



면역글로불린 치료 후 호전된 전신경화증 위장관 침범 1예

순천향대학교 의과대학 ¹내과학교실, ²영상의학교실

최경진¹ · 황정화² · 김현숙¹ · 이준성¹

Improved Gastrointestinal Involvement in Systemic Sclerosis after Immunoglobulin Treatment

Kyoung Jin Choi¹, Jeong Hwa Hwang², Hyun-Sook Kim¹, and Joon Seong Lee¹

Departments of ¹Internal Medicine and ²Radiology, Soonchunhyang University College of Medicine, Seoul, Korea

Systemic sclerosis is an intractable clinical subset characterized by diffuse fibrosis, vasculopathy, and immune abnormalities. Diffuse cutaneous systemic sclerosis has a variety of symptoms depending on the internal organs involved, such as the lungs, heart, kidneys, and gastrointestinal system. Gastrointestinal involvement is frequent and one of the major cause of morbidity and mortality. There is no sustained, effective therapy for treating the active gastrointestinal involvement of systemic sclerosis. Although immunoglobulin is commonly used in the treatment of other autoimmune diseases, its effects in the treatment of the gastrointestinal involvement in systemic sclerosis are unclear. Here, we report a patient with a severe cough caused by uncontrolled gastrointestinal involvement in diffuse cutaneous systemic sclerosis treated with immunoglobulin. (Korean J Med 2017;92:213-218)

Keywords: Systemic sclerosis; Gastrointestinal involvement; Immunoglobulin

서 론

전신경화증은 피부를 포함한 장기의 섬유화, 혈관병증 그리고 면역학적 이상을 특징으로 하는 자가면역 질환이다. 광범위 전신경화증은 폐, 심장, 신장 그리고 위장관의 침범에 따른 다양한 증상을 보일 수 있으며, 특히 위장관계 침범은 환자의 70-90%까지 보인다고 보고되었다. 심각한 위장관 침범은 사망률을 증가시키는 주요 원인이 된다. 현재까지 활동

성의 광범위 전신경화증을 치료하는 데 검증된 지속적이고 효과적인 치료법은 부족하다. 면역글로불린 치료는 여러 자가면역 질환을 치료하는 데 사용되었고, 전신경화증에서는 소화기 증상의 조절을 위해 최근에서야 시도되고 있다. 저자들은 사이클로포스파마이드를 포함한 면역억제제, 위장관 운동 촉진제 그리고 프로톤 펌프 억제제에도 조절되지 않는 위식도 역류로 유발된 심한 기침을 주소로 내원한 위장관 침범이 있는 광범위 전신경화증 환자에서 면역글로불린 치료

Received: 2016. 9. 13

Revised: 2016. 11. 8

Accepted: 2016. 12. 1

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

Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University Hospital, Soonchunhyang University College of Medicine, 59 Daesagwan-ro, Yongsan-gu, Seoul 04401, Korea

Tel: +82-2-710-3214, Fax: +82-2-709-9554, E-mail: healthyra@schmc.ac.kr

Copyright © 2017 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.

후 호전을 보인 증례를 경험하여 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

환자: 41세 여자

주소: 소화불량과 조절되지 않는 기침

현병력: 환자는 6년 전 폐섬유화를 동반한 광범위 전신경화증을 진단받고 싸이클로포스파마이드 충격요법 16회, 타크로리무스 3 mg/일, 메토틱렉세이트 10 mg/주 투여를 받았다. 내원 6개월 전부터 발생한 기침과 흉통으로 경구용 글루코코르티코이드(deflazacort 18 mg/일)를 추가하였으나 호전이 없어 본원에 내원하였다. 기침은 지속적이고 밤에 더 심하며 이로 인한 다발 늑골 골절로 인한 흉통도 심하였다.

과거력 및 사회력: 환자는 6년 전 진단받은 폐섬유화를 동반한 전신경화증 이외에 고혈압, 당뇨병, 간염 및 폐결핵의 과거력은 없었다.

가족력: 특이 사항은 없다.

이학적 소견: 내원 당시 활력 징후는 혈압 100/60 mmHg, 맥박 84회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.5°C였다. 이학적 소견에서 얼굴의 피부는 두꺼워지고 입술은 얇아져 있으며 입 주변으로 세로 주름이 나타나고 코는 뾰족해져 있었다. 또한 설소대(uvula)의 섬유성 수축이 보이고 전체적으로 입을 크게 벌리기 힘들었다(Fig. 1A). 앞가슴의 피부가 두꺼워지고 딱딱해졌으며, 광범위한 이상색소침착이 있었다(Fig. 1B). 사지 피부 섬유화가 모두 진행되었으며, 특히 상완은 띠와 같은 수축이 있고 손가락 끝에 궤양과 함몰 흉터가 보였다(Fig. 1C and 1D). 피부 경화도는 modified Rodnan skin score (mRSS)로, 44/51점이었다. 그 외 복부는 피부 경화로 팽팽해져 압통이나 반발통을 알기 어렵고, 장음은 현저히 감소되어 있었다. 흉부에서 심음은 규칙적으로 잡음 없이 청진되었으나 호흡음은 양쪽 폐하부에서 수포음을 동반하여 거친 호흡음이 청진되었다.

검사 소견: 입원 당시 말초혈액 검사에서 백혈구 12,100/mm³ (호중구 91.6%), 혈색소 14.1 g/dL, 혈소판 400,000/mm³였으며 적혈구 침강 속도(erythrocyte sedimentation rate)는 48 mm/hr (참고치 0-30), C-반응성단백질(C-reactive protein)은 1.12 mg/dL (참고치 0-0.5)로 상승하였다. 혈청 생화학 검사에서 AST/ALT 17/25 IU/L, lactate dehydrogenase 283 U/L, creatine phosphokinase 312 U/L, 혈액요소질소 9.5 mg/dL, 크레아티닌



Figure 1. (A,B) There is a fibrotic contracture of the frenulum linguae and much abnormal pigmentation on the anterior chest wall with diffuse fibrosis. (C) The patient has contracted band-like fibrosis of the forearm. (D) A dystrophic ulcer on the third finger.

0.72 mg/dL, 칼슘 7.0 mg/dL, 알부민 4.6 g/dL이고, 혈청 전해질 검사에서 나트륨 142 mEq/L, 칼륨 4.2 mEq/L였다. Pro-brain natriuretic peptide는 52 pg/mL (참고치 0-121)이고, 갑상선 기능 검사에서 갑상선 자극 호르몬(thyroid stimulating hormone) 2.389 uIU/mL (참고치 0.4-4.0), 유리티록신(free T4) 0.91 ng/dL (참고치 0.89-1.76), 트리요오드타이로닌(T3) 1.08 ng/mL (참고치 0.6-1.81)였다. 항 hepatitis B surface 항체, hepatitis B virus 항원, 항 hepatitis C virus 항체, venereal disease research laboratory, 항 human immunodeficiency virus 항체 모두 음성이었고, 항핵항체는 강양성(speckled pattern 1:640), 항 Scl-70 항체 양성, 항동원항체 음성, 항이중나선DNA 항체 음성, 항Ro 항체 음성, 항La 항체 음성, 항Jo1 항체 음성이었다.

흉부 영상 검사: 흉부 단순촬영에서 폐섬유화에 합당한 양쪽 폐하부의 명확한 그물 모양 패턴이 확인되었으며 그 외 심비대나 흉막 삼출액은 없었다. 고해상도 단층촬영에서 양쪽 폐에서 주변부와 폐하부에 두드러진 그물 모양 패턴과 세기관지확장증을 동반한 간질성 폐음영이 있으며 식도원위부에서 확장 소견이 있었다(Fig. 2). 이는 이전 6개월 전 검사와 비교하여 진행된 소견은 아니었다. 우측 네 번째에서 여섯 번째까지 늑골과 좌측 다섯 번째에서 여섯 번째까지 늑골에 다발성 골절 소견이 있었다.

손톱주름 모세혈관경 검사: 환자의 왼쪽 세 번째, 네 번째

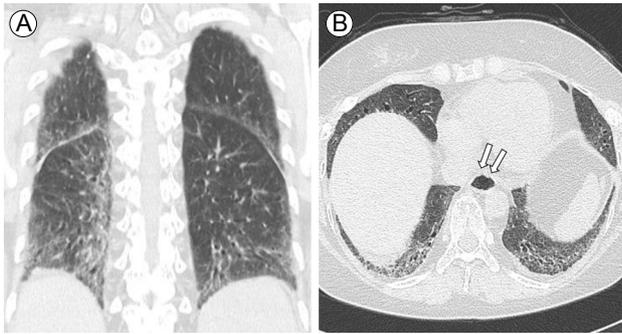


Figure 2. (A) High-resolution computed tomography shows diffuse subpleural ground glass attenuation with reticulation and traction bronchiolectasis predominating in the peripheral and lower lungs. (B) Luminal dilatation of the distal esophagus (arrows).

손가락과 오른쪽 세 번째, 네 번째 손가락을 검사하였고, 평균 1 mm당 모세혈관 3-4개로 심한 무혈관 지역을 보이며 확장된 모세혈관 고리와 거대혈관이 보이는 후기 전신경화증 패턴에 해당하였다.

24시간 산도 검사와 위배출 시간 검사 소견: 24시간 산도 검사는 위식도 역류 질환을 진단하는 데 있어 가장 정확한 검사법으로 알려져 있다. 환자는 산 노출 시간이 전체 2.3% (참고치 < 1.3%)로 확인되었고, 산 역류와 증상의 일치성 검사에서 기침과 연관된 역류는 48건 중에 29건으로 60%, 속쓰림과 연관된 역류는 1건 중에 0건으로 0%로 확인되었다. 이는 환자가 호소한 조절되지 않는 기침이 산 역류와 관련 있음을 보여준다(Fig. 3). 또한 위배출 시간 측정 검사에서는 지연된 위배출 시간을 보였다.

고해상도 식도 내압 검사 소견: 고해상도 식도 내압 검사 소견에서 기저 압력은 식도상부 괄약근 압력이 80.4 mmHg (참고치 34-104), 식도하부 괄약근 압력이 14.7 mmHg (참고치 13-43.0)로 확인되었으며 잔여 압력은 식도상부 괄약근 압력이 1.3 mmHg (참고치 < 12.0), 식도하부 괄약근 압력이 6.4 mmHg (참고치 < 15.0)로 확인되었다. 또한 식도 움직임 검사에서 식도의 정상 자발적 운동은 20% (참고치 < 10), 운동 실패는 60% (참고치 0)로 확인되어 전신경화성 식도에 해당하는 검사 소견을 보였다(Fig. 4).

식도 내압 검사 문진표: 고해상도 식도 내압 검사를 시행하기 전 환자에게 설문조사를 시행하였다. 설문 전 환자의 식도 내압에 영향을 미칠 만한 프로톤 펌프 억제제와 위장관 운동 촉진제는 5일간 중단한 후 설문조사를 시행하였다. 설문조사는 총 6가지 항목에 대하여 발생 빈도와 중증도를 조

Reflux Study Summary						
Acid Exposure (pH)	Upright	Upright Normal	Recumbent	Recumbent Normal	Total	Total Normal
# of Episodes Channel 7	11		3		14	
Percent Time Clearance pH	3.0%	(< 1.5)	0.5%	(< 0.5)	2.3%	(< 1.3)
Longest Episode Clearance pH	16.2 min		56.8 sec		16.2 min	
Percent Time Gastric pH	40.4%		99.6%		54.9%	
DeMeester Composite Score (normalized for 24 hours)			8.1	(Normal < 14.7)		
Reflux Activity (Impedance)	Upright	Upright Normal	Recumbent	Recumbent Normal	Total	Total Normal
Median Bolus Clearance Time	36 sec		13 sec		35 sec	
Longest Episode	4.2 min		2.4 min		4.2 min	
All Reflux Distal Episodes	30		3		33	(< 48)
All Reflux Proximal Episodes	14		1		15	
Symptom Correlation to Reflux (Impedance)						
Symptom	Occurrences	Acid Related	Weakly Acidic Related	Weakly Alkaline Related	All Reflux Related	Symptom Index
Cough	48	9	20	0	29	60%
Heartburn	1	0	0	0	0	0%

NOTE: Please refer to expanded report for study details.

Figure 3. On 24-hour pH monitoring, the patient's acid exposure time was 2.3% (reference range < 1.3%). In conformance testing of acid reflux and symptoms, reflux associated with cough was seen in 29 out of 48 cases (60%) and reflux associated with heartburn was seen in 0 out of 1 case (0%).

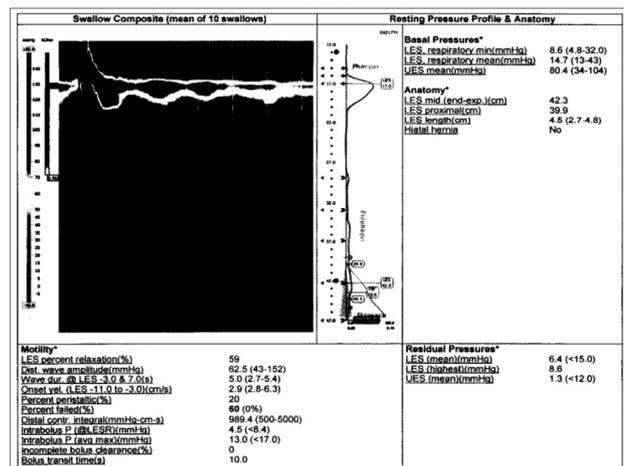


Figure 4. On high-resolution esophageal manometry, the basal pressure was 80.4 (reference 34-104) mmHg at the upper esophageal sphincter, and 14.7 (reference 13-43.0) mmHg at the lower esophageal sphincter. The residual pressure was 1.3 (reference < 12.0) mmHg at the upper esophageal sphincter and 6.4 (reference < 15.0) mmHg at the lower esophageal sphincter. In the esophagus movement test, the patient scored 20% (reference value < 10%) for normal spontaneous movement of the esophagus and 60% (reference value 0%) for movement failure.

사하였다. 발생 빈도는 0점(전혀 발생하지 않음), 1점(1개월에 1회 이하), 2점(1개월에 2-4회), 3점(1주일에 1회), 4점(매일)으로, 중증도는 0점(없음), 1점(경한 정도), 2점(중간 정도), 3점(심한 정도), 4점(매우 심한 정도)으로 나누었다. 총 6가지 항목은 속쓰림, 산 역류 증상, 가슴 혹은 명치통증, 소화불량, 구역감과 구토, 이물감으로 총점을 더하였다. 내원

당시 식도 내압 검사 문진점수는 총 48점당 15점이었고, 이 중에서 위식도 역류를 반영하는 속쓰림, 산 역류증상 항목은 총 16점당 3점이었다.

치료 및 경과: 환자는 6년간 다양한 면역억제제와 중등도 용량의 스테로이드 복용에도 피부 경화도가 mRSS 44점으로 매우 심하였고, 전신경화성 식도와 위장관 침범으로 인한 위식도 역류는 일반적인 항역류 약제에도 불구하고 이로 인한 기침이 다발성 늑골 골절이 생길 만큼 조절되지 않아 면역글로블린 투여를 결정하였다. 면역글로블린은 환자 체중(kg)당 2 g으로 1회당 약 110 g을 총 3일에 걸쳐 나누어 투여하였으며, 약 4-6주 간격으로 총 5회를 투여하였다. 글루코코르티코이드는 경구 프레드니손으로 1개월간 20 mg 복용하였으며, 그 후 10 mg을 1개월간 유지한 뒤 5 mg으로 감량하였다. 환자는 하루 3 mg의 타크로리무스를 복용 중이었으나 본원 내원 후 중단하였다.

소화 기능을 향상시키는 약제로 모사프라이드(a selective 5-HT4 agonist) 10 mg, 돔페리돈(dopamine antagonist) 30 mg과 에소메프라졸(proton pump inhibitor) 20 mg은 본원 내원 전부터 복용 중이었다. 환자는 24시간 산도 검사와 고해상도 식도 내압 검사를 시행한 후 모사프라이드 30 mg으로 증량하였고, 돔페리돈과 에소메프라졸을 중단한 후 피리도스티그민(a parasympathomimetic & a reversible cholinesterase inhibitor) 180 mg과 일라프라졸(proton pump inhibitor) 20 mg으로 변경하였다.

면역글로블린 치료를 시작한 지 6개월 경과 후 식도 내압 검사 문진표에서 총 48점당 15점에서 5점으로 호전 소견을 보였으며, 이 중에서 위식도 역류를 반영하는 속쓰림, 산 역류증상 항목은 총 16점당 3점에서 0점으로 호전 소견을 보였

다(Table 1). 기침 또한 호전되었고, 늑골 골절로 인한 흉부 통증도 호전되었다. 6개월 경과 후 피부 경화도도 mRSS 33점으로 감소하였다. 환자는 모사프라이드 30 mg, 피리도스티그민 180 mg과 일라프라졸 20 mg을 유지 중이며 면역글로블린 치료를 중단하고 경과 관찰 중이다.

고 찰

전신경화증에서 위장관은 가장 흔하게 침범되는 장기로 식도, 위, 소장 그리고 대장 침범에 따라 다양한 증상을 보인다[1]. 식도 침범은 전신경화증 환자의 75-90%에 이르며, 그 증상은 역류, 소화불량, 연하 곤란 및 식도 협착으로 나타날 수 있다. 만일 이를 치료하지 않거나 식도염이 지속되면 미란, 협착, Barrett식도 그리고 조절되지 않는 기침 등의 합병증이 발생할 수 있다[1-3]. 위와 소장 침범의 경우 식욕 부진, 조기 포만감, 식후 구역과 구토 그리고 가성 장폐색증으로 나타날 수 있고, 전장을 침범하는 흡수 이상이 생길 경우 사망률이 급격히 증가한다[1]. 전신경화증에 대한 근본적인 항섬유화 치료는 아직 괄목할 만한 임상 경과를 보인 것이 없고, 이에 따라 사망률은 여전히 높다[1]. 그러므로 섬유화 전 초기에 적극적으로 치료하여 심한 내부 장기 침범으로의 진행에 대한 위험을 감소시키고 섬유화를 막아야 생존율을 향상시킬 수 있다[4]. 최근에는 전신경화증의 매우 초기 질병 단계에서의 진단에 대한 새로운 기준이 제시되고 있으며, 이는 피부 경화가 미미한 전신경화증 환자들에게서 주기적으로 전신경화증을 추적 관찰하고 내부 장기 침범의 진행을 예측하는 데 기여한다[4].

폐섬유화를 동반한 전신경화증에서 싸이클로포스파마이

Table 1. Results of the gastrointestinal tract questionnaire

	Before IVIG treatment		After IVIG treatment	
	Frequency ^a	Severity ^b	Frequency ^a	Severity ^b
Heartburn	0	0	0	0
Regurgitation	2	1	0	0
Epigastric pain	2	2	0	0
Dyspepsia	3	1	1	1
Nausea, vomiting	2	2	0	0
Feeling of irritation	0	0	2	1
Total (maximum: 48)		15		5

IVIG, intravenous immunoglobulin.

^a0, none; 1, once a month or less; 2, 2-4 times a month; 3, more than once a week; 4, almost daily.

^b0, nothing; 1, mild; 2, moderate; 3, severe; 4, extremely severe.

드 치료의 효과를 입증하는 많은 연구가 있으며, 최근 마이코페놀레이트모페틸(mycophenolatemofetil) 혹은 아자티오프린(azathioprine, AZP) 치료가 폐기능 검사에서 노력성 폐활량(foced vital capacity)의 감소 속도를 늦춘다는 보고가 있다[5]. 위장관 침범을 동반한 전신경화증의 경우 질환 조절 외에 생활 개선, 약물 치료를 병행하며, 약물 치료로는 프로톤 펌프 억제제, 도파민길항제를 일반적으로 사용하고 있다. 최근 아세틸콜린에스테라제 억제제인 acotiamide가 효과가 있다는 보고가 있지만, 임상에서 효과는 부족하다[6]. 약물에 반응이 없는 불응성 위식도 역류의 경우 위식도 접합부를 휘감아 봉합하는 역류 방지 수술(nissen fundoplication)이 효과적으로 알려져 있으나, 전신경화증 환자의 위식도 역류의 치료에 있어서는 전신 마취와 기술적 실패 확률로 인하여 제한이 있어 논란이 되는 치료 방법이다[2].

면역글로불린은 면역 조절 치료의 한 형태로, 그 기전은 완전히 밝혀져 있지는 않으나 수지상세포(dendritic cell)와 림프구(lymphocyte)의 기능 조절을 통한 항염증(anti-inflammatory) 기능을 통해 염증성 근육병을 포함한 여러 자가면역 질환의 치료에 작용할 것으로 추측된다. 다른 류마티스 질환에서의 면역글로불린 투여를 살펴보면 면역성 혈소판감소증에서 평균 혈소판 개수 증가를 보였고, 최근 영국 종양혈액학과에서는 출혈이 예상되거나 응급상황을 예방하기 위해 혈소판 개수를 빠르게 올릴 필요가 있는 면역성 혈소판감소증 환자에서 첫 번째 치료로 면역글로불린을 제시하였다[7,8]. 전신홍반루푸스에서 면역글로불린 치료를 시도하였고, 점막 궤양, 열, 발진, 늑막염과 심막염과 같은 증상의 호전을 보이며, 루푸스 활동성 지표(Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index)가 감소됨을 보고하였다[7]. 면역글로불린은 전신경화증의 초기 치료로 사용되는 치료 방법은 아니나 최근 피부경화증의 증상 호전에 효과가 있다고 알려져 증례보고가 증가하고 있다[9,10]. 위장관계 질환을 동반한 전신경화증 환자에서 치료에 불응하는 경우 면역글로불린을 투여하였을 때 환자가 복부 팽만, 설사, 흡수 장애, 전해질 불균형과 같은 만성 거짓 장폐색 증상이 호전되었다는 보고가 있으며, 피부경화증 증상 또한 호전되었다는 사례 보고가 있다[10]. 기존의 면역억제제 치료에 불응하는 전신경화증의 위장관 침범의 대규모 환자군에서 면역글로불린 사용이 임상적 증상의 호전을 보인다는 연구도 있었다. 불응성의 염증성 근육병증이 있는 전신경화증 환자의 관찰 연구에서 면역글로불린 치료가 소화기계 증상, 근육병증과 피부 경화를 포

함한 다양한 임상적 증상을 호전시켰다는 결과를 보고하였다. 또한 여러 사례 연구가 근육염뿐만 아니라 심각한 소화기계 침범이 있는 전신경화증 환자에서 면역글로불린이 유용하다는 것을 지지한다. 이는 빠르게 진행되는 위장관계 증상이 근질환 과정에 의해 유발되는 것이며, 따라서 이러한 근육 질환을 치료하는 것이 그들의 위장관계 증상 호전에 상당한 향상을 가져올 수 있었다고 보고하였다[2].

본 증례에서는 싸이클로포스파마이드를 포함한 여러 면역억제제 치료 및 다양한 위장관 약제에 반응하지 않은 광범위 전신경화증 환자에서 면역글로불린을 투여한 후, 피부경화증의 전반적인 증상과 위식도 역류 증상의 호전이 있었다. 이에 전신경화증 환자에서 위장관 침범과 정도를 식도 내압 검사와 24시간 산도 검사 등을 통하여 확인하였고, 치료한 후 위식도 역류 증상의 호전은 설문조사를 통해 확인하였기에 문헌고찰과 함께 증례를 보고하는 바이다.

요 약

전신경화증 환자는 위장관 침범을 하는 경우가 많으나 효과적인 치료법은 부족하다. 저자 등은 식도 내압 검사, 24시간 산도 검사 및 설문조사를 통해 광범위 전신경화증 환자의 위장관 침범을 확인하였고 면역글로불린을 투여하여 치료하였다. 이는 국내에서는 드문 증례이므로 문헌고찰과 함께 이를 보고하는 바이다.

중심 단어: 전신경화증; 위장관 침범; 면역글로불린

REFERENCES

1. Jaovisidha K, Csuka ME, Almagro UA, Soergel KH. Severe gastrointestinal involvement in systemic sclerosis: report of five cases and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2005;34:689-702.
2. Ntoumazios SK, Voulgari PV, Potsis K, Koutis E, Tsifetaki N, Assimakopoulos DA. Esophageal involvement in scleroderma: gastroesophageal reflux, the common problem. *Semin Arthritis Rheum* 2006;36:173-181.
3. Raja J, Nihtyanova SI, Murray CD, Denton CP, Ong VH. Sustained benefit from intravenous immunoglobulin therapy for gastrointestinal involvement in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55:115-119.
4. Bellando-Randone S, Guiducci S, Matucci-Cerinic M. Very early diagnosis of systemic sclerosis. *Pol Arch Med Wewn* 2012;122 Suppl 1:18-23.

5. Iudici M, Cuomo G, Vettori S, et al. Low-dose pulse cyclophosphamide in interstitial lung disease associated with systemic sclerosis (SSc-ILD): efficacy of maintenance immunosuppression in responders and non-responders. *Semin Arthritis Rheum* 2015;44:437-444.
6. Kato R, Nakajima K, Takahashi T, et al. A case of advanced systemic sclerosis with severe GERD successfully treated with acotiamide. *Surg Case Rep* 2016;2:36.
7. Mulhearn B, Bruce IN. Indications for IVIG in rheumatic diseases. *Rheumatology (Oxford)* 2015;54:383-391.
8. Sholapur NS, Hamilton K, Butler L, Heddle NM, Arnold DM. An evaluation of overall effectiveness and treatment satisfaction with intravenous immunoglobulin among patients with immune thrombocytopenia. *Transfusion* 2016; 56:1739-1744.
9. Clark KE, Etomi O, Denton CP, Ong VH, Murray CD. Intravenous immunoglobulin therapy for severe gastrointestinal involvement in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2015;33(4 Suppl 91):S168-S170.
10. Poelman CL, Hummers LK, Wigley FM, Anderson C, Boin F, Shah AA. Intravenous immunoglobulin may be an effective therapy for refractory, active diffuse cutaneous systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2015;42:236-242.