



PRESENTATION OF PAIN IN PATIENTS SUFFERING FROM SYSTEMIC SCLEROSIS

PREZENTACIJA BOLOVA KOD OBOLELIH OD SISTEMSKE SKLEROZE

Katarina Janković¹, Predrag Ostojić^{1,2}

¹ University of Belgrade, Faculty of Medicine, Serbia

² Mentor: Institute of rheumatology, Belgrade, Serbia

Correspondence: kayajan91@gmail.com

ABSTRACT

Introduction: Systemic sclerosis (SSc) is a chronic autoimmune disease with very heterogeneous clinical manifestations. There are not many studies which directly research the pain experienced by patients with SSc.

Aim: Evaluation of pain in patients with verified systemic sclerosis; making comparison in the two subsets of SSc (diffuse and limited) and in the anti-centromere antibodies (ACA) and anti-topoisomerase-I antibodies (ATA) detected in patients.

Material and methods: The study group included 42 patients with SSc. The research was conducted at the Institute of Rheumatology in Belgrade. Each patient was asked to complete the questionnaire, which included the questions about frequency, location and intensity of the pain. Two statistical methodologies were used in the data analysis: descriptive and analytical statistics.

Results: Most of the patients (93%) confirmed they had some kind of pain. Arthralgia was the most common pain symptom (78,6%), 29 (69%) suffered from pain during Raynaud phenomenon, the back pain was found in 20 (47,6%), a headache in 13 (31%), the chest pain in 10 (23,8%), odynophagia in 9 (21,4%) and in 8 (19%) patients painful digital ulcers. The pain from digital ulcers was rated as the most intensive with the average value of 8,5/10. The patients with diffuse subset of SSc had a higher average intensity score of arthralgia (7,6), compared to those with limited SSc (5,5). The statistically significant difference in the frequency and intensity of the pain in the patients with anti-topoisomerase-I antibodies and the patients with anti-centromere antibodies was not found.

Conclusion: Most of the patients suffer from some kind of pain. The most common pain was arthralgia, and the most intensive one was from digital ulcers, although it was the rarest. The pain frequency and intensity were not significantly different in patients with anti-topoisomerase-I and anti-centromere antibodies. There was a statistically significant difference in the average value of arthralgia intensity, between the patients with diffuse and the patients with limited SSc.

Keywords:

systemic sclerosis,
pain,
autoantibodies

SAŽETAK

Uvod: Sistemska skleroza (SSc) je hronično autoimuno oboljenje koje odlikuje heterogenost kliničkih manifestacija. Ne postoji značajan broj istraživanja fokusiran na bolove koji se javljaju kod obolelih od SSc.

Cilj: Ispitivanje učestalosti i jačine bolova kod bolesnika sa sistemskom sklerozom u odnosu na oblik bolesti (difuzni i limitirani) i prisustvo anticentromernih antitela i antitela na topoizomerazu-I (ACA i ATA).

Materijal i metode: Istraživanje je obuhvatilo 42 bolesnika sa dijagnostikovanom sistemskom sklerozom, koji su anketirani na Institutu za reumatologiju u Beogradu. Na osnovu ankete dobijeni su podaci o učestalosti, lokalizaciji i intenzitetu bola. Za analizu podataka korišćene su metode deskriptivne i analitičke statistike.

Rezultati: Bolovi različite vrste postoje kod 39 (93%) ispitanika. Najčešće se javlja artralgiya, od koje pati 33 (78,6%) obolelih; ko29 (69%) javlja se bol u toku epizoda Rejnoovog (*Raynaud*) fenomena; a bol u leđima je imalo 20 (47,6%) ispitanika. Glavobolja je bila prisutna kod 13 (31%), bol u grudima javljao se kod 10 (23,8%), odinofagija kod 9 (21,4%) i bol usled ranica na prstima šaka kod 8 (19%) ispitanika. Najintenzivnijim je ocenjen bol zbog prisustva ulceracija, sa prosečnom ocenom 8,5/10. Bolesnici sa difuznom sistemskom sklerozom u proseku su imali jače bolove u zglobovima (7,6) od bolesnika sa ograničenim oblikom bolesti (5,5). U odnosu na prisustvo anticentromernih i antitela na topoizomerazu-I, nije pronađena statistički značajna razlika u učestalosti i intenzitetu bola.

Zaključak: Većina bolesnika trpi neku vrstu bola. Najčešći su bolovi u zglobovima, a najjači su bolovi koji se javljaju usled ranica na prstima iako su oni kod ispitanika bili najređi. Ne postoji razlika u učestalosti i jačini bolova u odnosu na prisustvo antitela na topoizomerazu-I i anticentromernih antitela. Bolesnici sa difuznom sistemskom sklerozom su imali značajno jače bolove u zglobovima u odnosu na obolele od ograničenog oblika bolesti.

Ključne reči:

sistemska skleroza, bol, autoantitela

UVOD

Sistemska skleroza (SSc) je multisistemsko autoimuno oboljenje u kome su prisutne inflamacija i fibroza kože i unutrašnjih organa, uključujući pluća, jednjak, srce i bubrege (1, 2). Na osnovu rasprostranjenosti sklerodermnih promena, bolest se deli u dva oblika - difuzni i ograničeni. Difuzni oblik karakteriše brza progresija i lošija prognoza (3).

Incidencija SSc je 0,3-2,8/100.000/godišnje i spada u retke bolesti (4). Prvenstveno se javlja kod žena, pa učestalost u odnosu na muškarce iznosi 3-4:1 (5, 6).

Etiologija i patogeneza bolesti su nedovoljno razjašnjene. Sistemska skleroza se češće javlja među srodnicima (1,6%) nego u opštoj populaciji (0,026%), tako da, za sada, najznačajniji faktor rizika predstavlja pojava bolesti u porodici (7). Smatra se da potencijalne agense predstavljaju pojedini virusi (8) i lekovi, kao i izloženost organskim rastvaračima, vinil-hloridu i silicijumu (9).

Manifestacije bolesti su posledica poremećaja funkcije humornog i ćelijskog imunog sistema, fibroproliferativnih lezija malih krvnih sudova i prekomernog stvaranja i odlaganja kolagena u koži i unutrašnjim organima (10, 11).

Sistemska skleroza je retko sistemsko obolje-

nje vezivnog tkiva koje odlikuje heterogenost kliničkih manifestacija (12). Promene na koži podrazumevaju zadebljanje i tvrdoću kože sa gubitkom kožnih adneksa. Po pravilu počinju na prstima i distalnim regijama ruku, da bi se, sa napredovanjem bolesti, širile prema proksimalnim regijama, zahvatajući podlaktice i nadlaktice, rameni pojas, vrat, lice i, u uznapredovalim slučajevima, trup i noge (13). Najčešće prve kliničke manifestacije su Rejnoov (Raynaud) fenomen i *sclerodactylia* (14, 15).

Na prognozu bolesti i, samim tim, na dužinu života najviše utiče zahvaćenost unutrašnjih organa. Kliničke manifestacije oštećenja srca su širokog spektra i obuhvataju perikardni izliv, aritmije, miokarditis i slabost srca (16). Manifestacije oštećenja bubrega mogu da budu diskretne, a nekada su vodeći simptom i uzrok prevremene smrti bolesnika (17). Oko 90% bolesnika ima poremećaj gastrointestinalnog trakta (18-20). Plućna hipertenzija, pleuritis i intersticijalna fibroza su manifestacije zahvaćenosti pluća (21).

Bol se kao simptom često javlja u reumatološkim oboljenjima i, prema dosadašnjim istraživanjima, veoma negativno utiče na kvalitet života obolelih (22).

Kada je reč o simptomatologiji bola kod obolelih od SSc, istraživanja u toj oblasti su ograničena.

Vrlo mali broj studija je fokusiran na tu temu. Cilj ovog istraživanja je analiza učestalosti i intenziteta bolova koji se javljaju kod obolelih od SSc u odnosu na oblik bolesti i prisustvo antitela.

MATERIJAL I METODE

Anketirano je 42 obolelih od SSc na Institutu za reumatologiju u Beogradu u periodu od novembra 2015. do februara 2016. Od ukupnog broja anketiranih 38 su bile žene, a 4 su bili muškarci. Ispitivanu grupu su činili bolesnici sa dijagnostikovanom sistemskom sklerozom, pri čemu je korišćen EULAR (engl. *European League Against Rheumatism*) kriterijum za SSc (23). Od ukupnog broja obolelih, 31 je bio sa ograničenim oblikom bolesti, a 11 sa di-

fuznim. Starost ispitanika se kretala od 26 do 69 godina. Anketa (**slika 1**) sadrži osnovne demografske podatke (pol, godine), kliničke (dužina trajanja i forma bolesti) i pitanja o pojedinim vrstama bola (bol u toku Rejnoovog fenomena, bol u leđima, grudima, glavobolja, odinofagija i bol usled ranica na prstima). Ispitanici su mogli da navedu i ocenjuju i druge vrste bolova ako oni nisu navedeni u anketi. Intenzitet bola, ukoliko postoji, ocenjivao se na numeričkoj skali od 0 do 10. Bol od 1 do 4 se vodio kao blag bol, od 5 do 7 kao umeren i od 8 do 10 kao jak bol. Ponuđen format odgovora za ispitivanje učestalosti bola bio je: „retko”, „često” i „svakodnevno”. Za analizu podataka korišćene su metode deskriptivne statistike (učestalost i medijana) i analitičke statistike (χ^2 test, Fišer, Man-Witni i Studentov test.)

Ime i prezime	_____
Starost	_____
Trajanje bolesti	_____
Oblik bolesti: oSSc dSSc	
Antitela: ACA ATA	
<hr/>	
1. Ima Rejnoov fenomen Da/Ne	retko često svakodnevno
Jačina bola u toku Rejnoovog fenomena	
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
2. Ima ishemijske ulceracije Da/Ne	retko često svakodnevno
Jačina bola zbog ulceracija	
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
3. Ima bolove pri gutanju Da/Ne	retko često svakodnevno
Jačina bola pri gutanju	
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
4. Ima bolove u zglobovima Da/Ne	retko često svakodnevno
Jačina bola u zglobovima	
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
5. Ima bol u leđima Da/Ne	retko često svakodnevno
Jačina bola u leđima	
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	

Slika 1. Prikaz upitnika, prva strana

REZULTATI

Prosečna starost ispitivanih bila je 56,5 godina (SD = 8,97 godina) (**tabela 1**). Od 42 ispitanika, 39 (93%) je navelo da ima bolove različite vrste. Najčešći bol, koji su navela 33 ispitanika (78,6%), bila je artralgija, zatim bol

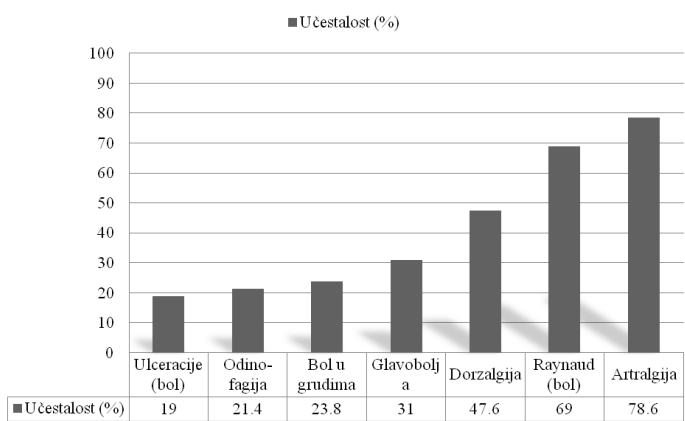
u toku epizode Rejnoovog fenomena, koji je imalo 29 (69%) ispitivanih, a na bol u leđima se požalilo 20 (47,6%) obolelih. Glavobolja je bila prisutna kod 13 (31%), bol u grudima javljao se kod 10 (23,8%), odinofagija kod 9 (21,4%) i bol uled ranica na prstima šaka imalo je 8/42 (19%) ispitivanih (**grafikon 1**).

Tabela 1. Demografski i klinički podaci ispitanika

Karakteristike ispitanika	N= 42
Starost ispitanika (prosek)	56,5 godina; SD = 8,97 godina
Pol	
Muškarci	4
Žene	38
Trajanje bolesti (prosek)	9,5 godina; SD = 8,4 godina
Oblik bolesti	
oSSc	31 (73,8%)
dSSc	11 (26,2%)
At	
ACA	15 (35,7%)
ATA	17 (40,5%)

SSc - sistemska skleroza, oSSc - ograničeni oblik SS; dSSc - difuzni blik SS; ACA - anticentromerna antitela; ATA - antitela na topoizomerazu

Sledeći parametar u ispitivanju bila je jačina bola. Najintenzivniji je bio bol zbog prisustva ulceracija, sa prosečnom ocenom 8,5/10. Prosek jačine bola kod bolesnika koji pate od glavobolje iznosio je 7/10. Bolovi u zglobovima, bol u grudima i bol usled Rejnoovog fenomena su sledeći po jačini, čija medijana iznosi



Grafikon 1. Raspodela učestalosti bola različite lokalizacije (n = 42)

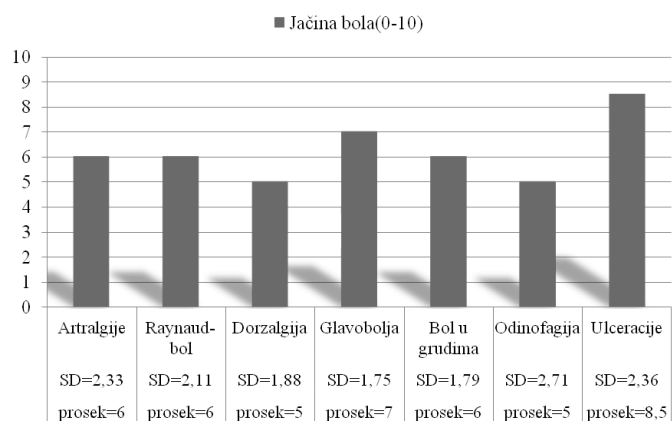
6/10. Prosečnom jačinom bola ocenjene su dorzalgija i odinofagija (**grafikoni 2 i 3**).

Bol je svakodnevno imalo 19/42 ispitanih. Najčešće su to bolovi u zglobovima, koji su se javljali kod 15 (35,7%) bolesnika. Bol zbog ulceracija postojao je kod 5 (11,9%), dorzalgija 5 (11,9%), glavobolja kod 3 (7%), bol u toku epizode Rejnoovog fenomena imalo je 4 (9,5%), a svakodnevni bol u grudima imao je jedan bolesnik (2,4%).

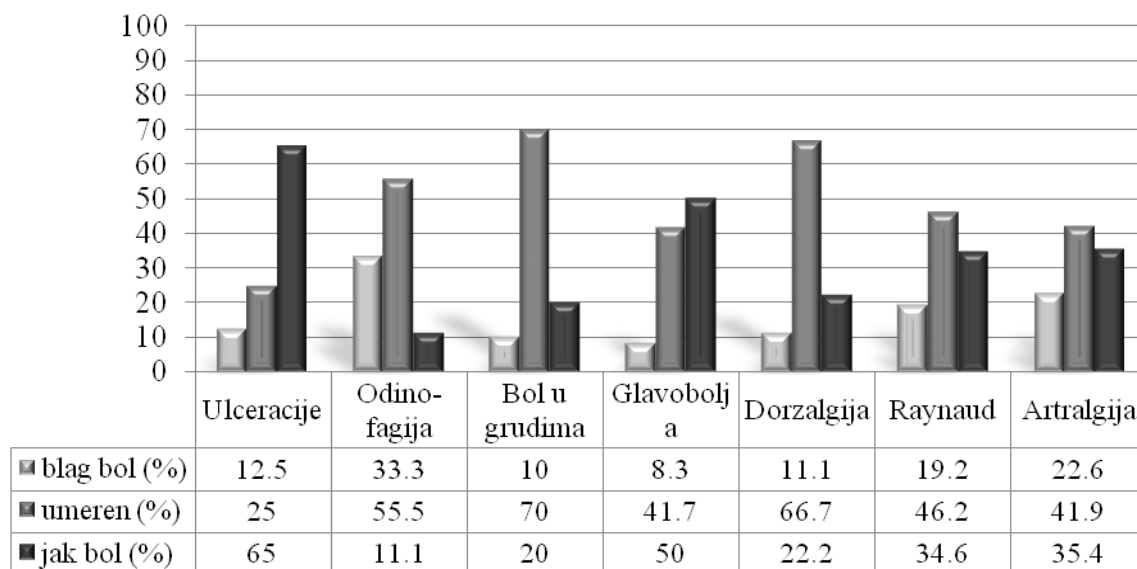
U odnosu na prisustvo anticentromernih antitela i antitela na topoizimerazu-I, nije bilo statistički značajne razlike u učestalosti i jačini bolova (**tabela 2**). Nije bilo značajne razlike ni u učestalosti i jačini pojedinih vrsta bolova u odnosu na oblik bolesti, osim što su bolesnici sa difuznim oblikom bolesti bolove u zglobovima ocenili kao jače u poređenju sa obolelima od ograničene forme bolesti.

DISKUSIJA

Bol se u reumatološkim oboljenjima navodi kao čest simptom, a prema dosadašnjim studijama javlja se kod 60-75% obolelih od sistemske skleroze (24-26). Cilj ovog istraživanja je bio ispitivanje uče-



Grafikon 2. Prosek jačine bolova prema lokalizaciji



Grafikon 3. Rangiranje bola prema intenzitetu u odnosu na lokalizaciju (1-4 blag bol; 5-7 umeren bol; 8-10 jak bol).

Tabela 2. Učestalost i jačina bolova u odnosu na oblik bolesti i prisustvo ACA i ATA

Bolno stanje		oSSc (n = 31)	dSSc (n = 11)	P	ACA (n = 15)	ATA (n = 17)	P
Rejno (bol)	učestalost	67,7%	72,7%	NS	86,7%	70,6%	NS
	jačina 0-10	6,2 ± 2,3	6,3 ± 1,8	NS	7,4 ± 1,8	5,4 ± 2,0	NS
Ulceracije (bol)	učestalost	12,9%	36,4%	NS	20,0%	23,5%	NS
	jačina 0-10	7,8 ± 2,2	8,0 ± 2,8	NS	8,7 ± 1,5	8,0 ± 2,8	NS
Odinofagija	učestalost	16,1%	36,4%	NS	33,3%	23,5%	NS
	jačina 0-10	4,6 ± 3,5	5,3 ± 1,7	NS	4,6 ± 3,5	5,3 ± 1,7	NS
Artralgija	učestalost	77,4%	81,8%	NS	77,4%	70,6%	NS
	jačina 0-10	5,5 ± 2,4	7,6 ± 1,5	<i>p=0,02</i>	6,3 ± 2,2	6,7 ± 2,4	NS
Glavobolja	učestalost	32,3%	27,3%	NS	46,7%	29,4%	NS
	jačina 0-10	6,7 ± 1,6	7,7 ± 2,5	NS	6,7 ± 1,8	7,0 ± 2,0	NS
Dorzalgija	učestalost	48,4%	45,5%	NS	80,0%	41,2%	NS
	jačina 0-10	5,9 ± 1,8	4,8 ± 2,2	NS	6,3 ± 1,4	5,3 ± 2,1	NS
Bol u grudima	učestalost	22,6%	27,3%	NS	40,0%	17,6%	NS
	Jačina 0-10	6,0 ± 1,2	5,7 ± 3,2	NS	2 ± 1,2	5,7 ± 3,2	NS

stalosti i jačine pojedinih vrsta bolova kod obolelih od sistemske skleroze, s obzirom na to da je mali broj studija do sada bio fokusiran na ovu temu.

Sistemska skleroza je hronično, multisistemsko oboljenje vezivnog tkiva koje karakterišu zadebljanje i fibroza kože i zahvaćenost unutrašnjih organa, što utiče na svakodnevno funkcionisanje obolelih i, posledično, negativno utiče na kvalitet života (27). U ovom istraživanju smo se fokusirali na ispitivanje učestalosti i intenziteta nekoliko vrsta bolova: na bol u zglobovima, odinofagiju, dorzalgiju, glavobolju, bol u grudima, bol u toku epizode Rejnoovog fenomena i bol usled ulceracija na prstima šaka i/ili stopala. Značaj ispitivanju ovog simptoma u SSc pridaje se zbog hroniciteta bolesti, sa pretpostavkom da česta i svakodnevna pojava bolova, osim tegoba koje proističu zbog progresije bolesti, dodatno narušavaju kvalitet života kod obolelih. Prema studiji koja je analizirala simptome kod 464 ispitanika sa SSc, najveći broj ispitanika (75%) požalio se na iste tegobe za koje na-

vode da imaju najveći negativan uticaj na svakodnevne aktivnosti (bol u zglobovima, episode Rejnoovog fenomena, teškoće sa spavanjem, umor i rigidnost u zglobovima šake) (27).

U ovoj studiji najveći broj obolelih (93%) je naveo da ima bolove različite vrste. Naši rezultati su u saglasnosti sa nalazom drugih autora, kod kojih se takođe najveći deo ispitanika (484 od 588) požalio na postojanje pojedinih vrsta bolova (28). Prema jačini, bolovi su svrstani u blage, umerene i jake. Kada se uporede (28), rezultati su sledeći: najčešći su blagi bolovi, koji postoje kod 46 % ispitanih, 27% se žali na umerene bolove, a jaki bolovi su prisutni kod 10% ispitanika. Rezultati naše studije su pokazali da su najčešći bolovi umerenog karaktera, koji su postojali kod 49% obolelih. Jaki bolovi su postojali kod 33% ispitanih, a blagi kod 16,7%. Bol zbog prisustva ulceracija na prstima navelo je 665 (32%) obolelih u studiji koja je obuhvatila 2080 ispitanika sa SSc koji su anketirani o najčešćoj simptomatologiji (29). U

našoj studiji bol zbog prisustva ulceracija javljao se kod 19% bolesnika. U studiji sa 585 ispitanika dorzalgiya je postojala kod 174 od 588 (34%) ispitanika, bez značajne razlike između difuznog i ograničenog oblika bolesti (28). U našoj bol u leđima postojao je kod 47,6% bolesnika, takođe bez značajne razlike u odnosu na oblik bolesti. Odinofagija je postojala kod 325 od 588 (56%), dok je u ovom ispitivanju učestalost bila 21,4%.

Razlika u jačini i učestalosti između prisustva anticentromernih antitela i antitopoizomeraza-I antitela u studijama se ne navodi kao parametar ispitivanja. Ovo istraživanje nije pokazalo datu razliku u manifestaciji bola kod ispitanika. U odnosu na oblik bolesti, prema pojedinim istraživanjima, oboleli od difuznog oblika SSc imaju jače bolove, ali razlika u odnosu na ograničeni oblik nije bila statistički značajna (28). Ovim ispitivanjem ustanovili smo da oboleli od difuznog oblika SSc pate od jačih bolova od obolelih od ograničenog oblika samo kada su u pitanju artralgiya, dok je bol bilo koje druge vrste ocenjen bez statistički značajne razlike među ispitivanim grupama.

Veći broj ispitanika uključenih u istraživanje doprineo bi preciznijoj proceni o simptomatologiji bola, a bilo bi korisno i poređenje rezultata u odnosu na dužinu trajanja bolesti, koje u ovoj studiji nije vršeno.

Većina ispitanika ove studije trpi neku vrstu bola. Najčešće su to bolovi u zglobovima, a najjači bol se javlja usled ranica na prstima, iako je najređi. Ne postoji statistički značajna razlika u učestalosti i jačini bola u odnosu na prisustvo antitela. Bolesnici sa difuznom sistemskom sklerozom imaju jače bolove u zglobovima u odnosu na obolele od ograničenog oblika bolesti.

LITERATURA

- Ioannidis JP, Vlachoyiannopoulos PG, Haidich AB, Medsger TA, Lucas M, Michet CJ, et al. Mortality in systemic sclerosis: An international meta-analysis of individual patient data. *Am J Med.* 2005;118:2-10.
- Abraham D.J, Varga J. Scleroderma: from cell and molecular mechanisms to disease models. *Trends Immunol.* 2005;26:587-595.
- 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;29:255-73.
- Mayes MD. Scleroderma epidemiology. *Rheum Dis Clin North Am.* 2003;29:239-54
- Meyer O. Prognostic markers for systemic sclerosis. *Joint Bone Spine* 2006;73:490-4
- Mayes M.D, et al. Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. *Arthritis Rheum.* 2003;48:2246-2255.
- Arnett F.C. Familial occurrence frequencies and relative risks for systemic sclerosis (scleroderma) in three United States cohorts. *Arthritis Rheum.* 2001;44:1359-1362
- Pandey J.P, LeRoy E.C. Human cytomegalovirus and the vasculopathies of autoimmune diseases (especially scleroderma), allograft rejection, and coronary restenosis. *Arthritis Rheum.* 1998;41:10-15.
- Nietert P.J, Silver R.M. Systemic sclerosis: environmental and occupational risk factors. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2000;12:520-526.
- Jimenez SA, Derk CT. Following the molecular pathways toward an understanding of the pathogenesis of systemic sclerosis. *Annals of Internal Medicine.* 2004 Jan 6;140(1):37-50.
- Katsumoto TR, Whitfield ML, Connolly MK. The pathogenesis of systemic sclerosis
- Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease. 2011;6:509-537.
- De A. F. Gomes B, Santhiago MR, Magalhães P, Kara-Junior N, de Azevedo MNL, Moraes HV. Ocular findings in patients with systemic sclerosis. *Clinics.* 2011;66(3):379-385.
- Silman A, Akesson A, Newman J. Assessment of functional ability in patients with scleroderma: a proposed new disability assessment instrument. *J Rheumatol.* 1998;25:79-83.
- Nitsche A. Raynaud, Digital Ulcers and Calcinosis in Scleroderma. *Reumatol Clin.* 2012;8(5):270-277.
- Alhajeri H, Hudson M, Fritzler M, Pope J, Tatibouet S, Markland J, et al. 2013 American College of Rheumatology/ European League against rheumatism classification criteria for systemic sclerosis outperform the 1980 criteria: data from the Canadian Scleroderma Research Group. *Arthritis Care Res.* 2015 Apr;67(4):582-7.
- Kahan A, Allanore Y. Primary myocardial involvement in systemic sclerosis. *Rheumatology.* 2006;45(Suppl 4):iv14-7.
- Horaka P, Smrzovaa A, Krejcia K, Tichyb T, Zadrazil J, Skacelovaa M. Renal manifestations of rheumatic diseases, a review. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2013;157(2):98-104
- Lock G, Holstege A, Lang B, Schölmerich J. Gastrointestinal manifestations of progressive systemic sclerosis. *Am J Gastroenterol.* 1997;92:763-71.
- Sridhar K, Lange R, Magyar L, Soykan I, McCallum R. Prevalence of impaired gastric emptying of solids in systemic sclerosis: diagnostic and therapeutic implications. *J Lab Clin Med.* 1998;123:541-6.
- Weston S, Thumshirn M, Wiste J, Carnillieri M. Clinical and upper gastrointestinal motility features in systemic sclerosis and related disorders. *Am J Gastroenterol.* 1998;93:1085-9.
- Owens GR, Follansbee WP. Cardiopulmonary manifestations of systemic sclerosis. *Chest* 1987;91:118-27.
- Georges C, Chassany O, Toledano C, Mouthon L, Tiev K, Meyer O, et al. Impact of pain in health related quality of life of patients with systemic sclerosis. *Rheumatology.* 2006;45:1298-302.
- Johnson SR. New ACR EULAR guidelines for systemic sclerosis classification. *Curr Rheumatol Rep.* 2015 May;17(5):32.
- Benrud-Larson LM, Haythornthwaite JA, Heinberg LJ,

- Boling C, Reed J, White B, et al. The impact of pain and symptoms of depression in scleroderma. *Pain* 2002;95:267–75.
27. Richards HL, Herrick AL, Griffin K, Gwilliam PD, Loukes J, Fortune DG. Systemic sclerosis: patients' perceptions of their condition. *Arthritis Rheum.* 2003;49:689–96.
28. Suarez-Almazor ME, Kallen MA, Roundtree AK, Mayes M. Disease and symptom burden in systemic sclerosis: a patient perspective. *J Rheumatol.* 2007;34:1718–26.
29. Bassel M, Hudson M, Taillefer SS, Schieir O, Baron M, Thombs BD. Frequency and impact of symptoms experienced by patients with systemic sclerosis: results from a Canadian National Survey. *Rheumatology* 2011;50:762-767.
30. Schieir O, Thombs BD, Hudson M, Boivin JF, Steele R, Bernatsky S, et al. Prevalence, Severity, and Clinical Correlates of Pain in Patients With Systemic Sclerosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 Mar;62(3):409-17.
31. Denton CP, Korn JH. Digital ulceration and critical digital ischaemia in scleroderma. *Scleroderma Care Res.* 2003;1:12-6.