

## Porównanie wartości diagnostycznej obu klasyfikacji zmian kapilaroskopowych u chorych z twardziną układową

*Comparative analysis of currently used classifications of capillaroscopic findings in systemic sclerosis patients*

Urszula Jafiszow, Otylia Kowal-Bielecka, Stanisław Sierakowski

Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Białymstoku

**Słowa kluczowe:** twardzina układowa, kapilaroskopia, mikroangiopatia, objaw Raynauda.

**Key words:** systemic sclerosis, capillaroscopy, scleroderma pattern, Raynaud's phenomenon.

### Streszczenie

**Wstęp:** Kapilaroskopowe zmiany naczyń włosowatych w twardzinie układowej (TU) są określane mianem mikroangiopatii typowej dla TU.

**Cel:** Porównanie wartości diagnostycznej obu klasyfikacji obrazów kapilaroskopowych wg Maricq i Cutolo w zależności od danych demograficznych, klinicznych i immunologicznych.

**Materiał i metody:** Grupę badaną stanowiło 44 chorych z TU rozpoznaną na podstawie kryteriów ACR. U wszystkich chorych oceniono dane demograficzne, powikłania płucne i naczyniowe, kapilaroskopię naczyń wału paznokciowego, testy zapalne i immunologiczne. Grupę kontrolną stanowiło 19 zdrowych osób.

**Wyniki:** Obrazy „dynamiczne” wg Maricq i „późne” wg Cutolo charakteryzowały postać uogólnioną TU, natomiast obrazy „łagodne” wg Maricq – postać ograniczoną. Dane demograficzne, kliniczne i immunologiczne nie różniły się istotnie w zależności od obrazów kapilaroskopowych obu klasyfikacji. Obrazy „późne” wg Cutolo odpowiadały obrazom „dynamicznym” wg Maricq, obrazy „wczesne” wg Cutolo – obrazom o podtypie „łagodnym” wg Maricq, a obrazy „aktywne” wg Cutolo – obrazom „łagodnym” wg Maricq. U pacjentów z TU obserwowano istotnie większe stężenia sE-selektyny w surowicy w porównaniu ze stężeniami u osób zdrowych.

**Wnioski:** Obie klasyfikacje kapilaroskopowe wykazały zależność od postaci klinicznej, bez związku ze stopniem ciężkości TU. Obrazy „późne” wg Cutolo, „dynamiczne” wg Maricq, obserwowane często we wczesnym okresie postaci uogólnionej, odzwierciedlają raczej stopień zaawansowania zmian niż długi czas trwania choroby. Wartość diagnostyczna obu klasyfikacji kapilaroskopowych wydaje się porównywalna. Poszczególne obrazy obu klasyfikacji

### Summary

**Background:** Capillaroscopic findings in systemic sclerosis (SSc) are called “scleroderma pattern capillary abnormalities”.

**Aim:** To make comparative analysis of the currently used classifications of capillaroscopic findings according Maricq and Cutolo and to correlate capillaroscopic findings with demographic, clinical and immunological features of SSc patients.

**Material and methods:** 44 patients with systemic sclerosis were investigated. All patients were studied by means of nail fold capillary microscopy, interview, physical examination (including age, clinical pattern, duration of Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis, fingers' sores, pulmonary hypertension and fibrosis), inflammatory and immunological tests. The control group comprised 19 healthy persons.

**Results:** No significant correlation was found between capillaroscopic findings and demographical, clinical and immunological features of recruited patients, except for a more frequent appearance of dSSc in patients with the “late” capillaroscopy pattern by Cutolo and the “active” pattern by Maricq, and ISSc in patients with the “slow” pattern by Maricq. It has also been shown that the “late” pattern by Cutolo significantly corresponded with the “active” pattern by Maricq and the “active” pattern by Cutolo corresponded with the “slow” pattern by Maricq. We observed a more statistically higher value of sE-selectin in SSc patients than in healthy persons.

**Conclusions:** Our data indicate that classification of capillaroscopic findings are related to the skin involvement. The “late” pattern by Cutolo and the “active” pattern by Maricq, found in early dSSc, could be associated with an advanced degree of capillaroscopic findings rather than with duration of the disease. The diagnostic

---

### Adres do korespondencji:

dr med. Urszula Jafiszow, Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku, ul. M. Skłodowskiej-Curie 24 A, 15-276 Białystok, tel. +48 85 746 84 82, faks +48 85 746 86 06, e-mail: urja@wp.pl

kapilaroskopowych nakładają się na siebie. Wyodrębnienie podtypu „wczesnego” wg Cutolo pozwoli na wyselekcjonowanie pacjentów we wczesnej fazie TU. Stężenie sE-selektyny jest wyrazem uszkodzenia/aktywacji śródbłonna naczyń i nie koreluje ze stopniem ciężkości TU.

## Wstęp

Twardzina układowa (TU) jest układową chorobą tkanki łącznej, która charakteryzuje się postępującym włóknieniem skóry i narządów wewnętrznych, zaburzeniami morfologii i funkcji naczyń krwionośnych oraz nieprawidłowościami czynności układu immunologicznego [1–3]. Jak się wydaje, u podłoża patogenezy TU dochodzi do aktywacji komórek śródbłonna i płytek krwi, a następnie uwalniania z nich mediatorów (m.in. sE-selektyny) prowadzących do procesu włóknienia skóry i narządów wewnętrznych.

Kapilaroskopia naczyń wału paznokciowego umożliwia ocenę morfologii naczyń włosowatych w warunkach przyżyciowych. Pojęcie mikroangiopatii typowej dla twardziny układowej, wprowadzone w latach 70. XX w. przez Maricq, obejmuje obecność zmniejszonej liczby pętli naczyńowych, nieregularnego układu naczyń, poszerzonych pętli naczyńowych prowadzących do powstania megakapilar, obecność obszarów awaskularyzacji z cechami nowotworzenia naczyń [4–6]. Maricq i wsp. zaproponowali klasyfikację zmian kapilaroskopowych u chorych z TU z podziałem na dwa podtypy obrazów, tj. podtyp „łagodny” (*“slow” pattern*) i „dynamiczny” (*“active” pattern*), pozostające w związku z postacią kliniczną i stopniem ciężkości choroby [7].

W 2000 r. Cutolo i wsp. zaproponowali nowy podział zmian kapilaroskopowych, wyodrębniając zmiany o typie „wczesnym”, „aktywnym” oraz „późnym” (*“early”, “active”, “late” patterns*) korelujące z czasem trwania choroby [8–11].

Celem pracy było porównanie wartości diagnostycznej aktualnie stosowanych obu klasyfikacji obrazów kapilaroskopowych wg Maricq i Cutolo w zależności od danych demograficznych, klinicznych, wyników badań immunologicznych u chorych z TU leczonych w Klinice Reumatologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

## Materiał i metody

Grupę badaną stanowiło 44 chorych (42 kobiety i 2 mężczyzn) z TU (17 osób z postacią uogólnioną oraz 27 osób z postacią ograniczoną) rozpoznaną na podstawie kryteriów ACR. Charakterystykę pacjentów z TU przedstawiono w tabeli I. U badanych osób wykluczono współistnienie innych układowych chorób tkanki łącznej, aktywnych przewlekłych i ostrych infekcji, cukrzycy,

value of both capillaroscopic classifications seems to be comparable. The individual capillaroscopic patterns overlapped. The value of sE-selectin seems to be a marker of activity of endothelium, but it does not correlate with severity of SSc.

miażdżycy naczyń, nikotynizmu. Grupa kontrolna składała się z 19 zdrowych osób (17 kobiet i 2 mężczyzn). Średnia wieku w danej grupie wynosiła 45,7 ± 8,4 roku.

Ocena kliniczna pacjentów obejmowała analizę wieku, płci, czasu trwania choroby i objawu Raynauda, postaci choroby, obecności owrzodzeń palców (aktualnie lub w wywiadzie), nadciśnienia płucnego (definiowanego jako PASP > 35 mm Hg w badaniu echokardiograficznym metodą Dopplera), śródmiąższowej choroby płuc (ocenianej na podstawie badania radiologicznego klatki piersiowej i/lub badania metodą tomografii komputerowej płuc wysokiej rozdzielczości) oraz stopnia zaburzeń wentylacji. Badania laboratoryjne obejmowały: oznaczenie OB i stężenia białka C-reaktywnego (CRP), obecności przeciwciał przeciwjądrowych (ANA), przeciwcentromerowych (ACA), ocenianych metodą immunofluorescencji pośredniej, oraz obecności przeciwciał anty-Scl-70 (przeciwciał przeciwko topoizomerazie I) – ocenianych również metodą immunofluorescencji pośredniej. Stężenie sE-selektyny oceniano metodą immunoenzymatyczną, określając górny zakres wartości prawidłowych jako jej średnie stężenie kontrolne + 2 SD. Zakres wartości prawidłowych wynosił 11,61–49,77 ng/ml.

Kapilaroskopię wykonano za pomocą kapilaroskopu firmy Olympus SZ 40. Uzyskane obrazy rejestrowano przy użyciu aparatu Olympus Camedia 5060, ponownie analizowane były one przez drugiego badacza, oceniającego obecność mikroangiopatii typowej dla TU wg definicji Maricq [4, 5]. Następnie analizowano obrazy kapilaroskopowe wg klasyfikacji Maricq i Cutolo [12]. Zdjęcia poszczególnych obrazów kapilaroskopowych uzyskane techniką mikrofotografii cyfrowej przedstawiono na rycinie 1.

## Wyniki

Osoby zdrowe charakteryzowały się znamienne mniejszym stężeniem sE-selektyny (30,7 ± 9,5 ng/ml) w porównaniu z pacjentami z TU (55,9 ± 14,6 ng/ml),  $p < 0,001$ .

Mikroangiopatię typową dla TU stwierdzono u 39 chorych z TU (87,7%). Obrazy „łagodne” wg Maricq opisano u 13 chorych (29,5%), a „dynamiczne” wg Maricq u 26 chorych (59,1%). Obrazy „wczesne” wg Cutolo stwierdzono u 2 pacjentek (4,5%), „aktywne” wg Cutolo u 21 pacjentek (47,7%), a „późne” wg Cutolo u 16 chorych (36,4%) (ryc. 1).

**Tabela I.** Charakterystyka danych demograficznych, klinicznych i wyników badań immunologicznych pacjentów z postacią ograniczoną i uogólnioną twardziny układowej. Wyniki przedstawiono jako średnie  $\pm$  SD

**Table I.** Demographic, clinical and immunological findings of ISSc and dSSc patients. The results have been shown as the mean  $\pm$  SD

Parametr	Twardzina układowa (n = 44)	Postać ograniczona (n = 27)	Postać uogólniona (n = 17)
wiek (lata)	49,4 $\pm$ 12,8	50,6 $\pm$ 10,5	47,3 $\pm$ 15,9
płeć: K/M	42/2	26/1	16/1
czas trwania twardziny układowej (lata)	7,1 $\pm$ 7,0	<b>9,1 <math>\pm</math>7,9<sup>1</sup></b>	3,8 $\pm$ 3,7
czas trwania objawu Raynauda (lata)	11,7 $\pm$ 10	<b>14,6 <math>\pm</math>10,6<sup>2</sup></b>	7,1 $\pm$ 7,1
pacjenci z nadciśnieniem płucnym (n, %)	11/43 (25,6)	5/26 (19,2)	6/17 (35,3)
pacjenci z owrzodzeniami palców* (n, %)	28/44 (63,6)	17/27 (63)	11/17 (64,7)
pacjenci ze śródmiąższową chorobą płuc (n, %)	33/44 (75)	19/27 (70,4)	14/17 (82,3)
pacjenci z FVC < 80% (n, %)	7/44 (15,9)	4/26 (15,4)	3/16 (18,7)
OB (mm/h)	27,2 $\pm$ 22,3	22,8 $\pm$ 19,7	34,2 $\pm$ 24,8
CRP (ng/ml)	9,5 $\pm$ 16,3	9,7 $\pm$ 19,3	9,4 $\pm$ 10,1
liczba podwyższonych wyników sE-selektyny (n, %)	24/39 (61,5)	16/23 (69,6)	8/16 (50)
sE-selektyna (ng/ml)	55,9 $\pm$ 14,6	57,7 $\pm$ 14,7	53,3 $\pm$ 14,5
ANA dodatnie (n, %)	42/44 (95,4)	26/27 (96,3)	16/17 (94,1)
ACA dodatnie (n, %)	6/44 (13,6)	5/27 (18,5)	1/17 (5,9)
Scl-70 dodatnie (n, %)	27/44 (61,3)	15/27 (55,5)	12/17 (70,6)

FVC – (forced vital capacity) – natężona pojemność życiowa

Różnice pomiędzy grupą pacjentów z postacią ograniczoną TU a grupą pacjentów z postacią uogólnioną TU:

<sup>1</sup>p < 0,01; <sup>2</sup>p < 0,05; \*obejmuje zarówno pacjentów z aktywnymi owrzodzeniami, jak i z bliznami na opuszkach palców

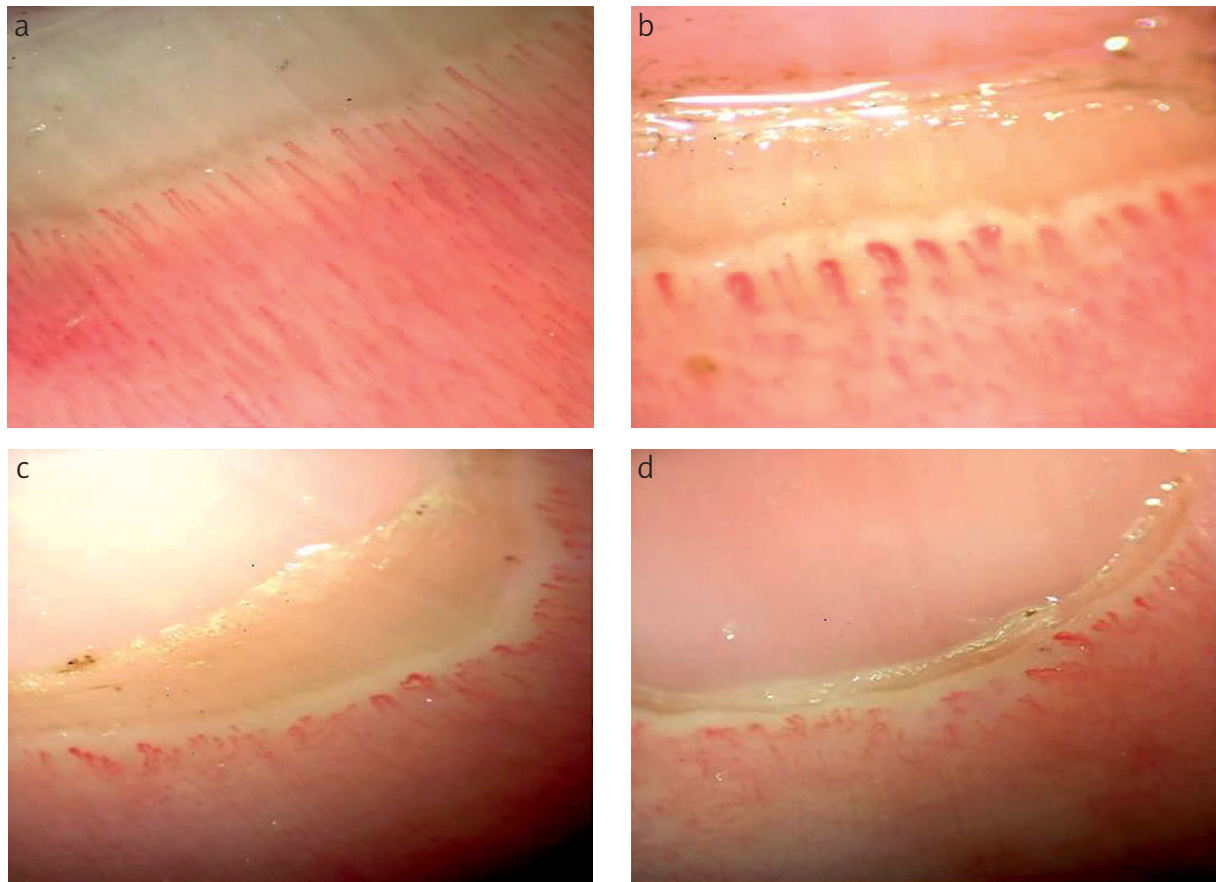
Wśród 13 chorych z obrazami „łagodnymi” wg Maricq u 2 osób opisano obraz „wczesny” wg Cutolo, a u 10 osób obraz „aktywny” wg Cutolo. Spośród 26 chorych z obrazami „dynamicznymi” wg Maricq u 10 osób opisano obraz „aktywny” wg Cutolo, natomiast u 16 osób – obraz „późny”. Obrazy „wczesne” wg Cutolo były opisywane jako obraz „łagodny” wg Maricq (2 chorych). Analizę porównawczą obrazów kapilaroskopowych przedstawiono na rycinach 2 i 3.

U pacjentów z obrazami „dynamicznymi” wg Maricq znamienne częściej wykazywano postać uogólnioną TU (53,8%) w porównaniu z pacjentami z obrazami „łagodnymi” (15,4%) – p < 0,05, natomiast u pacjentów z obrazami „łagodnymi” znamienne częściej wykazywano postać ograniczoną TU (84,6%) niż u pacjentów z obrazami „dynamicznymi” (46,1%) – p < 0,05. U pacjentów z obrazami „późnymi” wg Cutolo znamienne częściej

stwierdzano postać uogólnioną TU (62,5%) niż u pacjentów z obrazami „aktywnymi” (23,81%) – p < 0,05 czy pacjentów z obrazami „wczesnymi” (0%) – p < 0,05. Chorzy z obrazami „aktywnymi” wg Cutolo częściej mieli postać ograniczoną TU (76,2%) niż pacjenci z obrazami „późnymi” (37,5%), bez znamienności statystycznej. Nie wykazano poza tym różnic statystycznych w zakresie danych demograficznych, pozostałych danych klinicznych i wyników immunologicznych w zależności od opisywanego obrazu kapilaroskopowego wg Maricq oraz wg Cutolo.

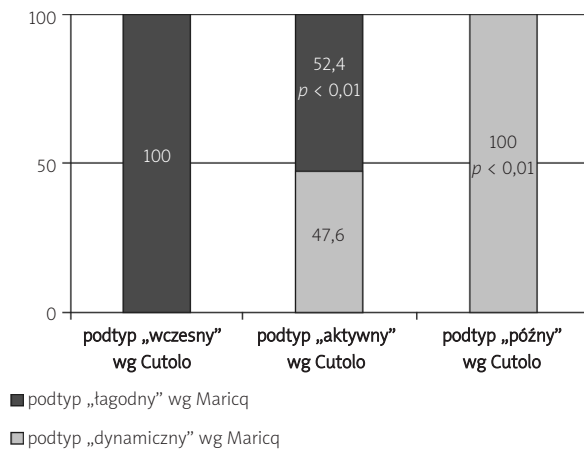
## Omówienie

Cechy mikroangiopatii typowej dla TU stwierdzono u większości pacjentów z rozpoznaną TU. W przeprowadzonym badaniu nie wykazano różnic statystycznych



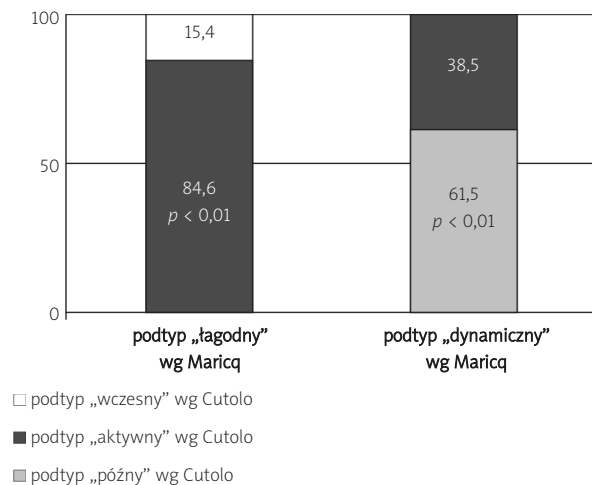
**Ryc. 1.** Obrazy kapilaroskopowe: prawidłowy (a), obraz typu „wczesnego” wg Cutolo (b), obraz typu „aktywnego” wg Cutolo (c), obraz typu „późnego” wg Cutolo (d).

**Fig. 1.** Capillaroscopic patterns: normal (a), “early” capillaroscopic pattern by Cutolo (b), “active” capillaroscopic pattern by Cutolo (c), “late” capillaroscopic pattern by Cutolo (d).



**Ryc. 2.** Analiza obrazów kapilaroskopowych ocenianych wg klasyfikacji Maricq w odniesieniu do obrazów kapilaroskopowych wg klasyfikacji Cutolo.

**Fig. 2.** Comparative analysis of the classification by Maricq with respect to classification by Cutolo.



**Ryc. 3.** Analiza obrazów kapilaroskopowych ocenianych wg klasyfikacji Cutolo w odniesieniu do obrazów kapilaroskopowych wg klasyfikacji Maricq.

**Fig. 3.** Comparative analysis of the classification by Cutolo with respect to classification by Maricq.



w zakresie danych demograficznych, klinicznych, laboratoryjnych i immunologicznych w zależności od opisywanego obrazu kapilaroskopowego, poza odrębnością opisów w zależności od stopnia zajęcia zmian skórnych (postać uogólniona/ograniczona). Pacjenci z postacią uogólnioną charakteryzowali się znamienne krótszym czasem trwania choroby i objawu Raynauda. Istnieje więc rozbieżność pomiędzy wynikami badań uzyskanymi przez autorów niniejszej pracy a wynikami badań Cutolo i wsp., którzy stwierdzili, że poszerzenie naczyń i megakapilary są pierwszym sygnałem mikroangiopatii, lecz występują rzadziej u pacjentów z dłuższym czasem trwania choroby, zmniejszona zaś gęstość kapilar i obszary awaskularyzacji są rzadkie we wczesnym stadium mikroangiopatii, natomiast powszechnie spotykane u chorych z dłuższym czasem trwania choroby [8]. Zgodnie z uzyskanymi wynikami u obserwowanych przez autorów niniejszej pracy chorych właściwszym określeniem obrazu kapilaroskopowego o podtypie „późnym” wg Cutolo (*“late” pattern*) byłaby nazwa podtyp „zaawansowany” (*“advanced” pattern*).

Rozbieżności wyników można tłumaczyć odmiennością badanych populacji. Przemawiają za tym m.in. wyniki badań immunologicznych. W pracy Cutolo obserwowano częste występowanie przeciwciał ACA zarówno u chorych z postacią ograniczoną TU (52%), jak i postacią uogólnioną (37%), natomiast w populacji badanych przez autorów pacjentów przeciwciała ACA występowały odpowiednio u 18,6% i 5,9%. Nie można również wykluczyć, że znaczna dezorganizacja układu naczyń włosowatych, będąca charakterystyczną cechą podtypu „późnego”, może występować zarówno u chorych z krótkim, lecz dynamicznym przebiegiem choroby (na co wskazują wyniki obserwacji autorów niniejszej pracy), jak również u chorych z dłuższym, lecz wolniej postępującym przebiegiem TU (zgodnie z wynikami badań Cutolo i wsp.) [11].

Analiza porównawcza obrazów kapilaroskopowych obu klasyfikacji wykazała, że podtyp „wczesny” wg Cutolo odpowiadał wyłącznie podtypowi „łagodnemu” wg Maricq. Oba powyższe obrazy kapilaroskopowe charakteryzują się obecnością megakapilar przy braku lub tylko nieznacznej deorganizacji układu naczyń włosowatych. W pracy wykazano również, że obrazy „późne” wg Cutolo znamienne częściej odpowiadają obrazom „dynamicznym” wg Maricq. W obu przypadkach stwierdza się zaburzenia układu naczyń włosowatych z obecnością obszarów awaskularyzacji, naczyń drzewkowatych i/lub krzaczastych. Obrazy „aktywne” wg Cutolo, charakteryzujące się zarówno obecnością megakapilar, jak i dezorganizacją układu naczyń, mogły być natomiast kwalifikowane jako obrazy „łagodne” wg Maricq (kiedy dominowała obecność megakapilar) lub jako obrazy „dynamiczne” (kiedy dominowały zaburzenia układu

naczyń). W badanej przez nas populacji obrazy „aktywne” wg Cutolo znamienne częściej odpowiadały obrazom „łagodnym” wg Maricq.

Znamienna statystycznie różnica stężeń sE-selektyny pomiędzy grupą kontrolną a grupą pacjentów z TU potwierdza udział uszkodzenia/aktywacji śródbłonna w patogenezie TU. Nie wykazano jednak różnic statystycznych w zakresie stężenia sE-selektyny w zależności od poszczególnych obrazów kapilaroskopowych. Potwierdzenie powyższych hipotez wymaga dalszych badań i być może powiększenia liczebności grupy badanej.

## Wnioski

Wyniki obserwacji autorów niniejszej pracy pozostają w zgodzie z dotychczasowymi doniesieniami, wg których mikroangiopatia typowa dla TU występuje u zdecydowanej większości pacjentów z TU.

Poszczególne podtypy obrazów kapilaroskopowych wyróżnione przez Maricq oraz Cutolo nakładają się na siebie, a zwłaszcza podtyp „późny” wg Cutolo znamienne częściej odpowiadał podtypowi „dynamicznemu” wg Maricq, podtyp „aktywny” wg Cutolo znamienne częściej odpowiadał podtypowi „łagodnemu” wg Maricq, natomiast podtyp „wczesny” wg Cutolo odpowiadał wyłącznie podtypowi „łagodnemu” wg Maricq.

Wyodrębnienie podtypu „wczesnego” przez Cutolo i wsp. daje prawdopodobnie możliwość wyselekcjonowania grupy pacjentów we wczesnej fazie choroby, przed zajęciem narządów wewnętrznych. Potwierdzenie tej hipotezy wymaga dalszych badań pacjentów, z uwzględnieniem pacjentów z podejrzeniem TU niespełniających kryteriów ACR.

Obie klasyfikacje obrazów kapilaroskopowych w TU wykazały zależność z postacią kliniczną TU, co pozostaje w związku ze stopniem zajęcia skóry, nie wykazując zależności ze stopniem ciężkości choroby.

Wykazano, że obraz kapilaroskopowy „późny” wg Cutolo i „dynamiczny” wg Maricq często występują już we wczesnym okresie postaci uogólnionej TU, co sugeruje, że odchylenia te odzwierciedlają raczej zaawansowanie zmian niż długi okres trwania choroby.

Obserwowane zwiększenie stężenia sE-selektyny u pacjentów z TU wydaje się wyrazem uszkodzenia i/lub aktywacji śródbłonna, nie wykazując korelacji ze stopniem uszkodzenia narządowego i postacią kliniczną choroby.

## Piśmiennictwo

1. Sierakowski S, Sierakowska M. Choroby reumatyczne. Choroby układowe tkanki łącznej. Twardzina układowa. W: Choroby wewnętrzne, Szczeklik A. (red.). Medycyna Praktyczna, Kraków 2006; 1669-1676.
2. Sierakowski S. Twardzina układowa. Przetom w rokowaniu i leczeniu. *Przegl Reumatol* 2006; 1: 6-7.

3. Smith E. Connective tissue disorders. Systemic sclerosis: etiology and pathogenesis. In: Rheumatology, Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, et al. (eds). Third edition. Mosby, Toronto 2003; 1481-1492.
4. Maricq HR, LeRoy EC. Patterns of finger capillary abnormalities in connective tissue disease by "wide-field" microscopy. *Arthritis Rheum* 1973; 16: 619-628.
5. Maricq HR, LeRoy EC, D'Angelo WA, et al. Diagnostic potential of in vivo capillary microscopy in scleroderma and related disorders. *Arthritis Reum* 1980; 23: 183-189.
6. Maricq H. Widefield capillary microscopy. *Arthritis Rheum* 1981; 24: 1159-1165.
7. Carpentier PH, Maricq HR. Microvasculature in systemic sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am* 1990; 16: 75-91.
8. Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, et al. Nail fold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2000; 27: 155-160.
9. Grassi W, Del Medico P. Basic findings in capillaroscopy. In: Atlas of capillaroscopy. Grassi W, Del Medico P (eds). EDRA-Medical Publishing, New Media, Milano 2004: 22-34.
10. Cutolo M, Grassi W, Matucci Cerinic M. Raynaud's phenomenon and the role of capillaroscopy. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 3023-3030.
11. Cutolo M, Pizzorni C, Tuccio M, et al. Nailfold videocapillaroscopic patterns and serum autoantibodies in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43: 719-726.
12. Jafiszow U, Kowal-Bielecka O, Sierakowski S. Capillaroscopy in the diagnosis of systemic sclerosis. *Postępy Hig Med Dośw* 2005; 59: 340-345.