

Одностороннее поражение легких при системной склеродермии (описание случая)

Алекперов Р.Т.^{1,2}, Черемухина Е.О.¹, Ананьева Л.П.¹, Конева О.А.¹, Лесняк В.Н.³

¹ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия; ²ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия; ³ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» ФМБА, Москва, Россия
¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А;
²129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2;
³115692, Москва, Ореховый бульвар, 28

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia; ³Federal Research and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies, Federal Biomedical Agency, Moscow, Russia
¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²61/2, Shchepkin St., Moscow 129110; ³28, Orekhovyi Bulvar, Moscow 115692

Контакты: Ризван Таирович Алекперов; ralkperov@list.ru

Contact: Rizvan Alekperov; ralkperov@list.ru

Поступила 24.04.14

Системная склеродермия (ССД) – клинически гетерогенное заболевание, которое характеризуется обliterирующей микроангиопатией, аутоиммунной активацией и фиброзом кожи и внутренних органов. Интерстициальный фиброз легких (ИФЛ) является характерным висцеральным поражением при ССД и считается одной из основных причин инвалидизации и смертности больных. Диагноз ИФЛ, ассоциированно с ССД, устанавливается на основе совокупности симптомов, данных физикального обследования, изменений функции внешнего дыхания и компьютерной томографии высокого разрешения. Фиброз легких включен в классификационные критерии Американской коллегии ревматологов (ACR) 1980 г. и в совместные диагностические критерии ACR и Европейской антиревматической лиги 2013 г. Согласно данному в этих критериях определению, фиброз легких при ССД описывается как двусторонние изменения, наиболее выраженные в базальных отделах легких, которые не являются признаком первичного заболевания легких. В представленном случае описывается наблюдение больной ССД с полным спектром характерных признаков фиброза легких, которые носили односторонний характер. Это случай является первым описанием одностороннего ИФЛ при ССД и указывает на необходимость исключения заболеваний соединительной ткани, в первую очередь ССД, при выявлении подобных изменений в легких в сочетании с внелегочными проявлениями.

Ключевые слова: системная склеродермия; интерстициальный фиброз легких; внелегочные проявления.

Для ссылки: Алекперов РТ, Черемухина ЕО, Ананьева ЛП и др. Одностороннее поражение легких при системной склеродермии (описание случая). Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):458–463.

UNILATERAL LUNG INJURY IN SCLERODERMA SYSTEMATICA: A CASE REPORT

Alekperov R.T.^{1,2}, Cheremukhina E.O.¹, Ananyeva L.P.¹, Koneva O.A.¹, Lesnyak V. N.³

Systemic scleroderma (SSD) is a clinically heterogeneous disease characterized by obliterating microangiopathy, autoimmune activation, and fibrosis of the skin and viscera. Interstitial lung fibrosis (ILF) is a characteristic visceral injury in SSD and considered to be a main cause of disability and death. The diagnosis of SSD-associated ILF is made on the basis of a cluster of symptoms, physical examination, external respiratory function changes, and high-resolution computed tomography. Pulmonary fibrosis is included in the 1980 American College of Rheumatology (ACR) classification criteria and in the joint ACR and 2013 European League against Rheumatism diagnostic criteria. According to the definition given in these criteria, pulmonary fibrosis in SSD is described as bilateral changes, most pronounced in the basal lung segments, which are not a sign of primary lung disease. The paper describes a case of a SSD patient with a complete spectrum of characteristic signs of unilateral pulmonary fibrosis. This case is the first description of unilateral ILF in SSD and shows the need for ruling out connective tissue diseases, primarily SSD, when such lung changes concurrent with extrapulmonary manifestations are detected.

Key words: systemic scleroderma; interstitial lung disease; extrapulmonary manifestations.

Reference: Alekperov RT, Cheremukhina EO, Ananyeva LP, et al. Unilateral lung injury in scleroderma systematica: A case report. Rheumatology Science and Practice. 2014;52(4):458–463.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-458-463>

Системная склеродермия (ССД) – клинически гетерогенное заболевание, которое характеризуется обliterирующей микроангиопатией, аутоиммунной активацией и фиброзом кожи и внутренних органов [1, 2]. Интерстициальный фиброз легких (ИФЛ) является характерным висцеральным поражением при ССД и считается одной из основных причин инвалидизации и смертности больных [3]. Проведенный Европейской группой по исследованию ССД анализ показал, что в когорте из 3656 больных ИФЛ выявлялся у 53% пациентов с диффузной и у 35% – с лимитированной формой ССД [4]. По данным немецкого регистра, включающего 1483 больных, легочный фиброз отмечался у 34,5% из них, но частота его развития различается при разных формах бо-

лезни и составляет 21% при лимитированной, 56% при диффузной ССД и 59% – при склеродермии без склеродермы [5]. В целом у 12% больных ССД с ИФЛ развивается хроническая дыхательная недостаточность [6], которая является причиной 16% всех летальных исходов [7]. Обычно снижение легочной функции развивается в течение первых 3–5 лет заболевания, что обосновывает важность раннего выявления ИФЛ и своевременного начала адекватного лечения для предупреждения его прогрессирования. Наблюдаются индивидуальные различия течения ИФЛ и динамики изменений показателей функции внешнего дыхания (ФВД), от вялотекущего, со стабильными показателями легочных тестов, до быстропрогрессирующего поражения, приводящего к дыхательной недо-

статочности и летальному исходу в течение короткого периода времени [8–10]. ИФЛ, помимо ССД, развивается и при других системных заболеваниях соединительной ткани (СЗСТ), таких как дермато/полимиозит, системная красная волчанка, синдром Шегрена. Схожесть клинических признаков, особенно на ранних стадиях, в 25% случаев существенно затрудняет диагностику основного заболевания у пациентов с ИФЛ. Эти случаи обычно обозначаются как недифференцированное заболевание соединительной ткани или аутоиммунный ИФЛ [11, 12]. У большинства больных ИФЛ выявляется при рентгенографии грудной клетки, а в последнее время — с помощью компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР), которая все более широко применяется в обычной клинической практике и обладает большей чувствительностью [13, 14]. Признаками ИФЛ при КТВР являются: симметричные изменения легочного рисунка, субплевральные кисты или «пчелиные соты», утолщение междольковых перегородок, тракционные бронхоэктазы, утолщение висцеральной плевры, микроузелки в паренхиме обоих легких. Нетипичное поражение легких может быть причиной поздней диагностики ИФЛ и заболевания, с которым ИФЛ ассоциируется, о чем свидетельствует следующее наблюдение.

Приводим описание случая

Больная, 38 лет, поступила в клинику Научно-исследовательского института ревматологии в марте 2009 г. с жалобами на сухой кашель, одышку при умеренной физической нагрузке, субфебрильную лихорадку, посинение пальцев кистей на холоде, общую слабость, быструю утомляемость.

Болеет с 2006 г., когда появилась повышенная зябкость с изменением окраски (посинением) пальцев кистей



Рис. 1. Утолщение и уплотнение кожи пальцев кистей

на холоде, стал беспокоить сухой кашель; постепенно присоединились отечность и уплотнение кожи на пальцах кистей. Наблюдалась по месту жительства с предполагаемым хроническим бронхитом, в связи с чем периодически принимала отхаркивающие препараты. В декабре 2008 г. почувствовала резкое ухудшение самочувствия, усиление одышки, появились кашель с серозной мокротой, повышение температуры до 37,8 °С. В течение 2 нед амбулаторно проводилась антибактериальная терапия (цефазолин внутримышечно) без улучшения, сохранялся кашель с мокротой, температура оставалась на прежнем уровне. В январе 2009 г. при рентгенографии легких выявлена правосторонняя нижнедолевая пневмония, повторно получала антибиотиков без существенного эффекта. С подозрением на туберкулез больная госпитализирована в противотуберкулезный диспансер, где специфическое поражение легких было исключено. Там же по результатам КТВР выявлены интерстициальное поражение правого легкого, умеренная лимфаденопатия. В марте 2009 г. поступила в НИИ ревматологии, где установлен диагноз: ССД, лимитированная форма, синдром Рейно, интерстициальное поражение правого легкого.

При поступлении состояние удовлетворительное; больная повышенного питания; температура тела 37,7 °С; умеренная диффузная гиперпигментация с точечными очагами депигментации на коже спины и конечностей; утолщение и уплотнение кожи лица, кистей и предплечий; невыраженные сгибательные контрактуры пальцев кистей (рис. 1). Кожный счет составлял 11 баллов (табл. 1). При аускультации над нижней долей правого легкого выслушиваются ослабленное дыхание и единичные хрипы типа «треска целлофана». По остальным органам и системам изменений не выявлялось. При исследовании крови отмечалось значительное повышение уровня антител к топоизомеразе-1 (ScI-70) и холестерина до 6,28 ммоль/л, остальные показатели были не изменены. По данным рентгенографии в легких определялись неоднородные затемнения средней доли с образованием ячеек и уменьшением объема доли, высокое положение правого купола диафрагмы. При КТВР во всех долях правого легкого выявлялись диффузные изменения типа матового стекла, с преимущественным вовлечением передненаружных отделов, уплотнение междолькового интерстиция, сотовое легкое и тракционные бронхоэктазы; в левом легком картина была близка к норме (рис. 2). Исследование функции легких показало снижение форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) до 64,7% от должного уровня и диффузионной способности легких (ДСЛ) до 72,5% (см. табл. 1). При капиллярскопии ногтевого ложа (КНЛ) определялся активный склеродермический тип изменений (рис. 3). Было назначено лечение: метипред 12 мг/сут, микофенолата мофетил 2 г/сут, ацетилицистеин 600 мг/сут, пентоксифил-

Таблица 1 Динамика основных клинических, инструментальных и лабораторных показателей

Показатели	Март 2009 г.	Март 2010 г.	Март 2011 г.	Январь 2013 г.	Февраль 2014 г.
Кожный счет, баллы	11	8	6	5	5
ФЖЕЛ, %	64,7	66	73	82	75,3
ДСЛ, %	72,5	57	52	65	–
СДЛА, мм рт. ст.	35	–	31	31	33
Уровень холестерина, ммоль/л	5,58	6,45	4,27	4,54	4,92

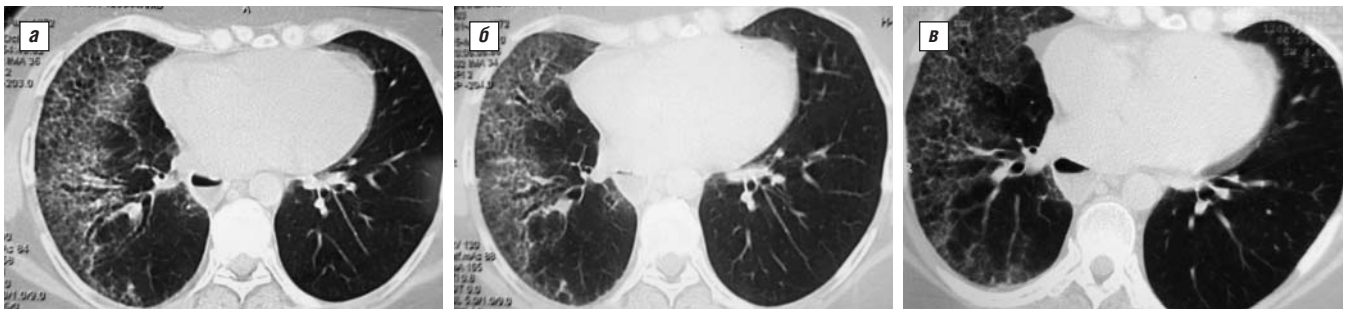


Рис. 2. Изменения в легких при КТВР, сделанные в 2009 г. (а), 2010 г. (б) и 2014 г. (в)

лин 600 мг/сут (табл. 2). На фоне проводимой терапии в течение недели улучшилось самочувствие, значительно уменьшилась общая слабость и нормализовалась температура. В течение последующих нескольких недель постепенно прошел кашель. Повторное обследование было проведено в марте 2010 г. За истекший с предыдущей госпитализации период эпизодов повышения температуры не наблюдалось. Сохранялось уплотнение кожи лица и пальцев кистей. Данные физикального обследования внутренних органов не отличались от предыдущих результатов. В анализах крови сохранялся повышенный до 6,45 ммоль/л уровень холестерина. На ЭКГ – перегрузка (гипертрофия) правого предсердия; не исключаются рубцовые изменения миокарда переднеперегородочной области левого желудочка. По данным КТВР сохранялись диффузные интерстициальные изменения в правом легком с преобладанием поражения передне-наружных отделов, сотовое легкое; в левом легком по-прежнему изменения минимальные; по сравнению с предыдущим исследованием динамики не определялось. Учитывая стабилизацию поражения легких, тенденцию к уменьшению распространенности и выраженности уплотнения кожи суточная доза метипреда была снижена до 10 мг. В связи с сохраняющейся гиперхолестеринемией и в целях ангиопротективного воздействия к лечению добавлен аторвастатин в дозе 10 мг/сут. Больная продолжала принимать микофенолата мофетил, пентоксифиллин и ацетилцистеин в прежних дозах. В последующем ежегодно проводились клинично-инструментальные и лабораторные исследования. При КТВР, проведенной в феврале 2014 г., выявлялись распространенные изменения в уменьшенном в объеме правом легком, причем преимущественно в наружных его отделах с максимальным поражением VIII и IX сегментов нижней доли (см. рис. 2). В левом легком существенных изменений по-прежнему не наблюдалось. При сравнении с данными предыдущих трех исследований не отмечалось какой-либо существенной динамики как по диффуз-

ному интерстициальному компоненту, так и по полостным образованиям и изменениям бронхов. На время последнего обследования состояние больной на фоне проводимой лекарственной терапии оставалось стабильным, о чем свидетельствуют основные результаты ежегодных исследований (см. табл. 1). Больная остается под наблюдением.

Обсуждение

Поражение легких на сегодняшний день является ведущей причиной летальных исходов у больных ССД [3]. Основными формами патологии легких при ССД являются фиброз и легочная артериальная гипертензия,

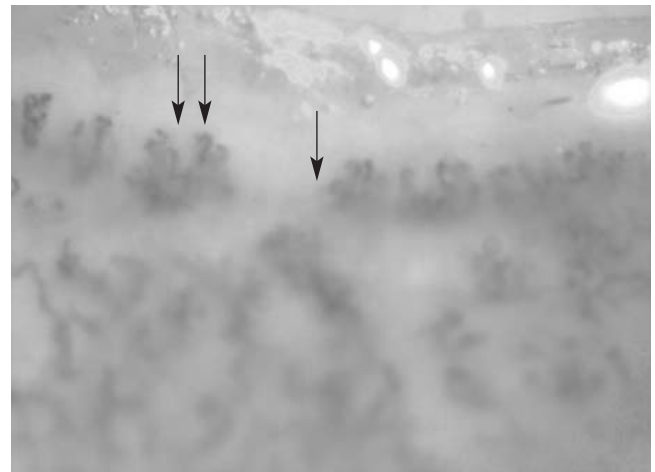


Рис. 3. Капилляроскопические изменения, указывающие на склеродермический тип микроангиопатии с признаками активности: снижение плотности капилляров с формированием бессосудистых участков (стрелка) и ростом кустовидных капилляров (двойная стрелка)

Таблица 2 Фармакологический анамнез

Препараты	Март 2009 г.	Март 2010 г.	Март 2011 г.	Январь 2013 г.	Февраль 2014 г.
Метипред, мг	12	10	8	8	8
Микофенолата мофетил, г/сут	2	2	2	2	2
Ацетилцистеин, мг/сут	600	600	600	600	600
Пентоксифиллин, мг/сут	600	600	600	600	600
Аторвастатин, мг/сут	–	10	10	10	10
Бисопролол, мг/сут	–	2,5	–	–	–
Омепразол, мг/сут	–	20	–	–	20

Примечание. СДЛА – систолическое давление в легочной артерии.

при этом первый значительно превалирует. Клинически значимый фиброз легких развивается приблизительно у 40% больных [6]. Как следствие у 4 из 10 больных ССД выявляется ИФЛ со снижением ФЖЕЛ менее чем 75% от должной величины [15]. Максимальное снижение функции легких отмечается в течение первых 3–4 лет после появления признаков ССД, помимо синдрома Рейно (СР) [16]. Эти наблюдения указывают на то, что фиброз легких является относительно ранним осложнением ССД. Во многих исследованиях показано, что значительный фиброз легких на ранней стадии ССД является предиктором неблагоприятного исхода болезни и фактором высокого риска смерти [15, 17, 18]. На это указывают и результаты ретроспективного анализа 9-летней выживаемости у 953 больных ССД, которая составила 72% у больных без выраженных органических поражений и только 30% у больных с ИФЛ [19]. ИФЛ при ССД развивается преимущественно у больных с диффузной формой болезни, которая характеризуется прогрессирующим течением и неблагоприятным прогнозом. Симптомы ИФЛ при ССД неспецифичны, и в течение длительного времени ИФЛ может протекать бессимптомно. Все вышесказанное обосновывает актуальность ранней диагностики ССД и ассоциированного с ней ИФЛ с целью своевременного начала адекватной терапии.

В представленном случае диагноз ССД был установлен с задержкой на 3 года. Диагноз соответствует критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) 1980 г.: у больной имелась проксимальная склеродермия – единственный большой критерий, наличия которого достаточно для подтверждения диагноза [20]. Дополнительно к большому критерию у больной имелись два малых критерия – склеродактилия и фиброз легких. Диагноз является достоверным и при применении новых совместных диагностических критериев ACR и Европейской антиревматической лиги (EULAR) 2013 г., в которых впервые применена балльная оценка этих критериев [21]. В соответствии с ними у больной имеется 12 баллов (СР – 3, склеродактилия – 2, ИФЛ – 2, капилляроскопические изменения – 2, антитела к Scl70 – 3) при необходимом для диагноза минимуме в 9 баллов. Как показывает это наблюдение, клинические особенности начала и течения болезни, а также выявление атипичных изменений при использовании инструментальных методов могут быть причиной поздней диагностики как ССД, так и ассоциированного с ним ИФЛ. В нашем случае такими особенностями были: 1) дебют ССД с признаков поражения легких, которые появились одновременно с СР; 2) развитие ИФЛ у больной с лимитированной формой ССД на ранней стадии заболевания; 3) выявление антител к топоизомеразе-1 при лимитированной форме ССД и 4) односторонний характер изменений в легких при КТВР. Однако все перечисленные особенности, за исключением последнего пункта, достаточно широко описаны у больных ССД.

Как свидетельствуют наши наблюдения и данные других авторов [22–24], ИФЛ может быть первым и единственным проявлением СЗСТ, в том числе и ССД. В целом СЗСТ выявляются приблизительно у 15% больных с ИФЛ [25]. Предполагается, что у некоторых больных, не имеющих достаточно критериев для подтверждения диагноза, может иметь место «преимущественно легочная форма» СЗСТ [11]. По этой причине,

согласно последним совместным рекомендациям Американского и Европейского торакальных обществ по диагностике и лечению идиопатического ИФЛ, у большинства этих больных, даже при отсутствии признаков СЗСТ, следует проводить серологические тесты, включая определение ревматоидного фактора, антител к циклическому цитруллинированному пептиду, антинуклеарного фактора [26].

Хотя ИФЛ ассоциируется с диффузной формой ССД, данное осложнение нередко развивается также у больных с лимитированной формой заболевания. При ретроспективном анализе частоты развития клинически значимого фиброза легких у 398 больных ССД за 15-летний период ИФЛ выявлен у 42% больных с диффузной и у 22% больных с лимитированной формами заболевания. Эти же авторы показали, что развитие значительного фиброза легких на ранней стадии болезни, независимо от клинической формы заболевания, более чем в 2 раза повышает риск летального исхода [27].

У большинства больных ССД выявляются антинуклеарные антитела в высоких титрах, и чаще всего нуклеолярного типа. Из большого числа аутоантител наиболее специфичными для ССД являются антитела к Scl-70, РНК-полимеразе 3 и антицентромерные антитела. Среди этих аутоантител только антитела к Scl-70 тесно ассоциируются с ИФЛ. Частота их выявления среди больных ССД с легочным фиброзом составляет приблизительно 45% [28]. Антитела к Scl-70 ассоциируются как с наличием, так и с выраженностью рентгенологических признаков ИФЛ [29, 30]. Также показано, что антитела к Scl-70 коррелируют с выраженностью рестриктивного поражения легких и уменьшения легочных объемов [31, 32], хотя такая ассоциация наблюдалась не во всех исследованиях [33, 34]. В проспективном исследовании GENISOS, целью которого было выявление предикторов снижения ФЖЕЛ при длительном наблюдении (в среднем 3,8 года) 266 больных, единственным фактором, который ассоциировался с ускоренным снижением ФЖЕЛ, было наличие антител к Scl-70 [35]. Кроме того, это исследование подтвердило результаты предыдущих работ, в которых было показано, что исходная ФЖЕЛ <50% является предиктором высокого риска летального исхода [6, 36]. Вместе с тем в некоторых исследованиях антитела к Scl-70 выявлялись приблизительно у 10% больных с лимитированной формой ССД [28, 37]. В одном из сообщений приблизительно у 1/3 больных с этими антителами имелась лимитированная форма ССД [4]. Также описаны отдельные случаи выявления антител к Scl-70 у больных с лимитированной формой ССД [38].

Диагноз ИФЛ, ассоциированного с ССД, устанавливается на основе совокупности симптомов, данных физикального обследования, изменений ФВД и картины при КТВР [39, 40]. При этом КТВР обладает наиболее высокой чувствительностью и специфичностью, по сравнению с другими методами. Данный метод позволяет визуализировать изменения типа матового стекла и фиброз легких, который ассоциируется с ретикулярными затемнениями и иногда с тракционными бронхоэктазами [41, 42]. Изменениями КТВР, позволяющими заподозрить ИФЛ, являются нерезко очерченные субплевральные инфильтраты или уплотнения в задних сегментах нижних долей, ретикулярные интерстициальные инфильтраты и субплевральные изменения типа «медовых сот». По ме-

ре прогрессирования болезни развиваются тракционные бронхоэктазы и большие кистозные изменения [42]. В классификационных критериях ССД, предложенных АСР в 1980 г. и до последнего времени используемых и как диагностические, в качестве одного из критериев указан двусторонний базальный легочный фиброз [20]. Согласно данному в этих критериях определению, фиброз легких при ССД описывается как двусторонний ретикулярный тип линейных или линейнонодулярных уплотнений, которые наиболее выражены в базальных отделах легких на стандартных рентгенограммах грудной клетки; могут иметь вид диффузных вкраплений или сотового легкого и не являются признаком первичного заболевания легких. Тем самым подчеркивается, что фиброзные изменения при ССД являются двусторонними, симметричными и охватывают преимущественно базальные и субплевральные отделы легких. В нашем случае при КТВР наблюдался полный спектр характерных признаков фиброза легких при ССД, но эти изменения носили односторонний характер. Первичное заболевание легких было исключено по результатам обследований в пульмо-

нологических клиниках. За время 5-летнего наблюдения не установлено развития клинических симптомов или изменений на КТВР в контралатеральном легком. В результате проведенного нами поиска не было найдено описания аналогичного случая. Таким образом, представленный случай является первым описанием одностороннего ИФЛ при ССД и указывает на необходимость исключения СЗСТ, в первую очередь ССД, при выявлении подобных изменений в легких в сочетании с внелегочными проявлениями.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусева НГ. Системная склеродермия и псевдосклеродермические синдромы. Москва: Медицина; 1993. 270 с. [Guseva NG. Sistemnaya sklerodermiya i psevdosklerodermicheskie sindromy [System sklerodermiya and psevdosklerodermichesky syndromes]. Moscow: Meditsina; 1993. 270 p.]
2. Jimenez SA, Derk CT. Following the molecular pathways toward understanding of the pathogenesis of systemic sclerosis. *Ann Intern Med.* 2004;140(1):37–50. DOI: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-140-2-200401200-00013>.
3. Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972–2002. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(7):940–4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2006.066068>. Epub 2007 Feb 28.
4. Walker UA, Tyndall A, Czirjak L, et al. Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research group database. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(6):754–63. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2006.062901>. Epub 2007 Jan 18.
5. Hunzelmann N, Genth E, Krieg T, et al. The registry of the German Network for Systemic Scleroderma: frequency of disease subsets and patterns of organ involvement. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47(8):1185–92. DOI: 10.1093/rheumatology/ken179. Epub 2008 May 31.
6. Steen VD, Conte C, Owens GR, Medsger TA Jr. Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 1994;37(9):1283–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780370903>.
7. Wells AU, Cullinan P, Hansell DM, et al. Fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis has a better prognosis than lone cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;149(6):1583–90. DOI: <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.149.6.8004317>.
8. Colp CR, Riker J, Williams MH Jr. Serial changes in scleroderma and idiopathic interstitial lung disease. *Arch Intern Med.* 1973;132(4):506–15. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.1973.03650100028006>.
9. Schneider PD, Wise RA, Hochberg MC, Wigley FM. Serial pulmonary function in systemic sclerosis. *Am J Med.* 1982;73(3):385–94. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343\(82\)90732-X](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343(82)90732-X).
10. Morgan C, Knight C, Lunt M, et al. Predictors of end stage lung disease in a cohort of patients with scleroderma. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:146–50. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.62.2.146>.
11. Fischer A, West SG, Swigris JJ, et al. Connective tissue disease-associated interstitial lung disease: a call for clarification. *Chest.* 2010;138(2):251–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.10-0194>.
12. Vij R, Noth I, Strek ME. Autoimmune-featured interstitial lung disease: a distinct entity. *Chest.* 2011;140(5):1292–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.10-2662>.
13. Elliot TL, Lynch DA, Newell JD, et al. High-resolution computed tomography features of nonspecific interstitial pneumonia and usual interstitial pneumonia. *J Comput Assist Tomogr.* 2005;29(3):339–45. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.rct.0000162153.55253.d3>.
14. Lynch DA, David Godwin J, Safrin S, et al. High-resolution computed tomography in idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and prognosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172(4):488–93. DOI: <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200412-1756OC>.
15. Highland KB, Silver RM. New developments in scleroderma lung disease. *Cur Opin Rheum.* 2005;17(6):737–45. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.bor.0000181534.67685.5a>.
16. Plastiras SC, Karadimitrakis SP, Ziakas PD, et al. Scleroderma lung: initial forced vital capacity as predictor of pulmonary function decline. *Arthritis Rheum.* 2006;55(4):598–602. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.22099>.
17. Goh NS, Desai SR, Veeraghavan S, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177(11):1248–54. DOI: 10.1164/rccm.200706-877OC. Epub 2008 Mar 27.
18. Al-Dhaher FF, Pope JE, Ouimet JM. Determinants of morbidity and mortality of systemic sclerosis in Canada. *Semin Arthritis Rheum.* 2010;39(4):269–77. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2008.06.002>.
19. Steen VD, Medsger TA. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum.* 2000;43(11):2437–44. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(200011\)43:11%3C2437::AID-ANR10%3E3.0.CO;2-U](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(200011)43:11%3C2437::AID-ANR10%3E3.0.CO;2-U).
20. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. *Arthritis Rheum.* 1980;23(5):581–90. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780230510>.
21. Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2013;65(11):2737–47. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.38098>.

22. Tzelepis GE, Toya SP, Moutsopoulos HM. Occult connective tissue diseases mimicking idiopathic interstitial pneumonias. *Eur Respir J*. 2008;31(1):11–20. DOI: <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00060107>.
23. Wasicek CA, Reichlin M, Montes M, Raghu G. Polymyositis and interstitial lung disease in patient with anti-Jo1 prototype. *Am J Med*. 1984;76(3):538–44. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343\(84\)90677-6](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343(84)90677-6).
24. Von der Kamp R, Tak PP, Jansen HM, Bresser P. Interstitial lung disease as the first manifestation of systemic sclerosis. *Neth J Med*. 2007;65(10):390–4.
25. Strange C, Highland KB. Interstitial lung disease in the patient who has connective tissue disease. *Clin Chest Med*. 2004;25(3):549–59, vii. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccm.2004.05.009>.
26. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(6):788–824. DOI: 10.1164/rccm.2009-040GL.
27. Nihtyanova SI, Schreiber BE, Ong VH, et al. Prediction of pulmonary complications and long term survival in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2014;66(6):1625–35. DOI: 10.1002/art.38390.
28. Reveille JD, Solomon DH, American College of Rheumatology, Ad Hoc Committee on Immunological Testing Guidelines. Evidence based guidelines for the use of immunologic laboratory tests: anti-centromere, Scl-70 and nucleolar antibodies. *Arthritis Rheum*. 2003;49(3):399–412. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.11113>.
29. Steen VD, Powell DL, Medsger TA Jr. Clinical correlations and prognosis based on serum autoantibodies in patients with progressive systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 1988;31(2):196–203. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780310207>.
30. Jacobsen S, Halberg P, Ullman S, et al. Clinical features and serum antinuclear antibodies in 230 Danish patients with systemic sclerosis. *Br J Rheumatol*. 1998;37(1):39–45. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/37.1.39>.
31. Cassani F, Tosti A, Bianchi FB, et al. Clinical subsets of scleroderma: relevance of fluorescent and precipitating antinuclear antibodies. *Clin Exp Rheum*. 1987;5(1):23–8.
32. Greidinger EL, Flaherty KT, White B, et al. African-American race and antibodies to topoisomerase I are associated with increased severity of scleroderma lung disease. *Chest*. 1998;114(3):801–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.114.3.801>.
33. Kane GC, Varga J, Conant EF, et al. Lung involvement in systemic sclerosis (scleroderma): relation to classification based on extent of skin involvement or autoantibody status. *Resp Med*. 1996;90(4):223–30. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0954-6111\(96\)90291-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0954-6111(96)90291-7).
34. Riboldi P, Asero R, Origgi L, et al. Antinuclear antibodies in progressive systemic sclerosis. *Clin Exp Rheum*. 1985;3(3):205–11. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/ar3125>.
35. Assassi S, Sharif R, Lasky LE, et al. Predictors of interstitial lung disease in early systemic sclerosis: a prospective longitudinal study of the GENISOS cohort. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(5):R166. DOI: 10.1186/ar3125. Epub 2010 Sep 2.
36. Simeon CP, Armadans L, Fonollosa V, et al. Mortality and prognostic factors in Spanish patients with systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42(1):71–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keg033>.
37. Spencer-Green G, Alter D, Welch HG. Test performance in systemic sclerosis: anti-centromere and anti-Scl-70 antibodies. *Am J Med*. 1997;103(3):242–8. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9343\(97\)00023-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9343(97)00023-5).
38. Lin MC, Fu LS, Huang KY, et al. Limited cutaneous systemic sclerosis: report of one case. *Acta Paediatr Taiwan*. 2001;42(4):248–51.
39. Mouthon I, Berezne A, Brauner M, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Rev Mal Respir*. 2007;24(8 Pt 1):1035–46. DOI: 10.1016/S0761-8425(07)92767-9. Epub 2007 Dec 14.
40. Fischer A, Meehan RT, Feghali-Bostwick CA, et al. Unique characteristics of systemic sclerosis sine scleroderma-associated interstitial lung disease. *Chest*. 2006;130(4):976–81. DOI: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.130.4.976>.
41. Goldin IG, Lynch DA, Strollo DC, et al. High-resolution CT scan findings in patients with symptomatic scleroderma-related interstitial lung disease. *Chest*. 2008;134(2):354–67. DOI: 10.1378/chest.07-2444. Epub 2008 Jul 18.
42. Kim EA, Lee KS, Johkoh T, et al. Interstitial lung diseases associated with collagen vascular diseases: radiologic and histopathologic findings. *Radiographics*. 2002;22 Spec No:S151–65. DOI: http://dx.doi.org/10.1148/radiographics.22.suppl_1.g02oc04s151.