

Esclerosis Sistémica en niños

Dra. Melba Méndez Méndez *, Dra. Santa Gómez Conde **, Dra. Cecilia Coto Herмосilla***

* *Especialista de 1er grado en Pediatría. Hospitales «Pedro Borrás» y «Juan Manuel Márquez».*

** *Especialista de 1er grado en Reumatología. Hospitales «Pedro Borrás» y «Juan Manuel Márquez».*

*** *Especialista de 1er grado en Pediatría y 2do grado en Reumatología. Profesora Auxiliar de Pediatría de la Facultad «Manuel Fajardo». Especialista de Reumatología Pediátrica de los Hospitales «Pedro Borrás» y «Juan Manuel Márquez».*

RESUMEN

La esclerosis sistémica (ES) puede definirse como un espectro de desórdenes desencadenados por respuestas inmunes que generan lesiones vasculares y microvasculares caracterizadas por activación endotelial y daño (incluyendo apoptosis y reacciones intersticiales fibróticas). Todo esto a su vez resulta en insuficiencia vascular y cicatrización en piel, pulmones, sistema gastrointestinal, corazón y riñones. En la piel, la dermis, subcutis, y la fascia profunda se afectan. La epidermis puede adelgazarse en la fase atrófica tardía de la enfermedad, como resultado directo de la insuficiencia microvascular. El adelgazamiento y engrosamiento de la piel son las características de la esclerosis sistémica.

SIMILITUDES Y DIFERENCIAS DE LA ESCLEROSIS SISTÉMICA DE NIÑOS Y DE ADULTOS

La esclerosis sistémica juvenil (ESJ), que comienza en niños menores de 16 años, aunque es una enfermedad rara, es una importante entidad de la reumatología pediátrica que puede producir incapacidad importante e incluso llevar a la muerte al paciente. La prevalencia reportada está en el rango de 15-24 por 100,000 personas adultas, un 10% de los adultos reportan el debut de los síntomas en la niñez. En el niño es solo un 5% del total de los casos. La edad media de comienzo es 8.1 años, más frecuente entre los 10 y los 16 años. La enfermedad es 4 veces más frecuente en niñas que en niños, no hay diferencia en cuanto a razas.⁽²⁾

Aunque la patogénesis de esta enfermedad permanece desconocida, varios factores de crecimiento TGF(factor de transformación de creci-

miento), CTGF (factor de crecimiento del tejido conectivo, TNF (factor de necrosis tumoral) la IL 6, otras citocinas tipo TH2: IL 4, IL 10 e IL 13 y otras citocinas tipo TH1 como la IL 2, son liberadas por las células inflamatorias e infiltran los tejidos afectados, lo que ha sugerido que juegan un papel central en el inicio y desarrollo de la fibrosis en la esclerosis sistémica progresiva.⁽³⁾

En un estudio de Sato y col. encontraron niveles aumentados de IL 4, IL 12 e IL 13, TNF, factor de crecimiento vascular, factor de crecimiento del endotelio vascular, receptor soluble de IL 6, y selectina L soluble en pacientes con esclerosis comparados con los controles. Además los niveles de IL 10 estuvieron significativamente correlacionados con la fibrosis pulmonar. Los niveles en suero de IL 6 e IL 10 reflejaron más fuertemente la extensión del engrosamiento de la piel. Lo que sugiere que los niveles de IL 6 e IL 10 podrían usarse como indicadores serológicos

de la fibrosis de la piel en la esclerosis sistémica.⁽³⁾

Se han encontrado títulos altos de anticuerpos antinucleares (ANA) con una frecuencia entre 20 al 34% de los niños con ESJ (esclerosis sistémica juvenil). Los anticuerpos antitopoisomerasa I están presentes en 28 a 34% de los niños, sin embargo la prevalencia de anticuerpos anticentrómero es mas baja comparada con los adultos. Los anticuerpos antipolmiositis Scl y anti UIRNP están relacionados con síndromes de sobreposición con toma músculo esquelética y los anticuerpos anti RNA-polimerasa III son muy poco frecuentes. El hallazgo de factor reumatoide y anticuerpos antifosfolípidos es similar en adultos y en niños⁽²⁻⁴⁾.

Son múltiples las manifestaciones clínicas que se ven en los niños con ESJ. En la serie de 153 pacientes Martini G y col.,⁽⁴⁾ la mas amplia que se haya estudiado, encontraron los resultados siguientes: las manifestaciones más frecuentes y que pueden ser el inicio a la enfermedad suelen ser el fenómeno de Raynaud en 75% de los niños y el endurecimiento de la piel en 74% que aumenta al 76 y al 84% respectivamente con el transcurso de la enfermedad. En las manifestaciones de piel, puede encontrarse además edema (37% de los pacientes), esclerodactilia y calcinosis. En el sistema vascular periférico, el ya mencionado fenómeno de Raynaud, infartos digitales, úlceras digitales (28%), anormalidades capilares en el lecho ungueal, capilaroscopia positiva en 25%. En el sistema respiratorio: disnea, radiología de tórax patológica (12% de los niños), tomografía alta resolución computarizada (TAC) con diversos hallazgos patológicos, reducción de la capacidad de difusión del monóxido de carbono, reducción de la capacidad vital total en el 11%. El compromiso cardiovascular es poco frecuente, 5% de pericarditis y arritmias, fallo cardiaco en 2% e hipertensión pulmonar en 1%, Las manifestaciones músculo esqueléticas fueron vistas más en niños que en adultos, la debilidad muscular, la artritis, las artralgiyas y las fricciones y roces tendinosos se detectaron entre un 5 y un 26%. En el sistema

gastrointestinal se puede encontrar disfagia (10%), reflujo gastroesofágico, diarrea y pérdida de peso. La toma del sistema renal es mucho menos frecuente que en el adulto, con elevación de la creatinina/proteinuria en 3%, crisis renal en ningún paciente e hipertensión en 1%. En el sistema nervioso se encontró 1% de convulsiones y de neuropatía periférica y 2% de anomalías en la RMN.⁽²⁾ Otros estudios encontraron similares características^(2-4,5)

Foeldvari encontró las mismas características clínicas en 135 pacientes con esclerosis sistémica juvenil, considera que es muy rara en niños, que los patrones de presentación difieren en la toma de órganos de los del adulto. El pronóstico con una supervivencia de 95 % a los 5 años parece ser mejor que el del adulto.⁽⁶⁾

La esclerosis sistémica de comienzo juvenil y la de comienzo en la adultez tiene un subtipo diferente y un patrón de compromiso de órganos diferente en los pacientes de inicio juvenil en la edad pediátrica comparada con los pacientes adultos. El inicio de la esclerosis sistémica juvenil tiene una sobrevida a los 5 años de alrededor del 90%. El patrón de afectación orgánica en ambos grupos se va comportando igual en la evolución de la enfermedad, pero la toma renal es rara en niños. También se iguala el tipo de presentación, con el tiempo. Los adultos que comenzaron en la niñez, tiene alrededor de 40 % de subtipo difuso que es el mismo que los pacientes de comienzo en el inicio de la adultez. La supervivencia incluso después de los 20 años parece más favorable en los pacientes con esclerosis sistémica de comienzo juvenil.^(2,4-7)

Hay series pequeñas en que se describe la evolución de algunos casos de esclerosis sistémica juvenil.⁽⁸⁻¹³⁾

Misra y col⁽⁸⁾ describen sus resultados en 23 pacientes, que debutaron antes de los 16 años con ESJ en Asia, los resultados son semejantes a la serie de Martini y de Foeldvari^(4,6), predominio de sexo femenino, edad media 12 años. Con 14 niños con la forma difusa, el fenómeno de

Raynaud fue el signo más característico. El score medio de la piel fue de 22 (rango de 7-48). Un paciente murió al año de la enfermedad por hipertensión pulmonar. Con una media de seguimiento de 34 meses la evolución de este grupo de pacientes fue estable o mejorada. La esclerosis sistémica en niños tanto la forma difusa, como la localizada tienen patrones similares a la presentación de adultos, siendo el compromiso cardiopulmonar el mayor predictor de la evolución. El pronóstico de la ESJ a corto plazo es bueno.⁽⁷⁾

En un reporte de 3 casos de niños con ESJ, Aoyama y col⁽⁹⁾ la describen como una enfermedad rara con solo 3 casos en su departamento entre 206 pacientes, los 3 fueron del subtipo difuso, con anticuerpos antinucleares positivos en un corte de 58 pacientes japoneses con ESJ, el 92.3% se clasificaron en forma difusa, y el 60% tuvo anticuerpos antitopoisomerasa 1 positivos. No se encontraron anticuerpos anticentrómeros. La prevalencia de afectación pulmonar y renal fue baja, la relación de compromiso cardíaco fue más alta que en pacientes adultos.⁽¹⁰⁾

Russo y Katsicas⁽¹¹⁾ describen los hallazgos en 23 niños argentinos con ESJ diagnosticados entre 1995 y 2005, el fenómeno de Raynaud, en 83% de los casos y la esclerosis proximal en el 100%, fueron los más frecuentes. La capilaroscopia fue patológica en 74% de los niños. El compromiso pulmonar en dos tercios de los casos, la hipertensión pulmonar fue rara. La disfagia fue lo más común de síntomas digestivos con un 39% de los casos. Los anticuerpos antinucleares fue positivo en 74% de los pacientes. Concluyen que el fenómeno de Raynaud es lo más común coincidiendo con otros reportes^(2,4-7) La capilaroscopia ayuda al diagnóstico. Los anticuerpos no son marcadores sensibles ni significativos de la enfermedad. Las lesiones de piel y vasculares son los más frecuentes, sin embargo el compromiso de órganos es más raro. Plantean que el compromiso cardiovascular es lo más común en niños y lo de mayor morbilidad lo que no

coincide con la serie de Martini⁽²⁾, Hay reportes sobre compromiso cardíaco severo descrito por Quartier y col⁽¹²⁾. Sato e Ishida reportan un caso muy inusual de una lactante de 6 meses con esclerosis sistémica progresiva, la más joven descrita en la literatura⁽¹³⁾

Se encuentra coincidencia que el debut de la enfermedad es más benévola en niños. Comparada con adultos en el momento del diagnóstico hay una toma significativamente menor de los órganos, con excepción de la artritis que es más común en los niños. Hay que seguir las series pediátricas actuales hasta la adultez para poder evaluar mejor su evolución y poder comparar con grupos de adultos. Las diferencias con los adultos se hacen más evidentes en el seguimiento. El compromiso pulmonar, la dismotilidad esofágica, el compromiso renal y la hipertensión arterial son mucho más comunes en adultos. El fenómeno de Raynaud y la esclerosis de piel son frecuentes en las edades pediátricas. Se ha planteado que la inflamación muscular en un 38% de los niños con ESJ es lo que lo diferencia de los adultos.^(14,15,16)

CRITERIOS DE CLASIFICACION

En los últimos años se han reunido los expertos usando datos clínicos de pacientes reales en combinación con métodos de consenso. Se creó un Comité para el desarrollo de nuevos Criterios de Clasificación de la Esclerosis Sistémica Juvenil en un esfuerzo entre la Sociedad Europea de Reumatología Pediátrica, el Colegio Americano de Reumatología y la Liga contra el Reumatismo (ILAR). Estos criterios, que reemplazan los criterios de adultos, que han sido usados hasta ahora, podrán ayudar a tener la seguridad en el diagnóstico de ESJ y diferenciarlos de condiciones similares como son los síndromes de superposición, formas localizadas de esclerodermia, o condiciones genéticas esclerodermatiformes como la progeria.^(17,18)

Criterios preliminares de clasificación de la esclerosis sistémica juvenil (ESJ)

Criterio Mayor

- Esclerosis proximal /endurecimiento de la piel

Criterios Menores**Piel**

- Esclerodactilia

Vascular

- Fenómeno de Raynaud
- Anormalidades capilares en lecho ungueal
- Ulceras digitales

Gastrointestinal

- Disfagia
- Reflujo gastroesofágico

Renal

- Crisis renal
- Hipertensión arterial de debut reciente

Cardíaco

- Arritmias
- Fallo cardíaco

Respiratorio

- Fibrosis pulmonar (TAC/radiología)
- Disminución del DLCO <80%
- Hipertensión pulmonar

Musculoesquelético

- Fricciones y roces tendinosos
- Artritis
- Miositis

Neurológico

- Neuropatía
- Síndrome del túnel del carpo

Serológico

- Anticuerpos antinucleares
- Anticuerpos selectivos de ES (anticentrómero, anti-topoisomerasa 1, antifibrillarín, anti-PM Scl, anti-ribonucleoproteína A, anti-ribonucleoproteína III)

Un paciente, menor de 16 años, puede ser clasificado como portador de una Esclerosis Sistémica Juvenil si están presentes el criterio mayor más, al menos, 2 criterios de los 20 criterios menores. Los criterios de clasificación tienen 90% de sensibilidad, 96 % de especificidad y un valor estadístico kappa de 0.86. DLCO: capacidad de difusión del monóxido de carbono. TAC: tomografía axial computarizada de pulmón. PM: polimiositis. Arthritis Rheum 2007⁽¹⁸⁾.

EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD

La validación de medidas de evolución de niños con esclerosis sistémica se han comenzado recientemente.

En un estudio prospectivo, el Score modificado de Rodnan (MRSS) ha sido evaluado en una población pediátrica mostrando una buena correlación con el estadio de Tanner y con el género⁽¹⁹⁾. pero debe ser adaptado para la aplicación en pacientes pediátricos con ESJ. Los cambios en la capilaroscopia, con características específicas de la edad, en el diámetro y la forma de los capilares, serían una vía de evaluación^(20,21).

Para la función de la calidad de vida de los pacientes, ya hay validados 2 instrumentos en la AIJ (Artritis idiopática Juvenil) y la DMJ (dermatomiositis juvenil), el CHAQ (Cuestionario de evaluación de la salud del niño) y el CHQ-PF50 (Cuestionario de la salud infantil) que pueden usarse en la esclerosis sistémica juvenil⁽²²⁻²⁷⁾. El CHAQ es un instrumento confiable y sensible que mide el estado funcional en niños con AIJ⁽²²⁾, y se ha traducido a varios idiomas, en diferentes países, incluido Cuba, para su mejor utilización⁽²⁴⁾.

La última versión del CHQ-PF50 consiste en 50 ítems que miden los siguientes dominios: función física, dolor corporal, conducta emocional, salud mental, conducta general, autoestima, impacto en los padres en el tiempo y emoción, limitación familiar y cohesión. Tiene buenas condiciones psicométricas, especialmente en la habilidad de discriminar entre la presencia y/o ausencia de condiciones crónicas.

Recientes estudios han demostrado que el pronóstico de la ES en niños parece ser mejor que en adultos, la supervivencia en el comienzo infantil de la ES, a los 5, 10, 15, y 20 años después del diagnóstico, es de 89%, 80-87%, 74-87.4% y 69-82.5% respectivamente, significativamente más alta que en la enfermedad en adultos. ^(3-5,28)

La causa más común de muerte en niños esta relacionada con el compromiso cardiaco, renal, y pulmonar. La cardiomiopatía es una causa que lleva a la muerte en niños ⁽¹²⁾.

En niños con pronóstico negativo la muerte ocurre en los primeros 5 años y probablemente sea debido a un inicio severo y rápido de la enfermedad ⁽²⁸⁾.

La esclerosis sistémica tiene 2 evoluciones posibles: algunos niños tienen un rápido compromiso de órganos internos con fallos que llevan a una incapacidad severa y eventualmente a la muerte, otros evolucionan con un curso insidioso de la enfermedad y más baja mortalidad. Comparativamente con estudios de adultos en los que el subtipo difuso cutáneo es considerado de mal pronóstico, no parece ocurrir igual en los niños ⁽²⁸⁾. Es importante conocer que la diferenciación en subtipos en niños es difícil y la forma difusa cutánea es rara. ⁽²⁾

En las series de adultos la presencia de antitopoisomerasa I y anticuerpos antiRNA polimerasa III y el género masculino están asociados con mal pronóstico, lo que no ocurre en los niños en los que no se ha encontrado asociación entre hallazgos serológicos, edad de comienzo ni género con la mortalidad ⁽²⁸⁾

MANEJO

En niños no hay aun un tratamiento efectivo para la esclerosis sistémica, se utilizan los medicamentos que han sido probados en pacientes adultos. ^(2,4-7,19,14, 29)

El manejo farmacológico es un desafío puesto que no hay drogas que sean realmente beneficiosas ni en niños ni en adultos.

A partir de la reunión de Istanbul de la Sociedad Europea de Reumatología en 2007 se hicieron 14 recomendaciones ⁽³⁰⁾, 9 recomendaciones se refieren al uso de la ciclofosfamida en la enfermedad pulmonar intersticial activa, prostanoides en la úlceras digitales, bloqueadores de canales de calcio en el fenómeno de Raynaud, corticoesteroides en la crisis renal, methotrexate en las manifestaciones de piel en los primeros estadios, ECA para crisis renal e inhibidores de la bomba de protones para el compromiso esofágico, procinéticos para los trastornos sintomáticos de motilidad y rotación de antibióticos para la malabsorción debida a sobrepoblación bacteriana. Se encontró un consenso de 85% entre los expertos.

En otros medicamentos utilizados como (epoprostenol para la hipertensión pulmonar, la mayoría de los expertos no tenía experiencia. Otras drogas experimentales como bosentan para hipertensión pulmonar y úlceras digitales, sitaxentan y sildenafil consideraron los expertos, interesantes propuestas para sus aplicaciones en futuro en ensayos clínicos pediátricos controlados porque no hay suficiente experiencia para recomendar su uso ⁽³⁰⁾.

El mofetil micofenolato ha sido usado con éxito en esclerodermia difusa y la enfermedad pulmonar en adultos, no hay estudios en niños ⁽³¹⁾

En un estudio multicéntrico de niños con enfermedades del tejido conectivo, incluida la esclerosis sistémica, se uso iloprost en úlceras digitales. La respuesta al tratamiento fue valorada por los padres y pacientes, por la medida del fenómeno de Raynaud (escala visual analógica: VAS), valoración médica del fenómeno de Raynaud (VAS), frecuencia del fenómeno de raynaud (número de ataques por semana) duración del fenómeno de Raynaud. La respuesta y tolerancia al medicamento fue buena. ⁽³²⁾

Se esta realizando un estudio de una cohorte

multinacional de pacientes con esclerosis sistémica juvenil de comienzo reciente para encontrar y estandarizar los datos sobre compromiso de órganos, curso de la enfermedad y efectividad de las terapias aplicadas en esa población en específico⁽¹⁸⁾.

CONCLUSIONES

Se han realizado avances en los últimos años en el estudio y evolución de la esclerosis sistémica de niños e incluso comparaciones con adultos. La presencia de criterios propios para la edad pediátrica ayudará a estandarizar los diagnósticos, y quedan por delante importantes estudios por realizar para definir los criterios de actividad y daño de la enfermedad e instrumentos para medir su evolución. Será necesario aplicar estas medidas validadas en estudios clínicos de nuevos tratamientos de la esclerosis sistémica en la edad pediátrica.

BIBLIOGRAFIA

1. LeRoy EC, Black CM, Fleischmajer R, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): Classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 1988; 15:202.
2. Martini G, Foeldvari I, Russo R, et al. Systemic sclerosis in childhood: clinical and immunologic features of 153 patients in an international database. *Arthritis Rheum.* 2006;54:3971–3978.
3. Shinichi Sato, Minoru Hasegawa and Kazuhiko Takehara Serum levels of interleukin-6 and interleukin-10 correlate with total skin thickness score in patients with systemic sclerosis *Journal of dermatological Science* Vol 27, Issue 2 October 2001. 140-146.
4. I. Foeldvari Systemic sclerosis in childhood *Rheumatology* 2006;45:iii28–iii29.
5. Scalapino K, Arkachaisri T, Lucas M, et al. Childhood onset systemic sclerosis: classification, clinical and serologic features, and survival in comparison with adult onset disease. *J Rheumatol* 2006; 33:1004-1013.
6. Foeldvari, Ivan Update on pediatric systemic sclerosis: similarities and differences from adult disease. *Pediatric and heritable disorders Current Opinion in Rheumatology.* 20(5):608-612, September 2008.
7. Francesco Zulian; Giorgia Martini. Childhood Systemic Sclerosis *Curr Opin Rheumatol.* 2007;19(6):592-597.
8. Misra R, Singh G, Aggarwal P, Aggarwal A. Juvenile onset systemic sclerosis: a single center experience of 23 cases from Asia. *Clin Rheumatol.* 2007 Aug;26(8):1259-62.
9. Aoyama K, Nagai Y, Endo Y, Ishikawa O. Juvenile systemic sclerosis: report of three cases and review of Japanese *J Dermatol.* 2007 Sep;34(9):658-61.
10. Murata M, Sato S, Komura K, et al. Clinical characteristics of juvenile systemic sclerosis in Japanese. *J Rheumatol* 2005; 32:1850-1852.
11. Russo R, Katsicas M. Clinical characteristics of children with Juvenil Systemic Sclerosis. Follow up of 23 patients in a single tertiary center. *Pediatric Rheumatology* 2007;5-6.
12. Quartier P, Bonnet D, Fournet JC, et al. Severe cardiac involvement in children with systemic sclerosis and myositis. *J Rheumatol* 2002; 29:1767-1773
13. Sato S, Ishida W, Takehara K A case of juvenile systemic sclerosis with disease onset at six months old. *Clin Rheumatol.* 2003 May;22(2):162-3.
14. Foeldvari I. Scleroderma in children. *Curr Opin Rheumatol.* 2002 Nov;14(6):699-703
15. Foeldvari I, Wulffraat N. Recognition and management of scleroderma in children. *Paediatr Drugs.* 2001;3(8):575-83.
16. Della Rossa A, Valentini G, Bombardieri S, et al. European multicentre study to define disease activity criteria for systemic sclerosis. I: Clinical and epidemiological features of 290 patients from 19 centres. *Ann Rheum Dis* 2001; 60:585-591.
17. Zulian F, Woo P, Athreya B et al. Preliminary classification criteria for systemic sclerosis in

- children. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23:S43.
18. Zulian F, Woo P, Athreya BH, Laxer RM, et al. The PRES/ACR/EULAR provisional classification criteria for juvenile systemic sclerosis. Study describing an international project aimed to define a provisional set of classification criteria for SSc in children on the basis of clinical data of real patients following a consensus-based methodology. *Arthritis Rheum* 2007; 57:203-212.
19. Foeldvari I, Wierk A. Healthy children have a significantly increased skin score assessed with the modified Rodnan skin score. *Rheumatology* 2006;45:76-8.
20. Herrick ML, Moore T, Hollis S, Jayson MIV. The influence of age on nailfold capillary dimension in childhood. *J Rheumatol* 2000;27:797-800.
21. Dolezalova P, Young SP, Bacon PA, Southwood TR. Nailfold capillary microscopy in healthy children and in childhood rheumatic diseases: a prospective single blind observational study. *Ann Rheum Dis* 2003;62:444-9.
22. Singh G, Athreya BH, Fries JF, et al. Measurement of health status in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994; 37:1761-1769.
23. Len C, Goldenberg J, Bosi Ferraz M, et al. Cross-cultural reliability of Childhood Health Assessment Questionnaire. *J Rheumatol* 1994; 21:2349-2352.
24. Coto C, Varela G, Mendez M, Hernandez V, Dolores Cantera O. Validación de la versión cubana en español del cuestionario de evaluación de salud (C-HAQ) en niños cubanos con Artritis Reumatoidea Juvenil. *Rev Cub Reumatol* 1999;1:41-53.
25. Feldman BM, Ayling-Campos A, Luy L, et al. Measuring disability in juvenile dermatomyositis: validity of the childhood health assessment questionnaire. *J Rheumatol* 1995; 22:326-331.
26. Landgraf JM, Abetz L, Ware JE. The CHQ user's manual. Boston: The Health Institute, New England Medical Center; 1996.
27. Raat H, Bonsel GJ, Essink-Bot ML, et al. Reliability and validity of comprehensive health status measures in children: the Child Health Questionnaire in relation to the Health Utilities Index. *J Clin Epidemiol* 2002; 55:67-76.
28. Martini G, Zulian F. Clinical features and outcome in juvenile systemic sclerosis (JSSc): data from the international Padua database of 153 patients [abstract]. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24(1 Suppl 40):S57.
29. Athreya BH. Juvenile scleroderma. *Curr Opin Rheumatol*. 2002 Sep;14(5):553-61. *Curr Opin Rheumatol*. 2002 Sep;14(5):553-61.
30. Kowal-Bielecka O, Landewe R, Avouac J, et al. EULAR/EUSTAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis (SSc) [abstract]. *Ann Rheum Dis* 2007; 66(SII):213.
31. Liosis SNC, Bounas A, Andonopoulos AP. Mycophenolate mofetil as first-line treatment improves clinically evident early scleroderma lung disease. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45:1005-1008.
32. Zulian F, Corona F, Gerloni V, et al. Safety and efficacy of iloprost for the treatment of ischaemic digits in paediatric connective tissue diseases. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43:229-233.