

Introduksjon

Sir William Osler beskrev i 1898 systemisk sklerose på denne måten: "In its more aggravated forms, diffuse scleroderma is one of the most terrible of all human ills. Like Tithoneus to "wither slowly", and like him to be "beaten down and marred and wasted" until one is literally a mummy, encased in an ever shrinking, slowly contracting skin of steel, is a fate not pictured in any tragedy, ancient or modern".

[1]

Systemisk sklerose (sklerodermi, SSc) er en sjelden bindevevssykdom som er karakterisert av en systemisk inflammasjonstilstand med sirkulerende autoantistoffer, en vaskulopati med endoteldysfunksjon og obliterasjon av karlumen, og økt kollagen dannelse med fibrosedannelse i hud og indre organer. Av sistnevnte er særlig lunger, gastrointestinaltractus, hjerte og nyrer affisert. Blant de vanligste komplikasjonene er digitale ulcerasjoner (DU), interstitiell lungesykdom (ILD), pulmonal arteriell hypertensjon (PAH) og en spesiell form for akutt nyresvikt ("scleroderma renal crisis", SRC). Det kliniske bildet er relativt ensartet, men sykdommen kan variere fra person til person når det gjelder debutform, forløp og alvorlighetsgrad. Imidlertid er en fortykning av huden selve hovedkjennemerket på SSc, selv om noen få pasienter ikke har slik hudaffeksjon (systemisk sklerose sine scleroderma). Raynauds fenomen sees også hos de aller fleste pasientene.

Medisinsk praksis er full av mer eller mindre veldokumenterte "sannheter" og dogmer; ting som "alle vet". Imidlertid er det ikke alle disse påstandene det er like lett å finne grunnlag for i faglitteraturen. Når det gjelder systemisk sklerose, er en av disse "sannhetene" at den tidsmessige sammenhengen mellom debut av Raynauds fenomen og debut av hudaffeksjon har noe å si for sykdommens prognose.

I denne prosjektoppgaven vil jeg se nærmere på dette. Jeg vil både undersøke hva som finnes av opplysninger i tilgjengelig medisinsk litteratur, og gjøre egne analyser av data fra en nylig opprettet database over norske pasienter med SSc. I tillegg vil jeg redegjøre for generelle aspekter ved sykdommen.

Epidemiologi: Insidens, prevalens og demografiske trekk

Epidemiologiske studier har vist en varierende insidens og prevalens i forhold til hvilket land/område som er studert, hvilken tidsperiode studien er fra, og hva slags sykdomsdefinisjon som er brukt. Generelt har de fleste nyere studier vist en høyere insidens og prevalens i USA enn i Europa. I en stor studie fra Detroit fant Mayes en insidens på 19,3 nye tilfeller per million voksne per år og en prevalens på 276 per million voksne.^[2] Roberts-Thomson fant lignende tall i Australia, med en insidens på 22,8 og en prevalens på 233 tilfeller per million.^[3] Studier fra England og Finland har derimot vist en insidens på om lag 4 tilfeller per million voksne per år^[4, 5] og en islandsk studie en insidens på 3,8 tilfeller per million innbyggere per år.^[6] En gresk studie^[7] fant en noe høyere aldersjustert insidens på 11 tilfeller per million innbyggere per år, og en aldersjustert prevalens på 154 tilfeller per million innbyggere. I Storbritannia har man funnet en prevalens på 82 tilfeller per million innbyggere^[8] og 31 per million voksne innbyggere.^[4] Det er foreløpig ingen befolkningsstudier som har beregnet insidens og prevalens av SSc i Norge, men i en sykehusbasert studie fra 1995 ble den norske insidensen estimert til å ligge mellom 2 og 19 nye tilfeller per million innbyggere per år.^[9]

I likhet med andre bindevevssykdommer sees SSc hyppigst hos kvinner. Insidensforholdet mellom kjønnene har variert noe mellom ulike epidemiologiske studier, men ligger oftest rundt 3-4:1. ^[10, 11] Steen fant i 1997 at denne forskjellen var litt større for kvinner i fertil alder. ^[12] Sykdommen debuterer vanligvis i 40-årene, og debutalderen er noe lavere hos kvinner og afroamerikanere. ^[11] SSc kan også sees hos barn, men dette er sjeldent (prevalens er anslått til 1 tilfelle per million). Pasienter som får sykdommen i barnealder ser dog ut til å ha en bedre prognose enn de voksne pasientene. ^[13] I USA har man sett at prevalensen er høyere hos afroamerikanere enn hos kaukasere. Afroamerikanere har, i tillegg til en tidligere sykdomsdebut, oftere den diffuse varianten av SSc (se senere). ^[11, 14, 15]

Klassifikasjonskriterier, sykdomsvarianter og autoantistoffer

Kriteriene som nå brukes, ble definert av American Rheumatism Association i 1980. ^[16] Hovedkriteriet er en fortykning av huden proksimalt for metakarpofalangeal-leddene, og bikriteriene er sklerodaktyli (dvs. fortykket, stram hud på fingre og tær), pitting-arr på fingrene og radiologisk påvist bibasal lungefibrose. For at diagnosen skal kunne stilles, må enten hovedkriteriet eller to av tre bikriterier være tilstede. Slike kriterier er dog mest ment for bruk i vitenskapelige studier, og er ikke nødvendig for å kunne diagnostisere den enkelte pasient.

I 1988 lanserte LeRoy m.fl. ^[17] en inndeling av sykdommen i en begrenset og en diffus form basert på hudforandringenes utbredelse. I den begrensede formen, lSSc, har pasientene gjerne Raynauds fenomen alene i mange år før andre symptomer blir tydelige. Hudforandringene er begrenset til ekstremitetene (distalt for albue- og kneledd) og ansikt. Hovne fingre ("puffy fingers"), telangiektasier og hudkalsinose er vanlig. Organkomplikasjonene utvikler seg gjerne over lang tid hos lSSc-pasientene. ^[18]

Pasienter med den diffuse sykdomsvarianten, dSSc, har derimot gjerne et mer akutt forløp. Sykdommen kan debutere i form av hevelser i armer og bein, leddsmerter, Raynauds fenomen og slapphet. Hudforandringene kommer raskere enn ved den begrensede formen, de sees per definisjon proksimalt for albuer og knær, og pasientene får gjerne også hudforandringer på truncus. Disse pasientene har økt risiko for nyresvikt og lungefibrose sammenlignet med lSSc-pasienter. ^[11, 18]

Som tidligere nevnt finnes det også en sjelden form for SSc hvor pasienten har autoantistoffer og kliniske funn som kan tyde på SSc, men hvor det ikke sees noen fortykning av huden. Denne formen kalles systemisk sklerose sine scleroderma. ^[19, 20]

Over 95% av SSc-pasientene har autoantistoffer i blodet. Visse autoantistoffer regnes som spesifikke for SSc og sees en sjelden gang hos pasienter med andre former for bindevevssykdom. ^[21] Det er ikke kjent hvilken rolle disse antistoffene spiller i sykdommens patogenese, men de bidrar til å definere undergrupper av sykdom med forskjellige manifestasjoner og forskjellig prognose. Pasientene har som regel kun ett SSc-spesifikt antistoff om gangen, ikke flere samtidig, ^[22] og dette kan gjerne måles allerede ved symptomdebut. De holder seg da til dette ene antistoffet, det sees kun sjelden at pasienter med ett antistoff senere får et annet antistoff i blodet. ^[21] De to vanligste er ACA (anti centromere antibody) og anti-topoisomerase I. Typisk er det slik at ACA er assosiert med

lSSc. Disse pasientene har også en lavere risiko for å utvikle radiologiske fibroseforandringer i lungene. [22] ACA har imidlertid vist seg å være assosiert med isolert PAH. [21, 23] Anti-topoisomerase I sees derimot oftest hos pasienter med dSSc, og er forbundet med en økt risiko for ILD. [11, 22, 24] Et annet autoantistoff forbundet med sykdommen er anti-RNA polymerase III, som også oftest sees hos pasienter med dSSc. Dette antistoffet er assosiert med en økt risiko for SRC (scleroderma renal crisis), men risikoen for ILD ser ut til å være redusert. [15, 21, 23]

Etiologi: Genetikk

SSc er ikke en arvelig sykdom i Mendelsk forstand. Studier har imidlertid vist at førstegradsslektninger av SSc-pasienter har en signifikant økt prevalens av sykdommen i forhold til resten av befolkningen. [25, 26] Det å ha en førstegradsslektning med SSc er dermed den sterkeste hittil kjente risikofaktoren for å utvikle sykdommen. [26] Man har også observert at Choctaw-indianere fra visse områder i Oklahoma i USA har en økt forekomst av SSc. [27] Tvillingstudier har likevel ikke vist et sterkt genetisk grunnlag for denne familiære opphopningen. [28]

Det er dermed lite sannsynlig at ett enkelt gen vil påvirke risikoen for å utvikle SSc i særlig stor grad. Enkelte genalleler og enkelt nukleotidpolymorfismer (SNPs) har dog vist seg å ha en viss sammenheng med SSc. Forskningen på dette området har for det meste dreid seg om gener som har med inflammasjon og immunsystem, karfunksjon og bindevevshomeostase å gjøre. [18] Hittil har resultatene for det meste vært knyttet til immunregulerende gener. En del av genene som er relatert til SSc, viser seg også å være assosiert med andre autoimmune sykdommer, som for eksempel systemisk lupus erythematosus og revmatoid artritt. [29] Man har også funnet en økt forekomst av andre autoimmune sykdommer hos førstegradsslektninger av SSc-pasienter. [30] Man tenker seg derfor at genetikken kan spille en rolle i en felles autoimmun sykdomsmekanisme, hvor multiple genloci utgjør flere risikofaktorer som sammen bidrar til en dysregulering av kroppens immunsystem. [31] Det foregår mye forskning på dette området, og det gjenstår fortsatt å komme nærmere en forklaring på hvordan felles autoimmune genetiske faktorer kan gi seg utslag i forskjellige sykdommer, som for eksempel lupus erythematosus og SSc. Man vet også fremdeles relativt lite om hvordan gener som ikke har med immunregulering å gjøre bidrar i patogenesen. Her har CTGF-genet (se senere) vært foreslått som et mulig område å undersøke nærmere. [30]

Etiologi: Miljøfaktorer

I tillegg til de genetiske faktorene som påvirker individets mottakelighet for å utvikle SSc, kommer de ytre miljøfaktorene. Enkelte studier har for eksempel vist en viss geografisk opphopning av SSc-tilfeller, for eksempel i nærheten av flyplasser i London. [32] Det er også beskrevet at enkelte kjemikalier og medikamenter kan fremkalle et sykdomsbilde som kan ligne på systemisk sklerose. Noen eksempler på slike er PVC, enkelte organiske løsemidler, bleomycin og trikloretylen. [11]

Andre studier har funnet en assosiasjon mellom SSc og miljømessige faktorer, som for eksempel silicastøv. En metaanalyse fra 2010 fant at silica kan

være en signifikant risikofaktor for SSc, særlig hos menn. [33] Fra 1980-tallet og utover ble det også publisert flere kasusbeskrivelser som antydte at det kunne være en sammenheng mellom brystimplantater av silikon og utvikling av SSc. På grunnlag av dette ble det utført store epidemiologiske studier, som ikke greide å påvise noen økt sykdomsrisiko hos kvinner med slike implantater. [11, 34]

Ettersom sykdommen sees hyppigst hos kvinner, har man også forsøkt å undersøke om østrogener og fertilitetsmessige forhold kan ha noen betydning. Dette gjelder blant annet alder ved menarche, antall graviditeter, bruk av p-piller eller postmenopausal hormonbehandling. Sistnevnte har vært assosiert med en økt risiko for SSc, men det er mulig at behandling med både progesteron og østrogen kan redusere denne risikoen noe. [35]

Infeksiøse agens har også vært foreslått som mulige utløsende faktorer for utvikling av SSc. Dette gjelder spesielt cytomegalovirus, Epstein-Barr-virus og parvovirus B19. [36, 37]

I tillegg til en viss genetisk predisposisjon hos individet, har altså visse kjemikalier, silica, infeksjoner og hormonelle forhold hos kvinner blitt trukket frem som mulige risikofaktorer. Hvordan og i hvor stor grad disse ulike miljøfaktorene bidrar til utvikling av SSc, er for en stor del imidlertid fortsatt ukjent, og forskningen på dette området er fremdeles ufullstendig. [38]

Patogenese

Man vet altså fortsatt lite om hva som forårsaker SSc. Når det gjelder selve patogenesen, har man en del mer kunnskap. Denne består av tre elementer: Endotelskade og vaskulopati i små og middelstore kar, en systemisk inflammasjon og immunaktivering, samt den karakteristiske økte syntesen av bindevev i hud og indre organer. Man tenker seg at et komplekst samspill mellom disse tre faktorene fører til at vaskulaturens evne til konstriksjon/dilatasjon og nydannelse svekkes, samtidig som det produseres en økt mengde ekstracellulær matrix. [36] Disse tre elementene kan bidra i ulik grad hos hver enkelt pasient - noen får primært vaskulære komplikasjoner, som for eksempel DU og PAH, mens andre får mer fibrotisk pregede tilstander, som ILD. Både vaskulopati, inflammasjon og fibrose er imidlertid tilstede hos alle pasientene. [11]

Vaskulopati er årsak til mange av de kliniske komplikasjonene man ser ved SSc og er preget av både endotelskade, vasokonstriksjon og hyperplasi av intima med påfølgende innsnevring av lumen. I tillegg ser man en svekket evne til NO-mediert vasodilatasjon og en svekket angiogenese. [11, 36]

Raynauds fenomen, som er et symptom man ser tidlig i forløpet hos SSc-pasienter, skyldes karspasmer i fingrene og er forårsaket av en kraftig økning i aktiveringen av alfa 2-adrenerge reseptorer i glatte muskelceller. [11] Den påfølgende vevsiskemien og reperfusjonen kan medføre skade på endotelceller. Dette kan igjen fremme frigjøring av faktorer som bidrar til ytterligere vaskulopati, blant annet endotelin-1 (ET-1), cytokiner, vascular endotelial growth factor (VEGF) og platelet-derived growth factor (PDGF); se senere. [11]

I tillegg til å fremme vasokonstriksjon, stimulerer ET-1 også til intimahyperplasi med økt mengde kontraktile myofibroblaster. [18, 36] Dette kan skyldes migrasjon av glatte muskelceller, pericytter og/eller endotelceller til intima, samt fra en aktivering av fibroblaster. [11, 36] Prosessen kan sees både i

kapillærer og arterioler, og også i større kar. Lumen fortrenses, og det oppstår med tiden redusert blodgjennomstrømning og vevshypoksi. [18]

Sammen med andre faktorer, som for eksempel cytokiner, frie radikaler og sirkulerende endotelspesifikke autoantistoffer, kan denne hypoksien føre til skade på endotelcellene. [18, 36] Disse frigjør da blant annet ET-1, som i tillegg til den tidligere nevnte intimahyperplasiaen også bidrar til en økt vasokonstriksjon. [18] ET-1 har også en profibrotisk effekt ved at den via reseptorene ETA og ETB stimulerer til en økt ekstracellulær bindevevsproduksjon, samtidig som den hemmer aktiviteten til kollagenaser/matrix-metalloproteinaser som bryter ned ekstracellulær matrix. [11, 36] Endotelskaden fører også til en økt karpermeabilitet, noe som stemmer godt med at SSc-pasientene gjerne får ødemdannelse i hud tidlig i forløpet. [36, 38]

Vevshypoksien medfører også et fysiologisk behov for remodellering og nydannelse av blodkar. Hos SSc-pasienter mener man at disse prosessene er svekket ved at både endotelcellereparasjonen og angiogenesen er dysregulert og utilstrekkelig. Man har blant annet sett at forstadier til endotelceller har en svekket differensieringsevne hos SSc-pasienter. [36]

Til tross for denne feilregulerte angiogenesen, har fibroblaster hos SSc-pasienter vist en sterkt økt ekspresjon og utskillelse av VEGF (vascular endothelial growth factor), som normalt sett skal ha en potent angiogenesefremmende effekt. [36, 38] Man tror at denne økte mengden av VEGF kan føre til ytterligere vaskulopati framfor å stimulere til en effektiv nydannelse av kar. Dyreforsøk har implisert at det i stedet oppstår et uhensiktsmessig og kaotisk nettverk av kapillærer, som kan ligne de endrede kapillærene man ser i neglesengen hos pasienter med SSc. [38]

Fibrosen man ser ved SSc er karakterisert ved at den normale bindevevsarkitekturen gradvis ødelegges og erstattes av et tettere og fastere bindevev. Hos SSc-pasienter ser man for eksempel opphopning av en spesiell type kollagen, type VII, som hos friske kun finnes i basalmembranen. De har også en økt mengde kryssbindinger mellom kollagenfibriller sammenlignet med friske. [11] En aktivering av mesenchymale celler samt en økt mengde fibroblaster fører til økt produksjon av kollagen og ekstracellulær matrix. Samtidig er mekanismene for nedbrytning av bindevev svekket. [11]

Fibroblaster er en type bindevevsceller som spiller en viktig rolle når det gjelder sårtilheling. De har både proinflammatoriske, kontraktile og biosyntetiske egenskaper. Fibroblastenes funksjon er nøye regulert hos friske, og aktiviteten til disse cellene er vanligvis selvbegrensende. [11] Hos SSc-pasienter skjer det en svikt i denne reguleringen. Det er beskrevet en egen "SSc-fenotype" av fibroblaster, med en økt ekspresjon av kollagengener og økt syntese av bindevevsfibre. Slike fibroblaster skiller også ut profibrotiske cytokiner og kjemokiner. Det er foreslått at denne dysfunksjonen blant annet kan skyldes en autokrin påvirkning fra TGF β , transforming growth factor β . Forsøk på fibroblaster in vitro har vist at når de påvirkes av dette stoffet, vil de utvikle en fenotype som ligner den man ser hos SSc-pasienter. [11, 39]

TGF β , transforming growth factor β , er et cytokin som spiller en nøkkelrolle i den fysiologiske remodelleringen av bindevev. Det foreligger vanligvis i en biologisk inaktiv form i ekstracellulær matrix, og kan aktiveres ved vevsskade. [11] TGF β har mange ulike profibrotiske egenskaper. Den stimulerer til økt syntese av bestanddeler i ekstracellulær matrix, som for eksempel kollagen og

proteoglykan. Den bidrar også til at ekstracellulær matrix blir fastere ved at den fremmer økt kryssbinding mellom kollagenfibriller. Samtidig hemmer den matrix-metalloproteinaser som bryter ned ekstracellulær matrix. TGF β stimulerer også fibroblastene til økt proliferasjon samt differensiering til myofibroblaster med kontraktile egenskaper, i tillegg til at den hemmer apoptose av fibroblaster. ^[11] Myofibroblastenes rolle er vanligvis knyttet til sårtilheling, hvor de bidrar til en midlertidig kontraksjon av granulasjonsvev før de senere forsvinner. Hos SSc-pasienter ser man imidlertid at myofibroblaster blir værende i bindevevet, hvor de bidrar til en kontraksjon av selve bindevevet og en slags kronisk arrdannelse. ^[11]

TGF β kan virke via flere ulike intracellulære signalmekanismer. En av disse involverer Smad-proteiner i cytoplasma. Når TGF β binder seg til sin reseptor i plasmamembranen, fosforyleres reseptoren. Dette fører til en kaskadeaktig aktivering av flere Smad-proteiner i cytoplasma. Disse proteinene går sammen og danner komplekser, som går inn i cellekjernen. Her binder de seg til aktuelle mål-gener på DNA, som for eksempel kollagengener, og rekrutterer også andre transkripsjonsfaktorer. ^[11, 38]

Andre intracellulære signalmekanismer involverer blant annet MAP-kinaser og tyrosinkinase c-Abl. Sistnevnte er med på å regulere cellens proliferasjon og overlevelse. TGF β aktiverer c-Abl, som igjen aktiverer transkripsjonsfaktoren Egr-1. Egr-1 kan også induseres raskt i cellene som respons på hypoksi og celleskade. ^[11] Denne transkripsjonsfaktoren stimulerer ekspresjonen av kollagengener samt en differensiering av fibroblaster til myofibroblaster. I tillegg øker den syntesen av TGF β og TGF β -reseptor. SSc-pasienter har vist seg å ha en økt aktivitet av både c-Abl og Egr-1. ^[11]

Nab2 er en annen transkripsjonsfaktor som motvirker de profibrotiske effektene til Egr-1. Vanligvis stimuleres denne av TGF β , slik at man får en selvbegrensende negativ feedback-effekt. Muligens kan Nab2s funksjon være svekket hos SSc-pasienter, slik at TGF β ikke lenger holdes i sjakk og de fibrotiske effektene dominerer. ^[11]

Connective tissue growth factor, CCN2, er et stoff som innehar en viktig rolle i reguleringen av angiogenese, sårtilheling og i fosterutviklingen. ^[11, 40] CCN2 stimuleres blant annet av TGF β , VEGF (se senere), ET-1 og hypoksi, ^[36] og har in vitro vist seg å forsterke de tidligere nevnte profibrotiske effektene av TGF β . ^[41] I normalt vev er nivåene av CCN2 nesten ikke målbare, mens de er tydelig forhøyet hos pasienter med SSc. ^[36] Fibroblaster med "SSc-fenotypen" har også vist seg å ha en økt ekspresjon av CCN2. ^[38] I tillegg korrelerer serumnivået av CCN2 hos SSc-pasienter med graden av fibrose i hud og lungevev. ^[11, 42]

PDGF (platelet-derived growth factor) er et protein som i hovedsak virker på stromalt vev i forbindelse med sårtilheling. Det ble først isolert fra trombocytter, derav navnet, men PDGF skilles også ut fra makrofager, endotelceller og fibroblaster. ^[11] PDGF har en potent mitogen effekt på fibroblaster, og fremmer også syntese av ekstracellulær matrix samt sekresjon av TGF β . ^[11, 43] Man har observert en økt ekspresjon av PDGF og PDGF-reseptor i hud ^[44] og bronkoalveolær lavage-væske ^[45] fra pasienter med SSc.

I tillegg til fibrosen og vaskulopatien som er omtalt over, vil SSc-pasienter også ha immunologiske forandringer. Dette ser man for eksempel gjennom tilstedeværelsen av autoantistoffer i serum. Disse antistoffene kan ha betydning for patogenesis, og er rettet mot bl. a. endotelceller, fibroblaster og fibrillin.

Spesielt antistoffer mot endotelcellene anses å ha en patogenetisk betydning fordi de kan forårsake apoptose og dermed endotelskade.^[15, 46]

Tidlig i forløpet akkumuleres det leukocytter, monocytter og makrofager i affisert vev som respons på denne endotelskaden.^[18] B-celler differensierer til plasmaceller som skiller ut ulike antistoffer, som stimulerer den autoimmune prosessen ytterligere. T-celler differensierer i retning Th2-celler, som skiller ut ulike interleukiner, blant annet IL-4 og IL-13. Disse har en profibrotisk effekt, blant annet ved å øke makrofagenes produksjon av TGF β og ved å stimulere fibroblaster til økt proliferasjon og kollagensyntese.^[38]

Det medfødte immunforsvaret har i økende grad også blitt trukket frem som et element i den autoimmune patogenesen ved SSc. Blant annet har interferoner og toll-like receptors blitt trukket frem som viktige elementer. Anti-topoisomerase I danner immunkomplekser som aktiverer toll-like receptors i immunceller. Dette stimulerer til en økt produksjon av interferoner. Det er observert at pasienter med SSc har en økt ekspresjon av interferon-relaterte gener, men det er foreløpig noe uklart hvordan dette bidrar til patogenesen.^[38]

Klinikk: Symptomer, organmanifestasjoner og komplikasjoner

Sykdomsdebut. Raynauds fenomen og karforandringer

Tidlige symptomer kan for eksempel være hovne fingre, slapphet, leddsmerter og muskelsmerter. Hos noen debuterer sykdommen med symptomer som skyldes affeksjon av indre organer, for eksempel reflux eller dyspné. Imidlertid er Raynauds fenomen (RP) vanligvis det første symptomet. Dette er en karspasm i fingrene, eventuelt også i tærne, som kan fremprovoseres av kulde. Klassisk Raynaud er beskrevet som en fargeforandring i tre faser, selv om det imidlertid er ganske vanlig at ikke alle stadiene er til stede hos en gitt pasient. Fingrene blir først hvite som følge av karkonstriksjonen. Deretter kommer en påfølgende blålig misfarging som skyldes iskemi og deoksygenert hemoglobin. Til slutt sees en reaktiv hyperemi, og fingrene blir røde. Mange beskriver også en samtidig ubehagelig, prikkende følelse i fingrene.

Ved langvarig RP kan det oppstå komplikasjoner i form av sårddannelser og arr ("digital pits", som jo er ett av bikriteriene for systemisk sklerose). Det kan også oppstå langvarig iskemi i fingertuppene med vevstap, gangren og digitale ulcerasjoner (DU) til følge.

Pasienter med SSc har karakteristiske forandringer i små kar. Disse kan sees ved mikroskopi av kapillærene i neglesengen. Ved lSSc sees det typisk dilaterte kapillærer ("slow phase"), mens dSSc-pasienter gjerne har dilaterte kapillærer i tillegg til avaskulære områder ("active phase"). Hos SSc-pasienter ser man også gjerne tegn til neoangiogenese, "bushy capillaries", samt kjempekapillærer. Slik kapillaroskopi er nyttig i diagnostikk og prognostisk vurdering tidlig i sykdomsforløpet.^[15, 47]

Hudforandringer

Dette er det mest karakteristiske funnet ved SSc, og kan opptre i tre stadier. Initialt sees en ødematøs, inflammatorisk fase. Hender og fingre hovner opp, huden føles stram, og de små rynkene over fingerleddene kan forsvinne. Huden tørker ut og sprekker opp. Denne første fasen går etter hvert over til en fortykning og fibrose av huden. Hudfibrosen begynner vanligvis distalt for MCP-leddet, og

kan spre seg proksimalt i varierende grad. Huden blir tykk og adhererer til underliggende subkutant vev. Pasienten opplever hårtap og nedsatt svette i huden på ekstremitetene etter som den økte mengden bindevev "tetter igjen" hårfollikler og kjertler. Fibrosen vil også indirekte føre til nedsatt bevegelse i ledd. Det oppstår karakteristiske ansiktsforandringer: de normale hudfoldene forsvinner, leppene blir smalere og munnen mindre ("karpemunn"). Det er gjerne i dette stadiet at den kliniske SSc-diagnosen stilles. Etter at denne fibrotiske prosessen har pågått i flere år, blir dermis igjen mykere og hudforandringene går over i en atrofisk fase. Huden går enten tilbake til sin normale tykkelse, eller blir enda tynnere enn den var i utgangspunktet. [15]

Andre vanlige hudmanifestasjoner er telangiektasier, subkutan kalsinose og "pitting scars" på fingertuppene. [15]

Gastrointestinale manifestasjoner

Fordøyelsessystemet er meget hyppig affisert hos pasientene. Øsofagusaffeksjon kan sees hos opptil 90% av pasientene. [48] Selv asymptomatiske pasienter får gjerne påvist motilitetsforstyrrelser dersom man undersøker dem. Hele gastrointestinaltractus kan bli rammet. Forandringene skyldes antakelig en atrofi av glatt muskulatur, blant annet på bakgrunn av endringer i små kar. Symptomene kan ha varierende alvorlighetsgrad og sees hos både lSSc- og dSSc-pasienter.

Dysmotilitet i nedre deler av øsofagus sees svært hyppig. Vanlige symptomer herfra er dysfagi og refluxplager. Det forekommer også blødninger fra slimhinnen i ventrikkelen på grunn av telangiektasier i mucosa, såkalt "watermelon stomach". Dysmotilitet i tynn- og tykktarm kan medføre et varierende avføringsmønster, malabsorpsjon, oppblåsthet og i sjeldne tilfeller også pseudo-obstruksjon (funksjonell ileus). [15]

Lunger

Lungesykdom er den ledende dødsårsaken hos pasienter med SSc. [49] De vanligste manifestasjonene er interstitiell lungesykdom (ILD) og pulmonal arteriell hypertensjon (PAH).

ILD er karakterisert av fibrose og inflammasjon i lungene. Den forekommer hos både dSSc- og lSSc-pasienter, men sees hyppigere ved dSSc [50-56] og hos anti-Scl 70-positive pasienter. [54, 56-65] Pasienter med ILD plages av anstrengelsesdyspnø og tørrhoste. Ved auskultasjon kan man høre knatrellyder. Forandringene kan sees på røntgen eller HR-CT thorax. Spirometri og diffusjonskapasitets-testing viser en reduksjon i den totale lungekapasiteten, en redusert FVC og et restriktivt mønster.

PAH sees oftest isolert, men forekommer også sekundært til ILD. Førstnevnte isolerte form utvikles ofte sent i forløpet hos pasienter med lSSc, men sees også tidlig i forløpet hos både lSSc- og dSSc-pasienter. [66, 67] Klinisk sees dyspnø uten andre tegn til ILD, og slapphet/fatigue kan være fremtredende. Ved klinisk undersøkelse kan man finne en tredje hjertetone, og det kan være tegn til høyresidig hjertesvikt med halsvenestuvning, hepatomegali, ascites og ødem i underekstremitetene. Ved utredning vil disse pasientene ha en redusert diffusjonskapasitet (DLCO), men normale lungevolum ved spirometri. Ekkokardiografi kan gi mistanke om PAH, og høyresidig hjertekateterisering bekrefter diagnosen. PAH hos pasienter med SSc er en svært alvorlig diagnose med høy mortalitet. [15, 55, 67, 68]

Hjerte

Hjertemanifestasjonene er ofte asymptomatiske, men ved obduksjon finnes hyppig forandringer i hjertet, som for eksempel fibrose og betennelsesinfiltrater i myokard. Hjertet er oftest affisert hos pasienter med dSSc. [69] Kliniske manifestasjoner omfatter blant annet perikardvæske, perikarditt, arytmier og dilatert kardiomyopati. Sent i forløpet kan det også sees hjertesvikt. [11]

Arytmiene kan for eksempel skyldes fibrose i de elektriske ledningsbanene i hjertet. Ekstrasystoler sees hyppig, og supraventrikulære takykardier forekommer også. Arytmier sees hyppigst hos dSSc-pasienter og er assosiert med en dårligere prognose. [15, 70]

Nyrer

Såkalt "scleroderma renal crisis" (SRC) skyldes karforandringer og er en alvorlig komplikasjon hos SSc-pasienter. Før ACE-hemmerne kom på markedet, var SRC den ledende årsaken til morbiditet og mortalitet hos pasientene. SRC forekommer fortsatt, men ved tidlig og aggressiv behandling er prognosen nå mye bedre enn tidligere. [71] SRC sees hos om lag 10% av pasientene. Det forekommer nesten utelukkende hos pasienter med dSSc og da ganske tidlig i forløpet, helst i løpet av de første tre årene. [11, 52, 72, 73] Behandling med høydose kortikosteroider (mer enn 15 mg prednisolon daglig) har også vist seg å være assosiert med en økt forekomst av SRC. [74]

Klinisk sees typisk raskt progredierende hypertensjon. Tilleggssymptomer og –funn kan for eksempel være hodepine, synsforstyrrelser, ødem i lunger og underekstremiteter og øyebunnsforandringer. Bildet kan til forveksling ligne malign hypertensjon, og ved sykehusinnleggelse er det viktig å få fram at pasienten har systemisk sklerose slik at man raskt kan igangsette korrekt behandling (dvs. ACE-hemmere). [15]

Av og til kan pasienter ha en normotensiv SRC. De vil da ha en raskt progredierende nyresvikt uten hypertensjon. En studie fra 1989 rapporterte at 11% av SRC-pasientene ikke hadde hypertensjon. [75] Disse pasientene har en dårligere prognose. [76]

Muskler og skjelett

Symptomer fra bevegelsesapparatet er meget hyppig ved SSc. Muskelsvakheter og generell fatigue er vanlig. Ledd- og muskelsmerter sees tidlig i forløpet, og hos noen pasienter kan det også utvikle seg en inflammatorisk artritt. Det er da vanlig med affeksjon av PIP-, MCP-, ankel- og håndledd. Leddhevelsen kan imidlertid være vanskelig å oppdage på grunn av den fortykkede huden.

"Tendon friction rubs" kan palperes over ledd i ekstremitetene, og sees hyppigst hos dcSSc-pasienter. [51, 52] En studie har vist at et slikt funn er assosiert med en økt risiko for hjerte- og nyreaffeksjon, samt med en redusert overlevelse. [15, 51]

Systemisk sklerose og malign sykdom

Systemisk sklerose er assosiert med visse kreftformer og kan manifestere seg som et paraneoplastisk syndrom. Pasientene har også en noe økt risiko for lungekreft, særlig de som har en underliggende lungefibrose. Enkelte studier har også antydnet en mulig økt risiko for brystkreft. [77] Kronisk reflux hos SSc-pasienter medfører

som hos andre en økt risiko for å utvikle Barrett's øsofagus, som igjen øker risikoen for å utvikle et adenocarcinom i spiserøret.^[15]

En kohortstudie fra 2005 viste også en signifikant økt insidens av plateepitelcarcinom i tungen hos pasienter med dSSc.^[78]

Behandling

Sykdomsmodulerende behandling

Få av de medikamentene som i dag brukes som sykdomsmodulerende behandling hos SSc-pasienter har blitt testet nøye i placebokontrollerte studier. I de tilfellene der dette har blitt gjort, har resultatene stort sett vært skuffende.^[11] Så langt finnes det altså dessverre ingen behandling som har vist overbevisende effekt på selve sykdomsprosessen. Som tidligere nevnt er patogenesen ved systemisk sklerose tredelt: Vaskulopati, immunologisk aktivering og fibrose. Man har altså grovt sett tre potensielle angrepspunkter for behandling av selve sykdomsprosessen.

Man har så langt ikke greid å finne noen medikamenter med en klar antifibrotisk effekt hos SSc-pasienter. D-penicillamin har vært brukt, men en dobbeltblind, randomisert kontrollert studie viste ingen forskjell på effekten av høydose- og lavdosebehandling med dette medikamentet.^[79] Interferoner og relaxin har også vært undersøkt, men har så langt ikke vist noen overbevisende antifibrotisk effekt.^[11] Imatinib-mesylat er en tyrosinkinasehemmer som hemmer aktiviteten til c-Abl, som er et viktig intracellulært signalmolekyl i virkningsmekanismen til TGF β . Den hemmer også PDGF-reseptoren. In vitro- og dyrestudier har vist lovende resultater, og det pågår i øyeblikket kliniske studier.^[11, 80, 81]

Immunmodulerende behandlingsstrategier har også vært forsøkt. Cyklofosfamid er et medikament med immunsupprimerende effekt som brukes ved en del andre autoimmune sykdommer, og mindre studier har indisert at cyklofosfamid kan ha effekt på lungefibrose og ILD. To randomiserte kontrollerte studier har undersøkt dette nærmere. Den ene fant en moderat, men statistisk signifikant forbedring i FVC i tillegg til forbedring av hudfibrosen etter ett års peroral behandling. To år etter avsluttet behandling var imidlertid ingen av disse forbedringene tilstede.^[82] En annen studie, hvor pasientene fikk intravenøs cyklofosfamidbehandling i tillegg til lavdose prednisolon og azathioprin, viste en forbedret FVC som dog ikke var statistisk signifikant ($p = 0,08$).^[83]

Metotrexat kan ha en viss effekt på hudfibrosen. En randomisert, kontrollert studie fra 2001 konkluderte med at metotrexat ikke har signifikant effekt på tidlig dSSc.^[84] Etersom hudsymptomene etter en tid vil gå tilbake (atrofisk fase), er det ikke alltid like god indikasjon for å behandle kun hudplagene alene. Metotrexat kan imidlertid brukes dersom pasienten har for eksempel artritt eller myositt.^[11]

Hittil har man altså ikke greid å finne noen behandling som påvirker sykdomsforløpet og bremser sykdomsutviklingen i overbevisende grad. Imidlertid har man med årene funnet fram til behandlingsmuligheter for flere av organmanifestasjonene. Individuelle risikovurderinger av hver enkelt pasient og regelmessige kontroller hvor man undersøker for de viktigste og hyppigste

komplikasjonene er derfor viktig, slik at man kan komme tidlig i gang med behandling når disse oppstår.

RP og DU

RP er den hyppigste manifestasjonen hos SSc-pasienter, og finnes hos 95%.^[11] Pasientene bør informeres om at kulde og røyking kan forverre plagene.^[85] En studie fra 2002 viste at røykere har om lag 3-4 ganger økt risiko for å utvikle vaskulære komplikasjoner i fibrene.^[86]

Kalsiumhemmere, f. eks nifedipin, virker vasodilaterende og kan bidra til å redusere intensitet og frekvens av RP. De regnes gjerne som førstevalg i behandlingen av RP, men er imidlertid ofte forbundet med bivirkninger som for eksempel hypotensjon og perifere ødemer.^[11] Disse kan man dels unngå ved å justere seg langsomt opp til ønsket dose. Man kan eventuelt forsøke behandling med losartan (angiotensin II-reseptorantagonist), fluoxetin (SSRI) eller α -blokkere.^[11, 85, 87]

Den midlertidige vasospasmen ved RP kan, sammen med vaskulopatiene man ser ved SSc, føre til utvikling DU og kritisk digital iskemi. Prostacykliner er stoffer som frigjøres fra endotelceller og som gir kraftig vasodilatasjon. Iloprost er en syntetisk fremstilt variant, og kan gis ved infusjon eller inhalasjon. Iloprostinfusjoner har i flere studier vist seg å kunne redusere frekvensen og intensiteten av RP, samt forbedre sårtilhelingen ved DU. I England er iloprostinfusjon en mye brukt behandling ved kritisk digital iskemi.^[85] Iloprost kan også hemme fibroblastenes produksjon av CCN2 og dermed ha en antifibrotisk effekt.^[88]

Sildenafil, som virker ved å fremme den vasodilaterende effekten av NO, kan fremme tilheling av DU^[89] samt redusere hyppigheten og varigheten av RP.^[85]

Som tidligere nevnt kan endotelin frigjøres fra karveggen som respons på endotelskade. Endotelin-1 virker som en potent vasokonstriktor og fremmer intimahyperplasi. I en nylig publisert randomisert kontrollert studie fant man at bosentan, en ikke-selektiv endotelinreseptorantagonist, forebygger utvikling av nye sår hos pasienter med DU. Bosentan hadde imidlertid ingen effekt på tilheling av eksisterende sår.^[90]

ILD og PAH

Til tross for at ILD er en viktig årsak til morbiditet og mortalitet hos SSc-pasienter, har man til nå ikke funnet noen behandling med overbevisende effekt.^[11] Behandlingen av ILD er i hovedsak basert på immunsuppresjon.

Kortikosteroider og syklofosfamid har blitt mye brukt. Som tidligere nevnt har det blitt gjort to store studier som ikke har vist noen overbevisende effekt av syklofosfamid ved ILD. Bruk av steroider er heller ikke godt dokumentert. På grunn av mange bivirkninger og dessuten økt risiko for SRC, anbefales kortikosteroider kun til pasienter med alvorlig og progredierende ILD.^[91]

Mykofenolatmofetil har vist lovende resultater i mindre studier og tas i økende grad i bruk i behandlingen av SSc-pasienter med ILD.^[91] Det gjenstår imidlertid en del forskning før man vet noe sikkert om den reelle effekten. Man har også forsøkt ulike antifibrotiske strategier i behandlingen av ILD, blant annet D-penicillamin, interferon og relaxin, uten at man til nå har funnet noen effektiv antifibrotisk behandling.^[91]

Når det gjelder behandlingen av PAH, er situasjonen litt lysere. Det har skjedd store fremskritt på dette området de siste 15 årene. Behandling med intravenøs epoprostenol, et prostasyklin med blant annet vasodilaterende og antiproliferative egenskaper, har vist en bedring i overlevelse. [92]

Randomiserte kontrollerte studier har også vist en gunstig effekt av behandling med peroral bosentan (ikke-selektiv endotelinreseptorantagonist) ved PAH. [93] Blant annet har en fransk kohortstudie fra 2010 vist en økt overlevelse hos SSc-PAH-pasienter behandlet med bosentan. [94] I den senere tid har det også blitt utviklet selektive endotelinreseptor A-antagonister, som ambrisentan og sitaxsentan. Endotelinreseptor B har nemlig vist seg å ha en vasodilaterende effekt, mens den vasokonstringerende effekten utøves via endotelinreseptor A. [95] Sitaxsentan har vist gunstige effekter hos en gruppe pasienter med PAH (både idiopatisk og SSc-relatert PAH) i en randomisert, kontrollert studie. Ambrisentan har også vist lovende resultater. Hvilke praktiske og terapeutiske konsekvenser denne muligheten for reseptorselektivitet har, er imidlertid fortsatt relativt usikkert. [95]

Både sildenafil og tadalafil har i dobbeltblinde, randomiserte kontrollerte studier vist effekt hos pasienter med PAH, blant annet ved å forbedre den fysiske yteevnen hos pasientene. [95]

Nyrer

SRC var tidligere den mest fryktede og dødelige komplikasjonen ved SSc. Da ACE-hemmerne kom på markedet på slutten av 70-tallet, endret dette bildet seg. Disse medikamentene har bidratt til at under av SRC-pasientene behøver dialyse, og gir ofte en normalisering av blodtrykket. [11] De forebygger imidlertid ikke SRC. To studier fra 2007 og 2008 har antydnet at pasienter som av en eller annen grunn har fått ACE-hemmere før de får SRC, faktisk har en dårligere prognose. [96, 97] Angiotensin II-reseptorantagonister har ikke like god effekt på blodtrykk og nyrefunksjon. Som tidligere nevnt har flere studier vist at bruk av prednisolon i høye doser (over 15 mg daglig) kan øke risikoen for SRC. [11]

Prognosen hos pasienter med SRC avhenger av at tilstanden oppdages på et tidlig stadium. Pasienter med økt risiko for SRC, for eksempel pasienter med tidlig dSSc, bør følges ekstra nøye opp med tanke på blodtrykket, og man bør unngå å behandle dem med glukokortikoider. [18]

Gastrointestinal affeksjon

Pasienter med refluxplager kan behandles med syrepumpehemmere, eventuelt i kombinasjon med motilitetsstimulerende midler. Syrepumpehemmere kan forebygge øsofagitt og Barretts metaplasi. [11]

Telangiektasier i ventrikkelslimhinnen, såkalt "watermelon stomach", kan gi en okkult blødning med senere anemiutvikling, og hos noen også akutt stor blødning. Pasienter med slik ventrikkelaaffeksjon kan behandles med endoskopisk laserkoagulasjon. [11]

Hjerteaffeksjon

Behandlingen av SSc-pasienter med affeksjon av hjertet er ikke veldig forskjellig fra den behandlingen pasienter uten SSc får. Man kan behandle med antiarytmika eller pacemaker ved signifikante arytmier. Ved hjertesvikt følger man stort sett vanlige retningslinjer for behandling. Det er ingen holdepunkter for at

immunmodulerende eller vasodilaterende behandling har noen effekt på den typen hjerteaffeksjon som sees hos SSc-pasienter. [11]

Fremtidige behandlingsmuligheter

Vår kunnskap om patogenesen ved systemisk sklerose øker stadig, noe som innebærer at flere nye behandlingsmetoder nå er under utprøving. Endotelin er som tidligere nevnt en vasokonstriktor, men stoffet har også vist seg å bidra til økt fibrose. Det undersøkes derfor om bosentan kan ha effekt hos pasienter med interstitiell lungesykdom. Man har også undersøkt om monoklonale antistoffer mot TGF- β kan ha effekt, særlig hos dcSSc-pasienter tidlig i forløpet.

Angiogenesen kan også være et potensielt fremtidig angrepspunkt for behandling, og dyreeksperimenter med VEGF (vascular endothelial growth factor) har vist lovende resultater. VEGF er derfor nå under utprøving på visse iskemiske tilstander, for eksempel koronarsykdom. [46]

Prognostiske faktorer

Demografiske faktorer

Mange studier har vist at menn med SSc har dårligere overlevelse og/eller høyere mortalitet enn kvinner. [2, 50, 62, 68, 69, 98-109] Noen studier har også vist at menn kan ha mer alvorlige sykdomsmanifestasjoner, for eksempel restriktiv lungesykdom [64, 110] eller pulmonal arteriell hypertensjon. [111] Menn har også hyppigere digitale ulcerasjoner enn kvinner. [112, 113] Det foreligger imidlertid også mange studier som ikke har greid å få frem noen signifikant forskjell i overlevelse mellom kjønnene. [55, 70, 102, 114-123] Enkelte studier har også antydnet at kvinner med SSc har høyere dødelighet enn menn sammenlignet med bakgrunnspopulasjonen, dvs. at kvinner har høyest SMR (standard mortality ratio). [7, 124, 125] Litteraturen er altså dels sprikende når det gjelder kjønnets betydning for prognosen.

De fleste studier har også funnet at jo eldre pasienten er når sykdommen bryter ut, jo dårligere er overlevelsen/dødeligheten. [2, 55, 67, 68, 99, 100, 103-105, 114, 117, 119-122, 124, 126-131] Eldre pasienter har dårligere prognose ved SRC [71] og pulmonal hypertensjon [111], har dårligere lungefunksjonsparametre enn pasienter som er yngre ved sykdomsdebut, [132] og de har oftere komorbiditet i form av cancer. [132] Det har også vist seg at pasienter som er yngre ved sykdomsdebut (Raynaud-debut) oftere har digitale ulcerasjoner, [52, 112, 113] men at de har mindre grad av lunge- og hjertemanifestasjoner. [52]

Som tidligere nevnt, har afroamerikanere med oftere dSSc. [2, 73]

Afroamerikanere med restriktiv lungesykdom har også vist seg å være hardere rammet enn andre, [57, 64, 110] og flere studier har også vist at afroamerikanere med SSc har dårligere overlevelse, spesielt tidlig i sykdomsforløpet. [100, 118, 130, 133]

Organmanifestasjoner

Det er bred enighet om at affeksjon av særlig lunger [55, 59, 62, 69, 100, 103-105, 114-117, 119-121, 123, 128, 129, 131, 134-136], hjerte [55, 59, 62, 69, 100, 103-105, 114-117, 119-121, 124, 126, 128, 129, 131, 135, 137, 138] og nyrer [55, 59, 62, 68, 69, 100, 103-105, 114, 116, 117, 119-121, 126, 129, 131, 134, 135] har stor innvirkning på mortalitet og morbiditet. I lungene er særlig pulmonal hypertensjon assosiert med en dårlig prognose. [55, 67, 68, 121] Gastrointestinale manifestasjoner har ikke vist seg å ha den samme klare effekten på overlevelse,

men har selvfølgelig mye å si for morbiditet ettersom f. eks refluxplager er så hyppig.

Hudaffeksjon

Modifisert Rodnan skin score er en måte å klinisk vurdere omfanget av hudmanifestasjoner på, hvor både hudtykkelse og fibrosens utbredelse tas i betraktning. Flere studier har vist at høye skin scores er assosiert med en redusert overlevelse og/eller økt mortalitet. [55, 120, 126, 136, 139] Pasienter med høye skin scores har også økt risiko for nyre- [136, 139] og hjerteaffeksjon [139], lungefibrose og gastrointestinale plager [140], digitale ulcerasjoner [113, 140] og SRC [141]. Dersom pasientens skin score bedres over tid, er dette assosiert med en forbedret overlevelse. [142]

Affeksjon av huden på truncus har i flere studier vist seg å være et dårlig prognostisk tegn med tanke på overlevelse [69, 98, 105, 119, 122, 124] og livskvalitet [98].

Sykdomsklassifisering

Sammenlignet med den begrensede formen, har pasienter med dSSc hyppigere lungefibrose [50-56], hjerteaffeksjon [50, 54, 59, 73], nyreaffeksjon [51, 52, 59, 73], DU [52, 54, 55, 113] og gastrointestinale manifestasjoner [54, 55, 73]. En god del studier har vist en redusert overlevelse [62, 102, 103, 116, 117, 120, 128, 143] og økt mortalitet [51, 55, 103, 106, 107, 126, 144] hos disse pasientene. Samtidig er det en del studier som ikke har greid å vise redusert overlevelse ved dSSc sammenlignet med lSSc. [2, 70, 115, 121, 123]

PAH ble lenge sett på som en senkomplikasjon primært hos lSSc-pasienter. Nyere studier har imidlertid vist at PAH ikke sjelden forekommer tidlig i forløpet (innen 5 år etter første non-RP-symptom), og at slik tidlig PAH ikke har signifikant forskjellig prevalens hos lSSc- og dSSc-pasienter. [66, 95]

Autoantistoffer

Anti-topoisomerase I er et autoantistoff som særlig sees hos pasienter med dSSc. [56, 58, 60-62] Det er assosiert med en økt forekomst av ILD, særlig innenfor dSSc-pasientgruppen. [54, 56-65, 145] Det har også vist seg å være assosiert med hjertemanifestasjoner, [59, 65, 145, 146] grad av hudutbredelse, [58, 146] DU [113] og pitting scars [54, 58, 60]. Noen studier har vist en assosiasjon mellom anti-topoisomerase I og redusert overlevelse, [103, 122, 124] mens andre studier ikke har fått frem denne sammenhengen. [58, 60, 115] Anti-topoisomerase I har også vist seg å være hyppigere hos menn. [62, 145]

Anti-RNA polymerase III er et annet autoantistoff som er assosiert med dSSc. [63] Det er også vanligere hos menn og pasienter som opplever sykdomsdebut i høyere alder. [147] Det er assosiert med affeksjon av hjerte [61, 147] og nyrer, [61, 63, 147] høyere skin score [148] og en dårligere overlevelse enn andre autoantistoffer. [61, 103, 147]

Et siste autoantistoff som er assosiert med en dårligere prognose er antifibrillarinn. Dette sees ikke så hyppig, men er en markør for alvorlig SSc, særlig hos afroamerikanere og menn. [149]

Andre kliniske funn

En enkelt studie som så på hvilken rolle palpable tendon friction rubs spiller for prognosen ved SSc, fant at dette var assosiert med dSSc, og at disse pasientene var mer utsatt for hjerte- og nyrekomplikasjoner. De hadde også redusert overlevelse,

samt hyppigere forekomst av anti-topoisomerase I og anti-RNA polymerase III. [51]

Kontrakturer i store ledd kan ha en sammenheng med en økt SRC-risiko [136, 141]. Pigmentforstyrrelser i huden kan medføre en redusert overlevelse [116, 117, 131] og økt risiko for utvikling av PAH, [150] mens unormale kapillærer i huden kan ha en sammenheng med graden av organmanifestasjoner [151] og være assosiert med en redusert overlevelse. [121]

Andre laboratoriemarkører

Anemi har i flere studier vært assosiert med en redusert overlevelse. [114, 116, 117, 123, 124, 126, 131] Det har også vært assosiert med en økt risiko for SRC [152] og PAH. [150]

En økt senkningsverdi har også vist seg å ha en sammenheng med en redusert overlevelse [99, 115, 117, 124, 126, 131, 138] og økt mortalitet. [55, 69, 126] En studie assosierte også SR med en økt risiko for DU. [112]

Andre labmarkører som har vært undersøkt er lave nivåer av serumprotein, [114] leukopeni, hypergammaglobulinemi [104] og løselig interleukin 2-reseptor i serum. [153] Alle disse markørene var assosiert med en redusert overlevelse/økt mortalitet.

Selvopplevd funksjonsnivå

Health Assessment Questionnaire (HAQ) er et spørreskjema som opprinnelig ble utviklet til bruk for pasienter med revmatoid artritt. Det beskriver i hvor stor grad pasientene føler at de behersker dagligdagse aktiviteter, som f. eks påkledning og personlig hygiene. Det har imidlertid vist seg at skjemaet også kan ha en verdi i oppfølgingen av pasienter med SSc. En lavere poengsum her har vist seg å være en god prognostisk faktor hos pasienter med dSSc i tidlig fase. [154]

Oppsummering

Menn og afroamerikanere kan altså ha en dårligere prognose. I tillegg er en økt grad av organaffeksjon (lunger, hjerte og nyrer) og økt utbredelse av hudforandringer assosiert med en dårligere prognose. Det samme er dSSc, anti-topoisomerase I, anti-RNA polymerase III, anemi og en forhøyet senkningsreaksjon. Disse observasjonene er relativt godt forankret i tilgjengelig faglitteratur. Det har imidlertid vist seg at RPs prognostiske rolle ved SSc, som jo er hovedtemaet for denne prosjektoppgaven, ikke er beskrevet i litteraturen i like stor grad.

Tidsmessig sammenheng mellom debut av Raynauds og debut av hudmanifestasjoner

Allerede i 1943 gjorde O'Leary [155] seg en observasjon om at tidsrommet mellom RP og debut av hudforandringer kunne ha betydning for det senere forløpet: "The sclerosis which occurs in acrosclerosis may occasionally appear contemporaneously with the vasomotor symptoms or, more commonly, at a variable interval afterward. (...) Raynaud's phenomenon may for years precede the scleroderma. (...) Diagnostically one must segregate a well defined group of cases in which the onset is associated with Raynaud's phenomenon. The prognosis in this form of diffuse scleroderma is decidedly unfavourable".

Jablonska ^[156] fulgte i 1959 opp med en lignende observasjon: "We assumed that Raynaud's phenomenon precedes scleroderma only slightly, rarely more than 10-20 months. Our material leads us to conclude that it may precede scleroderma by many years. (...) These cases appear to run a slower and relatively milder course."

Det samme gjorde Tuffanelli ^[157] i 1961: "Raynaud's phenomenon was first noted before, at the same time, or after the clinical diagnosis of acrosclerosis was obvious. (...) In some it preceded the onset of sclerosis by many years. In these patients the course of the disease was usually benign."

I 1962 kom imidlertid Jablonska ^[158] med en ny artikkel hvor sammenhengen mellom RP og hudmanifestasjonene ble tillagt enda mer vekt. Her ble tidsintervallet mellom de to symptomene trukket fram som en viktig prognostisk faktor. Det ble, som i 1959 ^[156], observert en tendens til at jo lengre tid pasienten hadde RP før hudmanifestasjonene debuterte, jo bedre var prognosen. I de tilfellene hvor RP og hudmanifestasjoner kom omtrent samtidig, var sykdomsforløpet gjerne alvorlig. "The shorter the interval by which Raynaud's phenomenon precedes scleroderma, the fewer the cases in which the changes are limited to the distal parts (...) and the greater the tendency of lesions to become generalized. (...) The period by which Raynaud's phenomenon precedes scleroderma is very significant for the prognosis: The cases in which it exceeded ten years ran a course more chronic and mild than those where it was five years, which in turn were milder than those where the period was between six months and four years. (...) It should be emphasized that where Raynaud's phenomenon did not occur at all, or began simultaneously with or after the scleroderma, the disease usually ran a severe course."

Barnett ^[159] var tidlig ute med å prøve å dele inn systemisk sklerose i ulike subtyper. I 1959 presenterte han 27 pasienter og deres forløp og komplikasjoner, og delte dem inn i fire grupper på grunnlag av RP-anamnesen (hvorvidt den var "typisk for Raynauds sykdom" – dvs. med tidlig RP-debut, ofte hos unge kvinner) og hudmanifestasjonenes utbredelse. To av disse, gruppe C og D, definerte han som pasienter med RP og hudforandringer andre steder enn kun i fingrene. Han beskriver 12 pasienter som representerer den siste gruppen, D, og som har diffust utbredte hudforandringer. Her var det i tillegg utbredte organmanifestasjoner, blant annet akutt nyresvikt, lungefibrose med dyspnè, refluxplager, digitale ulcerasjoner, hjertesvikt og flere tilfeller av plutselig død. Av de 4 pasientene som døde, tilhørte alle denne siste gruppen. Det var altså en høy grad av mortalitet og morbiditet blant pasientene med diffust utbredte hudforandringer. Barnett noterte seg også hvor lang tid det tok mellom debut av RP og debut av hudsymptomer hos alle disse pasientene. 7 av 12 hadde en slik tidsperiode på 3 måneder eller mindre, og de som døde hadde et tidsintervall mellom RP og hudforandringer på 2 måneder eller mindre. Hos to av pasientene var intervallet henholdsvis 4 og 7 år, og hos de tre siste lot ikke intervallet seg datere fordi hudforandringene hadde en gradvis, snikende utvikling.

I gruppe A tok det minimum 7 år med kun RP før hudforandringene kom til syne. I gruppe B, hvor pasientene hadde hudforandringer begrenset til fingrene, men en anamnese som ikke var typisk for Raynauds sykdom, var denne perioden noe kortere (1-2 år). Barnett skrev selv: "In groups A and B where the scleroderma has remained localized to the hands, the prognosis as to life and general health has been good. (...) In groups C and D where the scleroderma was

widespread, the outlook was not nearly so good. The patients had a liability to development of troublesome and sometimes dangerous visceral complications. The four fatal cases were all men, and the progression of the disease seemed more rapid in males". Gruppe C og spesielt D hadde altså et mye kortere tidsintervall mellom RP-debut og hudmanifestasjonene enn gruppe A og B, og de hadde også en mer alvorlig sykdomsprogresjon.

I 1969 fulgte han opp observasjonene han gjorde seg på 50-tallet med et mer systematisert forsøk på en klassifisering av subtyper. ^[160] Han beskriver nå 3 ulike sykdomstyper: type 1 med hudforandringer kun på fingrene, type 2 med hudforandringer også andre steder enn på fingrene, som sprer seg sakte; og type 3, hvor hudforandringene er diffuse fra begynnelsen av eller sprer seg raskt. Pasientgrunnlaget var nå blitt litt større, med 61 pasienter. Han observerte her at "In types 1 and 2, Raynaud's phenomenon precedes skin changes (...) but in most cases the patient cannot be definite concerning the time interval. They usually become apparent within 1 or 2 years. In type 3, the interval between the onset of the vascular and skin changes is short, and these may be almost synchronous". Barnett konkluderte med at type 3-pasientene hadde dårligst overlevelse, selv om organmanifestasjoner kunne sees hos alle 3 sykdomstypene.

I senere studier, hvor han hadde endret litt på beskrivelsen av type 3-pasienter til å omfatte de med affeksjon av truncus, fant han også at disse pasientene hadde en dårligere overlevelse. ^[98, 105] Som nevnt tidligere er det også flere studier som har vist at truncusaffeksjon innebærer en dårligere prognose.

En epidemiologisk studie fra Australia fant også en bedre prognose hos pasienter med såkalt CRST (disse omfattes av ISSc-diagnosen i dag). Disse pasientene hadde en lang latenstid mellom debutsymptomet (f. eks RP) og andre sykdomsmanifestasjoner (f. eks hudsymptomer), uten at dette ble spesifisert nærmere.

Bennett ^[119] publiserte i 1971 en artikkel hvor han studerte overlevelse hos 67 pasienter med SSc. Her ble tidsintervallet mellom RP-debut og diagnosetidspunkt vurdert. Det var en signifikant forskjell mellom pasienter som døde i løpet av de første 6 årene etter diagnosetidspunktet, og pasienter som overlevde disse 6 årene: av de som døde hadde 60% hatt RP i under ett år før diagnosen ble stilt, kontra 43% hos de som overlevde 6 år ($P < 0,02$). Til sammenligning var gjennomsnittsintervallet mellom RP-debuten og diagnosetidspunktet 5,3 år for alle pasientene sett under ett. Det var altså ikke tidsintervallet mellom RP og hudsymptomer som ble vurdert, men studien definerte typiske hudforandringer som et diagnostisk kriterium, slik at disse nødvendigvis måtte være til stede når diagnosen ble stilt.

Etter at American Rheumatism Association kom med sine sykdomskriterier i 1980, fortsatte arbeidet med å finne en underinndeling av sykdommen som kunne være klinisk nyttig i forhold til behandling, prognose og risiko for organmanifestasjoner. I 1984 kom LeRoy ^[144] med en slik beskrivelse: "Patients with diffuse SSc may be identified by the simultaneous onset of vasospastic and cutaneous features and by the presence of skin involvement of the trunk. Early visceral involvement with a correspondingly enhanced morbidity and mortality in the first decade of disease occurs predominantly in patients with diffuse SSc. Diffuse systemic sclerosis (...) is characterized by a close temporal association between the onset of Raynaud's phenomenon and the appearance of edematous skin changes." Denne beskrivelsen var altså stort sett lik Barnetts type

3. I 1986 observerte også Jarzabek med flere ^[161] det samme: Forløpet var vanligvis raskere og mer alvorlig hos pasienter med diffuse hudforandringer, med et kort tidsintervall mellom RP-debuten og hudmanifestasjonene. I denne studien var tidsintervallet ikke signifikant forskjellig mellom pasienter med diffuse hudforandringer henholdsvis med og uten anti-topoisomerase I.

I 1988 kom LeRoy m. fl. ^[17] med sitt forslag til inndeling i dSSc og lSSc slik man kjenner de i dag, hvor pasienter med dSSc har hudforandringer proksimalt for albuer og knær. I denne artikkelen beskrives også tidsintervallet mellom RP og hudaffeksjon hos pasienter med dSSc til å være under ett år per definisjon.

Senere, mer systematiske studier har også bekreftet at dette tidsintervallet er signifikant kortere hos pasienter med dSSc. ^[52, 113, 127, 162, 163] Den gjennomsnittlige intervallengden hos dSSc-pasientene har variert mellom 1,9 ^[52, 127, 162] og 3 år ^[113]. En studie fant at dSSc-pasienter med hudforandringer på truncus hadde et gjennomsnittsintervall på 9 måneder. Denne undergruppen av pasienter, med et slikt kort intervall, hadde en signifikant dårligere overlevelse enn både dSSc-pasienter uten truncusaffeksjon og lSSc-pasienter. ^[163]

Bulpitt m. fl. ^[138] studerte 48 pasienter som hadde hatt SSc i under ett år. RP var debutsymptomet hos de aller fleste av disse pasientene, og pasienter som hadde hatt RP alene i lenger enn ett år, ble ekskludert fra studien. Det ble ikke skilt mellom dSSc og lSSc, men ettersom mange lSSc-pasienter har RP alene i mange år før de opplever andre symptomer, ble mange av disse utelukket fra studien. 15 av pasientene døde i løpet av studieperioden. Tidsintervallet mellom RP og hudaffeksjon var i snitt 1,9 måneder hos de som døde, mot 2,6 måneder hos de som fortsatt var i live da studien ble avsluttet. Denne forskjellen var ikke signifikant. Den totale 5 års-overlevelsen i studien var imidlertid 68%, noe som vitner om en høy tidlig mortalitet hos disse pasientene.

En annen studie ^[164], som tok for seg 60 SSc-pasienter med ILD, fant at medianintervallet mellom RP og hudaffeksjon var 12 måneder. Hele 23 av 60 pasienter (38%) av pasientene hadde et intervall på under 6 måneder. Studien skilte imidlertid ikke mellom dSSc- og lSSc-pasienter.

Flere studier har også funnet at menn har kortere tidsintervall enn kvinner. Rowell ^[108] fant at gjennomsnittsintervallet hos menn var 0,25 år (5,1 år hos kvinner), $p < 0,005$. Hudson m. fl. ^[165] fant det samme. Her var gjennomsnittsverdien for dSSc-pasienter 1,5 år hos menn og 2,4 år hos kvinner. I en stor, tysk studie ^[127] av totalt 1483 pasienter fant man at tidsperioden mellom RP og hudsymptomer som tidligere nevnt var signifikant kortere hos dSSc-pasienter. Imidlertid viser tallene i artikkelen at denne tidsperioden faktisk var like kort hos menn; i snitt 1,9 år hos både dSSc-pasienter og menn. Perioden var til sammenligning 3,9 år hos kvinner og 5,2 år hos lSSc-pasienter. Andre studier ^[52, 65] har funnet at tidsperioden er signifikant kortere hos anti-topoisomerase I-positive pasienter. Som tidligere nevnt er både det mannlige kjønn og anti-topoisomerase I assosiert med en dårligere prognose.

Når det gjelder sammenhengen mellom RP/hudaffeksjon-tidsintervallet og bestemte organmanifestasjoner, har det vist seg at det for alle SSc-pasienter sett under ett ikke er noe signifikant kortere intervall hos pasienter med digitale ulcerasjoner. ^[112, 113] En annen studie ^[166] har funnet at intervallet er signifikant lengre (mer enn 3 år) hos pasienter med PAH.

I en stor studie fra 2002, hvor data fra 1012 italienske pasienter med SSc ble analysert, fant Ferri m. fl. ^[69] en signifikant lavere 10 års overlevelse (67,9% vs. 73,4%, $p < 0,0164$) hos pasienter som hadde hatt RP alene i under ett år før sklerodermidebuten. Studien konkluderte med at dette intervallet kunne være en nyttig prognostisk indikator. De vurderte imidlertid ikke tidsintervallets prognostiske betydning for dSSc-pasienter spesifikt.

Oppsummeringsvis kan en altså si at det ikke fins veldig mye tilgjengelig informasjon om hva latenstiden mellom RP-debut og hudsymptomenes debut har å si for prognosen hos pasienter med SSc. Tidlige observasjoner på 50- og 60-tallet gikk ut på at latenstiden kunne ha noe å si for det senere forløpet, og at ting tydet på at prognosen var mer alvorlig jo kortere latenstiden var. Senere kom inndelingen i dSSc og lSSc. dSSc-pasienter har altså en kortere latenstid enn lSSc-pasienter. Samtidig sees kort latenstid også gjerne hos menn og anti-Scl 70-positive pasienter, samt hos pasienter med truncusaffeksjon. Både dSSc, det mannlige kjønn, anti-Scl 70 og truncusaffeksjon er i seg selv assosiert med en dårligere prognose. I tillegg har pasienter med en RP-varighet på <12 måneder idet sklerodermien debuterer vist seg å ha en signifikant lavere 10-års overlevelse.

I denne prosjektoppgaven vil jeg, ved å analysere data fra norske SSc-pasienter, forsøke å belyse tidsintervallets prognostiske rolle nærmere.

Metode

Arbeidet med denne oppgaven har vært todelt, med både en litteraturanalyse og egne statistiske undersøkelser.

Litteraturanalysen har dreid seg om å finne tilgjengelig litteratur om prognostiske faktorer ved SSc, med spesiell vekt på tidsintervallet mellom RP-debut og debut av hudmanifestasjoner. Dette ble gjort som et usystematisk litteratursøk i Pubmed. Artikler ble ut fra abstractet vurdert som enten irrelevante eller relevante for min problemstilling, og deretter lest i sin helhet. For hver enkelt artikkel registrerte jeg hvilke prognostiske faktorer som ble funnet i den aktuelle studien. Til slutt gikk jeg systematisk gjennom hver enkelt prognostisk faktor jeg fant i litteraturen, og sammenfattet disse.

For å belyse problemstillingen nærmere, har jeg brukt data fra det norske bindevevsregisteret, omhandlende totalt 272 norske pasienter med systemisk sklerose. Alle disse har vært behandlet på Rikshospitalet. For hver av pasientene var det registrert fødselsdato, eventuell dødsdato, dato for debut av Raynauds fenomen (RP), dato for debut av første non-Raynauds-symptom (NRP) og kjønn. I tillegg var pasientenes antistoffstatus for anti-topoisomerase I, ACA og anti-RNA polymerase III registrert. Det var også registrert hvorvidt pasientene hadde eller ikke hadde ILD, PAH, DU, SRC og honeycombing på HRCT thorax.

ILD er her definert som funn på HRCT. PAH er definert som et middeltrykk på >25 mmHg i hvile eller >30 mmHg ved belastning, målt ved høyresidig hjertekateterisering. DU er definert som en klinisk observasjon av sår på fingrene uten annen plausibel forklaring enn SSc. SRC er definert som akutt innsettende, raskt progredierende nyresvikt, med eller uten samtidig hypertensjon. For at diagnosen RP skulle stilles, måtte 2 av 3 faser (iskemisk, cyanotisk og hyperemisk) være tilstede. dSSc og lSSc er definert som hudforandringer henholdsvis proksimalt og distalt for albuer og knær.

For hver enkelt pasient ble tidsintervallet mellom RP og NRP beregnet ut fra de aktuelle datoene. Det ble deretter definert som antall måneder fra RP-debut til NRP-debut. For pasientene som fikk NRP-symptomer før de fikk RP, ble dette intervallet satt til å ha en negativ verdi. I beregningene er det imidlertid absoluttverdien av dette intervallet som er brukt. Etter at intervallet var kalkulert for hver enkelt pasient, ble pasientene gruppert på ulike måter ut fra intervallets lengde.

Pasientene hvor tidspunktet for RP-debut og/eller NRP-debut var ukjent, ble ekskludert fra studien. I de tilfellene hvor nødvendige opplysninger manglet, for eksempel pasientens status for et bestemt antistoff, ble pasientene utelatt fra den aktuelle beregningen.

Man delte først pasientene inn i 3 grupper: de som fikk NRP først, de som fikk NRP og RP samtidig, og de som fikk RP først. Man sammenlignet deretter disse 3 gruppene opp mot hverandre ved hjelp av logistisk regresjon, og undersøkte hvorvidt det var en signifikant forskjell mellom dem når det gjaldt forekomsten av de fem kliniske variablene (ILD, PAH, DU, SRC og honeycombing) og de tre autoantistoffene (anti-RNA polymerase III, anti-topoisomerase I og ACA). Man undersøkte også om det var en signifikant forskjell mellom disse tre gruppene når det gjaldt kjønn og sykdomsklassifisering (dSSc og lSSc).

Deretter undersøkte man medianintervallet hos pasientene ved hjelp av Mann-Whitneys test. Først gjorde man dette for alle pasientene ($n = 203$). Deretter så man på medianintervallet hos pasientene som fikk RP enten samtidig som eller før NRP, det vil si at man så bort fra de pasientene som fikk NRP først ($n = 33$). Man sammenlignet da medianintervallet hos kvinner/menn og dSSc/lSSc-pasienter, samt medianintervallet hos pasienter henholdsvis med og uten de fem kliniske variablene og de tre autoantistoffene.

I de siste beregningene, hvor man undersøkte intervallets betydning som risikofaktor for ILD, PAH, DU, SRC og honeycombing, valgte man også å se bort fra de pasientene som fikk NRP før RP ($n = 33$). Fordi det var så mange pasienter som hadde ukjent status for anti-RNA polymerase III ($n = 162$), ble ikke denne variabelen tatt med i regresjonsanalysene. Forekomsten av SRC ble kun undersøkt med univariat regresjon, da det var for få pasienter med SRC til at den multivariate analysen kunne bli særlig pålitelig ($n = 11$).

Først satte man altså opp en univariat regresjonsanalyse hvor man undersøkte om intervallet, alder ved RP-debut, alder ved NRP-debut, kjønn, sykdomsklassifisering eller antistoffstatus for anti-topoisomerase I og ACA hadde noen betydning for forekomsten av ILD, PAH, DU og honeycombing.

Til slutt brukte man multivariat logistisk regresjon til å undersøke hvorvidt henholdsvis intervallet, alder ved RP-debut, kjønn, sykdomsklassifisering eller antistoffstatus var uavhengige risikofaktorer for ILD, PAH, DU og honeycombing.

Resultater

Pasientenes demografiske og kliniske karakteristika er beskrevet i tabell 1, og en tallmessig beskrivelse av de ulike intervallgruppene er gitt i tabell 2.

Medianintervall hos alle pasienter med kjent intervall

Pasienter med dSSc hadde signifikant kortere medianintervall enn pasienter med ISSc. I tillegg hadde pasienter med ILD kortere intervall enn pasienter uten ILD. PAH-pasientene hadde derimot et signifikant lengre medianintervall enn pasienter uten PAH. Man så også at ACA-positive pasienter hadde et signifikant lengre medianintervall enn ACA-negative pasienter. Se tabell 3.

Medianintervall hos pasienter med RP samtidig som eller i forkant av NRP

I denne gruppen fant man også at dSSc-pasienter hadde et signifikant kortere medianintervall enn ISSc-pasienter. Pasientene med ILD hadde også et signifikant kortere medianintervall enn pasientene uten ILD. Når det gjelder PAH, var også her medianintervallet hos de PAH-syke lengre enn intervallet hos de PAH-friske, men denne forskjellen var ikke lenger statistisk signifikant ($p = 0,052$). Forskjellen i medianintervall mellom ACA-positive og ACA-negative pasienter var også statistisk signifikant. Se tabell 4.

Sammenligning av pasienter med RP før, samtidig som og etter debut av NRP

Pasientene ble delt inn i 3 grupper: De med RP og NRP samtidig (intervall 0 mnd), de som fikk NRP først (intervall < 0 mnd) og de som fikk RP først (intervall < 0 mnd).

Det var en signifikant høyere forekomst av ISSc og ACA i gruppen som fikk RP først i forhold til de to andre gruppene. De som fikk NRP først, hadde derimot signifikant høyere forekomst av anti-RNA polymerase III enn de to andre gruppene.

Det var ellers ingen forskjell mellom disse tre gruppene i forhold til kjønn, kliniske komplikasjoner eller andre antistoffer. Se tabell 5.

Univariat regresjonsanalyse. Pasienter med RP samtidig som eller i forkant av NRP (intervall ≥ 0 måneder)

Det ble undersøkt om intervallet, alder ved RP-debut, alder ved NRP-debut, kjønn, sykdomsklassifisering eller antistoffstatus for anti-topoisomerase I og ACA hver for seg hadde noen innvirkning på risikoen for ILD, PAH, DU, SRC og honeycombing. Resultatene er vist i tabell 6.

Sammenlignet med kvinner hadde menn hadde en signifikant økt risiko for ILD ($p = 0,017$) og honeycombing på HRCT ($p = 0,025$). Menn hadde ikke signifikant økt risiko for PAH, DU eller SRC.

dSSc-pasientene hadde signifikant høyere risiko for ILD ($p = 0,001$), DU (0,046), SRC (0,001) og honeycombing ($p = 0,030$) enn ISSc-pasientene, men ikke for PAH ($p = 0,636$).

Anti-topoisomerase I-positive pasienter hadde en signifikant økt risiko for ILD ($p < 0,001$), DU ($p = 0,046$) og honeycombing ($p < 0,001$) sammenlignet med anti-topoisomerase I-negative pasienter. De hadde ikke økt risiko for PAH ($p = 0,439$).

Sammenlignet med ACA-negative pasienter hadde derimot de ACA-positive pasientene en redusert risiko for ILD ($p < 0,001$) og honeycombing på HRCT ($p < 0,001$). ACA-negative og -positive pasienter hadde ikke signifikant forskjellig forekomst av PAH, DU og SRC.

Når det gjelder pasientens alder, fant man at jo eldre de er ved NRP-debut, jo høyere er risikoen for senere utvikling av PAH ($p = 0,019$; en måneds økning i alder medfører en OR på 1,031). Økt alder ved NRP-debut medførte derimot en

redusert risiko for DU ($p < 0,001$; en måneds økning i alder medfører en OR på 0,958). En økt alder ved RP-debut medførte også en redusert risiko for DU ($p = 0,003$; en måneds økning i alder medfører en OR på 0,974).

Intervallet mellom RP og NRP hadde ingen signifikant relasjon til forekomsten av ILD, PAH, DU, SRC eller honeycombing i den univariate logistiske regresjonen.

Multivariat regresjonsanalyse. Pasienter med RP i forkant av eller samtidig som NRP (intervall ≥ 0 måneder)

Intervallet mellom RP og NRP, pasientens alder ved RP-debut, kjønn, sykdomsklassifisering og antistoffstatus for anti-topoisomerase I og ACA ble brukt som uavhengige variabler i en multippel regresjon for å undersøke hvordan de kunne påvirke pasientenes risiko for ILD, PAH, DU og honeycombing. Resultatene fra disse beregningene er vist i tabell 7.

ACA-positive pasienter hadde en redusert risiko for ILD og honeycombing, men en økt risiko for DU ($p = 0,005$ og $0,024$). Anti-topoisomerase I-positive pasienter hadde også økt risiko for DU ($p = 0,015$) og honeycombing ($p = 0,028$), men ikke for PAH eller ILD.

dSSc-pasienter hadde også en økt risiko for DU ($p = 0,041$), men ikke for ILD, PAH eller honeycombing.

Også her fant man at en økt alder ved RP-debut medførte en redusert risiko for DU ($p = 0,013$, en måneds økning i alder medfører en OR på 0,969).

Når det gjelder intervallet mellom RP og NRP, viste det seg at jo lengre tid pasienten har kun RP alene, jo høyere er risikoen for PAH ($p = 0,015$). En måneds økning i dette intervallet medfører en OR på 1,005. Det vil si at for hver måned pasienten går med RP alene, øker risikoen for senere PAH-utvikling med 0,5%. Jo lengre intervallet er, jo lavere er imidlertid risikoen for DU ($p = 0,028$, en måneds økning i alder medfører en OR på 0,997). Det er altså de med det korteste intervallet som har høyest risiko for å utvikle DU, og denne risikoen reduseres med 0,3% for hver måned som går.

Kjønn hadde ingen signifikant effekt på risikoen for ILD, PAH, DU eller honeycombing.

Oppsummering

Intervallet mellom debut av RP og debut av NRP er signifikant lengre hos pasienter med lSSc og ACA, og signifikant kortere hos pasienter med ILD (tabell 3 og 4). Det var ingen store forskjeller mellom pasienter som fikk RP henholdsvis etter, samtidig som og før NRP (tabell 5), men de som fikk RP først hadde en økt forekomst av lSSc og ACA.

I den univariate analysen hadde menn en økt risiko for ILD og honeycombing. dSSc-pasientene hadde en signifikant økt risiko for ILD, DU, SRC og honeycombing. Anti-topoisomerase I-positive pasienter hadde også en økt risiko for honeycombing, ILD og DU, mens ACA-positive pasienter hadde lavere risiko for honeycombing og ILD. Jo eldre pasientene var ved RP-debut, jo lavere var risikoen for DU. Høyere alder ved NRP-debut medførte også en lavere risiko for DU, men en økt risiko for PAH.

I den multivariate analysen viste ACA-positive pasienter seg å ha en lavere risiko for ILD og honeycombing. Imidlertid hadde de en økt risiko for DU. Anti-topoisomerase I-positive pasienter hadde en økt risiko for DU og honeycombing.

dSSc-pasienter hadde også en økt risiko for DU. Høyere alder på ved RP-debut reduserte risikoen for DU.

I den multivariate analysen fant man også at jo lengre intervallet er, jo høyere er risikoen for PAH. Et lengre intervall er imidlertid forbundet med en redusert risiko for DU.

Diskusjon

Formålet med statistikkdelen av denne oppgaven har vært å belyse de prognostiske aspektene ved tidsintervallet mellom debut av RP og NRP hos norske pasienter med SSc.

Undersøkelsene kan imidlertid ha visse svakheter. Da det er brukt kliniske opplysninger fra et register, kan validiteten av dataene som er brukt variere. For eksempel er det mulig at angivelsene av debuttidspunkt for RP og NRP ikke er helt presise. Slike opplysninger er gjerne basert på anamnestisk informasjon fra pasientene. Debuttidspunktene kan ligge langt tilbake i tid og kan påvirkes av recall bias.

Bruk av data fra Bindevevsregisteret har dog også sine fordeler. Ettersom pasientdata er samlet inn fra ett spesialisert senter (Rikshospitalet) har pasientpopulasjonen i registeret fått relativt ensartet behandling, og dataene er registrert på grunnlag av ensartede sykdomsdefinisjoner. Pasientene i registeret utgjør også en ganske ensartet populasjon med tanke på for eksempel geografi og etnisitet.

Undersøkelsene peker i retning av at anti-topoisomerase I, ACA og dSSc er uavhengige risikofaktorer for DU hos norske SSc-pasienter. Anti-topoisomerase I kan også være en uavhengig risikofaktor for honeycombing (og dermed lungefibrose). ACA kan derimot være en uavhengig, gunstig prognostisk faktor for lungesykdom, med redusert risiko for ILD og honeycombing. Økende alder ved RP-debut beskyttet også mot utvikling av DU.

RP, DU og PAH

Hovedfunnene i denne undersøkelsen var imidlertid at et økt tidsintervall mellom RP og NRP er en uavhengig risikofaktor for utvikling av PAH, mens et redusert tidsintervall på sin side er en uavhengig risikofaktor for DU. Denne prognostiske betydningen av tidsintervallet er bare så vidt tidligere omtalt i litteraturen.

I en stor tysk studie fra 2009 undersøkte Sunderkötter m.fl. ^[112] mulige risikofaktorer for DU hos 1881 pasienter. De fant at det gjennomsnittlige tidsintervallet fra RP til hudmanifestasjoner ikke var signifikant forskjellig hos pasienter henholdsvis med og uten DU. Dette intervallet ble da derfor ikke tatt med videre i den univariate og multivariate regresjonsanalysen av potensielle risikofaktorer.

En fransk studie fra 2009, utført av Tiev m.fl. ^[113] undersøkte hvilke kliniske særtrekk som preget 599 SSc-pasienter med DU. De fant heller ingen signifikant forskjell i gjennomsnittlig intervall mellom pasienter henholdsvis med og uten DU, og intervallet mellom RP og NRP ble heller ikke her tatt med i regresjonsanalysen av potensielle risikofaktorer.

I denne studien viste altså et kortere intervall seg å være en mulig uavhengig risikofaktor for DU etter korreksjon for kjønn, alder ved RP-debut, sykdomsklassifisering og antistoffstatus. Dette har ikke vært beskrevet i tidligere

litteratur. Imidlertid var det ingen signifikant forskjell i intervallengden mellom pasienter med og uten DU ($p = 0,488$, se tabell 4). Intervallet hadde heller ingen signifikant påvirkning på DU-forekomsten i den univariate regresjonsanalysen. Det var altså ikke før den multivariate analysen ble gjort at denne sammenhengen kom til syne. Man kan jo spekulere i om dette kanskje også kan gjelde for de to tidligere kohortstudiene fra Tyskland og Frankrike. Uansett er dette et funn som ikke har vært beskrevet i tidligere litteratur.

Plastiras m. fl.^[166] publiserte i 2007 en studie hvor de undersøkte risikofaktorer for PAH basert på data fra 114 greske SSc-pasienter. I en multivariat analyse fant de at et intervall mellom RP og hudmanifestasjoner på 3 år eller mer var en uavhengig risikofaktor for PAH.

Kampolis m. fl.^[167] fulgte det systoliske trykket i lungearterien hos 71 greske pasienter med SSc. De fant at pasienter med en økning i lungearterietrykket på 2,5 mmHg eller mer per år hadde et lengre intervall mellom RP og debut av hudsymptomer. Denne forskjellen var dog ikke statistisk signifikant ($p = 0,06$), og i den logistiske regresjonen var intervallet heller ingen signifikant risikofaktor for en raskere økning i lungearterietrykket.

Funnene fra denne studien peker i samme retning, det vil si at et lengre intervall mellom RP og NRP øker risikoen for PAH. Ved sammenligning av intervallet hos pasienter henholdsvis med og uten PAH (i hele pasientgruppen, $n = 203$) var det et signifikant lengre intervall hos de med PAH ($p = 0,022$). Hos pasientene som fikk RP samtidig som eller i forkant av NRP ($n = 170$) var fortsatt den samme tendensen tilstede, men forskjellen var ikke lenger statistisk signifikant ($p = 0,052$). I den univariate logistiske regresjonsanalysen var heller ikke sammenhengen mellom lengre intervall og økt risiko for PAH statistisk signifikant, selv om tendensen var tilstede ($p = 0,072$). I den multivariate analysen var imidlertid intervallet en uavhengig risikofaktor for PAH.

Intervall og grad av vaskulopati

Både RP og PAH er i hovedsak vaskulært betingede tilstander. Kanskje kan det være slik at pasienter som går med RP alene i lang tid har en form for SSc hvor det i begynnelsen er vaskulopati som dominerer, og at denne er tilstede også i lungekretsløpet allerede fra begynnelsen av. Jo lenger denne vaskulopati får stå, jo mer utsatt kan de være for senere utvikling av PAH.

Funnene i denne undersøkelsen peker altså i to litt forskjellige retninger: Et kort intervall medfører en økt risiko for DU, noe som kan tenkes å skyldes en rask progresjon av perifer iskemi. Man skulle kanskje tro at en slik intens vaskulopati også kunne medføre økt risiko for andre vaskulært betingede organmanifestasjoner, som for eksempel PAH. Her var det imidlertid det motsatte som viste seg å være tilfelle: Ved et kort intervall er risikoen for PAH lavere, men denne PAH-risikoen blir større jo lengre intervallet er.

Intervall og prognose. Praktiske konsekvenser.

Formålet med denne studien har vært å undersøke om det faktisk er slik at et kort intervall medfører en dårligere prognose. Funn fra Italia kan tyde på dette.^[69] Likevel indikerer disse nye norske tallene, i tillegg til tall fra en tidligere publisert gresk studie,^[166] at risikoen for PAH er høyest ved et langt intervall. PAH er som kjent en svært alvorlig komplikasjon ved SSc med høy mortalitet. Sammenhengen mellom intervallvarighet og prognose er dermed ikke entydig.

Intervallet mellom RP og NRP er gjerne kjent allerede på diagnosetidspunktet, og kan dermed være en nyttig prognostisk faktor. Kanskje kan det være hensiktsmessig å ta intervallet i betraktning når man skal vurdere ønsket behandlingsintensitet og grad av oppfølging av hver enkelt pasient. For eksempel kan man velge å følge pasienter med et langt intervall tettere, da disse pasientene kan ha en økt risiko for PAH.

Konklusjon

På 50- og 60-tallet gjorde man seg flere observasjoner om at intervallet mellom RP- og NRP-debut kunne ha prognostisk betydning hos pasienter med SSc, og man mente det gikk dårligere med de som hadde et kort intervall. Dette er imidlertid i kun liten grad undersøkt systematisk. I 2002 ble det dog beskrevet at pasienter med et intervall på under 12 måneder hadde en signifikant lavere 10-års overlevelse. [69]

I denne undersøkelsen, basert på data fra norske SSc-pasienter behandlet på Rikshospitalet, fant man at et økende tidsintervall mellom RP og NRP var en uavhengig risikofaktor for PAH. To tidligere publiserte studier har også pekt i samme retning. Samtidig var et kortere intervall en uavhengig risikofaktor for DU. Dette har ikke vært beskrevet tidligere. Disse tallene er imidlertid basert på en relativt liten pasientgruppe (n = 170), og bør undersøkes nærmere i fremtidige studier.

Referanser

- Osler, J Cutan Genito-urinary Dis, 1898. **16**: p. 49-67, 127-34.
- Mayes, M.D., et al., *Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population*. Arthritis Rheum, 2003. **48**(8): p. 2246-55.
- Roberts-Thomson, P.J., et al., *Scleroderma in South Australia: epidemiological observations of possible pathogenic significance*. Intern Med J, 2001. **31**(4): p. 220-9.
- Silman, A., et al., *An epidemiological study of scleroderma in the West Midlands*. Br J Rheumatol, 1988. **27**(4): p. 286-90.
- Kaipiainen-Seppänen, O. and K. Aho, *Incidence of rare systemic rheumatic and connective tissue diseases in Finland*. J Intern Med, 1996. **240**(2): p. 81-4.
- Geirsson, A.J., et al., *Systemic sclerosis in Iceland. A nationwide epidemiological study*. Ann Rheum Dis, 1994. **53**(8): p. 502-5.
- Alamanos, Y., et al., *Epidemiology of systemic sclerosis in northwest Greece 1981 to 2002*. Semin Arthritis Rheum, 2005. **34**(5): p. 714-20.
- Allcock, R.J., et al., *A study of the prevalence of systemic sclerosis in northeast England*. Rheumatology (Oxford), 2004. **43**(5): p. 596-602.
- Haugeberg, G., C. Brodin, and V. Johnsen, *[Systemic sclerosis. A rare connective tissue disease with manifestations in many organs]*. Tidsskr Nor Laegeforen, 1995. **115**(29): p. 3619-21.
- Chiffot, H., et al., *Incidence and prevalence of systemic sclerosis: a systematic literature review*. Semin Arthritis Rheum, 2008. **37**(4): p. 223-35.
- Hochberg, *Rheumatology*. 5 ed. 2011: Elsevier Mosby.
- Steen, V.D., et al., *Incidence of systemic sclerosis in Allegheny County, Pennsylvania. A twenty-year study of hospital-diagnosed cases, 1963-1982*. Arthritis Rheum, 1997. **40**(3): p. 441-5.
- Foeldvari, I., *Update on pediatric systemic sclerosis: similarities and differences from adult disease*. Curr Opin Rheumatol, 2008. **20**(5): p. 608-12.
- Clements, F., *Systemic sclerosis*. 2 ed. 2004: Lippincott Williams & Wilkins.
- Hochberg, *Rheumatology*. 4 ed. 2008: Mosby Elsevier.
- Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma)*. Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. Arthritis Rheum, 1980. **23**(5): p. 581-90.
- LeRoy, E.C., et al., *Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis*. J Rheumatol, 1988. **15**(2): p. 202-5.

18. Fauci, *Harrison's Rheumatology*. 2 ed, ed. Fauci. 2010: McGraw Hill.
19. Toya, S.P. and G.E. Tzelepis, *The many faces of scleroderma sine scleroderma: a literature review focusing on cardiopulmonary complications*. *Rheumatol Int*, 2009. **29**(8): p. 861-8.
20. Hachulla, E. and D. Launay, *Diagnosis and classification of systemic sclerosis*. *Clin Rev Allergy Immunol*. **40**(2): p. 78-83.
21. Steen, V.D., *Autoantibodies in systemic sclerosis*. *Semin Arthritis Rheum*, 2005. **35**(1): p. 35-42.
22. Reveille, J.D. and D.H. Solomon, *Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: anticentromere, Scl-70, and nucleolar antibodies*. *Arthritis Rheum*, 2003. **49**(3): p. 399-412.
23. Hamaguchi, Y., *Autoantibody profiles in systemic sclerosis: predictive value for clinical evaluation and prognosis*. *J Dermatol*. **37**(1): p. 42-53.
24. Maes, L., et al., *Anti-PM/Scl-100 and anti-RNA-polymerase III antibodies in scleroderma*. *Clin Chim Acta*. **411** (13-14): p. 965-71.
25. Englert, H., et al., *Familial risk estimation in systemic sclerosis*. *Aust N Z J Med*, 1999. **29**(1): p. 36-41.
26. Arnett, F.C., et al., *Familial occurrence frequencies and relative risks for systemic sclerosis (scleroderma) in three United States cohorts*. *Arthritis Rheum*, 2001. **44**(6): p. 1359-62.
27. Arnett, F.C., et al., *Increased prevalence of systemic sclerosis in a Native American tribe in Oklahoma. Association with an Amerindian HLA haplotype*. *Arthritis Rheum*, 1996. **39**(8): p. 1362-70.
28. Feghali-Bostwick, C., T.A. Medsger, Jr., and T.M. Wright, *Analysis of systemic sclerosis in twins reveals low concordance for disease and high concordance for the presence of antinuclear antibodies*. *Arthritis Rheum*, 2003. **48**(7): p. 1956-63.
29. Martin, J. and C. Fonseca, *The genetics of scleroderma*. *Curr Rheumatol Rep*. **13**(1): p. 13-20.
30. Allamore, Y., P. Dieude, and C. Boileau, *Genetic background of systemic sclerosis: autoimmune genes take centre stage*. *Rheumatology (Oxford)*. **49**(2): p. 203-10.
31. Allamore, Y., P. Dieude, and C. Boileau, *Updating the genetics of systemic sclerosis*. *Curr Opin Rheumatol*. **22**(6): p. 665-70.
32. Silman, A.J., et al., *Geographical clustering of scleroderma in south and west London*. *Br J Rheumatol*, 1990. **29**(2): p. 93-6.
33. McCormic, Z.D., et al., *Occupational silica exposure as a risk factor for scleroderma: a meta-analysis*. *Int Arch Occup Environ Health*. **83**(7): p. 763-9.
34. Levy, Y., et al., *Silicone breast implantation-induced scleroderma: description of four patients and a critical review of the literature*. *Lupus*, 2009. **18**(13): p. 1226-32.
35. Mayes, M.D., *Epidemiologic studies of environmental agents and systemic autoimmune diseases*. *Environ Health Perspect*, 1999. **107 Suppl 5**: p. 743-8.
36. Geyer, M. and U. Muller-Ladner, *The pathogenesis of systemic sclerosis revisited*. *Clin Rev Allergy Immunol*. **40**(2): p. 92-103.
37. Mora, G.F., *Systemic sclerosis: environmental factors*. *J Rheumatol*, 2009. **36**(11): p. 2383-96.
38. Katsumoto, T.R., M.L. Whitfield, and M.K. Connolly, *The pathogenesis of systemic sclerosis*. *Annu Rev Pathol*. **6**: p. 509-37.
39. Ihn, H., *Autocrine TGF-beta signaling in the pathogenesis of systemic sclerosis*. *J Dermatol Sci*, 2008. **49**(2): p. 103-13.
40. Liu, S., et al., *CCN2 is required for bleomycin-induced skin fibrosis in mice*. *Arthritis Rheum*. **63**(1): p. 239-46.
41. Grotendorst, G.R., *Connective tissue growth factor: a mediator of TGF-beta action on fibroblasts*. *Cytokine Growth Factor Rev*, 1997. **8**(3): p. 171-9.
42. Sato, S., et al., *Serum levels of connective tissue growth factor are elevated in patients with systemic sclerosis: association with extent of skin sclerosis and severity of pulmonary fibrosis*. *J Rheumatol*, 2000. **27**(1): p. 149-54.
43. Heldin, C.H. and B. Westermark, *Mechanism of action and in vivo role of platelet-derived growth factor*. *Physiol Rev*, 1999. **79**(4): p. 1283-316.
44. Klareskog, L., et al., *Increased expression of platelet-derived growth factor type B receptors in the skin of patients with systemic sclerosis*. *Arthritis Rheum*, 1990. **33**(10): p. 1534-41.
45. Ludwicka, A., et al., *Elevated levels of platelet derived growth factor and transforming growth factor-beta 1 in bronchoalveolar lavage fluid from patients with scleroderma*. *J Rheumatol*, 1995. **22**(10): p. 1876-83.
46. Klareskog, E., *Reumatologi*. 2005: Studentlitteratur.
47. Cutolo, M., et al., *The contribution of capillaroscopy to the differential diagnosis of connective autoimmune diseases*. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2007. **21**(6): p. 1093-108.
48. Ebert, E.C., *Esophageal disease in scleroderma*. *J Clin Gastroenterol*, 2006. **40**(9): p. 769-75.
49. Steen, V.D. and T.A. Medsger, *Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002*. *Ann Rheum Dis*, 2007. **66** (7): p. 940-4.
50. Akesson, A. and F.A. Wollheim, *Organ manifestations in 100 patients with progressive systemic sclerosis: a comparison between the CREST syndrome and diffuse scleroderma*. *Br J Rheumatol*, 1989. **28**(4): p. 281-6.
51. Steen, V.D. and T.A. Medsger, Jr., *The palpable tendon friction rub: an important physical examination finding in patients with systemic sclerosis*. *Arthritis Rheum*, 1997. **40**(6): p. 1146-51.
52. Walker, U.A., et al., *Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research group database*. *Ann Rheum Dis*, 2007. **66**(6): p. 754-63.
53. Catoggio, L.J., et al., *Serological markers in progressive systemic sclerosis: clinical correlations*. *Ann Rheum Dis*, 1983. **42**(1): p. 23-7.
54. Vlachoyiannopoulos, P.G., et al., *Systemic scleroderma in Greece: low mortality and strong linkage with HLA-DRB1*1104 allele*. *Ann Rheum Dis*, 2000. **59**(5): p. 359-67.
55. Joven, B.E., et al., *Survival, causes of death, and risk factors associated with mortality in Spanish systemic sclerosis patients: results from a single university hospital*. *Semin Arthritis Rheum*. **39**(4): p. 285-93.
56. Diot, E., et al., *Is anti-topoisomerase I a serum marker of pulmonary involvement in systemic sclerosis?* *Chest*, 1999. **116** (3): p. 715-20.

57. Greidinger, E.L., et al., *African-American race and antibodies to topoisomerase I are associated with increased severity of scleroderma lung disease*. Chest, 1998. **114**(3): p. 801-7.
58. Powell, *Clinical associations of anti-Scl 70 antibody in patients with systemic sclerosis*. Arthritis Rheum, 1984. **29 Suppl**: p. S40.
59. Ioannidis, J.P., et al., *Mortality in systemic sclerosis: an international meta-analysis of individual patient data*. Am J Med, 2005. **118**(1): p. 2-10.
60. Steen, V.D., D.L. Powell, and T.A. Medsger, Jr., *Clinical correlations and prognosis based on serum autoantibodies in patients with systemic sclerosis*. Arthritis Rheum, 1988. **31**(2): p. 196-203.
61. Kuwana, M., et al., *Clinical and prognostic associations based on serum antinuclear antibodies in Japanese patients with systemic sclerosis*. Arthritis Rheum, 1994. **37**(1): p. 75-83.
62. Hesselstrand, R., et al., *The association of antinuclear antibodies with organ involvement and survival in systemic sclerosis*. Rheumatology (Oxford), 2003. **42**(4): p. 534-40.
63. Harvey, G.R., et al., *Clinical and serological associations with anti-RNA polymerase antibodies in systemic sclerosis*. Clin Exp Immunol, 1999. **117**(2): p. 395-402.
64. Le, C.H., A. Morales, and D.E. Trentham, *Minocycline in early diffuse scleroderma*. Lancet, 1998. **352**(9142): p. 1755-6.
65. Parodi, A., P. Puiatti, and A. Rebori, *Serological profiles as prognostic clues for progressive systemic scleroderma: the Italian experience*. Dermatologica, 1991. **133**(1): p. 15-20.
66. Hachulla, E., et al., *Is pulmonary arterial hypertension really a late complication of systemic sclerosis?* Chest, 2009. **136**(5): p. 1211-9.
67. Trad, S., et al., *Pulmonary arterial hypertension is a major mortality factor in diffuse systemic sclerosis, independent of interstitial lung disease*. Arthritis Rheum, 2006. **54**(1): p. 184-91.
68. Wynn, J., et al., *Prediction of survival in progressive systemic sclerosis by multivariate analysis of clinical features*. Am Heart J, 1985. **110**(1 Pt 1): p. 123-7.
69. Ferri, C., et al., *Systemic sclerosis: demographic, clinical, and serologic features and survival in 1,012 Italian patients*. Medicine (Baltimore), 2002. **81**(2): p. 139-53.
70. Kostis, J.B., et al., *Prognostic importance of cardiac arrhythmias in systemic sclerosis*. Am J Med, 1988. **84**(6): p. 1007-15.
71. Steen, V.D., et al., *Outcome of renal crisis in systemic sclerosis: relation to availability of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors*. Ann Intern Med, 1990. **113**(5): p. 352-7.
72. Steen, V.D. and T.A. Medsger, Jr., *Long-term outcomes of scleroderma renal crisis*. Ann Intern Med, 2000. **133**(8): p. 600-3.
73. Mayes, M.D., *Classification and epidemiology of scleroderma*. Semin Cutan Med Surg, 1998. **17**(1): p. 22-6.
74. Steen, V.D. and T.A. Medsger, Jr., *Case-control study of corticosteroids and other drugs that either precipitate or protect from the development of scleroderma renal crisis*. Arthritis Rheum, 1998. **41**(9): p. 1613-9.
75. Helfrich, D.J., et al., *Normotensive renal failure in systemic sclerosis*. Arthritis Rheum, 1989. **32**(9): p. 1128-34.
76. Akoglu, H., et al., *A "silent" course of normotensive scleroderma renal crisis: case report and review of the literature*. Rheumatol Int, 2009. **29**(10): p. 1223-9.
77. Wooten, M., *Systemic sclerosis and malignancy: a review of the literature*. South Med J, 2008. **101**(1): p. 59-62.
78. Derk, C.T., et al., *Increased incidence of carcinoma of the tongue in patients with systemic sclerosis*. J Rheumatol, 2005. **32**(4): p. 637-41.
79. Clements, P.J., et al., *High-dose versus low-dose D-penicillamine in early diffuse systemic sclerosis: analysis of a two-year, double-blind, randomized, controlled clinical trial*. Arthritis Rheum, 1999. **42**(6): p. 1194-203.
80. Phumethum, V., S. Jamal, and S.R. Johnson, *Biologic therapy for systemic sclerosis: a systematic review*. J Rheumatol. **38**(2): p. 289-96.
81. Gordon, J.K. and R.F. Spiera, *Targeting tyrosine kinases: a novel therapeutic strategy for systemic sclerosis*. Curr Opin Rheumatol. **22**(6): p. 690-5.
82. Tashkin, D.P., et al., *Effects of 1-year treatment with cyclophosphamide on outcomes at 2 years in scleroderma lung disease*. Am J Respir Crit Care Med, 2007. **176**(10): p. 1026-34.
83. Hoyles, R.K., et al., *A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma*. Arthritis Rheum, 2006. **54**(12): p. 3962-70.
84. Pope, J.E., et al., *A randomized, controlled trial of methotrexate versus placebo in early diffuse scleroderma*. Arthritis Rheum, 2001. **44**(6): p. 1351-8.
85. Herrick, A., *Diagnosis and management of scleroderma peripheral vascular disease*. Rheum Dis Clin North Am, 2008. **34**(1): p. 89-114; vii.
86. Harrison, B.J., et al., *Cigarette smoking as a significant risk factor for digital vascular disease in patients with systemic sclerosis*. Arthritis Rheum, 2002. **46**(12): p. 3312-6.
87. Pope, J.E., *The diagnosis and treatment of Raynaud's phenomenon: a practical approach*. Drugs, 2007. **67**(4): p. 517-25.
88. Stratton, R., et al., *Iloprost suppresses connective tissue growth factor production in fibroblasts and in the skin of scleroderma patients*. J Clin Invest, 2001. **108**(2): p. 241-50.
89. Brueckner, C.S., et al., *Effect of sildenafil on digital ulcers in systemic sclerosis: analysis from a single centre pilot study*. Ann Rheum Dis. **69**(8): p. 1475-8.
90. Matucci-Cerinic, M., et al., *Bosentan treatment of digital ulcers related to systemic sclerosis: results from the RAPIDS-2 randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. Ann Rheum Dis. **70**(1): p. 32-8.
91. Bussone, G. and L. Mouthon, *Interstitial lung disease in systemic sclerosis*. Autoimmun Rev.
92. Badesch, D.B., et al., *Longterm survival among patients with scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension treated with intravenous epoprostenol*. J Rheumatol, 2009. **36**(10): p. 2244-9.
93. Le Pavec, J., et al., *Scleroderma lung disease*. Clin Rev Allergy Immunol. **40**(2): p. 104-16.

94. Launay, D., et al., *Long-term outcome of systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension treated with bosentan as first-line monotherapy followed or not by the addition of prostanoids or sildenafil*. *Rheumatology (Oxford)*, 2008. **49**(3): p. 490-500.
95. Chatterjee, S., *Pulmonary Hypertension in Systemic Sclerosis*. *Semin Arthritis Rheum*.
96. Teixeira, L., et al., *Mortality and risk factors of scleroderma renal crisis: a French retrospective study of 50 patients*. *Ann Rheum Dis*, 2008. **67**(1): p. 110-6.
97. Penn, H., et al., *Scleroderma renal crisis: patient characteristics and long-term outcomes*. *QJM*, 2007. **100**(8): p. 485-94.
98. Barnett, A.J., M.H. Miller, and G.O. Littlejohn, *A survival study of patients with scleroderma diagnosed over 30 years (1953-1983): the value of a simple cutaneous classification in the early stages of the disease*. *J Rheumatol*, 1988. **15**(2): p. 276-83.
99. Medsger, T.A., Jr. and A.T. Masi, *Survival with scleroderma. II. A life-table analysis of clinical and demographic factors in 358 male U.S. veteran patients*. *J Chronic Dis*, 1973. **26**(10): p. 647-60.
100. Medsger, T.A., Jr., et al., *Survival with systemic sclerosis (scleroderma). A life-table analysis of clinical and demographic factors in 309 patients*. *Ann Intern Med*, 1971. **75**(3): p. 369-76.
101. Peters-Golden, M., et al., *Carbon monoxide diffusing capacity as predictor of outcome in systemic sclerosis*. *Am J Med*, 1984. **77**(6): p. 1027-34.
102. Bond, C., et al., *South Australian Scleroderma Register: analysis of deceased patients*. *Pathology*, 1998. **30**(4): p. 386-90.
103. Jacobsen, S., et al., *Influence of clinical features, serum antinuclear antibodies, and lung function on survival of patients with systemic sclerosis*. *J Rheumatol*, 2001. **28**(11): p. 2454-9.
104. Kaburaki, J., et al., *Initial predictors of survival in patients with systemic sclerosis (scleroderma)*. *Keio J Med*, 1992. **41**(3): p. 141-5.
105. Barnett, A.J., *Scleroderma (progressive systemic sclerosis): progress and course based on a personal series of 118 cases*. *Med J Aust*, 1978. **2**(4): p. 129-34.
106. Hesselstrand, R., A. Scheja, and A. Akesson, *Mortality and causes of death in a Swedish series of systemic sclerosis patients*. *Ann Rheum Dis*, 1998. **57**(11): p. 682-6.
107. Jacobsen, S., P. Halberg, and S. Ullman, *Mortality and causes of death of 344 Danish patients with systemic sclerosis (scleroderma)*. *Br J Rheumatol*, 1998. **37**(7): p. 750-5.
108. Rowell, N.R., *The prognosis of systemic sclerosis*. *Br J Dermatol*, 1976. **95**(1): p. 57-60.
109. Chung, L., E. Krishnan, and E.F. Chakravarty, *Hospitalizations and mortality in systemic sclerosis: results from the Nationwide Inpatient Sample*. *Rheumatology (Oxford)*, 2007. **46**(12): p. 1808-13.
110. Steen, V.D., et al., *Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis*. *Arthritis Rheum*, 1994. **37**(9): p. 1283-9.
111. MacGregor, A.J., et al., *Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: risk factors for progression and consequences for survival*. *Rheumatology (Oxford)*, 2001. **40**(4): p. 453-9.
112. Sunderkotter, C., et al., *Comparison of patients with and without digital ulcers in systemic sclerosis: detection of possible risk factors*. *Br J Dermatol*, 2009. **160**(4): p. 835-43.
113. Tiev, K.P., et al., *Clinical features of scleroderma patients with or without prior or current ischemic digital ulcers: post-hoc analysis of a nationwide multicenter cohort (ItinerAIR-Sclerodermie)*. *J Rheumatol*, 2009. **36**(7): p. 1470-6.
114. Altman, R.D., et al., *Predictors of survival in systemic sclerosis (scleroderma)*. *Arthritis Rheum*, 1991. **34**(4): p. 403-13.
115. Bulpitt, *Prospective study of early systemic sclerosis: outcome and prognostic indicators*. *Arthritis Rheum*, 1990. **33**(suppl 9): p. S157.
116. Nagy, Z. and L. Czirjak, *Predictors of survival in 171 patients with systemic sclerosis (scleroderma)*. *Clin Rheumatol*, 1997. **16**(5): p. 454-60.
117. Czirjak, L., et al., *Survival and causes of death in 366 Hungarian patients with systemic sclerosis*. *Ann Rheum Dis*, 2008. **67**(1): p. 59-63.
118. Masi, A.T. and W.A. D'Angelo, *Epidemiology of fatal systemic sclerosis (diffuse scleroderma). A 15-year survey in Baltimore*. *Ann Intern Med*, 1967. **66**(5): p. 870-83.
119. Bennett, R., et al., *Survival in scleroderma*. *Ann Rheum Dis*, 1971. **30**(6): p. 581-8.
120. Geirsson, A.J., F.A. Wollheim, and A. Akesson, *Disease severity of 100 patients with systemic sclerosis over a period of 14 years: using a modified Medsger scale*. *Ann Rheum Dis*, 2001. **60**(12): p. 1117-22.
121. Simeon, C.P., et al., *Mortality and prognostic factors in Spanish patients with systemic sclerosis*. *Rheumatology (Oxford)*, 2003. **42**(1): p. 71-5.
122. Nishioka, K., et al., *Epidemiological analysis of prognosis of 496 Japanese patients with progressive systemic sclerosis (SSc). Scleroderma Research Committee Japan*. *J Dermatol*, 1996. **23**(10): p. 677-82.
123. Gouet, D., et al., *[Prognosis of generalized scleroderma. A retrospective study of 78 cases]*. *Rev Med Interne*, 1986. **7**(3): p. 233-41.
124. Scussel-Lonzetti, L., et al., *Predicting mortality in systemic sclerosis: analysis of a cohort of 309 French Canadian patients with emphasis on features at diagnosis as predictive factors for survival*. *Medicine (Baltimore)*, 2002. **81**(2): p. 154-67.
125. Bryan, C., et al., *Survival following the onset of scleroderma: results from a retrospective inception cohort study of the UK patient population*. *Br J Rheumatol*, 1996. **35**(11): p. 1122-6.
126. Bryan, C., et al., *Prediction of five-year survival following presentation with scleroderma: development of a simple model using three disease factors at first visit*. *Arthritis Rheum*, 1999. **42**(12): p. 2660-5.
127. Hunzelmann, N., et al., *The registry of the German Network for Systemic Scleroderma: frequency of disease subsets and patterns of organ involvement*. *Rheumatology (Oxford)*, 2008. **47**(8): p. 1185-92.
128. Ruangtutipopan, S., et al., *Causes of death and poor survival prognostic factors in Thai patients with systemic sclerosis*. *J Med Assoc Thai*, 2002. **85**(11): p. 1204-9.
129. Lee, P., et al., *Mortality in systemic sclerosis (scleroderma)*. *Q J Med*, 1992. **82**(298): p. 139-48.
130. Krishnan, E. and D.E. Furst, *Systemic sclerosis mortality in the United States: 1979-1998*. *Eur J Epidemiol*, 2005. **20**(10): p. 855-61.

131. Czirjak, L., Z. Nagy, and G. Szegedi, *Survival analysis of 118 patients with systemic sclerosis*. J Intern Med, 1993. **234**(3): p. 335-7.
132. Derk, C.T., C.M. Artlett, and S.A. Jimenez, *Morbidity and mortality of patients diagnosed with systemic sclerosis after the age of 75: a nested case-control study*. Clin Rheumatol, 2006. **25**(6): p. 831-4.
133. Kuwana, M., et al., *Influence of ethnic background on clinical and serologic features in patients with systemic sclerosis and anti-DNA topoisomerase I antibody*. Arthritis Rheum, 1999. **42**(3): p. 465-74.
134. Simeon, C.P., et al., *Survival prognostic factors and markers of morbidity in Spanish patients with systemic sclerosis*. Ann Rheum Dis, 1997. **56**(12): p. 723-8.
135. Eason, R.J., P.L. Tan, and P.J. Gow, *Progressive systemic sclerosis in Auckland: a ten year review with emphasis on prognostic features*. Aust N Z J Med, 1981. **11**(6): p. 657-62.
136. Clements, P.J., et al., *Skin thickness score as a predictor and correlate of outcome in systemic sclerosis: high-dose versus low-dose penicillamine trial*. Arthritis Rheum, 2000. **43**(11): p. 2445-54.
137. Clements, P.J., et al., *Cardiac score. A semiquantitative measure of cardiac involvement that improves prediction of prognosis in systemic sclerosis*. Arthritis Rheum, 1991. **34**(11): p. 1371-80.
138. Bulpitt, K.J., et al., *Early undifferentiated connective tissue disease: III. Outcome and prognostic indicators in early scleroderma (systemic sclerosis)*. Ann Intern Med, 1993. **118**(8): p. 602-9.
139. Clements, P.J., et al., *Skin score. A semiquantitative measure of cutaneous involvement that improves prediction of prognosis in systemic sclerosis*. Arthritis Rheum, 1990. **33**(8): p. 1256-63.
140. Hanitsch, L.G., et al., *Skin sclerosis is only of limited value to identify SSc patients with severe manifestations--an analysis of a distinct patient subgroup of the German Systemic Sclerosis Network (DNSS) Register*. Rheumatology (Oxford), 2009. **48**(1): p. 70-3.
141. DeMarco, P.J., et al., *Predictors and outcomes of scleroderma renal crisis: the high-dose versus low-dose D-penicillamine in early diffuse systemic sclerosis trial*. Arthritis Rheum, 2002. **46**(11): p. 2983-9.
142. Steen, V.D. and T.A. Medsger, Jr., *Improvement in skin thickening in systemic sclerosis associated with improved survival*. Arthritis Rheum, 2001. **44**(12): p. 2828-35.
143. Giordano, M., et al., *Different antibody patterns and different prognoses in patients with scleroderma with various extent of skin sclerosis*. J Rheumatol, 1986. **13**(5): p. 911-6.
144. LeRoy, E.C., *The heart in systemic sclerosis*. N Engl J Med, 1984. **310**(3): p. 188-90.
145. Alarcon, *Systemic sclerosis, DR antigens, autoantibodies, and clinical manifestation*. Arthritis Rheum, 1986. **29 Suppl** (S40).
146. Weiner, E.S., et al., *Clinical associations of anticentromere antibodies and antibodies to topoisomerase I. A study of 355 patients*. Arthritis Rheum, 1988. **31**(3): p. 378-85.
147. Kuwana, M., et al., *Autoantibody reactive with three classes of RNA polymerases in sera from patients with systemic sclerosis*. J Clin Invest, 1993. **91**(4): p. 1399-404.
148. Okano, Y., V.D. Steen, and T.A. Medsger, Jr., *Autoantibody reactive with RNA polymerase III in systemic sclerosis*. Ann Intern Med, 1993. **119**(10): p. 1005-13.
149. Arnett, F.C., et al., *Autoantibodies to fibrillarin in systemic sclerosis (scleroderma). An immunogenetic, serologic, and clinical analysis*. Arthritis Rheum, 1996. **39**(7): p. 1151-60.
150. Coral-Alvarado, P., et al., *Risk factors associated with pulmonary arterial hypertension in Colombian patients with systemic sclerosis: review of the literature*. J Rheumatol, 2008. **35**(2): p. 244-50.
151. Maricq, H.R., G. Spencer-Green, and E.C. LeRoy, *Skin capillary abnormalities as indicators of organ involvement in scleroderma (systemic sclerosis), Raynaud's syndrome and dermatomyositis*. Am J Med, 1976. **61**(6): p. 862-70.
152. Steen, V.D., et al., *Factors predicting development of renal involvement in progressive systemic sclerosis*. Am J Med, 1984. **76**(5): p. 779-86.
153. Degiannis, D., et al., *Soluble interleukin-2 receptors in patients with systemic sclerosis. Clinical and laboratory correlations*. Arthritis Rheum, 1990. **33**(3): p. 375-80.
154. Sultan, N., J.E. Pope, and P.J. Clements, *The health assessment questionnaire (HAQ) is strongly predictive of good outcome in early diffuse scleroderma: results from an analysis of two randomized controlled trials in early diffuse scleroderma*. Rheumatology (Oxford), 2004. **43**(4): p. 472-8.
155. O'Leary, *Acrosclerosis*. Arch Derm Syph, 1943. **47**: p. 382-97.
156. Jablonska, S., B. Bubnow, and B. Lukasiak, *Acrosclerosis: a disease sui generis or a variety of diffuse scleroderma*. Br J Dermatol, 1959. **71**(4): p. 123-33.
157. Tuffanelli, D.L. and R.K. Winkelmann, *Systemic scleroderma, A clinical study of 727 cases*. Arch Dermatol, 1961. **84**: p. 359-71.
158. Jablonska, S., B. Bubnow, and A. Szczepanski, *Diffuse scleroderma and Raynaud's disease*. Br J Dermatol, 1962. **74**: p. 174-82.
159. Barnett, A.J., *Scleroderma and Raynaud's phenomenon*. Clin Rep, 1959. **9**: p. 33-74.
160. Barnett, A.J. and D.A. Coventry, *Scleroderma. 1. Clinical features, course of illness and response to treatment in 61 cases*. Med J Aust, 1969. **1**(19): p. 992-1001.
161. Jarzabek-Chorzelska, M., et al., *Scl 70 antibody--a specific marker of systemic sclerosis*. Br J Dermatol, 1986. **115**(4): p. 393-401.
162. Ostojic, P., et al., *Peripheral vasculopathy in patients with systemic sclerosis: difference in limited and diffuse subset of disease*. Clin Hemorheol Microcirc, 2004. **31**(4): p. 281-5.
163. Ferri, C., et al., *Cutaneous and serologic subsets of systemic sclerosis*. J Rheumatol, 1991. **18**(12): p. 1826-32.
164. Benan, M., I. Hande, and O. Gul, *The natural course of progressive systemic sclerosis patients with interstitial lung involvement*. Clin Rheumatol, 2007. **26**(3): p. 349-54.
165. Hudson, M., B. Thombs, and M. Baron, *Time to diagnosis in systemic sclerosis: is sex a factor?* Arthritis Rheum, 2009. **61**(2): p. 274-8.
166. Plastiras, S.C., et al., *Determinants of pulmonary arterial hypertension in scleroderma*. Semin Arthritis Rheum, 2007. **36**(6): p. 392-6.

167. Karpolis, C., et al., *The presence of anti-centromere antibodies may predict progression of estimated pulmonary arterial systolic pressure in systemic sclerosis*. Scand J Rheumatol, 2008. 37(4): p. 278-83.