



**MINISTERUL SĂNĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE  
AL REPUBLICII MOLDOVA**

# **Sclerodermia sistemică la adult**

## **Protocol clinic național**

**PCN-90**

*Chișinău 2018*

**Aprobat prin ședința Consiliului de experți al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova  
din 30.03.2017, proces verbal nr. 1**

**Aprobat prin ordinul Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii  
Moldova nr.20 din 11.01. 2018 cu privire la aprobarea Protocolului clinic național  
„Sclerodermia sistemică la adult”**

**Elaborat de colectivul de autori:**

<b>Liliana Groppa</b>	USMF „Nicolae Testemițanu”
<b>Svetlana Agachi</b>	USMF „Nicolae Testemițanu”
<b>Elena Deseatnicova</b>	USMF „Nicolae Testemițanu”
<b>Larisa Rotaru</b>	USMF „Nicolae Testemițanu”
<b>Eugeniu Russu</b>	USMF „Nicolae Testemițanu”
<b>Serghei Popa</b>	USMF „Nicolae Testemițanu”
<b>Ala Pascari-Negrescu</b>	USMF „Nicolae Testemițanu”
<b>Daniela Cepoi-Bulgac</b>	USMF „Nicolae Testemițanu”
<b>Lucia Dutca</b>	USMF „Nicolae Testemițanu”

**Recenzenți oficiali**

<b>Victor Ghicavii</b>	Catedră farmacologie și farmacologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”
<b>Ghenadie Curocichin</b>	Catedra medicina de familie, USMF „Nicolae Testemițanu”
<b>Valentin Gudumac</b>	Catedră medicina de laborator, USMF „Nicolae Testemițanu”
<b>Vladislav Zara</b>	Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale
<b>Maria Cumpănă</b>	Consiliul Național de Evaluare și Acreditare în Sănătate
<b>Diana Grosu-Axenti</b>	Compania Națională de Asigurări în Medicină

Abrevierile folosite în document	4
<b>PREFAȚĂ</b> .....	<b>4</b>
<b>A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ</b> .....	<b>4</b>
A.1. Diagnosticul: .....	4
A.2. Codul bolii (CIM 10): .....	5
A.3. Utilizatorii: .....	5
A.4. Scopurile protocolului: .....	5
A.5. Data elaborării protocolului: .....	5
A.6. Data actualizării protocolului .....	5
A.7. Data următoarei revizuirii: .....	5
A.8. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor ce au participat la elaborarea protocolului: ....	5
A.9. Definițiile folosite în document .....	6
A.10. Informația epidemiologică .....	6
<b>B. PARTEA GENERALĂ</b> .....	<b>7</b>
B.1. Nivelul de asistență medicală primară .....	7
B.2. Nivelul de asistență medicală specializată de ambulator (reumatolog) .....	8
B.3. Nivelul de asistență medicală spitalicească .....	10
<b>C. 1. ALGORITME DE CONDUIȚĂ</b> .....	<b>12</b>
C.1.1. Metodele diagnostice ale manifestărilor principale ale SS .....	12
C.1.2. Principiile tratamentului sclerodermiei sistemice .....	13
C.1.3. Algoritmul de diagnostic foarte precoce al SS .....	14
<b>C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR</b> .....	<b>14</b>
C.2.1. Clasificarea SS .....	15
C.2.2. Conduita pacientului cu sclerodermie sistemică .....	16
C.2.2.1. Anamneza .....	16
C.2.2.2. Examenul fizic .....	16
C.2.2.3. Investigațiile paraclinice în sclerodermia sistemică .....	20
C.2.2.4. Diagnosticul diferențial .....	20
C.2.2.5. Criteriile de spitalizare .....	21
C.2.2.6. Tratamentul .....	21
C.2.2.7. Supravegherea pacienților .....	26
C.2.3. Complicațiile sclerodermiei sistemice .....	26
C.2.4. Stările de urgență .....	26
<b>D. RESURSELE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI</b> .....	<b>27</b>
D.1. Instituțiile de asistență medicală primară .....	27
D.2. Instituțiile/secțiile de asistență medicală specializată de ambulatoriu .....	27
D.3. Instituțiile de asistență medicală spitalicească: secțiile de reumatologie ale spitalelor municipale și republicane .....	28
<b>E. INDICATORII DE PERFORMANȚĂ CONFORM SCOPURILOR PROTOCOLULUI</b> .....	<b>29</b>
<b>ANEXE</b> .....	<b>290</b>
Anexa 1. Scorul activității SS (EUSTAR) .....	35
Anexa 2. Scorul Rodnan modificat (se determină intensitatea modificărilor cutanate sclerodermice) .....	350
Anexa 3. Recomandările EULAR actualizate (2016) pentru tratamentul sclerodermiei sistemice conform afectărilor organice .....	31
Anexa 4. Medicamentele principale folosite în tratamentul SS .....	33
Anexa 5. Formular de consultație la medicul de familie pentru pacienții cu SS .....	344
Anexa 6. Ghidul pacientului cu SS .....	355
Anexa 7. Fișa standardizată de audit medical bazat pe criterii .....	36
<b>BIBLIOGRAFIE</b> .....	<b>38</b>

## ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT

<b>AINS</b>	Antiinflamatorii nesteroidiene
<b>ALT</b>	Alaninaminotransferaza
<b>ANCA</b>	anticorpi față de citoplasma neutrofilelor
<b>AST</b>	Aspartataminotransferaza
<b>BCR</b>	Boala cronică renală
<b>CRS</b>	Criza renală sclerodermică
<b>CTHR</b>	Tomografia computerizată cu rezoluție înaltă ( <i>Computer Tomography with High Resolution</i> )
<b>DEXA</b>	Densitometria osoasă prin raze X duale
<b>DLCO</b>	Capacitatea de difuziune a monoxidului de carbon ( <i>Diffusing capacity of carbon monoxide</i> )
<b>ECG</b>	Electrocardiografia
<b>EcoCG</b>	Ecocardiografia
<b>EULAR</b>	Liga Europeană de Combatere a Reumatismului ( <i>European League Against Rheumatism</i> )
<b>EUSTAR</b>	Grupul European de studiu a sclerodermiei sistemice ( <i>EULAR Scleroderma Trials and Research</i> )
<b>FCC</b>	Frecvența contracțiilor cardiace
<b>FEGDS</b>	Fibroesofagogastroduodenoscopia
<b>FR</b>	Fenomen Raynaud
<b>GAVE</b>	Gastric antral vascular ectasia
<b>IECA</b>	Inhibitorii enzimei de conversie ai angiotenzinei
<b>IPP</b>	Inhibitorii pompei de proton
<b>CFK</b>	Creatinfosfokinaza
<b>LDG</b>	Lactatdehidrogenaza
<b>PAH</b>	Hipertensiune pulmonară arterială ( <i>Pulmonary Arterial Hipertension</i> )
<b>PDE5</b>	Fosfodiesterasa 5
<b>PI</b>	Pneumopatie interstițială
<b>RNP</b>	Ribonucleoproteină
<b>SS</b>	Sclerodermia sistemică
<b>VSH</b>	Viteza de sedimentare a eritrocitelor
<b>TA</b>	Tensiunea arterială
<b>TCR</b>	Trial Clinic randomizat
<b>TCSH</b>	Transplantarea celulelor stem hematopoetice
<b>USG</b>	Ultrasonografia

## PREFAȚĂ

Acest protocol a fost elaborat de grupul de lucru constituit din specialiștii Disciplina de reumatologie și nefrologie a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Protocolul național este elaborat în conformitate cu ghidurile internaționale actuale privind Sclerodermia sistemică la adulți și va servi drept bază pentru elaborarea protocoalelor instituționale (extras din protocol național aferent pentru instituția dată, fără schimbarea structurii, numerotației capitolelor, tabelelor, figurilor, casetelor etc.), în baza posibilităților reale ale fiecărei instituții în anul curent.

### A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ

#### A.1. Diagnosticul: Sclerodermia sistemică la adult

##### Exemple de formulare a diagnosticului:

1. Sclerodermia sistemică difuză, activitate înaltă (scorul 5) cu afectarea tegumentelor (edem dur), vaselor (sindromul Raynaud), articulațiilor (poliartrită, st. Rg. II), mușchilor (mialgii, miastenie), pulmonilor (pneumofibroză difuză, Insuficiență respiratorie cronică gr. III, pleurezie adezivă pe dreapta), tractului digestiv (disfagie, boala de reflux gastroesofagian complicată cu reflux esofagită gr.II), a rinichilor (nefropatia acută (criză renală sclerodermică), BCR gr. III (KDOQI))

2. Sclerodermia sistemică limitată, activitate minimală (scorul 3) cu afectarea tegumentelor (edem dur a mâinilor, zone de hiperpigmentare, calcifieri subcutanate), vaselor (sindromul Raynaud), articulațiilor (poliartralgii), pulmonilor (pneumofibroză bazală, Insuficiență respiratorie cronică gr. II), tractului digestiv (disfagie).

## **A.2. Codul bolii (CIM 10): M34.0-34.1, 34.8-34.9**

### **A.3. Utilizatorii:**

- Oficiile medicilor de familie (medici de familie și asistentele medicilor de familie);
- Centrele de sănătate (medici de familie);
- Centrele medicilor de familie (medici de familie);
- Centrele consultative raionale (medici reumatologi);
- Asociațiile medicale teritoriale (medici de familie și medici reumatologi);
- Secțiile de boli interne ale spitalelor regionale și republicane (medici interniști);
- Secțiile de reumatologie ale spitalelor regionale și republicane (medici reumatologi).

### **A.4. Scopurile protocolului:**

1. A spori numărul pacienților cu SS, care *beneficiază de educație în domeniul sclerodermiei sistemice* în instituțiile de asistență medicală primară și în instituțiile de asistență medicală de staționar
2. A spori proporția pacienților cu SS *cu diagnosticul precoce de sclerodermie sistemică*
3. A spori *calitatea examinării clinice și paraclinice* a pacienților cu SS
4. A spori numărul de pacienți cu SS *la care boala este tratată adecvat și complex*

### **A.5. Data elaborării protocolului: 2009**




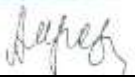


### **A.6. Data actualizării protocolului: 2018**

### **A.7. Data următoarei revizuirii: 2020**

### **A.8. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor ce au participat la elaborarea protocolului:**

<b>Numele</b>	<b>Funcția</b>
Liliana Groppa	d.h.ș.m., profesor universitar Șef Disciplinei de reumatologie și nefrologia a USMF „Nicolae Testemițanu”
Svetlana Agachi	d.ș.m., Conferențiar universitar al Disciplinei de reumatologie și nefrologia a USMF „Nicolae Testemițanu”
Elena Deseatnicova	d.ș.m., Conferențiar universitar al Disciplinei de reumatologie și nefrologia a USMF „Nicolae Testemițanu”
Larisa Rotaru	d.ș.m., Conferențiar universitar al Disciplinei de reumatologie și nefrologia a USMF „Nicolae Testemițanu”
Eugeniu Russu	d.ș.m., Conferențiar universitar al Disciplinei de reumatologie și nefrologia a USMF „Nicolae Testemițanu”
Serghei Popa	d.ș.m., Conferențiar universitar al Disciplinei de reumatologie și nefrologia a USMF „Nicolae Testemițanu”
Ala Pascari-Negrescu	d.ș.m., Conferențiar universitar al Disciplinei de reumatologie și nefrologia a USMF „Nicolae Testemițanu”
Daniela Cepoi-Bulgac	Asistent universitar al Disciplinei de reumatologie și nefrologia a USMF „Nicolae Testemițanu”
Lucia Dutca	Asistent universitar Disciplinei de reumatologie și nefrologia a USMF „Nicolae Testemițanu”

## Protocolul a fost discutat și aprobat

Denumirea	Numele și semnătura
Comisia Științifico-Metodică de Profil „Reumatologia”	
Asociația Medicilor de Familie din RM	
Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale	
Consiliul de Experți al MS RM	
Consiliul Național de Evaluare și Accreditare în Sănătate	
Compania Națională de Asigurări în Medicină	

### A.9. Definițiile folosite în document

**Sclerodermia sistemică (SS)** este o maladie generalizată a țesutului conjunctiv caracterizată prin dezvoltarea manifestărilor patologice cutanate, ale aparatului locomotor, a organelor interne (cordului, pulmonilor, rinichilor, tractului gastrointestinal) și a dereglărilor vasospastice difuze cauzate de afectarea țesutului conjunctiv cu predominarea fibrozei și de alterarea vasculară de tipul microangiopatiei obliterante.

**Sclerodermia sistemică difuză** – se caracterizează prin îndurația pielii difuză simetrică cu includerea regiunilor distale și proximale ale extremităților, feții, trunchiului, cu progresare rapidă a procesului tegumentar, cu afectarea precoce a organelor interne (cordul, pulmonii, tractul gastrointestinal, rinichii etc.).

**Sclerodermia sistemică limitată** - se caracterizează prin afectare tegumentară simetrică, limitată în porțiunile distale ale extremităților și feței; progresare lentă a leziunilor pielii, includere tardivă în proces a organelor interne, inclusiv așa afecțiuni ca hipertensiunea pulmonară; ciroza biliară primară, telangiectazii tegumentare exprimate și calcinoza subcutană.

În cazuri cu predominarea afectărilor viscerale și modificări cutanate modeste sau absente se recunoaște forma **viscerală** a SS (**Sine scleroderma**).

### A.10. Informația epidemiologică

Sclerodermia sistemică este întâlnită în toată lumea, fără preferințe geografice. Incidența și prevalența bolii este în creștere. Incidența este mai mare de 10 persoane la 1 milion de populație anual. Prevalența este mai mult de 150 persoane la un milion de populație. Letalitatea constituie 1,1 – 5,3 cazuri/1 mln populație. Femeile sunt mai frecvent afectate, raportul între femei și bărbați fiind 3-7:1. Vârsta cea mai afectată este 30-50 de ani, dar modificările inițiale apar, de obicei, la vârsta mai tânără. Incidența și prevalența bolii în Republica Moldova este similară cu cea mondială.

## B. PARTEA GENERALĂ

<b>B.1. Nivelul de asistență medicală primară</b>		
<b>Descriere (măsuri)</b>	<b>Motivele (repere)</b>	<b>Pașii (modalități și condiții de realizare)</b>
<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>
<b>1. Profilaxia</b>		
<b>1.1. Profilaxia primară a sclerodermiei sistemice</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prevenirea primară a SS nu este încă posibilă</li> </ul>	
<b>1.2. Profilaxia secundară a sclerodermiei sistemice</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Micșorarea numărului de exacerbări a SS</li> <li>Prevenirea implicării altor organe și sisteme în procesul patologic</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Evitarea contactului cu frigul, fumul de țigară, agenți toxici, prevenirea expunerii la stres psiho-emoțional</li> <li>Terapia adecvată și complexă a bolii (<i>casele 14-26</i>)</li> </ul>
<b>2. Diagnosticul</b>		
<b>2.1. Suspectarea diagnosticului de SS</b>  Vezi C.2.2.1. – C.2.2.4. Algoritmul C.1.1. și C.1.3.	Recunoașterea semnelor SS (semnele fenomenului Raynaud persistent, afectarea aparatului locomotor sau modificări cutanate sugestive SS), cât și suspectarea atingerilor organelor interne sunt importante în stabilirea diagnosticului precoce	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anamneza (<i>caseta 6</i>)</li> <li>Examenul fizic (<i>caseta 7</i>)</li> <li>Examenul paraclinic (<i>tabelul 1</i>)</li> <li>Diagnosticul diferențial (<i>casele 8-9</i>)</li> <li>Evaluarea severității bolii și a gradului de activitate (<i>anexele 1-2</i>)</li> </ul>
<b>2.2. Deciderea consultului specialistului reumatolog și/sau spitalizării pentru confirmarea diagnosticului de SS</b> C.2.2.5.		<ul style="list-style-type: none"> <li>Recomandarea consultației specialistului pacienților cu SS primar depistată sau suspectată</li> <li>Evaluarea criteriilor de spitalizare (<i>caseta 10</i>)</li> </ul>
<b>3. Tratamentul C.2.2.6.</b>		
<b>3.1. Tratamentul nemedicamentos</b>	Modificarea stilului de viață permite evitarea afectărilor sistemice grave și a complicațiilor	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Efectuează medicul de familie (<i>caseta 14</i>)</li> </ul>
<b>3.2. Tratamentul medicamentos</b>		
3.2.1. Tratament imunosupresiv	Se indică în cazurile SS difuze, activității înalte a bolii, afectărilor organelor interne	Inițial se indică de medic specialist ( <i>caseta 16</i> )
3.2.2. Tratamentul afecțiunilor vasculare	Se indică la toți pacienții cu SS	<b>Obligatoriu:</b> ( <i>caseta 17, anexa 3</i> ) <ul style="list-style-type: none"> <li>Antagoniștii canalelor de calciu (Nifedipinum)</li> <li>Inhibitorii PDE 5</li> <li>Prostanoizii (la prezența sindromului Raynaud sever)</li> </ul> <b>Recomandabil:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Inhibitorii enzimei de conversie a angiotenzinei</li> <li>Inhibitorii receptorilor a angiotenzinei II</li> <li>Antagoniștii receptorilor</li> </ul>

		<p>endotelinei (la prezența ulcerelor digitale)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (Fluoxetinum)</li> <li>• Blocatorii alfa-adrenergici</li> <li>• Statine</li> <li>• Antiagregantele</li> </ul>
3.2.3. Tratamentul manifestărilor de bază	Se indică la toți pacienții în dependență de prezența manifestărilor patologice (adăugător la terapia imunosupresorie și vasculară)	Inițial se indică de medic specialist ( <i>casetele 18-24</i> )
3.2.4. Tratamentul complicațiilor	Se indică la toți pacienții cu complicațiile SS (adăugător la terapia imunosupresorie și vasculară)	Inițial se indică de medic specialist ( <i>caseta 26</i> )
<b>4. Supravegherea</b>		
4.1. Supravegherea cu evaluarea activității bolii, afectărilor organelor și sistemelor în cadrul SS C.2.2.7.	Supravegherea va permite depistarea precoce a atingerilor viscerale prin proces autoimun și determinarea insuficiențelor organelor afectate.	Se efectuează de către medicul de familie și medic reumatolog ( <i>caseta 27</i> )
4.2. Deciderea schimbării terapiei		Numai conform recomandărilor specialistului
<b>5. Recuperarea</b>		
		Conform programelor existente de recuperare și recomandărilor specialiștilor ( <i>caseta 25</i> )

## B.2. Nivelul de asistență medicală specializată de ambulator (reumatolog)

Descriere (măsuri)	Motivele (reper)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
<b>1. Diagnosticul</b>		
1.1. Confirmarea diagnosticului de SS, aprecierea stadii și activității bolii C.2.2.1. – C.2.2.4.	Recunoașterea semnelor ale SS și diagnosticarea atingerilor organelor interne sunt importante în stabilirea diagnosticului, indicarea tratamentului adecvat precoce și evaluarea ulterioară a pacienților	<b>Obligatoriu</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anamneza (<i>caseta 6</i>)</li> <li>• Examenul fizic (<i>caseta 7</i>)</li> <li>• Examenul paraclinic (<i>tabelul 1</i>)</li> <li>• Diagnosticul diferențial (<i>casetele 8-9</i>)</li> <li>• Evaluarea severității bolii și a gradului de activitate (<i>anexele 1-2</i>)</li> </ul>
<b>2. Tratamentul C.2.2.6.</b>		
<b>2.1. Tratamentul nemedicamentos</b>	Modificarea stilului de viață permite evitarea afectărilor sistemice grave și a complicațiilor	Efectuează medicul de familie ( <i>caseta 14</i> )
<b>2.2. Tratamentul medicamentos</b>		
2.2.1. Tratament imunosupresiv	Se indică în cazurile SS difuze, activității înalte a bolii, afectărilor organelor interne	<b>Obligatoriu:</b> ( <i>caseta 15-16, anexa 3</i> ) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cyclophosfamidum**</li> </ul>



		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Methotrexatum</li> </ul> <b>Recomandabil:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Corticosteroizii (doze mici, activitate înaltă)</li> <li>• Mycophenolate mofetil</li> <li>• Azathioprinum</li> <li>• Preparate aminochinolonice</li> <li>• Imunoablația cu transplantarea celulelor stem autologe* în cazuri severe</li> </ul>
2.2.2. Tratamentul afecțiunilor vasculare	Se indică la toți pacienții cu SS	<b>Obligatori:</b> ( <i>caseta 17, anexa 3</i> ) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antagoniștii canalelor de calciu</li> <li>• Inhibitorii PDE 5</li> <li>• Prostanoidii (la prezența sindromului Raynaud sever)</li> </ul> <b>Recomandabil:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibitorii enzimei de conversie a angiotenzinei</li> <li>• Inhibitorii receptorilor a angiotenzinei II</li> <li>• Antagoniștii receptorilor endotelinei (la prezența ulcerelor digitale)</li> <li>• Inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (Fluoxetinum)</li> <li>• Blocatorii alfa-adrenergici</li> <li>• Statine</li> <li>• Antiagregantele</li> </ul>
2.2.3. Tratamentul manifestărilor de bază	Se indică la toți pacienții în dependență de prezența manifestărilor patologice (adăugător la terapia imunosupresorie și vasculară)	<b>Obligatori</b> dacă sunt prezente ( <i>casele 18-24, anexa 3</i> )
2.2.4. Tratamentul complicațiilor	Se indică la toți pacienții cu complicațiile SS (adăugător la terapia imunosupresorie și vasculară)	<b>Obligatori</b> dacă sunt prezente ( <i>caseta 26</i> )
<b>3. Decizia asupra tacticii de tratament: staționar sau ambulatoriu</b> <b>C.2.2.5.</b>	Determinarea necesității spitalizării	<b>Obligatori:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluarea criteriilor de spitalizare (<i>caseta 10</i>)</li> </ul>
<b>4. Tratament în condiții de ambulatoriu</b>	Indicat pacienților cu SS inactivă sau cu activitate minimală în lipsa afectărilor sistemice grave	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ajustarea tratamentului pentru asigurarea controlului activității SS</li> <li>• Intervenții educaționale pentru sănătate</li> </ul>
<b>5. Supravegherea temporală</b> <b>C.2.3. – C.2.4.</b>		<b>Obligatori:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Complicațiile acute (<i>caseta 28</i>)</li> <li>• Stările de urgență (<i>casele 29-30</i>)</li> <li>• Cazuri de rezistență la tratament</li> </ul>

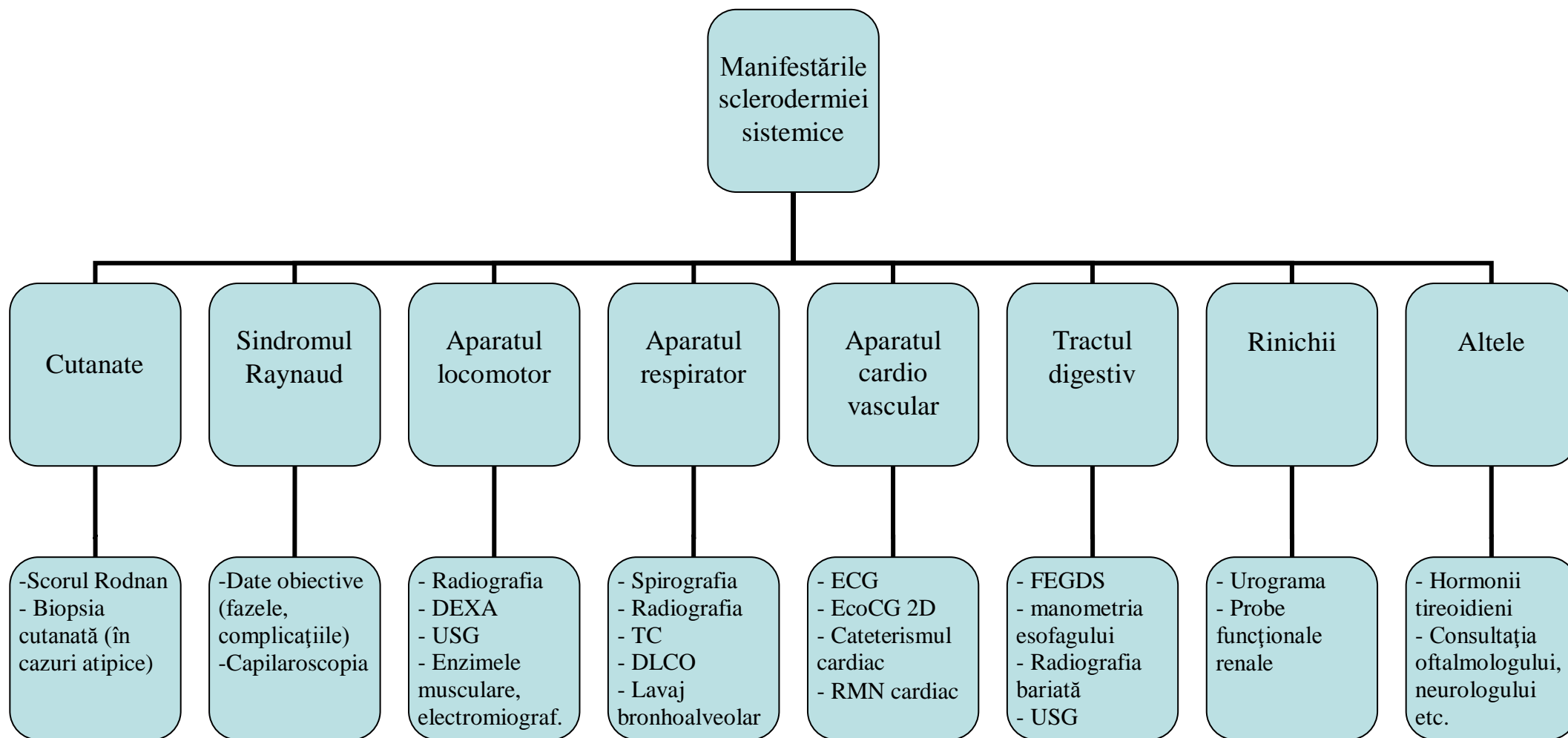
<b>B.3. Nivelul de asistență medicală spitalicească</b>		
<b>Descriere (măsuri)</b>	<b>Motivele (repere)</b>	<b>Pași (modalități și condiții de realizare)</b>
<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>
<b>1. Spitalizarea C.2.2.5</b>	Stabilirea diagnosticului precoce și a tacticii de tratament adecvat	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Spitalizarea în secțiile de reumatologie a spitalelor municipale și republicane</li> <li>• Evaluarea criteriilor de spitalizare în secții de reumatologie (municipale, republicane) (<i>caseta 10</i>)</li> </ul>
<b>2. Diagnosticul</b>		
2.1. Confirmarea diagnosticului și aprecierea stadii și gradului activității SS <b>C.2.3.1. – C.2.3.4.</b>	Recunoașterea semnelor SS și diagnosticarea atingerilor organelor interne sunt importante în stabilirea diagnosticului, indicarea tratamentului adecvat precoce și evaluarea ulterioară a pacienților	<p><b>Obligatoriu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anamneza (<i>caseta 6</i>)</li> <li>• Examenul fizic (<i>casele 7</i>)</li> <li>• Examenul paraclinic (<i>tabelul 1</i>)</li> <li>• Diagnosticul diferențial (<i>casele 8-9</i>)</li> <li>• Evaluarea severității bolii și a gradului de activitate (<i>anexa 1-2</i>)</li> </ul> <p><b>Recomandabile:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Consultațiile specialiștilor (neurolog, nefrolog, endocrinolog, etc.)</li> <li>• Investigații recomandate de specialiști</li> </ul>
<b>3. Tratamentul medicamentos C.2.2.6.</b>		
3.1. Tratament imunosupresiv	Se indică în cazurile SS difuze, activității înalte a bolii, afectărilor organice severe	<p><b>Obligatoriu:</b> (<i>caseta 15-16, anexa 3</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cyclophosphamidum *</li> <li>• Methothrexatum</li> <li>• Mycophenolate mofetil</li> </ul> <p><b>Recomandabil:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Corticosteroizii</li> <li>• Azathioprinum</li> <li>• Preparate aminochinolonice</li> <li>• Imunoablația cu transplantarea celulelor stem autologe* în cazuri severe</li> <li>• Preparate biologice (Rituximabum) în cazuri refractare și evoluția severă</li> </ul>
3.2. Tratamentul afecțiunilor vasculare	Se indică la toți pacienții cu SS	<p><b>Obligatoriu:</b> (<i>caseta 17, anexa 3</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antagoniștii canalelor de calciu</li> <li>• Inhibitorii PDE 5</li> <li>• Prostanoidii (la prezența sindromului Raynaud sever)</li> </ul> <p><b>Recomandabil:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibitorii enzimei de conversie a angiotenzinei</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibitorii receptorilor a angiotenzinei II</li> <li>• Antagoniștii receptorilor endotelinei (la prezența ulcerelor digitale)</li> <li>• Inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (Fluoxetinum)</li> <li>• Blocatorii alfa-adrenergici</li> <li>• Statine</li> <li>• Antiagregantele</li> <li>• Simpatectomia digitală (+/- injectarea toxinului botulinic)</li> </ul>
3.4. Tratamentul manifestărilor de bază	Se indică la toți pacienții în dependență de prezența manifestărilor patologice (adăugător la terapia imunosupresorie și vasculară)	<b>Obligatori</b> dacă sunt prezente ( <i>casetele 18-24, anexa 3</i> )
3.5. Tratamentul complicațiilor	Se indică la toți pacienții cu complicațiile SS (adăugător la terapia imunosupresorie și vasculară)	<b>Obligatori</b> dacă sunt prezente ( <i>casete 26</i> )
<b>4. Externarea cu îndrumarea la nivelul primar pentru tratament și supraveghere continuă</b>		Extrasul <b>obligatoriu</b> va conține: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnosticul definitiv desfășurat;</li> <li>• Rezultatele investigațiilor și consultațiilor efectuate;</li> <li>• Recomandările pentru pacient;</li> <li>• Recomandările pentru medicul de familie.</li> </ul>

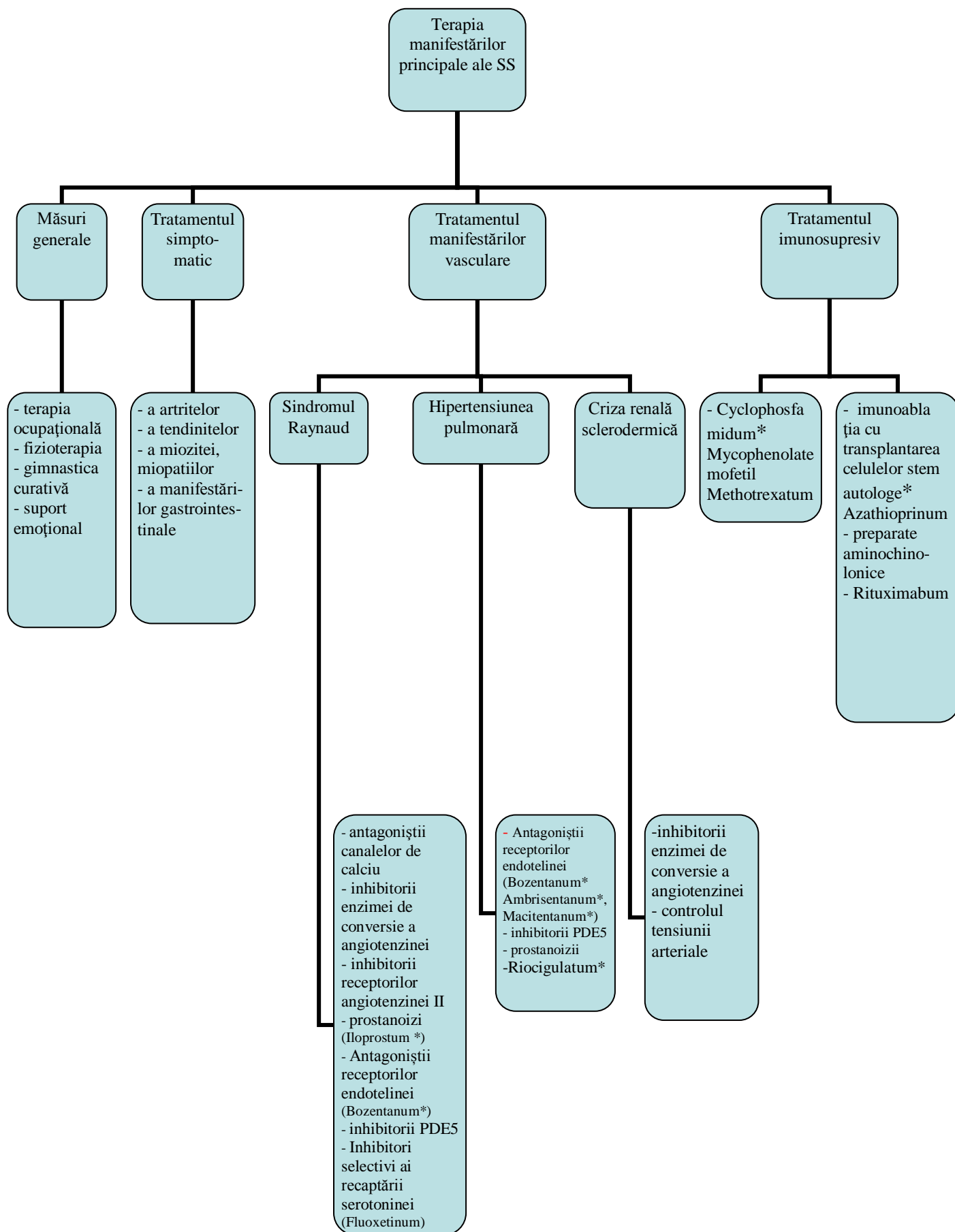
**NOTĂ** Produsele neînregistrate în Nomenclatorul de Stat al medicamentelor vor fi marcate cu asterisc (\*) și însoțite de o argumentare corespunzătoare pentru includerea lor în protocol.

## C. 1. ALGORITME DE CONDUITĂ

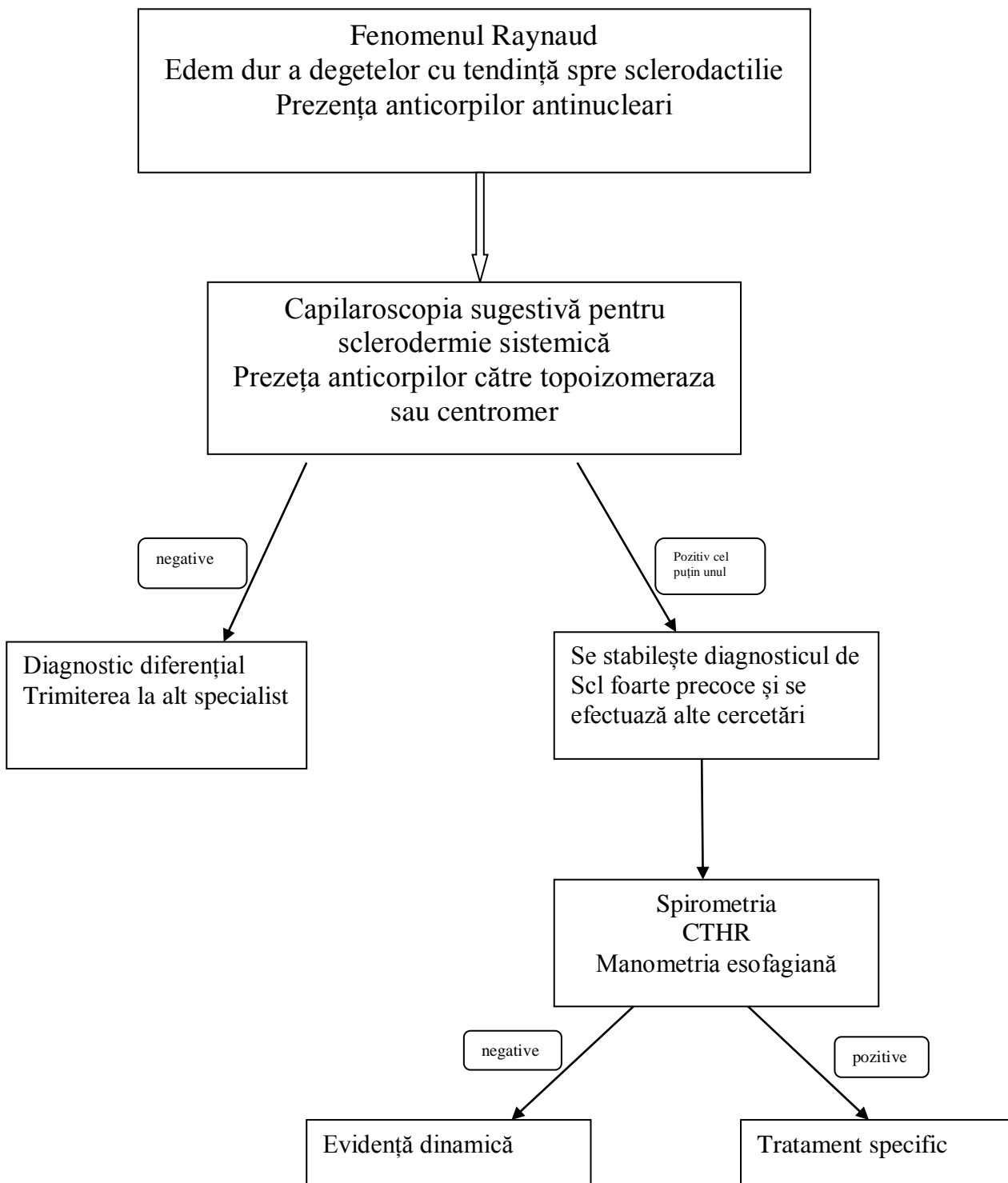
### C.1.1. Metodele diagnostice ale manifestărilor principale ale SS [9, 13]



## C.1.2. Principiile tratamentului sclerodermiei sistemice [2,3,7,8,16]



### C.1.3. Algoritm de diagnostic foarte precoce al Sclerodermiei sistemice [1, 9]



## C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR

### C.2.1. Clasificarea SS [13]:

#### Caseta 1. Clasificarea SS

##### Conform formelor clinice:

- Difuză
- Limitată
- Viscerală (sine scleroderma)
- Overlap sindrom

##### Conform gradului de activitate: (se indică scorul, anexa 1)

- Minimală
- Moderată
- Înaltă

##### Conform caracteristicii clinico-morfologice a leziunilor:

- Pielea și vasele periferice (“edem dur”, indurație, atrofie, hiperpigmentare, telangiectazii, sindromul Raynaud, cicatrici stelate, ulceratii, afectări în focare);
- Aparatul locomotor (artralgii, poliartrită, leziuni exudative sau proliferative ale articulațiilor, artrita asemănătoare cu artrita reumatoidă, miozită sclerozantă, osteoliza falangelor distale, calcinoza țesuturilor moi);
- Cordul (miocardiodistrofia, cardioscleroză, valvulopatii (insuficiența mitrală, tricuspida), pericardita adezivă);
- Pulmonii (pneumoscleroză (fibroza bazală sau difuză), hipertensiune pulmonară primară);
- Tractul digestiv (esofagită, duodenită, colită);
- Rinichi (nefrită, nefroscleroză, rinichi sclerodermic);
- Sistemul nervos (polineurite, dereglări vegetative).

#### Caseta 2. Criteriile diagnostice ale SS [14]:

Diagnosticul pozitiv al SS se stabilește conform criteriilor propuse de *Asociația Reumatologilor Americană în 1980* și include:

**Criteriul major:** afectarea sclerodermică a pielii, răspândită proximal de articulațiile metacarpofalangiene sau metatarsofalangiene

##### Criterii minore:

- Sclerodactilia
- Ulcerații digitale și/sau cicatrice pe falanga distală
- Fibroza bazală pulmonară bilaterală.

Prezența criteriului major sau a două din cele trei minore este necesară pentru stabilirea diagnosticului de SS veridică.

#### Caseta 3. Criteriile diagnostice ale SS conform ARA/EULAR, 2013 [4]:

1. Indurația pielii degetelor mâinilor răspândită proximal de articulațiile metacarpofalangiene (criteriul suficient) – 9 puncte
2. Indurația pielii degetelor (se calculează doar scorul maxim):
  - Degete umflate -2 puncte
  - Sclerodactilia (indurația pielii distal de articulațiile metacarpofalangiene, dar proximal de cele interfalangiene proximale) - 4 puncte
3. Leziunile digitale (se calculează doar scorul maxim):
  - Ulcere digitale - 2 puncte
  - Cicatrice digitale - 3 puncte
4. Teleangiectazii – 2 puncte
5. Capilaroscopia anormală – 2 puncte
6. Hipertensiune arterială pulmonară sau pneumopatie interstițială – 2 puncte

7. Fenomenul Raynaud – 3 puncte
8. Prezența anticorpilor specifici (anticentromer, antitopoizomeraza, antiRNA polimeraza III) – 3 puncte.

La prezența scorului total de 9 și mai multe puncte se stabilește diagnosticul de sclerodermie sistemică.

Acestea criterii nu sunt aplicabile pentru alte maladii asemănătoare sclerodermiei așa ca: fibroza scrozantă nefrogenă, morfea generalizată, fasciita eozinofilică, scleredema diabetică, scleromixedema, porfiriea, lichen scleroză, boală grefă contra gazdă, cheiropatie diabetică și pentru pacienți cu indurația pielii fără includerea degetelor.

## C.2.2. Conduita pacientului cu sclerodermie sistemică

### Caseta 4. Obiectivele procedurilor de diagnostic în SS

- Confirmarea diagnosticului de SS cu determinarea formei clinice
- Aprecierea implicării organelor și sistemelor în procesul patologic
- Evaluarea stării funcționale a organelor afectate
- Determinarea activității bolii

### Caseta 5. Procedurile de diagnostic în SS

- Anamnestic
- Examenul clinic
- Investigații de laborator, inclusiv imunologice
- Capilaroscopia
- Examenul radiologic a cutiei toracice
- ECG
- EcoCG

#### C.2.2.1. Anamneza [9,13]:

### Caseta 6. Factori favorizanți pentru dezvoltarea SS:

- Factori infecțioși, în special virusii (retovirusii, citomegalovirusul, herpes virusii etc.);
- Factori toxici pot avea rol declanșator al bolii la persoanele predispuse genetic (pulbere de siliciu, policlorura de vinil, hidrocarburi aromatice, siliconul (implante de silicon), rezinele epoxy, toluen, benzene, tricloretilen, din medicamente – Bleomicina, amphetamine, Pentazocin, Cocaina, sărurile de Aur, metalele grele, Ergotamina, β-adrenoblocantele etc.)
- Microchimerismul îndelungat
- Anamneza heredocolaterală agravată pentru maladii autoimune.

#### C.2.2.2. Examenul fizic [9,13]

### Caseta 7. Regulile examenului fizic în SS

- *Manifestări generale:*
  - ✓ pierderea ponderală
  - ✓ febră
  - ✓ fatigabilitate.
- *Particularitățile sindromului Raynaud în SS:*
  - ✓ prezența factorului declanșator (de obicei, expunerea la frig și emoții, dar și traumatismul, îndeosebi presiunea susținută și vibrația, fumatul, substanțe chimice, medicamente, hormoni);
  - ✓ modificări de culoare a pielii ale extremităților (atacuri recurente de ischemie digitală, care evoluează în trei faze de culoare - paloare, cianoză și roșeață);
  - ✓ secvența trifazică de culoare este mai rar observată, adesea se succed numai două modificări – paloarea și roșeața – dar sindromul Raynaud poate să se manifeste și numai prin paloare;
  - ✓ parestezii în faza ischemică;
  - ✓ dureri în faza hiperemiei reactive;
  - ✓ regresia manifestărilor spontan sau la încălzire;



- ✓ dezvoltarea tulburărilor trofice (ulcere, gangrenă) sau sechele ale acestora (cicatrici) după atacuri severe, prelungite
- ✓ nu sunt afectate numai degetele de la mâini, ci și alte extrimități, cum ar fi degetele picioarelor, mâinile și picioarele în întregime, urechile, nasul, viscere (rinichi, cord, pulmoni, creier, esofag etc.), în cadrul așa numitul „sindromul Raynaud visceral”.
- *Afectarea cutanată în SS:*
  - ✓ edem dur preponderent a mâinilor și feței care ulterior trece în indurare și mai tardiv în atrofia tegumentelor afectate
  - ✓ la nivelul mâinilor modificările descrise reduc semnificativ mobilitatea articulațiilor mici, realizînd aspectul „mîinii în gheară”, fiind numite sclerodactilia
  - ✓ afectarea tegumentelor feței: ștergerea pliurilor de pe frunte, nasul ascuțit, buzele strînse (microstomia), pliuri radiale în jurul buzelor
  - ✓ teleangiectazii
  - ✓ anomalii de pigmentație traduse prin apariția zonelor de hiper- și hipopigmentare (în focar sau punctiforme cu crearea aspectului „piper cu sare”)
  - ✓ calcifieri subcutanate, periarticulare, ligamentare, a proeminențelor osoase, diverse schimbări trofice ale unghiilor, părului, hipercheratoză și uscăciunea pielii, ulcerații, tendința spre afectări pustuloase cutanate.
- *Afectarea aparatul locomotor:*
  - ✓ sindromul articular: poliartralgi și uneori artrite cu localizarea în articulațiile mici și medii cu predominarea schimbărilor fibroase periarticulare și formarea contracturilor. Distrucția articulară este minimă sau absentă
  - ✓ afectările tenosinoviale: prezența sindromului de tunel carpian și crepitației palpabile la mișcare în regiunea tendoanelor extensorii și flexorii ale degetelor, în porțiunea distală a antebrațului, genunchilor și tendonului Achille
  - ✓ afectarea osoasă: dezvoltarea osteolizei mai frecvent a degetelor. Osteoliza cauzează resorbția osului distal și, de obicei, mult mai rar a falangei mijlocii
  - ✓ afectarea mușchilor scheletici: miozită fibroasă interstițială sau polimiozită cu modificări necrotic-degenerative și dezvoltarea ulterioară a sclerozei musculare.
- *Afectarea tractului digestiv:*
  - ✓ microstomie, atrofie și scleroza mucoasei bucale și a limbii, paradontopatie, osteoliza și atrofia mandibulei, mărirea glandelor parotide (în cazul prezenței sindromului Sjogren sau fără el)
  - ✓ disfuncția motorie a esofagului: disfagia în special pentru mâncarea solidă, mai tardiv și pentru lichide, regurgități și vome. Din cauza afectării musculaturii sfincterului inferior a esofagului se creează condiții pentru dezvoltarea refluxului gastroesofagian care favorizează apariția esofagitei peptice complicată uneori cu ulcerații, stricturi și metaplazia Barret ce predispune la dezvoltarea adenocarcinomul esofagian.
  - ✓ stomacul: ectazii vasculare antrale (GAVE-gastric antral vascular ectasia, „watermelon stomach”) se înregistrează rar, dar se poate complica cu hemoragii gastrointestinale importante. Trebuie suspectat la pacienții cu anemii ferodeficitare persistente, în pofida tratamentului adecvat. Se confirmă endoscopic.
  - ✓ duodenul: dureri postprandiale abdominale și balonare.
  - ✓ afectarea intestinului subțire: dezvoltarea hipomotilității regiunilor distale, sindromul de malabsorbție cu episoade de balonare abdominală marcată cu sau fără episoade dureroase de pseudoobstrucție, diaree și pierdere importantă a masei corporale.
  - ✓ afectarea intestinului gros: diverticuli largi caracteristici, constipație severă, dezvoltarea infarctelor în partea descendentă a colonului, ulcerelor, focarelor de necroză ischemică și a perforărilor
  - ✓ e posibilă și afectarea pancreasului prin fibrozarea și dezvoltarea insuficienței lui exocrine

- ✓ mai frecvent ficatul nu este afectat. Sunt raportate cazuri de hepatomegalie moderată sau sindrom hepatolienal, hepatită cronică și fibroză hepatică cu sindromul de hipertensiune portală. SS poate să se asocieze cu ciroza biliară primară.
- *Afectarea pulmonilor:*
  - ✓ dispnee de diferită intensitate, de obicei progresivă
  - ✓ tuse seacă (este deosebit de persistentă la pacienții cu fibroză pulmonară avansată)
  - ✓ uneori, dureri toracice legate de afectarea pleurei
  - ✓ auscultativ: raluri sece la inspir, preponderent în regiunile bazale.
- *Afectarea cordului:*
  - ✓ cordul se mărește în volum
  - ✓ se instalează diverse dereglări de ritm și de conducere
  - ✓ afectarea endocardului contribuie la formarea viciilor sclerodermice cu evoluție benignă. Se afectează mai frecvent valva mitrală, tricuspidă și mai rar cea aortică cu predominarea insuficienței valvulare
  - ✓ pericardita clinic manifestă apare rar, este o exprimare a poliserozitei
  - ✓ dezvoltarea cordului pulmonar cronic necâtînd la afectarea pulmonară frecventă se observă rar.
- *Afectarea rinichilor:*
  - ✓ nefropatia acută (criză renală sclerodermică) cu debutul rapid a hipertensiunii arteriale maligne, deteriorare a funcției renale, modificarea sedimentului urinar.
  - ✓ nefropatia cronică decurge preponderent cu schimbări funcționale sau cu simptomatologie clinică și paraclinică moderată.
- *Manifestări genitourinare:*
  - ✓ disfuncții erectile la bărbați
  - ✓ dispareunie la femei ca urmare a scăderii secrețiilor vaginale.
- *Alte manifestări:*
  - ✓ sindromul Sjogren (cheratoconjunctivită uscată, xerostomie, mărirea glandelor parotide în volum)
  - ✓ inflamația țesutului tiroidei, “tiroidita Hashimoto”, și depuneri fibroase în tiroidă, ambele se asociază cu hipotiroidism
  - ✓ polineurita senzitivo-motorie a n. trigemen sau alte neuropatii craniene sunt descrise, de obicei, în asociere cu leziuni cutanate limitate.

### C.2.2.3. Investigațiile paraclinice în sclerodermia sistemică [9,10,11,13]

Tabelul 1. Investigații de laborator și paraclinice în SS

Investigații de laborator și paraclinice în SS	Semnele sugestive pentru SS	AMP	Nivel consultativ	Staționar
I	II	III	IV	V
Hemoleucograma	Determinarea gradului de activitate a procesului inflamator	O	O	O
Urograma	Pentru excluderea afectărilor renale	O	O	O
Fracțiile proteice	Determinarea gradului de activitate a procesului inflamator		R	R
Ureea, creatinina	Determinarea funcției renale	O	O	O
Probele funcționale renale	Determinarea funcției renale	R	O	O
ALT, AST	Determinarea implicării ficatului, mușchilor	O	O	O
CFK, LDG	Determinarea implicării mușchilor în proces autoimun	R	O	O
Proteina C reactivă	Determinarea gradului de activitate	O	O	O

	a procesului inflamator			
Complementul seric	Determinarea gradului de activitate a procesului inflamator și prognosticul bolii		<b>R</b>	<b>O</b>
Anticorpi antinucleari	Determinarea originii autoimune și prognosticului bolii (tabelul 2)		<b>R</b>	<b>O</b>
Anticorpi specifici SS	Antitopoizmeraza Anticentromer Antipolimeraza III		<b>R</b>	<b>O</b>
Capilaroscopia	Evidențiază în sclerodermie o reducere a numărului de anse capilare și lărgirea, distorsiunea celor rămase, zone avasculare, hemoragii etc. Se recomandă tuturor pacienților cu sindromul Raynaud pentru diagnosticarea precoce a SS.		<b>O</b>	<b>O</b>
ECG, EcoCG	Determinarea implicării cordului în proces patologic, suspectarea hipertensiunii pulmonare	<b>O</b>	<b>O</b>	<b>O</b>
Cateterismul părților drepte ale cordului	Confirmarea, determinarea tipului și severității hipertensiunii pulmonare			<b>O</b>
Cercetarea radiologică a cutiei toracice în 2 incidente	Determinarea implicării pulmonilor, pleurei, cordului în proces patologic	<b>R</b>	<b>O</b>	<b>O</b>
Spirometria	Determinarea precoce a implicării pulmonilor în proces patologic	<b>O</b>	<b>O</b>	<b>O</b>
Spirometria cu determinarea DLCO	Determinarea severității afectării pulmonare		<b>R</b>	<b>O</b>
USG organelor interne și a glandei tiroide	Determinarea implicării organelor interne în proces patologic	<b>R</b>	<b>R</b>	<b>O</b>
Cineradiografia esofagului	Determinarea severității afectării esofagului		<b>R</b>	<b>O</b>
USG articular	Aprecierea severității implicării aparatului locomotor în procesul patologic		<b>R</b>	<b>O</b>
Cercetarea radiologică a articulațiilor	Aprecierea implicării aparatului locomotor în procesul patologic		<b>R</b>	<b>O</b>
TC (CTHR)	Determinarea precoce a implicării pulmonilor în proces patologic		<b>O</b>	<b>O</b>
Lavajul bronhoalveolar	Confirmarea pneumopatiei interstițiale			<b>O</b>
FEGDS	Determinarea complicațiilor esofagiene ale bolii, depistarea GAVE		<b>R</b>	<b>O</b>
Manometria esofagului	Determinarea precoce a implicării esofagului în proces patologic			<b>R</b>
Cercetarea	Determinarea implicării intestinului			<b>R</b>

radiologică a intestinului	în proces patologic			
DEXA	Diagnosticarea osteoporozei secundare	<b>R</b>	<b>O</b>	<b>O</b>
Consultația specialiștilor – nefrolog, pulmonolog, oftalmolog etc.	Pentru efectuarea diagnosticului diferențial	<b>R</b>	<b>O</b>	<b>O</b>

**Nota: O-obligatoriu, R-recomandabil**

\*- cercetările care în prezent nu se efectuează în Republica Moldova.

**Tabelul 2. Autoanticorpi in sclerodermie [10, 11]**

<b>Autoanticorpi</b>	<b>Asocieri clinice</b>
<i>Antinucleari</i>	Prezenți la 90% din cazurile cu sclerodermie
<i>Anti-centromer</i>	Sclerodermie limitată, hipertensiune pulmonară, ciroza biliară primitivă, vârsta înaintată la debut
<i>Anti-topoizomeraza I</i>	Sclerodermie difuză, pneumopatie interstițială, afectare articulară, criză renală sclerodermică
<i>RNA polimeraza III</i>	Sclerodermie difuză, criza renală sclerodermică, GAVE, cancer
<i>Anti-U1 RNP</i>	Boala mixtă a țesutului conjunctiv, overlap sindrom
<i>Anti-fibrilarina (anti-U3 RNP)</i>	Sclerodermie difuză, afectare musculoscheletală, hipertensiune pulmonară
<i>Anti-Th/To RNP</i>	Sclerodermie limitată, hipertensiune pulmonară
<i>Anti-PM Scl</i>	Miozită
<i>Anti-Ku</i>	Overlap sindrom cu implicarea musculară
<i>Alții (antititulari)</i>	Diverse

#### **C.2.2.4. Diagnosticul diferențial [ 13]**

##### **Caseta 8. Diagnosticul diferențial a SS:**

- Alte maladii difuze a țesutului conjunctiv (artrita reumatoidă, lupusul eritematos sistemic, polimiozita idiopatică)
- Fasciita eozinofilă și alte boli sclerodermice (sclerodermia localizată, scleroderma Buschke, fibroza multifocală, sclerodermia indusă, pseudoscleroderma)
- Sindromul paraneoplasic
- Boli cu care se asociază sindromul Raynaud (caseta 9)

#### **Caseta 9. Boli cu care se asociază sindromul Raynaud (secundar):**

- Artrita reumatoidă
- Lupusul eritematos sistemic
- Polimiozita idiopatică
- Sindrom Sjogren
- Vasculite sistemice
- Ciroza biliară primitivă
- Sindromul de canal carpian
- Traumă vibratorie
- Degerătură
- Traumatizarea repetitivă și lezarea vaselor mari
- Compresii susținute (ex. cîrji)
- Ateroscleroză
- Tromboză
- Embolie
- Compresiuni externe
- Migrenă sau cefalee vasculară
- Angină pectorală Prinzmetal
- Sindrom paraneoplasic
- Feocromocitom
- Poliomielită
- Siringomieli
- Crioglobulinemie
- Paraproteimemie
- Policitemie
- Infecții (*parvovirus B19*, *Helicobacter pylori*)
- Substanțe chimice și medicamentoase (Bleomicina, Vinblastina, Clorură de polivinil,  $\beta$ -adrenoblocante, alcaloizi din seacă cornută, interferoni, estrogeni și progesteron, Nicotina)
- Anorexie nervoasă
- Algoneurodistrofie

#### **C.2.2.5. Criteriile de spitalizare**

##### **Caseta 10. Criteriile de spitalizare a pacienților cu SS:**

- Dificultăți în stabilirea diagnosticului
- Dezvoltarea complicațiilor bolii și/sau a tratamentului aplicat
- Boli concomitente severe/avansate
- Determinarea gradului de incapacitate de muncă

#### **C.2.2.6. Tratamentul [2,3, 5, 6,7,8,12,13,15,16]**

NOTĂ Produsele neînregistrate în Nomenclatorul de Stat al medicamentelor vor fi marcate cu asterisc (\*) și însoțite de o argumentare corespunzătoare pentru includerea lor în protocol.

##### **Caseta 11. Momentele principale în colaborarea medic-pacient**

- Educația pacienților
- Determinarea comună a scopului propus
- Monitorizarea de sine stătătoare a stării sale (pacientul este învățat să recunoască agravarea simptomelor bolii sau apariția celor noi)
- Control sistematic de către medic a stării actuale a bolii, revederea tratamentului și a respectării de către pacient a recomandărilor efectuate
- Elaborarea planului individual de tratament (se recomandă și familiarizarea cu efectele adverse principale a tratamentului)

### **Caseta 12. Obiectivele unui management adecvat al SS**

- Manifestări minime ale bolii
- Lipsa afectărilor severe ale organelor interne
- Lipsa complicațiilor bolii
- Lipsa adresărilor de urgență după ajutorul medical
- Lipsa limitării activității fizice
- Efecte secundare minime sau absente ale medicației aplicate
- Prevenirea deceselor cauzate de SS

### **Caseta 13. Scopurile tratamentului SS**

- Micșorarea simptomatologiei
- Prevenirea progresiei bolii
- Determinarea și tratamentul precoce a complicațiilor
- Minimalizarea disabilității pacienților

### **Caseta 14. Tratamentul nemedicamentos al SS**

- Evitarea expunerii la frig și variații mari de temperatură (protecția extremităților cu mănuși, șosete din țesături naturale, evitarea contactului cu obiecte reci, limitarea timpului petrecut afară în anotimpul rece sau în încăperi cu aer condiționat, evitarea băuturilor reci)
- Utilizarea intermitentă a unor tehnici de încălzire (imersia mâinilor în apă caldă timp de 5 minute de câteva ori pe zi, plasarea extremităților membrelor pentru un timp în mediu cald, în vreme ce corpul este expus la rece)
- Protecție împotriva stresului emoțional
- Încetarea fumatului
- Introducerea peștelui în dietă
- Evitarea hiperventilației
- Măsuri igienico-dietetice pentru prevenirea refluxului gastro-esofagian și a complicațiilor lui (somn cu căpățâul ridicat, evitarea centurilor strânse, a poziției aplicat în jos, a produselor ce scad presiunea sfincterului esofagian inferior (cafelei, tomatelor, citricelor))

### **Caseta 15. Tratamentul cu transplantarea celulelor stem hematopoetice [2,7,16]**

- Tratamentul cu transplantarea celulelor stem hematopoetice\* se recomandă pacienților cu boală progresivă cu risc de insuficiențe organice

**Nota:** \*-metode care actual nu sunt înregistrate în Republica Moldova

### **Caseta 16. Tratamentul imunosupresiv [2,7,8]**

Se indică în cazurile SS difuze, activității înalte a bolii, afectărilor organice severe

#### **Obligatoriu:**

- Cyclophosfamidum\* (în special la atingerea importantă a pulmonilor)
- Methotrexatum (controlează manifestările cutanate și activitatea bolii)

#### **Recomandabil:**

- Glucocorticosteroizii (activitate înaltă a bolii, varianta difuză, dar se evită dozele mai mari de 20 mg/zi (Prednisolonum))
- Mycophenolate mofetil (alternativa în afectarea pulmonară, controlul manifestărilor cutanate)
- Azatioprinum (efecte adverse la alte preparate)
- Preparate aminochinolonic (Hydroxychloroquine\* - în evoluție cronică și activitate minimală a bolii)
- Preparate biologice (Rituximabum - evoluția severă)

**Nota:** \*-medicamente și metode care actual nu sunt înregistrate în Republica Moldova

### **Caseta 17. Tratamentul afecțiunilor vasculare [2,6,7,8]**

Se indică la toți pacienții cu SS

#### **Obligatoriu:**

- Antagoniștii canalelor de calciu (Nifedipinum este preparatul de elecție)
- Inhibitorii PDE 5 (Sildenafilum, Tadalafilum)
- Prostanoizii (la prezența sindromului Raynaud sever (administrare parenterală – Alprostadilum\*, Iloprostum\*))

#### **Recomandabil:**

- Inhibitorii enzimei de conversie a angiotenzinei (Enalaprilum, Lisinoprilum, Ramiprilum etc.)
- Inhibitorii receptorilor a angiotenzinei II (Eprosartanum, Valsartanum,)
- Antagoniștii receptorilor endotelinei (Bozentanum\*, Ambrisentanum\*, Macitentanum \*)
- Inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (Fluoxetinum)
- Blocatorii alfa-adrenergici (Prazosinum\*)
- Statine (Simvastatinum, Atorvastatinum, Rozuvastatinum etc.)
- Antiagregantele (în special, Pentoxifyllinum)
- Enzimoterapia (combinație de enzime proteolitice)
- Simpatectomia digitală (+/- injectarea toxinului botulinic) sunt recomandate în cazuri severe, refractare

**Nota:** \*-medicamente care actual nu sunt înregistrate în Republica Moldova

### **Caseta 18. Tratamentul manifestărilor cutanate[2,7]**

- Methotrexatum este recomandat pacienților cu modificări cutanate sclerodermice importante, în special în faza precoce ai formei difuze
- Creme hidratante, aplicații cu parafină și alte mijloace cosmetice ce pot ajuta la păstrarea flexibilității pielii și scad susceptibilitatea la microtraumatisme
- Pruritul persistent, frecvent în SS timpurie, indică necesitatea de tratament oral cu antihistaminice
- Telangiectaziile pot deranja estetic sau prin hemoragii după microtraumatisme și de aceea pot fi mascate prin tehnici cosmetice sau înlăturate prin coagulare cu laser
- Calcificările subcutanate pot fi înlăturate, când sunt supărătoare, pe cale chirurgicală sau se pot folosi litotripsia extracorporală, laser terapia, introducerea intalezională a corticosteroizilor. Opțiunile terapeutice pentru calcificări sunt bisfosfonații, antagoniștii canalelor de calciu (în special, Diltiazemum), Colhicinum, Infliximabum, Imunoglobulina intravenoasă\*, Minociclinum\*, Rituximabum și Varfarinum (ultima în fazele precoce)
- Ulcerațiile trebuie tratate topic cu antibiotice, în scopul prevenirii suprainfecției; când aceasta s-a dezvoltat, se poate recurge la terapie sistemică cu antibiotice și uneori la debridare chirurgicală.

**Nota:** \*-medicamente care actual nu sunt înregistrate în Republica Moldova

### **Caseta 19. Tratamentul crizei renale sclerodermice [2,7,12]**

- Survine mai ales în stadiul timpuriu al SS, în special în forma difuză a bolii
- Corticosteroizii, în doze de peste 20 mg/zi echivalent Prednisolonum, constituie un factor de risc pentru CRS
- Deși instituirea pe o scară largă a tratamentului cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotenzinei II în hipertensiunea arterială la pacienții cu SS, împreună cu progresele terapeutice din insuficiența renală acută, au îmbunătățit semnificativ rata de supraviețuire, prognosticul CRS deja instalate este încă rezervat, peste 30% din pacienți necesitând hemodializa cronică sau transplant renal
- La pacienții cu CRS instalată, agenții hipotensori puternici ca Nitroprusiatum sau Labetalolum în administrare intravenoasă trebuie evitați, deoarece pot agrava leziunea renală (prin vasodilatație sistemică excesivă, provoacă hipovolemie relativă și hipoperfuzie renală)

- Din aceleași considerente este recomandată evitarea diureticelor
- Agenții cu potențial nefrototoxic, ca antiinflamatoriile nesteroidiene și substanțele de contrast iodate, sunt absolut contraindicați
- Hipertensiunea arterială se tratează cu IECA, cum ar fi Quinaprilum\*, Captoprilum sau Enalaprilum, asociați cu blocați ai canalelor de calciu
- La pacienții cu vome frecvente, se poate încerca Nifedipinum sublingual sau Hidralazinum subcutanat
- Un alt tratament util îl reprezintă prostanoizii intravenos
- Monitorizarea funcției renale este obligatorie, pentru introducerea la nevoie a hemodializei de scurtă durată sau a dializei peritoneale
- După CRS, funcția renală se poate reface, astfel încât o parte din pacienți pot renunța la hemodializa; recuperarea funcțională este un proces lent, care se extinde pe aproximativ 2 ani după CRS; din această cauză, o eventuală decizie de transplant renal nu trebuie luată în această perioadă.

**Nota:** \*-medicamente care actual nu sunt înregistrate în Republica Moldova

#### **Caseta 20. Tratamentul pneumopatiei interstițiale [2,7,8]**

- Tratamentul de elecție este imunosupresia agresivă cu Cyclophosfamidum\* (pulsuri lunare intravenoase sau tratament zilnic per os) în asociere cu Prednisolonum per os în doze mici (de ex., 20 mg la 2 zile)
- Mycophenolate mofetil poate fi folosit ca alternativa Cyclophosfamidum\* sau pentru terapie de susținere
- Investigațiile instrumentale și testele funcționale se repetă pentru evaluarea răspunsului terapeutic la fiecare 3-6 luni, tratamentul extinzându-se pe durata a cel puțin 12 luni.

**Nota:** \*-medicamente care actual nu sunt înregistrate în Republica Moldova

#### **Caseta 21. Tratamentul hipertensiunii pulmonare [2,3,5,7]**

- Inhibitorii PDE5 (Sildenafilum, Tadalafilum) sunt cele mai recomandate remedii
- Dintre terapiile actuale, prostaglandinele sintetice (mai ales Iloprostum\* și Epoprostenolum\* în administrare intravenoasă ambulatorie continuă, Treprostinilum\*) au oferit rezultate favorabile
- Agoniști solubili ale guanilat ciclazei (Riocigulatum\*)
- Antagoniștii receptorilor endotelinei (Bozentanum\*, Ambrisentanum\*, Macitentanum\*)
- Alte vasodilatatoare care au mai fost încercate au dovedit beneficii minime; printre ele se numără blocații canalelor de calciu (monoterapie), IECA, Ketanserinum\*, Prazosinum\*, nitrații, Hidralazinum\*
- Arsenalul terapeutic al hipertensiunii pulmonare din SS mai cuprinde: oxigenoterapia continuă ambulatorie cu debite mici, anticoagulantele orale (pentru profilaxia trombozelor), digitalicele și Spironolactonum în doze mici pentru susținerea funcției ventriculului drept, transplant pulmonar.

**Nota:** \*-medicamente care actual nu sunt înregistrate în Republica Moldova

#### **Caseta 22. Tratamentul afectării cardiace[2,7,8]**

- Insuficiența cardiacă sistolică - terapia imunosupresivă +/- pacemaker, implantarea defibrilatorului cardiac, IECA și Carvedilolum
- Insuficiență cardiacă diastolică cu fracția de ejeție a ventriculului stâng păstrată - diuretice (Spironolactonum și Furosemidum), blocații canalelor de calciu

#### **Caseta 23. Tratamentul afectării digestive[2,7,8]**

- Măsuri igienico-dietetice (ridicarea capului patului sau evitarea decubitului postprandial, evitarea centurilor strânse și a altor condiții ce cresc presiunea intraabdominală, excluderea alimentelor ce scad presiunea sfincterului esofagian inferior (citrice, cafea, tomate etc.)
- Utilizarea antiacidelor, a blocantele receptorilor H<sub>2</sub> histaminergici (Famotidinum) și mai ales



inhibitorilor pompei protonice (Omeprazolum, Lansoprazolum)

- Uneori, sunt necesare doze mari de Omeprazolum pentru vindecarea esofagitei de reflux
- Beneficii suplimentare pot fi obținute prin asocierea Metoclopramidum, Domperidonum pentru combaterea spasmului sau a hipoperistaltismului esofagian
- Proliferarea excesivă a florei bacteriene din intestinul subțire, favorizată de scăderea peristaltismului, este de asemenea destul de frecventă, determinând un sindrom de malabsorbție cu diaree cronică. Tratamentul cu antibiotice cu spectru larg este, de obicei, destul de eficace
- Nutriția parenterală să indică pacienților cu scăderea severă a masei corporale refractară la suplimentarea enterală
- Telangiectaziile mucoasei gastrice pot fi tratate prin fotocoagulare cu laser.

#### **Caseta 24. Tratamentul afectării musculoscheletale**

- Importanță deosebită în prevenirea sechelelor afectării musculoscheletale o are kinetoterapia zilnică, paralel cu proceduri fizicale
- Glucocorticosteroizii sunt în general de evitat, din cauza efectelor secundare pe termen lung și a relației cu criza renală sclerodermică
- Preparatele antiinflamatorii nesteroidiene (Diclofenacum, Piroxicamum etc.) în doze obișnuite pot fi utilizate în tratamentul SS (de exemplu, în combinație cu preparate aminochinolinice (desoxiclorochina)) în prezența sindromului articular sau la micșorarea dozei glucocorticosteroizilor, dar administrarea lor izolată e insuficientă pentru inhibarea activității procesului. AINS pot contribui la deteriorarea funcției renale și a controlului hipertensiunii arteriale și pot agrava esofagita de reflux (nu însă când se administrează și inhibitori de pompă protonică). AINS care inhibă specific ciclooxygenaza 2 (Nimesulidum, Meloxicamum, Tenoxicamum, Etodolacum, Etoricoxibum) par a fi mai superiori.

#### **Caseta 25. Tratamentul de recuperare**

- În tratamentul complex al SS este inclusă gimnastica curativă, masajul și tratamentul local.
- Local sub formă de aplicații se recomandă folosirea soluției 50-70% de Dimethylsulfoxidum, e posibilă asocierea cu corticosteroizi, preparate vasculare și antiinflamatorii, enzimatice: la cură 10 aplicații câte 30-40 min. La suportarea satisfăcătoare a Dimethylsulfoxidum, cure repetate sau mai îndelungate
- În lipsa activității sau activitatea minimală a procesului se admite folosirea procedeelelor termice (parafină etc.), la fel și electroprocedurilor – electroforeza sau ionoforeza cu Hialuronidasum pe mâini și picioare, folosirea ultrasunetului, lasero-terapie, acupunctura etc.
- Tratamentul balneosanatorial se indică bolnavilor cu evoluția cronică a SS și include acțiunile de recuperare cu folosirea diferențiată a balneo-, fizio-, fangoterapiei și a altor factori sanatoriali
- La afectarea pielii un efect pozitiv îl au băile sulfhidrice și cu bioxid de carbon, la afectarea aparatului locomotor – băi cu radon, la contracturi fibroase – peloidoterapie
- Balneo-fangoterapia, de obicei, se combină cu terapia medicamentoasă indicată inițial și alte metode de tratament.

#### **Caseta 26. Tratamentul complicațiilor SS [7,8]**

- Hipertensiune arterială (IECA, inhibitorii receptorilor a angiotenzinei II etc.)
- Hipertensiunea pulmonară (caseta 20)
- Ulcere cutanate (tratament local cu preparate antibacteriene, cicatricizante)
- Boala de reflux gastro-esofagian (inhibitorii pompei de proton (Omeprazolum, Lansoprazolum), blocantele receptorilor H<sub>2</sub> histaminergici (Famotidinum), prokineticele (Metoclopramidum)
- Sindromul de malabsorbție (antibiotice (Ciprofloxacinum, Erythromycinum, Doxacyclinum, Sulfamethoxazolum+Trimethoprimum, Metronidazolum), prokinetice (Metoclopramidum)

### C.2.2.7. Supravegherea pacienților

#### Caseta 27. Supravegherea pacienților cu SS

- Numărul vizitelor la medic depinde de forma clinică a bolii, frecvența exacerbărilor și gradul de activitate a maladiei
- După exacerbare și după inițierea sau modificarea tratamentului imunosupresiv/antifibrotic vizitele la medic se fac peste 2-4 săptămâni
- Pacienții ce administrează tratament imunosupresiv/antifibrotic necesită a monitorizare continuă ce privește dezvoltarea efectelor adverse ale medicației (hemoleucograma (monitorizată de 2 ori pe lună) și transaminazele (monitorizate o dată pe lună);
- Pacienții ce administrează tratament per os cu glucocorticosteroizi sunt incluși în grupul de risc pentru osteoporoză (vezi protocolul respectiv)

### C.2.3. Complicațiile sclerodermiei sistemice

#### Caseta 28. Complicațiile SS [8]

- Ulcere, necroze, gangrene digitale
- Hipertensiunea pulmonară
- Insuficiența respiratorie
- Insuficiența cardiacă
- Insuficiența renală
- Boala de reflux gastro-esofagian, reflux-esofagită
- Sindromul de malabsorbție
- Hemoragii gastrointestinale
- Pseudoobstrucția intestinală

### C.2.4. Stările de urgență

#### Caseta 29. Criza renală sclerodermică [12]

- Nefropatia acută (criză renală sclerodermică) cu debutul rapid a hipertensiunii arteriale maligne, deteriorare a funcției renale, modificarea sedimentului urinar
- Factori de risc pentru această variantă sunt durata bolii < 4 ani, scleroza cutanată difuză și rapid progresantă, anemia recent apărută, afectarea cardiacă recentă (ex. pericardita sau insuficiența cardiacă congestivă), prezența anticorpilor anti-RNA-polimerasa III și terapia cu corticosteroizi (Prednisolonum >15 mg/zi)
- Evoluția este severă în special la pacienții de sex masculin, cu debut la o vîrstă mai mare și cu o creatinemie la debut de peste 3 mg/dl
- Tratamentul (caseta 18)

#### Caseta 30. Manifestările clinico-paraclinice a crizei renale sclerodermice

- Debutul este acut, mai frecvent iarna, interesînd în special bolnavii cu forma difuză de boală
- Simptoamele clinice se datoresc hipertensiunii arteriale maligne și constau în cefalee intensă, tulburări de vedere, semne de insuficiență cardiacă (dispnee, insuficiență ventriculară stînga rapid progresivă), semne neurologice (stare confuzională, convulsii) și apariția rapidă a oliguriei. Hipertensiunea arterială este frecvent asociată cu modificări ale fundului ocular (hemoragii, exudate, edem papilar) și cu creșterea reninei plasmatice
- Modificări hematologice: anemie hemolitică microangiopatică, trombocitopenie
- Examenul de urină: proteinurie (dar este nespecifică, putînd fi prezentă și pînă la dezvoltarea CRS) pînă la 2g/24 ore, microhematurie și, uneori, cilindri granulari
- Retenția azotată: este prezentă și valorile creatininei serice cresc cu o rată de 1-2 mg/dl/zi
- Creșterea marcată a reninei plasmatice (valori de peste 10 ori normalul), însoțită de creșterea angiotenzinei II.

## D. RESURSELE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI

<p><b>D.1. Instituțiile de asistență medicală primară</b></p>	<p><b>Personal:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Medic de familie</li> <li>• Asistenta medicului de familie</li> </ul> <p><b>Aparataj, utilaj:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tonometru</li> <li>• Fonendoscop</li> <li>• Electrocardiograf</li> <li>• Radiograf (CS de nivel raional)</li> <li>• Laborator clinic pentru determinarea: hemoleucogramei, urogramei</li> </ul> <p><b>Medicamente:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Blocanții canalelor de calciu (Nifedipinum, Amlodipinum)</li> <li>• Inhibitorii enzimei de conversie a angiotenzinei (Enalaprilum, Lisinoprilum)</li> <li>• Inhibitorii receptorilor angiotenzinei II (Eprosartanum, Valsartanum)</li> <li>• Antiagregantele (Pentoxifylinum)</li> <li>• Corticosteroizi (Prednisolonum, Methylprednisolonum)</li> <li>• Inhibitorilor pompei protonice (Omeprazolom, Lansoprazolum)</li> </ul>
<p><b>D.2. Instituțiile/secțiile de asistență medicală specializată de ambulatoriu</b></p>	<p><b>Personal:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Medic reumatolog</li> <li>• Medic funcționalist</li> <li>• Medic imagist</li> <li>• Medic laborant</li> <li>• Asistente medicale</li> </ul> <p><b>Aparataj, utilaj:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tonometru</li> <li>• Fonendoscop</li> <li>• Electrocardiograf</li> <li>• Radiograf</li> <li>• Spirograf</li> <li>• Ultrasonograf</li> <li>• Fibrogastroskop</li> <li>• Laborator clinic pentru determinarea: hemoleucogramei, urogramei, indicilor biochimici</li> <li>• Laborator imunologic</li> <li>• Laborator microbiologic</li> </ul> <p><b>Medicamente:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Blocanții canalelor de calciu (Nifedipinum, Amlodipinum)</li> <li>• Inhibitorii enzimei de conversie a angiotenzinei (Enalaprilum, Lisinoprilum, Ramiprilum)</li> <li>• Inhibitorii receptorilor angiotenzinei II (Eprosartanum, Valsartanum)</li> <li>• Antiagregantele (Pentoxifylinum)</li> <li>• Glucocorticosteroizi (Prednisolonum, Methylprednisolonum)</li> <li>• Cyclophosphamidum*</li> <li>• Methotrexatum</li> <li>• Prochinetice (Metoclopramidum, Domperidonum)</li> <li>• Inhibitorilorii pompei protonice (Omeprazolom, Lansoprazolum)</li> </ul>

<b>D.3. Instituțiile de asistență medicală spitalicească: secțiile de reumatologie ale spitalelor municipale și republicane</b>	<b>Personal:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Medic reumatolog</li> <li>• Medic funcționalist</li> <li>• Medic imagist</li> <li>• Medici laboranți</li> <li>• Asistente medicale</li> <li>• Acces la consultații calificate: neurolog, nefrolog, gastrolog, endocrinolog, pneumolog, chirurg, stomatolog</li> </ul>
	<b>Aparataj, utilaj:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tonometru</li> <li>• Fonendoscop</li> <li>• Electrocardiograf</li> <li>• Eco-cardiograf cu regim Doppler</li> <li>• Cabinet radiologic</li> <li>• Tomograf computerizat spiralat</li> <li>• Spirograf</li> <li>• Capilaroscop</li> <li>• Glucometru portabil</li> <li>• Ultrasonograf</li> <li>• Fibrogastroscoap</li> <li>• Laborator clinic pentru determinarea: hemoleucogramei, urogramei, indicilor biochimici</li> <li>• Laborator imunologic</li> <li>• Laborator microbiologic</li> <li>• Serviciul anatomo-patologic cu citologie</li> </ul>
	<b>Medicamente:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cyclophosfamidum*</li> <li>• Methotrexatum</li> <li>• Corticosteroizii</li> <li>• Azatioprinum</li> <li>• Mycophenolate mofetil</li> <li>• preparate aminochinolonic (Hydroxychloroquine *)</li> <li>• blocații canalelor de calciu (Nifedipinum, Amlodipinum)</li> <li>• inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (Enalaprilum, Lisinoprilum, Ramiprilum)</li> <li>• inhibitorii receptorilor a angiotenzinei II (Eprosartanum, Valsartanum)</li> <li>• prostanoidi (Alprostadilum*, Iloprostum*)</li> <li>• antagoniștii receptorilor endotelinei (Bozentanum*)</li> <li>• inhibitorii PDE 5 (Sildenafilum, Tadalafilum)</li> <li>• antiagregantele (Pentoxifylinum)</li> <li>• AINS (Meloxicamum, Etoricoxibum)</li> <li>• inhibitorilor pompei protonice (Omeprazolom, Lansoprazolom)</li> <li>• prokinetice (Metoclopramidum, Domperidonum)</li> <li>• preparate enzimatic</li> </ul>

**Nota:** \*-medicamente care actual nu sunt înregistrate în Republica Moldova

## E. INDICATORI DE PERFORMANȚĂ CONFORM SCOPURILOR PROTOCOLULUI

No	Scopurile protocolului	Indicatori	Metoda de calculare a indicatorului	
			Numărător	Numitor
1.	A spori numărul pacienților cu SS, care <i>beneficiază de educație în domeniul sclerodermiei sistemice</i> în instituțiile medico-sanitare	Ponderea pacienților cu SS veniți în instituțiile medico-sanitare pe parcursul ultimilor 3 luni căroră în mod documentat li s-a oferit informație în domeniul sclerodermiei sistemice (discuții, ghidul pacientului cu SS etc.) (în%)	Numărul pacienților cu SS veniți în instituțiile medico-sanitare pe parcursul ultimilor 3 luni căroră în mod documentat li s-a oferit informație în domeniul sclerodermiei sistemice (discuții, ghidul pacientului cu SS etc.) pe parcursul ultimului an $\times 100$	Numărul total de adresări în instituțiile medico-sanitare pe parcursul ultimilor 3 luni a pacienților cu diagnostic confirmat de SS, pe parcursul ultimului an
2.	A spori ponderea pacienților prin SS <i>cu diagnosticul precoce de sclerodermie sistemică</i>	Ponderea pacienților cu diagnosticul precoce de sclerodermie sistemică (în%)	Numărul pacienților cu diagnostic confirmat de SS la care diagnosticul a fost stabilit în primele 6 luni de la apariția simptomelor pe parcursul ultimului an $\times 100$	Numărul total de pacienți cu diagnostic confirmat de SS, care se află sub supravegherea medicului de familie și specialist pe parcursul ultimului an.
3.	A spori <i>calitatea examinării clinice și paraclinice</i> a pacienților cu SS	Ponderea pacienților cu SS căroră li s-a efectuat volumul necesar de examinări clinico-paraclinice cum pentru stabilirea diagnosticului de sclerodermie sistemică așa și pentru evaluarea dinamică a bolii (în%)	Numărul pacienților cu SS căroră li s-a efectuat volumul necesar de examinări clinico-paraclinice cum pentru stabilirea diagnosticului de sclerodermie sistemică așa și pentru evaluarea dinamică a bolii pe parcursul ultimului an $\times 100$	Numărul total de pacienți cu diagnostic confirmat de SS, care se află sub supravegherea medicului de familie și specialist pe parcursul ultimului an
4.	A spori numărul de pacienți cu SS <i>la care boala este tratată adecvat și complex</i>	Ponderea de pacienți cu SS la care boala a fost tratată adecvat și complex (în%)	Numărul de pacienți cu SS la care boala a fost tratată adecvat și complex pe parcursul ultimului an $\times 100$	Numărul total de pacienți cu diagnostic confirmat de SS, care se află sub supravegherea medicului de familie și specialist pe parcursul ultimului an

## ANEXE

### Anexa 1. Scorul activității SS (EUSTAR)

Parametrii	Scorul
Scorul Rodnan modificat >14	1
Modificări cutanate sclerodermice (în special sclerodactilia)	0,5
Agravarea modificărilor cutanate pe parcursul ultimii luni	2
Necroze digitale	0,5
Agravarea manifestărilor vasculare (sindromul Raynaud) pe parcursul ultimii luni	0,5
Artrite (cu excepția inflamației articulare sau periarticulare cauzate de depozitarea cristalelor de hidroxiapatită)	0,5
Agravarea manifestărilor cardio-pulmonare pe parcursul ultimii luni	2
Scăderea DLCO (cu $\geq 80\%$ de la valorile predictive)	0,5
VSH > 30	1,5
Hipocomplementemia	1

Nota: SS se consideră activă la scorul  $\geq 3$

### Anexa 2. Scorul Rodnan modificat (se determină intensitatea modificărilor cutanate sclerodermice)

Zona evaluată		0-normal	1-ușor	2-moderat	3-sever
Față					
Torace anterior					
Abdomen					
Brațul	Dreapta Stînga				
Antebrațul	Dreapta Stînga				
Partea dorsală a mîinilor	Dreapta Stînga				
Degetele mîinilor	Dreapta Stînga				
Coapsa	Dreapta Stînga				
Gamba	Dreapta Stînga				
Planta	Dreapta Stînga				

Notă: scorul cutanat total este suma scorurilor individuale (max 51)



	Bazinduse pe rezultatele TCR de calitate înaltă efectuate pe populația heterogenă cu HP, inclusiv HP din maladiile difuze ale țesutului conjunctiv, alții analogi ai prostaciclinoi ( <b>Iloprostum*</b> , <b>treprostinilum*</b> ) au fost înregistrați pentru tratamentul HP din maladiile difuze ale țesutului conjunctiv. Analogii prostaciclinoi trebuie considerați pentru tratamentul pacienților cu SS-PAH.	<b>B</b>
<b>Afectarea cutanată și pulmonară (pneumopatie interstițială SS-PI)</b>	Două TCR și reanaliza lor au demonstrat că <b>Metothrexatum</b> ameliorează scorul cutanat în SS difuză precoce. Efectul pozitiv pentru alte afectări organice nu a fost confirmat. Metotrexatul poate fi considerat pentru afectările cutanate în SS difuză precoce. Bazinduse pe rezultatele a două TCR de înaltă calitate, în pofida toxicității cunoscute, <b>Cyclophosfamidum*</b> trebuie considerată pentru tratamentul SS-PI, în special la pacienți cu SS și PI progresivă. Referitor la <b>transplantarea celulelor stem hematopoetice*</b> (TCSH) două TCR au demonstrat ameliorarea manifestărilor cutanate și stabilizarea funcțională ai pulmonilor la pacienții cu SS și un TCR mare a raportat ameliorarea supraviețuirii la pacienții cu SS în comparație cu ciclofosfamida în ambele trialuri. TCSH trebuie considerată pentru tratamentul pacienților selectivi cu SS rapid progresantă și risc de insuficiență de organe. Luând în vedere riscul înalt a efectelor adverse și mortalității precoce dependente de acest tratament, foarte important este selecția atentă a pacienților cu SS pentru el și experiența echipei medicale.	<b>A</b> <b>A</b> <b>A</b>
<b>Criza renală sclerodermică (CRS)</b>	Cîteva studii de cohortă au demonstrat beneficiul asupra supraviețuirii al <b>inhibitorilor enzimei de conversie ai angiotensinei</b> la pacienții cu CRS. Experții recomandă utilizarea imediată a IECA în tratamentul CRS. Cîteva studii retrospective au sugerat că <b>corticosteroizii</b> sunt asociați cu riscul înalt al CRS. Tensiunea arterială și funcția renală trebuie atent monitorizată la pacienții cu SS tratați cu corticosteroizi.	<b>C</b> <b>C</b>
<b>Afectarea tractului digestiv la pacienții cu SS</b>	În pofida absenței TCR mari, specifice experții recomandă <b>inhibitorii pompei de proton (IPP)</b> pentru tratamentul refluxului gastroesofagian și prevenirea ulcerelor și stricturilor esofagiene. În pofida absenței TCR la pacienții cu SS, experții recomandă <b>preparatele prokinetice</b> pentru managementul dereglărilor de motilitate simptomatice (disfagie, BRGE, sațietate precoce, meteorism, pseudo-obstrucție intestinală etc.) În pofida absenței TCR la pacienții cu SS, experții recomandă folosirea <b>antibioticilor de spectru larg</b> în tratamentul proliferării excesive a florei bacteriene din intestinul subțire.	<b>B</b> <b>C</b> <b>D</b>



#### Anexa 4. Medicamentele principale folosite în tratamentul SS

Exemple de medicamente	Dozaj	Doza zilnică	Numărul de administrări zilnice
Cyclophosamidum*	50, 100, 200, 500 și 1000 mg	50-1000 mg/zi	1-2
Methotrexatum	2,5 și 10 mg	7,5-15 mg/săpt.	1-4 ori pe săptămână
Prednisolonum	1,5, 10 mg 25, 30, 40 mg	2,5-100 mg	1-2
Metylprednisolonum	4, 16, 32, 100 mg 8, 20, 40, 100, 125, 250, 500 și 1000 mg	2-1000 mg	1-2
Azatioprinum	50, 100 mg	50-200 mg/zi	1-2
Mycophenolate mofetil	250, 500 mg	1000-3000 mg	2
Desoxiclorochinum*	200 mg	200-400 mg	1-2
Nifedipinum	10, 20 mg	10-30 mg/zi	3
Amlodipinum	5, 10 mg	5-20 mg/zi	1
Enalaprilum	2,5, 5, 10, 20 mg	5-40 mg/zi	2
Lizinoprilum	5, 10, 20 mg	5-20 mg/zi	1
Losartanum	12,5, 50 mg	12,5-100 mg/zi	1
Eprosartanum	400 mg	400-800 mg	1
Alprostadilum*	20 mcg	0,1-0,4 mcg/kg/min	1
Pancreatinum + Papainum + Bromelinum + Tripsinum + Lipasum + Amylasum + Chimotripsinum + Rutosidum trihidras		9-15 pastile	3
Pentoxifyllinum	400, 600 mg	1200 mg/zi	2-3

**Nota:** \*-medicamente care actual nu sunt înregistrate în Republica Moldova

**Anexa 5. Formular de consultație la medicul de familie pentru pacienții cu SS**

<b>Factorii evaluați</b>	<b>Data</b>	<b>Data</b>	<b>Data</b>	<b>Data</b>
<b>Scorul Rodnan modificat</b>				
<b>Distanța de la degetul mediu pînă la palmă (mm)</b>				
<b>Prezența complicațiilor vasculare: ulcere, cicatrice, gangrene (da/nu)</b>				
<b>Forța musculară (0-5 baluri)</b>				
<b>Numărul articulațiilor dolore</b>				
<b>Numărul articulațiilor tumefiate</b>				
<b>Dispneea (da/nu)</b>				
<b>Disfagia (da/nu)</b>				
<b>FCC (bătăi/minut)</b>				
<b>TA (mm Hg)</b>				
<b>Hemoleucograma</b>				
<b>Urograma</b>				
<b>Ureea (mmol/l)</b>				
<b>Creatinina (mmol/l)</b>				
<b>Spirografia</b>				
<b>Radiografia cutiei toracice în 2 incidente</b>				
<b>ECG</b>				

## **Anexa 6. Ghidul pacientului cu SS**

### ***Sclerodermia sistemică la adult (ghid pentru pacienți)***

#### **Introducere**

Acest ghid descrie asistența medicală și tratamentul persoanelor cu sclerodermie sistemică în cadrul serviciului de sănătate din Republica Moldova. Aici se explică indicațiile adresate atât persoanelor cu sclerodermie sistemică, cât și membrilor familiei acestora sau celor ce doresc să afle mai multe despre această boală.

Ghidul vă va ajuta să înțelegeți mai bine opțiunile de îngrijire și tratament care trebuie să fie disponibile în Serviciul de Sănătate. Nu sunt descrise în detalii maladia în sine sau analizele și tratamentul necesar. Aceste aspecte le puteți discuta cu cadrele medicale: medicul de familie, asistentă medicală. În ghid veți găsi exemple de întrebări pe care le puteți adresa pentru a obține mai multe explicații. Sunt prezentate, de asemenea, unele surse suplimentare de informații și sprijin.

#### **Indicațiile din ghidul pentru pacienți acoperă:**

- Modul în care medicii trebuie să stabilească dacă o persoană are sclerodermie sistemică
- Modul în care factorii stilului de viață și a mediului înconjurător pot să influențeze evoluția sclerodermiei sistemice
- Prescrierea medicamentelor pentru tratarea sclerodermiei sistemice
- Modul în care trebuie să fie supravegheat un pacient cu sclerodermie sistemică.

#### **Asistența medicală de care trebuie să beneficiați**

Tratamentul și asistența medicală de care beneficiați trebuie să ia în considerație necesitățile și preferințele Dvs. personale și aveți dreptul să fiți informați pe deplin și să luați decizii împreună cu cadrele medicale care vă tratează. În acest scop, cadrele medicale trebuie să vă ofere informații pe care să le înțelegeți și care să fie relevante pentru starea Dvs. Toate cadrele medicale trebuie să vă trateze cu respect, sensibilitate și înțelegere și să vă explice simplu și clar ce este sclerodermia sistemică și care este tratamentul cel mai potrivit pentru Dvs.

Informația pe care o primiți de la cadrele medicale trebuie să includă detalii despre posibilele avantaje și riscuri ale diferitor tratamente. Tratamentul și asistența medicală de care beneficiați, precum și informațiile pe care le primiți despre acestea, trebuie să ia în considerație toate necesitățile religioase, etnice sau culturale pe care le puteți avea. Trebuie să se ia în considerație și alți factori suplimentari, cum sunt dezabilitățile fizice sau de citire, problemele de vedere sau auz sau dificultățile de citire sau vorbire.

#### **Sclerodermia sistemică**

Sclerodermia sistemică este o maladie reumatică multisistemică, cu cauză neidentificată și dezvoltarea fibrozei (îngroșarea și îndurarea) țesuturilor (mai ales a pielii), vasopatia vaselor sanguine mici cu afectarea organelor interne (tractului gastro-intestinal, pulmonilor, cordului, rinichilor și altor organe). Sclerodermia modifică aspectul pielii. În formele severe, boala afectează și organele interne. Se știe pînă în prezent că apare din cauza unei dereglări a sistemului imunitar, însă nu se cunoaște deocamdată mecanismul prin care se declanșează. Sclerodermia este răspîndită mai frecvent la femei decît la bărbați.

Boala are două forme: sistemică și localizată. Sclerodermia sistemică are la debut manifestări similare celor din sindromul Raynaud, cu crize de vasospasm, care se repetă periodic: la frig sau la contactul cu apa rece, degetele mîinilor se învinețesc, sînt dureroase, apare o senzație de amorțeală și de căldură. În timp, după cîțiva ani, degetele își modifică aspectul: se subțiază, au vîrfurile ascuțite, pielea își pierde elasticitatea, devine rigidă, uscată și perfect întinsă, iar articulațiile sînt umflate și anchilozate. Unele degete pot rămîne fixate în semiflexie. Se poate ajunge pînă la ulcerații și distrucții a ultimelor falange. Sclerodermia este cunoscută îndeosebi pentru modificările pe care le aduce la nivelul pielii feței, care devine rigidă, imobilă și perfect întinsă, dar nenatural. Mimica dispare, ridurile se șterg, ochii devin bulbucați, nasul ascuțit, gura strînsă, iar buzele subțiri dezvelesc arcada dentară. Uneori, scleroza cutanată de la nivelul feței progresează și cuprinde gîtul, iar în cazurile foarte grave afectează întreg tegumentul, ca o carcasă. La aceste manifestări se pot adăuga vinișoare dilatate, calcificări ale pielii, ulcerații cutanate, tulburări de pigmentație. Pot fi afectate și cordul, aparatul digestiv (în special mucoasa bucală sau cea esofagiană, provocînd tulburări de înghițire), sistemul osteoarticular, muscular

sau cel nervos. În asemenea situații se impune atât un consult dermatologic, cât și unul de medicină internă.

Tratamentul variază în funcție de stadiul bolii. Medicii pot administra vasodilatatoare, antiinflamatoare, antifibrozante, în formele rapid progresive recomandându-se corticoterapie sistemică sau citostatice.

#### **Măsuri de caracter general care previn apariția complicațiilor bolii:**

- Evitarea expunerii la frig și variații mari de temperatură (protecția extremităților cu mănuși, șosete din țesături naturale, evitarea contactului cu obiecte reci, limitarea timpului petrecut afară în anotimpul rece sau în încăperi cu aer condiționat, evitarea băuturilor reci)
- Utilizarea intermitentă a unor tehnici de încălzire (imersia mâinilor în apă caldă timp de 5 minute de câteva ori pe zi, plasarea extremităților membrelor pentru un timp în mediu cald, în vreme ce corpul este expus la rece)
- Protecție împotriva stresului emoțional
- Încetarea fumatului
- Introducerea peștelui în dietă
- Evitarea hiperventilației
- Măsuri igienico-dietetice pentru prevenirea refluxului gastro-esofagian și a complicațiilor lui (somn cu căpățiul ridicat, evitarea centurilor strânse, a poziției aplicat în jos, a produselor ce scad presiunea sfincterului esofagian inferior (cafelei, tomatelor, citricelor, ciocolatei)).

#### **Instruire și echipament**

Medicii de familie și asistentele medicale trebuie să fie instruiți cum să examineze un pacient cu sclerodermia sistemică.

#### **Diagnosticarea sclerodermiei sistemice**

Medicul de familie va stabili diagnosticul de sclerodermie sistemică și va aprecia severitatea bolii în baza rezultatelor examenului clinic și a rezultatelor testelor de laborator pe care le va indica obligator tuturor pacienților.

#### **Testele și analizele obligatorii**

Analizele trebuie să includă analize de sînge (generală, biochimică și imunologică), de urină. Spirometria și radiografia cutiei toracice la fel va fi o parte componentă în stabilirea diagnosticului prin prezența semnelor de fibroză și excluderea altor leziuni pulmonare. Medicul va decide și necesitatea efectuării tomografiei computerizate și a lavajului bronhoalveolar. Mai este necesar efectuarea electrocardiografiei, ecocardiografiei, ultrasonografiei organelor interne, uneori cercetării radiologice a esofagului, intestinului.

**După obținerea rezultatelor testelor și analizelor** medicul de familie trebuie se discute datele obținute și să vă comunice modalitățile de tratament.

#### **Tratamentul medicamentos**

Dacă diagnosticul de sclerodermie sistemică este deja stabilit, medicul evaluează severitatea bolii și criteriile de spitalizare.

Diagnosticul de sclerodermie sistemică odată stabilit necesită modificarea stilului de viață și inițierea tratamentului conform formei clinice a bolii, a gradului ei de activitate, afectărilor organelor concrete. Medicamentele prescrise se folosesc, de obicei, timp îndelungat. Medicul trebuie se va familiarizeze cu efectele lor adverse pe care le puteți observa chiar Dvs., sau sunt observate la cercetarea analizelor de sînge și urină colectate în mod regulat la un interval stabilit de medic.

#### **Informație suplimentară despre boala Dumneavoastră puteți obține și pe site-urile următoare:**

- [www.scleroderma.org](http://www.scleroderma.org) -- Scleroderma Foundation
- [www.srfcure.org](http://www.srfcure.org) -- Scleroderma Research Foundation
- [www.arthritis.org](http://www.arthritis.org) -- The Arthritis Foundation
- [www.niams.nih.gov](http://www.niams.nih.gov) -- National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases
- [www.rheumatology.org](http://www.rheumatology.org) -- American College of Rheumatology
- [www.sclero.org](http://www.sclero.org) -- International Scleroderma Network
- [www.sctc-online.org](http://www.sctc-online.org) -- Scleroderma Clinical Trials Consortium
- [www.phassociation.org](http://www.phassociation.org) -- Pulmonary Hypertension Association

## Anexa 7. Fișa standardizată de audit medical bazat pe criterii

FIȘA STANDARDIZATA DE AUDIT BAZAT PE CRITERII PENTRU SCLERODERMIA SISTEMICĂ LA ADULT	
Domeniul Prompt	Definiții și note
Denumirea IMSP evaluată prin audit	
Persoana responsabilă de completarea fișei	Nume, prenume, telefon de contact
Nr.de înregistrare a pacientului din "Registrul de evidență a bolilor infecțioase f.060/e"	
Nr. f/m a bolnavului staționar f.300/e	
Data de naștere a pacientului	DD-LL-AAAA sau 9 = necunoscută
Mediul de reședință	0=urban; 1=rural; 9=nu știu.
Genul/sexul pacientului	0 = masculin; 1 = feminin; 9 = nu este specificat.
Numele medicului curant	
Categoria Sclerodermiei sistemice la adult	Difuză = <b>1</b> ; Limitată = <b>2</b> ; Sine scleroderma = <b>3</b> .
<b>INTERNAREA</b>	
Data debutului simptomelor	Data (DD: MM: AAAA) sau 9 = necunoscută
Data internării în spital	DD-LL-AAAA sau 9 = necunoscut
Timpul/ora internării la spital	Timpul (HH: MM) sau 9 = necunoscut
Secția de internare	Secția de profil terapeutic = 0; Secția de profil chirurgical = 1; Secția de terapie intensivă = 2;
Transferul pacientului pe parcursul internării în secția de TI în legătură cu agravarea stării generale a pacientului	A fost efectuat: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
<b>DIAGNOSTICUL</b>	
Evaluarea semnelor critice clinice	A fost efectuată după internare: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
Anamneza	A fost efectuată după internare: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
Examenul fizic, incluzând evaluarea statutului funcțional	A fost efectuată după internare: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
Investigații paraclinice	Au fost efectuate: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
Activitatea sclerodermiei sistemice	minimală=1; moderată=2; înaltă= 3
Aprecierea scorului de activitate al sclerodermiei sistemice (EUSTAR)	A fost evaluat: nu = 0; da = 1; nu știu = 9
Aprecierea factorilor de risc	Au fost estimați după internare: nu = 0; da = 1
<b>ISTORICUL MEDICAL AL PACIENȚILOR (pentru HCAP)</b>	
Pacienții internați de urgență în staționar	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
Pacienții internați programat cu îndreptare de la CMF	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
<b>TRATAMENTUL</b>	
Tratament cu steroizi	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
Tratament imunosupresant	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
Tratament simptomatic	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
<b>EXTERNAREA ȘI MEDICAȚIA</b>	
Data externării sau decesului	Include data transferului la alt spital, precum și data decesului.
	Data externării (ZZ: LL: AAAA) sau 9 = necunoscută
	Data decesului (ZZ: LL: AAAA) sau 9 = necunoscută
<b>DECESUL PACIENTULUI LA 30 DE ZILE DE LA INTERNARE</b>	
Decesul în spital	Nu = 0; Deces al persoanei cu SS= 1; Deces favorizat de SS= 2; Alte cauze de deces = 3; nu se știe = 9

## BIBLIOGRAFIE

1. Avouac J, Fransen J, Walker UA et al. Preliminary criteria for the very early diagnosis of systemic sclerosis: results of a Delphi Consensus Study from EULAR Scleroderma Trials and Research Group. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 476-81.
2. Christopher P. Denton, Michael Hughes, Nataliya Gak, Josephine Vila, Maya H. Buch, Kuntal Chakravarty, Kim Fligelstone, Luke L Gompels, Bridget Griffiths, Ariane L. Herrick, Jay Pang, Louise Parker, Anthony Redmond, Jacob van Laar, Louise Warburton, Voon H. Ong. BSR and BHPR guideline for the treatment of systemic sclerosis – full document. [http://www.rheumatology.org.uk/includes/documents/cm\\_docs/2015/s/ssc\\_full\\_guideline.pdf](http://www.rheumatology.org.uk/includes/documents/cm_docs/2015/s/ssc_full_guideline.pdf).
3. ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension – web addenda. *European Heart Journal* 2015, doi:10.1093/eurheartj/ehv317.
4. Frank van den Hoogen, Dinesh Khanna, Jaap Fransen et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1747-1755.
5. Ghofrani HA, Galiè N, Grimminger F, Grünig E, Humbert M, Jing ZC, Keogh AM, Langleben D, Kilama MO, Fritsch A, Neuser D, Rubin LJ; PATENT-1 Study Group. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013 Jul 25;369(4):330-40. doi: 10.1056/NEJMoa1209655. PubMed PMID: 23883378.
6. Hughes M, Ong VH, Anderson ME, Hall F, Moynzadeh P, Griffiths B, Baidam E, Denton CP, Herrick AL. Consensus best practice pathway of the UK Scleroderma Study Group: digital vasculopathy in systemic sclerosis. *Rheumatology*. 2015 Jun 26. pii: kev201. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26116156.
7. Kowal-Bielecka Otylia, Fransen Jaap, Avouac Jerome, et all. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* doi:10.1136/annrheumdis-2016-2099.
8. Kyle M. Walker, Janet Pope. Treatment of Systemic Sclerosis Complications: What to Use When First-Line Treatment Fails - A Consensus of Systemic Sclerosis Experts. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 2012; 42(1): 42-55.
9. Matucci-Cerinic M, Allanore Y, Czirják L et al. The challenge of early systemic sclerosis for the EULAR Scleroderma Trial and Research group (EUSTAR) community. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1377-1380.
10. Nihtyanova SI, Denton CP. Autoantibodies as predictive tools in systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol*, 2010; 6: 112-116.
11. Steen VD: Autoantibodies in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 2005, 35: 35-42.
12. Steen VD: Scleroderma renal crisis. *Rheum Dis Clin North Am* 2003, 29: 315-333.
13. Steen VD: Systemic sclerosis in *Rheumatology*, edited by Marc C. Hochberg, 6th edition, Mosby-Elsevier, 2015, p.1153-1223.
14. Subcommittee for Scleroderma Criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee: Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1980; 23: 581-90.
15. Walker KM, Pope J. Scleroderma Clinical Trials Consortium, Canadian Scleroderma Research Group. Expert agreement on EULAR/EUSTAR recommendations for management of systemic sclerosis. *J. Rheumatol* 2011; 38(7): 1326-1328.
16. van Laar JM, Farge D, Sont JK, Naraghi K, et al. EBMT/EULAR Scleroderma Study Group. Autologous hematopoietic stem cell transplantation vs intravenous pulse cyclophosphamide in diffuse cutaneous systemic sclerosis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014 Jun 25;311(24):2490-8.
- 17.