

L'artropatia della sclerosi sistemica

The arthropathy of systemic sclerosis

D. Malesci, G. La Montagna, G. Valentini

Unità Operativa di Reumatologia, Seconda Università degli Studi di Napoli

SUMMARY

Joint involvement occurs in thirds of SSc patients during the course of the disease, but may be the onset manifestation. Arthralgias, stiffness and tendon sheath involvement constitute the most common clinical findings affecting all joints, but predominantly the fingers, wrists and ankles.

The most common radiographic abnormalities in SSc patients are subcutaneous calcinosis and digital tuft resorptions, which are frequently observed at the hands. Juxtaarticular demineralitation, joint space narrowing and erosions also occur and are diagnostic challenges with rheumatoid arthritis.

Flexion deformities and tendon friction rubs are more common in dcSSc; arthritis/arthralgias and radiographic abnormalities similarly affect patients from each subset.

A recent classification of radiological patterns (inflammatory, degenerative, periarticular fibrotic) pointed out a greater prevalence of the fibrotic pattern at the hands and degenerative pattern at the feet.

Reumatismo, 2005; 57(4):232-237

La sclerosi sistemica (SSc) è una malattia infiammatoria acquisita del tessuto connettivo caratterizzata da alterazioni vascolari, soprattutto del microcircolo, e da accumulo di collagene e di altri componenti della matrice extracellulare nella cute e in altri organi interni bersaglio: cuore, polmoni, reni, apparato gastroenterico, muscoli, articolazioni (1).

La SSc offre a considerare al clinico reumatologo una notevole variabilità sul piano della espressività clinica, della evolutività e della prognosi. Questi aspetti hanno da tempo indotto a identificare sottogruppi clinico-sierologici che presentano alcune differenze nell'impegno clinico degli organi ed apparati colpiti (2-5).

L'artropatia sclerodermica è stata oggetto di una serie di studi rivolti a definirne la prevalenza, il substrato istologico, le manifestazioni cliniche e gli aspetti anatomo-radiologici (Tab. I). La presente rassegna è rivolta a puntualizzare le caratteristiche dell'artropatia sclerodermica e ad analizzare, sulla

scorta della letteratura e dell'esperienza personale, l'eventuale esistenza di differenze fra i diversi subsets di malattia (2, 3).

ASPETTI CLINICI

Un interessamento articolare è stato descritto nel 46-97% dei casi di SSc, rappresentando la manifestazione di esordio della connettivite nel 12-65% (6, 7). La sintomatologia è caratterizzata da artralgie e rigidità, a carico soprattutto delle mani, dei polsi, delle caviglie e dei piedi, spesso con distribuzione simmetrica (8). Rari i reperti di tumefazione e/o di aumento della temperatura locale (8). Alcuni autori hanno descritto un pattern oligo-poliarticolare, ad esordio acuto o subacuto e decorso intermittente o cronico remittente (7-12). Durante il decorso della malattia molti pazienti, soprattutto affetti da SSc a sclerosi cutanea diffusa (dcSSc), sviluppano contratture in flessione alle articolazioni metacarpofalangee, alle interfalangee prossimali e distali, ai polsi e ai gomiti per un processo di retrazione delle strutture periarticolari (12). Una tenosinovite, soprattutto nella dcSSc, può essere precoce e manifestarsi clinicamente con sfregamenti tendinei, a causa dell'edema e dei depositi di fibrina (13-15).

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott. Giovanni La Montagna

U.O. di Reumatologia

Seconda Università degli studi di Napoli

Via Pansini, 5 - 80131 Napoli

E-mail: giovanni.lamontagna@unina2.it

Tabella I - Prevalenza dell'impegno articolare clinico e radiologico nella SSc secondo vari Autori.

Autori	N° casi	Impegno articolare clinico	Alterazioni radiografiche di tipo flogistico*	Erosioni simil AR	Erosioni atipiche	Osteoartrite erosiva
Tuffanelli & Winkelman (6)	727	334 (46%)	62%°	0	0	-
Harper & Jackson (21)	52	25 (48%)	57%	0	0	-
Rabinowitz et al. (22)	24	24 (100%)	-	7 (29%)	6 (25%)	-
Lovell & Jayson (9)	24	24 (100%)	11 (46%)	05 (21%)	-	-
Armstrong & Gibson (23)	4*	4 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	0	-
Blocka et al. (10)	65	10 (15%)	8 (12.3%)	010 (15%)	0	-
Baron et al. (7)	38	25 (66%)	23 (60%)	15 (39%)	0	7 (18%)
Misra et al. (11)	34 ^{oo}	30 (88%)	24 (70%)	7 (20%) [‡]	3 (9%) [§]	0

*Osteoporosi subcondrale, riduzione rima articolare; °Overlap con AR in 31 casi; †Overlap con AR; §CREST; ^{oo}Selezionati da 300 SSc

Le contratture in flessione e gli sfregamenti tendinei, sono più comuni da rilevare alle mani sia all'esordio che durante il decorso della malattia. Al contrario le artralgie (senza artriti) sono più comuni ai piedi (16).

In alcuni pazienti sono state riportate borsiti più spesso simmetriche in sede olecranica, trocanterica e sottoscapolare con tendenza alla sovrainfezione e alla fistolizzazione (17), con quadri istopatologici tipici della flogosi fibrinosa, essudativa, e settica (18).

ASPETTI FISIOPATOLOGICI

Una sinovite è stata documentata istologicamente, in oltre il 66% delle biopsie articolari di pazienti sclerodermici.

Essa è caratterizzata in fase precoce di malattia da infiltrati linfo-plasmacellulari con assente o lieve proliferazione del lining sinoviale (19, 20), ed appare contraddistinto, in pazienti con durata di malattia più lunga, da atrofia dello strato superficiale dei sinoviociti, angiopatia obliterante dei piccoli vasi e cospicua fibrosi.

La sinovia articolare non sembra essere l'unico bersaglio della SSc; la stessa artropatia erosiva, che occorre nello 0-40% dei casi (6-11, 21-23) appare ascrivibile, almeno in parte, alla trazione tendinea sull'osso sottostante, in cui è in atto un certo grado di rimodellamento (23), così come è stato descritto nell'artrite reumatoide (AR) (24), oppure essere conseguenza di necrosi asettica, artropatia neuropatica, danno della cartilagine secondario a deformità e disuso (25-27) o, infine, a processi di riassorbimento articolare esclusivi o tipici della SSc, documentabili in varie sedi anatomiche

(mandibola, coste, radio, ulna, o a livello delle estremità delle dita) (15).

Nella SSc è possibile rilevare una condizione di osteopenia, apparentemente silente sul piano clinico, e dovuta a processi di riassorbimento osseo, così come emerge dall'aumentata escrezione dei cross-links piridinici (28).

La patogenesi e la fisiopatologia dell'artropatia sclerodermica non sono ancora definite. Il recente rilievo di un aumento della concentrazione sierica di YKL-40, una proteina secreta dai condrociti e sinoviociti tipo B, è suggestivo, così come suggerito nella AR (29) e nell'artrosi (30), di attivazione del metabolismo cartilagineo. Inoltre l'evidenza di correlazione tra il recettore solubile dell'IL-2 e l'impegno articolare clinico, suggerisce una relazione con l'attività T linfocitaria e l'artropatia della SSc (31).

ASPETTI RADIOLOGICI

Nella tabella II sono riportate le alterazioni radiografiche più frequenti, osservate nei pazienti di SSc. Esse sono distinte classicamente in articolari ed extra-articolari (8, 32).

Le alterazioni non articolari (calcificazioni sottocutanee e riassorbimento delle falangi distali) sono presenti in circa i 2/3 dei casi. Esse sono state descritte fino al 40% dei pazienti affetti da fenomeno di Raynaud primitivo (33) ed in circa il 5% delle altre connettiviti.

Le calcificazioni sottocutanee (calcinosi) sono rilevabili in varie sedi articolari, in particolare alle mani (85%) (13). Esse possono avere un aspetto lineare, punteggiato, o presentarsi in conglomerati costituiti prevalentemente da cristalli di idros-

Tabella II - Principali alterazioni radiologiche dei pazienti affetti da SSc^o.

<i>Non articolari</i>	<i>Articolari</i>
Calcificazioni sottocutanee	Osteoporosi iuxtaarticolare
Riassorbimento delle falangi distali	Riduzione della rima articolare (DIP, PIP, carpo)
Riassorbimento distale dell'ulna	Erosioni
Fratture delle falangi	Deformità "pencil in cup"
Osteopenia diffusa	Sclerosi subcondrale
Spine calcaneari	Geodi
	Valgismo dell'alluce

PIP: interfalangee prossimali; DIP: interfalangee distali; ^o La Montagna et al. (42).

siapatite. In un caso è stata descritta la presenza di cristalli di colesterolo (34).

Il riassorbimento delle falangi distali delle mani e dei piedi si osserva nel 40-80% dei casi e può determinare aspetti di "penciling", "sharpening" o completa perdita delle falangi. Raramente i fenomeni di riassorbimento sono stati messi in evidenza a livello della falange media (33, 35, 36).

Le alterazioni articolari sono meno frequenti e talora di difficile interpretazione. In alcuni studi in cui i pazienti di SSc erano stati attentamente valutati per escludere quadri di overlap, sono state osservate osteoporosi iuxtaarticolare, restringimento delle rima e piccole erosioni marginali (meno severe di quelle dell'AR) (7, 37, 38). Una osteoporosi clinicamente evidente (fratture da carico minimo) non appare occorrere con maggiore frequenza nella SSc rispetto alla popolazione generale (28, 39, 40).

Blocka et al. (10) hanno messo in evidenza che le anomalie radiologiche più comuni sono rappresentate dall'atrofia cutanea, dal riassorbimento delle falangi distali (digital tuft resorptions), dalla calcinosi sottocutanea, e dalle contratture digitali in flessione. Tali lesioni sono risultate più comuni, sia all'esordio che durante il decorso della malattia, alle mani nella dcSSc, mentre la calcinosi sottocutanea appare più comune nella SSc a

sclerosi cutanea limitata (lcSSc). Inoltre questi AA hanno descritto in associazione con altri tipi di erosioni, un riassorbimento focale inusuale (15% casi) localizzato soprattutto alla faccia dorsale delle metacarpofalangee o delle teste delle falangi prossimali, a conferma dell'esistenza di un'artropatia sclerodermica erosiva non associata a sinovite (10).

Baron et al. (7) hanno rilevato che le alterazioni radiologiche più comuni sono l'osteoporosi iuxtaarticolare, la riduzione della rima delle interfalangee distali (DIP), le erosioni (40% dei casi) alle DIP e metacarpofalangee (MCP), le osteolisi delle falangi distali, e la calcinosi. Nell'esperienza di questi AA le erosioni non sono risultate correlare con alcune variabili cliniche (durata di malattia, estensione dell'impegno cutaneo), sierologiche (presenza del fattore reumatoide, anticorpi antinucleo), né con il riassorbimento delle falangi distali delle dita. Al contrario essi hanno rilevato un'associazione con la calcinosi nel 67% dei casi.

Infine, in alcuni pazienti, hanno registrato una correlazione tra la limitazione funzionale delle dita ed alterazioni radiologiche delle DIP, simili a quelle dell'osteoartrite erosiva.

Altri AA, infine, hanno descritto tra le alterazioni poco comuni la deformità "pencil in cup", più

Tabella III - Proposta di classificazione in patterns radiologici dell'artropatia sclerodermica^o.

A) Pattern infiammatorio: simultanea presenza di osteoporosi iuxtaarticolare, riduzione della rima articolare delle PIP o al carpo e/o erosioni, con o senza contratture digitali in flessione.
B) Pattern degenerativo: riduzione della rima articolare delle PIP o DIP o al tarso, associata a sclerosi subcondrale e/o osteofitosi.
C) Pattern fibrotico periarticolare: riduzione delle rime articolari, in particolare delle DIP, associato ad atteggiamento in flessione delle dita, con o senza sclerosi subcondrale.

PIP: interfalangee prossimali; DIP: interfalangee distali; ^oLa Montagna et al. (42).

Tabella IV - Patterns radiologici del coinvolgimento articolare in 76 pazienti affetti da SSc[^] suddivisi secondo i subsets di malattia.

Patterns radiologici	SSc N 76	lcSSc N 23	icSSc N 31	dcSSc N 22	p*
Mano [°]					
infiammatorio	10 (13.1%)	4 (17.4%)	4 (12.9%)	2 (9.1%)	ns
degenerativo	10 (13.1%)	6 (26.1%)	1 (3.2%)	3 (13.6%)	ns
fibrotico periarticolare	23 (30.3%)**	4 (17.4%)	10 (32.2%)	9 (40.9%)	ns
Piede [°]					
infiammatorio	5 (6.6%)	1 (4.3%)	3 (9.7%)	1 (4.5%)	ns
degenerativo	15 (19.7%) ^{°°}	3 (4.3%)	7 (22.6%)	5 (22.7%)	ns
fibrotico periarticolare	6 (7.9%)	3 (13.0%)	2 (5.4%)	1 (4.5%)	ns

*Exact Fischer's test or chi square; **p=0.04; °°p=0.02. °Coesistenza in un paziente del pattern infiammatorio ed artrosico. ^La Montagna et al. (42).

frequentemente osservabile nell'artropatia psoriasica (41, 42).

In uno studio retrospettivo longitudinale del nostro gruppo è stato rilevato che alterazioni quali l'acroosteolisi (55%), la calcinosi sottocutanea (35%) e le erosioni (20%) sono significativamente più comuni ed anche più precoci alle mani e che inoltre la prevalenza cumulativa delle anomalie radiologiche delle mani e dei piedi non differisce tra i subsets di malattia (impegno cutaneo diffuso e limitato) (16).

Il nostro gruppo recentemente ha proposto, sulla base dell'analisi delle radiografie delle mani e dei piedi di pazienti affetti da SSc, di classificare le alterazioni radiografiche, in tre patterns (infiammatorio, degenerativo, fibrotico periarticolare) (Tab. III), che sono risultati mutuamente esclusivi in 75 dei 76 pazienti studiati prospettivamente (42).

È stato messo in evidenza che il pattern fibrotico periarticolare, osservato più frequentemente alle mani, è correlato con le contratture digitali in flessione, lo score di impegno vascolare periferico e lo score cutaneo.

Al contrario il pattern degenerativo è significativamente più frequente ai piedi. Inoltre non è risultata correlazione tra i patterns radiologici, la presenza di artrite/artralgia ed i subsets di malattia (Tab. IV), anche se le più comuni manifestazioni extraarticolari della SSc (contrattura delle dita in flessione tendinea) sono più frequenti nella dcSSc.

La proposta di questa classificazione rappresenta attualmente un tentativo per definire i diversi aspetti radiologici dell'artropatia. Nuovi studi con tecniche di imaging più sofisticate potranno contribuire ad una migliore definizione del danno da sfregamento.

INQUADRAMENTO E DIAGNOSI DIFFERENZIALE

L'esistenza di un'artropatia sclerodermica quale entità nosografica separata appare definita. In tale condizione sono state descritte altre manifestazioni radiologiche, che si possono ritrovare in differenti affezioni. In particolare l'aspetto a punta di matita delle falangi terminali della mano o del piede sclerodermico è presente anche in: fenomeno di Raynaud non associato a sclerodermia, nelle lesioni termiche (ustioni, congelamento, energia elettrica), in traumi, dermatomiosite, neuropatie (insensibilità congenita al dolore, leprosi, diabete mellito, mielomeningocele), psoriasi, sindrome di Lesch-Nyhan, iperparatiroidismo, progeria, epidermolisi bollosa.

La presenza di erosioni nelle falangi distali è presente nell'artrosi erosiva, nell'artrite psoriasica, nella reticoloistiocitosi multicentrica, nella gotta, nelle lesioni termiche.

Le calcificazioni dei tessuti molli sono presenti anche in dermatomiosite, osteodistrofia renale, ipoparatiroidismo, pseudo-ipoparatiroidismo, pseudo-pseudo-ipoparatiroidismo, necrosi adiposa, ipervitaminosi D, ipercalcemia idiopatica, milk-alkali syndrome, infezioni parassitarie, sindrome di Ehlers-Danlos, calcinosi tumorale idiopatica.

Alcune alterazioni articolari della SSc, come le erosioni alle MCP e alle PIP, possono essere di difficile interpretazione. Infatti in alcuni casi possono mimare quelle tipiche dell'AR, anche se, di solito, sono meno severe per estensione e numero. In altri casi è da considerare una non rara condizione di overlap fra queste due affezioni (6, 37). È stato calcolato che negli sclerodermici il rischio relativo di presentare tale condizione sia circa 10

volte superiore a quella che si verifica nella popolazione generale (6, 37). Essa è stata descritta in almeno 20 pazienti, più frequentemente (15 casi) nella dcSSc e con un esordio del fenomeno di Raynaud più tardivo rispetto alla poliartrite reumatoide (38).

L'associazione con l'AR è stata rilevata più raramente in pazienti con lcSSc; nei 3 casi riportati in letteratura l'esordio della poliartrite aveva preceduto sempre la comparsa del fenomeno di Raynaud con prognosi più favorevole (SSc senza fibrosi polmonare e calcinosi) (43). Pertanto questi studi indicano che un quadro di overlap con l'AR può essere osservato indipendentemente dal subset di malattia e che, all'esordio della SSc, fattori predittivi possano essere considerati il riscontro di artralgie, la positività del fattore reumatoi-

de a titolo significativo e l'aumento dei livelli della proteina C reattiva (37).

CONCLUSIONI

In conclusione, un impegno articolare nella SSc è molto frequente e rappresenta una tipica manifestazione di questa condizione. La trattativa internazionale (1) pone l'accento sui quadri di poliartrite all'esordio della SSc e la sclerosi cutanea diffusa. L'esame della letteratura induce a ritenere che le manifestazioni extraarticolari quali le contratture digitali in flessione e gli sfregamenti tendinei sono più frequentemente rilevabili nella dcSSc; al contrario l'artrite e le alterazioni anatomico-radiologiche sono comuni a tutti i subsets di malattia.

RIASSUNTO

Un interessamento articolare nella Sclerosi Sistemica (SSc) si realizza in circa i 2/3 dei casi durante il decorso clinico, ma può rappresentarne, meno frequentemente, la manifestazione di esordio. La sintomatologia clinica è caratterizzata principalmente da artralgie o artriti, rigidità articolare e tenosinoviti interessanti soprattutto mani, piedi e caviglie. Alterazioni radiologiche tipiche sono le calcificazioni sottocutanee ed il riassorbimento delle falangi distali, che interessano più frequentemente le mani. In molti pazienti all'esame radiografico si rilevano osteoporosi iuxtaarticolare, riduzione della rima ed erosioni più spesso periarticolari. In alcuni casi queste alterazioni possono causare confusione diagnostica con l'artrite reumatoide, che raramente è stata descritta in associazione.

Le contratture digitali in flessione e gli sfregamenti tendinei sono più frequentemente rilevabili nella dcSSc; al contrario un'artrite e le alterazioni anatomico-radiologiche sono comuni a tutti i subsets di malattia.

Una recente proposta di classificazione delle alterazioni radiologiche in patterns (infiammatorio, degenerativo e fibrotico periarticolare) ha messo in evidenza che il pattern fibrotico periarticolare è significativamente più comune alle mani mentre quello degenerativo ai piedi.

Parole chiave - Artrite, patterns radiologici, systemic sclerosis.

Key words - Arthritis, radiological patterns, systemic sclerosis.

BIBLIOGRAFIA

1. Medsger TA Jr. Systemic sclerosis (scleroderma): Clinical aspects. In: Koopman WJ, editor. Arthritis and Allied Conditions, 14th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2001: 1590-624.
2. Giordano M, Valentini G, Migliaresi S, Picillo U, Vatti M. Different antibody patterns and different prognoses in patients with scleroderma with various extent of skin sclerosis. *J Rheumatol* 1986; 13: 911-6.
3. Le Roy EC, Black C, Fleischmajer R. Scleroderma (Systemic Sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 1988; 15: 202-5.
4. Ferri C, Bernini L, Cecchetti R, Latorraca A, Marotta G, Casero G, et al. Cutaneous and serologic subsets of Systemic Sclerosis. *J Rheumatol* 1991; 18: 1826-32.
5. Scussel-Lonzetti L, Joyal F, Raynaud JP, Roussin A, Rich E, Goulet JR, et al. Predicting mortality in Systemic Sclerosis: analysis of 309 French Canadian patients with emphasis of features at diagnosis as predictive factors for survival. *Medicine (Baltimore)* 2002; 81: 154-67.
6. Tuffanelli DL, Winkelmann RK. Systemic scleroderma: a clinical study of 727 cases. *Arch Dermatol* 1961; 84: 359-71.
7. Baron M, Lee P, Keistone EC. The articular manifestations of progressive systemic sclerosis (scleroderma). *Ann Rheum Dis* 1982; 41: 147-52.
8. Blocka KLN. Musculoskeletal Involvement in Systemic Sclerosis. In: Clements PJ, Furst D, editors. Systemic Sclerosis, 2nd ed. Baltimore: Williams & Wlinkins, 2004: 249-60.
9. Lowell CR, Jayson MIV. Joint involvement in systemic sclerosis. *Scand J Rheumatol* 1979; 8: 154-60.
10. Blocka KLN, Bassett LW, Furst DE, Clements PJ, Pau-

- lus HE. The arthropathy of advanced progressive systemic sclerosis. A radiographic survey. *Arthritis Rheum* 1981; 24: 874-84.
11. Misra R, Darton K, Jewkes RF, Black CM, Maini RN. Arthritis in scleroderma. *Br J Rheumatol* 1995; 34: 831-7.
 12. Pope JE. Musculoskeletal involvement in scleroderma. *Rheum Dis Clin N Am* 2003; 29: 391-408.
 13. Shulman LE, Kurban AK, Harvey ABL. Tendon friction rubs in progressive sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1961; 4: 438.
 14. Steen VD, Medsger Jr TA. The palpable tendon friction rub: an important physical examination finding in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1146-51.
 15. Rodnan GP, Medsger Jr TA. The rheumatic manifestations of progressive systemic sclerosis (scleroderma). *Clin Orthop* 1968; 57: 81-91.
 16. La Montagna G, Baruffo A, Tirri R, Buono G, Valentini G. Foot involvement in systemic sclerosis: A longitudinal study of 100 patients. *Semin Arthritis Rheum* 2002; 31: 248-55.
 17. Ishikawa O, Akimoto S, Sato M, Miyachi Y. Multiple bursitis in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1997; 24: 1189-90.
 18. Lagana A, Canoso JJ. Subcutaneous bursitis in scleroderma. *J Rheumatol* 1992; 19: 1586-90.
 19. Clark JA, Winkelman RK, McDuffie FC, Ward LE. Synovial tissue changes and rheumatoid factor in scleroderma. *Mayo Clin Proc* 1971; 46: 97-103.
 20. Rodnan GP. The nature of joint involvement in progressive systemic sclerosis (diffuse scleroderma): clinical study and pathologic examination of synovium in 29 patients. *Ann Intern Med* 1962; 56: 422-38.
 21. Harper RAK, Jackson DC. Progressive systemic sclerosis. *Br J Radiol* 1965; 38: 825-34.
 22. Rabinowitz JG, Twersky J, Guttadauria M. Similar bone manifestations of scleroderma and rheumatoid arthritis. *Am J Roentgenol* 1974; 121: 35-44.
 23. Armstrong RD, Gibson T. Scleroderma and erosive polyarthritis: a disease entity? *Ann Rheum Dis* 1982; 41: 141-6.
 24. Martel W, Hayes JT, Duff IF. The pattern of bone erosion in the hand and wrist in rheumatoid arthritis. *Radiology* 1965; 84: 204-13.
 25. Wilde AH, Mankin HJ, Rodnan GP. Avascular necrosis of the femoral head in scleroderma. *Arthritis Rheum* 1970; 13: 445-7.
 26. Karten I. CREST syndrome and "neuropathic" arthropathy. *Arthritis Rheum* 1969; 12: 636-9.
 27. Salter RB, McNeill OR, Carbin R. Pathologic changes in articular cartilage associated with persistent joint deformity: an experimental investigation. *Studies of Rheumatoid Disease: Proceedings of the third canadian conference on research in the rheumatic diseases*. Toronto, 1965, pp 33-47.
 28. La Montagna G, Baruffo A, Abbadessa S, Maja L, Tirri R. Evidence for bone mineral resorption in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1995; 22: 797-9.
 29. Matsumoto T, Tsurumoto T. Serum YKL-40 levels in rheumatoid arthritis: Correlations between clinical and laboratory parameters. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19: 655-60.
 30. Garnerio P, Piperno M, Gineyts E, Cheristgau S, Delmas PD, Mignon E. Cross sectional evaluation of biochemical markers of bone, cartilage, and synovial tissue metabolism in patients with knee osteoarthritis: relations with disease activity and joint damage. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 619-26.
 31. La Montagna G, D'Angelo S, Valentini G. Cross-sectional evaluation of YKL-40 serum concentration in patients with systemic sclerosis. Relationship with clinical and serological aspects of disease. *J Rheumatol* 2003; 30: 2147-51.
 32. Resnick D. Scleroderma (progressive systemic sclerosis). In: Resnick D, Niwayama G, editors. *Diagnosis of bone and joint disorders*, 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1988.
 33. Yune HY, Vix VA, Klatte EC. Early fingertip changes in scleroderma. *JAMA* 1971; 215: 1113-16.
 34. Saxe PA, Altman RD. Subcutaneous cholesterol crystals mimicking calcinosis cutis in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1991; 18: 743-5.
 35. Poznanski AK. *The hand in radiologic diagnosis*. Philadelphia: WB Saunders, 1974: 531.
 36. Scharer L, Smith DW. Resorption of the terminal phalanges in scleroderma. *Arthritis Rheum* 1969; 12: 51-63.
 37. Jinnin M, Ihn H, Yamane K, Asano Y, Yazawa N, Tamaki K. Clinical features of patients with systemic sclerosis accompanied by rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21: 91-4.
 38. Horiki T, Moriushi J, Takaya M, Uchiyama M, Hoshina Y, Inada K, et al. The coexistence of systemic sclerosis and rheumatoid arthritis in five patients. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 152-6.
 39. Da Silva HC, Szejnfeld VL, Assis LS, Sato EI. Study of bone density in systemic scleroderma. *Rev Assoc Med Bras* 1997; 43: 40-6.
 40. La Montagna G, Vatti M, Valentini G, Tirri G. Osteopenia in systemic sclerosis: evidence of participating role of earlier menopause. *Clin Rheumatol* 1991; 10: 18-22.
 41. Ramakrishnan S, Das SK, Mishra K. Systemic sclerosis with pencil-in-cup deformity. *Rheumatol* 2001; 40: 594-5.
 42. La Montagna G, Sodano A, Capurro V, Malesci D, Valentini G. The arthropathy of systemic sclerosis: a 12 month prospective clinical and imaging study. *Skeletal Radiol* 2005; 34: 35-41.
 43. Zimmermann C, Steiner G, Skriner K, Hassfeld W, Petera P, Smolen J. The concurrence of rheumatoid arthritis and limited systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1938-45.