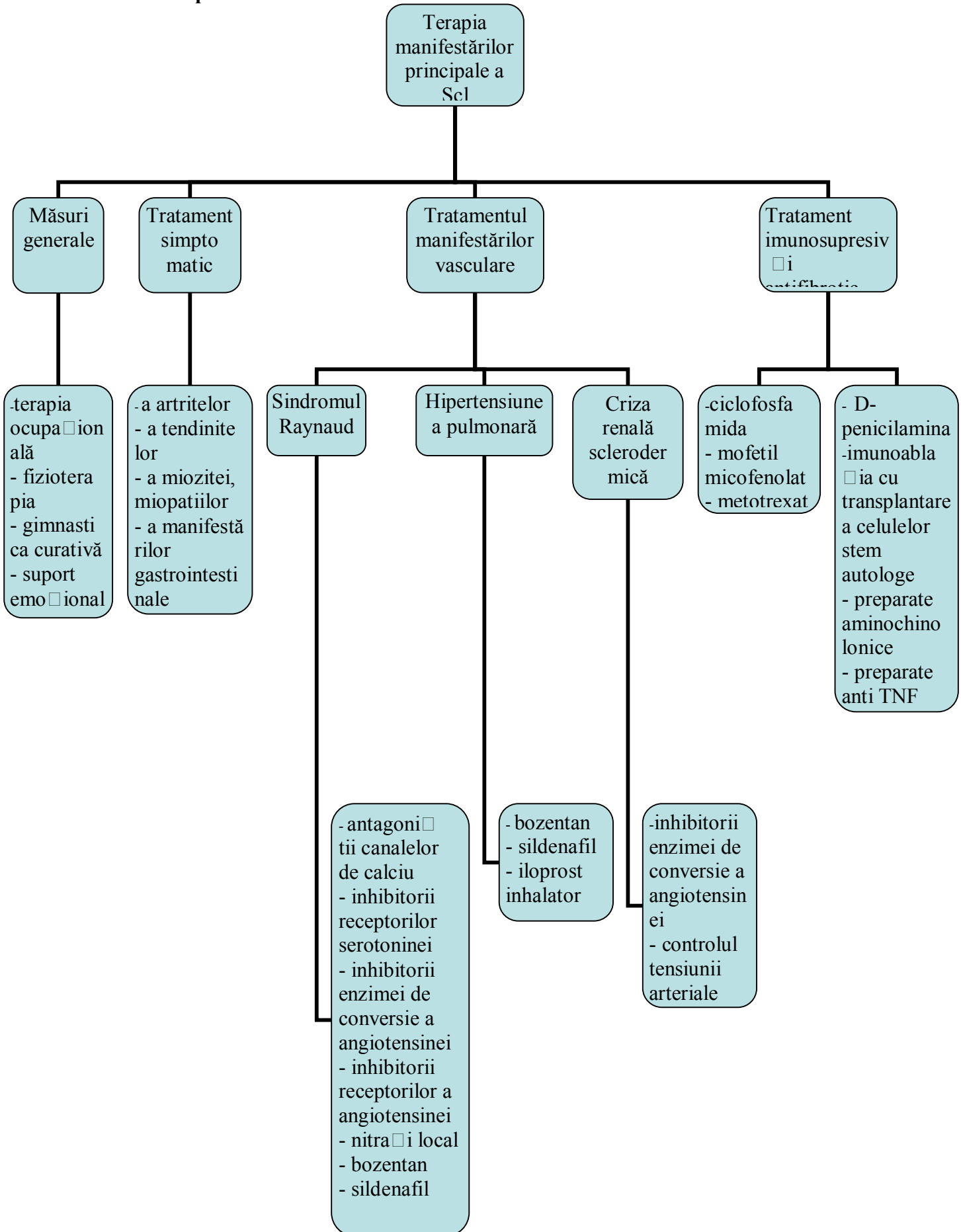


## C. 1. ALGORITME DE CONDUITĂ

### C.1. 1. Metodele diagnostice ale manifestărilor principale ale SS



### C.1.2. Principiile tratamentului sclerodermiei sistemice



## C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR

### C.2.1. Clasificarea SS [7,9,12]:

#### Caseta 1. Clasificarea SS conform formelor clinice:

- difuză
- limitată sau CREST-sindrom
- overlap-sindrom
- viscerală juvenilă

#### Caseta 2. Clasificarea SS conform evoluției:

- acută
- subacută
- cronică

#### Caseta 3. Clasificarea SS conform perioadelor clinice:

- debutul bolii
- perioada de stare (desfășurat)
- perioada tardivă (terminală)

#### Caseta 4. Clasificarea SS conform gradului de activitate conform EUSTAR (anexa 1): se indică scorul

#### Caseta 5. Clasificarea SS conform caracteristicii clinico-morfologice a leziunilor:

- pielea și vasele periferice (“edem dur”, indurație, atrofie, hiperpigmentare, teleangiectazii, sindromul Raynaud, cicatrici stelate, ulcerații, afectări în focare);
- aparatul locomotor (artralgie, poliartrită, leziuni exudative sau proliferative ale articulațiilor, artrita asemănătoare cu artrita reumatoidă, miozită sclerozantă, osteoliza falangelor distale, calcinoza țesuturilor moi);
- cordul (miocardoză, cardioscleroză, valvulopatii (insuficiența mitrală, tricuspida), pericardita adezivă);
- pulmonii (pneumoscleroză (fibroza bazală sau difuză), hipertensiune pulmonară primară);
- tractul digestiv (esofagită, duodenită, colită);
- rinichi (nefrită, nefroscleroză, rinichi sclerodermic);
- sistemul nervos (polineurite, dereglări vegetative).

#### Caseta 6. Criteriile diagnostice ale SS [4]:

Diagnosticul pozitiv a Scl se stabilește conform criteriilor propuse de *Asociația Reumatologilor Americană în 1980* și include:

**Criteriul major:** afectarea sclerodermică a pielii, răspândită proximal de articulațiile metacarpofalangiene sau metatarsofalangiene

**Criterii minore:**

- sclerodactilia
- ulcerații digitale și/sau cicatrice pe falanga distală
- fibroza bazală pulmonară bilaterală.

Prezența criteriului major sau a două din cele trei minore este necesară pentru stabilirea diagnosticului de SS veridică.

### C.2.2. Conduita pacientului cu sclerodermie sistemică

#### Caseta 7. Obiectivele procedurilor de diagnostic în SS

- Confirmarea diagnosticului de SS cu determinarea formei clinice
- Aprecierea implicării organelor și sistemelor în procesul patologic
- Evaluarea stării funcționale a organelor afectate
- Determinarea activității bolii

### **Caseta 8. Procedurile de diagnostic în SS**

- Anamnestic
- Examenul clinic
- Investigații de laborator, inclusiv imunologice
- Capilaroscopia
- Examenul radiologic a cutiei toracice
- ECG
- EcoCG-2D

#### **C.2.2.1. Anamneza[7,12]:**

### **Caseta 9. Factori favorizanți pentru dezvoltarea SS:**

- factori infecțioși, în special virușii (retrovirușii, citomegalovirusul, herpes virușii etc.);
- factori toxici pot avea rol declanșator al bolii la persoanele predispuse genetic (pulbere de siliciu, policlorura de vinil, hidrocarburi aromatice, siliconul (implante de silicon), rezinele epoxy, toluene, benzene, tricloretilen, din medicamente – bleomicina, amphetamine, pentazocin, cocaina, sărurile de aur, metalele grele, ergotamina,  $\beta$ -blocantele etc.)
- microchimerismul îndelungat
- anamneza heredocolaterală agravată pentru maladii autoimune.

#### **C.2.2.2. Examenul fizic [3,7,8,9,12]**

### **Caseta 10. Regulile examenului fizic în SS**

#### **• Manifestări generale:**

-pierderea ponderală

- febră

- fatigabilitate.

#### **• Particularitățile fenomenului Raynaud în SS:**

- prezența factorului declanșator (de obicei, expunerea la frig și emoții, dar și traumatismul, îndeosebi presiunea susținută și vibrația, fumatul, substanțe chimice, medicamente, hormoni);

- modificări de culoare a pielii ale extremităților (atacuri recurente de ischemie digitală, care evoluează în trei faze de culoare - paloare, cianoză și roșeață);

- secvența trifazică de culoare este mai rar observată, adesea se succed numai două modificări – paloarea și roșeața – dar FR poate să se manifeste și numai prin paloare;

- parestezii în faza ischemică;

- dureri în faza hiperemiei reactive;

- regresia manifestărilor spontan sau la încălzire;

- dezvoltarea tulburărilor trofice (ulcere, gangrenă) sau sechele ale acestora (cicatrici) după atacuri severe, prelungite

- nu sunt afectate numai degetele de la mâini, ci și alte extremități, cum ar fi degetele picioarelor, mâinile și picioarele în întregime, urechile, nasul, viscere (rinichi, cord, pulmoni, creier, esofag etc.), în cadrul așa numitul „FR visceral”.

#### **• Afectarea cutanată în SS:**

-edem dur preponderent a mâinilor și feței care ulterior trece în indurare și mai tardiv în atrofia tegumentelor afectate

-la nivelul mâinilor modificările descrise reduc semnificativ mobilitatea articulațiilor mici, realizând aspectul „mâinii în gheară”, fiind numite sclerodactilia

- afectarea tegumentelor feței: ștergerea pliurilor de pe frunte, nasul ascuțit, buzele strânse (microstomia), pliuri radiale în jurul buzelor

- teleangiectazii

- anomalii de pigmentație traduse prin apariția zonelor de hiper- și hipopigmentare (în focar sau punctiforme cu crearea aspectului „piper cu sare”)

- calcifieri subcutanate, periarticulare, ligamentare, a proeminențiilor osoase, diverse schimbări

trofice ale unghiilor, părului, hipercheratoză și uscăciunea pielii, ulcerații, tendința spre afectări pustuloase cutanate.

• *Afectarea aparatul locomotor:*

-sindromul articular: poliartralgii și uneori artrite cu localizarea în articulațiile mici și medii cu predominarea schimbărilor fibroase periarticulare și formarea contracturilor. Distrucția articulară este minimă sau absentă

- afectările tenosinoviale: prezența sindromului de tunel carpian și crepitației palpabile la mișcare în regiunea tendoanelor extensorii și flexorii ale degetelor, în porțiunea distală a antebrăului, genunchilor și tendonului Achille

- afectarea osoasă: dezvoltarea osteolizei mai frecvent a degetelor. Osteoliza cauzează resorbția osului distal și, de obicei, mult mai rar a falangii mijlocii

- afectarea mușchilor scheletici: miozită fibroasă interstițială sau polimiozită cu modificări necrotic-degenerative și dezvoltarea ulterioară a sclerozei musculare.

• *Afectarea tractului digestiv:*

-microstomie, atrofie și scleroza mucoasei bucale și a limbii, paradontopatie, osteoliza și atrofia mandibulei, mărirea glandelor parotide (în cazul prezenței sindromului Sjogren sau fără el)

- disfuncția motorie a esofagului: disfagia în special pentru mâncarea solidă, mai tardiv și pentru lichide, regurgitați și vome. Din cauza afectării musculaturii sfincterului inferior a esofagului se crează condiții pentru dezvoltarea refluxului gastroesofagian care favorizează apariția esofagitei peptice complicată uneori cu ulcerații, stricturi și metaplazia Barret ce predispozează la dezvoltarea adenocarcinomului esofagian.

- duodenul: dureri postprandiale abdominale și balonare.

-afectarea intestinului subțire: dezvoltarea hipomotilității regiunilor distale, sindromul de malabsorbție cu episoade de balonare abdominală mărcată cu sau fără episoade dureroase de pseudoobstrucție, diaree și pierdere importantă a ponderii

- afectarea intestinului gros: diverticuli largi caracteristici, constipație severă, dezvoltarea infarctelor în partea descendentă a colonului, ulcerelor, focarelor de necroză ischemică și a perforărilor

- e posibilă și afectarea pancreasului prin fibrozarea și dezvoltarea insuficienței lui exocrine

- mai frecvent ficatul nu este afectat. Sunt raportate cazuri de hepatomegalie moderată sau sindrom hepatolienal, hepatită cronică și fibroză hepatică cu sindromul de hipertensiune portală. Scl poate să se asocieze cu ciroza biliară primară.

• *Afectarea pulmonilor:*

-dispnee de diferită intensitate, de obicei progresivă

- tuse seacă (este deosebit de persistentă la pacienții cu pneumofibroză avansată)

- uneori, dureri toracice legate de afectarea pleurei

- auscultativ: raluri sece la inspir, preponderent în regiunile bazale.

• *Afectarea cordului:*

-cordul se mărește în volum

- se instalează diverse dereglări de ritm și de conducere

- afectarea endocardului contribuie la formarea viciilor sclerodermice cu evoluție benignă. Se afectează mai frecvent valva mitrală, tricuspida și mai rar cea aortală cu predominarea insuficienței valvulare

- pericardita clinic manifestă apare rar, este o exprimare a poliserozitei

- dezvoltarea cordului pulmonar cronic necătînd la afectarea pulmonară frecventă se observă rar.

• *Afectarea rinichiilor:*

-*nefropatia acută* (criză renală sclerodermică) cu debutul rapid a hipertensiunii arteriale maligne, deteriorare a funcției renale, modificarea sedimentului urinar.

- *nefropatia cronică* decurge preponderent cu schimbări funcționale sau cu simptomatologie

clinică și paraclinică moderată.

- *Manifestări genitourinare:*
  - disfuncții erectile la bărbați
  - dispareunie la femei ca urmare a scăderii secrețiilor vaginale.
- *Alte manifestări:*
  - sindromul Sjogren (cheratoconjunctivită uscată, xerostomie, mărirea glandelor parotide în volum)
  - inflamația țesutului tiroidei, “tiroidita Hashimoto”, și depuneri fibroase în tiroidă, ambele se asociază cu hipotiroidism
  - polineurita senzitivo-motorie a n. trigemen sau alte neuropatii craniene sunt descrise, de obicei, în asociere cu leziuni cutanate limitate.

**C.2.2.3. Investigațiile paraclinice în sclerodermia sistemică[7,8,9,10,12]**

**Tabel 1.**

**Investigații de laborator și paraclinice în SS**

<b>Investigații de laborator și paraclinice în SS</b>	<b>Semnele sugestive pentru SS</b>	<b>Nivel consultativ</b>	<b>PR</b>
Hemoleicograma	Determinarea gradului de aaaaaaactivitate a procesului inflamator	<b>O</b>	<b>O</b>
Urograma	Pentru excluderea afectărilor renale e renale	<b>O</b>	<b>O</b>
Fracțiile proteice	Determinarea gradului de activitate a procesului inflamator	<b>R</b>	<b>R</b>
Urea, creatinina	Determinarea funcției renale	<b>O</b>	<b>O</b>
Probele funcționale renale	Determinarea funcției renale	<b>O</b>	<b>O</b>
AIAT, AsAT	Determinarea implicării ficatului, mușchilor	<b>O</b>	<b>O</b>
KFK, LDG	Determinarea implicării mușchilor în proces autoimun	<b>O</b>	<b>O</b>
PCR	Determinarea gradului de activitate a procesului inflamator	<b>O</b>	<b>O</b>
Anticorpi antinucleari	Determinarea originii autoimune și prognosticului bolii (tabelul 2)	<b>R</b>	<b>O</b>
Capilaroscopia*	Evidențiază în sclerodermie o reducere a numărului de anse capilare și lărgirea, distorsiunea celor rămase, zone avasculare, hemoragii etc. Se recomandă tuturor pacienților cu fenomenul Raynaud pentru diagnosticarea precoce a SS.	<b>O</b>	<b>O</b>
ECG, EcoCG – 2D	Determinarea implicării cordului în proces patologic	<b>O</b>	<b>O</b>
Cercetarea radiologică a cutiei toracice în 2 incidențe	Determinarea implicării pulmonilor, pleurei, cordului în proces patologic	<b>O</b>	<b>O</b>
Spirometria	Determinarea precoce a implicării pulmonilor în proces patologic	<b>O</b>	<b>O</b>
USG organelor interne și a glandei tiroide	Determinarea implicării organelor interne în proces patologic	<b>R</b>	<b>O</b>
Cineradiografia esofagului	Determinarea severității afectării esofagului	<b>R</b>	<b>O</b>
Cercetarea radiologică a articulațiilor	Aprecierea implicării aparatului locomotor în procesul patologic	<b>R</b>	<b>O</b>

CT/HRCT	Determinarea precoce a implicării pulmonilor în proces patologic	<b>O</b>	<b>O</b>
Lavajul bronhoalveolar	Excluderea alveolitei fibrozante		<b>O</b>
FEGDS	Determinarea complicațiilor esofagiene ale bolii	<b>R</b>	<b>O</b>
Manometria esofagului	Determinarea precoce a implicării esofagului în proces patologic		<b>R</b>
Cercetarea radiologică a intestinului	Determinarea implicării intestinului în proces patologic		<b>R</b>
Densitometria osoasă	Diagnosticarea osteoporozei secundare	<b>O</b>	<b>O</b>
Consultația specializată – nefrolog, pulmonolog, oftalmolog etc.	Pentru efectuarea diagnosticului diferențial	<b>O</b>	<b>O</b>

**Nota: O-obligatoriu, R-recomandabil**

\*- cercetările care în prezent nu se efectuează în Republica Moldova

Tabelul 2. **Autoanticorpi in sclerodermie [11]**

<b>Autoanticorpi</b>	<b>Asocieri clinice</b>
<i>Antinucleari</i>	Prezenti la 90% din cazurile cu sclerodermie
<i>Anti-centromer</i>	Sclerodermie limitata
<i>Anti-topoizomeraza I</i>	Sclerodermie difuza
<i>Anti-fibrilarina (anti-U1 RNP)</i>	Sclerodermie difuza si overlap
<i>Anti-fibrilarina (anti-U3 RNP)</i>	Sclerodermie difuza si overlap
<i>Anti-Th RNP (Antiendoribonucleaza)</i>	Sclerodermie limitata
<i>Anti-PM Scl (Anti complex nucleolar)</i>	Sclerodermie limitata si overlap (polimiozita-SS)
<i>Alții (antititulari)</i>	Diverse

#### **C.2.2.4. Diagnosticul diferențial [7,9]**

##### **Caseta 11. Diagnosticul diferențial a SS:**

- Alte maladii difuze a țesutului conjunctiv (artrita reumatoidă, lupusul eritematos sistemic, polimiozita idiopatică)
- Fasciita eozinofilă și alte boli sclerodermice (sclerodermia locală, scleroderma Buschke, fibroza multifocală, sclerodermia indusă, pseudoscleroderma)
- sindromul paraneoplasic
- Boli cu care se asociază fenomenul Raynaud (caseta 22)

##### **Caseta 12. Boli cu care se asociază fenomenul Raynaud (secundar):**

- Artrita reumatoidă
- Lupusul eritematos sistemic
- Polimiozita idiopatică
- Sindrom Sjogren
- Vasculite sistemice
- Ciroza biliară primitivă
- Sindromul de canal carpian
- Traumă vibratorie
- Degerătură
- Traumatizarea repetitivă și lezarea vaselor mari
- Compresii susținute (ex. cârji)
- Ateroscleroză
- tromboză
- embolie

- compresiuni externe
- migrenă sau cefalee vasculară
- angină pectorală Prinzmetal
- sindrom paraneoplasic
- feocromocitom
- poliomielită
- siringomieli
- crioglobulinemie
- paraproteimemie
- policitemie
- infecții (parvovirus B19, Helicobacter pylori)
- substanțe chimice și medicamentoase (bleomicina, vinblastina, clorură de polivinil, betablocante, alcaloizi din seară cornută, interferoni, estrogeni și progesteron, nicotina)
- anorexie nervoasă
- algoneurodistrofie

#### **C.2.2.5. Criteriile de spitalizare**

##### **Caseta 13. Criteriile de spitalizare a pacienților cu SS:**

- Dificultăți în stabilirea diagnosticului
- Dezvoltarea complicațiilor a bolii și/sau a tratamentului aplicat
- Boli comcomitente severe/avansate
- Determinarea gradului de incapacitate de muncă

#### **C.2.2.6. Tratamentul [1, 2, 5, 6,7,9,12]**

##### **Caseta 14. Momentele principale în colaborarea medic-pacient**

- educația pacienților
- determinarea comună a scopului propus
- monitorizarea desinestătătoare a stării sale (pacientul este învățat se recunoască agravarea simptomelor bolii sau apariția celor noi)
- control sistematic de către medic a stării actuale a bolii, revederea tratamentului și a respectării de către pacient a recomandărilor efectuate
- elaborarea planului individual de tratament (se recomandă și familiarizarea cu efectele adverse principale a tratamentului)

##### **Caseta 15. Obiectivele unui management adecvat al SS**

- Manifestări minime ale bolii
- Lipsa afectărilor severe ale organelor interne
- Lipsa complicațiilor bolii
- Lipsa adresărilor de urgență după ajutorul medical
- Lipsa limitării activității fizice
- Efecte secundare minime sau absente a le medicației aplicate
- Prevenirea deceselor cauzate de SS

##### **Caseta 16. Scopurile tratamentului SS**

- micșorarea simptomatologiei
- prevenirea progresiei bolii
- determinarea și tratamentul precoce a complicațiilor
- minimalizarea disabilității pacienților

##### **Caseta 17. Tratamentul nefarmacologic al SS**

- Evitarea expunerii la frig și variații mari de temperatură (protecția extremităților cu mănuși, șosete din țesături naturale, evitarea contactului cu obiecte reci, limitarea timpului petrecut afară în anotimpul rece sau în incinte cu aer condiționat, evitarea băuturilor rece)
- utilizarea intermitentă a unor tehnici de încălzire (imersia mâinilor în apă caldă timp de 5



minute de câteva ori pe zi, plasarea extremităților membrelor pentru un timp în mediu cald, în vreme ce corpul este expus la rece)

- protecție împotriva stress-ului emoțional
- încetarea fumatului
- introducerea peștelui în dietă
- evitarea hiperventilației
- măsuri igienico-dietice pentru prevenirea refluxului gastro-esofagian și a complicațiilor lui (somn cu căpătâiul ridicat, evitarea centurilor strinse, a poziției aplicat în jos, a produselor ce scad presiunea sfincterului esofagian inferior (cafelei, tomatelor, citricelor))

#### **Caseta 18. Tratament antifibrotic**

Se recomandă mai ales pacienților cu stadiile precoce a SS formă difuză sau celor cu tendința de extindere a fibrozei cutanate deja constituite.

##### **Recomandabil:**

- tratament sistemic (D-penicilamina)
- tratament local (Madecazol, preparatele ensimatică –lidaza, ronidaza)

#### **Caseta 19. Tratament imunosupresiv**

Se indică în cazurile SS difuze, activității înalte a bolii, afectărilor organice severe

##### **Obligatoriu:**

- Ciclofosfamida (în special la atingerea importantă a pulmonilor)
- Metotrexat (cotrolează manifestările cutanate și activitatea bolii)

##### **Recomandabil:**

- Corticosteroidii (activitate înaltă a bolii, dar să evită dozele mai mari de 20 mg/zi (Prednisolon))
- Ciclosporina (efecte adverse la alte preparate)
- Chlorabucilul (la asocierea sindromului Sjogren)
- Mofetil micofenolat (efecte adverse la alte preparate)
- preparate aminochinolonic (în evoluție cronică și activitate minimală a bolii)
- preparate anti TNF (evoluția severă)
- imunoglobulina intravenoasă (neeficacitatea altor preparate)

#### **Caseta 20. Tratament vascular**

Se indică la toți pacienții cu SS

##### **Obligatoriu:**

- antagoniștii canalelor de calciu (nifedipina este preparat de elecție)
- prostaglandinele (la prezența sindromului Raynaud sever și a hipertensiunii pulmonare (administrare inhalatorie))

##### **Recomandabil:**

- nitrați
- inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei
- inhibitorii receptorilor a angiotenzinei II
- antagoniștii receptorilor endotelinei
- dezagregantele (în special, Pentoxifilina)
- enzimoterapia (Wobenzym)

#### **Caseta 21. Tratamentul manifestărilor cutanate**

- Creme hidratante, aplicații cu parafină și alte mijloace cosmetice ce pot ajuta la păstrarea flexibilității pielii și scad susceptibilitatea la microtraumatisme
- Pruritul persistent, frecvent în Scl timpurie, indică necesitatea de tratament oral cu antihistaminice
- Telangiectaziile pot deranja estetic sau prin hemoragii după microtraumatisme și de aceea pot fi mascate prin tehnici cosmetice sau înlăturate prin coagulare cu laser

- Calcificările cutanate pot fi înlăturate, cînd sunt supărătoare, pe cale chirurgicală
- Ulcerațiile trebuie tratate topic cu antibiotice, în scopul prevenirii suprainfecției; cand aceasta s-a dezvoltat, se poate recurge la terapie sistemică cu antibiotice și uneori la debridare chirurgicală.

#### **Caseta 22. Tratamentul crizei renale sclerodermice (CRS)**

- Survine mai ales în stadiul timpuriu al Scl, în primii 3 ani de la diagnostic și asociază agravarea afectării cutanate
- Glucocorticoizii, în doze de peste 20 mg/zi echivalent prednisolon, constituie un factor de risc pentru CRS
- Deși instituirea pe o scară largă a tratamentului cu **inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei II (IEC)** în hipertensiunea arterială la pacienții cu Scl, împreună cu progresele terapeutice din insuficiența renală acută, au îmbunătățit semnificativ rata de supraviețuire, prognosticul CRS deja instalat este încă rezervat, peste 30% din pacienți necesitînd hemodializa cronică sau transplant renal
- La pacienții cu CRS instalată, agenții hipotensori puternici ca nitroprusiatul sau labetalolul în administrare intravenoasă trebuie evitați, deoarece pot agrava leziunea renală (prin vasodilatație sistemică excesivă, provoacă hipovolemie relativă și hipoperfuzie renală)
- Din aceleași considerente este recomandată evitarea diureticelor
- Agenții cu potențial nefrototoxic, ca antiinflamatoriile nesteroidiene și substanțele de contrast iodate, sunt absolut contraindicați
- Hipertensiunea arterială se tratează cu IEC, cum ar fi quinaprilul, captoprilul sau enalaprilul, asociați cu blocați ai canalelor de calciu
- La pacienții cu vome frecvente, se poate încerca nifedipina sublingual sau hidralazina subcutanat
- Un alt tratament util îl reprezintă prostaciclina intravenos
- Monitorizarea funcției renale este obligatorie, pentru introducerea la nevoie a hemodializei de scurtă durată sau a dializei peritoneale
- După CRS, funcția renală se poate reface, astfel încît o parte din pacienți pot renunța la hemodializa; recuperarea funcțională este un proces lent, care se extinde pe aproximativ 2 ani după CRS; din această cauză, o eventuală decizie de transplant renal nu trebuie luată în această perioadă.

#### **Caseta 23. Tratamentul alveolitei fibrozante**

- tratamentul de elecție este imunosupresia agresivă cu ciclofosfamidă (pulsuri lunare intravenoase sau tratament zilnic per os) în asociere cu prednisolon per os în doze mici (de ex., 20 mg la 2 zile)
- investigațiile instrumentale și testele funcționale se repetă pentru evaluarea răspunsului terapeutic la fiecare 3-6 luni, tratamentul extinzîndu-se pe durata a cel puțin 12 luni.

#### **Caseta 24. Tratamentul hipertensiunii pulmonare**

- Dintre terapiile actuale, prostaglandinele sintetice (mai ales iloprost și epoprostenol), în administrare intravenoasă ambulatorie continuă, au oferit unele rezultate favorabile pe serii mici de pacienți
- Pacienților responsivi li se pot administra blocați ai canalelor de calciu în combinație cu iloprost intravenos intermitent, eventual continuu în cazurile severe (presiune arterială pulmonară maximă > 60 mmHg) sau cu evoluție nefavorabilă sub tratament
- Alte vasodilatatoare care au mai fost încercate au dovedit beneficii minime; printre ele se numără blocații canalelor de calciu (monoterapie), inhibitorii enzimei de conversie (IEC), ketanserina, prazosinul, nitrații, hidralazina și oxidul de azot
- Arsenalul terapeutic al HTPI din SS mai cuprinde oxigenoterapia continuă ambulatorie cu debite mici, anticoagulatele orale (pentru profilaxia trombozelor), digitalicele și spironolactona în doze mici pentru susținerea funcției ventriculului drept, antagoniștii receptorilor endotelinei

(bozentan), inhibitorii PDE5 (sildenafil), transplant pulmonar.

#### **Caseta 25. Tratamentul afectării cardiace**

- Tratamentul manifestărilor cardiace din Scl este în prezent nespecific, tratamentul obișnuit fiind cel de sindrom
- Tulburările de ritm semnificative hemodinamic sunt tratate cu antiaritmice, iar tulburările de conducere severe beneficiază de implantarea de pace-maker, insuficiența cardiacă se tratează ca și cea de altă genă cu excluderea forsării excesive a diurezei (pericolul pentru criza renală sclerodermică) etc.

#### **Caseta 26. Tratamentul afectării digestive**

- Măsurile igienico-dietetice (ridicarea capului patului pe caramizi sau evitarea decubitului postprandial, evitarea centurilor strânse și a altor condiții ce cresc presiunea intraabdominală, excluderea alimentelor ce scad presiunea sfincterului esofagian inferior (citrică, cafea, tomate etc.)
- Utilizarea antiacidelor, a blocaților de receptori H2 și mai ales introducerea inhibitorilor de pompa protonică
- Uneori, sunt necesare doze mari de omeprazol pentru vindecarea esofagitei de reflux
- Beneficii suplimentare pot fi obținute prin asocierea cisapridului, pentru combaterea spasmului sau a hipoperistaltismului esofagian
- Proliferarea excesivă a florei bacteriene din intestinul subțire, favorizată de scăderea peristaltismului, este de asemenea destul de frecventă, determinând un sindrom de malabsorbție cu diaree cronică. Tratamentul cu antibiotice cu spectru larg este, de obicei, destul de eficace
- Teleangiectaziile mucoasei gastrice pot fi tratate prin fotocoagulare cu laser.

#### **Caseta 27. Tratamentul afectării musculoscheletale**

- O importanță deosebită în prevenirea sechelelor afectării musculoscheletale o are kinetoterapia zilnică, paralel cu proceduri fizicale
- Glucocorticoizii sunt în general de evitat, din cauza efectelor secundare pe termen lung și a relației cu criza renală sclerodermică
- Preparatele antiinflamatorii nesteroidiene (AINS) (naclofen 50mg x 3 ori/zi sau în aceleași doze ortofen, indometacin, voltaren, piroxicam 20mg/24 ore etc.) în doze obișnuite pot fi utilizate în tratamentul SS (de exemplu, în combinație cu preparate aminochinolinice) în prezența sindromului articular sau la micșorarea dozei glucocorticosteroizilor, dar administrarea lor izolată e insuficientă pentru inhibarea activității procesului. Antiinflamatoriile nesteroidiene pot contribui la deteriorarea funcției renale și a controlului hipertensiunii arteriale și pot agrava esofagita de reflux (nu însă când se administrează și inhibitori de pompa protonică). AINS care inhibă specific ciclooxygenaza 2 par a fi mai superiori.

#### **Caseta 28. Tratamentul de recuperare**

- În tratamentul complex al Scl este inclusă gimnastica curativă, masajul și tratamentul local.
- Local sub formă de aplicații se recomandă folosirea soluției 50-70% de dimetilsulfoxid, e posibilă asocierea cu corticosteroizi, preparate vasculare și antiinflamatorii, enzimatice: la cură 10 aplicații câte 30-40 min. La suportarea satisfăcătoare a dimetilsulfoxidului, cure repetate sau mai îndelungate
- În lipsa activității sau activitatea minimală a procesului se admite folosirea procedeelor termice (parafină etc.), la fel și electroprocedurilor – electroforeza sau ionoforeza cu lidază pe mâini și picioare, folosirea ultrasunetului, laseroterapie, acupunctura etc.
- Tratamentul balneosanatorial se indică bolnavilor cu evoluția cronică a Scl și include acțiunile de recuperare cu folosirea diferențiată a balneo-, fizio-, fangoterapie și a altor factori sanatoriali
- La afectarea pielii un efect pozitiv îl au băile sulfhidrice și cu bioxid de carbon, la afectarea aparatului locomotor – băi cu radon, la contracturi fibroase – peloidoterapie

- Balneo-fangoterapia, de obicei, se combină cu terapia medicamentoasă ș.a. tratamente.

#### **Caseta 29. Tratamentul complicațiilor SS**

- Hipertensiune arterială (inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei, inhibitorii receptorilor a angiotenzinei II etc.)
- Hipertensiunea pulmonară (caseta 24)
- Ulcere cutanate (tratament local cu preparate antibacteriene, cicatricizante)
- Boala de reflux gastro-esofagian (inhibitorii pompei de proton, blocatorii receptorilor H<sub>2</sub> a histaminei, prokineticele)
- Sindromul de malabsorbție (antibiotice, prokinetice)

#### **C.2.2.7. Supravegherea pacienților**

##### **Caseta 30. Supravegherea pacienților cu SS**

- Numărul vizitelor la medic depinde de forma clinică a bolii, frecvența exacerbărilor și gradul de activitate a maladiei
- După exacerbare și după inițierea sau modificarea tratamentului imunosupresiv/antifibrotic vizitele la medic se fac peste 2-4 săptămâni
- Pacienții ce administrează tratament imunosupresiv/antifibrotic necesită a monitorizare continuă ce privește dezvoltarea efectelor adverse ale medicației (hemoleucograma (monitorizată de 2 ori pe lună) și transaminazele (monitorizate o dată pe lună);
- Pacienții ce administrează tratament per os cu corticosteroizi sunt incluși în grupul de risc pentru osteoporoză (vezi protocolul respectiv)

#### **C.2.3. Complicațiile sclerodermiei sistemice**

##### **Caseta 31. Complicațiile SS**

- Ulcere, necroze, gangrene digitale
- Hipertensiunea pulmonară
- Hipertensiunea arterială
- Boala de reflux gastro-esofagian, reflux-esofagită
- Sindromul de malabsorbție

#### **C.2.4. Stările de urgență**

##### **Caseta 32. Criza renală sclerodermică [10]:**

- Nefropatia acută (criză renală sclerodermică) cu debutul rapid a hipertensiunii arteriale maligne, deteriorare a funcției renale, modificarea sedimentului urinar
- Factori de risc pentru această variantă sunt primii 5 ani de la debutul bolii, afectarea cutanată difuză, expunerea prelungită la frig, administrarea unor doze mari de corticosteroizi (inhibarea producției de prostacilin și creșterea activității enzimei de conversie) sau a ciclosporinei
- Evoluția este severă în special la pacienți de sex masculin, cu debut la o vârstă mai mare și cu o creatinemie la debut de peste 3mg/dl
- Tratamentul (caseta 22)

##### **Caseta 33. Manifestările clinico-paraclinice a crizei renale sclerodermice**

- Debutul este acut, mai frecvent iarna, interesând în special bolnavii cu forma difuză de boală
- Simptoamele clinice se datoresc hipertensiunii arteriale maligne și constau în cefalee intensă, tulburări de vedere, semne de insuficiență cardiacă (dispnee, insuficiență ventriculară stînga rapid progresivă), semne neurologice (stare confuzională, convulsii) și apariția rapidă a oliguriei
- Hipertensiunea arterială este frecvent asociată cu modificări ale fundului ocular (hemoragii, exudate, edem papilar) și cu creșterea reninei plasmatică
- Modificări hematologice: anemie hemolitică microangiopatică (contribuie la progresia rapidă a insuficienței renale), trombocitopenie
- Examenul de urină: proteinurie (dar este nespecifică, putînd fi prezentă și pînă la dezvoltarea CRS) pînă la 2g/24 ore, microhematurie și, uneori, cilindri granulari
- Retenția azotată: este prezentă și valorile creatininei serice cresc cu o rată de 1-2 mg/dl/zi

- Creșterea marcată a reninei plasmatice (valori de peste 10 ori normalul), însoțită de creșterea angiotensinei II.

**D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI**

<p><b>D.2. Policlinaica republicană</b></p>	<p><b>Personal:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• medic reumatolog</li> <li>• medic funcționalist</li> <li>• medic imagist</li> <li>• medic laborant</li> <li>• asistente medicale</li> </ul> <p><b>Aparataj, utilaj:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• tonometru</li> <li>• fonendoscop</li> <li>• electrocardiograf</li> <li>• radiograf</li> <li>• spirograf</li> <li>• ultrasonograf</li> <li>• fibrogastroscoap</li> <li>• laborator clinic pentru determinarea: hemoleicogramei, urogramei, indicilor biochimici</li> <li>• laborator imunologic</li> <li>• laborator microbiologic</li> </ul> <p><b>Medicamente:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ciclofosfamida</li> <li>• Metotrexat</li> <li>• Corticosteroizii</li> <li>• preparate aminochinolonice</li> <li>• antagoniștii canalelor de calciu</li> <li>• nitrați</li> <li>• inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei</li> <li>• inhibitorii receptorilor a angiotenzinei II</li> <li>• prostaglandinele</li> <li>• dezagregantele</li> </ul>
<p><b>D.3. Secția reumatologie</b></p>	<p><b>Personal:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• medic reumatolog</li> <li>• medic funcționalist</li> <li>• medic imagist</li> <li>• medici laboranți</li> <li>• asistente medicale</li> <li>• acces la consultații calificate: neurolog, nefrolog, gastrolog, endocrinolog, pneumolog, chirurg, stomatolog</li> </ul> <p><b>Aparataj, utilaj:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tonometru</li> <li>• Fonendoscop</li> <li>• Electrocardiograf</li> <li>• Eco-cardiograf cu Doppler</li> <li>• Cabinet radiologic</li> <li>• Tomograf computerizat spirulat</li> <li>• Spirograf</li> <li>• Capilaroscop</li> <li>• Glucometru portabil</li> <li>• Ultrasonograf</li> <li>• Fibrogastroscoap</li> <li>• Laborator clinic pentru determinarea: hemoleicogramei, urogramei,</li> </ul>

	indicilor biochimici • Laborator imunologic • Laborator microbiologic • Serviciul microbiologic cu citologie
	<b>Medicamente:</b> • Ciclofosfamida • Metotrexat • Corticosteroizii • Ciclosporina • Chlorabucilul • Mofetil micofenolat • preparate aminochinolonice • antagoniștii canalelor de calciu • nitrați • inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei • inhibitorii receptorilor a angiotenzinei II • prostaglandinele • antagoniștii receptorilor endotelinei • dezagregantele • preparate enzimatic

**E. INDICATORI DE PERFORMANȚĂ CONFORM SCOPURILOR PROTOCOLULUI**

No	Scopurile protocolului	Măsurarea atingerii scopului	Metoda de calculare a indicatorului	
			Numărător	Numitor
1.	A spori numărul pacienților cu SS, care beneficiază de educație în domeniul sclerodermiei sistemice în instituțiile de asistență medicală primară și în instituțiile de asistență medicală de staționar	Numărul pacienților cu SS veniți al clinică pe parcursul ultimilor 3 luni cărora în mod documentat li s-a oferit informație în domeniul sclerodermiei sistemice (discuții, ghidul pacientului cu SS etc.)	Numărul pacienților cu SS veniți al clinică pe parcursul ultimilor 3 luni cărora în mod documentat li s-a oferit informație în domeniul sclerodermiei sistemice (discuții, ghidul pacientului cu SS etc.) × 100	Numărul total de adresări în clinică pe parcursul ultimilor 3 luni a pacienților cu diagnostic confirmat de SS, care se află sub supravegerea medicului de familie
2.	A spori proporția pacienților cu Ss cu diagnosticul precoce de sclerodermie sistemică	Proporția pacienților cu diagnosticul precoce de sclerodermie sistemică	Numărul pacienților cu diagnostic confirmat de SS aflați sub supraveghere, la care diagnosticul a fost stabilit în primele 6 luni de la apariția simptomelor × 100	Numărul total al pacienților cu diagnostic confirmat de SS, care se află sub supravegerea în ultimul an
3.	A spori calitatea examinării clinice și paraclinice a pacienților cu SS	Numărul pacienților cu SS cărora li s-a efectuat volumul necesar de examinări clinico-paraclinice cum pentru stabilirea diagnosticului	Numărul pacienților cu SS cărora li s-a efectuat volumul necesar de examinări clinico-paraclinice cum	Numărul total al pacienților cu diagnostic confirmat de SS, care se află sub supravegerea în

		de sclerodermie sistemică a□a □i pentru evaluarea dinamică a bolii	pentru stabilirea diagnosticului de sclerodermie sistemică a□a □i pentru evaluarea dinamică a bolii ×100	ultimul an
4.	A spori numărul de pacienți cu SS <i>la care boala este tratată adecvat și complex</i>	Numărul de pacienți cu SS la care boala a fost tratată adecvat și complex	Numărul de pacienți cu SS la care boala a fost tratată adecvat și complex × 100	Numărul total al pacienților cu diagnostic confirmat de SS, care se află sub supravegerea în ultimul an



**ANEXE**

**Anexa 1. Scorul activității SS (EUSTAR)**

Parametrii	Scor
Scorul Rodnan modificat >14	1
Modificări cutanate sclerodermice (în special sclerodactilia)	0,5
Agravarea modificărilor cutanate pe parcursul ultimei luni	2
Necroze digitale	0,5
Agravarea manifestărilor vasculare (fenomenul Raynaud) pe parcursul ultimei luni	0,5
Artrite (cu excepția inflamației articulare sau periarticulare cauzate de depozitarea cristalelor de hidroxiapatită)	0,5
Agravarea manifestărilor cardio-pulmonare pe parcursul ultimei luni	2
Scăderea DLCO (cu $\geq 80\%$ de la valorile predictive)	0,5
VSH > 30	1,5
Hipocomplementemia	1

**Nota: SS se consideră activă la scorul  $\geq 3$**

**Anexa 2. Scorul Rodnan modificat (se determină intensitatea modificărilor cutanate sclerodermice)**

Zona evaluată		0-normal	1-ușor	2-moderat	3-sever
Față					
Torace anterior					
Abdomen					
Brațul	Dreapta Stînga				
Antebrațul	Dreapta Stînga				
Partea dorsală a mîinilor	Dreapta Stînga				
Degetele mîinilor	Dreapta Stînga				
Coapsa	Dreapta Stînga				
Gamba	Dreapta Stînga				
Planta	Dreapta Stînga				

*Notă: scorul cutanat total este suma scorurilor individuale (max 51)*

**Anexa 3. Medicamentele principale folosite în tratamentul SS**

Exemple de medicamente	Dozaj	Doza zilnică	Numărul de administrări zilnice
Ciclofosfamid	50,100, 200, 500 și 1000 mg	50-1000 mg/zi	1-2
Metotrexat	2,5 și 10 mg	7,5-15 mg/săpt	1-4 ori pe săptămîină
Prednisolon	1,5, 10 mg 25, 30, 40 mg	2,5-100 mg	1-2
Metilprednisolon	4, 16, 32, 100 mg 8, 20, 40, 100, 125, 250, 500 și 1000mg	2-1000 mg	1-2
Ciclosporin	25, 50, 100 mg	2-3mg/kg/zi	1-2

Mofetil micofenolat	250, 500 mg	1000-2000 mg	2
Hidroxichlorochin	200 mg	200-400 mg	1-2
Nifedipin	10, 20 mg	10-30 mg/zi	3
Amlodipin	5, 10 mg	5-20 mg/zi	1
Enalapril	2,5, 5, 10, 20 mg	5-40 mg/zi	2
Lizinopril	5, 10, 20 mg	5-20 mg/zi	1
Losartan	12,5, 50 mg	12,5-100 mg/zi	1
Eprosartan	400 mg	400-800 mg	1
Nitroglicerina (unguent)	2%	¼-1/2 cm local	1-4
Alprostadil	20 mkg	0,1-0,4 mkg/kg/min	1
Wobenzym	Preparat complex	9-15 pastile	3
Pentoxifilin	400, 600 mg	1200 mg/zi	2-3

**Anexa 4. Formular de consulta la medicul de familie pentru pacienții cu SS**

Factorii evaluați	Data	Data	Data	Data
Scorul Rodnan modificat				
Distanța de la degetul mediu până la palmă (mm)				
Prezența complicațiilor vasculare: ulcere, cicatrice, gangrene (da/nu)				
Forța musculară (0-5 puncte)				
Numărul articulațiilor dolore				
Numărul articulațiilor tumefiate				
Dispnea (da/nu)				
Disfagia (da/nu)				
FCC (bătăi/minut)				
TA (mm.col.Hg)				
Hemoleicograma				
Urograma				
Urea (mmol/l)				
Creatinina (mmol/l)				
Spirografia				
Radiografia cutiei toracice în 2 incidente				
EKG				

**Anexa 5. Ghidul pacientului cu SS**

*Sclerodermia sistemică la adulți (ghid pentru pacienți)*

**Cuprins**

Asistența medicală de care trebuie să beneficiezi  
 Sclerodermia sistemică  
 Diagnosticarea sclerodermiei sistemice  
 Tratatamentul sclerodermiei sistemice

**Introducere**

Acest ghid descrie asistența medicală și tratamentul persoanelor cu sclerodermie sistemică în cadrul serviciului de sănătate din Republica Moldova. Aici se explică indicațiile adresate cât persoanelor cu sclerodermie sistemică, atât și membrii familiei acestora sau celor ce doresc să afle mai multe despre această boală.

Ghidul vă va ajuta să înțelegeți mai bine opțiunile de îngrijire și tratament care trebuie să fie disponibile în Serviciul de Sănătate. Nu sunt descrise în detaliu maladia în sine sau analizele și tratamentul necesar. Aceste aspecte le puteți discuta cu cadrele medicale: medicul de familie, asistentă

medicală. În ghid veți găsi exemple de întrebări pe care le puteți adresa pentru a obține mai multe explicații. Sunt prezentate, de asemenea, unele surse suplimentare de informații și sprijin.

#### **Indicațiile din ghidul pentru pacienți acoperă:**

- modul în care medicii trebuie să stabilească dacă o persoană are sclerodermie sistemică
- modul în care factorii stilului de viață și a mediului înconjurător pot să influențeze evoluția sclerodermiei sistemice
- prescrierea medicamentelor pentru tratarea sclerodermiei sistemice
- modul în care trebuie să fie supravegheat un pacient cu sclerodermie sistemică.

#### **Asistența medicală de care trebuie să beneficiezi**

Tratamentul și asistența medicală de care beneficiați trebuie să ia în considerație necesitățile și preferințele Dvs. personale și aveți dreptul să fiți informați pe deplin și să luați decizii împreună cu cadrele medicale care vă tratează. În acest scop, cadrele medicale trebuie să vă ofere informații pe care să le înțelegeți și care să fie relevante pentru starea Dvs. Toate cadrele medicale trebuie să vă trateze cu respect, sensibilitate și înțelegere și să vă explice simplu și clar ce este sclerodermia sistemică și care este tratamentul cel mai potrivit pentru Dvs.

Informația pe care o primiți de la cadrele medicale trebuie să includă detalii despre posibilele avantaje și riscuri ale diferitor tratamente. Tratamentul și asistența medicală de care beneficiați, precum și informațiile pe care le primiți despre acestea, trebuie să ia în considerație toate necesitățile religioasă, etnice sau culturale pe care le puteți avea. Trebuie să se ia în considerație și alți factori suplimentari, cum sunt dizabilitățile fizice sau de citire, problemele de vedere sau auz sau dificultățile de citire sau vorbire.

#### **Sclerodermia sistemică**

Sclerodermia sistemică este o maladie reumatică multisistemică, cu cauză neidentificată și dezvoltarea fibrozei (îngroșarea și îndurarea) țesuturilor (mai ales a pielii), vasopatia vaselor sanguine mici cu afectarea organelor interne (tractului gastro-intestinal, pulmonilor, cordului, rinichilor și altor organe).

Sclerodermia modifică aspectul pielii. În formele severe, boala afectează și organele interne. Se știe până în prezent că apare din cauza unei dereglări a sistemului imunitar, însă nu se cunoaște deocamdată mecanismul prin care se declanșează. Sclerodermia este răspândită mai frecvent la femei decât la bărbați.

Boala are două forme: sistemică și localizată. Sclerodermia sistemică are la debut manifestări similare celor din sindromul Raynaud, cu crize de vasospasm, care se repetă periodic: la frig sau la contactul cu apa rece, degetele mâinilor se învinețesc, sînt dureroase, apare o senzație de amorțeală și de căldură. În timp, după câțiva ani, degetele își modifică aspectul: se subțiază, au vârful ascuțit, pielea își pierde elasticitatea, devine rigidă, uscată și perfect întinsă, iar articulațiile sînt umflate și anchilozate. Unele degete pot rămîne fixate în semiflexie. Se poate ajunge pînă la ulceratii și distrucția a ultimelor falange. Sclerodermia este cunoscută îndeosebi pentru modificările pe care le aduce la nivelul pielii feței, care devine rigidă, imobilă și perfect întinsă, dar nenatural. Mimica dispăre, ridurile se șterg, ochii devin bulbucați, nasul ascuțit, gura strînsă, iar buzele subțiri dezvelesc arcada dentară. Uneori, scleroza cutanată de la nivelul feței progresează și cuprinde gîtul, iar în cazurile foarte grave afectează întreg tegumentul, ca o carcasă. La aceste manifestări se pot adăuga vinișoare dilatate, calcificări ale pielii, ulceratii cutanate, tulburări de pigmentație. Pot fi afectate și cordul, aparatul digestiv (în special mucoasa bucală sau cea esofagiană, provocînd tulburări de înghițire), sistemul osteoarticular, muscular sau cel nervos. În asemenea situații se impune atît un consult dermatologic, cît și unul de medicină internă.

Tratamentul variază în funcție de stadiul bolii. Medicii pot administra vasodilatatoare, antiinflamatoare, antifibroze, în formele rapid progresive recomandîndu-se corticoterapie sistemică sau citostatice.

#### **Măsuri de caracter general care previn apariția complicațiilor bolii:**

- evitarea expunerii la frig și variații mari de temperatură (protecția extremităților cu mănuși, șosete din țesături naturale, evitarea contactului cu obiecte reci, limitarea timpului petrecut afară în anotimpul rece sau în incinte cu aer condiționat, evitarea băuturilor rece)
- utilizarea intermitentă a unor tehnici de încălzire (imersia mâinilor în apă caldă timp de 5 minute de cîteva ori pe zi, plasarea extremităților membrelor pentru un timp în mediu cald, în vreme ce corpul este expus la rece)
- protecție împotriva stress-ului emoțional
- încetarea fumatului
- introducerea peștelui în dietă
- evitarea hiperventilației

- măsuri igienico-dietice pentru prevenirea refluxului gastro-esofagian și a complicațiilor lui (somn cu căpățîiul ridicat, evitarea centurilor strinse, a poziției aplicat în jos, a produselor ce scad presiunea sfincterului esofagian inferior (cafelei, tomatelor, citricelor, ciocalatei)).

#### **Instruire și echipament**

Medicii de familie și asistentele medicale trebuie să fie instruiți cum să examineze un pacient cu sclerodermia sistemică.

#### **Diagnosticarea sclerodermiei sistemice**

Medicul de familie va stabili diagnosticul de sclerodermie sistemică și va aprecia severitatea bolii în baza rezultatelor examenului clinic și a rezultatelor testelor de laborator pe care le va indica obligator tuturor pacienților.

#### **Testele și analizele obligatorii**

Analizele trebuie să includă analize de sînge (generală, biochimică și imunologică), de urină. Spirometria și radiografia cutiei toracice la fel va fi o parte componentă în stabilirea diagnosticului prin prezența semnelor de fibroză și excluderea altor leziuni pulmonare. Medicul va decide și necesitatea efectuării tomografiei computerizate și a lavajului bronhoalveolar. Mai este necesar efectuare electrocardiografiei, ecocardiografiei, ultrasonografiei organelor interne, uneori cercetării radiologice a esofagului, intestinului.

**După obținerea rezultatelor testelor și analizelor** medicul de familie trebuie se discute datele obținute și să vă comunice modalitățile de tratament.

#### **Tratamentul medicamentos**

Dacă diagnosticul de sclerodermie sistemică este deja stabilit, medicul evaluează severitatea bolii și criteriile de spitalizare.

Diagnosticul de sclerodermie sistemică odată stabilit necesită modificarea stilului de viață și inițierea tratamentului conform formei clinice a bolii, a gradului ei de activitate, afectărilor organelor concrete. Medicamentele prescrise se folosesc, de obicei, timp îndelungat. Medicul trebuie se va familiarizeze cu efectele lor adverse pe care le puteți observa chiar Dvs, sau sunt observate la cercetarea analizelor de sînge și urină colectate în mod regulat la un interval stabilit de medic.

Informație despre boala Dumneavoastră puteți obține și pe saiturile următoare:

- [www.scleroderma.org](http://www.scleroderma.org) -- Scleroderma Foundation
- [www.srfcure.org](http://www.srfcure.org) -- Scleroderma Research Foundation
- [www.arthritis.org](http://www.arthritis.org) -- The Arthritis Foundation
- [www.niams.nih.gov](http://www.niams.nih.gov) -- National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases
- [www.rheumatology.org](http://www.rheumatology.org) -- American College of Rheumatology
- [www.sclero.org](http://www.sclero.org) -- International Scleroderma Network
- [www.sctc-online.org](http://www.sctc-online.org) -- Scleroderma Clinical Trials Consortium
- [www.phassociation.org](http://www.phassociation.org) -- Pulmonary Hypertension Association

#### **Bibliografie**

1. Charles C, Clements P, Furst DE. Systemic sclerosis: hypothesis-driven treatment strategies. *Lancet* 2006; 367: 1683–1691.
2. Ghid de diagnostic și tratament al hipertensiunii arteriale pulmonare. Grupul de lucru al Societății Europiene de Cardiologie. *European heart Journal* 2004;25:2243-2278 ([www.cardioportal.ro](http://www.cardioportal.ro))
3. Ghid Sclerodermia sistemică (manifestări cutanate). Societatea Română de Dermatologie ([www.srd.ro](http://www.srd.ro))
4. 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;23:581-90.
5. Kowal-Bielecka O. Et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). *Annals of the Rheumatic Diseases*, may, 2009, vol.59, nr.5: 620-628 ([www.eular.org](http://www.eular.org))
6. Matucci-Cerinic Marco, Steen Virginia, Furst Daniel, Seibolb James. Clinical trials in sistemic sclerosis: lessons learned and outcomes. *Arthritis Research and Therapy* 2007, 9(suppl.2): 10.1186/ar.2191 ([www.arthritis\\_research.com](http://www.arthritis_research.com))
7. Mauree N. Mayes M. Systemic Sclerosis A. Clinical Features. *Primer on rheumatic Diseases*, thirteenth edition, editd by John H. Klippel - Springer 2008, p.343-362.
8. Mouthon L, Guillevin L, Humbert M. Pulmonary arterial hypertension: an autoimmune disease? *Eur Respir J* 2005;26(6):986-8.
9. Steen VD: Systemic sclerosis in Rheumatology, edited by Marc C. Hochberg, fourth edition, Mosby-Elsevier, 2008, p1361-1415.

- 10.** Steen VD: Scleroderma renal crisis. *Rheum Dis Clin North Am* 2003, 29:315-333.
- 11.** Steen VD: Autoantibodies in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 2005, 35:35-42.
- 12.** Walsh N. Scleroderma guidelines issued. (News)(EULAR). *Skin and Allergy News*, 2007  
([www.neghbeam.com](http://www.neghbeam.com))