

Prognostic factors in systemic sclerosis

Czynniki prognostyczne w twardzinie układowej

Aleksandra Górecka¹, Elżbieta Szymańska^{1,2}, Irena Walecka^{1,2}

¹Department of Dermatology, National Medical Institute of the Ministry of the Interior and Administration, Warsaw, Poland

²Department of Dermatology and Paediatric Dermatology, Centre of Postgraduate Medical Education, Warsaw, Poland

¹Klinika Dermatologii, Państwowy Instytut Medyczny MSWiA, Warszawa, Polska

²Klinika Dermatologii i Dermatologii Dziecięcej, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa, Polska

Dermatol Rev/Przegl Dermatol 2023, 110, 1–11

DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2023.134677>

ABSTRACT

**CORRESPONDING AUTHOR/
ADRES DO KORESPONDENCJI:**
Aleksandra Górecka
Klinika Dermatologii
Państwowy Instytut Medyczny
Ministerstwa Spraw
Wewnętrznych i Administracji
Warszawa, Polska
tel.: +48 608004702
e-mail: aleksandrakus@yahoo.com

Systemic sclerosis is a chronic disease involving the connective tissue of the skin and internal organs. It is characterised by disorders of peripheral microcirculation, immune dysregulation, and deposition of collagen fibres and other substances in connective tissue. The most common organ complications in systemic sclerosis include interstitial lung disease, pulmonary arterial hypertension, renal tubular hypertrophy, and arthritis. Imaging findings often precede clinical symptoms, so all patients should be screened as soon as possible, preferably in the asymptomatic phase of the disease. Treatment options for systemic sclerosis include immunomodulatory therapies as well as therapeutic modalities targeting vascular mechanics and connective tissue fibrosis. Efforts are underway to discover new, more sensitive and specific prognostic factors that would help to personalize therapies and thus improve the final treatment outcomes. Identified biomarkers would accelerate the implementation of appropriate treatments, delaying the progression of irreversible complications and decreasing mortality rates in patients.

Key words: systemic sclerosis, SSc, risk factors, pathogenesis.

STRESZCZENIE

Twardzina układowa jest przewlekłą chorobą tkanki łącznej skóry i narządów wewnętrznych. Charakteryzuje się zaburzeniami mikrokrążenia obwodowego, dysregulacją układu immunologicznego oraz odkładaniem włókien kolagenowych i innych substancji w tkance łącznej. Do najczęstszych powikłań narządowych twardziny układowej należą: śródmiąższowa choroba płuc, tętnicze nadciśnienie płucne, przerost kanalików nerkowych i zapalenie stawów. Wyniki badań obrazowych mogą często poprzedzać objawy kliniczne, dlatego wszyscy pacjenci powinni być poddawani badaniom przesiewowym jak najszybciej, najlepiej w fazie bezobjawowej choroby. Terapia twardziny układowej obejmuje leczenie immunomodulacyjne, jak również ukierunkowane na mechanikę naczyń i włóknienie tkanki łącznej. Trwają poszukiwania nowych, bardziej czułych i specyficznych czynników prognostycznych, które pozwoliłyby na indywidualizację terapii, a także poprawę końcowych wyników leczenia. Zdefiniowane biomarkery umożliwiłyby szybsze wdrożenie odpowiedniej terapii oraz przełożyłyby się na opóźnienie rozwoju nieodwracalnych powikłań i zmniejszenie śmiertelności u pacjentów.

Słowa kluczowe: twardzina układowa, SSc, czynniki ryzyka, patogeneza.

INTRODUCTION

Systemic sclerosis (SSc, systemic scleroderma) is a heterogeneous chronic disease involving the connective tissue of the skin and internal organs. It has a varied course characterised by alternating phases of remission and exacerbation. SSc is more commonly diagnosed in women than in men, and the peak age of onset is between the third and fifth decades of life [1]. Systemic sclerosis has been divided into two main subtypes: limited cutaneous systemic sclerosis (lcSSc) and diffuse cutaneous systemic sclerosis (dcSSc), according to the distribution of skin involvement. lcSSc is characterised by skin fibrosis of the fingers (sclerodactyly), face and neck, and extremities distal to the elbows and/or knees. The course of lcSSc is usually slow, and the overall prognosis is fairly good. In contrast, dcSSc is characterised by a more dynamic course, with early involvement of internal organs. Skin thickening predominantly affects the trunk and areas proximal to the elbows or knees [2].

The diagnosis of systemic sclerosis relies primarily on clinical symptoms and follows the classification criteria established by the American College of Rheumatology (ACR) and the European League Against Rheumatism (EULAR) in 2013. The criteria used in the diagnostic work-up of systemic sclerosis include skin thickening of the fingers extending proximal to the metacarpophalangeal joints, calcinosis, telangiectasias, pulmonary arterial hypertension and/or interstitial lung disease, and the presence of SSc-related autoantibodies (anti-centromere, anti-topoisomerase I (anti-Scl-70), and anti-RNA polymerase III antibodies) [3]. Systemic sclerosis can be diagnosed if the sum of points attributed to respective disease symptoms is nine or more. The highest number of points, nine, has been assigned to skin sclerosis. Thus, meeting just one criterion is sufficient for diagnosis. Other characteristics of systemic sclerosis include progressive fibrosis of the skin and changes in internal organs. The cardiovascular, respiratory, renal, osteoarticular, and central nervous systems are most commonly affected.

PROGNOSTIC FACTORS IN SYSTEMIC SCLEROSIS

Prognostic assessment is an important factor in selecting an appropriate treatment approach. Continuous efforts are being made to identify new, more sensitive and specific prognostic factors that would help to personalize therapies and thus improve the final treatment outcomes. The main adverse prognostic factors in systemic sclerosis encompass age, clinical presentation, disease stage, and the presence of specific antibodies in the blood serum.

WPROWADZENIE

Twardzina układowa (SSc, *scleroderma, systemic sclerosis*) jest heterogenną, przewlekłą chorobą tkanki łącznej skóry i narządów wewnętrznych o zmiennym przebiegu charakteryzującym się okresami remisji i zaostrzeń. Jest częściej rozpoznawana u kobiet niż u mężczyzn i zwykle rozpoczyna się między trzecią a piątą dekadą życia [1]. Wyróżnia się dwie główne postaci choroby: ograniczoną (*limited cutaneous systemic sclerosis* – lcSSc) oraz rozlaną twardzinę układową (*diffuse cutaneous systemic sclerosis* – dcSSc). Oba typy można odróżnić na podstawie stopnia zajęcia skóry. LcSSc charakteryzuje się zwłóknieniem skóry palców (sklerodaktylia), twarzy, szyi oraz dystalnych części kończyn od łokci lub kolan. Jej przebieg jest zwykle powolny, a ogólne rokowanie dość dobre. Z kolei dcSSc charakteryzuje się bardziej dynamicznym przebiegiem, z wczesnym zajęciem narządów wewnętrznych. Stwardnienie skóry dotyczy najczęściej tułowia i części proksymalnych do łokci lub kolan [2].

Rozpoznanie twardziny układowej ma głównie charakter kliniczny i opiera się na kryteriach klasyfikacyjnych opracowanych przez American College of Rheumatology (ACR) i European League Against Rheumatism (EULAR) w 2013 roku. W celu rozpoznania twardziny układowej stosuje się następujące kryteria: pogrubienie skóry proksymalnie do stawów śródrečno-paliczkowych, kalcynozę, teleangiektazje, rozpoznanie tętniczego nadciśnienia płucnego i/lub śródmiąższowej choroby płuc oraz wytwarzanie specyficznych autoprzeciwciał, takich jak przeciwciała antycentromerowe, przeciwko topoizomerazie I (anty-Scl-70) oraz przeciwko polimerazie RNA III [3]. Rozpoznanie jest potwierdzone, gdy suma punktów przypisanych odpowiednim objawom chorobowym wyniesie 9 lub więcej. Najwięcej punktów, bo aż 9, przypisano stwardnieniu skóry. Wystarczy spełnienie jednego kryterium, aby postawić diagnozę. Dla twardziny układowej charakterystyczne są również postępujące zwłóknienie skóry oraz zmiany w narządach wewnętrznych. W szczególności dotyczy to układu krążenia, oddechowego, nerkowego, kostno-stawowego i ośrodkowego układu nerwowego.

CZYNNIKI PROGNOZTYCZNE W TWARDZINIE UKŁADOWEJ

Ocena prognostyczna jest ważnym elementem w wyborze odpowiedniej metody leczenia. Stale poszukuje się nowych, bardziej czułych i specyficznych czynników, które pozwolą na indywidualizację leczenia i poprawę ostatecznych wyników terapii. Do podstawowych niekorzystnych czynników prognostycznych w twardzinie układowej zalicza się: wiek, obraz kliniczny, zaawansowanie choroby oraz obecność przeciwciał w surowicy.

CLINICAL PROGNOSTIC FACTORS

Gender and ethnicity appear to be important determinants of the development of systemic sclerosis. While most studies have found a higher prevalence of SSc in women, the mortality rate is higher in men [4]. The prevalence is also higher among black populations [5]. Systemic sclerosis can occur at any age, but most commonly develops between the third and fifth decades of life [1]. Studies have found differences in prognosis depending on the patient's age at diagnosis. Older age is a negative prognostic factor, irrespective of sex and race [6]. Internal organ involvement and the presence of symptoms including rapid, generalised skin involvement or the presence of joint contractures at the onset of the disease also hold prognostic significance [7].

ENVIRONMENTAL FACTORS

Several environmental factors have been found to contribute to the development of SSc symptoms, including epoxy resins, asbestos, silica and silicone, pesticides, smoking, and certain medications, like oral contraceptives and hormone replacement therapy [8, 9]. The mechanism underlying interactions between environmental factors and the immune system is not fully understood. Hypotheses include immune system activation and molecular mimicry. Exposure to environmental factors may induce oxidative stress and cause direct damage to endogenous proteins and DNA, leading to the activation of genes implicated in the development of SSc. Research has shown that, with regard to the clinical manifestations, myopathy and pigmentary changes are more prevalent in patients with previous exposure to environmental factors [10].

PROGNOSTIC FACTORS OF ORGAN COMPLICATIONS

Respiratory system

Interstitial lung disease (ILD) is the most common pulmonary manifestation and the primary cause of mortality in patients with systemic sclerosis [11]. It is associated with pulmonary fibrosis and the development of vascular alterations which are known to lead to pulmonary arterial hypertension (PAH), among other effects. Early ILD is often clinically silent, with initial symptoms including fatigue, exertional dyspnoea, dry cough, and disrupted sleep patterns. Systemic sclerosis-associated interstitial lung disease (SSc-ILD) is diagnosed and monitored for progression with diagnostic imaging techniques such as

KLINICZNE CZYNNIKI PROGNOZTYCZNE

Płeć i pochodzenie etniczne wydają się ważnymi determinantami rozwoju twardziny układowej. Chociaż w większości badań zaobserwowano, że choroba występuje częściej u kobiet, to mężczyźni wykazują wyższy wskaźnik śmiertelności [4]. Częstość występowania jest również większa u osób rasy czarnej [5]. Twardzina układowa może wystąpić w każdym wieku, jednak najczęściej rozwija się między trzecią a piątą dekadą życia [1]. W badaniach wykazano, że istnieją różnice w rokowaniu w zależności od wieku pacjenta w chwili rozpoznania choroby. Starszy wiek jest negatywnym czynnikiem prognostycznym, niezależnym od wieku, płci i rasy [6]. Zajęcie narządów wewnętrznych i obecność objawów, takich jak szybkie, uogólnione zajęcie skóry lub obecność przykurczów stawowych na początku choroby, również mają znaczenie prognostyczne [7].

CZYNNIKI ŚRODOWISKOWE

Istnieją czynniki środowiskowe sprzyjające rozwojowi objawów twardziny układowej, takie jak żywice epoksydowe, azbest, krzemionka, silikon i pestycydy, ale także palenie papierosów oraz przyjmowanie niektórych leków, w tym doustnych środków antykoncepcyjnych czy hormonalnej terapii zastępczej [8, 9]. Sposób interakcji czynników środowiskowych z układem odpornościowym nie jest do końca poznany. Założenia obejmują aktywację układu odpornościowego i mimikrę molekularną. Ekspozycja na czynniki środowiskowe może indukować stres oksydacyjny i bezpośrednio uszkadzać endogenne białka i DNA, co prowadzi do aktywacji genów zaangażowanych w rozwój SSc. Wykazano, że z objawów klinicznych u pacjentów wcześniej narażonych na czynniki środowiskowe częściej występowały miopatia i zaburzenia barwnikowe [10].

CZYNNIKI PROGNOZTYCZNE POWIKŁAŃ NARZĄDOWYCH W TWARDZINIE UKŁADOWEJ

Układ oddechowy

Śródmiąższowa choroba płuc (*interstitial lung disease* – ILD) jest najczęstszą manifestacją płucną i główną przyczyną zgonów u pacjentów z twardziną układową [11]. Wiąże się ona z włóknieniem płuc i wystąpieniem zmian naczyniowych, które prowadzą między innymi do rozwoju tętniczego nadciśnienia płucnego (*pulmonary arterial hypertension* – PAH). Wczesna postać ILD często jest niema klinicznie, a objawami początkowymi są: zmęczenie, duszność wysiłkowa, suchy kaszel i zaburzenia snu. W rozpoznaniu i monitorowaniu przebiegu śródmiąższowej choroby płuc związanej z twardziną układową (*systemic sclerosis-associated interstitial*

high-resolution chest computed tomography (HRCT) or pulmonary function tests (PFTs).

HRCT is a diagnostic modality used in the assessment of conditions affecting internal organs, including the respiratory and cardiovascular systems. It provides a more precise cross-sectional view of the lungs compared to a regular CT scan, thus allowing earlier detection of organ abnormalities. Because of its superior specificity compared to traditional imaging methods, HRCT is considered the gold standard for diagnosing SSc-ILD. The most typical manifestation of systemic sclerosis on HRCT scans is non-specific interstitial pneumonia (NSIP), characterised by symmetrical focal areas of ground-glass opacities, reticular lesions, and in advanced disease stages, reduced lung lobe volume [12]. Other common changes include dilatation of the pulmonary trunk and right ventricular hypertrophy, indicating progression to pulmonary arterial hypertension (PAH) [13].

Prognostic factors predicting the progression of SSc-ILD include low initial forced vital capacity (FVC), extensive interstitial lung disease seen on HRCT, and the presence of autoantibodies against topoisomerase I (anti-Scl-70), Pm/Scl, anti-U3RNP and anti-Th/To [14].

Cardiovascular system

Cardiac involvement, which develops as a direct consequence of systemic sclerosis, correlates with elevated mortality rates in patients. The most prevalent cardiac complications in patients with SSc are myocarditis, fibrosis of the conduction system, and pericardial and valvular diseases. One of the most severe complications of SSc is PAH, developing in 10–15% of patients [15]. The symptoms of PAH often manifest late, which contributes to unfavourable treatment outcomes [16]. At the onset, patients might experience symptoms linked to declining exercise tolerance, such as breathlessness, weakness, and chest pain. Advanced PAH is associated with increased abdominal girth and swelling in the lower extremities. The gold standard in the diagnosis of PAH is cardiac catheterisation, which allows for the measurement of pulmonary artery pressure (PAP). Pulmonary arterial hypertension is defined as a mean PAP \geq 25 mm Hg at rest, $>$ 30 mm Hg during exercise, or systolic pulmonary arterial pressure $>$ 40 mm Hg [17]. Other useful diagnostic methods in PAH include computed tomography, which can reveal enlargement of the pulmonary arteries, right atrium and ventricle, and right ventricular hypertrophy; and electrocardiogram, where right ventricular hypertrophy is manifested by a peaked P wave with amplitude \geq 2.5 mm in leads II, III and aVF (P pulmonale) [18]. Furthermore, the presence of anti-TOPO-I and anti-U3RNP antibodies and elevated levels of B-type natriuretic

lung disease – SSc-ILD) stosuje się metody diagnostyki obrazowej, m.in. badanie tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości klatki piersiowej (*high-resolution chest computed tomography* – HRCT) lub testy czynnościowe płuc (*pulmonary function tests* – PFT).

HRCT jest badaniem stosowanym w diagnostyce chorób narządów wewnętrznych, w tym układu oddechowego i sercowo-naczyniowego. Daje dokładniejszy obraz przekroju płuc niż zwykła tomografia komputerowa, co pozwala na wcześniejsze rozpoznanie nieprawidłowości narządowych. Ze względu na zwiększoną swoistość w porównaniu z konwencjonalnym obrazowaniem HRCT jest złotym standardem w diagnostyce SSc-ILD. Najczęstszym obrazem twardziny układowej w HRCT jest niespecyficzne śródmiąższowe zapalenie płuc (*nonspecific interstitial pneumonia* – NSIP), opisywane jako symetryczne ogniska matowej szyby, zmiany siateczkowate, a w zaawansowanych stadiach zmniejszenie objętości płatów płuc [12]. Inne częste zmiany to poszerzenie pnia płucnego i przerost prawej komory serca, wskazujące na rozwój nadciśnienia płucnego (*pulmonary arterial hypertension* – PAH) [13].

Czynnikami prognostycznymi przewidującymi progresję SSc-ILD są m.in. niska wyjściowa natężona pojemność życiowa (*forced vital capacity* – FVC), rozległa śródmiąższowa choroba płuc w HRCT oraz obecność autoprzeciwciał przeciwko topoisomerazie I (anty-Scl-70), Pm/Scl, anty-U3RNP i anty-Th/To [14].

Układ sercowo-naczyniowy

Zajęcie serca jest bezpośrednią konsekwencją twardziny układowej i wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością u pacjentów. Najczęściej występującymi powikłaniami kardiologicznymi w twardzinie układowej są zapalenie mięśnia sercowego, zwłóknienie układu przewodzącego oraz choroby osierdzia i zastawek. Jednym z najcięższych powikłań SSc jest PAH, występujące u 10–15% chorych [15]. Objawy PAH pojawiają się dość późno, co jest przyczyną złych wyników leczenia [16]. Początkowo u pacjentów mogą wystąpić objawy związane z pogorszeniem tolerancji wysiłku, takie jak duszność, osłabienie i ból w klatce piersiowej. W zaawansowanym PAH obserwuje się powiększenie obwodu brzucha i obrzęk kończyn dolnych. Złotym standardem w diagnostyce PAH jest cewnikowanie serca, które pozwala na pomiar ciśnienia w tętnicy płucnej (*pulmonary artery pressure* – PAP). Tętnicze nadciśnienie płucne rozpoznaje się, gdy średnie PAP wynosi \geq 25 mm Hg w spoczynku, $>$ 30 mm Hg podczas wysiłku lub skurczowe ciśnienie płucne $>$ 40 mm Hg [17]. Innymi badaniami pomocnymi w diagnostyce PAH są tomografia komputerowa, w której można stwierdzić powiększenie tętnic płucnych, prawego przedsionka, komory i przerost prawej komory, oraz elektrokardiogram, gdzie przerost prawej komory

peptide (BNP), N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP), and high-sensitivity cardiac troponin T (HS-cTnT) may indicate potential cardiac involvement and correlate with disease severity, which positions them as promising screening parameters for the development of PAH in patients with systemic sclerosis [19, 20].

Urinary system

The primary renal complication of systemic sclerosis is rapidly progressive renal failure, referred to as scleroderma renal crisis (SRC), affecting 10% of SSc patients [21]. Symptoms of SRC include hypertension-associated headaches, heart failure, pericardial effusion, and acute kidney injury. The main prognostic factors for the development of SRC in patients with systemic sclerosis comprise generalised skin involvement, glucocorticosteroid use, newly diagnosed anaemia, and the presence of serum antibodies directed against RNA polymerase III, topoisomerase I, U3RNP, and Th/To [22, 23].

CHANGES IN CAPILLAROSCOPY

Capillaroscopy is a non-invasive technique used to assess capillary architecture and microcirculation, and thus determine disease progression. Capillaroscopy alterations have been incorporated into the most recent diagnostic criteria for systemic sclerosis. Capillaroscopic abnormalities in SSc patients can precede the onset of organ lesions by years or even decades, particularly when Raynaud's phenomenon is present. Capillaroscopic pattern in systemic sclerosis comprises giant capillaries, haemorrhages, avascular regions, capillary derangement, and neoangiogenic capillaries [24].

AUTOANTIBODIES IN SYSTEMIC SCLEROSIS

Autoantibodies are present in nearly all patients with systemic sclerosis. Since antinuclear antibodies (ANA) are the most frequently detected (90–95% of cases), they are routinely evaluated as diagnostic and prognostic biomarkers despite their relatively low specificity. ANA subtypes facilitate the classification of most patients with SSc, which is why they are included in the latest 2013ACR/EULAR Classification Criteria.

Autoantibodies associated with systemic sclerosis include anti-centromere antibodies (ACA), anti-topoisomerase I autoantibodies (ATA, Topo I, Scl-70), and anti-RNA polymerase III antibodies (RNAP). A new classification scheme for systemic sclerosis, proposed by Nihtyanov *et al.*, encompasses seven antibody groups: ACA lcSSc, ATA lcSSc, ATA dcSSc, anti-

serca objawia się szczytem fali $P \geq 2,5$ mm w odprowadzeniach II, III i aVF (*P pulmonale*) [18]. Ponadto obecność przeciwciał anti-TOPO-I i anti-U3RNP oraz podwyższone stężenie peptydu natriuretycznego typu B (BNP), N-końcowego peptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP) i wysokoczułej sercowej troponiny T (HS-cTnT) mogą wskazywać na możliwe zaangażowanie serca i korelować z ciężkością choroby, co czyni je obiecującymi parametrami przesiewowymi rozwoju PAH u pacjentów z twardziną układową [19, 20].

Układ moczowy

Głównym powikłaniem nerkowym u chorych na twardzinę układową jest szybko postępująca niewydolność nerek, zwana twardzinowym przełomem nerkowym (*scleroderma renal crisis* –SRC), dotycząca 10% pacjentów [21]. Objawami SRC są m.in. bóle głowy spowodowane rozwojem nadciśnienia tętniczego, niewydolność serca, wysięk osierdziowy i ostre uszkodzenie nerek. Głównymi czynnikami prognostycznymi rozwoju SRC u pacjentów z twardziną układową są uogólnione zajęcie skóry, stosowanie glikokortykosteroidów, nowo rozpoznana niedokrwistość oraz obecność w surowicy przeciwciał skierowanych przeciwko polimerazie RNA III, topoisomerazie I, U3RNP i Th/To [22, 23].

ZMIANY KAPILAROSKOPOWE

Kapilaroskopia jest nieinwazyjną metodą oceny architektury naczyń włosowatych i mikrokrążenia, a także progresji choroby. Zmiany kapilaroskopowe są uwzględnione w najnowszych kryteriach diagnostycznych dla twardziny układowej. Nieprawidłowości w kapilaroskopii u pacjentów z SSc poprzedzają wystąpienie zmian narządowych o lata, a nawet dekady, zwłaszcza w przypadku stwierdzenia objawu Raynauada. Do wzorca twardziny układowej w kapilaroskopii zalicza się obecność kapilar olbrzymich, krwotoków, obszarów awaskularnych, derangementu kapilarnego i kapilar neoangiogenicznych [24].

AUTOPRZECIWCIAŁA W TWARDZINIE UKŁADOWEJ

Autoprzeciwciała stwierdza się u prawie wszystkich pacjentów z twardziną układową. Najczęściej wykrywane są przeciwciała przeciwjądrowe (ANA, 90–95% przypadków) i są one rutynowo oceniane jako biomarkery diagnostyczne i rokownicze, jednak ich swoistość jest niska. Podtypy ANA pozwalają na klasyfikację większości pacjentów z twardziną układową i zostały one uwzględnione w ostatniej klasyfikacji ACR/EULAR z 2013 roku.

RNAP, anti-U3RNP, other lcSSc antibodies, and other dcSSc antibodies [25]. Nuclear antigens, such as Th/To (7-2 RNP, 8-2 RNP), SS-A and SS-B, anti-PDGFR, anti-BICD2, NOR 90, Ku, RuvBL1/2 and PM/Scl, are less commonly found [26].

The type of antibodies detected in the serum can help predict the subtype of systemic sclerosis and aid in assessing the prognosis. ACA, Th/To, and Ku antibodies are predominantly linked to limited systemic sclerosis, whereas Scl70 and RNA Pol III antibodies are associated with diffuse systemic sclerosis. Also, patients with Scl70, RNA Pol III and U1RNP have significantly reduced survival rates compared with ACA (+) patients [27].

In approximately 5% of individuals with systemic sclerosis, test results are negative for serum antinuclear antibodies, but their absence does not rule out the diagnosis. In this patient group, the disease tends to be more prevalent among men, exhibiting a more severe course and more frequently affecting the lower gastrointestinal tract [28].

Anti-topoisomerase I antibodies

Anti-topoisomerase I antibodies (ATA, anti-Scl-70, anti-TOPO-I) occur in 22–40% of patients with systemic sclerosis and are highly specific for the disease. They tend to be more prevalent in diffuse SSc (dcSSc), and their presence is associated with a more severe disease course and the development of organ complications, particularly the progression of interstitial lung disease (ILD). ATA may also correlate with oral manifestations like thinning of the rubor labiorum, xerostomia, and paradontopathy, as well as flexion contractures observed in the metacarpophalangeal and proximal interphalangeal joints [29, 30].

Anti-centromere antibodies

Anti-centromere antibodies (ACA) are commonly detected in limited systemic sclerosis. They have a higher detection rate in Hispanic and Caucasian patients compared to individuals of African-American and Asian ethnicities [31]. Their presence increases the risk of pulmonary fibrosis and pulmonary hypertension, but in most cases it is associated with a more favourable disease course. Furthermore, individuals who are ACA(+) are more likely to have vascular irregularities identified early in capillaroscopy, which may predispose them to finger ulceration [32, 33].

Anti-RNA polymerase III antibodies

Anti-RNA polymerase III antibodies (ARA, RNAP) are found in approximately 12% of patients with systemic sclerosis. They are mainly associated with the diffuse form of the disease (dcSSc) and rapidly progressive thickening of the skin. The prevalence of ARA

Do autoprzeciwiał związanych z twardziną układową należą przeciwciała antycentromerowe (ACA), autoprzeciwciała przeciwko topoiizomerazie I (ATA, Topo I, Scl-70) oraz przeciwciała przeciwko polimerazie RNA III (RNAP). Nowy schemat klasyfikacji twardziny układowej zaproponowany przez Nihtyanova i wsp. obejmuje siedem grup przeciwciał (ACA lcSSc, ATA lcSSc, ATA dcSSc, anty-RNAP, anty-U3RNP, inne przeciwciała lcSSc i inne przeciwciała dcSSc) [25]. Antygeny jądrowe, takie jak Th/To (7-2 RNP, 8-2 RNP), SS-A i SS-B, anty-PDGFR, anty-BICD2, NOR 90, Ku, RuvBL1/2 i PM/Scl, występują rzadziej [26].

W zależności od rodzaju występujących przeciwciał w surowicy można przewidzieć podtyp twardziny układowej, jak również ocenić rokowanie. Przeciwciała ACA, Th/To i Ku są związane głównie z twardziną ograniczoną, natomiast przeciwciała Scl70 i RNA Pol III z twardziną rozlaną. Obecność Scl70, RNA Pol III i U1RNP wiąże się także z istotnie zmniejszoną przeżywalnością w porównaniu z pacjentami z ACA (+) [27].

Brak przeciwciał przeciwjądrowych w surowicy występuje u około 5% pacjentów z twardziną układową i nie wyklucza jej rozpoznania. Choroba w tej grupie pacjentów częściej dotyczy mężczyzn, ma cięższy przebieg oraz częściej zajmuje dolny odcinek przewodu pokarmowego [28].

Autoprzeciwciała przeciwko topoiizomerazie I

Przeciwciała przeciwko topoiizomerazie I (ATA, anti-Scl-70, anty-TOPO-I) występują u 22–40% pacjentów z twardziną układową i są wysoce swoiste dla tej choroby. Częściej stwierdza się je w rozlanej postaci SSc (dcSSc). Wiążą się z cięższym przebiegiem choroby i rozwojem powikłań narządowych, szczególnie z progresją śródmiąższowej choroby płuc (ILD). ATA mogą być też związane z wystąpieniem objawów w jamie ustnej, takich jak ścieńczenie czerwienu wargowej, kserostomia i paradontopatia, oraz przykurczami zgięciowymi w stawach śródrečno-palczkowych i międzypalczkowych bliższych [29, 30].

Przeciwciała przeciwcentromerowe

Przeciwciała przeciwcentromerowe (ACA) powszechnie wykrywa się w postaci ograniczonej twardziny układowej. Mają one wyższy współczynnik wykrywalności u pacjentów rasy latynoskiej i kaukaskiej w porównaniu z pacjentami należącymi do grup etnicznych Afroamerykanów i Azjatów [31]. Ich obecność zwiększa ryzyko wystąpienia włóknienia płuc i rozwoju nadciśnienia płucnego, ale w większości przypadków wiąże się jednak z korzystniejszym przebiegiem choroby. Ponadto u pacjentów ACA(+) częściej występują nieprawidłowości naczyniowe, wcześniej wykrywane w kapilaroskopii, które mogą prowadzić do powstawania owrzodzeń w zakresie palców [32, 33].

is greater among European patients and lower among Asian patients [31]. The presence of these antibodies is linked to an elevated risk of heart failure and scleroderma renal crisis, as well as more frequent involvement of the musculoskeletal system [33].

Anti-fibrillar antibodies

Antibodies against fibrillar are present in the serum of approximately 4% of patients with systemic sclerosis. Their presence is linked to earlier disease onset and worse prognosis [34]. Anti-U3RNP antibodies are more commonly detected in males and individuals of African-American ethnicity [35]. Among anti-U3RNP(+) patients, there is an increased prevalence of skeletal muscle involvement and pulmonary arterial hypertension, which represents the primary cause of mortality [36]. The presence of anti-U11/U12 RNP antibodies is associated with a higher incidence of Raynaud's phenomenon, gastrointestinal manifestations, and pulmonary fibrosis. Also, U1RNP antibodies in the serum has been found to be significantly correlated with pulmonary arterial hypertension [36, 37].

Anti-PM/Scl antibodies

An association has been reported between the presence of anti-PM/Scl antibodies and a higher incidence of inflammatory myopathy, as well as longer progression-free survival time in patients with systemic sclerosis [38].

Anti-ANP32A antibodies

Antibodies directed against nuclear phosphoprotein 32A (anti-ANP32A) have been found in roughly 4% of individuals diagnosed with systemic sclerosis. Patients testing positive for anti-ANP32A antibodies might be more prone to developing pulmonary arterial hypertension and less likely to experience severe Raynaud's phenomenon [39].

NON-CODING RNAs (ncRNAs)

Non-coding RNAs (ncRNAs) are among the most commonly studied epigenetic mechanisms. ncRNAs have the form of chains circulating in the blood, varying in length from 20 to 200 nucleotides. They play a pivotal role in cellular function at the molecular level by regulating gene expression post-transcriptionally. More than 90% of the human genome consists of ncRNA, which can be divided into several types: short interfering RNA (siRNA), circular RNA (circRNA), medium-chain micro RNA (miRNA) and long non-coding RNA (lncRNA). They serve as promising candidates for diagnostic and prognostic biomarkers, and also hold potential as therapeutic targets in various autoimmune conditions, includ-

Przeciwciała przeciwko polimerazie RNA III

Przeciwciała przeciwko polimerazie RNA III (ARA, RNAP) wykrywa się u około 12% pacjentów z twardziną układową i są one głównie związane z postacią rozlaną choroby (dcSSc) oraz szybko postępującym stwardnieniem skóry. Częstość występowania ARA jest wyższa u pacjentów z Europy, a niższa u pacjentów z Azji [31]. Obecność tych przeciwciał przyczynia się do większego ryzyka wystąpienia niewydolności serca i twardzinowego przełomu nerkowego, a także częstszego zajęcia układu mięśniowo-szkieletowego [33].

Przeciwciała przeciwko fibrylarynie

Przeciwciała skierowane przeciw fibrylarynie są obecne w surowicy u około 4% pacjentów z twardziną układową. Ich obecność wpływa na wcześniejsze zachorowanie i pogarsza rokowanie tej choroby [34]. Dodatkowo przeciwciała anty-U3RNP częściej występują u płci męskiej i rasy afroamerykańskiej [35]. U pacjentów anty-U3RNP(+) obserwuje się częstsze zajęcia mięśni szkieletowych oraz nadciśnienie płucne, które jest najczęstszą przyczyną zgonów [36]. Obecność przeciwciał anty-U11/U12 RNP wiąże się z częstszym występowaniem objawu Raynauada, objawów żołądkowo-jelitowych i zwłóknienia płuc. Zaobserwowano również istotne powiązania między obecnością przeciwciał U1RNP w surowicy i nadciśnieniem płucnym [36, 37].

Przeciwciała anty-PM/Scl

Opisano związek między obecnością przeciwciał anty-PM/Scl a częstszym występowaniem miopatii zapalnej oraz z wydłużeniem czasu przeżycia bez progresji choroby u pacjentów z twardziną układową [38].

Przeciwciała anty-ANP32A

Przeciwciała ukierunkowane na fosfoproteinę jądrową 32A (anty-ANP32A) stwierdzono u około 4% pacjentów z twardziną układową. Pacjenci z dodatnim wynikiem anty-ANP32A mogą być bardziej narażeni na rozwój nadciśnienia płucnego, a rzadziej na ciężki objaw Raynauada [39].

NIEKODUJĄCE CZĄSTECZKI RNA (ncRNA)

Niekodujące cząsteczki RNA (ncRNA) są jednym z najczęściej badanych mechanizmów epigenetycznych. To krążące we krwi łańcuchy o długości od 20 do 200 nukleotydów. Odgrywają one kluczową rolę w funkcjonowaniu komórek na poziomie molekularnym poprzez regulację ekspresji genów na poziomie posttranskrypcyjnym. Ponad 90% ludzkiego genomu składa się z ncRNA, które można podzielić na kilka typów: krótkie satelitarne RNA (siRNA), koliste RNA (circRNA), średnio łańcuchowe

ing systemic sclerosis. In view of their high stability, tissue specificity, and close associations with the pathomechanisms underlying various diseases, an increasing amount of research is focusing on lncRNAs as novel biomarkers of tissue damage in the diagnosis and prognosis of systemic sclerosis.

Recent studies have confirmed positive correlations between serum miRNA expression levels and the diagnosis of systemic sclerosis. Among other findings, reduced levels of miRNA-181a and miR-138, and overexpression of miR-126, miR-139-5p, miR-618, miR-132, miR-143, miR-145 and miR-155 have been detected in the serum of patients [40–44]. Also, a link has been shown between the pulmonary complications of SSc and the expression of individual miRNAs. Furthermore, there is a reported correlation between miR-20a-5p and miR-203a-3p expression levels and the incidence of PAH in patients with ACA(+) lcSSc [41]. Patients with systemic sclerosis and FVC $\leq 70\%$ were found to show decreased levels of miR-143 in comparison to patients having normal FVC levels. Also, miR-132 expression was shown to be higher in the dcSSc subgroup with detected active lung lesions compared to dcSSc patients with fibrotic lesions [43].

EPIGENETICS AND IMMUNE CELLS

Epigenetics involves studying changes in gene expression that occur without modifications in their underlying nucleotide sequences. In patients with systemic sclerosis, epigenetic alterations lead to an imbalance in the differentiation and function of T cells. Cytotoxic CD4+ T cells (CD4+ CTL) and CD8+ T cells (CD8+ CTL) are involved in the formation of inflammatory infiltrates in the skin, primarily consisting of T cells. By employing antibodies that detect cleaved caspase-3 (cCasp-3) in tissues, researchers identified a build-up of apoptotic cells alongside the accumulation of both CD8+ CTL and CD4+ CTL. This observation indicates the potential involvement of CTL in the fibrosis process through induction of cellular apoptosis and release of profibrotic cytokines [45]. Therefore, it is likely that interventions targeting cytotoxic T cells early in the course of the disease have the potential to halt the progression of the condition.

INTERLEUKIN-6

Interleukin-6 (IL-6) contributes to the pathogenesis of systemic sclerosis. Tocilizumab, a monoclonal antibody directed against the interleukin IL-6 receptor, was the first biologic drug approved by the FDA for use in patients with interstitial lung disease associated with systemic sclerosis [46, 47].

we mikroRNA (miRNA) oraz długie niekodujące RNA (lncRNA). Są one obiecującym celem jako biomarkery diagnostyczne i prognostyczne, a także potencjalnym celem terapeutycznym w wielu chorobach autoimmunologicznych, w tym SSc. Ich wysoka stabilność, tkankowa specyficzność oraz bliskie związki z patomechanizmami leżącymi u podstaw wielu chorób powodują, że coraz więcej badań skupia się na lncRNA jako na nowatorskich biomarkerach uszkodzenia tkanek w diagnostyce i prognozowaniu twardziny układowej.

Najnowsze badania potwierdziły dodatnie korelacje między poziomem ekspresji miRNA w surowicy a rozpoznaniem twardziny układowej. Wykazano m.in. obniżenie stężenia miRNA-181a i miR-138 oraz nadekspresję miR-126, miR-139-5p, miR-618, miR-132, miR-143, miR-145 i miR-155 w surowicy pacjentów [40–44]. Wykazano również związek między powikłaniami płucnymi SSc a ekspresją poszczególnych miRNA. Opisana została m.in. korelacja między poziomem ekspresji miR-20a-5p i miR-203a-3p a występowaniem PAH u pacjentów z ACA(+) lcSSc [41]. Chorzy na twardzinę układową z FVC $\leq 70\%$ charakteryzowali się niższym poziomem miR-143 w porównaniu z pacjentami z prawidłową FVC. Dodatkowo ekspresja miR-132 była wyższa w podgrupie dcSSc z wykrytymi aktywnymi zmianami w płucach w porównaniu z pacjentami dcSSc ze zmianami włóknistymi [43].

EPIGENETYKA I KOMÓRKI ODPORNOŚCIOWE

Epigenetyka zajmuje się badaniem zmian ekspresji genów bez zmiany ich sekwencji nukleotydowych. W odniesieniu do komórek T epigenetyczne zmiany u pacjentów z twardziną układową doprowadziły do naruszenia równowagi w różnicowaniu i funkcji tych komórek. Cytotoksyczne komórki T CD4+ (CD 4+ CTL) i komórki T CD8+ (CD 8+ CTL) przyczyniają się do powstawania nacieków zapalnych w skórze, składających się głównie z komórek T. Za pomocą przeciwciał rozpoznających rozszczepioną kaspazę 3 (cCasp-3) w tkankach zidentyfikowano nagromadzenie komórek apoptotycznych towarzyszących akumulacji zarówno CD8+ CTL, jak i CD4+ CTL, co sugeruje rolę CTL w procesie włóknienia poprzez indukowanie apoptozy komórek oraz wydzielanie cytokin profibrotycznych [45]. Prawdopodobne jest więc, że interwencje ukierunkowane na cytotoksyczne limfocyty T we wczesnym okresie choroby mogą zatrzymać progresję choroby.

INTERLEUKINA 6

Rolę w patogenezie SSc odgrywa też interleukina 6 (IL-6). Tocilizumab, przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko receptorowi IL-6, stał się pierwszym lekiem biologicznym zarejestrowanym przez

PLASMACYTOID DENDRITIC CELLS

Plasmacytoid dendritic cells (pDCs) show abnormal TLR8 signalling in patients with systemic sclerosis and release more IFN- α after TLR stimulation compared to healthy cells [48, 49]. Additionally, pDCs secrete significant quantities of chemokine ligand 4 (CXCL4), while elevated levels of circulating CXCL4 correlate with the severity of skin fibrosis and pulmonary fibrosis [50].

G PROTEIN-COUPLED RECEPTORS (GPCRS)

G protein-coupled receptors (GPCRs) represent the largest family of membrane receptors in the human genome. Their mechanism involves coupling to G protein for the purpose of modulating intracellular signalling pathways, and leading to the activation of cellular responses. The GPCR family encompasses various receptors, including angiotensin II receptor subtype 1 (AT1R) and endothelin type A receptor (ETAR) which are expressed in fibroblasts, pulmonary endothelial cells, skin cells, and immune cells, among other cell types. Patients with systemic sclerosis showed increased AT1R and ETAR expression in these cells, which correlated with a more severe disease course [51]. Long-term treatment with angiotensin receptor blockers was also found to be linked to a decrease in adverse effects and reduced mortality rates in patients diagnosed with systemic sclerosis [52].

CONCLUSIONS

The understanding of prognostic factors in systemic sclerosis is consistently expanding. Laboratory diagnostic factors demonstrate a potential to establish a diagnosis faster and using less invasive diagnostic methods compared to clinical prognostic factors. Efforts are also underway to identify new, highly sensitive and specific biomarkers specific to SSc. Such biomarkers would enable personalised therapy, thereby improving treatment outcomes and the assessment of risk of irreversible complications. Furthermore, established biomarkers would facilitate more effective disease monitoring and contribute to lowering the mortality rates in SSc patients.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

FDA do stosowania u pacjentów ze śródmiąższową chorobą płuc związaną z twardziną układową [46, 47].

PLAZMACYTOIDALNE KOMÓRKI DENDRYTYCZNE

Plazmacytoidalne komórki dendrytyczne (*plasmacytoid dendritic cells* – pDCs) wykazują nieprawidłową sygnalizację TLR8 u pacjentów z twardziną układową i wydzielają więcej IFN- α po stymulacji TLR w porównaniu ze zdrowymi komórkami [48, 49]. Wydzielają także duże ilości chemokiny ligand 4 (CXCL4), a zwiększona ilość krążącego CXCL4 koreluje z rozległością zwłóknienia skóry oraz z zwłóknieniem płuc [50].

RECEPTORY SPRZĘŻONE Z BIAŁKIEM G

Receptory sprzężone z białkiem G (GPCR) stanowią największą rodzinę receptorów błonowych w ludzkim genomie. Ich działanie polega na sprzęganiu się z białkiem G w celu regulacji wewnątrzkomórkowych szlaków sygnalizacyjnych, co prowadzi do powstania odpowiedzi komórkowych. Do rodziny GPCR należą m.in. podtyp 1 receptora angiotensyny II (AT1R) i receptor endoteliny typu A (ETAR). Ulegają one ekspresji m.in. w fibroblastach, komórkach śród błonka płuc, skórze oraz w komórkach układu odpornościowego. U pacjentów z twardziną układową wykazano podwyższoną ekspresję AT1R i ETAR w tych komórkach, co korelowało z cięższym przebiegiem choroby [51]. Stwierdzono również, że długotrwała terapia blokerami receptora angiotensyny wiąże się z redukcją działań niepożądanych i zmniejszeniem śmiertelności u pacjentów z twardziną układową [52].

PODSUMOWANIE

Istnieje coraz większa wiedza na temat czynników prognostycznych w twardzinie układowej. W porównaniu z klinicznymi czynnikami prognostycznymi czynniki laboratoryjne wykazują możliwość wcześniejszej i mniej inwazyjnej diagnostyki. Stałe poszukiwanie nowych, czułych i specyficznych biomarkerów dedykowanych twardzinie układowej pozwoliłyby na indywidualizację terapii, a także poprawę końcowych wyników leczenia oraz oszacowanie ryzyka nieodwracalnych powikłań. Ponadto zdefiniowane biomarkery pozwolą na lepsze monitorowanie przebiegu choroby, a także przyczynią się do zmniejszenia śmiertelności u pacjentów z twardziną układową.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

References

Piśmiennictwo

1. **Bergamasco A., Hartmann N., Wallace L., Verpillat P.:** Epidemiology of systemic sclerosis and systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Clin Epidemiol* 2019, 11, 257-273.
2. **Hachulla E., Launay D.:** Diagnosis and classification of systemic sclerosis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2011, 40, 78-83.
3. **Van den Hoogen F., Khanna D., Fransen J., Johnson S.R., Baron M., Tyndall A., 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.
4. **Chiffot H., Fautrel B., Sordet C., Chatelus E., Sibilia J.:** Incidence and prevalence of systemic sclerosis: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum* 2008, 37, 223-235.
5. **Al-Dhafer F.F., Pope J.E., Ouimet J.M.:** Determinants of morbidity and mortality of systemic sclerosis in Canada. *Semin Arthritis Rheum* 2010, 39, 269-277.
6. **Mayes M.D., Lacey J.V. Jr, Beebe-Dimmer J., Gillespie B.W., Cooper B., Laing T.J., et al.:** Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. *Arthritis Rheum* 2003, 48, 2246-2255.
7. **Elhai M., Meune C., Boubaya M., Avouac J., Hachulla E., Balbir-Gurman A., et al.; EUSTAR group.:** Mapping and predicting mortality from systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2017, 76, 1897-1905.
8. **Beretta L., Caronni M., Scorza R.:** Systemic sclerosis following oral contraception. *Clin Rheumatol* 2004, 24, 316-317.
9. **Zhang Y.J., Zhang L., Huang X.L., Duan Y., Yang L.J., Wang J.:** Association between cigarette smoking and impaired clinical symptoms in systemic sclerosis: a review. *Cell Immunol* 2017, 318, 1-7.
10. **Aguila L.A., da Silva H.C., Medeiros-Ribeiro A.C., Bunjes B.G., Luppino-Assad A.P., Sampaio-Barros P.D.:** Is exposure to environmental factors associated with a characteristic clinical and laboratory profile in systemic sclerosis? A retrospective analysis. *Rheumatol Int* 2021, 41, 1143-1150.
11. **Hino T., Lee K.S., Yoo H., Han J., Franks T.J., Hatabu H.:** Interstitial lung abnormality (ILA) and nonspecific interstitial pneumonia (NSIP). *Eur J Radiol Open* 2021, 8, 100336.
12. **Volkman E.R., Tashkin D.P.:** Treatment of systemic sclerosis-related interstitial lung disease: a review of existing and emerging therapies. *Ann Am Thorac Soc* 2016, 13, 2045-2056.
13. **Nihtyanova S.I., Schreiber B.E., Ong V.H., Rosenberg D., Moizadeh P., Coghlan J.G., et al.:** Prediction of pulmonary complications and long-term survival in systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol* 2014, 66, 1625-1635.
14. **Reveille J.D., Solomon D.H.:** American College of Rheumatology Ad Hoc Committee of Immunologic Testing Guidelines. Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: anticentromere, Scl-70, and nucleolar antibodies. *Arthritis Rheum* 2003, 49, 399-412.
15. **McLaughlin V., Humbert M., Coghlan G., Nash P., Steen V.:** Pulmonary arterial hypertension: the most devastating vascular complication of systemic sclerosis. *Rheumatology* 2009, 48, iii25-iii31.
16. **Saygin D., Domsic R.T.:** Pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: challenges in diagnosis, screening and treatment. *Open Access Rheumatol* 2019, 11, 323-333.
17. **McGoon M., Gutterman D., Steen V., Barst R., McCrory D.C., Fortin T.A., et al.; American College of Chest Physicians.:** Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004, 126 (1 Suppl): 14S-34S.
18. **Pandey A.K., Wilcox P., Mayo J.R., Sin D., Moss R., Ellis J., et al.:** Predictors of pulmonary hypertension on high-resolution computed tomography of the chest in systemic sclerosis: a retrospective analysis. *Can Assoc Radiol J* 2010, 61, 291-296.
19. **Perera A., Fertig N., Lucas M., Rodriguez-Reyna T.S., Hu P., Steen V.D., et al.:** Clinical subsets, skin thickness progression rate, and serum antibody levels in systemic sclerosis patients with anti-topoisomerase I antibody. *Arthritis Rheum* 2007, 56, 2740-2746.
20. **Avouac J., Meune C., Chenevier-Gobeaux C., Borderie D., Lefevre G., Kahan A., et al.:** Cardiac biomarkers in systemic sclerosis: contribution of high-sensitivity cardiac troponin in addition to N-terminal pro-brain natriuretic peptide. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015, 67, 1022-1030.
21. **Denton C.P.:** Renal manifestations of systemic sclerosis--clinical features and outcome assessment. *Rheumatology (Oxford)* 2008, 47 Suppl 5, v54-v56.
22. **Nguyen B., Assassi S., Arnett F.C., Mayes M.D.:** Association of RNA polymerase III antibodies with scleroderma renal crisis. *J Rheumatol* 2010, 37, 1068.
23. **Chrabaszcz M., Małyszko J., Sikora M., Alda-Malicka R., Stochmal A., Matuszkiewicz-Rowinska J., et al.:** Renal involvement in systemic sclerosis: an update. *Kidney Blood Press Res* 2020, 45, 532-548.
24. **Colmenares Roldán L.M., Velásquez Franco C.J., Mesa Navas M.A.:** Capillaroscopy in systemic sclerosis: a narrative literature review. *Rev Colomb Reumatol (English Edition)* 2016, 23, 250-258.
25. **Nihtyanova S.I., Sari A., Harvey J.C., Leslie A., Derrett-Smith E.C., Fonseca C., et al.:** Using autoantibodies and cutaneous subset to develop outcome-based disease classification in systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol* 2020, 72, 465-476.
26. **Di Pietro L., Chiccoli F., Salvati L., Vivarelli E., Vultaggio A., Matucci A., et al.:** Anti-RuvBL1/2 autoantibodies detection in a patient with overlap systemic sclerosis and polymyositis. *Antibodies (Basel)* 2023, 12, 13.
27. **Graf S.W., Hakendorf P., Lester S., Patterson K., Walker J.G., Smith M.D., et al.:** South Australian Scleroderma Register: autoantibodies as predictive biomarkers of phenotype and outcome. *Int J Rheum Dis* 2012, 15, 102-109.
28. **Salazar G.A., Assassi S., Wigley F., Hummers L., Varga J., Hinchcliff M., et al.:** Antinuclear antibody-negative systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 2015, 44, 680-686.
29. **Bajraktari I.H., Kryeziu A., Sherifi F., Bajraktari H., Lahu A., Bajraktari G.:** Oral manifestations of systemic sclerosis and correlation with anti-topoisomerase I antibodies (SCL-70). *Med Arch* 2015, 69, 153-156.

30. Radić M., Martinović Kaliterna D., Ljutić D.: The level of anti-topoisomerase I antibodies highly correlates with metacarpophalangeal and proximal interphalangeal joints flexion contractures in patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2006, 24, 407-412.
31. Nandiwada S.L., Peterson L.K., Mayes M.D., Jaskowski T.D., Malmberg E., Assassi S., et al.: Ethnic differences in autoantibody diversity and hierarchy: more clues from a US cohort of patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2016, 43, 1816-1824.
32. Van Leeuwen N.M., Wortel C.M., Fehres C.M., Bakker J.A., Scherer H.U., Toes R.E.M., et al.: Association between centromere and topoisomerase specific immune responses and the degree of microangiopathy in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2021, 48, 402-409.
33. Bhavsar S.V., Carmona R.: Anti-RNA polymerase III antibodies in the diagnosis of scleroderma renal crisis in the absence of skin disease. *J Clin Rheumatol* 2014, 20, 379-382.
34. Tormey V.J., Bunn C.C., Denton C.P., Black C.M.: Anti-fibrillarin antibodies in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2001, 40, 1157-1162.
35. Mejia Otero C., Assassi S., Hudson M., Mayes M.D., Estrada-Y-Martin R., Pedroza C., et al.: Antifibrillarin antibodies are associated with native North American ethnicity and poorer survival in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2017, 44, 799-805.
36. Aggarwal R., Lucas M., Fertig N., Oddis C.V., Medsger T.A. Jr.: Anti-U3 RNP autoantibodies in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2009, 60, 1112-1118.
37. Fertig N., Domsic R.T., Rodriguez-Reyna T., Kuwana M., Lucas M., Medsger T.A. Jr, et al.: Anti-U11/U12 RNP antibodies in systemic sclerosis: a new serologic marker associated with pulmonary fibrosis. *Arthritis Rheum* 2009, 61, 958-965.
38. Guillen-Del Castillo A., Pilar Simeón-Aznar C., Fonollosa-Pla V., Alonso-Vila S., Reverte-Vinaixa M.M., Muñoz X., et al.: Good outcome of interstitial lung disease in patients with scleroderma associated to anti-PM/Scl antibody. *Semin Arthritis Rheum* 2014, 44, 331-337.
39. Wallwork R., Casciola-Rosen L., Shah A.A.: Anti-ANP32A antibodies in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2022, 81, 301-302.
40. Chouri E., Wang M., Hillen M.R., Angiolilli C., Silva-Cardoso S.C., Wichers C.G.K., et al.: Implication of miR-126 and miR-139-5p in plasmacytoid dendritic cell dysregulation in systemic sclerosis. *J Clin Med* 2021, 10, 491.
41. Wuttge D.M., Carlsen A.L., Teku G., Wildt M., Rådegran G., Vihinen M., et al.: Circulating plasma microRNAs in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. *Rheumatology (Oxford)* 2021, 61, 309-318.
42. Bayati P., Poormoghim H., Mojtavani N.: Aberrant expression of miR-138 as a novel diagnostic biomarker in systemic sclerosis. *Biomark Insights* 2022, 17, 11772719221135442.
43. Wajda A., Walczyk M., Dudek E., Stypińska B., Lewandowska A., Romanowska-Próchnicka K., et al.: Serum microRNAs in systemic sclerosis, associations with digital vasculopathy and lung involvement. *Int J Mol Sci* 2022, 23, 10731.
44. Rossato M., Affandi A.J., Thordardottir S., Wichers C.G.K., Cossu M., Broen J.C.A., et al.: Association of microRNA-618 expression with altered frequency and activation of plasmacytoid dendritic cells in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol* 2017, 69, 1891-1902.
45. Maehara T., Kaneko N., Perugino C.A., Mattoo H., Kers J., Allard-Chamard H., et al.: Cytotoxic CD4+ T lymphocytes may induce endothelial cell apoptosis in systemic sclerosis. *J Clin Invest* 2020, 130, 2451-2464.
46. O'Reilly S., Cant R., Ciechomska M., van Laar J.M.: Interleukin-6: a new therapeutic target in systemic sclerosis? *Clin Transl Immunol* 2013, 2, e4.
47. Roofeh D., Lin C.J.F., Goldin J., Kim G.H., Furst D.E., Denton C.P., et al.: Tocilizumab prevents progression of early systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Arthritis Rheumatol* 2021, 73, 1301-1310.
48. Ah Kioon M.D., Tripodo C., Fernandez D., Kirou K.A., Spiera R.F., Crow M.K., et al.: Plasmacytoid dendritic cells promote systemic sclerosis with a key role for TLR8. *Sci Transl Med* 2018, 10, eaam8458.
49. Van Bon L., Affandi A.J., Broen J., Christmann R.B., Marijnissen R.J., Stawski L., et al.: Proteome-wide analysis and CXCL4 as a biomarker in systemic sclerosis. *N Engl J Med* 2014, 370, 433-443.
50. Volkmann E.R., Tashkin D.P., Roth M.D., Clements P.J., Khanna D., Furst D.E., et al.: Changes in plasma CXCL4 levels are associated with improvements in lung function in patients receiving immunosuppressive therapy for systemic sclerosis-related interstitial lung disease. *Arthritis Res Ther* 2016, 18, 305.
51. Cabral-Marques O., Riemekasten G.: Vascular hypothesis revisited: role of stimulating antibodies against angiotensin and endothelin receptors in the pathogenesis of systemic sclerosis. *Autoimmun Rev* 2016, 15, 690-694.
52. Abadir P.M., Jain A., Powell L.J., Xue Q.L., Tian J., Hamilton R.G., et al.: Discovery and validation of agonistic angiotensin receptor autoantibodies as biomarkers of adverse outcomes. *Circulation* 2017, 135, 449-459.

Received: 9.08.2023

Accepted: 22.11.2023

Otrzymano: 9.08.2023

Zaakceptowano: 22.11.2023

How to cite this article

Górecka A., Szymańska E., Walecka I.: Prognostic factors in systemic sclerosis. *Dermatol Rev/Przegl Dermatol* 2023, 110, 608-614. DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2023.134677>.