

**KASPERSKI, Radosław, ŁOŚ, Tomasz, SOBSTYL, Anna, DUDZIŃSKI, Dominik and PIEKARSKA-KASPERSKA, Małgorzata.** Systemic sclerosis – review of current data and latest reports. *Journal of Education, Health and Sport.* 2023;20(1):204-217. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.20.01.018>  
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/46051>  
<https://zenodo.org/record/8398720>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of 17.07.2023 No. 32318. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 17.07.2023 Lp. 32318. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przynależność dyscypliny naukowej: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).  
© The Authors 2023;  
This article is published with open access at License Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland  
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.  
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.  
Received: 31.08.2023. Revised: 15.09.2023. Accepted: 02.10.2023. Published: 02.10.2023.

## Systemic sclerosis – review of current data and latest reports

Radosław Kasperski, Tomasz Łoś, Anna Sobstyl, Dominik Dudziński,  
Małgorzata Piekarska-Kasperska

Radosław Kasperski, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego SPZOZ w Lublinie Aleja Kraśnicka 100, 20-718 Lublin, ORCID: 0000-0002-7364-3205, [r.kasperski95@gmail.com](mailto:r.kasperski95@gmail.com)

Tomasz Łoś, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego SPZOZ w Lublinie Aleja Kraśnicka 100, 20-718 Lublin, ORCID: 0009-0009-4995-5557, [tomasz.los.97@gmail.com](mailto:tomasz.los.97@gmail.com)

Anna Sobstyl, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego SPZOZ w Lublinie Aleja Kraśnicka 100, 20-718 Lublin, ORCID: 0000-0003-0330-5742, [sobstylanna.1@gmail.com](mailto:sobstylanna.1@gmail.com)

Dominik Dudziński, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego SPZOZ w Lublinie Aleja Kraśnicka 100, 20-718 Lublin, ORCID: 0009-0009-5544-5430, [d.dudzinski1996@gmail.com](mailto:d.dudzinski1996@gmail.com)

Małgorzata Piekarska - Kasperska, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego SPZOZ w Lublinie Aleja Kraśnicka 100, 20-718 Lublin, ORCID: 0000-0001-5055-4923, [piekarska13@gmail.com](mailto:piekarska13@gmail.com)

## **Abstract**

Introduction: Systemic scleroderma (SSc) is an autoimmune disease characterized by fibrosis of the skin and internal organs, vasculopathy and dysregulation of the immune system. It has the highest mortality rate among rheumatologic diseases. SSc causes high economic and social costs.

Aim of the study: The purpose of this review is to present the current state of knowledge and recent reports on the pathophysiology, clinical manifestation and treatment of SSc.

Materials and methods: A search was conducted using PubMed and GoogleScholar databases. Articles were searched in English using the following keywords: "systemic sclerosis", "scleroderma", "treatment", "symptoms", "pathophysiology".

Conclusions: Although the prognosis of SSc remains poor, optimized patient diagnosis along with ongoing advances in therapy could significantly impact the effectiveness of disease management in the near future. It is anticipated that there will be a growing need for further development of combination therapies to better treat this complex disease.

Key words: systemic sclerosis; pathophysiology; treatment; rheumatology; scleroderma

## **Abstrakt**

Wprowadzenie: Twardzina układowa (SSc) jest chorobą autoimmunologiczną charakteryzującą się zwłóknieniem skóry i narządów wewnętrznych, waskulopatią i dysregulacją układu odpornościowego. Charakteryzuje ją najwyższa śmiertelność wśród chorób reumatologicznych. SSc jest przyczyną wysokich kosztów ekonomicznych oraz społecznych.

Cel pracy: Celem niniejszej pracy jest przedstawienie aktualnego stanu wiedzy oraz najnowszych doniesień na temat patofizjologii, manifestacji klinicznej oraz leczenia SSc.

Materiały i metody: Wyszukiwanie przeprowadzono za pomocą baz danych PubMed i GoogleScholar. Artykuły były wyszukiwane w języku angielskim przy użyciu następujących słów kluczowych: "twardzina układowa", "skleroderma", "leczenie", "objawy", "patofizjologia".

Wnioski: Chociaż rokowanie w SSc pozostaje złe, zoptymalizowana diagnostyka pacjentów wraz z trwającym postępowaniem w terapii może znacznie wpłynąć na skuteczność leczenia choroby w najbliższej przyszłości. Przewiduje się, że w przyszłości pojawi się rosnąca potrzeba dalszego rozwoju terapii skojarzonych w celu lepszej walki z tą złożoną chorobą.

Słowa klucze: twardzina układowa; patofizjologia; leczenie; reumatologia; skleroderma

## Wstęp

Twardzina układowa (SSc) jest złożoną chorobą autoimmunologiczną tkanki łącznej, o najwyższej śmiertelności wśród wszystkich chorób reumatycznych. [1,2] Charakteryzuje się włóknieniem skóry i narządów wewnętrznych, nadreaktywnością oraz obliteracją naczyń, ze współistniejącymi nieprawidłowościami układu immunologicznego. Jest chorobą rzadką (8.2 na 100 000 osób [3]); obraz kliniczny zaawansowanej choroby jest bardzo charakterystyczny i łatwy do zdiagnozowania, jednak pacjenci we wczesnym stadium choroby są często przeoczeni, stąd choroba może występować znacznie częściej.[4] Skumulowane przeżycie od postawienia diagnozy szacuje się na 74,9% i 62,5% odpowiednio po 5 i 10 latach. [5] Patogeneza SSc jest złożona i wciąż słabo poznana. U jej podłoża najprawdopodobniej leży postępujący proces autoamplifikacji, który najpierw obejmuje uszkodzenie mikronaczyniowe, a następnie odpowiedź autoimmunologiczną i stan zapalny oraz rozproszone włóknienie. [6,7] Zidentyfikowano różne czynniki ryzyka wystąpienia SSc: m.in. przedłużony objaw Raynauda (RP), niektóre chemikalia i silikonowe implanty piersi, częste urazy termiczne lub inne urazy mechaniczne, głównie akralnych okolic ciała, oraz nierównowaga hormonów steroidowych [8,9]. Postępy w rozumieniu patogenyzy twardziny układowej są niezwykle istotne dla opracowania nowych, skutecznych metod leczenia tej jednostki chorobowej. Celem niniejszego przeglądu jest przedstawienie aktualnych informacji na temat epidemiologii, patogenyzy, obrazu klinicznego choroby oraz aktualnych metod leczenia twardziny układowej.

## Obecny stan wiedzy

### Patofizjologia SSc

Odpowiedź immunologiczna w SSc jest złożona i obejmuje zarówno odporność wrodzoną, jak i nabytą z przewagą cytokin Th2. Aktywowane komórki odpornościowe uwalniają cytokiny prozapalne i fibrogenne. Limfocyty B wydzielają autoprzeciwciała skierowane przeciwko antygenom jądrowym i kilku innym antygenom i mogą być zaangażowane w uszkodzenie tkanek. Cytokiny fibrogenne powodują aktywację rezydentnych fibroblastów. Mogą one również prowadzić do przekształcania (pre-)adipocytów, komórek śródbłonna i mezenchymalnych komórek macierzystych w miofibroblasty. Silnymi mediatorami profibrotycznymi są na przykład transformujący czynnik wzrostu- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) czy endotelina 1 (ET-1). Proces włóknienia w SSc charakteryzuje się postępującą akumulacją białek macierzy zewnątrzkomórkowej (ECM) wydzielanych przez miofibroblasty, takich jak kolageny, elastyna, glikozaminoglikany, tenascyna i izoformy fibronektyny w skórze i wielu narządach. Zwiększona sztywność jest sygnałem dla integryn prezentowanych na powierzchni miofibroblastów do indukcji szlaków sygnałowych przyczyniając się do dalszej aktywacji w mechanizmie "błędnego koła", którego skutkiem jest nadmierne odkładanie ECM i unikanie apoptozy. [6, 8]

## Objawy

Twardzina układowa manifestuje się pod postacią różnych objawów klinicznych. W niniejszej pracy przedstawimy obecny stan wiedzy na temat wybranych, głównych aspektów.

### Skóra

Objawy skórne mogą się zmieniać w trakcie przebiegu choroby. Początkowo dochodzi do obrzęku palców, a wczesna rozlana skórna twardzina układowa jest czasami mylona z zapaleniem stawów. Następnie skóra ulega postępującemu zwłóknieniu. W późniejszym okresie choroby skóra może zanikać i wyglądać względnie normalnie. Jednakże, u wielu pacjentów nadal będzie występować znaczna niepełnosprawność (np. z powodu przykurczów dłoni) pomimo poprawy stanu skóry. Inne objawy skórne obejmują teleangiektazje (rozszerzenie skórnych naczyń krwionośnych), które są łatwo zauważalnym objawem waskulopatii w twardzinie. Kalcynoza (podskórne i/lub śródskórne odkładanie wapnia) występuje u 20-40% pacjentów i często ma charakter subkliniczny. Wapnica jest łatwo widoczna na zwykłej radiografii, ale można ją również ocenić za pomocą innych technik obrazowania (np. tomografii komputerowej) [10]. W jej przebiegu może dojść do powstania łatwo nadkażających się owrzodzeń skóry, mogących powodować miejscowy ucisk. We wczesnej postaci rozlanej twardziny układowej obserwowany jest również znaczny świąd oraz powstają ogniska hipo- lub hiperpigmentacji skóry. Chociaż zajęcie skóry może wskazywać na chorobę, nie jest ono związane ze zwiększoną śmiertelnością [11,12]. Pomimo tego, stopień zajęcia skóry oraz znaczna dynamika objawów we wczesnym stadium choroby jest związana ze zwiększoną śmiertelnością i częstością zajęcia narządów wewnętrznych [13].

### Płuca i nadciśnienie płucne

Zwłóknienie płuc lub śródmiąższowa choroba płuc występuje u 80% pacjentów z twardziną układową, ale tylko u 25-30% dochodzi do rozwinięcia postępującej śródmiąższowej choroby płuc [14]. Śródmiąższowa choroba płuc jest wczesnym powikłaniem, stwierdzanym najczęściej w ciągu pierwszych 5 lat od momentu wystąpienia objawów, z tego powodu należy dążyć do jak najwcześniejszego stosowania badań przesiewowych. Konieczne jest przeprowadzenie tomografii komputerowej o wysokiej rozdzielczości w celu wczesnego rozpoznania śródmiąższowej choroby płuc [15-19], jednak nie jest ona wymagana w okresowych badaniach. Spirometria nie jest wystarczająco czuła ani specyficzna aby postawić diagnozę, jednakże przeprowadzana wraz z DLCO może być badaniem monitorującym przebieg choroby. Nadciśnienie tętnicze płucne dotyka około 15% chorych z twardziną uogólnioną [20], występując częściej u pacjentów z ograniczoną postacią choroby. Jest ono główną przyczyną śmierci u osób z SSc. Najczęstszym badaniem wykorzystywanym w celu rozpoznania nadciśnienia tętniczego płucnego jest echokardiografia przeklatkowa, jednak złotym standardem diagnostyki jest cewnikowanie prawych jam serca, co pozwala na odróżnienie nadciśnienia tętniczego płucnego od innych przyczyn nadciśnienia płucnego np. dysfunkcji skurczowej lub rozkurczowej.

### Przewód pokarmowy

W przebiegu twardziny układowej może dojść do zajęcia każdego odcinka przewodu pokarmowego, chociaż najczęściej zmiany chorobowe obejmują górny lub dolny odcinek [21]. Najczęściej dochodzi do wystąpienia refluksu żołądkowo-przełykowego, wzdęć, zaparć, biegunki, nietrzymania stolca. Poszerzenie naczyń włosowatych błony śluzowej przedodźwiernikowej części żołądka (tzw. Żołądek arbużowaty) jest ważnym i coraz częściej rozpoznawanym objawem ze strony przewodu pokarmowego, który powoduje niedokrwistość i prowadzi do niewydolności nerek [21]. Zmiany znajdujące się w przewodzie pokarmowym mogą prowadzić również do utraty masy ciała oraz niedoboru składników odżywczych. Może zaistnieć konieczność włączenia dodatkowego żywienia do- lub pozajelitowego.

### Twardzinowy przełom nerkowy

Charakteryzuje się on wystąpieniem mikroangiopatii zakrzepowej z nadciśnieniem tętniczym oraz postępującym ostrym uszkodzeniem nerek. Niektóre przypadki twardzinowego przełomu nerkowego mogą przebiegać z prawidłowym ciśnieniem tętniczym, najczęściej z powodu dysfunkcji lewej komory serca [22, 23]. Znacznie utrudnia to dobór odpowiedniego leczenia, ponieważ podstawową grupą leków stosowaną w przypadku twardzinowego przełomu nerkowego są inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACEI).

### Serce

Objawy sercowe wynikają najczęściej z zajęcia mikronaczyń. Do najczęstszych objawów można zaliczyć kardiomiopatie, zaburzenia przewodzenia, arytmie oraz obniżoną frakcję wyrzutową. Dysfunkcja lewej komory w przebiegu twardziny uogólnionej występuje w około 5,4% przypadków, zgodnie z kohortą EUSTAR [24]. Zaburzenie rozkurczu lewej komory może prowadzić do wystąpienia nadciśnienia tętniczego płucnego [25]. Według niektórych doniesień, zapalenie mięśnia sercowego jest dość często występującym powikłaniem choroby u pacjentów prezentujących objawy sercowe [26, 27]. W celu pełnej oceny mięśnia sercowego, układu bodźcoprzewodzącego z określeniem ryzyka sercowo-naczyniowego należy przeprowadzić 12-odprowadzeniowe EKG, 24-godzinne monitorowanie Holter-EKG, badanie echokardiograficzne z użyciem metody Dopplera oraz badanie peptydu natriuretycznego.

Podsumowując, ze względu na to, że jest to choroba wielonarządowa, twardzina układowa jest związana z dużą liczbą objawów. Klinicysta musi zebrać pełny wywiad, w tym (ale nie wyłącznie) cechy niedokrwienia palców lub innych obszarów położonych obwodowo (np. objaw Raynauda i owrzodzenia palców w wywiadzie) lub cechy reumatologiczne (np. obrzęk stawów, nadwrażliwość na światło) oraz wywiad dotyczący leków i ekspozycji na substancje szkodliwe (np. istotne narażenie na substancje chemiczne). Należy przeprowadzić pełne badanie fizykalne, w tym ocenę obecności i zakresu zgrubienia skóry, obwodowych zmian niedokrwienych (np.

blizn i owrzodzeń), innych objawów skórnych (np. kalcynozy i teleangiektazji) oraz objawów sercowo-naczyniowych i z układu oddechowego (np. objawów sugerujących śródmiąższową chorobę płuc i/lub nadciśnienie płucne) [28].

### Diagnostyka

Nie ma jednego testu diagnostycznego przeznaczonego dla twardziny układowej. Użytecznym narzędziem dla klinicystów są kryteria klasyfikacyjne Amerykańskiego Kolegium Reumatologicznego/ Europejskiej Ligi do Walki z Reumatyzmem z 2013 roku (Tab.1), jednak należy pamiętać, że nie są to kryteria diagnostyczne, a jedynie wskazówki ułatwiające stawianie rozpoznań klinicznych. [28] W związku z tym, diagnoza jest zwykle oparta na cechach klinicznych w korelacji z wynikami ukierunkowanych badań (np. przeciwciał związanych z twardziną układową i kapilaroskopii wału paznokciowego).

Tabela 1. Kryteria klasyfikacyjne twardziny układowej według ACR/EULAR 2013 [29]

| Kryterium   | Podpunkt  | Punktacja                           |
|---|---|-------------------------------------|
| Stwardnienie skóry palców obu rąk proksymalnie do stawów śródrečno-paliczkowych (kryterium wystarczające)   | -   | 9                                   |
| Stwardnienie skóry palców (liczy się tylko wyższy wynik)  | Obrzęk całych palców  | 2                                   |
|   | Sklerodaktylia  | 4                                   |
| Uszkodzenia opuszek palców (liczy się tylko wyższy wynik)   | Owrzodzenia opuszek palców  | 2                                   |
|   | Blizny na opuszkach palców  | 3                                   |
| Teleangiektazje   | -   | 2                                   |
| Nieprawidłowe naczynia włosowate wału paznokciowego typowe dla SSc  | -   | 2                                   |
| Nadciśnienie płucne i/lub śródmiąższowa choroba płuc (maksymalny wynik to 2)  | Nadciśnienie płucne   | 2                                   |
|   | Śródmiąższowa choroba płuc  | 2                                   |
| Objaw Raynauda  | -   | 3                                   |
| Autoprzeciwciała charakterystyczne dla SSc (maksymalny wynik to 3)  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antycentromerowe</li> <li>• Przeciwno topoizomerazie I (anty Scl 70)</li> <li>• Przeciwno RNA polimerazie III</li> </ul> | 3 (dowolne przeciwciało = 3 punkty) |
| Wymagany jest całkowity wynik $\geq 9$ punktów, aby pacjenci mogli zostać sklasyfikowani jako chorzy na twardzinę układową, po wykluczeniu zaburzeń układowych podobnych do SSc. [20] |   |                                     |

## Leczenie

Obecnie nie istnieje leczenie przyczynowe pozwalające na całkowite wyleczenie z twardziny układowej, jednak dostępny jest szeroki zakres skutecznych metod leczenia wielu powikłań narządowych tego schorzenia. [28] Ze względu na różnorodność manifestacji klinicznych twardziny układowej, nie można zastosować jednego algorytmu leczenia u wszystkich pacjentów, ponieważ każdy pacjent będzie miał unikalne potrzeby w trakcie trwania choroby. [29] Podstawą skutecznego leczenia jest przede wszystkim multidyscyplinarny zespół specjalistów kierowany przez reumatologa. Najlepsze wyniki osiągnięte są poprzez współpracę (np. naprzemienne wizyty) między specjalistą, a lokalną opieką ambulatoryjną. [28] Największe postępy w leczeniu dotyczą głównie zmian skórnych, śródmiąższowej choroby płuc, nadciśnienia płucnego, objawu Raynauda i owrzodzeń palców w przebiegu twardziny układowej. Jako terapia pierwszego rzutu w leczeniu rozlanej skórnej twardziny układowej oraz śródmiąższowej choroby płuc zastosowanie znalazł mykofenolan. W przypadkach odpornej na leczenie rozlanej skórnej twardziny układowej najczęściej stosuje się rytuksymab, cyklofosfamid i przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT), natomiast w śródmiąższowej chorobie płuc w przypadku nieskuteczności mykofenolanu stosuje się nintedanib, rytuksymab, cyklofosfamid i HSCT. Tocilizumab można rozważyć jako terapię pierwszego lub drugiego rzutu, gdy wczesnej śródmiąższowej chorobie płuc towarzyszą objawy aktywnego zapalenia ogólnoustrojowego. W leczeniu nadciśnienia płucnego w przebiegu SSc skuteczność wykazały sildenafil i tadalafil oraz bosentan i ambrisentan (w monoterapii lub w terapii skojarzonej) w pierwszej linii leczenia, natomiast w drugiej linii selexipag, riociguat i prostacyklina. Sildenafil, tadalafil oraz bosentan mogą być stosowane również jako terapia drugiego rzutu w przypadku objawu Raynauda i terapia pierwszego rzutu w przypadku owrzodzeń palców. W pierwszym rzucie leczenia objawu Raynauda i owrzodzeń palców zalecane są blokery kanału wapiowego, natomiast w przypadkach opornych na leczenie można rozważyć fluoksetynę i iloprost. [29] Mechanizm działania leków został przedstawiony w Tabeli 2. Należy pamiętać, że pacjenci z twardziną układową wymagają ścisłej kontroli klinicznej.

Tabela 2. Leki wykorzystywane w leczeniu wybranych powikłań narządowych twardziny układowej wraz z charakterystyką mechanizmu działania.

| Wybrane powikłania narządowe twardziny układowej | Lek  | Mechanizm działania  | Informacje dodatkowe   |
|--|--|--|--|
| Rozlana skórna twardzina układowa                | Mykofenolan  | hamowanie produkcji nukleotydów guanozynowych, upośledzanie proliferacji limfocytów T i limfocytów B [30]  | lepiej tolerowany niż cyklofosfamid [19], istotna poprawa w zakresie przewidywanego FVC%, zwłóknienia radiograficznego, duszności oraz stopnia stwardnienia skóry u pacjentów z twardziną układową związaną ze śródmiąższową chorobą płuc [19,31-33] |
|  | Cyklofosfamid  | modulowanie regulatorowe limfocyty T, pośrednio zmniejszanie wydzielania interferonu $\gamma$ i IL-12 [34] | korzyści w zakresie przewidywanego FVC%, zwłóknienia radiograficznego, jakości życia związanej ze zdrowiem i zwłóknienia skóry [35]; zwiększone ryzyko nowotworu złośliwego [36]   |
|  | Rytuksymab   | niszczenie obwodowych komórek B [37]   | lepiej tolerowany niż cyklofosfamid [38]; znacząca poprawa mRSS w porównaniu z placebo, korzystny wpływ na zmianę FVC% [39, 40]  |
|  | Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych | odtworzenie układu odpornościowego [29]  | większy spadek mRSS w porównaniu z terapią cyklofosfamidem [41]  |
| Śródmiąższowa                                    | Mykofenolan  | jw.  | jw.  |



|                                    |  |   |   |
|------------------------------------|--|---|---|
| choroba płuc                       | Cyklofosfamid  | jw.   | jw.   |
|                                    | Nintedanib   | hamowanie receptorów kinazy tyrozynowej [42]  | spowolnienie tempo spadku FVC w porównaniu z placebo [43]                               |
|                                    | Rytuksymab   | jw.   | jw.   |
|                                    | Tocilizumab  | blokowanie receptora IL-6 [29]  | stabilizacja przewidywanego FVC% [44]   |
|                                    | Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych | jw.   | jw.   |
| Nadciśnienie płucne                | Sildenafil/tadalafil                                 | wspomaganie rozszerzenie naczyń krwionośnych [29]   | poprawa w zakresie wydolności wysiłkowej, hemodynamiki i parametrów funkcjonalnych [29] |
|                                    | Bosentan/Ambrisentan                                 | hamowanie sygnalizacji receptorów endoteliny-A i endoteliny-B [29]  | poprawa w zakresie wydolności wysiłkowej, hemodynamiki i parametrów funkcjonalnych [29] |
|                                    | Selexipag  | rozszerzenie naczyń krwionośnych płuc [29]  | zmniejszenie liczby hospitalizacji i progresji choroby [29]                             |
|                                    | Riociguad  | rozszerzenie naczyń krwionośnych [29]   | poprawa w zakresie wydolności wysiłkowej, hemodynamiki i parametrów funkcjonalnych [29] |
|                                    | prostacykliny  | wspomaganie rozluźnienia mięśni gładkich, hamowanie agregacji płytek krwi i rozszerzania naczyń krwionośnych [29] | poprawa w zakresie wydolności wysiłkowej, hemodynamiki i parametrów funkcjonalnych [29] |
| Objaw Raynaud i owrzodzenia palców | Blokery kanału wapiowego                             | rozluźnienie mięśni gładkich naczyń krwionośnych i zmniejszenie ogólnoustrojowego                                 | -   |

|  |                      |  |     |
|--|----------------------|--|-----|
|  |                      | oporu naczyniowego [29]  |     |
|  | Fluoksetyna          | wspomaganie rozszerzania naczyń krwionośnych i zaburzenie agregacji płytek krwi [29] | -   |
|  | Sildenafil/tadalafil | jw.  | jw. |
|  | Bosentan             | jw.  | jw. |
|  | Iloprost             | promowanie rozszerzania naczyń krwionośnych [29]                                     | -   |

### Podsumowanie

Twardzina układowa to złożona choroba, która nadal stanowi wyzwanie dla współczesnej medycyny, pomimo stopniowego wyjaśniania jej patogenezy, poprawy możliwości leczenia oraz całkowitego przeżycia pacjentów. Nadal generuje wysokie koszty ekonomiczne, społeczne oraz jest przyczyną znacznego obniżenia jakości życia osób chorych. Potrzeba dalszych badań, aby w przyszłości pacjenci mieli dostęp do lepszych terapii skojarzonych, modyfikujących przebieg choroby oraz leczenia przyczynowego. Równie kluczową kwestią jest potrzeba opracowania wytycznych dotyczących praktyki klinicznej, które usystematyzowałyby i podniosły standardy opieki multidyscyplinarnej w różnych ośrodkach. Co więcej, wykrywanie choroby we wczesnych stadiach dałoby możliwość wprowadzania terapii zapobiegawczych.

### Author Contributions

Conceptualization, writing original draft preparation, writing review and editing, project administration – R.K., T. Ł., A.S., D.D., M.P.K. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

### Funding

This research received no external funding.

### Institutional Review Board Statement

Not applicable.

## Informed Consent Statement

Not applicable.

## Data Availability Statement

Not applicable.

## Conflicts of Interest

The author declares no conflict of interest.

## References

1. Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972–2002. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 940–44.
2. Elhai M, Meune C, Boubaya M, et al. Mapping and predicting mortality from systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 1897–905.
3. Watad A, Rosenberg V, Tiosano S, et al. Silicone breast implants and the risk of autoimmune/rheumatic disorders: a real-world analysis. *Int J Epidemiol*. 2018;47:1846–1854.
4. Gabrielli A, Avvedimento EV, Krieg T. Scleroderma. *N Engl J Med*. 2009;360:1989–2003.
5. Thoreau B, Chaigne B, Renaud A, Mouthon L. Treatment of systemic sclerosis. *Presse Med*. 2021 Apr;50(1):104088. doi: 10.1016/j.lpm.2021.104088. Epub 2021 Oct 28. PMID: 34718109.
6. Cutolo M, Sulli A, Smith V. Assessing microvascular changes in systemic sclerosis diagnosis and management. *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6:578–587.
7. Bhattacharyya S, Wei J, Varga J. Understanding fibrosis in systemic sclerosis: shifting paradigms, emerging opportunities. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8:42–54.
8. Rosendahl, A-H, Schönborn, K, Krieg, T. Pathophysiology of systemic sclerosis (scleroderma). *Kaohsiung J Med Sci*. 2022; 38: 187–195. <https://doi.org/10.1002/kjm2.12505>
9. Allcock RJ, Forrest I, Corris PA, Crook PR, Griffiths ID. A study of the prevalence of systemic sclerosis in northeast England. *Rheumatology*. 2004 Jan 27;43(5):596–602. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keh124>
10. Hughes M, Hodgson R, Harris J et al. Imaging calcinosis in patients with systemic sclerosis by radiography, computerised tomography and magnetic resonance imaging. *Semin Arthritis Rheum*. 2019 Mar;S0049-0172(18)30705-4. <https://doi.org/10.1016/j.Semarthrit.2019.03.001>

11. Racine M, Hudson M, Baron M, Nielson WR, and the Canadian Scleroderma Research Group. The impact of pain and itch on functioning and health-related quality of life in systemic sclerosis: an exploratory study. *J Pain Symptom Manage* 2016; 52: 43–53.
12. Razykov I, Levis B, Hudson M, Baron M, Thombs BD, and the Canadian Scleroderma Research Group. Prevalence and clinical correlates of pruritus in patients with systemic sclerosis: an updated analysis of 959 patients. *Rheumatology* 2013; 52: 2056–61.
13. Shand L, Lunt M, Nihtyanova S, et al. Relationship between change in skin score and disease outcome in diffuse cutaneous systemic sclerosis: application of a latent linear trajectory model. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 2422–31.
14. Khanna D, Nagaraja V, Tseng CH, et al. Predictors of lung function decline in scleroderma-related interstitial lung disease based on high-resolution computed tomography: implications for cohort enrichment in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease trials. *Arthritis Res Ther* 2015; 17: 372
15. Khanna D, Tseng CH, Farmani N, et al. Clinical course of lung physiology in patients with scleroderma and interstitial lung disease: analysis of the Scleroderma Lung Study Placebo Group. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 3078–85.
16. Goh NS, Desai SR, Veeraraghavan S, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 1248–54.
17. Goh NS, Desai SR, Anagnostopoulos C, et al. Increased epithelial permeability in pulmonary fibrosis in relation to disease progression. *Eur Respir J* 2011; 38: 184–90.
18. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al, and the Scleroderma Lung Study Research Group. Effects of 1-year treatment with cyclophosphamide on outcomes at 2 years in scleroderma lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 1026–34.
19. Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, et al, and the Scleroderma Lung Study II Investigators. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 708–19.
20. Nihtyanova SI, Schreiber BE, Ong VH, et al. Prediction of pulmonary complications and long-term survival in systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66: 1625–35.
21. Shreiner A, Murray C, Denton C, Khanna D. Gastrointestinal manifestations of systemic sclerosis. *J Scleroderma Relat Disord* 2016; 1: 247–56.
22. Penn H, Howie AJ, Kingdon EJ, et al. Scleroderma renal crisis: patient characteristics and long-term outcomes. *Q JM* 2007; 100: 485–94.
23. Guillevin L, Bérezné A, Seror R, et al. Scleroderma renal crisis: a retrospective multicentre study on 91 patients and 427 controls. *Rheumatology* 2012; 51: 460–67
24. Allanore Y, Meune C, Vonk MC, et al. Prevalence and factors associated with left ventricular dysfunction in the EULAR Scleroderma Trial and Research group (EUSTAR) database of patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:218–21.
25. Coghlan G. Does left heart disease cause most systemic sclerosis associated pulmonary hypertension? *Eur Respir J* 2013;42:888–90.
26. Pieroni M, De Santis M, Zizzo G, et al. Recognizing and treating myocarditis in recent-onset systemic sclerosis heart disease: potential utility of immunosuppressive therapy in cardiac damage progression. *Semin Arthritis Rheum* 2014;43:526–35.

27. Dinser R, Frerix M, Meier FMP, et al. Endocardial and myocardial involvement in systemic sclerosis – is there a relevant inflammatory component? *Joint Bone Spine Rev Rhum* 2013;80:320–3.
28. Hughes, M., & Herrick, A. L. (2019). Systemic sclerosis. *British Journal of Hospital Medicine*, 80(9), 530–536. doi:10.12968/hmed.2019.80.9.530
29. Volkman ER, Andréasson K, Smith V. Systemic sclerosis. *Lancet*. 2023 Jan 28;401(10373):304-318. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01692-0. Epub 2022 Nov 25. PMID: 36442487; PMCID: PMC9892343.
30. Allison AC, Eugui EM. Mycophenolate mofetil and its mechanisms of action. *Immunopharmacology* 2000; 47: 85–118.
31. Goldin JG, Kim GHJ, Tseng CH, et al. Longitudinal changes in quantitative interstitial lung disease on computed tomography after immunosuppression in the scleroderma lung study II. *Ann Am Thorac Soc* 2018; 15: 1286–95.
32. Volkman ER, Tashkin DP, LeClair H, et al. Treatment with mycophenolate and cyclophosphamide leads to clinically meaningful improvements in patient-reported outcomes in scleroderma lung disease: results of scleroderma lung study II. *ACR Open Rheumatol* 2020; 2: 362–70.
33. Namas R, Tashkin DP, Furst DE, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil and oral cyclophosphamide on skin thickness: post hoc analyses from two randomized placebo-controlled trials. *Arthritis Care Res* 2018; 70: 439–44.
34. Ahlmann M, Hempel G. The effect of cyclophosphamide on the immune system: implications for clinical cancer therapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 2016; 78: 661–71.
35. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med* 2006; 354: 2655–66.
36. Faurschou M, Mellekjaer L, Voss A, Keller KK, Hansen IT, Baslund B. Prolonged risk of specific malignancies following cyclophosphamide therapy among patients with granulomatosis with polyangiitis. *Rheumatology* 2015; 54: 1345–50.
37. Weiner GJ. Rituximab: mechanism of action. *Semin Hematol* 2010; 47: 115–23.
38. Maher TM, Tudor V, Saunders P, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for the treatment of connective tissue disease associated interstitial lung disease (RECITAL): a multi-centre randomized controlled trial. San Fransisco: ATS, 2022.
39. Ebata S, Yoshizaki A, Oba K, et al. Safety and efficacy of rituximab in systemic sclerosis (DESIREs): a double-blind, investigator-initiated, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Rheumatol* 2021; 3: e489–97.
40. Goswami RP, Ray A, Chatterjee M, Mukherjee A, Sircar G, Ghosh P. Rituximab in the treatment of systemic sclerosis-related interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology* 2021; 60: 557–67.
41. van Laar JM, Farge D, Sont JK, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation vs intravenous pulse cyclophosphamide in diffuse cutaneous systemic sclerosis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 311: 2490–8.
42. Wollin L, Wex E, Pautsch A, et al. Mode of action of nintedanib in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2015; 45: 1434–45.

43. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, et al. Nintedanib for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *N Engl J Med* 2019; 380: 2518–28.
44. Roofeh D, Lin CJF, Goldin J, et al. Tocilizumab prevents progression of early systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Arthritis Rheumatol* 2021; 73: 1301–10.