

GHID DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT PENTRU SCLERODERMIE (SCLEROZĂ SISTEMICĂ)

Autor: Conf. Dr. Violeta Claudia Bojincă

Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” București

Clinica de Medicină Internă și Reumatologie, Spitalul Clinic „Sfânta Maria” București

Avizat de Comisia de Medicină Internă a CMR:

Președinte: Prof. Dr. Camelia Diaconu (București)

Vicepreședinți: Prof. Dr. Corina Pop (București)

Prof. Dr. Olga Orășan (Cluj Napoca)

Membri:

Conf. Dr. Alice Bălăceanu (București)

Prof. Dr. Raluca Costache (București)

Prof. Dr. Daniel Lighezan (Timișoara)

Conf. Dr. Mihaela Mocan (Cluj Napoca)

Prof. Dr. Anca Negovan (Târgu Mureș)

Prof. Dr. Laura Carina Tribus (București)

Secretar: Sl. Dr. Andreea Gabriella Andronesi (București)

1. Abrevieri

- **ACR:** American College of Rheumatology
- **AINS:** Antiinflamatoare nesteroidiene
- **ANA:** Anticorpi antinucleari
- **BNP:** B-type Natriuretic Peptide
- **cclSSc:** Scleroză Sistemică Cutanată Limitată
- **cclSSc/dcSSc:** Scleroză Sistemică Cutanată Difuză
- **CPT:** capacitate pulmonară totală
- **DLCO:** Capacitatea de Difuziune a Monoxidului de Carbon prin Membrana Alveolo-Capilară

- **ERA:** Antagoniști ai receptorilor de endotelină (ex: Ambrisentan, Macitentan)
- **EULAR:** European Alliance of Associations for Rheumatology
- **EUSTAR:** European Scleroderma Trials and Research group
- **FCV:** Capacitatea Vitală Forțată
- **FR:** Fenomen Raynaud
- **HRCT:** Tomografie Computerizată de Înaltă Rezoluție
- **HTAP:** Hipertensiune Arterială Pulmonară
- **IECA:** Inhibitori ai Enzimei de Conversie a Angiotensinei
- **PDEi5:** Inhibitori ai Fosfodiesterazei de Tip 5
- **MMF:** Micofenolat Mofetil
- **MTX:** Metotrexat
- **NT-proBNP:** N-terminal pro B-type Natriuretic Peptide
- **PCA:** Analogi de prostaciclina (Prostacyclin Analogs)
- **PID:** Pneumopatie Interstițială Difuză (afectare pulmonară interstițială)
- **PF:** Fibroză progresivă
- **SSc:** Scleroză Sistemică (Sclerodermie Sistemică)
- **UD:** Ulcere Digitale

2. Introducere și obiectivul ghidului

Scleroderma sistemică (scleroza sistemică - SSc) reprezintă o boală multisistemică rară a țesutului conjunctiv, caracterizată prin vasculopatie și inflamație, ce determină fibroză tegumentară și afectare viscerală majoră (cardiacă, pulmonară, renală, gastrointestinală).

Obiectivul acestui ghid este de a defini parcursul clinic și traseul de îngrijire optim al pacientului adult suspectat sau diagnosticat cu SSc. Documentul standardizează pașii de diagnostic precoce, evaluarea afectării viscerale și aplicarea directă a schemelor de tratament, având ca scop reducerea mortalității și îmbunătățirea calității vieții.

3. Metodologie

Elaborarea prezentului ghid se bazează pe cele mai recente recomandări clinice internaționale, în special pe actualizarea recomandărilor EULAR pentru tratamentul sclerozei sistemice, alături de

criteriile comune de clasificare ACR/EULAR. Au fost integrate date clinice publicate în literatura de profil pentru a asigura o abordare modernă și fundamentată științific.

Un ghid clinic reprezintă un cadru general de recomandări și nu poate aborda fiecare caz specific în parte, variabilitatea individuală a comorbidităților sau protocoalele logistice de îngrijire spitalicească locală. Recomandările din acest ghid nu pretind a fi exhaustive în acoperirea tuturor abordărilor terapeutice posibile și nu înlocuiesc responsabilitatea juridică și clinică individuală a medicului curant față de pacientul său.

4. Definiția bolii

Scleroza sistemică (SSc) este o afecțiune multisistemică heterogenă, de etiologie necunoscută, definită prin triada patofiziologică:

- Vasculopatie obliterantă a vaselor mici.
- Producție excesivă de autoanticorpi (fenomene de autoimunitate).
- Fibroză marcată cutanată și viscerală (plămâni, tract digestiv, inimă, rinichi).

5. Tablou clinic

În funcție de extinderea leziunilor tegumentare, se pot diferenția două subtipuri de boală: sclerodermie sistemică cu afectare cutanată limitată și sclerodermie sistemică cu afectare cutanată difuză. Diferențierea între cele două subtipuri de boală are implicații prognostice legate de afectările viscerale specifice.

Caracteristicile celor două subseturi ale bolii:

<i>SSc cu afectare cutanată difuză</i>	<i>SSc cu afectare cutanată limitată</i>
Modificări tegumentare difuze la nivelul membrelor, afectarea feței, trunchiului, abdomenului	Modificări tegumentare limitate la nivelul degetelor, extremităților distale ale membrelor (nu depășesc cot, genunchiul), feței, dar fără implicarea trunchiului sau abdomenului
Fenomen Raynaud care precede cu scurt timp sau debutează concomitent (chiar ulterior) cu afectarea cutanată sau a altor organe	Durată îndelungată a sindromului Raynaud până la apariția manifestărilor nonRaynaud, progresie lentă a bolii
Telangiectazii și calcinoză - rar, tardiv	Telangiectaziile și calcinoza - comune

Apariția precoce, frecventă, a bolii interstițiale pulmonare, crizei renale sclerodermice, afectării gastrointestinale difuze și afectării miocardice	Apariția tardivă a hipertensiunii pulmonare (cu sau fără interesare interstițială pulmonară), nevralgiei trigeminale
Anticorpi anti-topoizomerază I (antiSCL-70)	Anticorpi anti-centromer (70-80%)
Prognostic prost, mortalitate 40-60% la 10 ani	Prognostic bun, supraviețuire peste 70% la 10 ani; * entitate distinctă - sindromul CREST (Calcinoză+Raynaud+disfuncție Esofagiană+Sclerodactilie +Teleangiectazii)

Simptomatologia de debut și constituire

- Simptome generale: oboseală marcată, scădere ponderală involuntară, redoare articulară.
- Fenomenul Raynaud: modificări de culoare trifazice (paloare, cianoză, hiperemie) ale extremităților la expunerea la frig sau stres. Reprezintă manifestarea inițială în peste 95% din cazuri.
- Manifestări cutanate: afectarea cutanată constituie marca bolii.
 - Modificările tegumentare constau inițial în edemațierea acestora (faza edematoasă), urmată de indurarea și infiltrarea (faza indurativă) și în final de atrofia tegumentului (faza atrofică). Modificările tegumentare au evoluție centripetă: degete, apoi mâini/antepicioare, antebrațe/gambe, brațe/coapse, ulterior afectează fața, trunchiul, abdomenul. Îngroșarea progresivă a pielii (sclerodactilie), pierderi de substanță la nivelul pulpei degetelor, prurit intens în fazele edematoase. Edemul indurat („puffy fingers”) și tumefierea difuză și simetrică a degetelor de la mâini sunt specifice stadiului precoce. În dinamică, tegumentul inițial edemațiat capătă un aspect ceros, rigid, cu pierderea elasticității, ștergerea pliurilor și aderarea la planurile profunde. Afectarea tegumentelor mâinii reduce mobilitatea în articulațiile interfalangiene, mâna căpătând un aspect de gheară. La nivelul feței se remarcă ștergerea pliurilor tegumentare de la nivelul frunții, nasul subțiat, buzele subțiate, care împiedică deschiderea largă a gurii (microstomie), pliuri radiare periorale (fața în “icoană bizantină”).
 - Alte modificări tegumentare includ anomalii ale pigmentării, telangiectazii și calcificări subcutanate. Anomaliile de pigmentare constau în zone de

hiperpigmentare (mai ales în teritoriile de indurare), depigmentări regionale sau alternanța zonelor de hiper și hipopigmentare (cu aspect de „sare și piper”).

- **Ulcerațiile ischemice** digitale sunt o complicație frecventă a bolii, afectează 35-60% dintre pacienți, Sunt recurente, multiple și de regulă foarte dureroase, iar vindecarea lentă are un considerabil impact funcțional. Frecvent se suprainfectează, putându-se complica cu osteomielită, gangrenă, amputație sau chiar septicemie. Ulcerațiile digitale sunt predictive pentru alte ulcerații digitale, hipertensiune pulmonară, mortalitate crescută.
 - Calcificările, depozite tisulare de cristale de pirofosfat de calciu, apar mai ales la nivelul degetelor, distal, dar și periarticular sau la nivelul proeminențelor osoase. Ocazional pot deveni coalescente (*tumoral calcinosis*) mai ales la nivelul feselor, regiunii ischiogluteale, coatelor. Uneori pot fistuliza sau se pot suprainfecta. În evoluție, din cauza ischemiei cronice, este posibilă resorbția structurilor osoase și a părților moi de la nivelul falangelor distale (acroosteoliza).
 - Telangiectaziile pot apărea pe mucoase și pe tegument, cu localizări preferențiale pe față, torace și palme.
- **Afectarea digestivă** - poate fi afectat întregul tract gastrointestinal, de la cavitatea bucală până la nivelul rectului. Afectarea gastrointestinală este consecința atrofiei musculaturii netede, factorilor neurogeni și fibrozei mucoasei. Xerostomia, limitarea aperturii bucale, subțierea buzelor reprezintă probleme frecvente.
 - Afectarea esofagiană este foarte frecventă, prin afectarea musculaturii netede în 2/3 inferioare și determină disfagie și pirozis prin reflux gastroesofagian. Esofagita de reflux poate determina eroziuni și sângerări, stricturi și metaplazie Barrett. Dismotilitatea esofagului distal determină aspectul specific la tranzitul baritat de “esofag în sticlă”.
 - Insuficiența pancreatică exocrină este frecventă și contribuie la denutriția cronică a pacienților. Ficatul este rar afectat în sclerodermie. Există o asociere între colangita biliară primitivă și forma limitată de SSc.
- **Afectarea musculoarticulară**
 - Mialgiile și artralgiile apar precoce. Pot apărea crepitații din cauza inflamației și fibrozei tecii tendoanelor la nivelul gleznelor, pumnului, genunchiului.

- Crepitațiile tendinoase sunt mai frecvente la pacienții care asociază anticorpi anti ARN III polimerază și considerate factor de prognostic negativ, fiind asociate cu risc crescut de criză renală sclerodermică. Contracturile articulare sunt marca bolii severe, avansate, și au un considerabil impact funcțional.
- În stadiile tardive apar slăbiciunea, apoi atrofia musculară secundare contracturilor articulare, decondiționării fizice și uneori malnutriției. Mai ales la pacienții cu dSSc poate apărea creștere modestă a creatinkinazei (CK) serice; afectarea musculară importantă e rară și asociată sindroamelor overlap cu miozite, cu anticorpi anti U1RNP, anti Pm-Scl sau antifibrilarină.
- **Afectarea pulmonară** reprezintă cauza principală de morbiditate și mortalitate la pacienții cu SSc. Cele două afectări majore pulmonare sunt pneumopatia interstițială și hipertensiunea arterială pulmonară. Pneumonia de aspirație, emfizemul, afecțiuni pleurale (fibroza pleurală, pleurezii, pneumotoraxul spontan), hemoptiziile secundare teleangiectaziilor, pneumonia de organizare, fibroelastoza pleuroparenchimatoasă reprezintă complicații relativ rare.

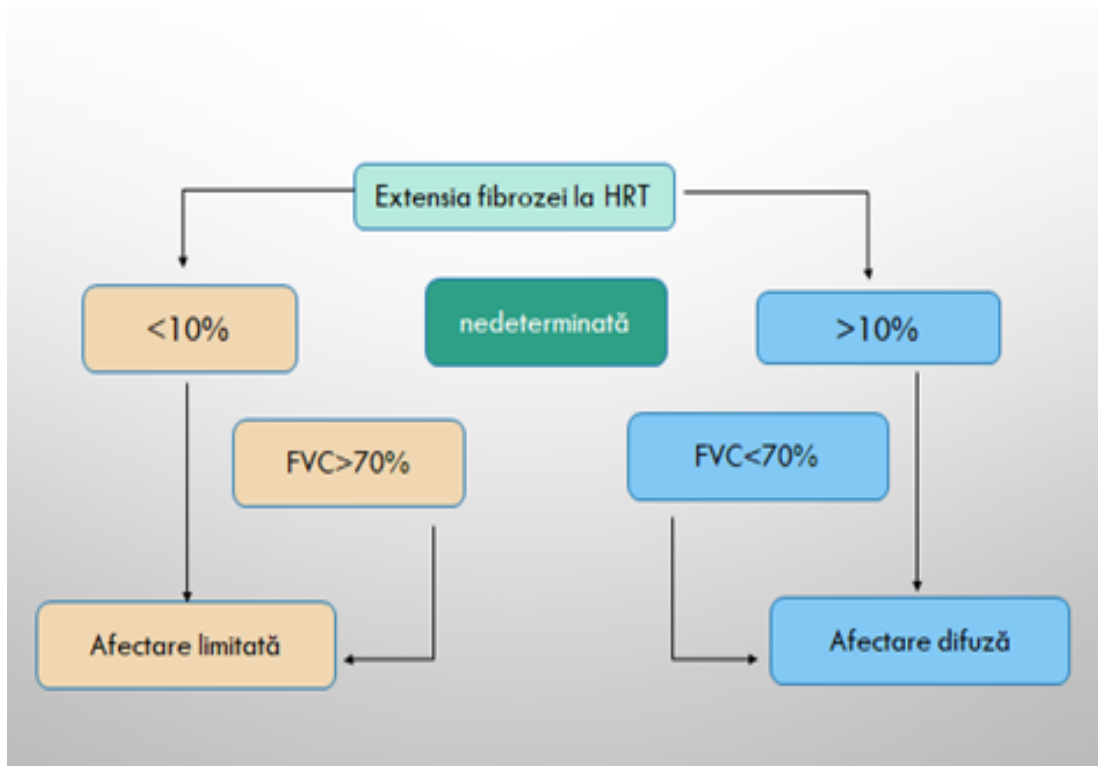
Afectarea pulmonară interstițială apare de obicei precoce, în primii 2 ani de la diagnostic.

Factorii de risc pentru dezvoltarea bolii pulmonare interstițiale sunt: forma cutanată difuză a SSc, progresia rapidă a afectării cutanate, etnia afro-americană, istoricul de fumat, sexul masculin, durata scurtă a bolii, vârsta mai înaintată la debutul bolii și prezența anticorpilor anti-Scl-70. Diagnosticul precoce este extrem de important pentru un tratament adecvat. Consensusul European recomandă screeningul tuturor pacienților cu sclerodermie la evaluarea inițială prin anamneză, examen fizic, probe funcționale respiratorii și HRCT.

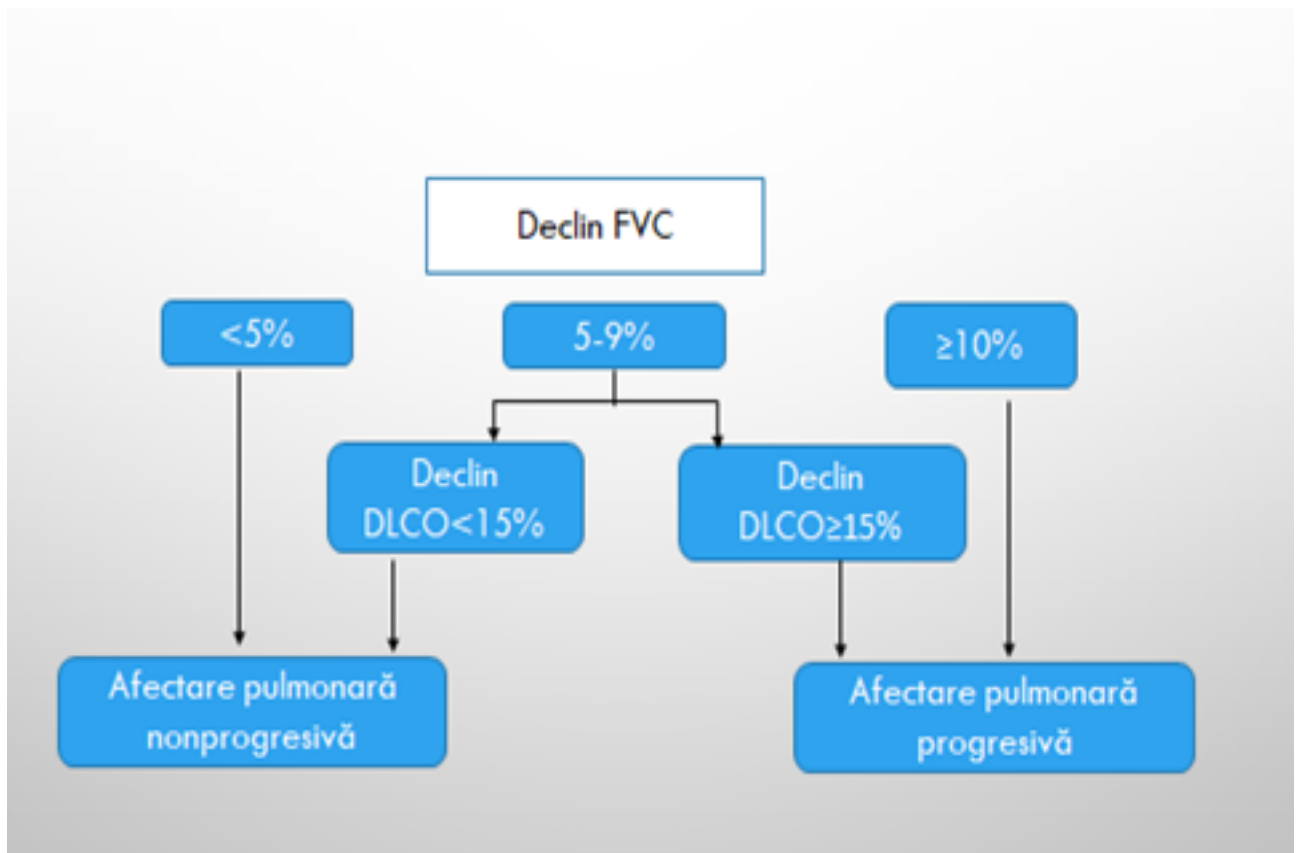
- Simptomatologia este nespecifică (scăderea toleranței la efort, dispnee, dureri toracice, tuse) și apare tardiv. La examenul obiectiv pot fi evidențiate raluri crepitante bazal bilateral.
- Probele funcționale respiratorii obiectivează sindrom restrictiv (scăderea capacității vitale forțate, scăderea capacității pulmonare totale, creșterea indicelui Tiffneau) însoțit de scăderea precoce a factorului de transfer alveolocapilar (DLCO)
- Standardul de aur pentru diagnostic precoce este tomografia computerizată de rezoluție înaltă (HRCT). Patternul uzual este cel de pneumopatie interstițială nonspecifică (NSIP), mult mai rar cel de pneumopatie interstițială uzuală (UIP)

Un sistem simplu de stratificare a severității utilizând probele funcționale respiratorii și gradul de extensie la HRCT poate fi folosit pentru a stabili severitatea, și implicit pentru a stratifica decizia de inițiere a tratamentului.

Algoritm de stratificare a severității afectării pulmonare interstițiale



Algoritm de monitorizare a progresiei afectării pulmonare



Examenul clinic pe aparate și sisteme:

- **Tegumente:** scleroză cutanată (proximală sau distală de articulațiile metacarpofalangiene), microstomie (reducerea deschiderii gurii), ștergerea ridurilor faciale (“facies de icoană bizantină”), telangiectazii faciale/palmare și calcinoză subcutanată.
 - **Sistemul musculo-scheletic:** limitarea mobilității articulare (contracturi în flexie), frecături tendinoase palpabile sau audibile, atrofie musculară (miozită secundară).
 - **Aparat respirator:** dispnee de efort progresivă, tuse seacă, raluri crepitante bazale de tip “Velcro” (sugestive pentru PID).
 - **Aparat cardiovascular:** tulburări de ritm sau de conducere, semne de insuficiență cardiacă dreaptă (edeme, turgescență jugulară) secundare HTAP.
 - **Tract gastrointestinal:** disfagie pentru solide și lichide, pirozis sever, regurgitații, sațietate precoce, constipație alternând cu diaree (sindrom de malabsorbție).
-

6. Investigații paraclinice

Analize de sânge (laborator):

- **Imunologie:** ANA prin imunofluorență indirectă (pozitiv în >90% din cazuri).
 - Profil specific:
 - Anti-Scl70 (anti-topoizomerază I — asociat cu forma difuză și PID).
 - Anti-centromer (ACA — asociat cu forma limitată și HTAP).
 - Anti-ARN polimeraza III (asociat cu evoluție rapidă și risc crescut de criză renală sclerodermică).

Autoanticorp	Frecvența (%)	Asocieri clinice
SSc specifici		
Anticentromer	30	Forme cutanate limitate, ischemie digitală, HTP
Anti topoizomerază (SCL-70)	20	Forme cutanate difuze, Boală interstițială pulmonară
Anti ARNIII polimeraza	10	Criză renală, afectare cutanată difuză
Anti U3RNP	5	Hipertensiune pulmonară, boală scheletală
Anti Th/To	5	Boală cutanată limitată, boală interstițială pulmonară
SSc asociați		
Anti PM-SCL	5	Overlap cu miozite
Anti Ro, anti La	5	Sjogren secundar
Anti U1RNP	5	Degete pufos, overlap cu boala mixtă țesut conjunctiv
Anti Ku	<5	Overlap cu lupus eritematos, miozită
Anti Jo-1 și alte antisintetaze	<5	Overlap cu miozită
Antifosfolipide	variabil	Ischemie digitală
Antimitocondriali	<5	Overlap cu ciroză biliară
Anti U11/UI2		Boală interstițială pulmonară
Anti Nor-90		Afectare pulmonară

- **Hematologie și biochimie:** hemogramă (anemie de boală cronică sau microangiopatică), uree și creatinină serică (evaluarea funcției renale), sindrom biologic inflamator (VSH, PCR — adesea normale sau discret crescute).

Tehnici imagistice

- **Capilaroscopia periunghială:** Capilaroscopia unghială este o metodă noninvasivă, validată, utilă în diagnosticul diferențial (primar/secundar) al sindromului Raynaud, în diagnosticul precoce al SSc. Permite evaluarea calitativă sau semicantitativă a alterărilor microvasculare. Modificări specifice SSc sunt: megacapilare, hemoragii capilare, scăderea densității capilare, ramificații capilare (neovascularizație) și dezorganizarea arhitecturii normale.
- **Evaluarea afectării cardiace și a hipertensiunii pulmonare**
 - BNP și NT-proBNP sunt utile pentru screening-ul, diagnosticul și prognosticul HTP și al afectării cardiace globale în SSc. Valorile troponinei și ale enzimelor cardiace nu cresc de regulă în cazul afectării cardiace de tip miocardofibroză, ci doar în caz de miocardită.
 - Electrocardiograma este utilă pentru evidențierea tulburărilor de ritm și conducere, a semnelor de suprasolicitare atrială/ventriculară dreaptă, a modificărilor nespecifice de polarizare, a microvoltajului QRS sugestiv pentru miocardofibroză.
 - Ecocardiografia Doppler permite evaluarea de rutină a disfuncției sistolice, diastolice a ventriculului drept sau stâng, a pericardului, bolilor valvulare și pentru screeningul hipertensiunii pulmonare.
 - PET/SPECT (positron emission tomography scanning) cu stimuli vasoactivi /substanțe de contrast și IRM cardiac reprezintă metodele de elecție pentru diagnosticul precoce al afectării cardiace.
 - Cateterismul cardiac drept reprezintă standardul “de aur” pentru diagnosticarea HTP. Cateterismul trebuie efectuat pentru excluderea și pentru a încadra HTP în grupuri specifice și alegerea strategiilor terapeutice.
 - HRCT, scintigrafie ventilație-perfuzie, angioCT – pentru excluderea altor cauze de dispnee.
- **Evaluarea afectării pulmonare include**
 - Probe funcționale respiratorii, care evidențiază sindrom restrictiv (reducerea CPT și a FVC) și alterarea DLCO. Scăderea DLCO este considerată unul dintre cele mai sensibile semne ale afectării pulmonare. Se recomandă explorare funcțională respiratorie de screening la toți pacienții cu SSc, monitorizare ulterioară la intervale regulate de timp, 3-6 luni, mai ales în primii 5 ani de evoluție a bolii.

- Lavajul bronhoalveolar în faza de alveolită fibrozantă evidențiază creșterea celularității, cu creșterea neutrofilelor, eozinofilelor și mastocitelor. Această metodă de investigație alături de biopsia pulmonară nu mai sunt incluse în evaluarea de rutină a pacienților, fiind mai degrabă utilizate în scopuri de cercetare și pentru excluderea patologiilor asociate.
- Radiografia pulmonară standard are o sensibilitate și o specificitate scăzută în depistarea stadiilor inițiale ale pneumopatiei interstițiale.
- HRCT evidențiază infiltrate interstițiale în “sticlă mată” în regiunile bazale și subpleurale, broșiectazii de tracțiune, benzi fibrotice caracteristice patternului NSIP (pneumonie interstițială nespecifică), dezorganizare arhitecturală difuză, benzi dense de fibroză, modificări chistice/cavitare cu aspect de “fagure de miere” în patternul UIP (pneumonie interstițială uzuală).

- **Evaluarea afectării gastrointestinale**

- Tranzitul baritat poate evidenția tulburări ale peristalticii și unele complicații (stricturi, ulcere esofagiene). În stadiile avansate, imaginea radiologică tipică este cea de “tub de sticlă”, esofagul fiind dilatat și complet lipsit de peristaltism.
- Endoscopia gastroesofagiană permite obiectivarea esofagitei erozive, stricturilor, dilatația gastrică, metaplazia Barrett, telangiectazii ale mucoasei antrale (“watermelon stomach”/ “stomac în pepene roșu” – GAVE - Gastric Antral Vascular Ectasia).
- Manometria esofagiană este considerată cea mai importantă metodă de diagnostic precoce pentru afectarea esofagiană.
- Explorarea intestinului - radiografie abdominală simplă, tranzit baritat cu dublu contrast sau tomografie computerizată abdominală. Se evidențiază dilatația duodenului și a jejunului proximal, cu scăderea peristaltismului și staza substanței de contrast, aspectul de valvule comprimate, chisturile pneumatice sau pneumoperitoneu.
- Malabsorbția poate fi obiectivată prin testul de digestie în scaun, testul respirator cu D-xiloză marcată cu carbon radioactiv (^{14}C -D-xiloză) cu sensibilitate și specificitate foarte bune sau testul respirator cu hidrogen.
- Disfuncția colonică - radiografie abdominală simplă și prin irigografie cu dublu contrast sau colonoscopie, care pot evidenția dilatație, hipotonie, diverticuli și saculații. Manometria ano-rectală și ecografia endoluminală aduc informații suplimentare.

- **Evaluarea afectării musculo-articulare**

- Radiografia osoasă poate evidenția osteopenie, resorbție osoasă (acroosteoliză) și calcificări subcutanate.
- Ecografia musculoscheletală și IRM-ul sunt investigații complementare pentru evaluarea sinovitei, tenosinovitei, mult mai rar a eroziunilor articulare.
- Diagnosticul crizei renale sclerodermice se bazează pe evidențierea retenției azotate rapid progresive. Sumarul de urină este de regulă minim modificat, cu proteinurie minimă, hematurie microscopică și cilindri granuloși. Ocazional apare anemie hemolitică microangiopatică cu schizocite și reticulocitoză.

7. Diagnosticul pozitiv

Un pacient este clasificat cu SSc definită dacă întrunește un scor total ≥ 9 puncte.

Criteriile de clasificare SSc ACR/EULAR 2013

Criteriu clinic / paraclinic	Scor puncte
Îngroșarea pielii degetelor ambelor mâini, extinsă proximal de articulațiile metacarpofalangiene (criteriu suficient)	9
Îngroșare tegumentară la nivelul degetelor „Puffy fingers”	2
Sclerodactilie (îngroșare tegumentară a degetelor distal de metacarpofalangiene)	4
Leziuni ale pulpei degetelor	2
Ulcerații digitale	3
Cicatrici stelate	3
Teleangiectazii	2
Anomalii specifice la capilaroscopia unghială	2
Hipertensiune pulmonară	2
Boală interstițială pulmonară	2
Fenomen Raynaud	3
Autoanticorpi (anti topoizomerază I, anticentromer sau antiARN polimerază III)	3

8. Diagnosticul diferențial

Diagnosticul diferențial inițial este cel al sindromului Raynaud primar, ulterior cu afecțiuni care pot determina leziuni tegumentare asemănătoare (scleroderma-like), dar și cu alte afecțiuni vasculoconjunctive.

- Sindromul Raynaud poate fi idiopatic sau secundar expunerii la substanțe chimice, vibrații, medicamente (betablocante, cisplatin, ergotamină, bleomicină), distrofie simpatică reflexă, ateroscleroză, sindroame de hipervâscozitate etc.
- Morfea sau sclerodermia localizată este o afecțiune dermatologică caracterizată de depozitarea excesivă de collagen la nivelul dermului, țesutului subcutanat sau ambelor sub formă de plăci circumscrise, inițial violacee sau eritematoase, ulterior netede și strălucitoare, cu pierderea părului și a glandelor sudoripare. Dispoziția leziunilor poate fi în plăci sau liniar. Pacienții nu asociază fenomen Raynaud, afectare a organelor interne, anomalii capilaroscopice sau imunologice. Sindromul Parry-Romberg sau morfeea “en coupe de sabre” este o formă severă de morfee cranio-facială liniară mai frecventă la copii.
- Scleromixedemul (lichenul mixedematos sau mucinoza papuloasă) este caracterizat prin apariția de papule ceroase, distribuite liniar cu implicarea mâinilor, brațelor, feței și sclerodactilie. Histopatologic se observă depozite de mucopolizaharide în derm.
- Scleredemul (scleroedema adultorum Buschke) se caracterizează printr-o îngroșarea dermului secundar unor depuneri de proteoglicani, acid hialuronic și collagen, cu afectări minime ale epidermului. Clinic, se observă dezvoltarea rapidă a edemului indurat la nivel nugal, umăr, centuri, ocazional trunchi și în porțiunea proximală a membrelor cu cruțare acrală. Poate fi implicată și limba. Aproape jumătate din pacienți au diabet zaharat.
- Sindromul POEMS este caracterizat de **P**olineuropatie, **O**rganomegalie, **E**ndocrinopatie, gamapatie **M**onoclonală, modificări tegumentare (Skin) reprezentate de hiperpigmentare localizată sau generalizată și modificări scleroderma-like.
- Fasciita difuză cu eozinofile (sindrom Shulman) survine în special la bărbați, posibil după un efort fizic intens. Boala debutează cu durere și tumefacție la braț, antebraț, coapsă, gambă, în absența fenomenului Raynaud. Indurarea țesutului subcutan poate avea aspect de “coajă de portocală”. Venele superficiale din zonele afectate capătă aspectul de “vene îngropate”. Paraclinic se evidențiază eozinofilie,

hipergamaglobulinemie policlonală, creșterea VSH. La biopsie se observă colecții focale de eozinofile.

- Boala mixtă de țesut conjunctiv este o entitate clinică care sumează caracterele tipice ale sclerodermiei cu elemente miozitice și cu elemente de lupus eritematos sistemic, alături de titruri mari de anticorpi cu specificitate înaltă, Ac anti-ribonucleoproteină1 (anti U1-RNP). Principalele caracteristici clinice ale MCTD sunt fenomenul Raynaud, aspectul de „puffy hands”, artralгии/artrite, reflux esofagian sau dismotilitate, sclerodactilie, miozită ușoară și afectare pulmonară de tip pneumopatie interstițială. Caracteristicile clinice suplimentare includ rash malar, alopecie, anemie, leucopenie, limfadenopatie și nevralgie trigeminală.
- Anomalii tegumentare de tip scleroderma-like pot apărea în neoplazii, boli cu depozite de mucină (boli tiroidiene, acromegalie, dermatopatia fibrozantă nefrogenică), sindroame progeroide moștenite (sindromul Werner, etc), boli ereditare cu îngroșarea tegumentului (meloreostoza, porfirie, fenilcetonuria) și atrofie tegumentară (atrofoderma Pasini-Pierini, sindrom Huriez).

9. Tratament

Managementul terapeutic actual este ghidat de recomandările EULAR, fiind orientat pe organul/sistemul afectat.

Profilaxia bolii și obiectivele tratamentului

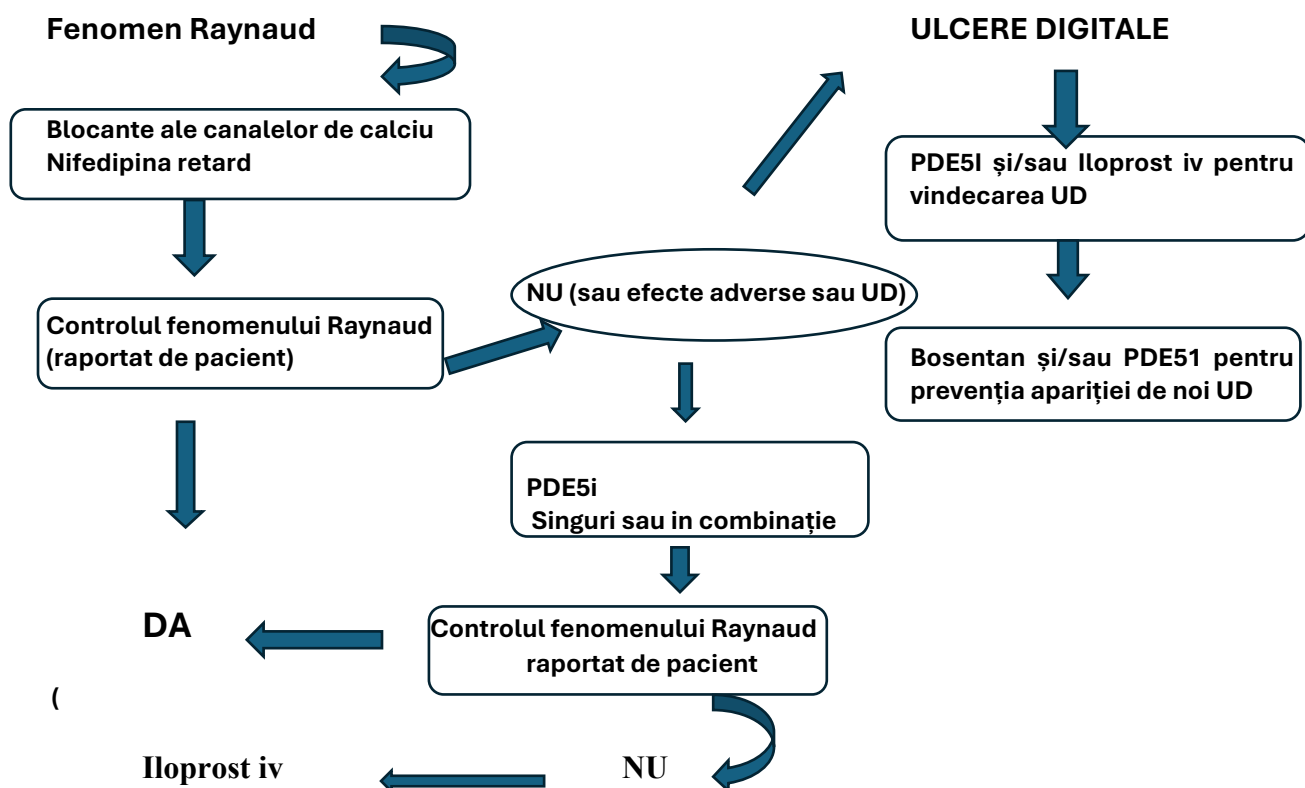
Nu există măsuri de profilaxie primară (boala nu poate fi prevenită).

Obiectivele tratamentului:

- Modularea răspunsului imun și oprirea progresiei fibrozei.
- Vasodilatația optimă pentru prevenirea ischemiei periferice și a ulcerelor.
- Menținerea funcției organelor vitale (plămâni, rinichi, inimă).
- Heterogenitatea clinică este caracteristică pacienților cu SSc. Diagnosticul prompt, precoce și screeningul proactiv al afectării de organ cu instituirea terapiei adecvate constituie cheile unui tratament eficient la pacienții cu sclerodermie. Abordarea trebuie să fie individualizată, stratificarea terapeutică făcându-se în funcție de durata bolii, extinderea afectării cutanate, profilul imunologic, identificarea și rata de progresie a afectării de organ. Mulți pacienți necesită doar terapie simptomatică (sindrom Raynaud, reflux

gastroesofagian, artralгии/tendinite, oboseală, sindrom Sicca). Identificarea afectării majore de organ prin explorări adiționale, alături de durata bolii stabilește nivelul de activitate sau de distrucție (damage) și impune terapii modificatoare de boală.

- **Terapiile modificatoare de boală** - nici un agent terapeutic nu aduce beneficii inechivoce pentru afectarea cutanată sau afectarea de organ, dovezile din studiile clinice trebuie puse în balanță cu toxicitatea medicației în contextul evoluției naturale a bolii. Imunosupresoarele sunt lipsite de beneficii în forme limitate de boală fără afectare majoră de organ sau chiar forme difuze ale bolii în faze tardive.
- **Terapia vasodilatatoare** are ca scop stabilirea unui echilibru între excesul de substanțe vasoconstrictoare (endotelină) și deficitul de vasodilatatoare (prostaciclina, NO). Clasele de medicamente sunt reprezentate de blocante de calciu (de tip dihidropiridinic), antagoniști de endotelină (Bosentan, Macitentan), analogi de prostaciline (Iloprost, Treprostenil, Epoprostenil), inhibitori de fosfodiesterază (Sildenafil, Tadalafil).
- **Tratamentul sindromului Raynaud** începe cu măsuri generale recomandate pacienților, cum ar fi oprirea fumatului, purtarea de mănuși în sezonul rece, hidratare și igienă adecvată, evitarea microtraumatismelor și a medicamentelor care pot promova vasospasmul (decongestionante nazale, antimigrenoase, chimioterapie, contraceptive, betablocante).



- Tratamentul medicamentos de primă linie constă în **blocante de canale de calciu tip dihidropiridinic (nifedipina, amlodipină)**, dovedite a reduce frecvența și severitatea episoadelor de Raynaud. Titrare a dozelor se va face în funcție de toleranța pacienților și apariția efectelor secundare: hipotensiune, flash, cefalee, edeme, tahicardie.
- **Inhibitori de fosfodiesterază-5 (sildenafil, tadalafil)** sunt terapii eficiente de linia 2 pentru formele mai severe ce nu răspund la blocante de calciu. În cazurile grave cu episoade frecvente de fenomen Raynaud sau neresponsive la terapiile menționate se recomandă administrarea de analogi sintetici ai prostaciclinei (prostanoizi) intravenos. Fluoxetine (inhibitor selectiv de recaptare al serotoninei) poate fi o alternativă în caz de intoleranță la vasodilatatoare. Terapii adiționale individualizate, cu dovezi limitate din studii clinice, pot fi antiagregantele, anticoagulantele, antioxidantele, alfablocantele, aplicațiile topice cu nitroglicerină,

inhibitorii enzimei de conversie/antagoniști ai receptorilor de angiotensină, simpatectomia digitală cu sau fără injectare de toxină botulinică, statine.

- ***Ischemia critică*** impune excluderea bolii tromboembolice și a unei vasculite asociate.

Această categorie de pacienți poate beneficia de anticoagulare.

- Inhibitorii de fosfodiesterază-5 ameliorează vindecarea ulcerărilor digitale și previn recurența.
- Analogii de prostaciclina, cu predilecție cei cu utilizare intravenoasă de tipul Iloprost 0,5-2 ng/kg/min timp de 3-5 zile, au rol cert în vindecarea ulcerărilor digitale, însă rol echivoc în ceea ce privește profilaxia.
- Antagonistul dual al receptorilor de endotelină 1, Bosentan 125-250mg/zi, s-a dovedit eficient în profilaxia ulcerărilor digitale, mai ales la pacienți cu ulcerări multiple sub terapii vasodilatatoare clasice, scade numărul de ulcerări noi dar nu influențează vindecarea propriu-zisă a acestora. Precauțiile sunt legate în primul rând de hepatotoxicitate, teratogenicitate.
- Ulcerările zonelor cu contracturi sunt greu de tratat din cauza modificărilor cutanate supraiacente (tegumente atrofice, avasculare), necesitând mai degrabă terapii locale, aseptice, debridare, antibioterapie locală, pansamente ocluzive specifice, analgezie. Pentru pacienții cu ulcerări recurente în ciuda celor menționate se poate lua în discuție simpatectomia digitală, microrevascularizație, transplant autolog de celule adipoase.
- ***Tratamentul afectării cutanate*** – în stadiile inițiale, edematoase, dominate de prurit și xeroza cutanată, pot fi utile creme emoliente, antihistaminice, gabapentin și fototerapia.
 - Metotrexatul, Micofenolatul și Ciclofosfamida sunt opțiuni terapeutice pentru tratamentul afectării cutanate în forme cutanate difuze precoce de SSc, mai ales rapid progresive. Ocazional poate fi utilizat și la pacienții cu forme cutanate limitate sau morfee generalizată.
 - Teleangiectaziile, corelate cu durata bolii și inconstant cu risc de HTP, pot avea impact estetic și pot beneficia de terapii cu laser cosmetic.
- ***Tratamentul hipertensiunii pulmonare*** necesită stratificarea grupului de HTP, terapii vasodilatatoare specifice pulmonare fiind rezervate pacienților cu HTP precapilară (grup 1).

Tratamentul pacienților cu SSc trebuie să urmeze același algoritm de tratament ca și hipertensiunea pulmonară idiopatică. Pacienții cu HTP-SSc sunt în general ceva mai puțin responsivi la terapie comparativ cu HTP idiopatică și au o mortalitate semnificativ crescută.

- Tratamentul suportiv include: oxigenoterapie (clasa funcțională III-IV OMS, $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$ la repaus sau în cazul desaturării la efort), controlul anemiei, gimnastică respiratorie, diuretice, anticoagulante orale, digoxin (mai ales în cazul asocierii aritmiilor supraventriculare). Blocantele de calciu în doze mari pot fi folosite pe termen lung pentru ameliorarea parametrilor hemodinamici, dar la o categorie redusă de pacienți, respectiv pacienții care răspund la testul de vasodilatație cu NO/adenosină la cateterism).
- Antagoniștii de endotelină (Bosentan, Ambrisentan, Macitentan), inhibitorii de 5-fosfodiesterază (Sildenafil, Tadalafil), Riociguatul (stimulator solubil de guanilat ciclaza) sau analogii de prostaciclina (Epoprostenol iv continuu pe cateter central, Iloprost inhalator, Trepostinil iv, sc sau inhalator) pot fi folosite în tratamentul HTP în acord cu ghidurile internaționale de tratament a HTP.

La pacienții cu HTP severă, progresivă, trebuie luate în considerare combinații ale diferitelor clase de vasodilatatoare, în acord cu ghidurile internaționale de tratament. Tratamentul necesită colaborare cu medici cardiologi și pneumologi din centre de referință.

Clase terapeutice folosite în tratamentul hipertensiunii pulmonare

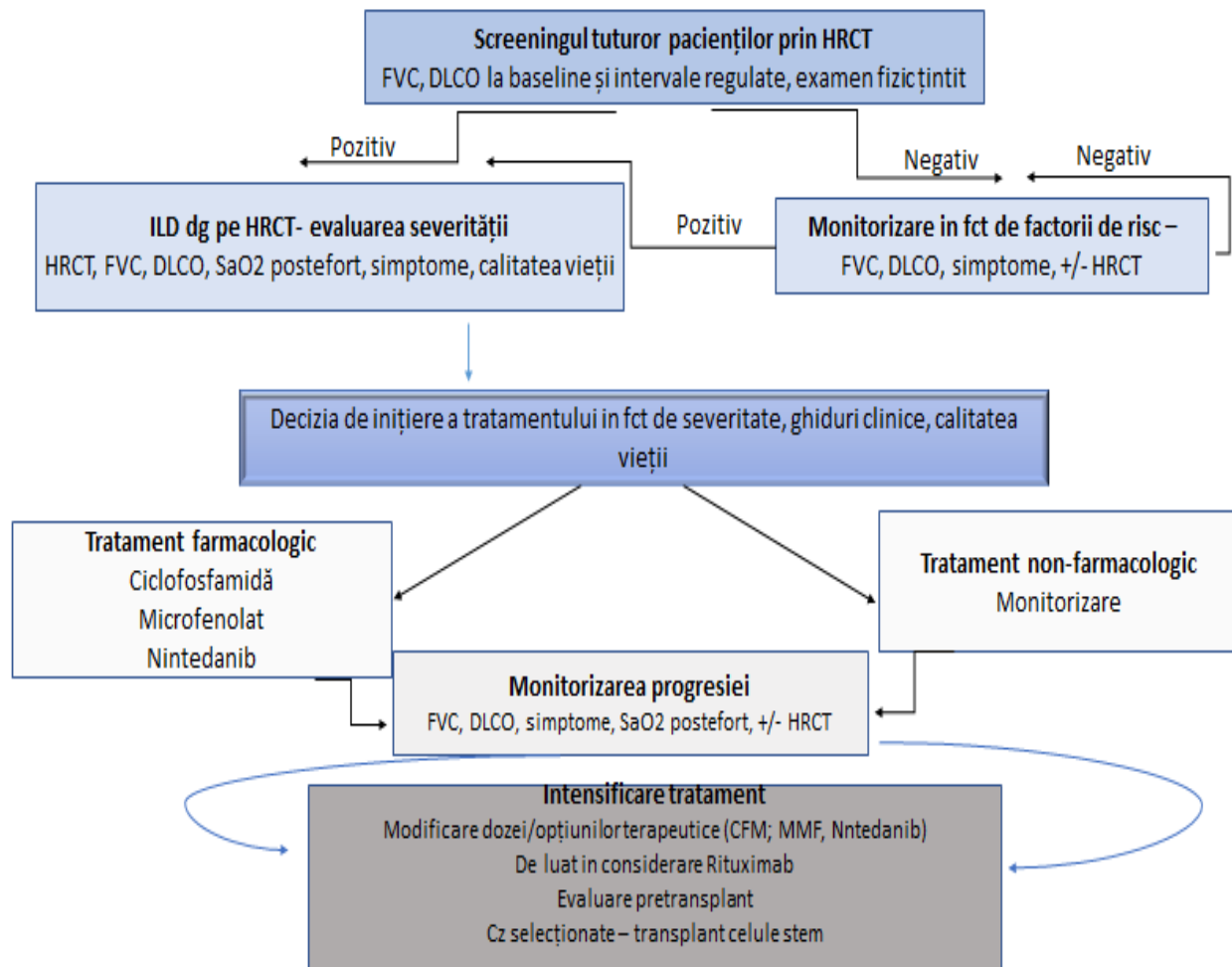
Clasa	Denumire	Mod de administrare			Efecte secundare
		Oral	Inhalator	IV/SC	
Antagoniști de receptori de endotelină	Ambrisentan	5 - 10 mg/zi			Risc mai mic de anomalii enzime hepatice, retenție fluide, anemie, efect teratogen, NU interacționează cu anticoagulante
	Bosentan	62.5-125 mg x 2/zi			Anomalii enzime hepatice, potențial teratogen, retenție fluide, anemie, reduce eficiența anticoagulantelor
	Macitentan	3 - 10 mg/zi			Cefalee, <u>nazofaringită</u> , anemie, NU anomalii enzime hepatice, mai puțin predispus la interacțiuni medicamentoase, efect teratogen
Inhibitori de fosfodiesterază-5	Sildenafil	20 mg x 3/zi po			Cefalee, <u>flushing</u> , diaree, agravare reflux
	Tadalafil	40 mg o data/zi			
Stimulator solubil de guanilat ciclază	Riociguat	1 mg x 2/zi			Cefalee, <u>flushing</u> , hipotensiune, congestie nazală, sincopă, hemoptizii
Agonist receptor de prostaciclina	Selexipag	200-1600 mcg x 2/zi			Cefalee, diaree, durere la nivelul maxilarului, greață, vărsături
Analogi de prostaciclina	Epoprostenol			iv 1-12---20-40 ng/kg/min pompa infuzie/cateter tunelizat permanent	Cefalee, crampe musculare, diaree, flash facial, durere mandibulară Agravare severă dacă se <u>intrerup</u> brusc <u>Sepsis administrare iv</u> continuă, disfuncție <u>pompă</u> , <u>obstrucție cateter</u> Durere severă la locul administrării
	Iloprost		2.5-5.0 mcg x 6-9 /zi	Idem <u>epoprostenol</u>	
	Treprostinil	40 mg o data/zi	3-9X54mcg/zi	0.625-1.25---20-80 ng/kg/min <u>micropompa</u> infuzie/cateter sc <u>lv-</u>	

Ghid de tratament pentru SSc-HTP

Categoria de pacient	Evaluare inițială / Decizie terapeutică	Monitorizare (3-6 luni)	Evaluare risc și clasă funcțională	Decizie terapeutică ulterioară
Pacient fără tratament pentru HAP	Combinație inițială (<i>Upfront</i>) de ERA și PDE5i	Monitorizare la 3-6 luni	• Clasa OMS II sau Risc scăzut/intermediar ERS	Continuarea tratamentului și a monitorizării
			• Clasa OMS III/IV sau Risc intermediar/înalt ERS	Se ia în considerare adăugarea/trecerea la Riociguat sau adăugarea de PCA
Pacient deja sub tratament cu PDE5i și/sau Bosentan pentru DU	Se ia în considerare adăugarea sau trecerea la Riociguat sau adăugarea de PCA	Monitorizare la 3-6 luni	• Clasa OMS III/IV sau Risc intermediar/înalt ERS	Se ia în considerare administrarea de PCA pe cale intravenoasă (IV)

Afectarea pulmonară interstițială (SSc-PID)

Decizia de inițiere, de schimbare sau de oprire a terapiei trebuie să țină seama de statusul bolii combinat cu ritmul de progresie. Tratamentul farmacologic include terapii imunosupresoare (ciclofosfamida, micofenolat mofetil), terapii antifibrotice (Nintedanib), terapii biologice (Tocilizumab) și terapii de rezervă (transplant de celule stem, Rituximab off label).



Algoritm de tratament pentru SSc-ILD

Starea inițială a pacientului	Tratament inițial recomandat	Evaluare la 6 luni (Control)	Status la reevaluare	Decizie / Pasul următor
Pacientul urmează deja tratament cu MMF	Luați în considerare Nintedanib cu/ fără MMF	Monitorizare la 6 luni	NU este PF-ILD	Continuați tratamentul și monitorizarea.
			ESTE PF-ILD	Luați în considerare Rituximab.
Pacientul NU se află sub tratament imunosupresor	Luați în considerare MMF și/sau Rituximab și/sau Ciclofosfamidă	Monitorizare la 6 luni	NU este PF-ILD	Continuați tratamentul și monitorizarea.
			ESTE PF-ILD	Se reevaluează opțiunile (se trece la schema cu <i>Nintedanib</i>).
Formă „inflamatorie precoce”	Luați în considerare Tocilizumab	Monitorizare la 6 luni	NU este PF-ILD	Continuați tratamentul și monitorizarea.
			ESTE PF-ILD	Se reevaluează opțiunile (se trece la schema cu <i>Nintedanib</i> sau imunosupresoare - MMF).

- Ciclofosfamida este folosită sub formă de pulsuri lunare (10-15mg/kg) timp de 6-12 luni. Doua studii randomizate, placebo-controlate, sugerează prezervarea parametrilor funcționali pulmonari, însă beneficiile se pierd la 12 luni de la întreruperea Ciclofosfamidei și în plus administrarea este grevată de efecte secundare cumulative importante (intoleranță digestivă, infertilitate, cistită hemoragică, supresie medulară, risc neoplazic crescut). Imunosupresia cu Ciclofosfamidă (6-12luni) poate fi continuată cu imunosupresie de întreținere cu Azatioprină, în doze de 50-100 mg oral zilnic.
- Micofenolatul mofetil în doza mare de 3g/zi, 24 luni, reprezintă o alternativă terapeutică, cu eficacitate similară Ciclofosfamidei oral, dar cu un profil de siguranță ceva mai bun.
- Utilizarea corticoterapiei pentru tratamentul afectării pulmonare este discutabilă, se va prefera utilizarea dozelor mici (10 mg echivalent Prednison).
- Nintedanib, un inhibitor de tirozinkinază inițial aprobat pentru tratamentul fibrozei pulmonare idiopatice, și-a demonstrat efectul de reducere a ratei anuale a declinului FVC în comparație cu placebo la pacienții cu SSc, beneficii mai mari având pacienții ce au asociat și micofenolat. Evenimentele adverse cele mai frecvente sunt diareea și citoliza hepatică.
- Tocilizumabul, anticorp monoclonal anti IL-6, a fost investigat la pacienții cu SSc în cadrul a două studii randomizate, placebo controlate - FaSScinate (fază II) și FocuSSced (fază III). În ambele studii s-a observat încetinirea declinului parametrilor funcționali respiratori, mai ales la cei cu forme precoce, sindrom inflamator și afectare articulară. Momentan, există doar aprobarea FDA pentru utilizarea Tocilizumab în tratamentul afectării pulmonare interstițiale. EULAR a introdus recomandarea folosirii lui pentru afectarea pulmonară și cutanată.
- Rituximab este considerat terapie de rezervă, ce a dovedit beneficii în tratamentul afectării cutanate și pulmonare, deși meta-analiza studiilor nu arată diferențe semnificative statistic comparativ cu Ciclofosfamida, momentan utilizarea sa fiind aprobată doar în Japonia.
- Transplantul de celule stem și transplantul pulmonar sunt terapii de rezervă, la pacienții selectați, care se fac doar în centre de referință cu experiență, grevate de multiple complicații și mortalitate crescută.
- Abordarea terapeutică a afectării pulmonare interstițiale la pacientul cu SSc trebuie să fie una holistică, ce include reabilitare respiratorie, oxigenoterapie, consiliere psihologică,

vaccinare, tratamentul adecvat al afectării esofagiene, tratament antitusiv, nutriție adecvată.

Tratamentul crizei renale sclerodermice – urgență majoră!

- Este recomandată inițierea imediată a dozelor mari ale inhibitorilor enzimei de conversie (IEC). Administrarea IEC crește semnificativ supraviețuirea pacienților cu criză renală sclerodermică. Ca terapii aditive se pot utiliza blocante de calciu, antihipertensive cu acțiune centrală, analogi de prostaciclina. Recuperarea funcției renale poate continua până la 2 ani. Studii prospective recente au demonstrat efecte asemănătoare și pentru antagoniștii receptorilor de angiotensină.
- Pacienții cu SSc, mai ales difuză cu scor cutanat mare, contracturi articulare și terapie cu steroizi, trebuie cu atenție monitorizați în direcția hipertensiunii arteriale și a funcției renale, deoarece sunt considerați pacienți la risc pentru criza renală sclerodermică.
- *Atenție:* evitarea corticoterapiei în doze mari (≥ 15 mg/zi Prednison), deoarece reprezintă un factor de risc major declanșator pentru SRC. Nu este recomandabilă utilizarea profilactică a IEC deoarece maschează debutul crizei renale și reduc potențialul reversibil al acestei complicații. 50% dintre pacienți rămân însă dependenți de terapie de substituție renală.

Tratamentul afectării gastrointestinale

- Măsurile nonfarmacologice au o importanță deosebită: pacienții sunt sfătuiți să aibă mese mici și dese, să evite 3-4 ore decubitul dorsal postprandial, să ridice capul patului, să evite consumul alimentelor care ar putea promova reflux gastro-esofagian (cafea, ceai, ciocolată, condimente, băuturi efervescente etc.).
- Inhibitorii de pompă protonică (IPP) sunt recomandați în tratamentul bolii de reflux gastroesofagian și pentru profilaxia ulcerelor esofagiene și stricturilor. Trebuie ținut cont de consecințele utilizării cronice ale IPP: malabsorbție, hipomagnezie, osteoporoză. Stricturile esofagiene severe beneficiază de dilatații endoscopice.
- Medicamentele prokinetice (metoclopramid, domperidon, trimebutinum) trebuie folosite pentru tratamentul tulburărilor de motilitate (reflux gastro-esofagian, disfagie, sațietate precoce, balonare, pseudo-obstrucție). Utilizarea prokineticelor trebuie individualizată, în raport cu balanța riscuri-beneficii, mai ales cu potențialul cardiotoxic.

- Sindromul de malabsorbție necesită administrarea prin rotație câteva zile pe lună a antibioticelor cu spectru larg (rifaximină, metronidazol, chinolone, amoxicilina-acid clavulanic, neomicină, doxiciclină). Regimul alimentar trebuie să fie unul de cruțare, cu evitarea consumului de fibre sau grăsimi. Pacienții cu malabsorbție pot necesita suplimentarea dietei cu vitamine liposolubile, calciu, vitamina B12 și trigliceride cu lanț mediu. Pseudo-obstrucția trebuie tratată medical prin aspirație naso-gastrică și alimentare parenterală pentru repaus intestinal, administrare de octreotide, evitându-se pe cât posibil intervenția chirurgicală din cauza mortalității ridicate.
- Ectaziile vasculare antrale pot beneficia de fotocoagulare laser.
- **Afectarea musculoarticulară** ușoară beneficiază de tratament simptomatic cu antiinflamatoare nonsteroidiene. Glucocorticoizii în doze mici vor fi utilizați doar la pacienții cu artrită francă, tenosinovite sau miozită. Afectarea articulară severă, mai ales din cazul sindroamelor overlap, permite folosirea MTX, hidroxiclorochină. Prevenția contracturilor articulare trebuie efectuată susținut, prin terapie fizică și ocupațională care să includă predominant exerciții de stretching. Contracturile articulare severe sunt greu corectabile cu tratament ortopedico-chirurgical, pentru a ameliora funcționalitatea și a reduce riscul ulcerărilor de presiune. Afectarea musculară ușoară necesită imunosupresoare de tipul MTX sau azatioprină și opțional doze mici de corticosteroizi, doar formele severe de miozită, asociate de regulă sindroamelor overlap, impun administrare de imunoglobuline iv și doze mari de corticosteroizi cu monitorizare riguroasă a pacienților, ținând cont de riscul de criză renală sclerodermică.
 - Tratamentul calcificărilor subcutanate este încă o problemă majoră, nici un tratament nefiind cu adevărat eficace. Se pot tenta blocante ale canalelor de calciu de tipul diltiazemului, colchicină, bisfosfonați, minociclină, warfarină, hidroxid de aluminiu, tiosulfat de sodiu, excizii chirurgicale pentru cele de mari dimensiuni, laser cu monoxid de carbon, dar nu există un consens al recomandărilor în această privință.
- **Tratamentul manifestărilor cardiace** din SSc nu este specific. Tulburările de ritm semnificative hemodinamic sunt tratate cu antiaritmice, iar tulburările de conducere severe beneficiază de implantarea de pacemaker. Insuficiența cardiacă din SSc se tratează după

principiile generale de tratament ale insuficienței cardiace, cu excluderea forțării diurezei, având în vedere pericolul de precipitare a crizei renale sclerodermice. Dacă miocardita este cauza insuficienței cardiace, există indicație de tratament cu imunosupresoare sau glucocorticoizi. Apariția pericarditei simptomatice poate fi tratată cu AINS sau glucocorticoizi. Tamponada cardiacă ce necesită pericardiocenteză este rară.

Transplantul de celule stem hematopoietice (HSCT) trebuie luat în considerare în tratamentul unor cazuri selecționate cu SSc precoce, rapid progresivă, cu risc de insuficiențe de organ. Ținând cont de efectele secundare legate de tratament și de mortalitatea crescută asociată procedurii, HSCT este rezervat cazurilor selecționate și echipelor și centrelor medicale experimentate.

Tratament nonfarmacologic

- **Măsurile comportamentale:** oprirea absolută a fumatului (nicotina accentuează vasoconstricția); evitarea expunerii la frig (utilizarea de mănuși încălzite, haine groase care mențin temperatura centrală).
 - **Fizioterapie și kinetoterapie:** exerciții regulate de stretching și mobilizare pentru menținerea flexibilității articulare, prevenirea contracturilor și menținerea deschiderii cavității bucale.
 - **Îngrijirea pielii:** utilizarea zilnică de emoliente hidrofiele pentru combaterea xerozei și pruritului cutanat.
- **Evoluție. Prognostic**
 - Vârsta avansată, sexul masculin, rasa afro-americană, statutul socio-economic precar și afectarea specifică de organ (în special cea pulmonară și cardiacă) dictează prognosticul. Proteinuria, sindromul inflamator, anticorpii anti-SCL70, cei anti-ARN-III polimerază constituie factori adiționali nefavorabili. Pacienții cu afectare cutanată difuză rapid progresivă, cu afectare pulmonară severă (FVC<55%, extensie HRCT>30%), cu afectare digestivă ce include malabsorbție, pseudoobstrucție, cu afectare cardiacă asociind aritmii severe sau insuficiență cardiacă, cu criză renală sclerodermică, au prognosticul cel mai sever. Supraviețuirea la 10 ani este 39%, comparativ cu pacienții fără/cu afectare minoră de organ, care au o supraviețuire de 72%. Cauza principală de mortalitate rămâne afectarea pulmonară.

10. Complicații

- Necroze și gangrene digitale: secundare ulcerelor ischemice suprainfectate, necesitând uneori amputații digitale.
- Insuficiență respiratorie cronică: determină o morbiditate crescută în stadiile avansate de SSc-PID.
- Insuficiență cardiacă dreaptă: secundară HTAP netratate sau neresponsive la tratament.
- Boala cronică de rinichi.
- Malnutriție severă: prin cașexie sclerodermică secundară afectării severe a motilității intestinale și malabsorbției.

11. Monitorizarea pacientului

Frecvența evaluărilor depinde de subtipul bolii (difuză vs. limitată) și rata de progresie.

- Clinic: monitorizarea tensiunii arteriale la domiciliu (esențial pentru detectarea precoce a SRC) și evaluarea greutății corporale.
- Evaluare funcțională pulmonară (spirometrie + DLCO): la fiecare 3-6 luni în primii ani pentru formele difuze, ulterior anual.
- Imagistică (ecocardiografie Doppler & HRCT): ecocardiografie anuală pentru screeningul HTAP. HRCT repetat la 1-2 ani în caz de PID stabilă sau la 3-6 luni dacă se suspectează progresie rapidă.
- Monitorizarea tratamentului: evaluarea efectului terapeutic și a toxicității medicamentelor la 3-6 luni de la inițierea oricărei terapii imunosupresoare sau vasodilatatoare.

Recomandări de monitorizare a pacientului cu sclerodermie

Afectarea pulmonară interstițială	• PFR, DLCO la baseline și la fiecare 4–6 luni • HRCT la <u>baseline</u>
Afectarea pulmonară vasculară	• Ecocardiografie Doppler anual • Anual măsurare DL_{CO} • Cateterism VD <u>pt</u> confirmare HTP (algoritm DETECT)
Afectarea cardiacă	• Eco Doppler anual • ECG • Troponina, NT-<u>proBNP</u> • RMN
Afectarea renală	• Pt pacienții cu anti-RNA polimeraza III <u>pozitivi</u> sau <u>dSSc</u>: – Monitorizare TA la fiecare 3 luni – <u>Precauție</u> în <u>administrare</u> <u>prednison</u> >15 mg/zi – Evaluare regulată <u>creatinină</u> și examen urină
Afectarea gastrointestinală	Evaluare în funcție de manifestări clinice (<u>EDS</u> , <u>EDI</u> , <u>CT</u> , <u>probe</u> de digestie, CT)

13. Bibliografie

1. Groseanu L. “Scleroza sistemică” în “Tratat de medicină internă” sub redacția Camelia Diaconu, Editura ALL, București, 2024, pp.972-988. ISBN 978-606-587-623-1.
2. Del Galdo F, Lescoat A, Conaghan PG, Bertoldo E, Čolić J, Santiago T, et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: 2023 update. Ann Rheum Dis. 2025;84(1):29–40.
3. Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, Becker M, Kulak M, Allanore Y, et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. Ann Rheum Dis. 2017;76(8):1327-1339.
4. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Ann Rheum Dis. 2013;72(11):1747-1755.
5. Hoffmann-Vold AM, Maher TM, Philpot EE, Ashrafian A, Kokosi M, Laurensis R, et al. ERS/EULAR clinical practice guidelines for connective tissue disease-associated interstitial lung disease. Ann Rheum Dis. 2025;84(9):1120-1135.
6. Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. Lancet. 2017;390(10103):1685-1699.

7. Hoffman- Vold AM, Maher TB, Philpot EE, Ashrafzadeh A, Barke R. The identification and management of interstitial lung disease in systemic sclerosis: evidence- based European cosensus statements The Lancet Rheumatology 2020;2(2):e71-83. DOI:[https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(19\)30144-4](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(19)30144-4)
8. Bruni C, Guinabert C, Manetti M, Matucci Cerinic M, Humbert M. The multifaceted problem of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. The Lancet Rheumatology 2021;3(2):e149-e159. doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30356-8