

전신경화증의 새로운 분류기준

순천향대학교 의과대학 순천향대학교 서울병원 류마티스내과

김 현 숙

Updated Classification Criteria for Systemic Sclerosis: the Concept of Early Diagnosis

Hyun-Sook Kim

*Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University Seoul Hospital,
Soonchunhyang University College of Medicine, Seoul, Korea*

Systemic sclerosis (SSc) is a connective tissue disease of unknown origin, which is characterized by fibrosis of the skin and internal organs, and endothelial and immunologic dysfunction. The presence of a wide range of symptoms renders disease classification difficult. Although recent studies have contributed to our understanding of this debilitating illness, well-validated classification criteria are required for accurate comparison between registries and clinical trials, to assess response to treatment, morbidity and prognosis. Given the emphasis placed upon early and aggressive treatment, the 1980 American College of Rheumatology (ACR) classification criteria are of limited utility with respect to early diagnosis of SSc and limited cutaneous SSc. Recently, the 2013 ACR/European League Against Rheumatism classification criteria for SSc were published for research and clinical practice purposes. These criteria include skin thickening, fingertip lesions, telangiectasia, abnormal nailfold capillaries, Raynaud's phenomenon, SSc-specific autoantibodies and pulmonary complications pertaining to vasculopathy, autoimmunity and fibrosis. These updated criteria should allow a greater number of patients to receive an early diagnosis of SSc. (Korean J Med 2014;87:395-400)

Keywords: Systemic sclerosis; 2013 ACR/EULAR classification criteria; Diagnosis

서 론

전신경화증(Systemic sclerosis; SSc)은 섬유화, 내피세포 기능 이상의 혈관병증을 특징으로 하는 결합조직 질환으로 침범 장기에 따라 만성적이고 다양한 임상 경과를 보인다[1]. 지난 수십 년간 매우 드문 질환이라고 여겨졌던 SSc의 병리

생태적 이해는 조직의 광범위한 섬유화 이전에 자가면역성, 내피세포 기능이상으로 인한 소혈관 손상(microvascular injury)이 유기적으로 진행된다는 것이다[2]. 최근에 조기 진단이 강조되는 이유는 피부 경화와 다양한 내부 장기, 특히 폐, 위장관, 심장, 신장의 섬유화 및 기능 이상을 보이기 전인 염증기에 치료를 하는 것이 임상적으로 병의 경과를

Correspondence to Hyun-Sook Kim, M.D., Ph.D.

Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, The Soonchunhyang University Seoul Hospital, Soonchunhyang University School of Medicine, 59 Daesagwan-ro, Yongsan-gu, Seoul 140-743, Korea
Tel: +82-2-710-3214, Fax: +82-2-709-9554, E-mail: healthyra@schmc.ac.kr

Copyright © 2014 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

되돌리는 중요한 전환점이라는 인식이 확산되고 있기 때문이다[2,3]. 그러나 최근까지 임상 진료 및 연구에서 사용하는 1980년 미국류마티스학회(American College of Rheumatology, ACR) 예비 분류기준(preliminary classification criteria)은 피부 경화, 수지궤양(digital ulcer, DU), 폐섬유화 같은 임상 기준만을 사용하고 있어 조기 진단에는 제약이 많았다. 1988년과 2001년 LeRoy 등에 의하여 조기 SSc에 대한 개념의 분류기준이 발표되고 많은 보정 과정을 거쳐 2013년 ACR/유럽류마티스학회(European League Against Rheumatism, EULAR) 분류 기준이 개정 발표되었다. 이는 1980년 예비 분류기준의 항목을 기본으로 레이노현상(Raynaud's phenomenon, RP), 손톱모세혈관 검사(capillaroscopy), SSc 특이 자가항체의 양성, 모세혈관확장증(Telangiectasia) 등을 추가하여 민감도와 특이도를 높히면서 임상에서 보다 용이하게 사용하도록 하였다. 이런 진단사항이 임상에서 중요한 이유는 어떤 증후나 이상소견이 초기에 보일 때 표적 장기 섬유화로 진행되는 SSc로 이행할 것인지에 대한 예측을 함으로써 보다 신속히 류마티스 전문의와 상의하여 적극적인 치료를 할 수 있다는 것이다. 그러나 아직까지 2013년 ACR/EULAR 분류 기준은 제한(limited cutaneous, lc) SSc와 광범위(diffused cutaneous, dc) SSc로는 분류되기 어려운 특성을 가지고 있는 CREST증후군(피부 석회화증[calcinosis cutis], RP, 식도 운동능 장애[esophageal dysmotility], 가락피부경화증[sclerodactyly], 모세혈관확장증)이나 피부경화증이 없는 전신경화증(SSc sine scleroderma)의 진단에 대한 보완점이 필요하다.

분류기준의 변화

1980년 미국류마티스학회 예비 분류기준

지난 수십 년간 교과서를 비롯하여 관찰연구, 임상연구에는 1980년 ACR 예비 분류기준을 사용하였다. 이 기준은 동일한 기준으로 여러 의료기관의 환자를 비교 연구하려는 목적으로 Alfonse T. Masi가 소속된 연구모임에서 3차병원의 류마티스내과를 내원한 SSc, 전신홍반루푸스, 피부근염, 다발근염, RP가 있는 797명의 환자들의 의무기록을 분석하여 SSc의 특징을 1개의 주기준과 3개의 부기준으로 정의하였다(Table 1). 이 기준은 임상 증상과 단순 흉부 방사선 검사(X-ray)에만 준하여 주기준인 근위부 피부경화를 만족하거나 부기준 가락피부경화증, 수지 함요반흔이나 DU 그리고 양

측 폐하부의 특징적 폐섬유화 세 가지 중 두 개 이상을 만족하면 SSc이라 분류하였다[4]. 그러나 lc SSc 중 10-20%에서 분류가 불충분한데, 예로 전형적인 함요반흔이나 DU, RP만 있거나 가락피부경화증과 혈관확장증만 있는 경우는 SSc에 의한 증상으로 여겨져도 분류기준에 맞지 않는다. 이러한 선택편견은 주로 RP가 있으면서 X-ray에서는 정상이나 고해상 컴퓨터 단층촬영(high-resolution computed tomography, HRCT)에서 간질성 폐섬유화의 초기 변화가 보이고, 특징적인 위식도병증 그리고 가락피부경화증만 있는 경우에서 누락을 보여 진단 및 분류에 혼선을 주었다. 보통 분류기준은 진단기준과는 차이가 있는데, 질환을 진단하는 데 민감도나 특이도가 100%라면 분류기준이 진단기준과 동일하게 사용 가능하나 이는 거의 불가능하다. 대신 분류기준은 진단보다는 여러 각기 다른 기관에서 동일하게 코호트를 포함한 임상연구를 진행할 수 있는 균질성에 초점을 두기 때문에 진단기준이 민감도에 중점을 두는 것에 비하여 특이도를 극대화 하는 것을 중요시한다[5]. 이에 피부경화가 뚜렷이 생기기 전인 질환 초기부터 보이는 RP나 SSc 특이 자가항체가 있는 lcSSc의 일부 경우를 어떻게 정의하고 분류할지에 대한 필요성이 제기되었다.

전신경화증의 초기 임상증상의 중요성

RP는 1980년 SSc ACR 예비 분류기준에 충족되지 않는 환자뿐 아니라 기타 다른 결체조직 질환에서도 나타나는 증상이며 SSc의 거의 대부분에서 피부경화가 나타나기 수 주에서 수 년 전부터 발생한다. 그러므로 RP가 있는 환자 중에서 어떤 경우가 SSc로 진행할지 여부에 대한 예측이 필요하다. 이에 대한 몇몇 연구에서 손톱모세혈관 검사의 전형적인 소견(거대혈관, 무혈관 지점)과 자가항체 중 항centromere,

Table 1. 1980 Preliminary American College of Rheumatology classification criteria for systemic sclerosis [4]

Major criteria	Cutaneous scleroderma proximal to MCP/MTP joints
Minor criteria	Sclerodactyly
	Digital pitting scar or ulcers
	Bibasilar pulmonary fibrosis in X-ray

A patient satisfies the criteria if she/he fulfills the major criteria or at least 2 of the 3 minor criteria. MCP, metacarpophalangeal; MTP, metatarsophalangeal.

항topoisomerase I, 그리고 항RNA-polymerase III 항체가 SSc로의 이행을 강하게 예측한다는 것을 보여주었다[6,7]. 이에 1988년 임상 경험이 많은 국제전문가위원회에서 좀 더 실제적인 세분류가 필요함에 합의를 하였고 SSc 특이 자가항체, 손톱모세혈관 검사 및 임상 양상을 구분하여 피부 경화 침

범 범위에 따라 dc SSc와 lc SSc로 나누며 CREST증후군은 lc SSc에 보다 근접하다고 하였다. 그러나 일련의 관찰 연구들에서 상당수의 SSc 환자들이 질병의 경과를 되돌릴 수 없는 섬유화나 위축, 혈관폐색이 진행되기 전 분류기준에 충족되지 않아 조기 진단이 어려워 주요 장기의 섬유화로 진행하는 아쉬움을 남겼다[8].

Table 2. Criteria proposed by LeRoy and Medsger for the diagnosis and classification of early systemic sclerosis [9]

Raynaud's phenomenon plus	Systemic sclerosis (SSc) type capillaroscopic pattern (megacapillaries, avascular area: early/active/late pattern)
And/or	SSc specific autoantibodies (Ab) (anticentromere Ab, anti-topoisomerase-I (Scl70) Ab, anti RNA polymerase III Ab, anti U3 RNP Ab, anti PmScl Ab, anti ThTo Ab)

LeRoy와 Medsger의 조기 전신경화증 분류 및 손톱모세혈관 검사의 중요성

조기 류마티스관절염은 증상 발현 6개월 이내로 항류마티스약제에 가장 효과적인 치료 경과를 보일 수 있음으로 정의하나, 조기 SSc는 SSc로 완전히 이행되기 전인 전 임상기와 혼용되기도 한다. 통상적으로, 조기 SSc란 Medsger 등 [9]이 제시한 바와 같이 dc SSc는 3년 이내, lc SSc는 5년 이

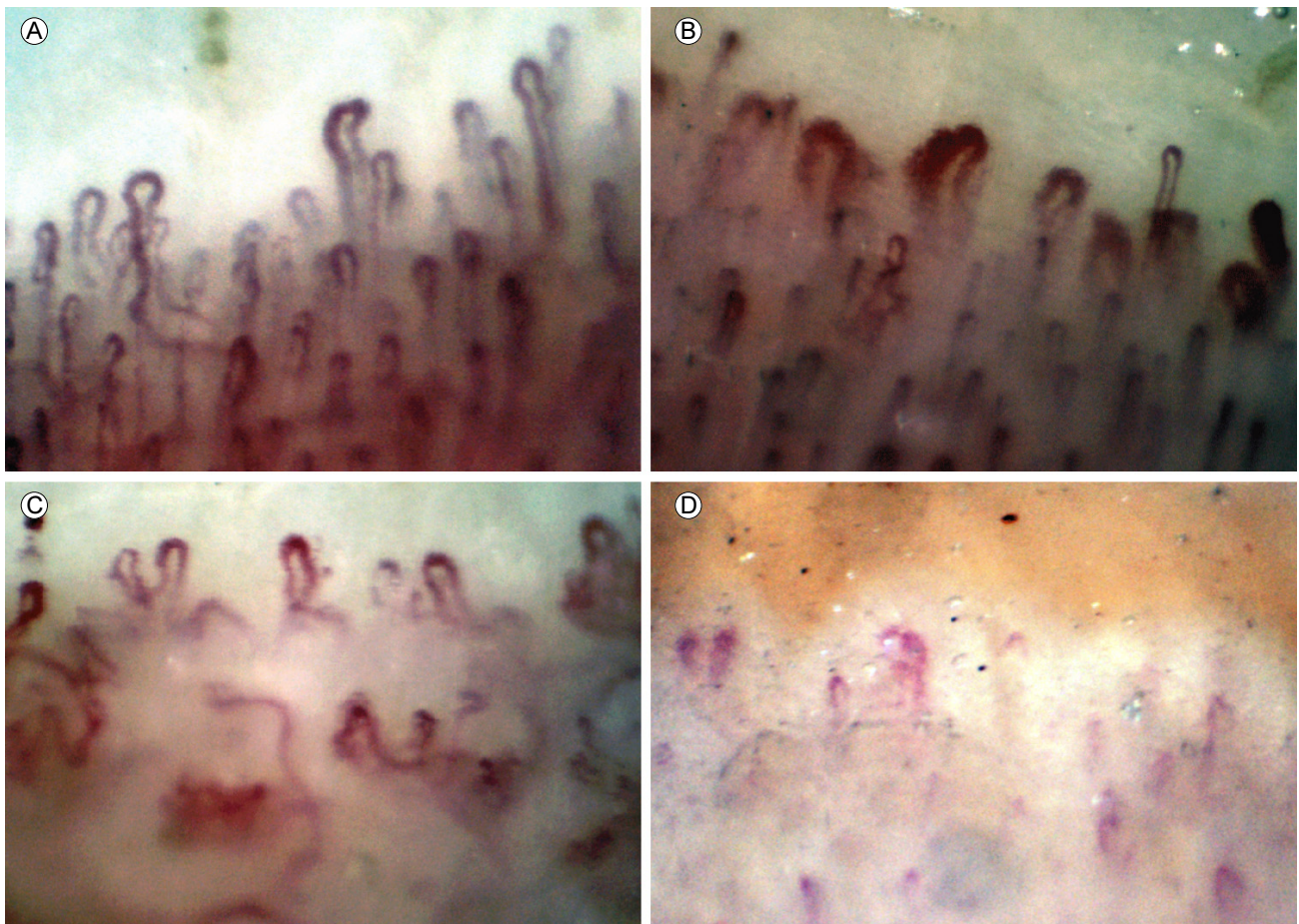


Figure 1. Example nailfold capillaroscopic results for systemic sclerosis (SSc; 400x): (A) Capillary dilatation in early-phase SSc. (B) Typically, several giant capillaries and microhemorrhages are observable during the active phase of SSc. (C)(D) During late-phase SSc, ramified capillaries and avascular areas are also observed, along with bushy capillaries .

Table 3. 2013 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for systemic sclerosis [14]

Item	Sub-item(s)	Weight/score
Skin thickening of the fingers of both hands extending proximal to the MCP joints (sufficient criterion)		9
Skin thickening of the fingers (only count the higher score)	Puffy fingers	2
	Sclerodactyly of the fingers (distal to the MCP joints but proximal to the PIP joints)	4
Fingertip lesions (only count the higher score)	Digital tip ulcers	2
	Fingertip pitting scars	3
Telangiectasia		2
Abnormal nailfold capillaries		2
PAH and/or interstitial lung disease (maximum score is 2)	Pulmonary arterial hypertension	2
	Interstitial lung disease	2
Raynaud's phenomenon		3
SSc-related autoantibodies	anticentromere, anti-topoisomerase I [anti-Scl-70], anti-RNA polymerase III	3

These criteria are applicable to any patient considered for inclusion in an SSc study. The criteria are not applicable to patients with skin thickening sparing the fingers or to patients who have a scleroderma-like disorder that better explains their manifestations (e.g., nephrogenic sclerosing fibrosis, generalized morphea, eosinophilic fasciitis, scleredema diabeticorum, scleromyxedema, erythromyalgia, porphyria, lichen sclerosis, graft-versus-host disease, diabetic cheiroarthropathy). The total score is determined by adding the maximum weight (score) in each category. Patients with a total score of ≥ 9 are classified as having definite SSc. MCP, metacarpophalangeal; PIP, proximal interphalangeal; PAH, Pulmonary arterial hypertension.

내로서 되돌릴 수 없는 혈관폐색, 위축, 그리고 섬유화가 발생하기 전이라는 의미로 사용되었다. 그러므로 임상에서 조기 SSc란 SSc의 분류 기준에 만족하지는 않지만 추후 이행의 가능성이 높은 피부경화의 전 임상기라 하겠다. 이전의 손톱모세혈관 검사 연구 결과를 바탕으로 2001년 LeRoy 등 [10]은 조기 SSc를 RP와 SSc 특이적 손톱모세혈관의 변화가 있거나 혹은 특이 자가항체가 있는 경우로 정의하였고 이는 SSc로 전환될 가능성이 높은 것으로 발표하였다(Table 2). Koenig 등[11]이 RP가 있는 586명의 환자를 전향적으로 20년 동안 관찰하여 SSc 특이 자가항체와 손톱모세혈관의 이상이 동시에 있는 경우는 79.5%에서, 두 가지 모두 없으면 1.8%에서만 SSc로 이행되는 결과를 발표하여 조기 SSc의 개념을 뒷받침했다.

정상적인 모세혈관은 구불거림이 적고 1 mm당 9-11개의 빈도로 일정한 열을 유지하는 빗모양 양상인데 반하여 SSc에서는 조기(esrly phase)에 모세혈관의 지름이 팽창하는 확장상과 정상의 10배 정도 되는 거대혈관이 보이기 시작한다. SSc의 활성기(active phase)에는 거대혈관과 미세출혈이 증가

하고 혈관의 빈도가 감소하며, 후기(late phase)에는 거대혈관은 사라지고 모세혈관의 배열이 불규칙해지면서 신생혈관이 보이고 무혈관 지점이 관찰되는 일련의 변화가 보인다(Fig. 1) [6]. 이러한 모세혈관의 변화는 특히 무혈관의 빈도가 DU와 같은 소혈관 이상 및 폐동맥고혈압 발생과도 상관관계를 일부 보이며 엔도텔린-1과 같이 사이토카인과도 통계학적인 연관 관계가 있어 SSc의 조기진단 및 진행의 추적관찰에도 사용 가능성이 제시되고 있다[12].

2013년 미국류마티스학회/유럽류마티스학회의 전신경화증 분류기준

SSc를 진단하거나 배제 가능한 진단 검사가 없으므로 1980년 ACR 예비 분류기준의 낮은 민감도를 보완하고 이전의 여러 분류기준을 바탕으로 조기 SSc의 개념을 반영하는 새로운 SSc 분류기준이 필요했다. 이러한 기준을 재정비하는 목적은 명확한 임상 특징이 다 발현된 SSc뿐 아니라 조기 SSc를 포함하고 혈관병증/면역학적 이상/섬유화의 병인을 모두 반영하면서, 임상에서 쉽게 접근하여 진단을 하는 데도

사용 가능하여 류마티스 전문의뿐 아니라 기초 연구자, 그리고 다국적 제약회사의 SSc 관련 임상연구에서도 쓰일 수 있게 하는 것이다[13]. 국제전문가위원들이 이전의 연구와 발표 기록들을 기반으로 분류기준에 들어갈 168개 항목을 선정하여 3차 델피방식의 회의(Delphi exercise)를 거쳐 23개로 간추렸다. 이를 유럽과 북아메리카의 전문가 위원들이 중요도에 따른 협의를 통해 14개의 항목으로 줄였다. 양측 가락 피부경화증, 손가락 부종, 수지 함요반흔이나 DU, 수지 굴곡 구축, 모세혈관확장증, 손톱모세혈관의 이상, 석회증, RP, 인대의 굴곡염발음, 간질성 폐섬유화, 폐동맥고혈압, SSc 콩팥 위기, 식도확장, 그리고 SSc 특이 자가항체 양성이 여기에 포함되었다. 이 항목들에 대하여 전문가 위원들이 중요도에 따른 합의과정을 위해 점수를 매겨 순위제로 하여 56점 이상을 획득한 항목들을 민감도와 특이도를 향상시키기 위한 보정을 거쳐 9개 항목으로 정리하였다. 이 중 가락피부경화증과 손가락 부종은 손가락 피부경화로 통합하여 여덟 가지 항목으로 최종 정리하고 각각의 항목은 중요도에 따른 점수를 정하였다. 같은 항목에 해당되는 세부항목 중에서는 점수가 높은 한 항목의 점수만을 합산하여 총 9점이 넘으면 명확한 SSc로 분류하였다(Table 3) [14].

손허리손가락관절의 근위부를 침범하는 양측 피부경화

이는 이전 1980년 ACR 예비 분류기준의 주기준에 해당하는 것으로 이전 분류기준에서 주기준을 만족하면 SSc로 분류되듯이 9점으로 책정되어 이 항목이 만족되면 명확한 SSc로 분류된다.

손가락 피부경화

손가락 부종은 2점이고 손허리손가락관절에서 원위부이면서 중수지관절 이내의 가락피부경화증은 4점이다. 외부 상처로 인한 반응성 경화는 배제하며 이 중 높은 점수의 세부 항목 1개만이 합산한다.

손가락 끝 병소

DU나 수지 함요반흔은 중수지관절 원위부에 발생하며 외부 상처에 의한 것은 배제한다. 수지 함요반흔은 외부 자극이 아닌 미세혈관병증으로 인한 허혈의 결과로 손가락 끝이 함몰된 것을 의미한다. DU는 2점에 해당하고 허혈을 반영하는 수지 함요반흔은 3점이며 둘 중 높은 점수의 항목 1개만 합산한다.

모세혈관확장증

모세혈관확장은 소동맥, 소정맥 및 모세혈관의 확장에 의해 발생한다. 얼굴 및 손가락, 손바닥, 손등의 피부, 혀, 입술, 그리고 입안 점막 등에도 생기며 피부 표면에 압력을 가했다 떼면 붉은 빛이 천천히 차오르는 특징을 가진다. 위와 같은 특성의 모세혈관확장증이 확인되면 2점에 해당한다.

전신경화증에 특이적인 손톱모세혈관 검사 소견

초기/활성기/후기 SSc의 특징인 대칭적으로 커진 거대혈관, 미세출혈 그리고 허혈이 진행함에 따라 모세혈관이 소실되고 무혈관 지점이 증가하는 전형적인 손톱모세혈관의 소견이 있으면 3점을 더한다.

폐동맥고혈압이나 간질성 폐질환

폐동맥고혈압은 허파심장증(cor pulmonale), 좌심실부전, 혈전색전증을 배제하여야 하며 우심실 도관삽입(right heart catheterization, RHC)으로 진단한다. RHC에서 폐동맥폐기압(pulmonary wedge pressure)이 15 mmHg 미만이면서 평균 폐동맥압이 25 mmHg을 넘으면 2점이다. 간질성 폐질환은 X-ray 뿐 아니라 HRCT에서 간질성 폐섬유화 소견이 보이면 2점에 해당하며 병변은 주로 폐하부에서 보이고 미세한 흡기말기 수포음(late inspiratory crackle, velcro rale)이 잘 들리나 울혈성 심질환의 동반은 배제하여야 한다.

레이노현상

RP는 추위나 심리적 스트레스에 노출되었을 때 손가락, 발가락 끝이 창백하게(pallor) 변하고, 시간이 경과하면 청색증(cyanosis)이 발생하며 이상 부위를 다시 따뜻하게 해주면 발적(rubor)이 생기는 일련의 변화 중 2단계 이상의 색조 변화를 환자가 명확하게 기술하거나 검사자가 관찰하면 2점에 해당하며 보통 창백하게 변하는 것을 포함하여 나타난다.

전신경화증 특이 자가항체

SSc 특이 자가항체는 항centromere 항체나 항topoisomerase-1 (항 Scl-70) 항체, 항RNA polymerase III 항체와 같은 세포 내 단백질에 대한 항핵항체로 표준 검사 절차에 따라 이중 한 가지 이상 양성이면 3점에 해당한다.

일부 환자에서는 피부경화 없이 RP나 다른 전형적인 SSc에 의한 장기 침범만 보이는데 이를 SSc sine scleroderma 라고 부른다. 이런 경우에서 RP, 특이 자가항체 양성, 손톱모

세혈관의 이상이 있으면서 폐동맥고혈압이나 간질성 폐질환이 있으면 2013년 ACR/EULAR SSc 분류기준에서 10점으로 진단이 가능하나 내부 장기 침범이 관절, 근육, 위식도 기능 이상, 혹은 신장이상으로 나타나면 분류기준에서 제외된다. 이러한 문제는 추후 개선해야 할 점으로 언급되었다[15].

결론

SSc는 내피세포 기능 이상, 자가면역 항진으로 피부를 포함한 전신 장기에 섬유화가 진행되는 드문 자가면역 질환이다. 섬유화가 시작되기 이전에 피부경화가 아닌 부종, 비특이적인 혈관확장이나 RP가 선행되거나 이를 조기에 진단하고 분류하기가 어렵다. 이상적인 분류기준이란 질병의 초기 발견이 가능하며 질환의 경과를 예측 가능한 세분류에 도움이 되고, 이를 뒷받침할 실험실적 검사 결과를 포함하며 쉽게 적용 가능하고, 여러 국가에서 유효성이 검증되어야 한다. 조기진단이 강조된 이번 2013년 ACR/EULAR SSc 분류기준은 위의 바램을 거의 충족시키고 임상에서 쉽게 활용될 수 있게 개정되었다. 이를 토대로 다기관에서 비교 가능한 역학 조사와 단일화된 임상 실험을 진행하여 피부 경화 전임상기(preclinical)의 생물학적 병리생태 및 적극적인 치료에 활용하여야겠다.

중심 단어: 전신경와증; 2013 ACR/EULAR 분류기준; 진단

REFERENCES

1. Mayes M, Assassi S. Epidemiology and classification of scleroderma. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. *Rheumatology*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier, 2011:1363-1366.
2. Matucci-Cerinic M, Kahaleh B, Wigley FM. Review: evidence that systemic sclerosis is a vascular disease. *Arthritis Rheum* 2013;65:1953-1962.
3. Boin F, Wigley FM. Clinical features and treatment of scleroderma. In: Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, McInnes IB, O'dell JR, eds. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier, 2013: 1366-1403.
4. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma): subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1980;23: 581-590.
5. Singh JA, Solomon DH, Dougados M, et al. Development of classification and response criteria for rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 2006;55:348-352.
6. Kallenberg CG, Wouda AA, Hoet MH, van Venrooij WJ. Development of connective tissue disease in patients presenting with Raynaud's phenomenon: a six year follow up with emphasis on the predictive value of antinuclear antibodies as detected by immunoblotting. *Ann Rheum Dis* 1988;47:634-641.
7. Cutolo M, Sulli A, Smith V. Assessing microvascular changes in systemic sclerosis diagnosis and management. *Nat Rev Rheumatol* 2010;6:578-587.
8. Luggen M, Belhorn L, Evans T, Fitzgerald O, Spencer-Green G. The evolution of Raynaud's phenomenon: a longterm prospective study. *J Rheumatol* 1995;22:2226-2232.
9. Medsger TA Jr. Natural history of systemic sclerosis and the assessment of disease activity, severity, functional status, and psychologic well-being. *Rheum Dis Clin North Am* 2003;29:255-273.
10. LeRoy EC, Medsger TA Jr. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2001;28:1573-1576.
11. Koenig M, Joyal F, Fritzler MJ, et al. Autoantibodies and microvascular damage are independent predictive factors for the progression of Raynaud's phenomenon to systemic sclerosis: a twenty-year prospective study of 586 patients, with validation of proposed criteria for early systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2008;58:3902-3912.
12. Kim HS, Park MK, Kim HY, Park SH. Capillary dimension measured by computer-based digitalized image correlated with plasma endothelin-1 levels in patients with systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2010;29:247-254.
13. 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;70:476-481.
14. Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2013;65:2737-2747.
15. Valentini G, Marcocchia A, Cuomo G, Iudici M, Vettori S. The concept of early systemic sclerosis following 2013 ACR/EULAR criteria for the classification of systemic sclerosis. *Curr Rheumatol Rev* 2014 Apr 3 [Epub]. DOI:10.2174/1573397110666140404001756.