

## LAVORO ORIGINALE

# Ulcere digitali in una coorte di 333 pazienti sclerodermici

## *Digital ulcers in a cohort of 333 scleroderma patients*

F. Tiso, M. Favaro, L. Ciprian, S. Cardarelli, M. Rizzo, M. Tonello, A. Ruffatti, F. Cozzi

*Cattedra e Unità Operativa Complessa di Reumatologia, Università di Padova*

### SUMMARY

*Digital ulcers (DU) at the hands are one of the more frequent and severe complications in systemic sclerosis. Data on their prevalence and distribution in the different subsets of disease are variable in the literature.*

*We studied the frequency of DU in a cohort of 333 scleroderma patients followed in the last 10 years in our Unit.*

*DU have been recorded in 133 patients (39,9%), more frequently in males, in patients with cutaneous diffuse form of disease and in patients with anti-Scl70 ANA specificity. Complications of DU have been observed in 12,3% of cases. Surgery of the hands has been required in 8,7% of patients.*

*The more effective treatment of DU are i.v. prostanooids, performed usually in day hospital, with high costs for the National Health Service. Recently the efficacy of bosentan, an oral receptor antagonist of endothelin, has been demonstrated, thus opening new perspectives in the treatment of DU in systemic sclerosis.*

Reumatismo, 2007; 59(3):215-220

### INTRODUZIONE

La Sclerosi Sistemica (SSc) è una connettivite la cui patogenesi, ancora non completamente spiegata, poggia classicamente su tre elementi: la fibrosi della cute e degli organi interni, la vasculopatia e un processo autoimmune.

I disturbi vascolari nella SSc si manifestano come ripetuti episodi di vasospasmo acrale, scatenati dal freddo e dallo stress, espressi dal fenomeno di Raynaud (FR) e sono sostenuti dalla vasculopatia che tipicamente colpisce il microcircolo. Dal punto di vista patogenetico le ricorrenti crisi vasospastiche determinano deficit di perfusione e ipossiemia distrettuale, con conseguente sofferenza da ischemia tessutale e liberazione di radicali liberi dell'ossigeno (1). L'istopatologia dei vasi sclerodermici si caratterizza per danno dell'endotelio, presenza in

circolo di anticorpi anti-cellule endoteliali, proliferazione dell'intima e stenosi del lume vascolare (2). Fibrosi dell'avventizia e infiltrazione di cellule infiammatorie ed immunocompetenti che inducono sclerosi perivascolare ed "intrappolamento" dei vasi completano le lesioni istopatologiche dei vasi (3). Negli ultimi anni si è enfatizzata inoltre l'importanza, conseguente al danno endoteliale, di uno squilibrio fra la carenza di sostanze ad azione vasodilatatrice (prostaciline ed ossido nitrico) e l'eccesso di agenti vasostrittori (trombossano, serotonina ed endotelina-1) (4, 5). Trombossano e serotonina sono anche importanti mediatori dell'emostasi e possono condurre ad aggregazione piastrinica, trombosi e conseguente occlusione vascolare, con necrosi della cute e dei tessuti. Secondo alcuni Autori poi l'endotelina-1, il più potente agente vasostrittore prodotto dall'endotelio, è un marker di fibrosi oltre che di danno endoteliale nella SSc e quindi può costituire un importante bersaglio terapeutico nella SSc (6).

Le ulcere digitali (UD) che complicano la SSc, caratterizzate da perdita di sostanza della cute e del sottocute, sono l'espressione della necrosi dovuta principalmente ai fenomeni acroischemici. Sono

*Indirizzo per la corrispondenza:*

Prof. Franco Cozzi

Cattedra e U.O.C. di Reumatologia

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale

Policlinico Universitario

Via Giustiniani, 2 - 35128 Padova

E-mail: franco.cozzi@unipd.it

lesioni spesso molto dolorose e comportano notevole disabilità funzionale per le mani dei pazienti, i quali in molti casi sono costretti a cambiare o a perdere l'attività lavorativa. Le UD risultano difficili da trattare e nella maggior parte dei casi recidivano. Vanno distinte dalle ulcere croniche agli arti inferiori, che riconoscono una genesi multifattoriale nella quale l'insufficienza venosa gioca un ruolo di rilievo.

Dal punto di vista topografico le UD si possono suddividere in quelle presenti distalmente alla falange ungueale, la cui patogenesi è fondamentalmente ischemica, e quelle soprastanti le prominenze ossee delle dita, in particolare in corrispondenza delle articolazioni interfalangee e metacarpo-falangee, dovute soprattutto a microtraumi ripetuti. Le prime sono tipiche della forma cutanea limitata di SSc, le seconde si ritrovano più spesso nelle fasi avanzate della forma cutanea diffusa, caratterizzata dalla presenza di contratture in flessione delle dita delle mani.

Il management delle UD nei pazienti con SSc richiede provvedimenti sia di carattere generale che farmacologico, anche se nonostante i numerosi lavori in proposito non sono ancora state codificate linee guida definitive ed approvate per il loro trattamento.

Fra le misure di carattere generale appaiono di basilare importanza evitare l'esposizione al freddo, causa scatenante il FR, e proteggere la cute mediante sostanze emollienti ed idratanti, cerotti medicati, garze sterili e medicazioni con idrocolloidi (7). È inoltre consigliabile evitare l'utilizzo di sostanze irritanti per la circolazione quali la nicotina, farmaci vasocostrittori, solventi, ed astenersi da mansioni lavorative scatenanti il FR (ad es. gli strumenti vibranti) (8).

La terapia farmacologica si basa principalmente sull'utilizzo di vasodilatatori per contrastare il FR e migliorare sia la frequenza che la severità degli episodi ischemici. Fra i farmaci più conosciuti e studiati ci sono i calcioantagonisti, in particolare la nifedipina (9); meno lavori controllati sono stati condotti sugli anti-adrenergici, sugli ACE-inibitori, sui sartani e sull'utilizzo della nitroglicerina per uso topico.

Una seconda linea di trattamento è data dall'utilizzo dei farmaci prostanoidi per via infusiva, che risultano efficaci non solo sul FR ma anche sulla guarigione delle UD, e che sembrano avere un'azione che perdura nel tempo, dato il loro riconosciuto effetto non solo vasodilatatore, ma anche endotelio-protettivo ed inibente l'aggregazione pia-

strinica. Sono utilizzati principalmente ilprost in Europa ed epoprostenol negli USA, ma l'esatto ruolo di una terapia "intermittente" con prostanoidi è ancora da definire (10-12). L'utilizzo di prostanoidi assunti per os non ha evidenziato beneficio significativo verso il placebo (13). Uno studio pilota ha evidenziato possibili promettenti risultati con l'uso del treprostenil in infusione continua sottocute (14). Altri lavori hanno suggerito il possibile utilizzo di altre molecole per il trattamento delle UD, in particolare il sildenafil, inibitore della fosfodisterasi, e la fluoxetina, inibitore selettivo del reuptake della serotonina.

Un recente studio multicentrico randomizzato ha dimostrato l'efficacia del bosentan, antagonista recettoriale dell'endotelina-1, nella prevenzione delle UD sclerodermiche, in quanto i pazienti trattati sono andati incontro ad una riduzione significativa di nuove ulcere nel periodo dello studio; hanno anche osservato un maggior miglioramento delle UD già in atto, senza raggiungere la significatività statistica rispetto al gruppo di controllo (15).

Per il trattamento delle complicanze delle UD (necrosi da ischemia digitale, gangrena ed osteomielite) è necessario potenziare il trattamento con prostanoidi utilizzando farmaci antiaggreganti piastrinici (ASA o ticlopidina) e analgesici, da quelli minori fino agli oppioidi, per controllare il dolore ischemico.

Infine può essere necessario il ricorso alla terapia chirurgica (rivascolarizzazione microchirurgica o simpaticectomia digitale), sia per la vasodilatazione che per l'effetto analgesico; tali procedure non sono comunque esenti da complicanze post-operatorie e da recidive delle UD fino a 1/3 dei casi (16).

## PAZIENTI E METODI

Le UD sono le più comuni lesioni dovute ai fenomeni acroischemici caratteristici della SSc, più frequenti nei mesi dell'anno a temperatura più bassa. Costituiscono un problema gravoso e spesso non risolto per i pazienti, i sanitari e la società, sia per le limitazioni delle attività quotidiane e lavorative, sia per la necessità di ricorrere più volte a cure in ambiente ospedaliero, con conseguenti costi molto elevati.

Il nostro studio ha inteso valutare la prevalenza delle UD in un'ampia coorte di pazienti sclerodermici seguiti presso l'U.O.C. di Reumatologia dell'Università di Padova nell'ultimo decennio.

Per UD abbiamo inteso la presenza di perdite di so-

**Tabella I** - Caratteristiche demografiche della coorte di 333 pazienti sclerodermici.

Sesso	Femmine n. 305 (91,6%)	Maschi n. 28 (8,4%)
Forma cutanea di SSc	Limitata n. 254 (76,3%)	Diffusa n. 79 (23,7%)
Specificità ANA	ACA n. 144 (43,2%)	Sc170 n. 98 (29,4%)

stanza del tessuto dermo-epidermico a livello delle dita delle mani. Non abbiamo pertanto incluso in tale definizione le “digital pitting scars”, esito cicatriziale di tali lesioni.

La casistica studiata comprendeva 333 pazienti consecutivi affetti da SSc, afferenti al nostro reparto e ai nostri ambulatori dal 1° gennaio 1997 al 30 aprile 2007. L'età media di esordio della SSc era  $47 \pm 14$  anni, la durata media di malattia era  $11,5 \pm 8,1$  anni. Le caratteristiche demografiche della coorte sono riassunte nella tabella I.

Abbiamo anche ricercato eventuali correlazioni tra la presenza di UD e il sesso dei pazienti, la forma cutanea di SSc secondo Le Roy et al. (17) e le specificità autoanticorpali anti-centromero (ACA) ed anti-Sc170 caratteristiche della SSc.

L'analisi statistica è stata effettuata mediante il test del chi-square.

## RISULTATI

UD sono state rilevate in 133 pazienti sclerodermici della nostra coorte, con una prevalenza del 39,9%. Novantatré di essi (69,9%) riferivano ulcere plurime, che guarivano ma si ripetevano negli anni. Complicanze delle UD quali gangrena e perdita di sostanza erano rilevabili nel 12,3% dei casi. L'8,7% dei pazienti è stato sottoposto ad interventi chirurgici per la cura delle UD (amputazioni, simpatiectomia digitale, impianto di stimolatori mi-dollari).

UD sono state rilevate nel 50% dei soggetti di sesso maschile e nel 39% di quelli di sesso femminile, differenza che non ha raggiunto la significatività statistica.

La prevalenza delle UD è risultata maggiore nei pazienti con forma cutanea diffusa di SSc (46,8%) rispetto a quelli con forma cutanea limitata (37,8%), ma non in misura statisticamente significativa.

Per quanto concerne i subsets di pazienti con anticorpi specifici della SSc, UD sono state rilevate

**Tabella II** - Distribuzione delle ulcere digitali nei diversi subsets di pazienti sclerodermici della coorte.

Sesso	Femmine n. 119 (39%)	Maschi n. 14 (50%)
Forma cutanea di SSc	Limitata n. 96 (37,8%)	Diffusa n. 37 (46,8%)
Specificità ANA	ACA n. 44 (30,6%)	Sc170 n. 46 (46,9%)

nel 30,6% di quelli ACA positivi e nel 46,9% di quelli Sc170 positivi, senza correlazioni statisticamente significative.

La distribuzione delle UD nei diversi subsets di pazienti è riassunta nella tabella II.

## DISCUSSIONE

La SSc si complica spesso con ulcere digitali (UD), tipicamente localizzate sui polpastrelli delle dita e sulle giunture interfalangee. Sono dovute principalmente ai fenomeni ischemici caratteristici della malattia, ma ad esse contribuiscono anche la sclerosi cutanea, le calcificazioni sottocutanee ed i microtraumatismi. Esse sono causa di dolore e di compromissione della funzionalità delle mani nello svolgimento delle attività lavorative e della vita quotidiana. Quando guariscono lasciano cicatrici più o meno evidenti. Possono andare incontro a sovrainfezioni, con rischio di osteomielite e di sepsi dei tessuti molli. Questa complicanza spesso è motivo di estensione delle UD e comunque ne ritarda la guarigione.

Per quanto riguarda la prevalenza e la severità delle UD nella SSc i dati della letteratura internazionale non sono molti e sono piuttosto disparati, forse proprio per la difficoltà di catalogare ed esprimere sotto un'unica definizione le lesioni ischemiche tessutali che si riscontrano in corso di SSc. Nel nostro studio, condotto in un'ampia coorte di 333 pazienti sclerodermici seguiti negli ultimi 10 anni, la prevalenza delle UD è risultata del 39,9%.

Il più ampio lavoro italiano della letteratura, che ha raccolto una casistica di 1012 pazienti con SSc, ha indicato una percentuale di pazienti con UD del 48%, suddivisi sulla base dei subsets cutanei e delle principali specificità autoanticorpali nel modo seguente: 43% nella forma limitata, 51% nella forma diffusa, 42% nei pazienti ACA positivi, 51% in quelli Sc170 positivi (18).

Un recente lavoro epidemiologico europeo ha mostrato percentuali minori di prevalenza delle UD: 32,9% nella forma limitata, 42,7% nella forma diffusa, 31,2% nei pazienti ACA positivi, 44,8% in quelli Scl70 positivi (19).

La prevalenza delle UD nelle principali casistiche della letteratura varia dal 35 al 60% dei casi, senza significative correlazioni con le forme cutanee, le specificità anticorpali, l'età di insorgenza della SSc e la sua durata, l'esposizione a fattori di rischio quali farmaci vasocostrittori e fumo.

Alcuni Autori riportano una frequenza delle UD nella forma diffusa di SSc superiore al 60%, ma raggruppano nelle UD anche le cosiddette "digital pitting scars" (sottili depressioni digitali circondate da ipercheratosi), espressione di risoluzione incompleta o di esiti delle UD (20, 21).

Altri sottolineano come le UD ricorrano con una prevalenza significativa nei pazienti con forma diffusa e con specificità anti-Scl70, che presentano una più rapida evolutività di malattia ed una prognosi peggiore (22, 23).

Altri studi enfatizzano la differente patogenesi delle diverse UD e indicano come quelle ischemiche dei polpastrelli siano correlate in modo significativo agli ACA e al subset di pazienti con sclerodattilia (24, 25). È interessante notare come questa categoria di pazienti sia quella a maggior rischio per ipertensione polmonare isolata, in assenza di fibrosi (26).

Per quanto riguarda le complicanze delle UD, sono ancora pochi i dati disponibili in letteratura circa la frequenza della perdita di sostanza con riassorbimento della falange distale (valutabile radiograficamente), della gangrena e della successiva amputazione: i dati, molto variabili, si aggirano rispettivamente intorno al 15%, 10% e 5% (22, 27). Tali complicanze vengono usualmente segnalate con prevalenza paragonabile nei pazienti Scl70 positivi e in quelli ACA positivi, ma in alcuni lavori sono maggiori in questi ultimi (24, 27). In effetti la positività degli ACA sembra predire una forma di malattia con severo impegno vascolare piuttosto che con esuberante fibrosi.

I nostri dati ricavati da un'ampia casistica di pazienti sclerodermici osservati nelle strutture della Cattedra di Reumatologia dell'Università di Padova negli ultimi dieci anni sono in linea con i principali lavori della letteratura per la prevalenza delle UD e per la loro distribuzione nei diversi subsets di malattia. Analogamente a quanto segnalato da altri Autori non abbiamo infatti rilevato una differenza significativa tra la forma cutanea diffusa e

quella limitata di SSc. In questi subsets di malattia la patogenesi delle UD è in parte diversa: infatti nella prima esse sono dovute alla rapida evolutività della malattia causa di precoci deformità in flessione delle dita delle mani, che facilitano l'insorgenza di ulcere sulla superficie estensoria delle articolazioni interfalangee, mentre nella seconda le UD sono dovute soprattutto ai fenomeni acroischemici e alle lesioni del microcircolo che la caratterizzano.

Inoltre le UD non hanno mostrato una prevalenza statisticamente diversa nei pazienti con i pattern autoanticorpali specifici della SSc, l'ACA e l'antiScl70, pur essendo più frequenti in questi ultimi. Non sorprende la prevalenza più elevata di UD nei nostri pazienti di sesso maschile, i quali vengono colpiti più raramente dalla SSc ma spesso in forma più severa rispetto alle donne. Infine non abbiamo rilevato correlazioni significative tra UD, età di insorgenza e durata della SSc.

La terapia delle UD punta al miglioramento del flusso circolatorio e quindi si basa sulla somministrazione di farmaci vasodilatatori. Essa ha costituito sinora un notevole problema terapeutico, in quanto pochi farmaci si sono dimostrati efficaci e tra questi i più impiegati sono i prostanoidi, somministrati mediante infusioni e.v. che durano da 3 a 8 ore. Per questo il trattamento del paziente sclerodermico affetto da UD è stato sinora prevalentemente gestito in day hospital, con un notevole consumo di risorse medico-sanitarie.

Uno studio pilota osservazionale di un anno condotto di recente nei pazienti sclerodermici ricoverati nel nostro day hospital per valutare i costi di gestione delle UD ci ha consentito di stimare che essi ammontano in media a € 23.700 per paziente per anno, con una variabilità tra € 20.500 se il paziente ha una sola ulcera e non presenta complicanze e € 24.300 se il paziente presenta UD plurime e complicanze come le sovrainfezioni (dati in corso di pubblicazione).

Il driver di costo nella gestione delle UD è dato prevalentemente dalla cura in day hospital, ossia è il numero di infusioni di prostanoidi che dà origine ad un costo per il servizio sanitario tanto maggiore quanto più elevato è il numero di accessi effettuati.

Inoltre lo studio ha messo in evidenza che quando la patologia non è complicata, il paziente si fa maggior carico dei costi di gestione delle UD, mentre nei pazienti complicati il maggior costo di cura grava sul servizio sanitario. Infine, come è ragionevole attendersi, il frequente ricorso alla struttu-

ra del day hospital richiede al paziente del tempo, che viene sottratto alla produttività lavorativa, in misura maggiore se le UD sono complicate.

Di recente un farmaco antagonista recettoriale dell'endotelina, il bosentan, nato come terapia dell'ipertensione polmonare primitiva e secondaria alle connettiviti (28-31), si è dimostrato efficace

nel prevenire la comparsa di UD nei pazienti affetti SSc (15). Essendo somministrato per os il suo utilizzo non prevede le problematiche e i costi di gestione richiesti dalla terapia con infusioni di prostanoidi, per cui si sta aprendo una nuova concreta prospettiva terapeutica nel trattamento delle UD sclerodermiche.

## RIASSUNTO

Le ulcere digitali (UD) alle mani sono una delle complicanze più frequenti e severe della sclerosi sistemica. I dati della letteratura sulla loro prevalenza e sulla loro distribuzione nei diversi subsets di pazienti non sono univoci. Abbiamo rivisto questo aspetto della malattia sclerodermica in una coorte di 333 pazienti da noi seguiti negli ultimi dieci anni.

UD sono state rilevate in 133 pazienti (39,9%). Esse sono risultate più frequenti nei pazienti di sesso maschile, in quelli con forma cutanea diffusa di malattia e in quelli con anticorpo specifico anti-Scl70. Complicanze delle UD sono state osservate nel 12,3% dei pazienti. Esse hanno richiesto un intervento chirurgico nel 8,7% dei casi.

Il trattamento più efficace delle UD sono state sinora le infusioni di prostanoidi, che richiedono la gestione in day hospital, con notevoli costi socio-sanitari. L'efficacia del bosentan, farmaco a somministrazione orale, dimostrata da recenti trials, apre nuove prospettive nel trattamento delle UD nella sclerosi sistemica.

**Parole chiave** - Ulcere digitali, sclerosi sistemica, trattamento.

**Key words** - Digital ulcers, systemic sclerosis, treatment, bosentan.

## BIBLIOGRAFIA

- Chung L, Fiorentino D. Digital ulcers in patients with systemic sclerosis. *Autoimmun Rev* 2006; 5: 125-8.
- Carvalho D, Savage CO, Black CM, Pearson GD. IgG anti-endothelial cells autoantibodies from scleroderma patients induce leukocyte adhesion to human vascular endothelial cells in vitro. *J Clin Invest* 1996; 97: 111-9.
- Kaheleh MB. Vascular involvement in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22 (Suppl 3): 19-23.
- Hummers LK, Wigley FM. Management of Raynaud phenomenon and distal ischemic lesions in scleroderma. *Rheum Dis Clin N Am* 2003; 29: 293-313.
- Yamamoto T, Katayama I, Nishioka K. Nitric oxide production and inducible nitric oxide synthase expression in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1998; 25: 314-7.
- Vancheeswaran R, Magoulas T, Efrat G, Wheeler-Jones C, Olsen I, Penny R, et al. Circulating endothelin-1 levels in systemic sclerosis subsets-a marker of fibrosis or vascular dysfunction? *J Rheumatol* 1994; 21: 1838-44.
- Fiori G, Amanzi L, Moggi Pignone A, Braschi F, Matucci-Cerinic M. The treatment of skin ulcers in patients with systemic sclerosis. *Reumatismo* 2004; 56: 225-34.
- Wigley FM. Raynaud's phenomenon. *N Engl J Med* 2002; 47: 1001-8.
- Thompson AE, Shea B, Welch V, Fenlon D, Pope JE. Calcium-channel blockers for Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1841-7.
- Wigley FM, Seibold JR, Wise RA, McCloskey DA, Dole WP. Intravenous iloprost treatment of Raynaud's phenomenon and ischemic ulcers secondary to systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1992; 19: 1407-14.
- Wigley FM, Wise RA, McCloskey DA, Kujala G, Medsger TA, et al. Intravenous iloprost infusion in patients with Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis. *Ann Intern Med* 1994; 120: 199-206.
- Garcia Hernandez FJ, Ocana Medina C, Mateos Romero L, Molinillo López J, Arias Zambrano A, González Leòn R, et al. Iloprost for severe Raynaud's phenomenon and ischemic ulcers related with systemic diseases. *Med Clin* 2004; 122: 501-4.
- Vayssairat M. Controlled multicenter double blind trial of an oral analog of prostacyclin in the treatment of primary Raynaud's phenomenon. *J Rheumatol* 1996; 23: 1917-20.
- Chung L, Fiorentino D. A pilot trial of treprostenil for the treatment and prevention of digital ulcers in patients with systemic sclerosis. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 880-2.
- Korn JH, Mayes M, Matucci-Cerinic M, Rainisio M, Pope J, Hachulla E, et al. Digital ulcers in systemic sclerosis: prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3985-93.
- Bogoch ER, Gross DK. Surgery of the hand in patients

- with systemic sclerosis: outcomes and considerations. *J Rheumatol* 2005; 32: 642-8.
17. Le Roy EC, Black CM, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subset and pathogenesis. *J Rheumatol* 1988; 15: 202-5.
  18. Ferri C, Valentini G, Cozzi F, Sebastiani M, Michelassi C, La Montagna G, et al. Systemic sclerosis: demographic, clinical, and serologic features and survival in 1,012 Italian patients. *Medicine* 2002; 81: 139-53.
  19. Walker UA, Tyndall A, Czirjak L, Denton C, Farge-Bancel D, Kowal-Bielecka O, et al. Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis—a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research (EUSTAR) data group. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 754-63.
  20. Ostjic P, Damjanov N. Different clinical features in patients with limited and diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2006; 25: 453-7.
  21. Ostjic P, Damjanov N, Pavlov-Dovlijanovic S, Radunovic G. Peripheral vasculopathy in patients with systemic sclerosis: difference in limited and diffuse subset of disease. *Clin Hemorheol Microcirc* 2004; 31: 281-5.
  22. Nietert PJ, Mitchell HC, Bolster MB, Shaftman SR, Tilley BC, Silver RM. Racial variations in clinical and immunological manifestations of systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2006; 33: 263-8.
  23. Reville JD, Fishbach M, McNearney T, Friedman AW, Aguilar MB, Lisse J, et al. Systemic sclerosis in 3 US ethnic groups: a comparison of clinical, sociodemographic, serologic, and immunogenetic determinants. *Semin Arthritis Rheum* 2001; 30: 332-46.
  24. Wigley FM, Wise RA, Miller R, Needleman BW, Spence RJ. Anticentromere antibody as a predictor of digital ischemic loss in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 688-93.
  25. Poormoghim H, Lucas M, Fertig N, Medsger TA. Systemic sclerosis sine scleroderma: demographic, clinical, and serologic features and survival in forty-eight patients. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 444-51.
  26. Steen V, Medsger TA. Predictors of isolated pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and limited cutaneous involvement. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 516-22.
  27. Steen VD. Autoantibodies in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 35: 35-42.
  28. Channick RN, Simmoneau G, Sitbon O, Robbins IM, Frost A, Tapson VF, et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *The Lancet* 2001; 358: 1119-23.
  29. Rubin L, Badesch D, Barst LJ, Galie N, Black CM, Keogh A, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346: 896-903.
  30. Mc Laughlin VV. Survival in patients with pulmonary arterial hypertension treated with first-line bosentan. *Eur J Clin Invest* 2006; 36 (Suppl 3): 10-5.
  31. Cozzi F, Montisci R, Marotta H, Bobbo F, Durigon N, Ruscazio M et al. Bosentan therapy of pulmonary arterial hypertension in connective tissue diseases. *Eur J Clin Invest* 2006; 36 (Suppl 3): 49-53.