

---

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

# Strategii în monitorizarea evoluției și identificării factorilor prognostici în sclerodermia sistemică

---

Doctorand **Ana Pașca**

---

Conducător de doctorat Prof.Dr. **Simona Rednic**

---



# CUPRINS

<b>INTRODUCERE</b>	<b>13</b>
<b>STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII</b>	<b>17</b>
<b>1. Sclerodermia sistemică: generalități</b>	<b>19</b>
<b>2. Manifestări gastrointestinale în sclerodermia sistemică</b>	<b>21</b>
2.1. Esofagul	21
2.2. Stomacul	23
2.3. Intestinul subțire	24
2.4. Colonul	24
2.5. Malnutriția	24
<b>3. Ateroscleroza și riscul cardiovascular la pacienții cu sclerodermie sistemică</b>	<b>25</b>
3.1. Introducere	25
3.2. Ateroscleroza în bolile reumatice	26
3.3. Rigiditatea arterială	28
3.4. Evaluare ultrasonografică a grosimii intimă-medie în ScS	29
3.5. Prevenirea, managementul și tratamentul ATS în SSc	30
<b>4. Factori de prognostic, mortalitate și supraviețuire la pacienții cu sclerodermie sistemică</b>	<b>31</b>
4.1. Introducere	31
4.2. Cauze de deces direct legate de ScS	31
4.2.1. Implicarea pulmonară	32
4.2.2. Implicarea renală	32
4.2.3 Implicarea cardiacă	33
4.2.4 Implicarea gastrointestinală	33
4.3. Cauze de deces nelegate de boală	33
4.3.1. Bolile oncologice	33
4.3.2. Infecțiile	33
4.3.3 Bolile cardiovasculare	34
4.4. Concluzii	34
<b>CONTRIBUȚIA PERSONALĂ</b>	<b>35</b>
<b>1. Ipoteza de lucru</b>	<b>37</b>
<b>2. Metodologie generală</b>	<b>39</b>
<b>3. Studiu 1. Cauze de deces și supraviețuire la pacienții cu sclerodermie sistemică din Transilvania</b>	<b>43</b>
3.1. Introducere	43
3.2. Ipoteza de lucru	44

3.3. Material și metodă	44
3.4. Rezultate	45
3.4.1 Evaluarea pacienților în perioada 2002-2011	45
3.4.2. Evaluarea pacienților urmăriți în perioada 2002-2018	48
3.5. Discuții	61
3.6. Concluzii	63
<b>4. Studiu 2. Studiul rigidității arteriale și al grosimii intimă-medie la nivelul arterei carotide la pacienții cu sclerodermie sistemică</b>	<b>65</b>
4.1. Introducere	65
4.2. Ipoteza de lucru	66
4.3. Material și metodă	66
4.3.1. Pacienți	66
4.3.2. Evaluarea clinică	66
4.3.3. Măsurarea parametrilor vasculari	67
4.3.3. Măsurători biochimice	68
4.3.4. Analiza statistică	68
4.4. Rezultate	69
4.5. Discuții	77
4.6. Concluzii	79
<b>5. Studiu 3. Afectarea tractului gastrointestinal superior în sclerodermia sistemică</b>	<b>81</b>
5.1. Introducere	81
5.2. Ipoteza de lucru	82
5.3. Material și metodă	82
5.3.1. Pacienți	82
5.3.2. Colectarea datelor	83
5.3.3. Examinarea endoscopică și histopatologică	83
5.3.4. Analiza statistică	84
5.4. Rezultate	84
5.4. Discuții	94
5.5. Concluzii	96
<b>6. Discuții generale</b>	<b>97</b>
<b>7. Concluzii generale</b>	<b>99</b>
<b>8. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei</b>	<b>101</b>
<b>REFERINȚE</b>	<b>103</b>

**Cuvinte cheie:** sclerodermie sistemică, deces, factori prognostici, afectare gastroesofagiană, endoscopie digestivă superioară, rigiditate arterială, oscilometrie

---

## INTRODUCERE

Sclerodermia sistemică este o afecțiune cronică autoimună caracterizată prin inflamație și fibroză multisistemică. Este considerată o boală rară, încă idiopatică, progresivă, ce poate duce la complicații fatale. Afectarea organelor interne incluzând tractul gastrointestinal, plămânii sau cordul poate apărea în orice stadiu al bolii și poate deveni amenințătoare de viață. Chiar și forma cutanată limitată a sclerodermiei sistemice, de obicei o formă de boală mai ușoară, poate prezenta complicații amenințătoare de viață, precum ocluzia intestinală și hipertensiunea arterială pulmonară.

Monitorizarea pacienților cu sclerodermie sistemică este importantă pentru a identifica afectarea viscerală cât mai devreme. Evaluarea corectă a activității bolii și a severității ei este, de asemenea, importantă pentru a evalua posibilitățile de tratament individualizate. Monitorizarea unei astfel de boli heterogene și imprevizibile este provocatoare și nu fără probleme atât pentru pacient, cât și pentru medicii curanți.

Urmărirea cu succes a pacientului cu sclerodermie sistemică depinde de mai mulți factori. Aceștia includ, în principal, o relație sinceră între medici, personal auxiliar (asistent medical, psiholog) și pacient, ceea ce duce la posibilitatea de a raporta impactul bolii și al tratamentului acesteia în viața de zi cu zi. Un alt factor important este posibilitatea de a investiga pacientul într-o schemă structurată, dar personalizată. În cele din urmă, pentru a monitoriza activitatea și severitatea bolii în timp, accesarea unor metode de investigare validate și obiective sunt cruciale. Pentru pacienții cu boli cronice, cum este și sclerodermia sistemică, investigarea anumitor organe și sisteme trebuie efectuată în mod repetat. Cum majoritatea pacienților cu sclerodermie sistemică prezintă afectare de organ subclinică, se consideră că este importantă identificarea și urmărirea elementelor care să confere informații despre evoluția bolii, care să poată fi reproductibile, neinvazive, necostisitoare și să devină rutină în practica clinică curentă. Înțelegerea tiparului de boală și identificarea unor factori prognostici pot ajuta clinicianul să anticipeze problemele, să trateze agresiv ce se poate trata și oferă pacienților o mai bună înțelegere a bolii.

Evaluarea și urmărirea pacienților cu sclerodermie sistemică implică constant provocări și pentru medic, scopul fiind acela de a asigura un bun control al bolii și o calitate crescută a vieții pacientului, având în vedere caracterul cronic și potențialul invalidant ridicat al bolii.

---

## STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

Implicarea gastrointestinală este frecventă în sclerodermia sistemică, deteriorarea determinată de refluxul gastroesofagian fiind prezentă la aproape toți pacienții cu sclerodermie sistemică. Pacienții cu implicare gastrointestinală au afectată calitatea vieții, iar prognosticul lor poate fi unul rezervat, cu deficiențe severe. Importanța tratării refluxului gastroesofagian a fost consolidată prin studii care arată faptul că afectarea dată de acesta este reversibilă dacă se introduce tratamentul precoce cu inhibitori ai pompei de protoni. Mai mult, datele recente care arată o legătură între boala de reflux gastroesofagian și boala pulmonară interstițială la pacienții cu sclerodermie sistemică subliniază importanța tratamentului agresiv la acești pacienți. Din păcate, implicarea gastrointestinală este adesea observată atunci când au apărut deja complicații severe, când leziunile sunt ireversibile și dificil de gestionat. Ultimii 2--3 ani au fost bogăți în studii interesante care ar putea ajuta la identificarea, prevenirea, tratarea și monitorizarea evoluției bolii.

În ultimul deceniu, sistemul imunitar s-a dovedit a juca rolul cheie în patogeneza aterosclerozei, considerată până nu demult o boală degenerativă, care afectează arterele de calibru mediu și mare, sugerând că ateroscleroza este progresivă și accelerată în bolile inflamatorii cronice. Există puține studii care evaluează riscul de ateroscleroză și cel cardiovascular în sclerodermia sistemică, cu rezultate contradictorii. Mai mult, este complicat de făcut diferența între afectarea vasculară primară legată de patogeneza sclerodermiei sistemice și cea dată de inflamația vasculară secundară datorată aterosclerozei. Studii efectuate pe cohorte mari de pacienți sunt necesare pentru a determina relevanța aterosclerozei și a bolii cardiovasculare și gestionarea acestor comorbidități în sclerodermia sistemică.

Deși rata de supraviețuire a crescut în ultimii 15 ani la pacienții cu sclerodermie sistemică, speranța de viață încă este redusă substanțial. Supraviețuirea poate fi influențată de numeroși factori, în principal de vârsta la debutul bolii, sex, implicarea difuză a tegumentului, implicarea viscerală și de prezența unui subtip de anticorpi asociați sclerodermiei sistemice. Și cauzele acestui exces de mortalitate s-au schimbat de-a lungul ultimilor ani, asociat disponibilității unor noi terapii țintite pe afectarea de organ. Bolile pulmonare (fibroza și hipertensiunea arterială pulmonară) au devenit cea mai importantă cauză de deces în sclerodermia sistemică, iar mortalitatea prin afectare cardiovasculară a crescut substanțial.

Decesul prin boli cardiovasculare, în special al celor fără legătură causală directă cu sclerodermia sistemică este în creștere în ultimele decade, iar afectarea gastrointestinală este cea mai frecventă complicație a bolii. În România, după cunoștințele noastre, nu au fost publicate până la acest moment date despre factorii de risc, supraviețuirea și cauzele de deces la pacienții cu sclerodermie sistemică.

---

# CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

Lucrarea de față abordează în partea a doua, trei subiecte.

**Studiul I** și-a propus evaluarea supraviețuirii, a factorilor de risc și a cauzelor de mortalitate la pacienții cu sclerodermie sistemică din Transilvania. Procentul de pacienți supraviețuitori a prezentat o scădere liniară pe parcursul anilor de urmărire. Afectarea pulmonară și cea cardiovasculară au fost cele mai frecvente cauze de deces la pacienții cu sclerodermie sistemică. Cei mai sensibili parametri de prognostic negativ au fost sexul masculin, expunerea la ciclofosamidă, prezența afectării cardiovasculare, prezența esofagitei, a ulcerărilor digitale, a frecăturii tendinoase, valorile crescute ale scorului Rodnan modificat și ale vârstei la debutul fenomenelor non-Raynaud.

**În studiul II** am evaluat prevalența rigidității arteriale la pacienții cu sclerodermie sistemică, știut fiind faptul că rigiditatea arterială este recunoscută ca factor de risc independent pentru boala cardiovasculară. Rezultatele noastre au sugerat faptul că rigiditatea arterială crescută este prezentă la pacienții cu sclerodermie sistemică, independent de factorii de risc cardiovasculari tradiționali. Sunt necesare studii prospective suplimentare pentru clarificarea relației dintre rigiditatea arterială crescută și evenimentele viitoare cardiovasculare, pentru a demonstra valoarea clinică a evaluării rigidității arteriale.

**Studiul III** și-a propus să identifice un tipar în evaluarea afectării gastroesofagiene, cea mai frecventă implicare viscerală la pacienții cu sclerodermie sistemică. Datele noastre susțin rezultatele altor autori, conform cărora pacienții cu ScS au adesea implicare gastroesofagiană în faza timpurie a bolii și în absența simptomelor. Rezultatele acestui studiu sugerează, de asemenea, că tratamentul IPP poate fi cauza lipsei simptomatologiei la cei cu leziuni gastroesofagice endoscopice. Afectarea gastrointestinală superioară a fost frecventă la pacienții cu sclerodermie sistemică, fără diferențe semnificative între forma difuză și cea limitată de boală. Modificările endoscopice au fost prezente și la majoritatea pacienților asimptomatici, sugerând necesitatea utilizării endoscopiei digestive superioare în managementul pacienților cu sclerodermie sistemică.

## CONCLUZII GENERALE

Procentul de pacienți supraviețuitori a prezentat o scădere liniară pe parcursul anilor de urmărire. Există o asociere semnificativă statistic între administrarea de ciclofosamidă și riscul de deces. Cei mai sensibili parametri de prognostic negativ au fost sexul masculin, prezența afectării cardiovasculare, prezența esofagitei, a ulcerărilor digitale, a frecăturii tendinoase, valorile crescute ale scorului Rodnan modificat și vârsta crescută la debutul fenomenelor non-Raynaud.

---

Pacienții cu sclerodermie sistemică prezintă rigiditatea arterială crescută, independent de factorii de risc cardiovasculari tradiționali. Pentru a demonstra valoarea clinică a evaluării rigidității arteriale sunt necesare studii prospective suplimentare.

Pacienții cu sclerodermie sistemică au frecvent afectare gastroesofagiană încă din faza timpurie a bolii și chiar în absența simptomelor. Majoritatea pacienților asimptomatici au prezentat modificări endoscopice de esofagită și gastrită, lucru care sugerează necesitatea utilizării endoscopiei digestive superioare în managementul pacienților cu sclerodermie sistemică.

Este foarte importantă urmărirea constantă a pacienților cu sclerodermie sistemică și identificarea unor metode de evaluare ieftine, fezabile, ușor reproductibile. Inscrierea pacienților într-un registru comun, național sau internațional, facilitează accesul la datele pacienților și crează oportunități de cercetare într-o boală care aparține subgrupului de boli rare reumatologice, altfel neputându-se îndeplini criteriile necesare atingerii unei semnificații statistice atunci când se evaluează diferenți parametri legate de boală. Este necesară gândirea unei strategii pe termen lung de abordare a pacienților cu sclerodermie sistemică, care să implice existența unei echipe multidisciplinare în urmărirea acestor pacienți.

## ORIGINALITATEA ȘI CONTRIBUȚIILE INOVATIVE ALE TEZEI

Cercetarea de față evaluează pentru prima dată cauzele de deces și rata de supraviețuire la pacienții cu sclerodermie sistemică din regiunea nord-vestică și centrală a României. Studiul evidențiază scăderea liniară a supraviețuirii pe parcursul anilor de urmărire, principalele cauze de deces fiind afectarea pulmonară și cea cardiovasculară.

Totodată, din cunoștințele autorilor, cercetarea de față este prima de acest gen din România care încearcă evidențierea unor corelații între parametrii de rigiditate arterială și grosimea intimă-medie la pacienții cu sclerodermie sistemică. Pacienții cu sclerodermie sistemică prezintă o creștere a rigidității arteriale independent de factorii de risc cardiovasculari tradiționali. Identificarea unei algoritmi care să se bazeze pe metode neinvazive, fiabile și cost-eficiente de depistare a afectării aterosclerotice subclinice la pacienții cu sclerodermie sistemică ar putea identifica precoce pacienții la risc să dezvolte afectare cardiovasculară.

Abordarea afectării tractului gastrointestinal superior la pacienții cu sclerodermie sistemică de maniera celei incluse în cel de-al treilea studiu al lucrării de față este singular pe o cohortă de pacienții din România. Identificarea afectării esofagiene și gastrice prin endoscopie digestivă superioară la pacienții asimptomatici implică adoptarea unei conduite active în monitorizarea pacienților cu sclerodermie sistemică, la care morbiditatea cauzată de afectarea gastrointestinală rămâne încă crescută.

---

PHD THESIS SUMMARY

# Strategies for monitoring disease evolution and identification of prognostic factors in systemic sclerosis

---

PhD student **Ana Pașca**

---

PhD supervisor Prof.dr. **Simona Rednic**

---



**UMF**  
UNIVERSITATEA DE  
MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
IULIU HAȚIEGANU  
CLUJ-NAPOCA



# TABEL OF CONTENTS

<b>INTRODUCTION</b>	<b>13</b>
<b>CURRENT STATE OF KNOWLEDGE</b>	<b>17</b>
<b>1. Systemic sclerosis: generalities</b>	<b>19</b>
<b>2. Gastrointestinal manifestation in systemic sclerosis</b>	<b>19</b>
2.1. Esophagus	21
2.2. Stomach	21
2. 3. Small bowel	23
2.4. Colon	24
2.5. Malnutrition	24
<b>3. Atherosclerosis and cardiovascular risk in systemic sclerosis patients</b>	<b>25</b>
3.1. Introduction	25
3.2. Atherosclerosis in rheumatic diseases	26
3.3. Arterial stiffness	28
3.4. Ultrasonographic evaluation of intima-media thickness	29
3.5. Atherosclerosis prevention and treatment in systemic sclerosis	30
<b>4. Survival and risk factors in systemic sclerosis patients</b>	<b>31</b>
4.1. Introduction	31
4.2. Systemic sclerosis related causes of death	31
4.2.1. Pulmonary involvement	32
4.2.2. Renal involvement	32
4.2.3 Cardiac involvement	32
4.2.4 Gastrintestinal involvement	33
4.3. Non-systemic sclerosis related causesof death	33
4.3.1. Malignancies	33
4.3.2. Infections	33
4.3.3 Cardiovascular diseases	34
4.4. Conclusion	34
<b>PERSONAL CONTRIBUTION</b>	<b>35</b>
<b>1. Working hypothesis</b>	<b>37</b>
<b>2. General methodology</b>	<b>39</b>
<b>3. Study 1. Causes of death in systemic sclerosis patients from Transilvania</b>	<b>43</b>
3.1. Introduction	43
3.2. Working hypothesis	44
3.3. Material and methods	44
3.4. Results	45
3.4.1 Patients evaluation from 2002 to 2011	45
3.4.2. Patients evaluation from 2002 to 2018	48
3.5. Discussions	61
3.6. Conclusions	63

<b>4. Study 2. Arterial stiffness and carotid intima-media thickness in systemic sclerosis patients</b>	<b>65</b>
4.1. Introduction	65
4.2. Working hypothesis	66
4.3. Material and methods	66
4.3.1. Patients	66
4.3.2. Clinical evaluation	66
4.3.3. Vascular evaluation	67
4.3.3. Laboratory evaluation	68
4.3.4. Statistical analysis	68
4.4. Results	69
4.5. Discussions	77
4.6. Conclusions	79
<b>5. Study 3. Upper gastrointestinal involvement in systemic sclerosis</b>	<b>81</b>
5.1. Introduction	81
5.2. Working hypothesis	82
5.3. Material and methods	82
5.3.1. Patients	82
5.3.2. Data collection	83
5.3.3. Ultrasonographic and histopathologic evaluation	83
5.3.4. Statistical analysis	83
5.4. Results	84
5.4. Discussions	94
5.5. Conclusions	96
<b>6. General discussions</b>	<b>97</b>
<b>7. General conclusions</b>	<b>99</b>
<b>8. Originality and inovative contributions of the thesis</b>	<b>101</b>
<b>REFERENCES</b>	<b>103</b>

**KEYWORDS** : systemic sclerosis, death, prognostic factors, gastroesophageal involvement, upper gastrointestinal endoscopy, arterial stiffness, oscillometry

---

## INTRODUCTION

Systemic sclerosis is a chronic autoimmune disease characterized by inflammation and multisystemic fibrosis. It is considered a rare, still idiopathic, progressive disease, which can lead to fatal complications. Damage of internal organs including the gastrointestinal tract, lungs or heart can occur at any stage of the disease and can be life-threatening. Even the limited skin form of systemic sclerosis, usually a milder form of disease, can have life-threatening complications, such as intestinal occlusion and pulmonary arterial hypertension.

Monitoring patients with systemic sclerosis is important to identify visceral impairment as early as possible. Monitoring such a heterogeneous and unpredictable disease is challenging for both the patient and the attending physicians. Successful follow-up of the patient with systemic sclerosis depends on several factors. These mainly include a sincere relationship between physicians, ancillary staff (nurse, psychologist) and patient, which leads to the possibility of reporting the impact of the disease and its treatment on daily life. Another important factor is the possibility of investigating the patient in a structured but personalized scheme. Finally, to monitor the activity and severity of the disease over time, accessing validated and objective investigation methods is crucial. As most patients with systemic sclerosis suffer from subclinical organ involvement, it is important to identify and track elements that provide information on the evolution of the disease, which can be reproducible, non-invasive, inexpensive and become routine in current clinical practice. Understanding the pattern of disease and identifying prognostic factors can help the clinician to anticipate problems, to treat aggressively what can be treated, and to provide patients with a better understanding of the disease. The evaluation and follow-up of patients with systemic sclerosis implies constant challenges for the doctor, the purpose being to ensure a good control of the disease and an increased quality of life of the patient, considering the chronic character and the high disabling potential of the disease.

---

## CURRENT STATE OF KNOWLEDGE

Gastrointestinal involvement is common in systemic sclerosis, deterioration caused by gastroesophageal reflux being present in almost all patients. Patients with gastrointestinal involvement have their quality of life affected, and their prognosis may be a reserved one, with severe deficiencies. The importance of treating gastroesophageal reflux has been reinforced by studies showing that its impairment is reversible if early treatment with proton pump inhibitors is introduced. Moreover, recent data showing a link between gastroesophageal reflux disease and interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis underscore the importance of aggressive treatment in these patients. Unfortunately, gastrointestinal involvement is often observed when severe complications have already occurred, when the lesions are irreversible and difficult to manage. The last 2-3 years have been rich in interesting studies that could help identify, prevent, treat and monitor the evolution of the disease. In the last decade, the immune system has been shown to play a key role in the pathogenesis of atherosclerosis, considered until recently a degenerative disease, affecting the medium and large arteries, suggesting that atherosclerosis is progressive and accelerated in chronic inflammatory diseases. There are few studies evaluating the risk of atherosclerosis and cardiovascular risk in systemic sclerosis, with conflicting results. Moreover, the difference between primary vascular impairment related to the pathogenesis of systemic sclerosis and that of secondary vascular inflammation due to atherosclerosis is complicated. Studies on large cohorts of patients are needed to determine the relevance of atherosclerosis and cardiovascular disease and the management of these comorbidities in systemic sclerosis.

Although the survival rate has increased over the last 15 years in patients with systemic sclerosis, life expectancy is still substantially reduced. Survival may be influenced by many factors, mainly age at disease onset, sex, diffuse skin involvement, visceral involvement, and the presence of a subtype of antibodies associated with systemic sclerosis. The causes of this excess mortality have changed over the last few years, as well as the availability of new targeted therapies for organ damage. Pulmonary manifestations (fibrosis and pulmonary arterial hypertension) have become the most important cause of death in systemic sclerosis, and mortality from cardiovascular disease has increased substantially. Death from cardiovascular disease, especially those cases without direct causal link with systemic sclerosis, has been increasing in recent decades, and gastrointestinal distress is the most common complication of the disease. In Romania, to the best of our knowledge, data on risk factors, survival and causes of death in patients with systemic sclerosis have not been published so far.

---

## PERSONAL CONTRIBUTION

**Study I** aimed to evaluate the survival, risk factors and causes of mortality in patients with systemic sclerosis in Transylvania. The percentage of surviving patients showed a linear decrease during the follow-up years. Pulmonary and cardiovascular manifestations were the most common causes of death in patients with systemic sclerosis. The most sensitive negative prognostic parameters were male sex, exposure to Cyclophosphamide, presence of cardiovascular disease, presence of esophagitis, digital ulceration, tendon friction rub, increased values of modified Rodnan score and age at onset of non-Raynaud phenomena.

In **Study II** we evaluated the prevalence of arterial stiffness in patients with systemic sclerosis, knowing that arterial stiffness is recognized as an independent risk factor for cardiovascular disease. Our results suggested that increased arterial stiffness is present in patients with systemic sclerosis, independent of traditional cardiovascular risk factors. Further prospective studies are needed to clarify the relationship between increased arterial stiffness and future cardiovascular events, to demonstrate the clinical value of arterial stiffness assessment.

**Study III** aimed to identify a pattern in the evaluation of gastroesophageal disease, the most frequent visceral involvement in patients with systemic sclerosis. Our data support the findings of other authors, according to which patients with systemic sclerosis often have gastroesophageal involvement in the early phase of the disease and in the absence of symptoms. The results of this study also suggest that treatment with proton pump inhibitors may explain asymptomatic cases with endoscopic gastroesophageal lesions. Upper gastrointestinal disorder was common in patients with systemic sclerosis, with no significant differences between diffuse and limited disease. Endoscopic changes were also present in the majority of asymptomatic patients, suggesting the necessity of using upper gastrointestinal endoscopy in the management of patients with systemic sclerosis.

## GENERAL CONCLUSIONS

The percentage of surviving patients showed a linear decrease during the follow-up years. There is a statistically significant association between Cyclophosphamide administration and risk of death. The most sensitive negative prognostic parameters were male gender, presence of cardiovascular disease, presence of esophagitis, digital ulceration, tendon friction rub, increased values of modified Rodnan score and increased age at the onset of non-Raynaud phenomena. Patients with systemic sclerosis exhibit increased arterial rigidity, independent of traditional cardiovascular

---

risk factors. Further prospective studies are needed to demonstrate the clinical value of arterial stiffness assessment. Patients with systemic sclerosis frequently have gastroesophageal disease, even in the early phase of the disease and even in the absence of symptoms.

Most asymptomatic patients have endoscopic changes of esophagitis and gastritis, which suggest the need for upper gastrointestinal endoscopy in the management of patients with systemic sclerosis. It is very important to constantly monitor patients with systemic sclerosis and to identify cheap, feasible, easily reproducible evaluation methods. Enrolling patients in a common registry, national or international, facilitates access to patient data and creates research opportunities in a disease belonging to the subgroup of rare rheumatic diseases, otherwise the criteria needed to reach a statistical significance cannot be met when evaluating different significance parameters related to the disease. It is necessary to think of a long-term strategy in approaching patients with systemic sclerosis, which implies the existence of a multidisciplinary team in the follow-up of these patients.

## ORIGINALITY AND INNOVATIVE CONTRIBUTIONS OF THE THESIS

The present research evaluates for the first time the causes of death and the survival rate in patients with systemic sclerosis in the north - western and central region of Romania. The study highlights the linear decrease of survival during the follow-up years, the main causes of death being lung and cardiovascular involvement. At the same time, from the authors' knowledge, the present research is the first of its kind in Romania, which tries to highlight correlations between the parameters of arterial stiffness and the intima-media thickness in patients with systemic sclerosis. Patients with systemic sclerosis show an increase in arterial stiffness independent of traditional cardiovascular risk factors. Identifying an algorithm that relies on non-invasive, reliable and cost-effective methods of detecting subclinical atherosclerotic disease in patients with systemic sclerosis could identify early patients at risk for developing cardiovascular disease. The approach of affecting the upper gastrointestinal tract in patients with systemic sclerosis in the manner included in the third study of the present work is unique on a cohort of patients in Romania. The identification of esophageal and gastric involvement by upper gastrointestinal endoscopy in asymptomatic patients implies the adoption of an active conduct in the monitoring of patients with systemic sclerosis, in which the morbidity caused by the gastrointestinal impairment is still increased.