

Análise dos Critérios Diagnósticos, de Classificação, Atividade e Gravidade de Doença na Esclerose Sistêmica^(*)

Analysis of Diagnostic, Classification, Activity and Severity Criteria in Systemic Sclerosis

Eutilia Andrade Medeiros Freire⁽¹⁾, Rozana Mesquita Ciconelli⁽²⁾ e Percival D. Sampaio-Barros⁽³⁾

RESUMO

Os autores analisam os critérios diagnósticos e de classificação da esclerose sistêmica (ES), as formas clínicas *difusa* e *limitada*, e os conceitos recentes da *ES sine escleroderma* e da *ES precoce*. Também discutem as limitações no estabelecimento dos critérios de atividade e gravidade da doença, e as recentes tentativas de padronização dos mesmos.

Palavras-chave: esclerose sistêmica, critérios diagnósticos, critérios de classificação, critérios de atividade, critérios de gravidade.

HISTÓRICO

Relatada por Hipócrates como “doentes que mumificavam em vida”, foi apenas no século XVIII que a esclerodermia passou a ser melhor caracterizada como entidade clínica, a partir da descrição de Carlo Curzio, em Nápoles (1753)⁽¹⁾. O termo “esclerodermia”, derivado da raiz grega “*skleros*” = “duro” e “*dermis*” = “pele”, passou a ser utilizado a partir de 1832⁽²⁾, embora a descrição inicial do médico alemão Betschler se referisse a uma doença confinada à pele (que não a esclerodermia), num recém-nascido. Durante o século XIX, a ocorrência de doença visceral foi considerada como associação fortuita, apesar da observação que os pacientes esclerodérmicos morriam mais cedo que a população geral⁽³⁾. Após a descrição de fibrose envolvendo rins, pulmões e trato gastrointestinal na necropsia de cinco pacientes esclerodérmicos (1924)⁽⁴⁾, o

ABSTRACT

The authors analyze the diagnostic and classification criteria in systemic sclerosis (SSc), the clinical variants *diffuse* and *limited*, and the recent concepts of SSc *sine scleroderma* and *early SSc*. It is also discussed the limitations in the validation of the methods to measure SSc activity and damage, and the recent efforts in order to standardize them.

Keywords: systemic sclerosis, diagnostic criteria, classification criteria, activity criteria, severity criteria.

envolvimento visceral passou a ser encarado como importante manifestação clínica da doença. Em 1942, Klemperer, Pollack e Baher, sugerindo a possibilidade de um “denominador comum”, agruparam a esclerodermia com o lúpus eritematoso sistêmico, a dermatomiosite e a febre reumática, criando o conceito das “doenças difusas do colágeno”⁽⁵⁾. O reconhecimento de que a esclerodermia não era senão a manifestação cutânea de uma doença generalizada foi finalmente estabelecido quando Goetz apresentou uma detalhada revisão do acometimento visceral e propôs a mudança do nome da doença para “esclerose sistêmica progressiva”, em 1945⁽⁶⁾. Em 1988, junto com a proposição da atual classificação⁽⁷⁾, foi sugerida a supressão do termo “progressiva”, pelo fato da doença nem sempre apresentar caráter progressivo e pela carga emocional que representava para os pacientes afetados; surgiu, assim, a denominação atual e definitiva: “esclerose sistêmica”.

* Trabalho realizado por integrantes do projeto GEPRO (*Grupo de Esclerose Sistêmica do Projeto Pronuclear*) da Sociedade Brasileira de Reumatologia. Trabalho recebido em 12/10/03. Aprovado, após revisão, em 21/01/04.

1. Professora Assistente do Departamento de Medicina Interna da Universidade Federal da Paraíba.
2. Assistente-Doutora da Disciplina de Reumatologia da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Orientadora do Projeto Pronuclear da SBR.
3. Assistente-Doutor da Disciplina de Reumatologia da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Orientador do Projeto Pronuclear da SBR.

Endereço para correspondência: Dra. Eutilia A. Medeiros Freire. Rua José Gomes de Sá Filho, 135/403, Bessa, CEP 58035-580, João Pessoa, PB. E-mail: eutilia@terra.com.br

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS E DE CLASSIFICAÇÃO

A partir do início do século XX, a esclerodermia passou a ser subdividida em grupos, tendo como base a extensão do envolvimento cutâneo⁽⁸⁾. Em 1930, O'Leary e Nomland, baseados num estudo envolvendo 103 pacientes, subdividiram a esclerodermia em duas formas clínicas: generalizada (com manifestações viscerais e vasculares) e localizada⁽⁹⁾. Na década de 60, foi descrita uma variante da esclerose sistêmica (ES), a síndrome CREST (calcinose, Raynaud, esôfago, esclerodactilia, telangiectasia)^(10,11); em 1980, com a descoberta do anticorpo anticentrômero e sua estreita relação com a síndrome CREST, esta foi reforçada como um subgrupo distinto da ES⁽¹²⁾.

Em 1980, a então Associação Americana do Reumatismo (ARA), atual Colégio Americano de Reumatologia (ACR), divulgou os critérios preliminares para o diagnóstico da ES⁽¹³⁾, baseado num estudo multicêntrico comparando 264 pacientes esclerodérmicos com 413 pacientes controles (com outras doenças do tecido conjuntivo ou fenômeno de Raynaud). Foram formulados os seguintes critérios;

- Critério maior: esclerodermia proximal (às metacarpo-falangeanas)
- Critérios menores:
 - esclerodactilia;
 - ulcerações de polpas digitais ou reabsorção de falanges distais;
 - fibrose nas bases pulmonares.

Para o diagnóstico da ES é necessária a presença do critério maior ou, na sua ausência, de dois critérios menores. Estes critérios mostraram sensibilidade de 97% e especificidade de 98%⁽¹³⁾.

Na década de 80, foram propostos diferentes critérios, na Alemanha⁽¹⁴⁾, na Itália⁽¹⁵⁾ e na Austrália⁽¹⁶⁾, subdividindo a ES em três formas clínicas: “limitada”, “intermediária” e “difusa”. Em 1988, como resultado de uma extensa análise de todos os modelos de classificação da ES, oito conceituados estudiosos da doença (E. Carwile LeRoy, Raul Fleischmajer e Thomas Medsger Jr. nos EUA; Carol Black e Newile Rowell na Inglaterra; Stefania Jablonska na Polônia; Thomas Krieg na Alemanha; e Frank Wollheim na Suécia) propuseram o modelo de classificação da ES em duas formas clínicas: “limitada” e “difusa”⁽⁷⁾. A forma *limitada* (ESL) apresenta envolvimento cutâneo restrito às extremidades (até cotovelos e joelhos, e face), ritmo lento de acometimento cutâneo, presença de calcinose, contraturas articulares pouco frequentes, incidência tardia de

manifestações viscerais, podendo cursar com anticorpo anticentrômero. Atualmente, engloba a síndrome CREST e suas variantes, bem como a ES *sine scleroderma* e algumas formas de ES precoce que ainda não preenchem os critérios para o diagnóstico da ES. A forma *difusa* (ESd) cursa com envolvimento cutâneo generalizado afetando tronco, face e membros, apresentando tendência à rápida progressão das alterações cutâneas, contraturas articulares, crepitação tendínea e comprometimento visceral precoce (fibrose pulmonar, miocardiosclerose e crise renal), podendo cursar com anticorpo anti-topoisomerase I (anti-Scl 70) e anticorpo anti-RNA polimerase III. A forma clínica dita “intermediária” na verdade apresenta características clínicas ora de ES limitada ora de ES difusa, não constituindo uma forma clínica específica da ES, razão pela qual foi excluída da classificação atual.

A partir do início do século XXI, foram propostos critérios para o diagnóstico da esclerose sistêmica precoce e da esclerose sistêmica *sine scleroderma*. Em 2000, o grupo do Professor Thomas Medsger, de Pittsburgh, baseado na análise de uma série de 56 pacientes, propôs critérios para o diagnóstico da *esclerose sistêmica sine scleroderma*, uma rara situação onde o acometimento visceral específico está presente antes do acometimento da pele; esta seria caracterizada pela presença de fenômeno de Raynaud objetivo, associado à positividade do fator antinuclear (FAN) e à ocorrência de um acometimento visceral específico da ES, como a hipomotilidade esofágica distal, a hipomotilidade do intestino delgado, a fibrose intersticial pulmonar, a hipertensão pulmonar primária, a miocardiosclerose e a crise renal esclerodérmica⁽¹⁷⁾. LeRoy e Medsger⁽¹⁸⁾ propuseram em 2001 os critérios para a *esclerose sistêmica precoce*: seria necessária a presença de fenômeno de Raynaud objetivo (confirmado pelo médico) associado à capilaroscopia periungueal com o característico “padrão esclerodérmico” ou à positividade de um auto-anticorpo específico para a ES (anticentrômero, anti-Scl 70, anti-RNA polimerase III); na presença de um fenômeno de Raynaud subjetivo (referido pelo paciente, mas não observado pelo médico), seria necessária a presença simultânea da alteração capilaroscópica e do auto-anticorpo específico. Em muitos casos, os conceitos de *esclerose sistêmica precoce* e *ES sine scleroderma* são superponíveis. O conhecimento destes conceitos permitirá o diagnóstico precoce de pacientes que irão desenvolver ES num futuro próximo, podendo otimizar a investigação clínica e o tratamento destes pacientes.

CRITÉRIOS DE GRAVIDADE

A avaliação da *gravidade*, do dano e da atividade nas doenças reumáticas representa um dado importante na prática clínica diária, embora nem sempre os limites destes conceitos estejam claramente definidos. A *gravidade* representa o efeito total da doença sobre a função do órgão afetado, tendo componentes reversíveis e irreversíveis. O *dano* representa o componente irreversível da gravidade, enquanto que a *atividade* representa o componente reversível; a atividade pode resultar em pouco ou nenhum dano no futuro ou ser substituída inteiramente pelo dano⁽¹⁹⁾. Ambos, *atividade* e *dano*, contribuem para a *gravidade* da doença, sendo conseqüentemente critérios prognósticos. A proposta destes critérios é separar pacientes em subclasses de bom e mau prognóstico. Metodologicamente, a validação de critérios prognósticos requer a avaliação de dados longitudinais sobre a doença e a determinação da sensibilidade e da especificidade do critério proposto, através da comparação de pacientes com bom e mau prognóstico⁽²⁰⁾.

Um índice de gravidade deve ter a capacidade de ser útil na avaliação da doença tanto num tempo específico quanto na evolução da doença num maior espaço de tempo. Tal índice auxiliaria na avaliação da extensão do acometimento de diversos órgãos específicos, colaborando na tomada de decisões sobre o tratamento da doença. Recomenda-se que tente apresentar o menor número possível de variáveis, e que estas variáveis sejam “coletadas” de maneira fácil e prática tanto em centros universitários quanto nos consultórios.

No momento, existe apenas uma *Escala de Gravidade da Doença na ES*, desenvolvida por um grupo multinacional de 17 especialistas, coordenado pelos Professores Thomas Medsger Jr. (de Pittsburgh – EUA) e Alan Silman (de Manchester – Grã-Bretanha), que chegaram a um consenso sobre a necessidade de nove escalas órgão-específicas (avaliação geral, vascular periférico, pele, articulações / tendões, muscular, trato digestivo, pulmões, coração, rins), variando de 0 (= sem envolvimento) a 4 (doença em fase terminal)⁽²¹⁾ (Tabela 1). Em razão de seu pouco tempo de utilização, ainda não existem trabalhos em diferentes casuísticas de ES avaliando a eficácia da *Escala de Gravidade da Doença*.

CRITÉRIOS DE ATIVIDADE

O estabelecimento da *atividade* nas doenças reumáticas representa um objetivo importante, não somente para o pesquisador mas também para o clínico, já que reflete aspectos da doença que variam com o tempo e são poten-

cialmente reversíveis, com ou sem tratamento. A identificação e quantificação da *atividade* da doença permite o estabelecimento de planejamentos terapêuticos específicos durante o tratamento dos pacientes acometidos pela doença. Algumas doenças reumáticas, como a artrite reumatóide e o lúpus eritematoso sistêmico, possuem critérios de atividade validados, utilizados para avaliar o estágio da doença e a resposta terapêutica. Na evolução destas doenças, os episódios distintos de inflamação são muitas vezes facilmente diferenciados das fases quiescentes⁽²⁰⁾.

No entanto, a definição de *atividade* de doença na ES é muito mais difícil, por várias razões, tornando o limite entre o estágio de reversibilidade e irreversibilidade muito tênue⁽²²⁾. Um grupo expressivo de pacientes com ES limitada apresenta evolução clínica indolente, sem cursar com sinais clínicos ou laboratoriais de inflamação; uma parte dos pacientes com ES difusa é francamente dominada pela fibrose excessiva (deposição colágena aumentada) apresentando pouca ou nenhuma inflamação.

Na ausência de critérios de *atividade* validados, a atividade da doença tem sido estabelecida na maioria dos casos através da avaliação do estado clínico do paciente nos meses precedentes. Da mesma forma, alguns marcadores laboratoriais têm sido reivindicados como estando correlacionados com a atividade da doença; no entanto, a maioria destes marcadores ainda não mostrou ser preditiva de evolução de doença nos ensaios terapêuticos multicêntricos. Exemplificando, o tratamento com clorambucil foi seguido pela normalização dos níveis circulantes do receptor solúvel da interleucina-2 (sIL-2r), mas não afetou a progressão da doença⁽²³⁾. De modo semelhante, a administração de α -interferon foi acompanhada pela diminuição dos níveis séricos do amino-propeptideo do pró-colágeno III (PIIINP), mas não da melhora clínica da doença⁽²⁴⁾.

Nos últimos anos, duas extensas investigações estão sendo realizadas na tentativa de desenvolver critérios de atividade de doença na ES. O *Scleroderma Clinical Trial Consortium* (SCTC) inicialmente utilizou a técnica Delphi, onde alguns especialistas propuseram uma série de variáveis (critérios) a serem subseqüentemente validadas; numa avaliação inicial, demonstrou haver associação entre determinados marcadores de atividade e características da doença⁽²⁵⁾ (Tabela 2). Já o *European Scleroderma Study Group* (EScSG) coletou dados de pacientes com ES de maneira prospectiva, e posteriormente designou um grupo de três especialistas para determinar os critérios da doença ativa versus inativa (padrão ouro) e identificar aquelas variáveis que significativamente correlacionavam com atividade de doença para pacientes

TABELA 1
ESCALA DE GRAVIDADE DA DOENÇA NA ESCLEROSA SISTÊMICA

1) Sintomas gerais

- 0 = Normal
- 1 = Perda peso 5.0-9.9 kg / Ht 33.0-36.9 %
- 2 = Perda peso 10-14.9 kg / Ht 29.0-32.9%
- 3 = Perda peso 15-19.9 kg / Ht 25.0-28.9%
- 4 = Perda peso > 20.0 kg / Ht < 25.0%

2) Vascular periférico

- 0 = Normal
- 1 = Fenômeno de Raynaud, requerendo uso de vasodilatadores
- 2 = Microulceração de polpas digitais
- 3 = Úlcera de polpas digitais
- 4 = Gangrena digital

3) Pele

- 0 = ECT 0
- 1 = ECT 1 - 14
- 2 = ECT 15 - 29
- 3 = ECT 30 - 39
- 4 = ECT > 40

4) Articulações/tendões

- 0 = Distância ponta digital-palma 0-0.9 cm
- 1 = Distância ponta digital-palma 1-1.9 cm
- 2 = Distância ponta digital-palma 2-3.9 cm
- 3 = Distância ponta digital-palma 4-4.9 cm
- 4 = Distância ponta digital-palma > 5.0 cm

5) Muscular

- 0 = Sem fraqueza proximal
- 1 = Fraqueza muscular proximal, leve
- 2 = Fraqueza muscular proximal, moderada
- 3 = Fraqueza muscular proximal, intensa
- 4 = Fraqueza muscular proximal, intensa; necessário auxílio para deambulação

6) Trato digestivo

- 0 = Normal
- 1 = Hipoperistalse do esôfago distal; Hipoperistalse do intestino delgado
- 2 = Aperistalse do esôfago distal; uso antibióticos para supercrescimento bacteriano
- 3 = Síndrome de malabsorção; episódios de pseudo-obstrução intestinal
- 4 = Necessidade de nutrição parenteral

7) Pulmões

- 0 = Normal
- 1 = Difusão CO 70 - 80%; CVF 70 - 80%; estertores; fibrose radiológica
- 2 = Difusão CO 50 - 69%; CVF 50 - 69%; hipertensão pulmonar leve
- 3 = Difusão CO < 50%; CVF < 50%; hipertensão pulmonar moderada a grave
- 4 = Necessário uso de oxigenioterapia

8) Coração

- 0 = Normal
- 1 = Defeito condução ao ECG; Fração de ejeção VE 45 - 49%
- 2 = Arritmia sintomática; Alargamento VD e VE; Fração de ejeção VE 40 - 44%
- 3 = Fração de ejeção VE < 40%
- 4 = Insuficiência cardíaca congestiva

9) Rins

- 0 = Normal
- 1 = Creatinina sérica 1.3 - 1.6 mg/dl; proteinúria ++
- 2 = Creatinina sérica 1.7 - 2.9 mg/dl; proteinúria 3+/ 4+
- 3 = Creatinina sérica > 3mg/dl
- 4 = Necessidade de diálise

Pontuação _____ Data ____/____/____

Paciente _____

Registro _____ Centro _____

Traduzido a partir de: Medsger TA Jr, Silman AJ, Steen VD, et al. A disease severity scale for systemic sclerosis: development and testing. J Rheumatol 26: 2159-67, 1999.

com ES como um todo e para aqueles subgrupos de pacientes com as formas clínicas limitada e difusa⁽²⁶⁾. Todos os critérios do EScSG foram internamente validados pela técnica de Jackknife; um segundo processo de validação

externa demonstrou que estes critérios eram reprodutíveis⁽²⁷⁾ (Tabela 3). Infelizmente, como os estudos do SCTC e do EScSG foram executados com desenhos diferentes, não podem ser superponíveis, o que dificulta a comparação.

TABELA 2
CORRELAÇÕES ENTRE PARÂMETROS CLÍNICOS E LABORATORIAIS DE ATIVIDADE DE DOENÇA NO ESTUDO SCTC

Marcador de atividade sérico	Correlação clínica	P
IL-10	Escore de espessamento cutâneo	0,025
IL-2r, IL-8	Fenômeno de Raynaud	0,007
IL-2r	Crise renal	< 0,001
ICAM-1	Padrão “vidro-fosco” em TCAR	0,01
OSM	Número de articulações edemaciadas	0,007
IL-6, IL-10, VEGF, IL-2r	Cardiomegalia	< 0,001

SCTC = Scleroderma Clinical Trial Consortium; IL = Interleucina; ICAM = Intercellular adesion molecule; VEGF = Vascular-endothelial growth factor; TCAR = Tomografia computadorizada de alta resolução

Em fevereiro de 2002, um grupo internacional de estudiosos da ES se reuniu numa conferência na Itália, com a finalidade de estabelecer um consenso quanto à avaliação dos diferentes comprometimentos orgânicos nos pacientes esclerodérmicos⁽²⁸⁾. Dividiram-se em nove subcomitês, de acordo com a área de atuação de cada participante. Os membros do *subcomitê de atividade de doença* concordaram que um ponto de corte deveria ser usado para definir doença ativa e inativa em qualquer estudo clínico. Chegaram à conclusão que o estudo do grupo EScSG apresentava várias limitações: 1) o número de estudiosos que determinaram o padrão ouro era pequeno, limitando assim a generalização destes achados; 2) questões específicas perguntadas para cada paciente não foram relatadas no estudo publicado, limitando sua reprodutibilidade; 3) o desenho do estudo precisa ser aprimorado, para subseqüentemente ser validado externamente. Com relação aos critérios do grupo SCTC, a correlação entre aumento dos marcadores de ativação celular e detecção de envolvimento orgânico específico ainda não demonstrou ser um bom marcador de atividade de doença. Ambos os critérios podem ser utilizados, enquanto ainda não se desenvolve um sistema mais adequado de avaliação de *atividade* da ES.

Recentemente, novos estudos procuraram estabelecer marcadores de atividade de doença na ES. Fertig *et al.*⁽²⁹⁾ demonstraram que os níveis séricos de sIL2r, IL-6, ET-1 e PIHNP estavam relacionados com a atividade de doença em pacientes com ES difusa. Hu *et al.*⁽³⁰⁾ mostraram uma correlação positiva entre títulos de anti-DNA topoisomerase I e atividade e gravidade de doença em pacientes com ES difusa. Merkel *et al.*⁽³¹⁾, avaliando 281 pacientes esclerodérmicos participantes de um estudo multicêntrico, procu-

TABELA 3
ÍNDICE DE ATIVIDADE DO EScSG

Item	Escore
Escore de Rodnan modificado (mRSS > 14)	1,0
Escleredema	0,5
Delta-pele*	2,0
Necrose digital	0,5
Delta-vascular*	0,5
Artrite	0,5
DLCO < 80%	0,5
Delta-coração-pulmão*	2,0
VHS > 30 mm na primeira hora	1,5
Hipocomplementenemia	1,0
Índice total de atividade de doença	10,0

EScSG = European Scleroderma Study Group; DLCO = Difusão de Monóxido de Carbono; VHS = Velocidade de Hemossedimentação.

* Piora orgânica relevante referida pelo paciente em relação ao mês anterior.

** Para definição das variáveis veja a referência 26.

raram estabelecer critérios de atividade e incapacidade em pacientes com ES e fenômeno de Raynaud. Estes trabalhos têm validade e utilidade, porém não são capazes de avaliar a *atividade* da ES como um todo, por avaliarem somente um segmento (ES difusa) ou um comprometimento específico (fenômeno de Raynaud) da doença.

Concluindo, os estudos epidemiológicos visando validar os critérios de atividade na ES ainda são poucos, com desenhos diferentes e restritos à população européia e norte-americana. Aumentar a reprodutibilidade destes critérios, aplicando-os em diversas populações, poderá validá-los com a força e o impacto que o estudo da esclerodermia demandam.

REFERÊNCIAS

1. Curzio C: Discussioni Anatomico-Pratiche di un raro, e stravagante morbo cutaneo in una giovane Donna felicemente curato in questo grande Ospedale degl'Incurabili. Napoli, Giovanne di Simone, 1753.
2. Betschler JW: Induratio telae cellulosa (Scleroderma). *Ann Klin Anstalt Univ Breslau* 1: 209-10, 1832.
3. Rodnan GP, Benedek TG: An historical account of the study of progressive systemic sclerosis (diffuse scleroderma). *Ann Rheum Dis* 57: 305-19, 1962.
4. Matsui S: Uber die Pathologie und pathogenese von Sklerodermia universalis. *Mitt Med Fakult Kaiserl Univ Tokyo* 31: 55-116, 1924.
5. Klemperer P, Pollack AD, Baher G: Diffuse collagen disease: Acute disseminated lupus erythematosus and diffuse scleroderma. *JAMA* 119: 331-55, 1942.
6. Goetz RH: Pathology of progressive systemic sclerosis (generalized scleroderma) with special reference to changes in the viscera. *Clin Proc* 4: 337-92, 1945.
7. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, et al: Scleroderma (systemic sclerosis): Classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 15: 202-5, 1988.
8. Masi AT: Classification of systemic sclerosis (scleroderma): Relationship of cutaneous subgroups in early disease to outcome and serologic reactivity. *J Rheumatol* 15: 894-8, 1988.
9. O'Leary PA, Nomland R: A clinical study of one hundred and three cases of scleroderma. *Am J Med Sci* 180: 95-112, 1930.
10. Winterbauer RH: Multiple telangiectasia, Raynaud's phenomenon, sclerodactily and subcutaneous calcinosis: A syndrome mimicking hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Johns Hopkins Hosp Bull* 114: 361-83, 1964.
11. Carr R, Heisel EB, Stevenson TD: CRST syndrome: A benign variant of scleroderma. *Arch Dermatol* 92: 519-25, 1965.
12. Fritzler MJ, Kinsella TD, Garbutt E: The CREST syndrome: A distinct serologic entity with anticentromere antibodies. *Am J Med* 69: 520-6, 1980.
13. Masi AT, Rodnan GP, Medsger TA Jr et al: Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 23: 581-90, 1980.
14. Arbeitsgruppe der ADF: Klinik der progressiven systemischen sklerodermie (PSS): Multizentrische untersuchungen an 194 patienten. *Der Hautarzt* 37: 320-4, 1986.
15. Giordano M, Valentini G, Migliaresi S, Piccillo N, Vatti M: Different antibody patterns and different prognoses in patients with scleroderma with various extent of skin sclerosis. *J Rheumatol* 13: 911-6, 1986.
16. Barnett AJ, Miller MH, Littlejohn GO: 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* 15: 276-83, 1988.
17. Poormoghim H, Lucas M, Fertig N, Medsger TA Jr: Systemic sclerosis sine scleroderma: Demographic, clinical, and serologic features and survival in forty-eight patients. *Arthritis Rheum* 43: 444-51, 2000.
18. LeRoy EC, Medsger TA Jr: Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol* 28: 1573-6, 2001.
19. Medsger TA Jr, Bombardieri S, Czirjak L, Scorza R, Della Rossa A, Bencivelli W: Assessment of disease severity and prognosis. *Clin Exp Rheumatol* 21 (Suppl. 29): S42-S46, 2003.
20. Fries JF, Hochberg MC, Medsger TA Jr: Criteria for rheumatic diseases: Different types and different functions. *Arthritis Rheum* 37: 454-62, 1994.
21. Medsger TA Jr, Silman AJ, Steen VD et al: A disease severity scale for systemic sclerosis: Development and testing. *J Rheumatol* 26: 2159-67, 1999.
22. Valentini G, Silman AJ, Veale D: Assessment of disease activity. *Clin Exp Rheumatol* 21 (Supl. 29): S39-S41, 2003.
23. Clements PJ, Peter JB, Agopian MS et al: Elevated serum levels of soluble interleukin-2 receptor, interleukin-2 and neopterin in diffuse and limited scleroderma: effects of chlorambucil. *J Rheumatol* 17: 908-10, 1990.
24. Stevens W, Vancheeswaran R, Black CM: Alpha-interferon-2a (Roferon-A) in the treatment of diffuse cutaneous scleroderma: a pilot study. *Br J Rheumatol* 31: 683-9, 1992.
25. Veale DJ, Fearon UM, Henshaw WK, et al: Clinical and laboratory measures of disease activity in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 44 (Supl.): S327, 2001.
26. Valentini G, Della Rossa A, Bombardieri S, et al: European multicentre study to define disease activity criteria for systemic sclerosis II. Identification of disease activity variables and development of preliminary activity indexes. *Ann Rheum Dis* 60: 592-8, 2001.
27. Valentini G, Bencivelli W, Bombardieri S, et al: European Scleroderma Study Group to define disease activity criteria for systemic sclerosis. III. Assessment of the construct validity of the preliminary activity criteria. *Ann Rheum Dis* 62: 901-3, 2003.
28. Valentini G, Medsger TA Jr, Silman AJ, Bombardieri S (Editores): The assessment of the patient with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 21 (Supl. 29): S01-S56, 2003.
29. Fertig N, Lucas M, Feghali CA, Wright TM, Medsger TA Jr: Selected cytokines and soluble protein mediators as correlates of disease activity in systemic sclerosis with diffuse cutaneous involvement. *Arthritis Rheum* 44(Suppl): S327, 2001.
30. Hu PQ, Fertig N, Medsger TA Jr, Wright TM: Correlation of serum anti-DNA topoisomerase I antibody levels with disease activity in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 48: 1363-73, 2003.
31. Merkel PA, Herlyn K, Martin RW, et al: Measuring disease activity and functional status in patients with scleroderma and Raynaud's phenomenon. *Arthritis Rheum* 46: 2410-20, 2002.