

# Manifestaciones cutáneas de la esclerodermia: un reto terapéutico

## CUTANEOUS MANIFESTATIONS OF SCLERODERMA: A THERAPEUTIC CHALLENGE

Salazar-Nievas M (1), Orgaz-Molina J (1), Girón-Prieto MS (2), Espiñeira-Carmona MJ (1), Gutiérrez Salmerón MT (1), Naranjo-Sintes R (1), Ortego N (3), Arias-Santiago S (1)

1) Departamento de Dermatología. Hospital Universitario San Cecilio, Granada

2) Unidad de Medicina Familiar y Comunitaria. Distrito Metropolitano de Granada

3) Unidad de Enfermedades Sistémicas del Hospital San Cecilio, Granada

### Resumen

La esclerodermia es una conectivopatía crónica y multisistémica con alta morbi-mortalidad y de patogenia desconocida. Los principales síntomas son consecuencia del depósito de colágeno y el daño endotelial a nivel de corazón, pulmón, tubo digestivo, riñón y piel. La afectación cutánea puede llegar a ser muy incapacitante y empeorar de forma marcada la calidad de vida de los pacientes. En la presente revisión se repasan las principales manifestaciones dermatológicas de esta enfermedad, su diagnóstico y las posibilidades de tratamiento.

Palabras clave: esclerodermia, úlceras, calcinosis, esclerosis, Raynaud

### Abstract

Scleroderma is a chronic and multisystemic connective tissue disease with high morbidity and mortality and unknown pathogenesis. The main symptoms are a result of collagen deposition and endothelial damage at heart, lung, gastrointestinal tract, kidney and skin. The skin involvement can become disabling and markedly worsen the quality of life of patients. The present article reviews the main cutaneous manifestations of this disease, its diagnosis and treatment options.

## 1. Epidemiología y Fisiopatología

La esclerodermia es una conectivopatía crónica y multisistémica. Afecta más a mujeres jóvenes de raza negra. Presenta una alta morbilidad y mortalidad. La incidencia se estima en unos 20 casos/millón de habitantes y la prevalencia en 500 casos/millón de habitantes según las diferentes series (1).

Se trata de una enfermedad de patogenia desconocida. Se han elaborado numerosas hipótesis, sin llegar a conclusiones definitivas. Hasta el momento lo único establecido es que se produce un depósito patológico de colágeno y daño endotelial a nivel de pulmón, corazón, riñón, tubo digestivo y piel, siendo

responsables de las manifestaciones clínicas que afectan de un modo importante a la calidad de vida de los pacientes con esclerodermia. Cada vez con mayor frecuencia se cree que el componente fibroso de la esclerodermia puede ser debido a la sobreestimulación de fibroblastos por algunas citocinas y factores de crecimiento. Sin duda, en los últimos años, la atención se ha dirigido al factor de crecimiento transformador B (TNF- $\beta$ ) y más recientemente al factor de crecimiento del tejido conectivo (CTGF). Este último es inducido por el TNF- $\beta$  y puede ser responsable de la estimulación mantenida de la síntesis de colágeno. Aunque no existen pruebas definitivas de que estos péptidos sean los responsables del componente fibrótico, hay datos que sugieren que bloquear su acción mejoraría el curso de la enfermedad (2).

## 2. Clínica

Se han descrito dos tipos de esclerodermia según el grado de afectación: la difusa y la limitada. Desde el punto de vista dermatológico, en la esclerodermia difusa se produce una afectación de tronco o zonas proximales de las extremidades y en la limitada se afecta cara y zonas distales de extremidades. Hay que tener en cuenta que la esclerodermia difusa tiene peor pronóstico porque se asocia generalmente a una afectación visceral más severa (3).

### ETAPAS DE LA AFECTACIÓN CUTÁNEA

Mientras la enfermedad va evolucionando la piel, como otros órganos, va pasando por una serie de fases que se correlacionan con los hallazgos clínicos y que se pueden resumir en las siguientes:

1. Fase edematosa: se caracteriza por un intenso infiltrado linfocitario en la histología. Clínicamente se manifiesta como tumefacción tensa y sin fovea de los dedos, manos, cara y brazos o zonas localizadas del tronco.
2. Fase esclerosa: depósito de colágeno en dermis y tejido celular subcutáneo. La piel se vuelve cerosa en textura, tensa, dura y adherida a las estructuras subcutáneas, lo que es particularmente evidente en la superficie dorsal de los dedos (acroesclerosis) y la cara, dando como resultado la característica facies inexpresiva.
3. Fase atrófica: Intensa fibrosis, hiperpigmentación, úlceras y calcinosis. Atrofia de la piel y los anexos.

### OTRAS MANIFESTACIONES DERMATOLÓGICAS

En la esclerodermia la afectación cutánea es muy frecuente y generalizada. Aunque no produce mortalidad, sí provoca mucha morbilidad: un alto impacto psicosocial, discapacidad y mala calidad de vida. Los principales signos y síntomas a nivel de piel son:

1. Fenómeno de Raynaud: está presente en el 90% de los pacientes, incluso antes de otras manifestaciones cutáneas y/o sistémicas. Si no existe indica peor pronóstico de la enfermedad.
2. Hiperpigmentación : Pigmentación

característica "en sal y pimienta".

3. Telangiectasias en labios y manos: El primer lugar que se debe explorar es el pliegue periungueal.
4. Alteraciones en capilaroscopia: zonas con pérdida de capilares y otras con asas vasculares dilatadas.
5. Calcinosis cutis: depósitos de calcio en extremidades (cerca de las articulaciones) y en zonas distales.
6. Prurito: por disminución de la sudoración y piel seca. También disminución de vello.
7. Cara: Microstomía, retracción de labios, arrugas periorales, nariz picuda, frenillo lingual nacarado, disminución de la apertura oral y ocular.
8. Úlceras cutáneas: Clínica variada. Las más características son las úlceras digitales, que combinan un mecanismo de producción de isquemia por el fenómeno de Raynaud severo y por el daño endotelial y de traumatismo. Las que son más pequeñas, puntiformes, a nivel de pulpejos, se conocen con el nombre de "úlceras en mordeduras de rata".
9. Retracciones: debido a la fibrosis de la piel, que conduce a impotencia funcional.

## 3. Diagnóstico

El diagnóstico es fundamentalmente clínico. No obstante ante un paciente que consulta por una o varias zonas induradas, con pérdida de elasticidad de la piel, tras una correcta y completa anamnesis y exploración física, sería preciso continuar el estudio mediante: (4,5)

Pruebas de laboratorio: hemograma, bioquímica general, ANA, ENAs, Ac anti scl-70 (esclerodermia difusa), Ac anti centrómero (esclerodermia limitada) y parámetros para valorar función renal como creatinina y proteinuria en orina de 24 horas.

Se recomienda la realización de al menos una biopsia al inicio del diagnóstico para determinar la correlación anatómico-clínica y su posible relación con el pronóstico. La histopatología cutánea mostraría la angiítis en la dermis profunda e hipodermis, como la lesión básica inicial, con la acumulación de un infiltrado mononuclear alrededor de los vasos sanguíneos pequeños, nervios, aparato pilosebáceo y glándulas sudoríparas. Más

tarde hay hialinización de la pared de los vasos, proliferación del endotelio y, homogenización de las fibras colágenas, con pérdida de los detalles estructurales y mayor densidad y engrosamiento del colágeno depositado.

Si se sospecha afectación sistémica es recomendable enviar al paciente a la Unidad de enfermedades autoinmunes para valorar la realización de pruebas de imagen y/o pruebas funcionales.

En un principio el diagnóstico diferencial se debería establecer con las siguientes entidades según el grado de afectación cutánea:

Si afectación cutánea extensa y simétrica:

- ES
- Escleredema
- Escleromixedema
- Fascitis eosinofílica
- S.Mialgia-eosinofilia

Si afectación cutánea asimétrica y parcheada:

- Esclerodermia localizada
- Morfea
- Morfea generalizada
- Morfea o esclerodermia lineal

Algunos dermatólogos aplican el índice de Rodman para valorar la extensión de la enfermedad según una puntuación final resultado de sumar los puntos obtenidos (0-3) del engrosamiento de la piel en 17 áreas del tegumento, con un máximo de 51 puntos. No obstante, no está generalizado su uso.

#### 4. Tratamiento de los síntomas cutáneos

El tratamiento de la afectación de la piel en la

esclerodermia va dirigido a evitar el dolor, mejorar la calidad de vida y evitar en la medida de lo posible la progresión de la enfermedad y el consiguiente desarrollo de importante discapacidad debido a las retracciones de extremidades y articulaciones distales. A pesar del importante interés de la comunidad científica en el desarrollo de nuevas terapéuticas, los resultados no son del todo alentadores. No obstante se exponen las terapias hasta ahora más utilizadas y las que se podrían empezar a usar pronto con resultados satisfactorios.

#### CUIDADOS GENERALES

Es muy importante no olvidar los cuidados básicos de la piel del paciente con esclerodermia para conseguir una mayor eficacia con el resto de tratamientos tópicos y/o sistémicos:

- Mantener la piel bien hidratada: cremas emolientes
- Evitar la exposición al frío y cambios bruscos de temperatura
- Evitar roces y traumatismos
- Antihistamínicos y antidepresivos tricíclicos para prurito
- Rehabilitación: fisioterapia especializada

#### TRATAMIENTO DE LA FIBROSIS Y ESCLEROSIS

La diana terapéutica va dirigida en este caso a frenar las complejas cascadas de inflamación y fibrosis en la esclerodermia, muchas de ellas hoy en día desconocidas.

INMUNOSUPRESORES	ANTIFIBRÓTICOS	OTROS TRATAMIENTOS
-Micofenolato mofetilo -Ciclofosfamida -Metotrexato -Rapamicina -Ciclosporina -IGIV -TMO	-D-penicilamina -Colchicina -Minociclina -Interferón Y -Interferón a -Relaxina -Anti TGF-B1(CAT-192)	-Globulina antitumorigénica -Tolerancia al colágeno tipo I -Terapias biológicas Anti TNF Anti CD20 -Fototerapia

Micofenolato Mofetilo: Se ha demostrado en estudios de no inferioridad su eficacia versus otros inmunosupresores sin alta incidencia de reacciones adversas en la disminución a corto y largo plazo de los índices de afectación cutánea (induración y tirantez). Se trata de una opción terapéutica segura, pero se requieren estudios comparativos con

placebo (6).

Ciclofosfamida: Dos ensayos aleatorizados doble ciego controlados por placebo demostraban eficacia a corto pero no a largo plazo en relación a índices de fibrosis de la piel (clínica e histológica). Otro estudio analiza la asociación metilprednisolona+ciclofosfamida i.v. 3 veces/semana y concluye que produce una mejoría de la piel a corto y largo plazo (7,8).

Metotrexate (MTX) 15 mg/semana: Se demostró eficacia en un estudio con placebo a doble ciego durante 24 semanas y otro estudio observacional otras 24 semanas, en los que se observó una mejoría y estabilización clínica en la tirantez de piel de los tratados en relación a los controles. Actualmente el MTX es el tratamiento preferido para la esclerosis cutánea (9,10).

Rapamicina (sirolimus): No se usa actualmente. Los estudios realizados fueron interrumpidos por efectos indeseables como dislipemia incontrolable (11).

Ciclosporina A: Su uso demostró eficacia pero se prefiere la utilización de otros inmunosupresores en la esclerodermia por su efecto nefrotóxico (12).

Inmunoglobulinas intravenosas (IG i.v.): Se trata de IgG policlonal humana, que ejerce una acción inmunomoduladora. Se usa en dosis de 2 g/Kg, administrada 4-5 días de cada mes durante 6 meses. Se ha observado una mejoría en las puntuaciones del estado de la piel en estudios retrospectivos, pero faltan estudios controlados prospectivos (13,14).

Trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH): La inmunosupresión a dosis altas previas y el trasplante posterior de células madre hematopoyéticas ha mostrado remisiones anecdóticas (por eliminación de linfocitos autorreactivos y autoanticuerpos). Actualmente existen varios estudios sin resultados concluyentes aún (15).

Globulina antitimocito: IgG policlonal derivada de timocitos humanos. Los estudios y la experiencia clínica no han demostrado beneficios por sí sola, aunque sí asociada a micofenolato mofetilo (16).

Tolerancia a colágeno tipo I: Varios autores han demostrado que los pacientes que tienen esclerosis sistémica tienen inmunidad contra el colágeno tipo I. Para evitar esto se puede

inducir tolerancia inmunológica mediante un solubilizado de colágeno tipo I de especie bovina. Estudios con 0.5 mg/d de colágeno bovino versus placebo demuestran mejoría en últimas etapas de la enfermedad (17).

Tratamientos biológicos: No han demostrado persistencia en el tiempo de los efectos frente a la esclerosis cutánea.

Fototerapia: Se creía que era efectiva, pero se ha demostrado en varios estudios controlados que el grado de fibrosis de la esclerodermia no muestra diferencias significativas en relación al placebo. No obstante la experiencia clínica en la morfea sí es amplia (18).

D-penicilamina: No resulta tan eficaz como se pensaba. Se había establecido una falsa significación clínica. No se usa actualmente. Sí existe experiencia clínica amplia con penicilina durante 3-4 semanas. Resultado que ha sido documentado por varios autores (19).

Relaxina: Hormona peptídica secretada por el cuerpo lúteo y útero durante el embarazo. Se demostró su efecto antiinflamatorio y antifibrótico. En un estudio doble ciego aleatorizado se demostró su eficacia en la mejoría de la tirantez de esclerodermia (25 mg/Kg/día). Pero un ensayo fase 3 con placebo no ha mostrado ningún beneficio (20).

Derivados de la vitamina A: No existen estudios en pacientes, sólo estudios in vitro. En el caso de la morfea han sido usados con buena respuesta clínica, etetrinato o acitetrino, a dosis de 10-50 mg/día (21).

Imatinib: Inhibidor de la tirosin quinasa. No hay estudios controlados pero sí experiencia clínica de mejoría de los índices de fibrosis de piel. El mecanismo es la disminución de la biosíntesis de colágeno (22).

#### TRATAMIENTO DE LAS ÚLCERAS

Se trata de uno de los principales retos terapéuticos para el especialista que trata al paciente con esclerodermia, hay que considerar que las úlceras suponen un importante impacto en la calidad de vida de los pacientes. Algunos de los fármacos que se pueden utilizar son los siguientes:

Bosentán: Antagonista dual del receptor de la endotelina: disminuye las resistencias vasculares. Útil en prevención de desarrollo de nuevas úlceras. No está demostrada la

mejoría de las tasas de curación contra placebo. Otros estudios apoyan su eficacia a largo plazo (más de 6 meses de tratamiento en úlceras no digitales, 23,24)

Iloprost/Nifedipino: Análogo de las prostaciclina/calcio-antagonista. Útiles. en fenómeno de Raynaud refractario. Disminuyen las úlceras activas en un 50% (25).

Sympatectomía: La inyección de mepivacaína en infusión continua en ganglios simpáticos torácicos como medio para mejorar la circulación de los dedos demostró el aumento de temperatura en 2-5°C de los mismos. Esta técnica se puede usar como alternativa a úlceras refractarias (26).

Ácido acetilsalicílico: 325 mg diarios han demostrado una mejoría en las úlceras digitales (27).

Apósitos lipocoloides: Es un apósito no oclusivo constituido de una trama de poliéster impregnada de partículas hidrocoloides dispersadas en una red de vaselina. No se adhiere a la herida ni a la piel perilesional por lo que los cambios de apósito son completamente atraumáticos e indoloros. Flexible y adaptable está particularmente indicado para úlceras de cualquier localización.

#### TRATAMIENTO DE LAS CALCINOSIS

Minociclina: Tras el tratamiento con dosis de 50 o 100 mg al día se evaluaron los depósitos de calcio clínica y radiográficamente y se observó una mejoría. Como efecto secundario los depósitos se vuelven de color oscuro oscuros (azul o grisáceo) (28).

Warfarina: Dosis bajas que no alteren los tiempos de coagulación ni ocasionen eventos hemorrágicos han demostrado ser eficaces en la resolución completa de las calcinosis. En estudios controlados se ha visto que esto es así en calcinosis pequeñas y no excesivamente numerosas (29).

Diltiazem: Últimos ensayos controlados no demuestran ser eficaces frente a calcinosis (30,31).

Litotricia: Se han descrito casos de calcinosis muy extensa, localizada, con úlceras refractarias, con fracaso de otros tratamientos

médicos y quirúrgicos, que presentaban mejoría con este tratamiento (32).

Colchicina: A dosis de 1 mg/día, su eficacia aumenta asociada a fototerapia de banda estrecha (33).

Bifosfonatos: 20 mg/Kg/día de etidronato durante 15 días y luego 10mg/kg día otras 10 semanas. Hay más estudios realizados en pacientes dializados que en esclerodermia, pero se ha sugerido su eficacia para las calcinosis en esclerodermia.

Láser CO2: Útil para destrucción de pequeñas calcinosis. También para disminuir arrugas peribucales.

Cirugía: En zonas donde se produzca intenso dolor, impotencia funcional o repercusiones estéticas se puede realizar de forma puntual la extirpación quirúrgica.

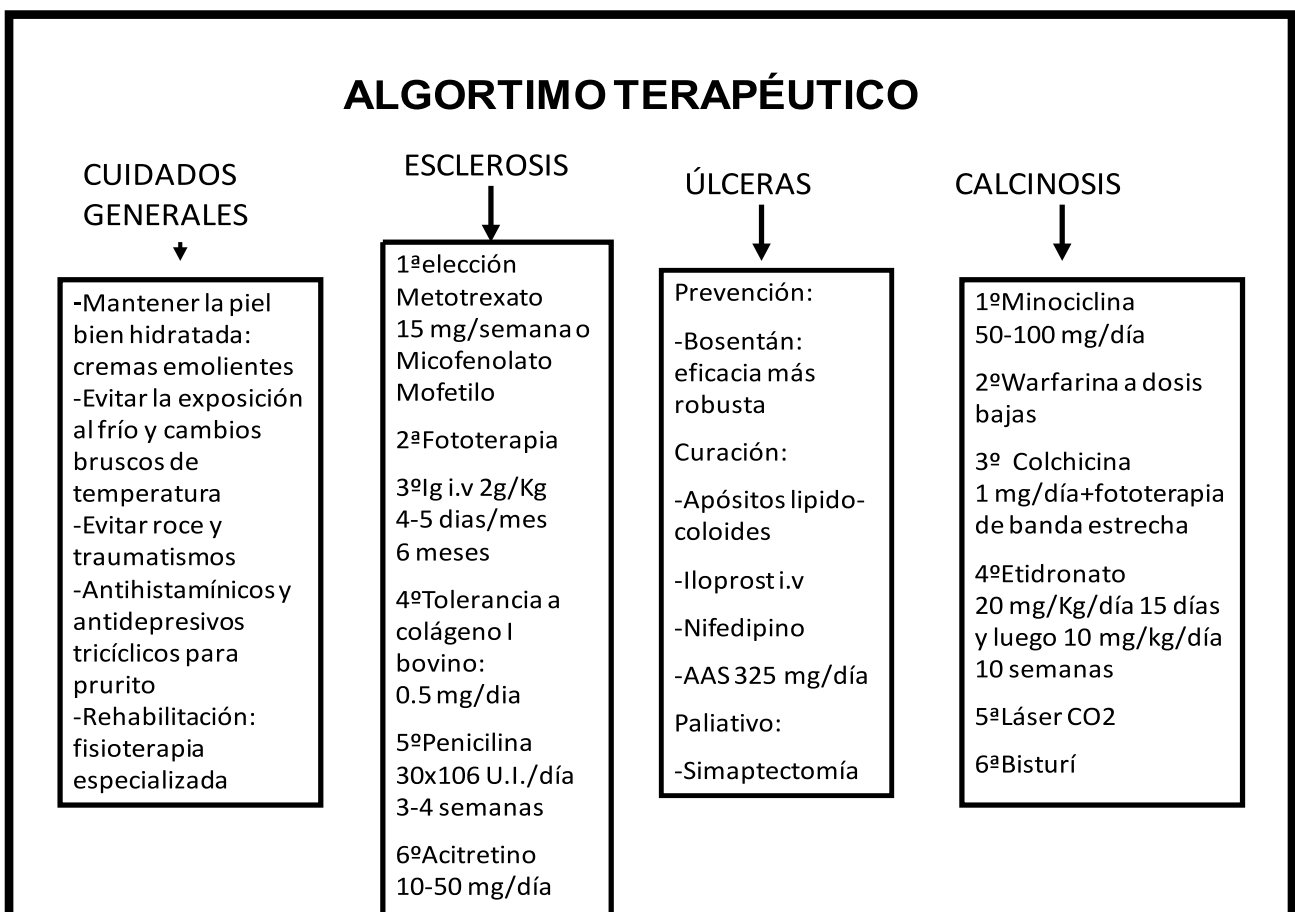
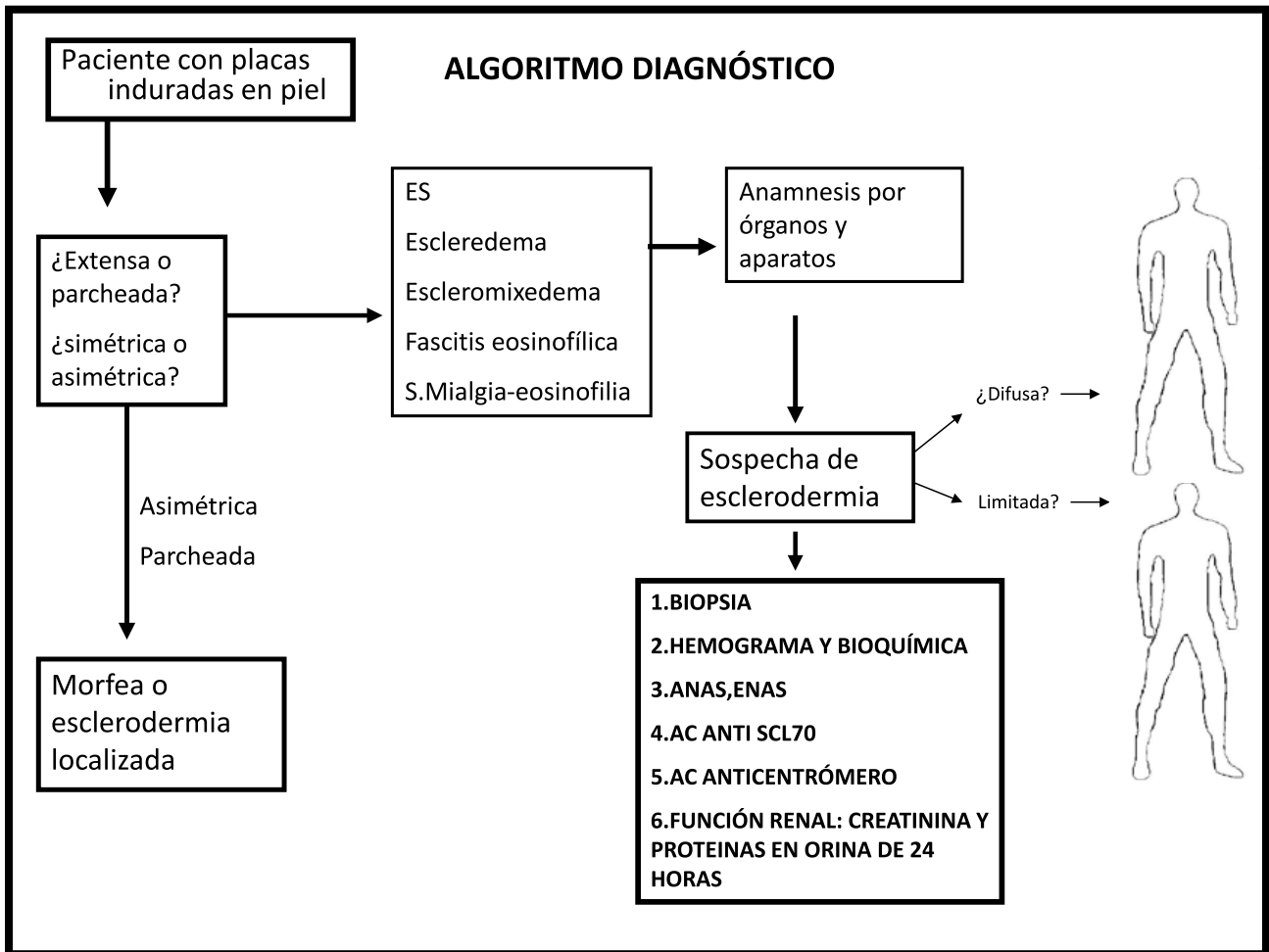
Y recordemos en fin que un grupo importante de anemias (casi un 20%, la quinta parte en nuestra experiencia) no queda bien filiado. Muchas veces un tratamiento prudente y empírico puede resolver la situación. Y siempre que podamos, evitar métodos diagnósticos traumáticos (punción de cresta iliaca, gastroscopia, colonoscopia) a efectuar solo cuando se han agotado los métodos más incruentos (23).

## 5. Conclusiones

Tras la revisión de las opciones terapéuticas disponibles en la actualidad para el tratamiento de las distintas manifestaciones cutáneas de la esclerodermia, se ha elaborado un algoritmo diagnóstico-terapéutico (tabla 1, tabla 2) con el fin de sistematizar el manejo del paciente con esclerodermia.

La esclerodermia es una enfermedad multisistémica, crónica e incurable. La piel es uno de los órganos afectados, con gran impacto sobre la calidad de vida.

Existen multitud de ensayos sobre tratamientos, sin conclusiones satisfactorias ni definitivas. El tratamiento sigue siendo actualmente sintomático y de soporte, por lo que seguimos ante un reto diagnóstico-terapéutico.



## Referencias

1. Allcock RJ, Forrest I, Corris PA, et al. A study of the prevalence of systemic sclerosis in northeast England. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43:596-602.
2. 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;66:754-63.
3. Ziswiler HR, Urech R, Balmer R. Clinical diagnosis compared to classification criteria in a cohort of 54 patients with systemic sclerosis and associated disorders *Swiss Med Wkly*. 2007;137:586-90
4. Herrick A. Diagnosis and Management of Scleroderma Peripheral Vascular Disease. *Rheum Dis Clin North Am*. 2008; 34: 89-114.
5. Herrgott I, Riemekasten G, Hunzelmann N et al. Management of cutaneous vascular complications in systemic scleroderma: experience from the German network. *Rheumatol Int*. 2008;28:1023-9.
6. Nihtyanova SI, Brough GM, Black CM, et al. Mycophenolate mofetil in diffuse cutaneous systemic sclerosis—a retrospective analysis. *Rheumatology* 2007;46:442-5.
7. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med* 2006;354:2655-66
8. Griffiths B, Miles S, Moss H, et al. Systemic sclerosis and interstitial lung disease: a pilot study using pulse intravenous methylprednisolone and cyclophosphamide to assess the effect on high resolution computed tomography scan and lung function. *J Rheumatol* 2002;29:2371-8.
9. Pope JE, Bellamy N, Seibold JR, et al. A randomized, controlled trial of methotrexate versus placebo in early diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1351-8.
10. Hoedkliniek D. Comparison of Methotrexate with placebo in the treatment of systemic sclerosis: a 24 week randomized double-blind trial followed by a 24 week observational trial. *Br J Rheumatol*. 1996;35:364-72.
11. Clements P, Khanna D, Burger C, et al. Rapamycin (rapa) vs methotrexate (mtx) in early diffuse systemic sclerosis (ssc): a 48-week randomized, single-blind pilot safety study. ACR Annual Meeting 2006 Presentation number 1257.
12. Denton CP, Sweny P, Abdulla A, et al. Acute renal failure occurring in scleroderma treated with cyclosporin A: a report of three cases. *Br J Rheumatol* 1994;33:90-2.
13. Levy Y, Sherer Y, Langevitz P, et al. Skin score decrease in systemic sclerosis patients treated with intravenous immunoglobulin: a preliminary report. *ClinRheumatol* 2000; 19:207-11
14. Nihtyanova SI, MBBS, Denton CP. Current Approaches to the Management of Early Active Diffuse Scleroderma Skin Disease. *Rheum Dis Clin North Am*. 2008;34:161-79.
15. Tehlirian CV, Hummers LK, White B, et al. High dose cyclophosphamide without stem cell rescue in scleroderma. *Ann Rheum Dis*. 2008 Jun;67(6):775-81.
16. Balaban EP, Sheehan RG, Lipsky PE, et al. Treatment of cutaneous sclerosis and aplastic anemia with antithymocyte globulin. *Ann Intern Med* 1987; 106:56-8
17. Postlethwaite AE, Furst DE, Wong WK, et al. Oral tolerance (OT) induction to type I collagen (CI) significantly reduces the skin score in patients with diffuse systemic sclerosis (SSc) with late-phase disease. Results of a NIAMS/NIAID multicenter phase II placebo controlled double blind clinical trial [abstract]. ACR Annual Meeting 2005 Presentation number L28.
18. Knobler RM, French LE, Kim Y, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of photopheresis in systemic sclerosis. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:793-9
19. Clements PJ, Furst DE, Wong WK, et al. High-dose versus low-dose D-penicillamine in early diffuse systemic sclerosis: analysis of a two-year, double-blind, randomized, controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 1999;42:1194-203.
20. Seibold JR, Korn JH, Simms R, et al. Recombinant human relaxin in the treatment of scleroderma. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 2000;132:871-9.
21. Xiao R, Yoshida N, Higashi Y et al. Retinoic acids exhibit anti-fibrotic activity through the inhibition of 5-lipoxygenase expression in scleroderma fibroblasts. *J Dermatol*. 2011;38:345-53.
22. Sfikakis PP, Gorgoulis VG, Katsiari CG et al. Imatinib for the treatment of refractory, diffuse systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47:735-7.
23. Korn JH, M. Mayes M, Matucci Cerinic M, et al. Digital Ulcers in Systemic Sclerosis Prevention by Treatment With Bosentan, an Oral Endothelin Receptor Antagonist. *Arthritis & Rheumatism*. 2004; 50: 3985-3993.
24. Matucci-Cerinic M, J Seibold JR. Digital ulcers and outcomes assessment in scleroderma. *Rheumatology* 2008; 47 : 46-v47
25. Gorlova O, Martin JE, Rueda B et al. Identification of Novel Genetic Markers Associated with Clinical Phenotypes of Systemic Sclerosis through a Genome-Wide Association Strategy. *PLoS Genet*. 2011;7:e1002178.
26. Kyung Ream Han, Chan Kim, Eun Jung Park. Successful Treatment of Digital Ulcers in a Scleroderma Patient with Continuous Bilateral Thoracic Sympathetic Block. *Pain Physician*. 2008;11:91-6.
27. Dutz J. Treatment Options For The Cutaneous Manifestations Of Systemic Sclerosis. *Skin Therapy Lett*. 2000;6(1):3-5.
28. Robertson LP, Marshall RW, Hickling P. Treatment of cutaneous calcinosis in limited systemic sclerosis with minocycline. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:267-9.

29. Cukierman T, Elinav E, Korem M, et al. Low dose warfarin treatment for calcinosis in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:1341-3.

30. Vayssairat M, Hidouche D, Abdoucheli-Baudot N, et al. Clinical significance of subcutaneous calcinosis in patients with systemic sclerosis. Does diltiazem induce its regression?. *Ann Rheum Dis* 1998; 57:252-254.

31. Sevdalina Lambova, Ulf Müller-Ladner, U. Treatment of digital ulcers in systemic sclerosis. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2011; 7: 5-6 .

32. Sparsa A, Lesaux N, Kessler E, et al. Treatment of cutaneous calcinosis in CREST syndrome by extracorporeal shock wave lithotripsy. *J Am Acad Dermatol.* 2005; 53:S263-5.

33. Yüksek J, Sezer E, Köseoğlu D, et al. Scleredema treated with broad-band ultraviolet A phototherapy plus colchicine. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2010;6:257-60.