

# Twardzina układowa współistniejąca z przewlekłym zapaleniem wątroby. Opis przypadku

Systemic scleroderma associated with chronic hepatitis. Case report

Małgorzata Mistowska, Joanna Szulczyńska-Gabor, Alicja Helak, Ryszard Żaba

Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Wojciech Silny

Post Dermatol Alergol 2007; XXIV, 3: 144–149

## Streszczenie

Twardzina układowa to ciężkie schorzenie o niedokładnie poznanej etiologii, w którym zmiany chorobowe poza skórą i tkanką podskórną obejmują również narządy wewnętrzne. Niekiedy przebieg schorzenia jest ciężki i stwarza trudności terapeutyczne. W niniejszej pracy przedstawiono przypadek 43-letniego mężczyzny, u którego obserwowano szybką progresję choroby, prawie jednoczesne zajęcie skóry i narządów wewnętrznych, w tym wątroby. W przebiegu twardziny układowej rzadko stwierdza się objawy ze strony tego narządu mięsniowego.

**Słowa kluczowe:** twardzina układowa, zapalenie wątroby.

## Abstract

Systemic scleroderma is a chronic disorder, with unclear etiopathology, affecting not only the skin and the subcutaneous tissue but also other internal organs. In some cases the course of the disease is severe and may cause therapeutic problems. We present a case of a 43-year man, who had rapid progression of the disease, with the skin and the internal organs – including the liver – affected nearly simultaneously. Liver disorder found in association with scleroderma is considered to be rare.

**Key words:** systemic scleroderma, hepatitis.

## Wstęp

Twardzina (*sclerodermia*) jest chorobą tkanki łącznej o nie do końca poznanej etiopatogenezie. Nazwa ta obejmuje kilka schorzeń, których wspólną cechą jest występowanie stwardnień w obrębie skóry i tkanki podskórnej. Dwie główne odmiany twardziny, czyli układowa (*sclerodermia systemica*) i ograniczona (*morphea, sclerodermia circumscripta*), wykazują tak znaczne różnice kliniczne, że przez niektórych autorów traktowane były jako dwie odrębne jednostki chorobowe [1]. Różnice występują także w rodzaju zaburzeń immunologicznych.

W przypadku postaci ograniczonej włóknienie dotyczy wyłącznie skóry, lub skóry i tkanki podskórnej, a wtórnie tkanek głębszych, natomiast nie występują zmiany w narządach wewnętrznych. Jedynie u ok. 60% chorych stwierdza się wykładniki immunologiczne procesu chorobowego i są to zwykle przeciwciała przeciw jednoniciowemu DNA (ss-DNA) i/lub przeciwciała przeciw histonom [1].

W twardzinie układowej obok stwardnień oraz zaników skóry i tkanki podskórnej zajęciu procesem chorobowym ulegają także mięśnie, układ kostny, nerwowy oraz narządy wewnętrzne [2–6]. Podział twardziny układowej obejmuje dwa podstawowe typy – twardzinę ograniczoną (ISSc) z podtypem CREST oraz uogólnioną (dSSc) z podtypem ISSc/dSSc.

U chorych na twardzinę układową stwierdza się kilkanaście typów przeciwciał wytwarzanych przez pobudzone komórki pomocnicze. Za swoiste dla twardziny układowej uznaje się przeciwciała Scl70, skierowane przeciwko antygenowi jądrowemu topoizomerazie I (TOPO I), wykrywane w 80% przypadków w dSSc i ok. 50% w ISSc. Obserwuje się również przeciwciała przeciw centromerom (ACA), wykrywane u 50% chorych z ISSc, przeciwciała przeciwko RNA polimerazie III oraz wiele innych, mniej swoistych [1, 7].

Istotą twardziny w jej początkowej fazie są nacieki zapalne wokół drobnych naczyń krwionośnych i mięśniów-

---

**Adres do korespondencji:** lek. med. Małgorzata Mistowska, Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań

ki średnich tętnic, apoptoza komórek, a także zaburzenia angiogenezy. W późniejszym okresie zaczyna dominować zwiększone odkładanie kolagenu (głównie typu I, III, V, VI) oraz pozostałych elementów macierzy zewnątrzkomórkowej, takich jak fibronektyna i tenascyna, prowadzące do włóknienia tkanek [8]. W patogenezie brane jest pod uwagę podłoże genetyczne, zaburzenia autoimmunologiczne, nieprawidłowości w funkcjonowaniu naczyń krwionośnych, zaburzenia procesu syntezy kolagenu oraz czynniki środowiskowe. W ostatnich latach podkreśla się również znaczenie zjawiska mikrochimeryzmu.

### Opis przypadku

43-letni pacjent został przyjęty na Oddział Dermatologiczny Katedry i Kliniki UM w Poznaniu z rozpoznaniem twardziny układowej o wieloletnim przebiegu. Pierwsze zmiany skórne o charakterze stwardnień obejmujących skórę kończyn górnych i dolnych pojawiły się ok. 2000 r. Choroba – o szybko postępującym charakterze – w krótkim czasie doprowadziła do znacznego ograniczenia ruchomości w stawach łokciowych, nadgarstkowych i drobnych stawach rąk. Objawom tym towarzyszyły trudności w potykaniu i głębokim oddychaniu. Pacjent pozostawał pod opieką Przyklinicznej Poradni Dermatologicznej i był wielokrotnie hospitalizowany w tutejszej klinice. Już w trakcie pierwszej hospitalizacji u pacjenta stwierdzono wykładniki przewlekłego zapalenia wątroby, utrzymujące się do dnia dzisiejszego. Na przestrzeni 7 lat pacjent był 2-krotnie leczony kursami penicyliny prokainowej (w latach 2000 i 2001 r.). Terapię przerwano z powodu wystąpienia objawów choroby posurowiczej. Następnie stosowano dekstranomer, leki naczyniowe (pentoksifylina) oraz penicylaminę. Okresowo pacjent poddawany był zabiegom fizykoterapii (kąpielom parafinowym i ćwiczeniom usprawniającym).

W dniu przyjęcia na oddział u pacjenta obserwowano uogólnione stwardnienia dotyczące skóry całego ciała (ryc. 1). W badaniu przedmiotowym stwierdzono zaniki skóry i mięśni twarzy, tułowia oraz kończyn górnych i dolnych (ryc. 1–3.). Na skórze twarzy, tułowia i kończyn widoczne były symetryczne przebarwienia. Szczególne nasilenie zmian obserwowano na twarzy – ścieńczenie i zanik skóry, zaostrenie rysów, liczne teleangiektazje i naczyńki pajęczakowate, zmiany zanikowe nosa i czerwieni wargowej oraz poprzeczne bruzdowania wokół warg (ryc. 2.). Obecne były także zmiany troficzne śluzówek jamy ustnej. W obrębie stawów rąk obserwowano trwałe przykurcze, obrzęk stwardniały, ścieńczenia i zmiany troficzne opuszek palców, z obecnością płytkich owrzodzeń.

W badaniach dodatkowych stwierdzono odchylenia w obrazie morfologii krwi (WBC 7,6 G/uL, RBC 3,81 T/uL, HGB 10,5 g/dl, HCT 33,6%), przyspieszone OB (95 mm/godz.), dodatnio miano lateksu ASO (329 IU/ml) i podwyższenie stężenia białka C-reaktywnego (77,19 mg/ml). W badaniu ogólnym moczu wykryto obec-

ność białka (0,11 g/l) oraz leukocyturię (leukocyty: 28–35 w polu widzenia). Obserwowano również podwyższenie stężenia enzymów wątrobowych – ASPAT (117 U/l), ALAT (57 U/l) i GGTP (81 U/l). Antygen HBS oraz przeciwciała



**Ryc. 1.** Obrzęk stwardniały rąk, trwałe przykurcze palców (*sclerodactylia*) z zanikami mięśniowymi i kostnymi (zanik guzowatości paznokciowych). Uwagę zwracają zmiany troficzne opuszek palców oraz obecność płytkich owrzodzeń



**Ryc. 2.** Wyostrenie rysów twarzy z wyraźnym ścieńczeniem skóry, licznymi teleangiektazjami oraz zmianami zanikowymi w obrębie skrzydełek nosa. Zaznaczone poprzeczne bruzdowania wokół cieniwej czerwieni wargowej



**Ryc. 3.** Stwardnienie skóry twarzy, szyi, kończyn i centralnej części tułowia z widocznymi zanikami mięśni oraz symetrycznymi przebarwieniami i odbarwieniami. Widoczne też trwałe przykurcze stawów łokciowych

anty-HCV były ujemne. Badanie w kierunku wirusa cytomegalii wypadło ujemnie w klasie IgM, natomiast w klasie IgG uzyskano wynik wątpliwy (4 aU/ml). Badanie elektroforetyczne wykazało obniżenie poziomu albumin (51%) kosztem zwiększenia poziomu  $\alpha$ -1 globulin (4,4%) oraz  $\gamma$ -globulin (21,8%), przy prawidłowym stężeniu białka całkowitego (7,7 g/dl). Ze względu na dolegliwości ze strony

wątroby wykonano również USG jamy brzusznej, stwierdzając powiększenie tego narządu, przy prawidłowej echogenności, nieznaczne poszerzenie splotu żylnego i żyły śledzionowej (11 mm) oraz niewielkie powiększenie śledziony (do 13 cm w osi długiej). Na podstawie obrazu klinicznego, wywiadu oraz uzyskanych wyników badań dodatkowych, po konsultacji gastroenterologicznej, ustalono rozpoznanie – wirusowe zapalenie wątroby.

W badaniu spirometrycznym obserwowano obniżenie wartości pojemności życiowej płuc, której towarzyszyło nieduże zahamowanie w przepływie drobnych oskrzelików, obniżenie wartości oporu oskrzelowego oraz obniżenie stężenia tlenu i saturacji dużego stopnia z tendencją do gromadzenia dwutlenku węgla. Badanie gazometryczne wykazało częściową niewydolność oddechową o charakterze hipoksemii (pH 7,386, pCO<sub>2</sub> 43,7 mmHg, pO<sub>2</sub> 49,4 mmHg, HCO<sub>3</sub> 25,6 mmol/L, SO<sub>2</sub> 83,6%, COHb 1,9%, MetHb 1,1%, tHb 10,3 g/dl). Badanie RTG górnego odcinka przewodu pokarmowego z zastosowaniem kontrastu wykazało usztywnienie ścian z wymazaniem odcińkowo rysunkiem śluzówki przełyku oraz powolne przechodzenie środka cieniującego do żołądka.

W trakcie hospitalizacji w leczeniu ogólnym zastosowano wlewy dekstranu drobnocząsteczkowego (40 000 j., 10 wlewów po 1000 ml i.v.), leki naczyniowe (pentoxifylline, diosmin), antyarytmiczne (propafenone hydrochloride), antybiotykoterapię (ciprofloxacyn) oraz niesteroidowe leki przeciwzapalne, a także leki poprawiające czynność wątroby. Ważny element terapii stanowiły usprawniające zabiegi fizykoterapeutyczne. Miejscowo zastosowano krem z witaminami A i E. Wdrożone leczenie w stosunkowo krótkim czasie doprowadziło do znacznej poprawy stanu ogólnego i polepszenia samopoczucia pacjenta.

### Omówienie

Twardzina układowa jest stosunkowo rzadko występującą chorobą (3,7–22,8/1 mln zachorowań) [5], niewykazującą predylekcji geograficznej ani rasowej [9]. Czterokrotnie częściej dotyczy kobiet niż mężczyzn, rzadko występuje u dzieci. Średni wiek zachorowań waha się pomiędzy 20–80 [9] a 30–50 [10] lat. Według najnowszych danych szacunkowych w Polsce choruje na nią ok. 10 tys. osób [12].

W zależności od obrazu klinicznego twardzina układowa dzielona jest zwyczajowo na twardzinę ograniczoną (lSSc) z wyróżnionym podtypem CREST (C – *calcinosis*, R – *Raynaud*, E – *esophagus*, S – *sclerodactylia*, oraz T – *teleangiectasis*) oraz twardzinę uogólnioną (dSSc).

Klasycznie dSSc rozpoczyna się obrzękiem i stwardnieniem skóry tułowia, a w późniejszym okresie zajmuje skórę kończyn. Objawy prodromalne – w postaci stanów podgorączkowych, osłabienia czy też bólu głowy – są na tyle niespecyficzne, iż pacjenci często je lekceważą. Za najwcześniejsze objawy choroby odpowiedzialne są zmiany naczyniowe ogólnoustrojowe, dotyczące mikro-

krążenia w skórze, tkance podskórnej, mięśniach i narządach wewnętrznych [11]. Klinicznymi manifestacjami są m.in. teleangiektazje, pojawiające się głównie na twarzy i palcach rąk, oraz objaw Raynauda. Objaw Raynauda, który wg danych literaturowych dotyczy 60–90% chorych na dSSc [9], może o kilka miesięcy wyprzedzać pojawienie się zmian skórnych lub częściej ujawniać się dopiero po ich wystąpieniu.

Ryzyko rozwoju twardziny układowej u pacjentów bez obecności zmian w obrębie skóry i narządów wewnętrznych, za to z objawem Raynauda, cechami kapilaroskopowymi charakterystycznymi dla twardziny oraz z obecnością we krwi przeciwciałami przeciwjądrowymi (ANA) wynosi 10–15%. Przyjmuje się, że ryzyko to wzrasta dodatkowo w przypadku stwierdzenia obecności przeciwciał antycentromerowych (ACA) lub przeciwciał przeciwko topoizomerazie I (Scl 70) we krwi pacjenta [12].

Typowe zmiany skórne obserwowane u pacjentów z dSSc, to obrzęk, pogrubienie, wygładzenie skóry, atrofia, bliznowacenie, zanik przydatków (gruczołów potowych, łojowych, mieszków włosowych), ogniska hipo- lub depigmentacji wokół mieszków włosowych, dające obraz poikilodermii oraz charakterystyczny *ptasi* wygląd twarzy, na który składają się wyostrenie rysów związane z ubytkiem tkanki podskórnej, maskowatość, uboga mimika, zanik skrzydełek nosa oraz mikrostomia z zanikiem czerwieni wargowej i bruzdami *palacza*.

Według obowiązujących kryteriów klasyfikacyjnych (wg *American College of Rheumatology*) rozległość zmian skórnych może stanowić jedyne duże kryterium, wystarczające do rozpoznania twardziny układowej [13, 14].

Zgodnie z danymi z piśmiennictwa rozległość zmian skórnych w sposób istotny koreluje z ryzykiem wystąpienia zmian narządowych, a przez to z ogólnym rokowaniem. Charakterystyczna dla dSSc szybka progresja zmian skórnych, obejmujących proksymalne odcinki kończyn oraz tułów, jest zazwyczaj zwiastunem zajęcia płuc, serca i nerek [13–15]. Przyjmuje się, że postępujące, rozległe zmiany skórne związane są zwykle z gorszym rokowaniem, natomiast poprawa w zakresie stanu skóry stanowi korzystny czynnik prognostyczny [14, 16, 17].

Jak wspomniano powyżej, w twardzinie układowej zmiany chorobowe obejmują poza skórą i tkanką podskórną narządy wewnętrzne i dotyczą: przewodu pokarmowego (90%), układu sercowo-naczyniowego (50–90%), układu oddechowego (40–60%), nerek (35–70%), układu krwiotwórczego (27%), układu kostno-stawowego (25%) oraz mięśni szkieletowych (20%).

Statystycznie najczęściej zajęтым narządem w przebiegu twardziny układowej jest przełyk (w 75–90% przypadków) [18–20]. Obserwuje się upośledzenie jego motoryki oraz/lub uszkodzenia śluzówki prowadzące do nadżerkowego zapalenia przełyku, krwawień lub wytworzenia przełyku Barreta [12, 18]. Mogą pojawiać się również dolegliwości ze strony żołądka (50–60%) oraz dolnego odcinka przewodu pokarmowego (jelito cienkie bywa zaję-

te u 40–60%, jelito grube u 10–50% chorych na twardzinę). Pacjenci skarżą się na uczucie pełności i bóle w nadbrzuszu, nudności, wymioty, zaparcia lub biegunki prowadzące do zaburzeń wchłaniania (w badaniu przedmiotowym stwierdza się wówczas znacznego stopnia niedowagę, niejednokrotnie graniczącą z kacheksją) [12, 18].

Najczęściej spotykanymi zaburzeniami kardiologicznymi, spowodowanymi śródmiąszowym, rozlanym włóknieniem *myocardium*, są arytmia i zaburzenia przewodnictwa, a także włóknienie i stany zapalne osierdza [1, 9].

Zajęcie płuc w przebiegu twardziny układowej dotyczy ok. 40–60% wszystkich przypadków i jest obecnie uważane za jedną z głównych przyczyn śmiertelności lub poważnego inwalidztwa w tej chorobie. Może ono przyjmować postać zwłóknienia śródmiąszowego (*pneumo-sclerosis*), przebiegającego z lub bez nadciśnienia płucnego, albo tętniczego nadciśnienia płucnego bez cech włóknienia. Obie formy mogą w konsekwencji prowadzić do rozwoju tzw. serca płucnego i wtórnej niewydolności sercowo-oddechowej [12].

Poważna dysfunkcja w obrębie układu moczowo-płciowego spowodowana jest nefrosklerozą, prowadzącą w niektórych przypadkach do wytworzenia nadciśnienia złośliwego i w konsekwencji niejednokrotnie do śmierci. Poza tym obserwuje się zawały nerek, zanik cewek nerkowych oraz marskość tego narządu. Przyczyny nerkowe są powodem ok. 40% zgonów chorych na twardzinę układową [9].

Zaburzenia w układzie mięśniowo-szkieletowym wynikają zwykle z przerostu oraz stanu zapalnego tkanki międzymięśniowej. Manifestują się osłabieniem i bólami mięśni proksymalnych, a także osteoporozą i resorpcją tkanki kostnej, obserwowaną zwłaszcza w obrębie paliczków dystalnych (charakterystyczne zaniki guzowatości paznokciowych). Występować może również zapalenie torebek ścięgniastych, zwłóknienie ścięgien i zwężenie szpar stawowych, powodujące ograniczenie ruchomości, przykurcze i dolegliwości bólowe stawów.

W 27% przypadków twardziny układowej dochodzi do powstania zaburzeń w układzie krwiotwórczym, głównie niedokrwistości.

Twardzina układowa może mieć różnorodny, trudny do przewidzenia przebieg. Do zajęcia narządów wewnętrznych dochodzi zazwyczaj w późniejszej fazie choroby, jednak w omawianym przypadku stwardnienia wystąpiły niemal równocześnie z pojawieniem się typowych dla późniejszego stadium choroby dolegliwości i objawów narządowych oraz, co zasługuje na szczególne podkreślenie, z cechami uszkodzenia wątroby. Od początku do chwili obecnej nie obserwowano natomiast objawu Raynauda.

W piśmiennictwie stosunkowo rzadko wspomina się o możliwości zajęcia procesem chorobowym narządów mięszowych, w tym wątroby i trzustki. Tymczasem u ok. 1/3 pacjentów z twardziną występuje upośledzenie funkcji zewnątrzwydzielniczej trzustki [21], opisywano rów-

niez przypadki współistnienia twardziny z ostrym (powstającym prawdopodobnie na tle zaburzeń naczyniowych) oraz przewlekłym zapaleniem tego narządu w mechanizmie autoimmunologicznym [22, 23].

Na współistnienie chorób wątroby z twardziną układową pierwszy zwrócił uwagę Milbrandt w 1934 r. [24]. Jak dotąd, pomimo doniesień literaturowych dotyczących zaburzeń hepatologicznych w przebiegu twardziny, nie są one uznawane za typową manifestację narządową tej choroby.

Zmiany patologiczne zachodzące w wątrobie w przebiegu chorób autoimmunologicznych tkanki łącznej mogą przyjmować postać pierwotnej marskości żółciowej (PBC) [19, 25–28], stwardniającego zapalenia dróg żółciowych, przewlekłego aktywnego zapalenia wątroby lub guzkowej regeneracyjnej hiperplazji wątroby [24, 25]. Rzadziej opisywano występowanie idiopatycznego nadciśnienia wrotnego [25, 29–31], przewlekłego aktywnego zapalenia wątroby, masywnych zawałów [32], samoistnego pęknięcia wątroby [29] lub kamicy pęcherzyka żółciowego [33].

W przebiegu twardziny najczęściej doniesień literaturowych dotyczy PBC. Częstość współistnienia PBC z twardziną układową nie jest znana, ale ok. 15–17% pacjentów z rozpoznaną PBC miało objawy typowe dla twardziny [24]. Uszkodzenie wątroby w przebiegu twardziny nie zawsze musi łączyć się z procesem swoistym, należy pamiętać również o hepatotoksycznym działaniu stosowanych w terapii twardziny leków, które mogą powodować nawet znacznego stopnia podwyższenie poziomów enzymów wątrobowych [34].

Twardzina układowa sprawia trudności terapeutyczne, a dostępne metody w dalszym ciągu nie gwarantują skutecznej terapii. Stan chorych, u których doszło do zajęcia co najmniej jednego narządu, określane jest zwykle jako średnio ciężki, a przy pełnoobjawowym przebiegu schorzenia i zajęciu wielu narządów bywa porównywany do stanu pacjenta z zaawansowaną chorobą nowotworową. Obecnie prowadzone są nowatorskie badania nad zastosowaniem m.in. prostanoidów i inhibitorów receptora dla endoteliny. Coraz większą wagę przywiązuje się również do stosowania terapii narządowo swoistej, obejmującej także edukację chorego, psychoterapię, terapię zajęciową oraz fizykoterapię, w tym zabiegi kinezyterapii [12].

*Ryc. 1–3. zostały wykonane i udostępnione przez pana Romualda Świątkowskiego.*

#### Piśmiennictwo

- Jabłońska S, Chorzelski T. Choroby skóry. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2001; 282-93.
- Emery H. Pediatric scleroderma. *Semin Cutan Med Surg* 1998; 39: 41-7.
- Bergler-Czop B, Dukalska M, Rokicki W i wsp. Obserwacja zmian w układzie krążenia i stanu dermatologicznego u chorych z twardziną ograniczoną. *Post Dermatol Alergol* 2005; 2: 81-6.
- Nelson A. Localized scleroderma including morphea, linear scleroderma and eosinophilic fasciitis. *Curr Probl Pediatr* 1996; 26: 318-24.
- Straszcka J, Jonderko G. Cognitive function in patients with systemic sclerosis. *Pol Arch Med Wewn* 1997; 51: 213-20.
- Bewley A, Cooper J. Systemic sclerosis associated with right ventricular cardiomyopathy. *Br J Dermatol* 1996; 134: 1141-3.
- Wielosz E, Majdan M. Metody oceny aktywności twardziny układowej. *Reumatologia* 2005; 6: 358-62.
- Bogaczewicz J, Krasowska D, Stryjecka-Zimmer M, Chodorowska G. Wysokie stężenia tkankowego inhibitora metaloproteaz (TIMP-1) w surowicy krwi chorych na twardzinę układową – związek z obecnością zmian narządowych. *Przeł Dermatol* 2004; 91: 467-74.
- Dziankowska-Bartkowiak B, Torzecka JD, Waszczykowska E. Wpływ zaburzeń angiogenezy i waskulogenezy na rozwój twardziny układowej – przegląd piśmiennictwa. *Post Dermatol Alergol* 2006; 5: 224-7.
- Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WH. *Dermatologia. Tom I. Czelej, Lublin* 2002; 742-51.
- Wróbel K. Objawy dermatologiczne w chorobach przewodu pokarmowego. *Przew Lek* 2003; 6: 84-92.
- Freemont AJ, Hoyland J, Fielding P, et al. Studies of the microvascular endothelium in uninvolved skin of patients with systemic sclerosis: direct evidence for generalized microangiopathy. *Br J Dermatol* 1992; 126: 561-8.
- Sierakowski S. Komentarz. W: Postępowanie terapeutyczne w twardzinie układowej. Voon H Ong, MRCP, Brough G, FRCP, P Denton Ch PhD, ERCP. *Medycyna po Dyplomie* 2006; 11: 114-8.
- Sierakowski S. Twardzina układowa. W: *Reumatologia. Mackiewicz S, Zimmermann Górska I (red.). Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa* 1995; 135-46.
- Kowal-Bielecka O, Domysławska I, Sierakowski S. Ocena zmian skórnych u chorych na twardzinę układową: uwagi praktyczne i znaczenie kliniczne. *Reumatologia* 2005; 6: 310-2.
- Sierakowski S, Kowal-Bielecka O, Gindzieńska-Sieškiewicz E. Twardzina układowa. *Reumatologia* 2004; 42 suppl. 1: 59-69.
- Steen VD, Medsger TA. Improvement in skin thickening in systemic sclerosis associated with improved survival. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2828-35.
- Clemens PJ, Hurwitz EL, Wong WK, et al. Skin thickness score as a predictor and correlate of outcome in systemic sclerosis. High-dose versus low-dose penicillamine trial. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 2445-54.
- Pulkowski G, Budzyński J, Kłopotka M, Świątkowski M. Przewód pokarmowy u chorego na twardzinę układową. *Reumatologia* 2006; 2: 95-101.
- Lock G, Holstege A, Lang B, Scholmerich J. Gastrointestinal manifestations of progressive systemic sclerosis. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 763-71.
- Clements PJ, Becvar R, Drosos AA, et al. Assessment of gastrointestinal involvement. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21 (3 suppl. 29): S15-8.
- Hendel L, Worning H. Exocrine pancreatic function in patients with progressive systemic sclerosis. *Scand J Gastroenterol* 1989; 24: 461-6.
- Abraham AA, Joos A. Pancreatic necrosis in progressive systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 1980; 39: 396-8.
- Okazaki K. Autoimmune pancreatitis: etiology, pathogenesis, clinical findings and treatment. The Japanese experience. *JOP* 2005; 6 (suppl. 1): 89-96.
- Abraham S, Begum S, Isenberg D. Hepatic manifestations of autoimmune rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 123-9.

26. Marie I, Levesque H, Tranvouez JL, et al. Autoimmune hepatitis and systemic sclerosis: a new overlap syndrome? *Rheumatology (Oxford)* 2001; 40: 102-6.
27. Rose S, Young MA, Reynolds JC. Gastrointestinal manifestations of scleroderma. *Gastroenterol Clin North Am* 1998; 27: 563-94.
28. Jiranek GC, Bredfeldt JE. Organ involvement: gut and hepatic manifestations. W: *Systemic sclerosis*. Clements PJ, Furst DE (eds.). Williams & Wilkins. Baltimore 1996; 453-81.
29. Akimoto S, Ishikawa O, Takagi H, Miyachi Y. Immunological features of patients with primary biliary cirrhosis (PBC) overlapping systemic sclerosis: a comparison with patients with PBC alone. *J Gastroenterol Hepatol* 1998; 13: 897-901.
30. Morris JS, Htut T, Read AE. Scleroderma and portal hypertension. *Ann Rheum Dis* 1972; 31: 316-8.
31. Calvert RJ, Barling B, Sopher M, Feiwel M. Systemic sclerosis with portal hypertension. *Br Med J* 1958; 1: 22-5.
32. Umeyama K, Yui S, Fukamizu A, et al. Idiopathic portal hypertension associated with progressive systemic sclerosis. *Am J Gastroenterol* 1982; 77: 645-8.
33. MacMahon HE. Systemic sclerosis and massive infarction of intestine and liver. *Surg Gynecol Obstet* 1972; 134: 10-4.
34. Lock G, Zeuner M, Kammerl M, et al. Gallbladder motility in systemic sclerosis. *Rheumatol Int* 1996; 16: 61-5.
35. Takahashi H, Ohara M, Imai K. Collagen diseases with gastrointestinal manifestations. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* 2004; 27: 145-55 (abstract).